

Eduardo Argüelles *
Henrique Baptista e Silva **
Clara Weksler ***

ASPECTOS CLÍNICOS DA MIOCARDIOPATIA DIABÉTICA

Dez pacientes portadores de mellitus, com evidências de comprometimento miocárdio e coronárias prévias à cinecoronariografia, foram avaliados do ponto de vista clínico, eletrocardiográfico, radiológico e laboratorial, com objetivo de definir as características da enfermidade miocárdica, capazes de permitir o seu reconhecimento clínico. A miocardiopatia diabética caracteriza-se pela presença de angina de peito típica, taquicardia sinusal persistente, ausência de alteração do automatismo ventricular e distúrbios da condução pelo ramo esquerdo do feixe de His ou pelo seu fascículo anterior. Os autores concluem que a miocardiopatia que acomete os indivíduos diabéticos é uma entidade nosológica distinta e pode ser reconhecida por aspectos clínicos peculiares.

Apesar de registrar-se, desde 1972, a presença de enfermidade miocárdica própria em diabéticos, a existência de tal entidade nosológica (miocardiopatia diabética) só recentemente tem sido aceita¹, ainda com amplas reservas². O número de publicações ainda escasso sobre a matéria estimula a descrença, motivada pelo desconhecimento das características do quadro clínico e pelas dúvidas que ainda persistem quanto aos mecanismos patogênicos.

Rubler³ foi o primeiro a chamar a atenção para a presença de cardiomegalia e insuficiência cardíaca de origem desconhecida nas 4 autópsias de seus 27 pacientes com glomerulosclerose diabética, mas foram Hamby e Col⁴ que descreveram, de forma pioneira, algumas das características clínicas da miocardiopatia por eles observada em indivíduos diabéticos. Nesse trabalho, os autores citam a dor torácica e a dispnéia como as queixas mais comuns. A elevada frequência de diabetes mellitus (DM) entre portadores de miocardiopatia de origem indeterminada foi o principal elemento de suspeição da existência de uma verdadeira miocardiopatia diabética.

Apesar das várias evidências, a doença cardíaca que atinge indivíduos diabéticos continua sendo atribuída, como regra, principalmente à aterosclerose coronária, sabidamente prevalente na população diabética⁵. A

ocorrência de hipertensão arterial em diabéticos adultos é outra causa do desconhecimento, por longo período, de outros fenômenos capazes de originar angina de peito ou insuficiência cardíaca em portadores de DM. Finalmente, a superposição dos sintomas da doença obstrutiva, coronária com as queixas referidas pelos portadores de que Hamby denominou de miocardiopatia diabética torna, na prática, bastante difícil a caracterização clínica dessa última.

Este artigo apresenta os aspectos clínicos e evolutivos principais da miocardiopatia observada em 10 pacientes diabéticos com coronárias permeáveis à cinecoronariografia, sem qualquer outra condição mórbida perceptível capaz de provocar lesão miocárdica. O seu objetivo é divulgar alguns aspectos peculiares à miocardiopatia que acomete os indivíduos diabéticos, alertando para o reconhecimento desta nova entidade nosológica.

MATERIAL E MÉTODOS

De 1970 a 1981, acompanhamos 14 pacientes com DM primária e sinais clínicos evidentes de miocardiopatia não atribuível a alcoolismo, gestação, doença de Chagas, distúrbios tireóideos, enfermidades neurológicas degenerativas, doença do conectivo ou qualquer outra condição

Trabalho realizado na Disciplina de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, com patrocínio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

* Professor-Adjunto de Cardiologia da Faculdade de Medicina da U.F.R.J. Pesquisador do CNPq.

