

## CORAÇÃO E DIABETES. ESTUDO ANATOMOCLÍNICO

LUIZ HENRIQUE FERNANDES DA SILVA\*, LUIZ ANTONIO ANDRADE MACHADO\*, CHIEN FAN YU\*, CELSO HENRIQUE PIRES\*\*, CLAUDIO PINHO\*\*\*, LUIZ ANTONIO KANNEBLEY BITTENCOURT\*\*\*\*

*Foram estudadas retrospectivamente 72 necrópsias de portadores de diabetes mellitus (PDM) selecionados dentre 2239 necrópsias de adultos, compreendendo o período de 1966 a 1982. Com objetivo de analisar a possível cardiomiopatia diabética, os PDM foram divididos em 8 grupos segundo presença ou ausência de hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença oclusiva das artérias coronárias (DAC) e glomeruloesclerose de Kimmestiel-Wilson (KW) e em 4 grupos segundo presença ou ausência de fibrose do miocárdio (FM) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC). A incidência de diabetes mellitus (DM) segundo a raça, o sexo, a faixa etária e a presença de KW foram concordes com a literatura. A maioria dos óbitos ocorreu após a sexta*

*década e não se encontraram PDM com HAS maligna. A HAS e a DAC aumentaram a frequência das alterações anatômicas cardíacas, sendo que 1) a FM esteve mais associada a DAC; 2) a HAS foi freqüente em PDM com KW na forma nodular; 3) a HAS aumentou a frequência da hipertrofia ventricular esquerda; 4) o infarto do miocárdio ocorreu também na ausência da DAC. A FM observada em PDM sem DAC e sem HAS pode ser a demonstração anatômica final de um processo metabólico funcional gradativo e não mecânico básico da ICC na possível cardiomiopatia diabética.*

Arq. Bras. Cardiol. 53/2:105-113 Agosto 1989

A doença oclusiva das artérias coronárias (DAC) e as patologias cardiovasculares têm maior prevalência em pacientes portadores de diabetes mellitus (PDM)<sup>1-6</sup>. O estudo de Framingham demonstrou que é maior a incidência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) nos PDM mesmo quando se excluem os portadores de coronariopatias, doença reumática ou hipertensão arterial sistêmica (HAS)<sup>7</sup>. Desde 1972 são relatados casos de, cardiopatia isquêmica não aterosclerótica em PDM<sup>8-10</sup> cursando com ICC associada a fibrose do miocárdio (FM), cuja associação tem sido aceita como uma entidade anatomo-patológica distinta, denominada cardiomiopatia diabética. Além disso, vários autores têm observado maior frequência de cardiomiopatia idiopática em PDM<sup>11, 12</sup>.

Tendo em vista as controvérsias existentes quanto à influência da diabetes mellitus (DM) na gênese de problemas para o miocárdio, analisamos de modo retrospectivo as alterações cardíacas encontradas nas necrópsias de PDM.

### MATERIAL E MÉTODOS

Feito estudo retrospectivo a partir dos prontuários de necrópsias realizadas no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, num total de 2239 necrópsias de adultos, compreendendo o período de 1966 a 1982, onde foram encontrados 72 casos (3,21%) de PDM. As informações clínicas foram obtidas dos prontuários clínicos disponíveis no Serviço de Arquivo Médico e Estatística.

Doze PDM (16,67%) que concomitantemente apresentavam cardiopatias diversas (valvopatias, miocardiopatia crônica chagásica, cardiopatia reumática, cardiopatia congênita, cor pulmonale), tireoidopatias e doenças do colágeno foram analisados quanto à raça, sexo, idade, presença de glomeruloesclerose de Kimmestiel-Wilson (KW), e “causa mortis” para posterior comparação com outro grupo de PDM. Este grupo foi denominado grupo “excluso”.

Trabalho realizado no Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (SP).

\* Acadêmico do Curso de Medicina FCM-UNICAMP.

\*\* Médico Residente do Departamento de Anatomia Patológica da FCM-UNICAMP.

\*\*\* Professor Assistente do Departamento de Clínica Médica da FCM-UNICAMP—Médico da Disciplina de Cardiologia.

\*\*\*\* Professor Assistente-Doutor do Departamento de Clínica Médica da FCM-UNICAMP — Disciplina de Cardiologia.

Foram empregados os seguintes critérios diagnósticos: diabetes mellitus (DM): hiperglicemia associada a alterações pancreáticas e/ou glomeruloesclerose de Kimmestiel-Wilson (KW); alterações pancreáticas (AP): hialinose, fibrose ou diminuição das ilhotas de Langerhans, calcificações pancreáticas; glomeruloesclerose de Kimmestiel-Wilson (KW): depósito de substância hialina nos glomérulos renais, de forma difusa ou nodular; insuficiência cardíaca congestiva (ICC): dilatação das câmaras cardíacas associadas a congestão passiva crônica do fígado e pulmões, edema dos membros inferiores na presença de dispnéia ou de internação hospitalar anterior devida a quadro sindrômico clínico de ICC com tratamento convencional; hipertensão arterial sistêmica (HAS): presença de pressão arterial diastólica superior a 95 mmHg, concomitantemente com a existência de nefroesclerose arteriolar<sup>13</sup>; doença oclusiva das artérias coronárias (DAC): redução do lúmen arterial coronariano, devida a aterosclerose, de pelo menos 40%, subjetivamente avaliada pelos necropsiantes; infarto agudo do miocárdio (IAM): presença de necrose isquêmica de fibras miocárdicas com ou sem oclusão de ramo de artéria coronária, acompanhada de dor típica ou atípica, em região precordial; hipertrofia ventricular (HY): espessura de parede miocárdica, avaliada nas "vias de saída" do ventrículo esquerdo e direito, superior a 1,2 e 0,3 cm, respectivamente; dilatação de câmaras cardíacas (DCC): utilizou-se o critério subjetivo de cada necropsiante; fibrose do miocárdio (FM): interposição de tecido conjuntivo no miocárdio, disposta de forma focal ou difusa e graduada em leve, moderada e intensa. As lâminas foram reanalisadas por um único patologista, com o intuito de uniformizar a graduação; peso cardíaco (PC): obtido por pesagem em balança comum após lavagem com água e retirada de coágulos, do pericárdio e dos grandes vasos da base.

As causas de morte (CM) foram classificadas nos seguintes grupos: 1) desequilíbrio hidroeletrólítico (ce-toacidose, desidratação, etc.); 2) alterações cardiovasculares (ICC, IAM, acidente vascular cerebral (AVC), infarto mesentérico e infarto pulmonar); 3) infecções bacterianas não específicas, com evolução septicêmica; 4) outras causas.

