

ASPECTOS MICROVASCULARES DA MIOCARDIOPATIA DIABÉTICA

EDUARDO ARGÜELLES, HENRIQUE BAPTISTA E SILVA **, ANTONIO MARQUES ***

Seis pacientes diabéticos e quatro com curva anormal de tolerância à glicose, todos com o quadro clínico de miocardiopatia diabética, foram submetidos à biopsia de pele, objetivando o estudo da microcirculação em território cutâneo. Os quatro pacientes com curva anormal de tolerância à glicose desenvolveram hiperglicemia de jejum no decorrer dos três primeiros anos que se seguiram à biopsia de pele. Em nenhum caso havia evidências clínicas de neuropatia ou nefropatia diabética e em apenas um demonstrou-se alguns microaneurismas pela fundoscopia convencional. Nos dez casos, a biopsia cutânea revelou as alterações típicas da microangiopatia diabética, tais como espessamento laminar e concêntrico da parede dos pequenos vasos e deposição associada de grânulos de material PAS positivo. Dos resultados obtidos, os autores retiraram as seguintes conclusões: 1) a microangiopatia diabética, em território cutâneo, constitui parte integrante da síndrome clínico-patológica da miocardiopatia diabética, ou seja, o paciente com miocardiopatia diabética é um diabético com doença microvascular; 2) o aspecto da microangiopatia observada na biopsia cutânea se superpõe ao aspecto descrito; previamente, em estudos de necropsia, na microcirculação coronária de indivíduos com miocardiopatia diabética; 3) considerando as correlações conhecidas entre a presença de microangiopatia em território cutâneo e muscular e a neuropatia, a nefropatia e a retinopatia diabéticas, pode-se admitir que, em portadores de miocardiopatia diabética, a microangiopatia em território cutâneo constituía a expressão mais acessível de alterações semelhantes ao nível da microcirculação coronária, 4) a microangiopatia e a miocardiopatia diabéticas podem instalar-se de forma precoce, precedendo o aparecimento da hiperglicemia de jejum. Em miocardiopatas com curva anormal de tolerância à glicose, a demonstração de microangiopatia diabética na biopsia cutânea pode sugerir a presença de miocardiopatia diabética.

Apesar de reconhecida como entidade nosológica distinta ¹, com um quadro sindrômico, capaz de permitir o seu reconhecimento clínico ², a miocardiopatia que acomete indivíduos diabéticos, com coronárias pérvias à cineangiocoronariografia, não tem ainda patogenia definitivamente estabelecida. Várias são as sugestões que apontam as lesões microvasculares como as responsáveis pela miocardiopatia diabética ¹⁻³⁻⁵. Na prática, porém, toma-se difícil caracterizar a existência da microangiopatia coronária em diabéticos com disfunção miocárdica, em razão da impossibilidade de obterem-se fragmentos viáveis do miocárdio sem os inconvenientes da toracotomia ou os riscos das técnicas fechadas. Sabe-se, por outro lado, que alterações dos pequenos vasos cutâneos são observadas com muito

maior frequência entre os diabéticos portadores de retinopatia, nefropatia e neuropatia do que entre os diabéticos sem tais complicações ⁶, admitindo-se que as alterações da microcirculação, demonstradas nas biopsias de pele, músculo e gengiva, constituam a expressão mais acessível das lesões microvasculares que acometem os órgãos internos, os nervos periféricos e a retina.

Levando em conta tais premissas, procedeu-se o presente estudo prospectivo, com o objetivo de avaliar, em portadores de miocardiopatia diabética e sem evidências clínicas de nefropatia ou neuropatia periférica, a incidência de alterações de microcirculação o em território cutâneo e a similitude dos padrões morfológicos obtidos com aqueles previamente

Trabalho realizado nos Ser de Cardiologia e Anatomia Patológica do Hospital Universitário da UFRJ

* Professor-Adjunto e Livre-Docente de Cardiologia da Faculdade de Medicina da UFRJ. Pesquisador do CNPq.