** Mestre em Cardiologia da Faculdade de Medicina da U.P.R.J.

*** Mestre em Cardiologia da Faculdade de Medicina da U.F.R.J. Cardiologista do Hospital de Cardiologia de Laranjeiras do INAMPS (Rio de Janeiro).

capaz de provocar comprometimentomiocárdico. Em 2 casos, um teste de tolerância anormal à glicose precedeu, de anos, a instalação da hiperglicemia de jejum. Em apenas 1 paciente, houve referência a internações por elevação da glicemia acima de 300 mg/100 ml, sendo necessário o uso da insulina. Em todos os outros a glicemia inicial oscilou entre 150 e 200 mg/100 ml, sendo eventuais os níveis superiores a 200 mg/100ml após o início do tratamento. A maioria dos enfermos necessitou usar doses baixas de hipoglicemiante oral ou apenas dieta para a normalização da glicemia. Em nenhum caso se observaram complicações supurativas, oculares ou periféricas do DM. Afóra a albuminúria, presente em vários casos, não se encontraram outros indícios de glomerulosclerose diabética.

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica habitual, eletrocardiograma convencional em repouso, radiografia de tórax nas projeções pósterio-anterior e perfil esquerdo (com esôfago contrastado), dosagem da glicemia (em jejum), da uréia, da creatinina, determinação do lipidograma (incluindo lipídios totais, colesterol, triglicerídeos e eletroforese de lipoproteínas em acetato de celulose) e exame padrão de urina com dosagem da albuminúria de 24 horas.

A cinecoronariografia foi realizada em 12 pacientes, com objetivo de afastar doença obstrutiva coronária. Dois pacientes recusaram o exame. Em outros 2, foram observadas lesões obstrutivas da macrocirculação. Coronária. Estes 4 enfermos, foram excluídos. Os 10 pacientes selecionados foram submetidos à biópsia de pele e/ou de gengiva, à angiografia fluoresceínica e ao bloqueio parassimpático com atropina.

Cinco pacientes eram do sexo masculino. A idade variou entre 39 e 65 anos (média 53 anos). Nove eram da raça branca e 1, da negra.

RESULTADOS

A insuficiência cardíaca congestiva esteve presente em 5 pacientes, 4 deles com sinais e sintomas crônicos da variável congestão pulmonar e periférica, apesar do uso de digitálicos. Dos 4 que evidenciaram sintomas isolados de insuficiência ventricular esquerda (em todos houve remissão das queixas com o uso da medicação apropriada), apenas 1 faleceu após 6 anos de evolução em insuficiência cardíaca congestiva crônica, e 2 não voltaram para controle.

A angina de peito compareceu nos 10 pacientes. A dor retroesternal apresentou comportamento típico, com imediata resposta aos vasodilatadores de ação rápida e constituiu o sintoma inicial. Em 3 pacientes as queixas atribuíveis à insuficiência cardíaca passaram a ser predominantes ou isoladas, mas em 4 a angina de peito persistiu de forma estável. Em 3 indivíduos, a dor constituiu sintoma exuberante, impondo internação, pela intensidade e duração, acompanhando-se de STT e elevação das taxas de enzimas. Nenhum sofreu infarto do miocárdio.

O tempo e o modo pelo qual o DM chegou ao conhecimento do paciente foram muito variáveis.

Taquicardia persistente esteve presente em mais da metade dos pacientes em ritmo sinusal, mesmo sob o uso

de digitálicos. Três dos 5 pacientes com taquicardia persistente evoluíram com sinais de insuficiência cardíaca congestiva crônica, ainda que tolerando o regime de ambulatorio por períodos prolongados. Apesar de manter-se elevada, a frequência cardíaca tendeu a reduzir-se ao longo dos anos. Dos 2 pacientes em fibrilação atrial, um evoluiu com frequência ventricular elevada, apesar do uso de digital. Foram percebidas algumas extra-sístoles em 2 pacientes durante os períodos críticos da evolução.

Dois pacientes apresentaram moderada hipertensão arterial diastólica, observando-se resposta satisfatória com o uso de diurético e alfametildopa.