Para cálculo das respectivas médias etárias foram considerados três períodos distintos (1966-70, 1971-76 e 1977-82).

Realizados três grupos de análises com o intuito de se esclarecer a relação existente entre KW e AP com HAS e DAC, e para se esclarecer a relação entre ICC e FM.

Análise A — Grupo I: PDM portadores de KW, com quatro subgrupos (GI.1, GI.2, GI.3 e GI.4); grupo II: PDM portadores de AP, com quatro subgrupos (GII.1, GII.2, GII.3 e GII.4). Sendo que tanto para o grupo I quanto para o grupo II: subgrupos G1) ausência de HAS e DAC; G2) somente DAC; G3) somente HAS; G4) com HAS e DAC.

Análise B — Grupo A) ausência de ICC e FM; B) somente FM; C) somente ICC; D) com ICC e FM.

Análise C — Os grupos I e II da análise A, com seus subgrupos (1, 2, 3 e 4), foram estudados quanto a frequência de FM e ICC.

Como se trata de um estudo retrospectivo os exames clínico-laboratoriais foram realizados segundo critérios dos médicos atendentes, sem protocolo prévio. Os eletrocardiogramas não foram analisados pois em apenas oito casos foram realizados, sendo dois deles inconclusivos e incompletos. Dessa forma, optamos pela não análise desses dados.

Procedeu-se a análise estatística pelo método exato de Fisher dos grupos (I, II, A, B, C e D) em relação à raça, sexo, alterações cardíacas encontradas. Com relação à idade e PC a análise estatística foi realizada utilizando-se o teste "t-student" e o "qui-quadrado".

## RESULTADOS

A população estudada (quadro I) constitui-se de 65,28% de mulheres e 34,72% de homens, com variação etária de 17 a 87 anos, cuja média global de idade foi de 52,7 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à raça, sexo, média etária, presença de KW e AP. O grupo com menor média etária (37,5 anos) foi o GII.1 e o de maior média etária foi o GI.4 (65,5 anos). O GII.2 foi o único grupo com predomínio do sexo masculino. Houve predomínio da raça branca (69,40) seguida de parda (15,28%), negra (13,89%) e amarela (1,39%). No grupo G.C ocorreu proporção semelhante entre brancos e negros. A maior incidência de óbitos ocorreu após a 5ª década (fig. 1). Dos 72 PDM, 56,94% eram portadores de KW e 43,06% de AP (quadro II). A KW apresentou predomínio da forma nodular (39,39%) com 33,33% da forma difusa e 27,28% da forma mista. O quadro II evidenciou que a ICC sem FM foi mais frequente em PDM com AP que em PDM com KW ou PDM com DAC.

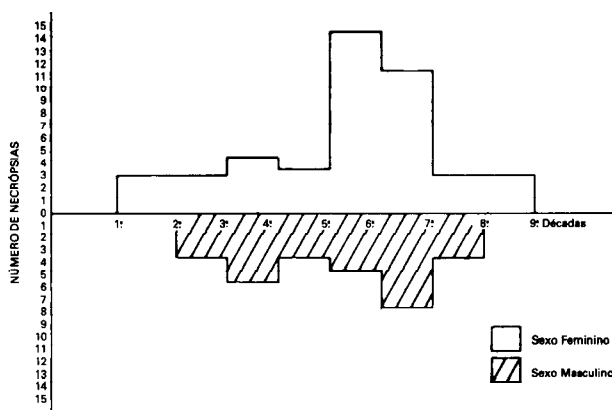


Fig. 1 — Distribuição por décadas em relação ao sexo e faixa etária.

A média etária no primeiro período (1966-70) foi de 52 anos, no segundo período (1971-76) foi de 51 anos e no terceiro período (1976-82) foi de 48 anos.

**QUADRO I -DM distribuídos segundo raça,sexo,média etária e número de casos de acordo com os grupos das análises A e B**

Grupos De Análise	n	PDM+KW				PDM+AP				PDM				PDM Exclucos	PDM Total
		PDM+KW	PDM+KW	PDM+KW	PDM+KW+	PDM+AP	PDM+AP+	PDM+AP	PDM+AP+	PDM	PDM+FM	PDM+ICC	PDM+ICC		
		+ DAC	+ HAS	DAC+HAS		+DAC	+HAS	DAC+HAS				+FM			
	GL.1	GL.2	GL.3	GL.4	GII.1	GII.2	GII.3	GII.4	G.A	G.B	G.C	G.D	G.E	T.	
	mi	48,67	58,70	-	65,57	37,56	59,33	63,00	59,67	45,28	54,11	52,41	61,58	53,67	52,79
S		(2)	(6)		(2)	(6)	(4)	(0)	(0)	(6)	(8)	(8)	(2)	(4)	(5)
E	M	22,22%	35,30%		28,57%	37,50%	66,67%	0%	0%	33,33%	44,44%	16,67%	33,33%	41,67%	34,72%
X		(7)	(11)		(5)	(10)	(2)	(2)	(3)	(12)	(10)	(10)	(8)	(7)	(47)
O	F	77,78%	64,70%	-	71,43%	62,50%	33,33%	100%	100%	66,67%	55,56%	83,83%	66,67%	58,33%	65,28%
R		(6)	(14)	-	(4)	(8)	(3)	(2)	(3)	(14)	(12)	(7)	(8)	(9)	(50)
A	B	66,67%	82,35%	-	57,14%	50%	50%	100%	100%	77,78%	66,67%	58,33%	66,66%	75%	69,44%
Ç		(3)	(2)	-	(2)	(2)	(2)			(1)	(2)	(5)	(2)		(10)
A	N	33,33%	11,77%	-	28,57%	12,5%	33,33%	0%	0%	5,56%	11,11%	41,67%	16,67%	0%	13,89%
		(1)			(1)	(6)	(1)			(3)	(4)		(2)	(2)	(11)
P		0%	5,88%	-	14,29%	37,5%	16,67%	0%	0%	16,66%	27,22%	0%	16,67%	16,67%	15,28%
A		0%	0%	-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	8,33%	1,39%

n = número de casos; mi = média etária (em anos);T = Total; M = masculino;F = feeminino;B = branca;N = negra;P = parda;A = amarela;PDM = portador de diabetes mellitus; KW = Kimmestiel-Wilson;HAS = hipertensão arterial sistêmica;DAC = doença arterial coronariana;AP = alterações pancreáticas;FM = fibrose do miocárdio; ICC = insuficiência congestiva

**QUADRO II - Frequência de hipertensão arterial,doença arterial coronariana,alterações pancreáticas e glomerusclerose nos grupos da análise B.**