** Mastro em Cardiologia da Faculdade de Medicina da UFRJ.

*** Professor-Adjunto e Livre-Docente de Dermatologia da Faculdade de Medicina da UFRJ.

descritos na microcirculação coronária de indivíduos diabéticos^{1,3,7,8}.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram submetidos à biopsia cutânea dez pacientes, 5 de cada sexo, idades entre 39 e 65 anos (média 53), nove da raça branca e um da raça negra, portadores de miocardiopatia diabética, caracterizados por: taquicardia sinusal persistente, insuficiência cardíaca esquerda ou global, angina do peito típica com coronárias pÉrvias à cinecoronariografia, ausência de alteração do automatismo ventricular e distúrbios da condução pelo ramo esquerdo do feixe de His ou pelo seu fascículo anterior². Seis indivíduos normais ou levemente hipertensos foram também submetidos à biopsia cutânea e constituíram o grupo controle. As biopsias foram efetuadas na região pré-tibial, colhido o material com "punch" 4 num e fixado em formol a 10%. Foram realizados cortes seriados de 5 micra, corados pelas técnicas de hematoxilina-eosina e PAS⁹. A miocardiopatia foi caracterizada pelos critérios clínicos convencionais², sendo confirmada sua presença pelo eletrocardiograma em repouso, estudo radiológico do coração, ecocardiograma uni e bidimensional e cineventriculografia esquerda. Foram eliminadas como possíveis causas da miocardiopatia o alcoolismo crônico, a gestação recente, a doença de Chagas, os distúrbios tireoideanos, as doenças neurológicas degenerativas e as enfermidades do tecido conjuntivo. A doença obstrutiva coronária foi afastada pelo estudo cinecoronariográfico prévio. Em todos os casos realizaram-se dosagens seriadas de glicose, uréia e creatinina no sangue periférico, além da determinação da albuminúria de 24 horas. Todos os pacientes foram submetidos à fundoscopia convencional e a exame clínico, inclusive neurológico. Seis pacientes apresentavam hiperglicemia de jejum desde o início do tratamento, enquanto que os outros quatro demonstravam, inicialmente, apenas curva glicêmica anormal, evoluindo, posteriormente, para níveis elevados de glicemia de jejum. Em nove pacientes, os níveis anormais da glicemia, de jejum oscilaram entre 150 e 250 mg%, enquanto que, em um, taxas superiores a 300 mg% foram observadas, inclusive após a utilização de insulina. Nenhum paciente apresentava sinais de síndrome nefrótica, retenção de escórias ou albuminúria superior a 150 mg/24h. Sinais clínicos de neuropatia periférica estiveram ausentes, não tendo também sido demonstrados hemorragias ou exsudatos no fundo de olho. Em apenas um paciente, o que cursou com os níveis mais elevados de glicemia de jejum, constatou-se a presença de raros microaneurismas à fundoscopia convencional. Em todos os casos, havia sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, congestiva, ou insuficiência ventricular esquerda isolada, além de angina de peito típica com coronárias pÉrvias ao exame radiológico. Em seis casos, demonstrou-se bloqueio completo do ramo esquerdo do feixe de His e, em dois, hemibloqueio anterior esquerdo.

RESULTADOS

Os dados propiciados pela biopsia cutânea foram os seguintes:

Caso 1 - Aumento da melamina na camada basal da epiderme. Derme superior com capilares de parede espessada e proliferação de células endoteliais. Hipertrofia das fibras colágenas, edema intersticial e espessamento laminar e concêntrico das paredes dos vasos de pequeno calibre. Grânulos de material PAS positivo na parede vascular (fig. 1).

Caso 2 - Epiderme atrófica e retificada. Presença na derme superior de vasos de pequeno calibre com luz semiocluída, com proliferação endotelial e espessamento lamelar e concêntrico da parede. Presença de material PAS positivo na parede vascular (fig. 2).

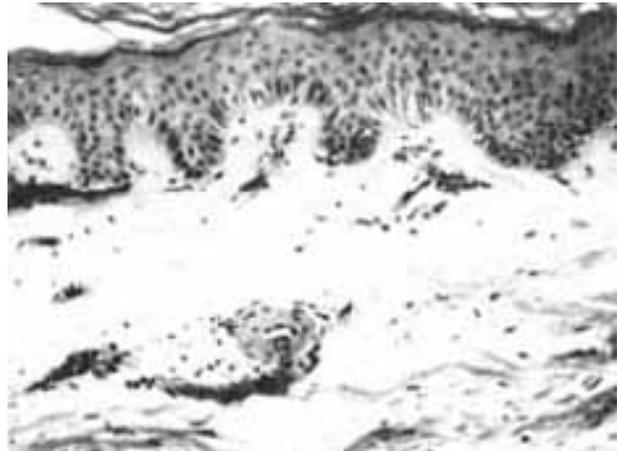


Fig.1 - Aumento da melamina na camada basal da epiderme. Derme superior com a arteriola apresentando espessamento parietal e proliferação de células endoteliais (H.E x 250).