O exame físico revelou em 7 indivíduos crescimento de ambos os ventrículos, enquanto nos outros 3, somente do ventrículo esquerdo. Entre os últimos, estava o único paciente sem sintomas congestivos. Em apenas 2 casos, constatou-se onda pré-sistólica palpável em decúbito lateral esquerdo. O fechamento da valva pulmonar não foi palpável mesmo nos enfermos em insuficiência cardíaca crônica com sinais radiológicos de discreta ou moderada inversão do padrão vascular pulmonar. Em 2 pacientes, no entanto, uma ampla expansão sistólica, notada pouco abaixo do foco pulmonar, foi atribuída a uma forma discinética de mobilidade do ventrículo direito crescido.

A 1.^a bulha era hipofonética em 8 casos. A 4.^a bulha foi ouvida em todos os pacientes em ritmo sinusal. A 3.^a bulha, persistente após o uso de medicação cardiotônica e diurética, foi auscultada em 6.

Dois pacientes em insuficiência cardíaca congestiva crônica apresentaram sopro holossistólico na ponta, pouco intenso, com acentuação telessistólica, audível nos períodos de descompensação clínica, desaparecendo com o tratamento, em regime de internação.

Em 7 pacientes, o eletrocardiograma revelou bloqueio de 2.^o e 3.^o grau do ramo esquerdo do feixe de His. Em 1, observou-se hemibloqueio anterior. Nos 2 casos sem distúrbio da condução pelo ramo esquerdo ou seu fascículo anterior havia sinais de sobrecarga do ventrículo esquerdo, baixa voltagem periférica e fibrose meso-septal.

Apenas 2 pacientes exibiram extra sístoles ventriculares, quando em franca insuficiência cardíaca. Oito mantiveram ritmo sinusal, durante o período de observação e, em 2, havia fibrilação atrial crônica. Em 2 casos, a área cardíaca era inicialmente normal, a despeito da disfunção sintomática do ventrículo esquerdo e de bulhas patológicas. Nesses, como em outros, a área cardíaca aumentou durante evolução.

Dos 5 pacientes em insuficiência cardíaca congestiva, 3 mostraram crescimento acentuado da área cardíaca a expensas das quatro câmaras. O crescimento das 4 câmaras existia também em 3 outros pacientes com insuficiência ventricular esquerda isolada.

Dilatação das veias pulmonares apicais foi visibilizada na maioria dos pacientes, mas a inversão do padrão vascular pulmonar, em apenas 3.

Em 2, havia tortuosidade distal, nas artérias coronárias e, em 1, observou-se moderado alongamento e afilamento dos vasos coronários.

A glicemia de jejum variou entre 115 e 300 mg/100ml (média 182mg/100ml).

Sete pacientes apresentaram aumento dos lipídios totais, dos triglicerídeos e das pré betalipoproteínas. O colesterol total mostrou-se elevado, em 1 dos 7 acima citados e em 1 outro com restante do lipidograma normal. Em apenas 1 paciente, o lipidograma mostrou-se inteiramente normal.

Em 4 pacientes, não havia albuminúria; em 1, ocorreu albuminúria discreta; em 3, moderada e, em 2, acentuada. Piúria discreta e hematúria microscópica foram eventuais, enquanto que cilindrúria hialina e granulosa foi observada em 4 casos. Em nenhum dos pacientes, havia retenção anormal das escórias protéicas.

COMENTÁRIOS

A suspeita de que a miocardiopatia observada em diabéticos resultasse de doença obstrutiva da macrocirculação coronária não foi confirmada⁴⁶⁷, estando aberta a discussão sobre os mecanismos íntimos implicados.

Além da óbvia relação com o distúrbio metabólico que a origina, a miocardiopatia diabética deve acometer, predominantemente, indivíduos da raça branca, entre 40 e 65 anos de idade. Na série de Hamby⁴, mais de 80% dos pacientes apresentavam idades entre 40 e 60 anos, na época do diagnóstico, como se observou em nossos pacientes. A idade média do grupo estudado por Hamby, no entanto, era 43 anos, bastante inferior à observada em nossos próprios pacientes, porque 2 enfermos eram muito jovens (19 e 28 anos).