Grupos de análise	G <sub>A</sub> PDM	G <sub>B</sub> PDM +FM	G <sub>C</sub> PDM +ICC	G <sub>D</sub> PDM +ICC +FM	G <sub>E</sub> Exclucos	T Total
n	18 (10)	18 (11)	12 (5)	12 (7)	12 (8)	72 (41)
KW	55,56%	61,11%	41,67%	58,33%	66,67%	56,94%
AP	(8)	(7)	(7)	(5)	(4)	(31)
	44,44%	38,89%	58,33%	41,67%	33,33%	43,06%
DAC	(6)	(11)	(5)	(11)	(8)	(41)
HAS	33,33%	61,67%	41,67%	91,67%	66,67%	56,94
	(3)	(3)	(2)	(4)	(1)	(13)
	16,67%	16,67%	16,67%	33,33%	8,33%	18,06%

BW = glomerulosclerose; AP = alterações pancreáticas; DAC = doença das artérias coronárias; PDM = portador de diabetes mellitus; FM = fibrose do miocárdio ICC = Insuficiência cardíaca congestiva HAS = hipertensão arterial; n = número de casos

O PC variou de 150 a 600 g, sendo a média global de 353,68 g e a média do grupo “exclusivo” 362,50 g.

O quadro III demonstra a distribuição da média do PC em relação aos grupos avaliados. Os grupos GI.4 e GII.3 foram os que mostraram maior frequência de hipertrofia ventricular direita e esquerda e também maior peso cardíaco, enquanto o GII.1 apresentou menor frequência de hipertrofia ventricular, menor peso cardíaco, porém apresentou maior frequência de trombose atrial direita. A frequência global de DAC foi 56,94% e de HAS 18,06% (quadro II). A hipertrofia ventricular direita e esquerda, as dilatações de câmaras e as trombozes endocavitárias encontram-se também no quadro III, sendo que todos os PDM com HAS apresentaram hipertrofia ventricular esquerda. Houve significância estatística na associação de PDM com HAS e hipertrofia ventricular esquerda (p = 0,49). As dilatações atriais, exceto em um caso, acometiam os dois átrios o que não foi observado nas dilatações ventriculares. Todas as trombozes endocavitárias obser-

vadas ocorreram em átrio direito. As frequências de tromboembolismo coronariano (TEC) e o IAM são apresentadas no quadro III. O TEC ocorreu em 30% dos casos de IAM, com predomínio nos grupos de PDM com DAC e HAS. Dos IAM 30% não apresentavam DAC ou TEC. O GI.4 apresentou maior frequência de IAM, hipertrofia ventricular e dilatação de câmaras em relação aos grupos estudados.

A maior frequência de FM ocorreu no grupo de AP com DAC e sem HAS (GII.2) o que pode ser observado no quadro IV. As maiores frequências de ICC foram observadas nos grupos GII.2, GII.3 e GII.4 (quadro IV).

A distribuição das causas mortis (CM), segundo os grupos em estudo, encontram-se no quadro V. O grupo “excluso” apresentou 66,66% das CM relacionadas às alterações cardiovasculares (tipo 2) sendo que os 33,33% restantes relacionaram-se a distúrbios hidroeletrólíticos (tipo 1) e a infecções (tipo 3). As CM dos dez PDM enquadrados no tipo de “outra CM” (tipo

QUADRO III - Frequência das alterações cardíacas segundo o grupo de análise A e B

Grupos de Análise	PDM+KW				PDM+AP				PDM				
	PDM+KW +DAC G <sub>I.1</sub>	PDM+KW +HAS G <sub>I.2</sub>	PDM+KW+ DAC+HAS G <sub>I.3</sub>	PDM+KW+ DAC+HAS G <sub>I.4</sub>	PDM+AP G <sub>II.1</sub>	PDM+AP +DAC G <sub>II.2</sub>	PDM+AP +HAS G <sub>II.3</sub>	PDM+AP+ DAC+HAS G <sub>II.4</sub>	PDM G <sub>A</sub>	PDM+FM G <sub>B</sub>	PDM+ICC G <sub>C</sub>	PDM+ICC +FM G <sub>D</sub>	
n	9	17	0	7	16	6	2	3	18	18	12	12	
P.C.	351,11	360,29	-	474,29	260,63	356,67	500	366,67	311,11	379,83	333,33	403,33	
HIPERT	VD	(4) 44,44%	(4) 23,53%	-	(5) 71,43%	(2) 31,25%	(2) 33,33%	(1) 50%	(2) 66,67%	(4) 22,22%	(11) 61,11%	(3) 25%	(8) 41,67%
	VE	(7) 77,77%	(10) 58,82%	-	(7) 100%	(7) 43,75%	(4) 66,67%	(2) 100%	(3) 100%	(10) 55,56%	(14) 77,78%	(8) 66,67%	(8) 66,67%
DIA	AD	(1) 11,11%	(2) 11,76%	-	(1) 14,28%	(3) 18,75%	(2) 33,33%	(0) 0%	(0) 0%	(2) 11,11%	(4) 22,22%	(2) 16,67%	(1) 8,33%
	AE	(1) 11,11%	(2) 11,76%	-	(1) 14,28%	(2) 12,50%	(2) 33,33%	(0) 0%	(0) 0%	(2) 11,11%	(4) 22,22%	(2) 16,67%	(0) 0%
ACÁ	VD	(3) 33,33%	(8) 47,06%	-	(5) 71,43%	(9) 56,25%	(4) 66,67%	(1) 50%	(0) 0%	(7) 38,89%	(8) 44,44%	(8) 66,67%	(7) 58,33%
	VE	(4) 44,44%	(8) 47,06%	-	(4) 57,14%	(7) 43,75%	(3) 50%	(1) 50%	(1) 33,33%	(6) 33,33%	(10) 55,56%	(7) 58,33%	(5) 41,67%
T.AD	(1) 11,11%	(0) 0%	-	(0) 0%	(3) 18,75%	(0) 0%	(0) 0%	(0) 0%	(1) 5,56%	(1) 5,56%	(1) 8,33%	(1) 8,33%	
IAM	(2) 22,22%	(1) 5,88%	-	(3) 42,86%	(1) 6,25%	(2) 33,33%	(0) 0%	(1) 33,33%	(2) 11,11%	(3) 16,67%	(2) 16,67%	(3) 25%	
TEC	(0) 0%	(0) 0%	-	(2) 28,57%	(0) 0%	(1) 16,67%	(0) 0%	(0) 0%	(1) 5,56%	(1) 5,56%	(0) 0%	(0) 8,33%	

n = número de casos PC = peso do coração (média em g) HIPERT = hipertrofia VD = ventrículo direito VE = ventrículo esquerdo AD = átrio direito AE = átrio esquerdo TAD = trombose atrial direita IAM = infarto agudo do miocárdio TEC = tromboembolismo coronariano PDM = portador de diabetes mellitus KW = Kimmestiel-Wilson; DAC = doença arterial coronariana HAS = hipertensão arterial sistêmica AP = alterações pancreáticas FM = fibrose do miocárdio ICC = insuficiência cardíaca congestiva

4) foram: insuficiência renal aguda (3 casos), insuficiência respiratória (3 casos), pneumotórax bilateral (1 caso), paracoccidiodomicose (1 caso), caquexia (1 caso) e crise de falcização (1 caso). A principal causa mortis nos PDM relacionou-se às patologias cardiovasculares (41,67%). Entre as CM relacionadas ao sistema cardiovascular (tipo 2) um caso foi de infarto mesentérico (GII.1), um caso de infarto pulmonar (GI.4) e os casos restantes foram devidos à ICC, IAM e acidentes vasculares cerebrais.