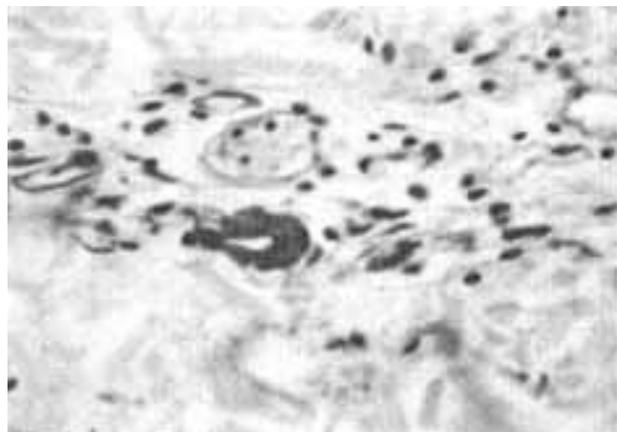


Fig.2 - Arteriola de parede espessada, semi-oclusão do lúmen e depósito de material PAS positivo na parede vascular. (PAS x 250).

Caso 3 - Hiperceratose e atrofia do epitélio. Proliferação das células endoteliais e espessamento lamelar e concêntrico da parede dos vasos de pequeno calibre. Vênulas com edema das células endoteliais e grânulos de material PAS positivo na parede vascular (fig. 3 e 4).

Caso 4 - Atrofia do epitélio. Infiltrado linfocitário na derme, com presença de macrófagos carregados de pigmento acastanhado em torno dos vasos. Degeneração das fibras da parede vascular. Espessamento lamelar e concêntrico e presença de material PAS positivo na parede dos pequenos vasos (fig.5).

Caso 5 - Hiperkeratose da epiderme e retificação das cristas epidérmicas. Na derme superior, espessamento concêntrico e presença de grânulos PAS positivos na parede dos vasos de pequeno calibre.

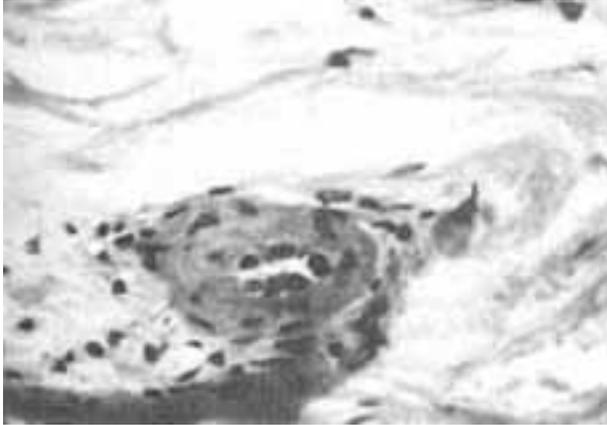


Fig.3 - Arteríola de pequeno calibre proliferação de células endoteliais e espessamento lamelar concêntrico da parede (PAS x 250).



Fig.4 - Vênula com edema das células e grânulos parietais de material PAS positivo. Arteríola com espessamento lamelar da parede (PAS x 250).

Caso 6 - Hiperkeratose da epiderme e hipergranulose e retificação das cristas epidérmicas. Na derme superior e média, presença de vasos de pequeno e médio calibre com diminuição de seu lumem e espessamento concêntrico das paredes. Presença de material PAS positivo na parede dos pequenos vasos.

Caso 7 - Espessamento concêntrico e lamelar das paredes dos vasos de pequeno calibre. Lâminas coradas pelo PAS demonstram a presença de material positivo nas paredes dos vasos.