A duração prévia do DM só pôde ser conhecida em poucos casos de nossa série, sendo o diagnóstico do miocardiopatia várias vezes contemporâneo com o do distúrbio metabólico. Isso impede a avaliação de tempo necessário até que se desenvolva a complicação miocárdica. Vários indivíduos, da série de Hamby, com um curto tempo de evolução do DM (um de apenas 19 anos) e, os 2 pacientes de nossa série cuja miocardiopatia precedeu o diagnóstico do DM sugerem que não é necessário um longo tempo para que se estabeleça a miocardiopatia.

A importância dos níveis da glicemia de jejum e da resposta à terapêutica hipoglicemiante no aparecimento das complicações miocárdicas e microvasculares parece ser relativa. Assim, apenas 3 de nossos pacientes apresentavam níveis iniciais superiores a 200 mg/100ml e, destes, apenas 1 necessitou de insulino-terapia para o controle da hiperglicemia. Apesar de tal paciente ser aquele que exteriorizou mais precocemente a enfermidade miocárdica, não parece haver relação entre os níveis de glicemia, e o aparecimento de doença microvascular e miocárdica. Em nossa opinião, a exuberância da doença clínica, a sua maior precocidade e os níveis elevados da glicemia, expressariam, apenas, a maior importância e complexidade do distúrbio genético.

Admite-se que a microangiopatia diabética possa preceder as anormalidades da tolerância aos carboidratos e é possível que ela seja a expressão primária da doença diabética^{8,9}. Conquanto a microangiopatia predomine em indivíduos com DM de longa duração, parece não existir relação com a gravidade do distúrbio metabólico avaliada pela glicemia de jejum^{10,11}.

Não houve predomínio de um sexo em nossa série mas, no grupo de Hamby, 11 dos 16 eram do sexo masculino, em contraste com o observado por Senevirate¹².

Em nossas observações surpreendeu a elevada prevalência de coronárias pérvias em portadores de angina de peito típica. Inicialmente, em alguns, a única suspeita foi a doença obstrutiva ateromatosa da macrocirculação coronária.

A angina de peito observada em nossos pacientes é indistinguível da dos pacientes com doença obstrutiva quanto à localização, caráter, duração e intensidade da dor. A resposta aos vasodilatadores de ação rápida é semelhante. A peculiaridade da angina de peito dos pacientes com DM é a franca variação evolutiva na frequência e na importância da dor. Assim, enquanto 4 pacientes evoluíam com quadro de angina estável 3 praticamente não mais se queixaram do sintoma (à medida que predominaram as queixas ligadas à congestão visceral), enquanto, nos outros 3, a angina foi sintoma predominante, com episódios repetidos de dor intensa e prolongada, associada a distúrbio agudo da repolarização ventricular.

A presença de angina de peito típica, como sintoma freqüente e/ou exuberante, não constado relato dos autores que se ocuparam da miocardiopatia diabética^{1,2,4}. EM um deles⁴, assinalam a possibilidade da angina típica preceder (como em alguns de nossos casos) os sinais clínicos que caracterizam o envolvimento miocárdico. Mesmo nesse artigo⁴, os autores sem dar ênfase à angina de peito típica, relatam dor torácica em 8 dos 16 pacientes estudados.

A razão pela qual pacientes com macrocirculação coronária pérvia referem angina de peito é, ainda, uma incógnita. Ledet¹³, em trabalho recente, demonstrou lesões em arteríolas coronárias com diâmetro superior a 15/20 μ : aumento do número de células na túnica média e da quantidade de tecido conectivo perivascular. Concluiu que a miocardiopatia observada no DM seria e específica e originada por uma peculiar arteriopatologia, negando a existência de espessamento da parede capilar.