Os PDM sem DAC e sem HAS apresentaram como maior frequência de CM os desequilíbrios hidroeletrólitos, bem como a menor média etária. Todos os PDM com AP, com HAS e sem DAC, faleceram devido a

infecções bacterianas não específicas. Noventa e três por cento dos PDM com HAS apresentaram DAC. O grupo PDM com DAC e HAS, bem como, PDM com DAC sem HAS apresentaram como mais frequente CM as patologias cardiovasculares.

A associação estatística (método exato de Fisher) foi maior entre DAC e FM ( $p = 0,08$ ) que entre HAS e FM ( $p = 0,18$ ), porém sem significado estatístico. Dos PDM com KW sem DAC e sem HAS (quadro VI), observou-se que dois casos com ICC não apresentaram FM; dois casos com FM (graduadas em difusa moderada e focal leve) não apresentavam ICC. Este grupo foi responsável por dois casos de IAM sem alterações oclusivas em coronárias.

QUADRO IV - Análise C (distribuição da FM e ICC nos grupos da análise A)

Grupos de análise	PDM+KW				PDM+AP			
	PDM+KW +DAC G <sub>I.1</sub>	PDM+KW +HAS G <sub>I.2</sub>	PDM+KW DAC+HAS G <sub>I.3</sub>	PDM+KW+ G <sub>I.4</sub>	PDM+AP +DAC G <sub>II.1</sub>	PDM+AP +HAS G <sub>II.2</sub>	PDM+AP DAC+HAS <sup>a</sup> G <sub>II.3</sub>	PDM+AP+ G <sub>II.4</sub>
n	9	17	0	7	16	6	2	3
FM	(2) 22,22%	(11) 64,71%	-	(5) 71,43%	(6) 37,50%	(5) 83,33%	(0) 0%	(2) 66,6%
ICC	(2) 22,22%	(7) 41,18%	-	(2) 28,57%	(1) 31,25%	(4) 66,67%	(1) 50%	(2) 66,67%

n = número de casos FM = fibrose miocárdica; ICC = insuficiência cardíaca congestiva PDM = portador de diabetes mellitus; KW = Kimmestiel-Wilson; DAC = doença arterial coronariana HAS = hipertensão arterial sistêmica AP = alterações pancreáticas

**QUADRO V - Distribuição das causas de morte por grupos (Análise A e B)**

Grupo de análise	n	PDM+KW				PDM+AP				PDM				PDM PDM		
		PDM+KW	PDM+KW	PDM+KW	PDM+KW+	PDM+AP	PDM+AP	PDM+AP	PDM+AP+	PDM	PDM+FM	PDM+ICC	PDM+ICC	Exclusivos	Total	
		GI-1	+DAC	+HAS	DAC+HAS	GI-1	DAC	+HAS	DAC+HAS	GA	GB	GC	+FM	GD	GE	T
		9	17	0	7	16	6	2	3	18	18	12	12	12	72	60
C		(3)	(4)	-	-	(7)	-	-	-	(3)	(4)	(5)	(2)	(2)	(16)	(14)
A	1	33,33%	23,53%	43,75%				16,67%	22,22%	41,67%	16,67%	16,67%	22,22%	23,33%		
U																
S		(2)	(7)	-	(7)	(3)	(3)	-	(3)	(3)	(9)	(4)	(8)	(8)	(30)	(22)
A	2	22,22%	41,18%		100%	18,75%	50%		100%	16,67%	50%	33,33%	66,67%	66,66%	41,67%	36,67%
D																
E		(2)	(4)	-	-	(1)	(2)	(2)	-	(6)	(3)	(2)	(1)	(2)	(14)	(12)
M	3	22,22%	23,53%			6,25%	33,33%	100%		33,33%	16,67%	16,67%	8,33%	16,67%	19,44%	20,00%
O																
R		(2)	(2)			(5)	(1)	-	-	(6)	(2)	(1)	(1)	-	(12)	(12)
T	4	22,22%	11,76%	-	-	31,25%	16,67%			33,33%	11,11%	8,33%	8,33%		16,67%	20,00%
E																

1 - desequilíbrio hidroeletrólítico(DHEL); 2 - alterações (doença) cardiovasculares (DVC); 3 - infecção bacteriana (SEPSIS); 4 - outras; n = número de casos; T = total; G<sub>gr</sub> = sem grupo "excluso"; GE = grupo "excluso"; PDM = portador de diabetes mellitus; KW = Kimmestiel-Wilson; DAC = doença arterial coronariana; HAS = hipertensão arterial sistêmica; APO = alteração pancreática; FM = fibrose miocárdica; ICC = insuficiência cardíaca congestiva

**QUADRO - Casos DM-KW sem HAS e sem DAC (Grupo I.1 da análise A)**

Casos	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Id	35	21	28	67	87	63	44	29	64
n	B	B	N	B	B	N	N	B	B
S	M	F	F	F	F	F	F	M	F
CM	1	3	2	1	1	4	2	4	3
PC	400	200	250	300	420	500	350	220	420
HVD	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
HVE	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
IAM	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
FM	(-)	(-)	dm	fl	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
ICC	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)

DM = diabetes mellitus; KW = Kimmestiel-Wilson; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DAC = doença oclusiva das artérias coronárias; Id. = Idade; PC = peso cardíaco; HVD = hipertrofia ventricular direita; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; IAM = Infarto do miocárdio; ICC = ~ insuficiência ventricular esquerda; FM = fibrose miocárdica; dm = difusa moderada; fl = focal leve; B = branco; N = negro; M = masculino; F = feminino; CM = causa mortis 1. DHEL: 2. DCV: 3. Sepsis: 4. Outros: (+) = presença; (-) = ausência

**COMENTÁRIOS**

A incidência de PDM na população estudada (3,20%), a média etária (52 anos), o predomínio do sexo feminino (65,28%) e da raça branca (69,44%) estão em concordância com dados na literatura<sup>6, 14, 15</sup>. A presença de glomeruloesclerose nodular ou difusa, representou em nosso estudo 56,94%, com predomínio da forma nodular, o que também tem sido relatado<sup>15</sup>.