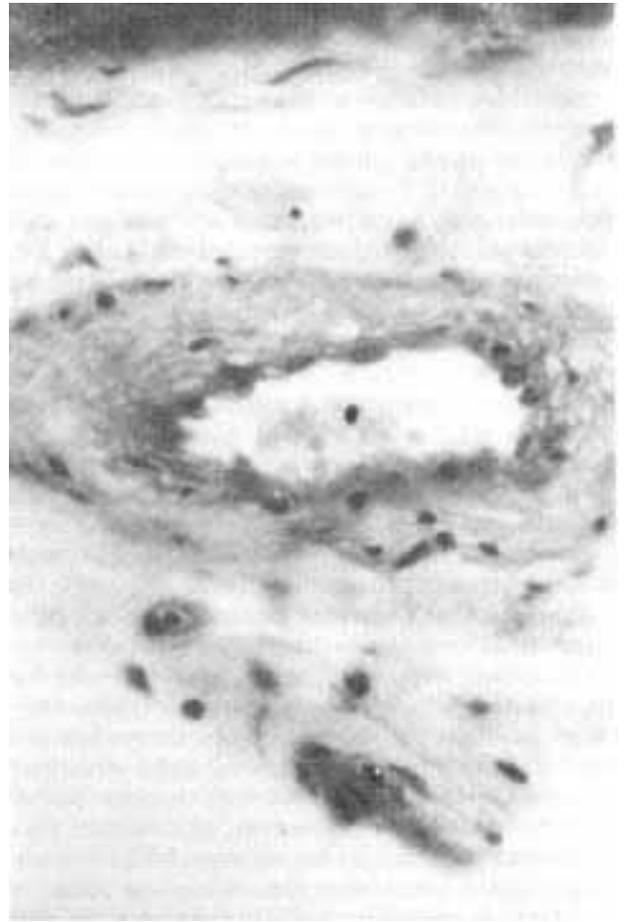


Fig.5 - Vaso com degeneração das fibras da parede vascular. Lamelação concêntrica e depósito parietal de material PAS positivo (PAS X 630)

Caso 8 - Hipertrofia das fibras colágenas, proliferação fibroblástica, ectasia, vascular, espessamento lamelar e concêntrico das paredes dos pequenos vasos. Presença de material granular PAS positivo nas paredes dos vasos.

Caso 9 - Retificação das cristas epidérmicas e diminuição de espessura da camada de Malpighi. Na derme, presença de infiltrado linfocitário perivascular. Vasos de pequeno calibre com parede espessada e deposição de material granular PAS positivo.

Caso 10 - Espessamento lamelar e concêntrico das paredes dos vasos de pequeno calibre. Presença de material PAS positivo na parede vascular.

Nos seis pacientes do grupo-testemunha, o aspecto dos vasos estudados foi considerado normal.

DISCUSSÃO

O conceito de que alterações da microcirculação possam atingir diferentes órgãos em portadores de diabetes mellitus (DM) é hoje indiscutível¹⁰. Certos aspectos da retinopatia diabética foram descritos quatro anos após a invenção do oftalmoscópio, e outras seqüelas óticas, neurológicas e renais, secundárias à

doença dos pequenos vasos, foram sendo sucessivamente reconhecidas no DM, algumas ainda antes do início deste século.

As lesões patológicas que caracterizam a microangiopatia diabética já foram descritas com detalhes na pele¹¹ músculo esquelético¹², tecido renal¹³ e olho humano¹⁴. Estudos morfológicos têm demonstrado microangiopatia específica em capilares dos músculos esqueléticos, dos glomérulos e da retina¹⁸, encontrando-se espessamento parietal e deposição de material PAS positivo nas paredes epicárdica e do miocárdio¹⁶⁻¹⁸.

Já conta algum tempo, também, a observação de correlação significativa entre o desenvolvimento de microangiopatia diabética e a presença de alterações outras que acometem os indivíduos diabéticos, em particular a acentuação da viscosidade sangüínea¹⁹, o aumento da agregação eritrocitária²⁰ e plaquetária²¹, os distúrbios do transporte de oxigênio²², as modificações das secreções

hormonais^{23,24} e certas alterações bioquímicas de localização intracelular²⁵ que poderiam ser, assim, fatores predisponentes ou precipitantes da lesão microvascular. Ao mesmo tempo, graves distúrbios da irrigação celular podem ser provocados pela própria microangiopatia diabética, originando-se, então, claro mecanismo de ciclo vicioso.