Alguns indivíduos com miocardiopatia diabética podem ter doença obstrutiva ateromatosa da macrocirculação coronária. Dois dos 12 pacientes submetidos à cinecoronariografia apresentavam aterosclerose coronária. Um deles, necessitou de revascularização com ponte de safena. Nesses pacientes, não se pode descartar alterações vasculares da microcirculação coronária: nossos 2 pacientes com aterosclerose coronária exibiam microangiopatia diabética na biópsia de pele e um quadro clínico superponível ao dos demais enfermos.

A manifestação da disfunção ventricular nos portadores de miocardiopatia diabética varia desde a insuficiência cardíaca congestiva grave até sintomas isolados de congestão pul-

monar ao esforço. Alguns de nossos pacientes procuraram, de início, atendimento médico única ou predominantemente para alívio dos sintomas congestivos, sendo a angina inexpressiva ou inexistente. O aumento do coração é amplamente variável: cardiomegalia acentuada ou, em pacientes com insuficiência ventricular esquerda apenas durante o esforço, bastante discreta.

A evolução clínica e a resposta terapêutica dos fenômenos congestivos secundários à disfunção ventricular parecem ser bastante variáveis, como em outras formas de envolvimento miocárdico. Em alguns dos pacientes estudados, a desproporção entre as queixas e os sinais objetivos iniciais de congestão pulmonar e o tamanho da área cardíaca, sugere que a redução da complacência miocárdica possa ser um distúrbio precoce na disfunção ventricular.

A enfermidade pode adotar características evolutivas graves e demonstrar refratariedade parcial aos esquemas terapêuticos mais vigorosos. Quatro dos 5 indivíduos, com o quadro clínico de insuficiência cardíaca congestiva apresentaram resposta apenas moderada à medicação cardiotônica e diurética, permanecendo com nítida restrição aos esforços físicos habituais, acentuado crescimento biventricular e hepatomegalia.

Regam e col.¹⁴, provocando diabetes experimental em cães, registraram acúmulo de glicoproteínas no interstício do miocárdio e ausência de alterações coronárias. Atribuíram à doença intersticial a responsabilidade pela hipocomplacência e a disfunção miocárdica observadas nos animais estudados. Os mesmos autores demonstraram que pacientes diabéticos com insuficiência ventricular, inferindo que o distúrbio hemodinâmico poderia ser provocado pelo depósito anormal de glicoproteínas. Tal convicção foi reforçada porque somente 1 de 10 diabéticos mortos em insuficiência cardíaca e submetidos à autópsia apresentava estreitamento importante dos vasos extra ou intramurais. Todos, no entanto, exibiam acúmulo disseminado de material PAS positivo no interstício, do ventrículo esquerdo, fibrose intersticial e moderada hipertrofia.

Em publicação posterior, Regam⁶, estudando outros 9 diabéticos (dos quais 6 morreram em insuficiência cardíaca congestiva), evidenciou expressivo acúmulo de material PAS positivo no interstício miocárdico, confirmando, assim, seus achados anteriores. Oito dos 9 pacientes demonstravam fibrose intersticial e 3 exibiam extensa cicatriz na parede livre do ventrículo esquerdo. Os grandes troncos coronários estavam permeáveis e, a despeito do espessamento parietal dos pequenos vasos intramurais em 6 dos 9 pacientes, não se pôde evidenciar estreitamento da luz em nenhum caso.

As possíveis relações, em nossa série, entre a taquicardia sinusal persistente e a denervação parassimpática e entre essa e a presença de insuficiência cardíaca congestiva acham-se, ainda, em fase de avaliação. Parece, no entanto, não haver estreita relação entre a taquicardia persistente e a presença de insuficiência cardíaca congestiva, já que 2 dos 5 diabéticos com

taquicardia persistente não evoluíram com insuficiência cardíaca congestiva. Um deles foi o único que não apresentou evidências de alteração manifesta da função ventricular.