É conhecida a grande frequência de diabetes mellitus (DM) secundária e pancreatite crônica (PCr)<sup>16</sup>, cuja principal etiologia é a etílica<sup>17</sup>, manifestando-se anatomicamente por diminuição ou hialinização de ilhotas de Langerhans, com células beta, na maioria das vezes, normais<sup>17-19</sup>. Sabe-se que alcoólatras crônicos

podem desenvolver quadro sindrômico de ICC com alterações eletrocardiográficas e presença de fibrose miocárdica, na ausência de outra patologia cardíaca; tal patologia recebe a denominação de cardiomiopatia alcoólica<sup>20-23</sup>. A PCr, em nossa casuística representou 43,06%, fato este que justifica os grupos I e II.

Com o surgimento da insulino-terapia, ocorreu aumento na média de vida dos PDM, com concomitante aumento da incidência de patologias ligadas ao sistema cardiovascular<sup>6</sup>. Nosso estudo revelou uma diminuição da média etária do primeiro para o terceiro período. As complicações próprias da DM não controlada, tais como infecções e coma, não representam a maior causa de mortes do PDM, sendo a maior causa de mortes as patologias ligadas ao sistema cardiovascular<sup>24</sup> que em nosso estudo representou 41,67% dos óbitos. Os PDM com cardiopatias prévias (grupo "excluso") têm maior frequência de mortes por patologias do aparelho cardiovascular em relação aos PDM sem cardiopatias prévias.

A relação entre os fatores de risco (HAS, obesidade, tabagismo, sedentarismo, etc.) e as doenças cardiovasculares em PDM é discutível<sup>25-27</sup>.

O tabagismo é tido como fator de risco para a aterosclerose<sup>25</sup>: nos PDM tem prevalência variável em relação à população geral<sup>1, 25, 28</sup>.

Para os PDM a obesidade, o sedentarismo, a personalidade tipo A<sup>29</sup> (sendo crônico de urgência, competitividade e agressividade) são considerados fatores de risco de menor importância para a aterosclerose<sup>30</sup>.

A doença aterosclerótica é frequentemente observada na DM, sendo importante causa de morbimortalidade nas sociedades ocidentais, tanto no PDM insulino-dependente quanto no não insulino-dependente<sup>1</sup>. Nos países do terceiro mundo e orientais a aterosclerose não é a maior CM em PDM, sendo mais frequentes as complicações do DM (coma cetoacidótico) e as infecções<sup>31</sup>. O DM é tido como fator de risco inde-

pendente para a aterosclerose, principalmente no PDM insulino-dependente, com mecanismo não totalmente esclarecido<sup>1</sup>. Sabe-se que o controle da hipercolesterolemia nos PDM não provoca a diminuição da doença vascular no PDM<sup>1</sup>, porém as alterações lipídicas séricas são tidas como fatores de agravamento da macroangiopatia e a hiperglicemia prolongada parece estar correlacionada com a gravidade da microangiopatia<sup>32</sup>. O aumento na concentração sérica de triglicérides está correlacionada ao aumento da doença cardiovascular e o HDL colesterol inversamente correlacionado nos PDM<sup>1</sup>.

A aterosclerose não é específica do DM e a prevalência de DAC é duas vezes maior em PDM<sup>5,6,33-36</sup>. Estudos necroscópicos mostraram acometimento preferencial da DAC para os segmentos coronarianos proximais<sup>36,37</sup>, sendo mais precoce<sup>38</sup>, mais difuso e mais intenso que em não PDM de idade comparável<sup>36,39,41</sup>. Estudos angiográficos evidenciaram maior frequência de DAC em PDM, porém a difusão das lesões, com redução luminal superior a 50%, não diferiu significativamente em PDM e não PDM, sendo até mesmo comparáveis<sup>5,33,42</sup>. Acredita-se que a DAC tem maior relação com a duração do que com a severidade do DM, sendo tão comum em mulheres quanto em homens<sup>36,43</sup>. A frequência global de DAC em nossos PDM foi de 56,94%, não havendo diferença estatisticamente significativa, entre os grupos em estudo, quando ao sexo e raça.

A DAC é tida como importante fator de risco ao desenvolvimento posterior do IAM, porém 30% dos nossos PDM com IAM não apresentavam fenômeno vasclusivo descoberto à necropsia (DAC ou TEC) o que nos permite referendar a idéia de que o IAM pode ser devido a fenômenos vasoespásticos, alterações da microcirculação miocárdica ou ainda a outros fenômenos. Nenhum dos PDM tinha história de precordialgia com menos de seis horas de duração antecedendo ao óbito, período que sabidamente traz grandes dificuldades ao diagnóstico de necrose miocárdica ao estudo necroscópico rotineiro.

A cardiopatia isquêmica é mais freqüente no PDM que no não PDM<sup>4,6,43-45</sup>. Nenhum fator de risco para cardiopatia isquêmica sozinho ou em conjunto explica completamente o aumento do risco no PDM<sup>44</sup>. A maior mortalidade do IAM nos PDM não tem relação com o controle glicêmico<sup>45</sup> e pode ser devida a confusão diagnóstica com hipoglicemia, sintomatologia atípica<sup>46</sup>, demora para procurar serviço médico, instabilidade hemodinâmica ou existência de neuropatia vaga<sup>15,42</sup>. A maior mortalidade do IAM nos PDM pode estar relacionada aos fatores pré-existentes ao IAM, já que a falência do miocárdio é mais freqüente no PDM que no não PDM para a mesma magnitude de área necrótica<sup>45</sup>. Como fatores prévios podemos ter: a) alterações da coagulação: aumento da adesividade plaquetária<sup>6,32,44</sup>, aumento dos fatores de coagulação (VII e VIII), aumento da viscosidade sanguínea levando a um estado de hiperagregação plaquetária com menor atividade fibrinolítica<sup>6</sup>; b) microangiopatia: presença

de microaneurismas em capilares miocárdicos<sup>47-49</sup>; c) aumento de tecido conectivo perivascular, sem associação ao IAM<sup>9,12,50,51</sup>. Esses fatores levariam a um menor aporte de oxigênio ao miocárdio com desvio, no ciclo de Krebs, para a formação de ácidos<sup>32</sup> com piora metabólica e funcional do miocárdio dos PDM.