Provavelmente por todos esses motivos, tem sido demonstrado maior número de complicações locais e sistêmicas e prognóstico mais reservado entre os portadores de microangiopatia do que entre os diabéticos sem essa complicação microvascular, tendo as biópsias de pele e músculo permitido definir, com facilidade, as populações de diabéticos com microangiopatia e as correlações existentes entre as alterações da microcirculação, nos territórios cutâneo e muscular, e a presença de retinopatia, nefropatia e neuropatia periférica. Na realidade, a microangiopatia tem sido considerada a responsável pelas retinopatia e nefropatia diabéticas. Sua participação tem sido apontada, também, na origem da neuropatia que atinge os indivíduos diabéticos⁶. A microangiopatia acomete arteríolas, capilares e vênulas e se caracteriza por proliferação endotelial, espessamento da membrana basal e acúmulo, nas paredes desses pequenos vasos, de mucopolissacarídes coráveis pelo PASI^{1,6,7,11-18}. As alterações vasculares podem preceder as anormalidades manifestas da glicemia devendo, portanto, nesses casos, ser consideradas como a expressão primária da própria doença diabética^{6,27}.

O conceito de que a microangiopatia poderia ser a responsável pela miocardiopatia que atinge enfermos diabéticos não é recente o trabalho de Hamby¹ já salienta o papel das alterações vasculares na disfunção miocárdica observada entre os seus pacientes Seneviratne⁴, ao mesmo tempo em que demonstrou, através de métodos não invasivos, a existência de uma fase pré-clínica da miocardiopatia diabética, postulou que a causa da

disfunção miocárdica seria a doença difusa dos pequenos vasos, já que somente nos indivíduos com proteinúria acima de 3 g diárias ou com retinopatia diabética se pode demonstrar, através dos intervalos sistólicos, alteração da função ventricular Ledet³ demonstrou a existência de microangiopatia diabética em arteríolas coronárias com diâmetro luminal superior a 15-20 μ . Constatou, também, significativo aumento do número de células da túnica média de tais arteríolas, assim como da quantidade de tecido conectivo perivascular, sugerindo a hipótese de que a miocardiopatia observada no DM seria específica e originada por uma forma peculiar de arteriopatía, negando, porém, a existência de espessamento da parede capilar.

A hipótese de que a microangiopatia coronária seria a base etiopatogênica da miocardiopatia diabética não é, no entanto, unânime. Regam e col.²⁸, provocando diabetes experimental em cães, encontraram acúmulo de glicoproteínas, no interstício do miocárdio e ausência de alterações vasculares coronárias, atribuindo à doença intersticial a responsabilidade pela diminuição da complacência e pela disfunção miocárdica observadas nos animais estudados. Coerentemente, os mesmos autores demonstraram que pacientes diabéticos com insuficiência cardíaca e sem doença obstrutiva coronária apresentavam diminuição da complacência ventricular, inferindo que o distúrbio hemodinâmico poderia ser provocado pelo depósito anormal de glicoproteínas. Tal convicção foi reforçada pelo fato de que somente um de dez diabéticos falecidos em insuficiência cardíaca e submetidos à necropsia apresentava estreitamento luminal importante dos vasos extra ou intramurais. Todos eles, no entanto, exibiam acúmulo disseminado de material, PAS positivo no interstício do ventrículo esquerdo, fibrose intersticial e moderada hipertrofia. Em publicação posterior, Regam e col.²⁹, estudando nove outros pacientes diabéticos (dos quais seis também em insuficiência cardíaca congestiva), evidenciaram significativo acúmulo de material PAS positivo no interstício miocárdico, confirmando, assim, os seus achados anteriores. Vale salientar que oito dos nove pacientes demonstravam fibrose intersticial e três exibiam extensa placa de cicatriz na parede livre do ventrículo esquerdo os grandes troncos coronários estavam permeáveis e, a despeito de observar-se espessamento parietal dos pequenos vasos intramurais em 6 dos 9 pacientes, não se pode evidenciar espessamento luminal em nenhum caso. Os autores concluíram pela existência de um tipo peculiar de anormalidade difusa do interstício miocárdico, atribuído a ele a responsabilidade pela miocardiopatia observada no DM.