A microangiopatia diabética talvez seja o traço comum entre a miocardiopatia e a nefropatia diabética, entretanto, não se pode comprovar a presença dessa última nos pacientes estudados, ainda que, em vários, se constatasse albuminúria e, em alguns, cilindrúria. A perda urinária de albumina, em 24 horas variou entre limites estreitos, não foi observada retenção nitrogenada nem síndrome nefrótica e cifras anormais de pressão diastólica só foram surpreendidas em 2 pacientes. A despeito disso, não se pode descartar a existência de nefropatia diabética, já que não foi efetuada a biópsia renal. No entanto, torna-se claro que a miocardiopatia diabética não é uma complicação apenas dos casos de DM que evoluem com a glomerulosclerose de Kimmestiel-Wilson.

A elevada frequência do bloqueio do ramo esquerdo e do hemibloqueio anterior esquerdo em indivíduos diabéticos vem chamando a nossa atenção há longo tempo e foi objeto de comunicação¹⁵. O trabalho de D'Angelo e col.¹⁶, também demonstrou a alta frequência do bloqueio do ramo esquerdo em portadores de DM sem sintomas clínicos de insuficiência coronária.

É possível que o bloqueio do ramo esquerdo do feixe de His possa ser atribuído à fibrose registrada nos estudos histológicos do miocárdio de indivíduos diabéticos⁶. Em nosso material, no entanto, o bloqueio do ramo esquerdo não teve relação estrita com a gravidade do envolvimento miocárdico, tendo sido observado tanto em enfermos com angina de peito isolada e discreto aumento da área cardíaca como em pacientes com grave disfunção miocárdica e insuficiência cardíaca congestiva. Aliás, é grande a frequência do bloqueio do ramo esquerdo na população diabética oligossintomática ou assintomática.

A hipertrigliceridemia e a elevação das pré-beta-lipoproteínas são achados associados com a doença coronária prematura. Tais distúrbios são, por outro lado, encontrados em cerca de 30% dos diabéticos declarados ou latentes¹⁷.

Os triglicerídios atingem níveis comumente mais elevados nos diabéticos sem coronárias púrvias, o que seria mais um indício da importância da dislipidemia na gênese da doença vascular. Em um grupo de diabéticos de 39 a 59 anos, Santen, Willis e Fajans¹⁸ encontraram aumento dos triglicerídios em 50% dos que apresentavam aterosclerose coronária significativa, mas em somente 15% dos que não tinham a complicação vascular. No mesmo estudo, demonstrou-se que a hipercolesterolemia e/ou a hipertrigliceridemia ocorreram em 62% dos pacientes com DM e aterosclerose e em apenas 27% dos enfermos com DM sem aterosclerose coronária demonstrável.

Em nossa série, foi elevada a frequência de hiperlipidemia, hipertrigliceridemia e hiperprebetalipoproteinemia em ausência de aterosclerose coronariana, o que destoa dos achados de outros autores^{18,19}. A razão pela qual reconhecidos fatores de risco não se associaram com aterosclerose coronária não pode ser esclarecida com nossos atuais conhecimentos.

Sejam quais forem seus mecanismos, parece clara a necessidade de reconhecer-se a miocardiopatia diabética como uma entidade nosológica distinta, com alguns aspectos peculiares que facilitam o seu reconhecimento clínico.

SUMMARY

Ten patients with diabetes mellitus, clinical signs of cardiomyopathy and widely patent coronary arteries in selective coronary angiograms were examined serially during a eleven year period. Work up of all patients included history, physical examination, serial conventional electrocardiograms, cardiac roentgenographic studies with barium swallow and laboratory studies including serial dosages of glucose, serum cholesterol, triglycerides, lipoproteins, blood urea nitrogen and routine urine examination with 24 hour dosage of albuminuria.