O aumento da freqüência de HAS no PDM guarda relação direta com o tempo de duração da DM<sup>52-54</sup>; no entanto, esta afirmação ainda é discutível<sup>1,6</sup>, porém tal associação é mais freqüente em mulheres, o que também foi observado em nossa casuística. A maior incidência de HAS em PDM em relação a população sem DM<sup>49,55,56</sup> também é discutível<sup>18</sup>. A freqüência por nós verificada, segundo o critério estabelecido para HAS foi de 18%, inferior à freqüência de outros autores que varia de 40 a 80%<sup>6,67</sup>. Esta diferença pode ser explicada pelos métodos por nós empregados.

A associação de DM e HAS, de grande prevalência<sup>58</sup>, aumenta o risco de ICC, DAC e de morbimortalidade cardiovascular<sup>3,5,18,56,58-60</sup>. Contudo, até hoje, não se pode demonstrar que a HAS seja fator de risco ao desenvolvimento de DAC em PDM quando comparados aos não PDM<sup>26</sup>, embora 93% dos PDM com HAS tenham DAC<sup>40</sup>. Com o controle da HAS e da DM a morbimortalidade pode ser reduzida<sup>55,56</sup> e as alterações eletrofisiológicas miocárdicas podem ser reversíveis<sup>59</sup>.

Como conseqüência da ação da HAS sobre o coração podemos ter: hipertrofia ventricular esquerda (HVE), aumento do risco de coronariopatias e miocardiopatias<sup>18,55,59,61</sup>.

A HAS ao cursar com aumento da resistência vascular periférica leva, por mecanismo compensatório à: HVE<sup>55</sup>. O maior consumo de oxigênio pelo miocárdio hipertrófico pode levar a uma insuficiência coronariana relativa, principalmente a partir de 500 g de PC<sup>55</sup> o que pode associar-se a um maior grau de FM observada em PDM com HAS<sup>59</sup>, sendo o nível da pressão correlato com as alterações histopatológicas<sup>40</sup>. Em nossos casos a FM correlacionou-se mais com a DAC que com a HAS, porém estatisticamente não significativa.

Não houve nenhum caso de hipertensão arterial maligna em nossa casuística, fato este já relatado na literatura<sup>18,40,62</sup>.

O comprometimento renal da HAS e da DM só pode ser diferenciado pelo exame histopatológico, por ser diferente a patogênese<sup>40</sup>; entretanto a HAS pode antecipar a nefropatia diabética<sup>58</sup>. A HAS é mais freqüente em PDM com KW, com predomínio da forma nodular<sup>40</sup>, fato este observado em nossa casuística.

A maior freqüência de ICC em PDM é conhecida<sup>12,36,49,63</sup>. OS fatores de risco para DAC não explicam o aumento do risco de ICC em PDM, a qual tende a aumentar a mortalidade, quanto maior for a duração do DM<sup>44</sup>. O estudo de Framingham evidenciou aumento do risco de ICC em PDM mesmo após a exclusão de coronariopatias, doença reumática ou HAS<sup>7</sup>. Em

1972, Rubler e col<sup>9</sup> descreveram quatro PDM acompanhados de ICC, FM, sem DAC e sem HAS.

Devido ao anteriormente exposto em relação a HAS e DAC e na tentativa de elucidar a possível cardiopatia diabética, promoveu-se a subdivisão dos grupos I e II (análise A) nos subgrupos 1, 2, 3 e 4 para o estudo de um grupo de PDM sem outros fatores de alteração anátomo-clínica do coração. O grupo II.1 foi retirado da análise em relação a cardiomiopatia diabética pois a presença de etilismo poderia alterar os parâmetros cardíacos<sup>9, 20</sup>. A análise do subgrupo I.1 (quadro VI) evidenciou 2 casos de PDM com FM na ausência de ICC e 2 casos de PDM com ICC sem FM, o que nos levou a concluir que a ICC e a FM não são processos necessariamente concomitantes em todos os PDM. A análise B nos mostrou predomínio dos pacientes do subgrupo 4 (com HAS e DAC) no grupo D (com FM e ICC); com isso, podemos referendar a idéia que a HAS e a DAC predispõem a um aumento na frequência de alterações cardíacas aqui expressas pela FM, dilatação de câmaras cardíacas e HVE.

Acreditamos que a FM observada por outros autores na ausência de DAC e HAS não representam o mecanismo básico inicial das alterações cardíacas no PDM podendo ser, isto sim, a demonstração anátomo-patológica final de um processo metabólico-funcional gradativo iniciado anteriormente que talvez possa no futuro ser evidenciado por outros métodos.

Em relação as alterações da função miocárdica tem-se observado aumento do tempo de ejeção ventricular<sup>23, 36, 49, 64, 65</sup>, aumento do tempo de pré-ejeção<sup>23, 36, 64, 65</sup>, aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, principalmente em PDM de longa evolução<sup>12, 36, 49, 59, 66</sup> sem elevação do volume diastólico<sup>36</sup>, diminuição da força contrátil do miocárdio<sup>59</sup>. A relação etiológica precisa entre disfunção muscular, hipertrofia ventricular e ICC permanece inexplorada<sup>59</sup>. As alterações estruturais e o maior grau de fibrose não podem ser explicados por alterações da pressão arterial ou de glicemia<sup>59</sup>.

Parece haver no PDM maior relação entre a microangiopatia, doença aterosclerótica e as alterações de condução (bloqueio atrioventricular e bloqueio de ramo)<sup>63</sup>. A taquicardia persistente, elevação da frequência cardíaca média, queda da pressão arterial sistólica e hipotensão postural podem ser interpretadas no PDM como neuropatia autonômica<sup>68-74</sup>.

Ao contrário do observado em outros órgãos<sup>36</sup>, a microangiopatia cardíaca em PDM ainda não está devidamente esclarecida<sup>75</sup>, pois foi observada em artérias (aumento do número de células musculares da camada média e aumento do tecido conectivo perivascular, o qual não apresenta relação com os achados clínicos<sup>9, 12, 51, 76-78</sup>, estando ausente a capilaropatia<sup>51</sup>, porém com microaneurismas em capilares<sup>44, 47, 49, 63</sup>.

No ventrículo direito a associação de hipertrofia de fibras musculares e fibrose miocárdica é inversamente proporcional a fração de ejeção ventricular<sup>79</sup>, aumentando a rigidez miocárdica<sup>47, 77</sup>. As alterações

da microcirculação podem alterar o transporte de oxigênio para o miocárdio, principalmente a difusão e conseqüentemente o metabolismo aeróbico miocárdico<sup>80,81</sup>.