Apesar de não estar ainda bem definido o papel relativo desempenhado pela microangiopatia e pelo distúrbio intersticial na gênese da miocardiopatia diabética, parece possível que as duas condições associadas ou isoladas possam determinar conseqüências funcionais capazes de se expressarem clinicamente. Em visão especulativa, poderíamos admitir

que, da participação relativa de cada um dos dois fenômenos em pauta, poderia depender a própria exteriorização clínica da miocardiopatia diabética. De fato, a presença preponderante de angina de peito ou de disfunção miocárdica poderia ser atribuída à maior gravidade e extensão da microangiopatia ou à deposição de glicoproteínas no interstício do miocárdio. A existência, em nossa série, de pacientes com angina de peito francamente predominante, de disfunção miocárdica franca e de quadros “balanceados” sugere tal especulação. A importância da deposição de glicoproteínas, como o distúrbio fundamental da disfunção miocárdica, necessita ainda de confirmação, mas a observação de indivíduos com sintomas evidentes de congestão pulmonar, área cardíaca apenas discretamente aumentada e fração de ejeção conservada em repouso sugere que a redução da distensibilidade miocárdica possa ser o distúrbio mais precoce da função ventricular. Na gênese de tal distúrbio poderiam estar também envolvidas a hipertrofia miocárdica, a fibrose intersticial, a fibrose endocárdica e a fibroelastose subendocárdica¹

A presença uniforme, em nosso trabalho, de microangiopatia entre os portadores de miocardiopatia diabética confirma as observações de Seneviratne⁴, ainda que utilizando metodologia inteiramente diversa. Em ambas as investigações, conseguiu-se demonstrar a presença de microangiopatia em diabéticos portadores de disfunção miocárdica, o que permite especular que (a exemplo do que ocorre na neuropatia, na nefropatia e na retinopatia diabética) o diabético portador de miocardiopatia, ligada primariamente ao DM, seja um microangiopata e que as alterações microvasculares observadas no território cutâneo sejam a expressão anatômica mais acessível da doença microvascular da circulação coronária. Avulta, particularmente, no presente estudo, o fato de que as alterações microvasculares, observadas na biópsia cutânea se superponham, morfológicamente, àquelas descritas na microcirculação coronária^{1,7} e que os pacientes aqui analisados não tenham evidenciado, clinicamente, a concomitância de neuropatia ou nefropatia diabética e que em apenas um deles se tenha demonstrado a presença de alguns microaneurismas à fundoscopia convencional

Estudos recentes, em gêmeos monozigóticos discordantes para DM, confirmam conceitos já antigos de que a microangiopatia diabética é mais freqüente e mais grave no chamado “meio diabético”, isto é, em diabéticos insulino-dependentes e de longa evolução^{30,31}. O “meio diabético” atua, na realidade, como um fator predisponente ou permissivo para a iniciação e progressão da doença microvascular diabética³⁰. Esses mesmos trabalhos, no entanto, demonstram que a microangiopatia diabética não é uma conseqüência inevitável do “meio diabético” e que, mais importante, os determinantes hereditários da doença vascular diabética não estão ligados aos determinantes hereditários que governam a suscetibilidade para o desenvolvimento da hiperglicemia³⁰

Assim, a microangiopatia diabética do gêmeo diabético é freqüentemente, mas não invariavelmente, mais intensa do que a do gêmeo com glicemia de jejum normal, sendo que este pode apresentar, também espessamento anormal da membrana basal dos capilares dos músculos esqueléticos³¹. Tais conclusões, na realidade, vêm associar-se às múltiplas evidências prévias de que alterações diabéticas da microcirculação podem anteceder às elevações espontâneas da glicemia. A biópsia renal de pacientes com nefropatia desconhecida, por exemplo, mostrou glomeruloesclerose modular de Kimmestiel-Wilson em pessoas sem DM manifesto e que só apresentavam teste anormal de tolerância à glicose. Anormalidade latente da glicemia foi também encontrada em indivíduos com neuropatia e retinopatia de origem desconhecida²⁷. Essas e outras observações vieram firmar o conceito moderno de que o DM é uma enfermidade com manifestações multiformes, provocando, de forma não necessariamente obrigatória ou concomitante, complexas alterações vasculares do tecido conectivo e do metabolismo dos carboidratos^{27,32,33}.

A análise de nossa casuística confirma o conceito de que a microangiopatia, apesar de clínica e experimentalmente ser mais freqüente e intensa nos diabéticos com hiperglicemia de longa evolução^{34,35}, pode ser manifestação precoce da enfermidade diabética e preceder à hiperglicemia de jejum. Em quatro dos dez casos, um quadro clínico de miocardiopatia diabética, uma curva anormal de tolerância à glicose, alterações compatíveis com microangiopatia diabética precederam, de oito meses a três anos, o aparecimento da hiperglicemia de jejum. Tal fato permite supor que, em pré-diabéticos com miocardiopatia, a presença de microangiopatia, na biópsia cutânea, muscular ou gengival, sugere a existência de miocardiopatia diabética. Por outro lado, a presença uniforme de microangiopatia em nossos dez casos sugere que, em diabéticos sem microangiopatia, a miocardiopatia porventura existente possa ter uma origem não diabética.