This article presents the principal distinctive aspect of the cardiomyopathy that coexists with diabetes mellitus and discusses the possibility of its clinical recognition.

Besides the subjacent metabolic disturbance, diabetic cardiomyopathy is characterized by the presence of typical angina, normal large coronary arteries, persistent tachycardia, normal ventricular automatism and complete left bundle branch block or hemi-anterior left block.

The authors conclude that diabetic cardiomyopathy is a distinct nosologic entity that may be recognized, in clinical ground, by its peculiar aspects.

REFERÊNCIAS

1. Wenger, K. N. Myocardial involvement in systemic disease. In Hurst, J. W.; Logue, R. B.; Schlant, R.; Wenger, K. N. *The Heart*. 4 ed. McGraw-Hill, New York, 1978. p. 1590.
2. Page, M. M.; Watkins, P. J. The heart in diabetes: autonomic neuropathy and cardiomyopathy. *Clin. Endocrinol Metabol.* 6: 377, 1977.
3. Rubler, S. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 30: 596, 1972.
4. Hamby, I. R.; Zoneraich, S.; Sherman, L. Diabetic cardiomyopathy. *JAMA* 229: 1749, 1974.
5. Bradley, R. F. Cardiovascular disease. In Marble, A.; White, P.; Bradley, R. F.; Krall, L. P. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 11 Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1971.
6. Regan, T. J. Cardiomyopathy and regional scar in diabetes mellitus. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 88: 217, 1975.
7. Pearce, M. B.; Bullock R. T.; Kizziar, J. C. Myocardial small vessel disease in patients with diabetes mellitus. *Circulation*, 48 (suppl. 4): 6, 1973.
8. Cairns, R. J. Metabolic and nutritional disorders. In Rood, A. and Others. *Textbook of Dermatology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1972. p. 1867
9. Ellenberg, M. - Diabetic complications without manifest diabetes. *JAMA* 183: 926, 1963.
10. McMillan, D. E.; Breithaupt, D. L.; Rosenan, W.; Lee, J. C.; Forsham, P. H. Forearm skin capillaries of diabetic, potential diabetic and nondiabetic subjects *Diabetes*, 15: 251, 1966.
11. McMillan, D. E. Deterioration of the microcirculation in diabetes. *Diabetes*, 24: 944, 1975.
12. Senevirate, B. I. B. Diabetic cardiomyopathy: the preclinical fase. *Br. Med. J.* 1, 1444, 1977.
13. Ledet, T. Diabetic cardiopathy. *Acta. Path Microbiol. Scand. Sect. A.* 84: 421, 1976.
14. Regan, T. J.; Jeferi, G. A.; Ahmed, S. S.; Levinson, G. E.; Oldewurtel, H. A.; Lyons, M. U. - Cardiomyopathy in diabetes mellitus. *Circulation*, 50 (Suppl. III), 129, 1974.
15. Arguelles, E. Diagnóstico das miocardiopatias primárias. Simpósio, XXIX Congresso Brasileiro de Cardiologia, Ceará, 1973.
16. D'Angelo, R. J.; Sitmahalaksami, K.; Biddichandani, M. Left bundle branch block and diabetes mellitus, *NY State J. Med.* 911, 1977.
17. Albrink, M. J.; Lavietes P. H.; Man, E. B. Vascular disease and serum lipids in diabetes mellitus. *Ann. Int. Med.* 58: 305, 1963.
18. Santen, R. J.; Willis, P. W.; M.; Fajans, S. S. Atherosclerosis in diabetes mellitus. Correlation with serum lipid levels adiposity and serum insulin levels. *Arch. Inter. Med.* 130: 833, 1972.
19. Glueck, C. J.; Levy, R. I.; Fredrickson, D. S. Immunoreactive insulin, glucose tolerance and carbohydrate inductility in types II, III, IV and V hiperlipoproteinemia *Diabetes*, 18: 739, 1969.