## SUMMARY

*We performed a retrospective study in 72 autopsies of diabetic patients (DMP) selected out of 2,239 adult autopsies, comprehending the period between 1966 to 1982. In order to analyse the possible Diabetic Cardiomyopathy, the DMP were divided into 8 groups according to the presence or the absence of Myocardial Fibrosis (MF) and Congestive Heart Failure (CHF). The Diabetes Mellitus (DM) incidence according to the race, sex, age and the presence of Kimmestiel-Wilson (KW) were in agreement with the literature data.*

*The majority of the deaths occurred after the sixth decade and we did not find any DMP with Malignant Hypertension.*

*Hypertension and Coronary Artery Disease (CAD) increased the frequency of anatomical cardiac alterations, as follows: 1. MF was more associated with CAD, 2. Hypertension was more frequent in DMP with KW in the nodular form; 3. Hypertension increased the frequency of left ventricular hypertrophy; 4. Myocardial Infarction occurred in the absence of occlusive vascular phenomena. The Myocardial Fibrosis (MF) observed in DMP without ACD and without hypertension may be final anatomic demonstration of a gradual metabolic-functional process, and not the basic mechanism of the CHF in the possible Diabetic Cardiomyopathy.*

## REFERÊNCIAS

1. Feingold KR, Siperstein MD — Diabetic vascular disease. *Adv Intern Med*, 31: 309, 1986.
2. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T et al — Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. *Diabetes*, 23: 105, 1974.
3. Kannel WB — Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study: 18-year follow up. *Cardiol Dig*, 5: 11, 1976.
4. Levine SA — Angina pectoris, some clinical considerations. *JAMA*, 79: 928, 1922.
5. Passa D — Insuffisance coronarienne et diabète. *Ann Cardiol Angéiol*, 34: 703, 1985.
6. Young RL, Fletcher PE — Diabetes y cardiopatia hipertensiva. *Endocrinologia*, 16: 179, 1984.
7. Kannel WB, Ortlant NHJ, Castelli PW — Role of diabetes in congestive heart failure. The Framingham study. *Am J Cardiol*, 34: 29, 1974.
8. Regan TJ — Congestive heart failure in the diabetic. *Am Rev Med*, 34: 161, 1983.
9. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ et al — New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*, 30: 595, 1972.
10. Shapiro LM — Specific heart disease in diabetes mellitus. *Br Med J*, 283: 140, 1982.
11. Fein FS, Sonnenblick EH — Diabetic cardiomyopathy. *Progress Cardiovasc Dis*, 27: 255, 1985.
12. Hamby RI, Zonerach S, Sherman L — Diabetic cardiomyopathy. *JAMA*, 229: 1749, 1974.