SUMMARY

Six diabetic patients and four individuals with an abnormal test of glucose tolerance, all with the clinical picture of diabetic cardiomyopathy, were submitted to biopsy of the skin, trying to evaluate the state of the microcirculation. The four patients with an abnormal test of glucose tolerance developed fasting hyperglycemia in the next three years after the study. In only a single case there were the clinical evidences of diabetic complications as peripheral neuropathy or diabetic glomerulosclerosis. In only one case there was the conventional ophthalmoscopy. In the ten cases the biopsy of the skin showed the typical alterations of diabetic microangiopathy as increased width of the small vessels wall, endothelial proliferative lesions, narrow-

ing of the lumen and wall deposits of PAS positive material.

From the results the authors got the following conclusions: 1) the skin diabetic microangiopathy is a distinct component of the diabetic cardiomyopathy syndrome, it means, the patient with diabetic cardiomyopathy is a diabetic one with microvascular disease; 2) the morphologic aspect of the microangiopathy observed in the skin biopsy is similar to that previously described in the coronary microcirculation of patients with diabetic cardiomyopathy; 3) considering the known relationship between the diabetic microangiopathy and the classical diabetic complications we may admit that the skin microangiopathy in patients with diabetic cardiomyopathy would be the most accessible expression of similar lesions detected in the coronary microcirculation; 4) the diabetic microangiopathy and the diabetic cardiomyopathy may occur early in the evolution of the diabetic disease, preceding the appearance of the fasting hyperglycemia. So, in patients with a cardiomyopathy and abnormal test of glucose tolerance the demonstration of diabetic microangiopathy may suggest the presence of diabetic cardiomyopathy.

REFERÊNCIAS

- Hamby, R. I.; Zonerach, S.; Sherman, L. - Diabetic cardiomyopathy. *JAMA*, 229: 1749, 1974.
- Arguelles, E.; Silva, H. B.; Weksler, C. - Aspectos clínicos da miocardiopatia diabética. *Arq. Bras. Cardiol.* 40: 9, 1983.
- Ledet, T. - Diabetic cardiopathy *Acta Path Microbiol. Scand. Sect .A*, 84: 421, 1976.
- Seneviratne, B. I. B. - Diabetic cardiomyopathy: the preclinical fase. *Br. Med. J.* 1: 1444, 1977.
- Rubler S. - New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 30: 596, 1972.
- Cairns, R. J. - Metabolic and nutritional disorders. In Rood, A. and others: *Textbook of Dermatology*. Oxford, Black-well Scientific Publication, 1972, p. 1867.
- Blumenthal, H. T.; Alex, M.; Goldenberg, S. - A study of lesions of the intramural coronary artery branches in diabetes mellitus. *Arch Pathol.* 70: 27, 1960.
- Pearce, M. B.; Bullock R. T.; Kizziar, J. C. - Myocardial small vessel disease in patients with diabetes mellitus. *Circulation*, 48 (supl. IV): 6, 1973.
- Graham, J. H.; Marques, A.; Jonhson, W. - Stasis dermatitis. In Graham, J. H. - *Dermal Pathology Philadelphia*, Harper and Row, 1972. p. 333.
- McMillan, D E. - Deterioration of the microcirculation in diabetes. *Diabetes*, 24: 944, 1975.
- Agenaes, O.; Moe M. - Light and electron microscopic study of skin capillaries of diabetics *Diabetes*, 10: 253, 1961.
- Zacks, S I.; Peques, I. J.; Elliott, F. A. - Muscle capillaries in patients with diabetes mellitus: a light and electron microscopic study. *Metabolism*, 11: 381, 1962.
- Kimmestiel, W.; Osawa, C.; Beres, J. - Glomerular basement membrane in diabetics. *Am. J. Clin. Path.* 45: 21, 1966.
- Yamashita, T.; Becker, B. - The basement membrane in human diabetic eye. *Diabetes*, 10: 167, 1961.
- Blodworth, J. - Diabetic microangiopathy. *Diabetes*, 12: 99, 1962.
- Goldenberg, S.; Alex, M.; Joshi, R. A.; Blumenthal, H. T. -The significance of non-atheromatous intramural vascular lesions of the heart in diabetes mellitus. *Circulation*, 20: 661, 1959.
- James, T. N. - Pathology of small coronary arteries. *Am. J. Cardiol* 20: 679, 1967.
- James, T. N. Small arteries of the heart. *Circulation*, 56: 2, 1977.
- Skovborg, F. Blood Viscosity in Normal and Diabetic Subjects. A Clinical-Hemorheological Study. Copenhagen, PADIS. Forlag, 1973.
- Merril, E. W. - Rheology of blood. *Physiol. Rev.* 49: 863, 1969.
- Passa, P.; Bensovssan, D.; Levy-Toledano, S.; Caen, J.; Canivet, J. - Étude de l'agregation plaquettaire au cours de la retinopathie diabetique. Influence de Phypophyssectomie. *Atherosclerosis*, 19: 277, 1974.
- Kanter, Y.; Bessman, A. N - Red blood cell 2,3-diphosphoglycerate (DPG) in diabetic patients with and without vascular complications. *Diabetes*, 23: 374, 1974. (Abstr.)
- Lundbaek, K.; Jansen, V A.; Olsen, T. S.; Orskov, H.; Christensen, N. J.; Johansen, K.; Hansen, A. P.; Osterby, R. - Diabetes, diabetic angiopathy and growth hormone. *Lancet*, 2: 131, 1970.
- Passa, P.; Gauville, C.; Canivet, J. - Influence of muscular exercise on plasma level of growth hormone in diabetics with and without retinopathy. *Lancet*, 2: 72, 1974.
- Greene, D A.; De Jesus, P. V. Jr.; Winegrad, A I - Effects of insulin and dietary myoinositol on impaired peripheral motor nerve conduction velocity in acute streptozotocin diabetes. *J. Clin Invest.* 55: 1326, 1975.
- Locke, S. - The nervous system and diabetes In Marble, A.; White, P.; Bradley, R F; Krall, L P - *Diabetes Mellitus*. Philadelphia, Lea and Febiger, 1971, p 562.
- Ellenberg, M. - Diabetic complications without manifest diabetes. *JAMA*, 183: 926, 1963.
- Regan, T J.; Jaferi, G A.; Ahmed, S. S.; Levinson, G. E.; Oldewurtel, H A.; Lyons, M. M. - Cardiomyopathy in diabetes mellitus. *Circulation*, 50 (Supl. III): 129, 1974.
- Regan, T J. - Cardiomyopathy and regional scar in diabetes mellitus. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 88: 217, 1975.
- Barnett, A. H.; Spiliopoulos, A J; Pyke, D. A; Stubbs, W. A.; Rowould, E.; Hoffmann, P.; Faller, A.; Kilo, C; Miller, J. P; Williamson, J. R. - Muscle capillary basement membrane in identical twins discordant for insulin-dependent diabetes. *Diabetes*, 32: 557, 1983.
- Ganda, O P.; Williamson, J R.; Soeldner, J. S.; Gleason, R. E, Kilo, C.; Kaldany, A.; Miller, J. P.; Garovoy, M. R.; Carpenter, C. B. - Muscle capillary basement membrane width and its relationship to diabetes mellitus in monozygotic twins. *Diabetes*, 32: 549, 1983.
- Lozano-Casteneda, D.; Naldjian, S.; Harble, A. - Preliminary observations on subjects with prediabetes. *Diabetes*, 12: 508, 1963.
- Siperstein, M. D.; Norton, W.; Urger, R. H.; Madison, L. L. - Muscle capillary basement membrane width in normal, diabetic and prediabetic and patients. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 79: 330, 1966.
- Siess, E. A.; Nathke, H. E.; Dexel, T.; Haslbeck, M. H.; Mehnert, H.; Wieland, O. H. - Dependency of muscle capillary basement membrane thickness on the duration of diabetes *Diabetes Care*, 2: 472, 1979.
- Yasuda, H.; Harano, Y.; Kosugi, K; Nakano, T.; Suzuki, M.; Tsuruoka, Y.; Taniguchi, Y.; Nishimori, T.; Kikkawa R.; Shigeta, Y. - Development of early lesions of microangiopathy in chronically diabetic monkeys. *Diabetes*, 33: 415, 1984.