13. Faria JL — Nefrosclerose arteriolar benigna. In Faria JL — Anatomia Patológica. 1ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1975. v. II, p. 153.
14. Bell ET — Glomerulosclerosis. In Bell ET — Renal Diseases, Philadelphia, Lea & Fliger, 1946, 373.
15. Maia MG, Billis A — Glomerulosclerose diabética. Estudo de suas formas em necrópsias. Rev Assoc Med Bras, 23: 270, 1977.
16. Confort WW — Chronic relapsing pancreatitis. It's clinical course, sequelae, diagnosis and medical treatment in cases in which disease of biliary gastrointestinal tract did not exist. Proc Mayo Clin, 22: 458, 1947.
17. Oliveira JEP, Tendrich M, Vaisman M — Pancreatite crônica e diabetes mellitus. Folha Med. 76: 102, 1978.
18. Fuller JH — Epidemiology of hypertension associated with diabetes mellitus. Hypertension, 7 (suppl II): 3, 1985.
19. Poncell SL — Anatomia patologica de la diabetes mellitus. Rev Med Hosp Gral, 41: 26, 1978.
20. Alexander CD — Idiopathic heart disease: analysis of 100 cases, with special reference to chronic alcoholism. Am J Med. 41: 213, 1966.
21. Burch GE, Walsh JJ — Cardiac insufficiency in chronic alcoholism. Am J Cardiol, 6: 864, 1960.
22. Evans W — Alcoholic cardiomyopathy. Am Heart J. 61: 556, 1961.
23. Rubler S, Sajadi MRM, Aradye MA et al — Non-invasive estimation of myocardial performance in patients with diabetes. Effect of alcohol administration. Diabetes, 27: 127, 1978.
24. Lessa I, Oliveira ZC, Sortes Jr AB et al — Diabetes mellitus como causa básica e como causa associada de morte em Salvador, Brasil. Arq Bras Med. 60: 467, 1986.
25. Czyzyk A, Krolewski AS — Is cigarette smoking more frequent among insulin-treated diabetics? Diabetes, 25: 717, 1976.
26. Kannel WR, McGee DL — Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study. Circulation, 59: 8, 1979.
27. Reld DD, Brett GZ, Hamilton PJS et al — Cardiorespiratory disease and diabetes among middle-age male civil servants: a study of screening and intervention. Lancet, 1: 469, 1974.
28. Jarret J — Diabetes and heart: coronary heart disease. Endocrinol, 6: 389, 1977.
29. Jenkins CD — Recent evidence supporting psychologic and social risk factors for coronary disease. N Engl J Med. 294: 987, 1976.
30. Rigotti NA, Thomas GS, Leaf A — Exercise and coronary heart disease. Ann Rev Med. 34: 391, 1983.
31. West KM — Epidemiology of Diabetes and its Vascular Lesions. New York, Elsevier North-Holland, 1978.
32. Felber JP — Relation du diabete et de l'athérosclérose: Rappel physiopathologique. Ann Cardiol Angeiol, 3: 214, 1982.
33. Dortimer AC, Shenoy PN, Shiroff RA et al — Diffuse coronary artery disease in diabetic patients. Fact or fiction? Circulation, 57: 133, 1978.
34. Goldenberg S, Allen M, Elementhal MT — Sequelae of arteriosclerosis of the aorta and coronary arteries: A statistical study in diabetes mellitus. Diabetes, 7: 98, 1958.
35. Jaron GE, Laryea E, Jaeger D et al — Cause of death in 1144 patients with diabetes mellitus: an autopsy study. Car Am Med J. 134: 759, 1986.
36. Pichard AD, Gorlin R, Rentrop P — Diabetes and the heart. Mount Sinai JM, 49: 233, 1982.
37. Feldman M, Feldman Jr M — Association of coronary occlusion and infarction with diabetes mellitus: necropsy study. Am J Med Sci, 228: 53, 1954.
38. Root HF, Bradley RF — Cardiovascular renal disease. In — Joslin EP, Root HF, White P, Marble A (ed) — Treatment of Diabetes Mellitus. Philadelphia, Lea & Febiger, 1958, p. 408.
39. Clawson BJ, Bell ET — Incidence of fatal coronary disease in non diabetic persons. Arch Pathol, 48: 105, 1949.
40. Ditscherlein G — Renal histopathology in hypertensive diabetic patients. Hypertension, 7 (suppl II): 29, 1985.
41. Liebow I, Hellerstein H — Cardiac complications in diabetes mellitus. Am J Med. 7: 660, 1949.
42. Abadie E, Passa P — Spécificité de la maladie coronarienne chez le diabétique. Ann Cardiol Angeiol, 3: 221, 1982.
43. Serralde CF, Dominguez RS — Diabetes y enfermedad cardiovascular. Rev Med Hosp Gral, 41: 59, 1978.
44. Barrett-Connor E, Orehand TJ — Insulin-dependent diabetes mellitus and ischemic disease. Diabetes Care, 1: 85, 1985.
45. Gwilt DJ, Petri M, Lewis PW, Natrass M et al — Myocardial infarct size and mortality in diabetic patients. Br Heart J. 54: 466, 1985.
46. Nesto RW, Phillips RT — Assymptomatic myocardial ischemia in diabetic patients. Am J Med. 80 (suppl 4c): 40, 1986.
47. Factor SM, Okun BM, Minase T — Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. N Engl J Med. 302: 384, 1980.
48. Kawate R, Yamakido M, Nishimoto Y — Diabetes mellitus and its vascular complications in Japanese migrants on the island of Hawaii. Diabetes Care, 2: 161, 1979.
49. Lambert AE, Rahier J, Mineur P et al — La cardiomyopathie diabétique. Ann Cardiol Angeiol, 3: 224, 1982.
50. Factor SM, Minase T, Cho S et al — Coronary microvascular abnormalities in hypertensive-diabetic rat. A primary cause of cardiomyopathy? Am J Pathol, 116: 9, 1984.
51. Ledet T — Diabetic cardiopathy. Acta Path Microbiol Scand, 84: 421, 1976.
52. Christlieb AR, Warram JH, Krolenski AS — Hypertension: the major risk factor in juvenile onset insulin-dependent diabetics. Diabetes, 30 (suppl 2): 90, 1981.
53. Christlieb AR — The hypertension of diabetes. Diabetes Care, 5: 50, 1982.
54. Drury PL — Diabetes and arterial hypertension. Diabetologia, 24: 1, 1983.
55. Brandão AP, Oigman W, Albanesi F, FM et al — Consequência da hipertensão arterial sobre o coração. Rev Bras Clin Terap, 13: 183, 1984.
56. Oigman W, Brandão AP, Francischetti EA — Hipertensão arterial e diabetes mellitus. Rev Bras Clin Terap, 13: 190, 1984.
57. Rubler S — Cardiac manifestations on diabetes mellitus. Cardiovasc Med, 2: 823, 1977.
58. Weidmann P, Mogensen CE, Ritz E — Hypertension associated with diabetes mellitus. Hypertension, 7 (suppl II): 1, 1985.
59. Sonnenblick EH, Factor SM — Combined renovascular hypertension and diabetes in rats: a new preparation of congestive cardiomyopathy. Circulation, 70: 318, 1984.
60. Lapidus L, Bengtsson C, Blohmé G et al — Blood glucose, glucose tolerance and manifest diabetes in relation to cardiovascular disease and death women. Med Scand, 218: 455, 1985.
61. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM et al — The natural history of congestive heart failure: The Framingham study. N Engl J Med, 285: 1441, 1971.
62. Freedman P, Moulton R, Spencer AG — Hypertension and diabetes mellitus. Q J Med, 27: 293, 1958.
63. Blandford RL, Burden AC — Abnormalities of cardiac conduction in diabetics. Br Med J, 289: 1659, 1984.
64. Frati AC, Hurtado R, Ariza CR et al — Alteraciones de la función ventricular en la diabetes mellitus. Relacion con la duración de la diabetes y sus complicaciones. Arch Inst Cardiol Mex, 55: 133, 1985.
65. Seneviratne BIB — Diabetic cardiomyopathy: the preclinical phase. Br Med J, 1: 1444, 1977.
66. Shapiro LM, Leatherdale BA, Mackinnon J, Fletchet RF — Left ventricular function in diabetes mellitus: II — relation between clinical features and left ventricular function. Br Heart J, 45: 129, 1981.
67. Vered Z, Battler A, Segal P et al — Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (Diabetic Cardiomyopathy). Am J Cardiol, 54: 633, 1984.
68. Arguelles E, Silva HB, Weksler C — Miocardiopatía diabética. Arq Bras Cardiol, 40: 9, 1983.
69. Clake BF, Ewing DJ — Resting heart rate and diabetic autonomic neuropathy. NY St J Med, 52: 908, 1982.
70. Ellenberg M — Diabetic neuropathy. Clinical aspects. Metabolism, 25: 1627, 1976.
71. Murray A, Ewing DJ, Campbell IW — R-R intervals variations in young male diabetics. Br Heart J, 37: 882, 1975.
72. Page M, McB, Watkins PJ — The heart in diabetes: Autonomic neuropathy and cardiomyopathy. Endocrinol, 6: 377, 1977.
73. Valensi P, Attali JR, Sachs RN et al — Anomalies de l'enregistrement ECG des 24 heures (holter) chez de le diabétique: Rôle de la neuropathie autonome cardiaque et/ou de l'insulinothérapie. Diabète & métabolisme, 11: 337, 1985.
74. Watkins PJ, Mackay J D — Cardiac denervation in diabetic neuropathy. Ann Intern Med, 92: 304, 1980.
75. Sunni S, Bishop SP, Kent SP, Geer JC — Diabetic cardiomyopathy. Arch Pathol Lab Med, 110: 375, 1986.



76. Pearce MB, Bulloch RT, Kizziar JC - Myocardial small vessel disease in patients with diabetes mellitus. *Circulation*, 48 (supp IV); 6, 1973.
77. Regan T, Lyons MM, Ahmed S e tal - Evidence for cardiomyopathy in familiar diabetes mellitus. *J clin Invest*, 60:885, 1977.
78. Zoneraich S, Silverman G, Zonerach O - Primary miocardial disease. *Am Heart J*, 100: 754, 1980.
79. Munoda S, Genda A, Surgihara N - Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus. *Heart and Vessels*, 1:43, 1985.
80. Banson BB, Lacy PE - Diabetic microangiopathy in human toes: with emphasis on the ultrastructural change in dermal capillaries. *Am J Pathol*, 45: 41, 1964.
81. Ditzel J - Morphologic and hemodynamic changes in the smaller blood vessels in diabetes mellitus: I Consideration based on the literature. *N. Engl J Med*, 250: 541, 1954.