

Miocardiompatia Diabética. Conceituação, Conhecimento Atual e Perspectivas

Guilherme Perez Orozco, Waldomiro Carlos Manfro
Porto Alegre, RS

O conceito de miocardiompatia diabética, introduzido por Rubler e col¹ em 1972, desencadeou opiniões contraditórias na comunidade científica, algumas favoráveis, sobretudo após publicação posterior de trabalhos de impacto clínico, epidemiológico e patológico^{2,3}, que demonstraram, com alguma segurança, a existência da miocardiompatia associada a diabetes melito (DM). Entretanto, a despeito dessas informações, opiniões divergentes mantiveram amplo espectro de dúvidas que abrange desde o termo miocardiompatia, até a natureza específica da disfunção cardíaca relacionada ao DM⁴.

Uma das principais dificuldades para que se aceite essa entidade situa-se nas alterações da micro e macro circulação que a DM provoca, além da evidente associação dessa doença com aterosclerose e hipertensão arterial sistêmica (HAS). As outras são de ordem técnica e ética, uma vez que modelos utilizados na pesquisa em animais não podem ser reproduzidos no ser humano, o que torna esta parte digna de esclarecimentos^{4,5}.

Aspectos clínicos e epidemiológicos

O trabalho pioneiro de Rubler e col¹ estabeleceu que 1) pacientes diabéticos crônicos com mais de três anos de evolução e com doença de Kimmestiel-Wilson apresentavam alterações cardíacas não atribuíveis à doença coronária, HAS, doença valvar, neuromuscular, alcoolismo ou doença renal com uremia; 2) manifestações clínicas mais frequentemente encontradas foram a presença de cardiomegalia e sinais de insuficiência cardíaca; 3) do ponto de vista histopatológico, as alterações encontradas foram hipertrofia, fibrose e doença de pequenos vasos cardíacos.

Embora esse trabalho deixe dúvidas porque muitos pacientes apresentavam doença renal crônica, anemia e hipoalbuminemia, ele introduz com ênfase, pela primeira vez na literatura, a existência de uma miocardiompatia diabética.

O trabalho epidemiológico de Kanel e col², em base na população de Framingham, demonstrou que homens portadores de DM apresentavam duas vezes mais insuficiência cardíaca que os não-diabéticos e que mulheres diabéticas apresentavam um risco 5 vezes maior de insuficiência cardíaca, mesmo depois de excluídos os outros fatores de risco coexistentes. Achados que vieram reforçar a idéia da existência de doença cardíaca diabética.

O trabalho de Hamby e col³, se por um lado comprovou a existência de doença cardíaca no DM, por outro, deixou em dúvida se esta entidade estava mais associada com o DM tipo I, como sugerido por Kanel e col². Somente 1 dos 16 pacientes estudados eram insulino-dependentes, e o tempo de evolução da DM foi muito variável⁴.

Achados anatomopatológicos

A descrição inicial dos achados histopatológicos desta entidade foram cardiomegalia, bandas fibróticas difusas, hipertrofia miofibrilar e hialinização anterior^{3,4}.

Posteriormente, os trabalhos de Zonerach e col⁶, Factor e col⁷ e Neubauer e col⁸ acrescentaram novas descrições aos achados histopatológicos: espessamento da parede arterial e alterações de pequenos vasos no DM tipo I⁶, microaneurismas capilares⁷, necrose miocitolítica e diminuição da concentração de norepinefrina⁸.

Comprometimento cardíaco identificado pela hemodinâmica e por métodos não-invasivos

Os estudos invasivos forneceram importantes informações no DM. Na década de 60, Karlefors⁹ mostrou que os pacientes diabéticos tinham débitos cardíacos menores durante o exercício supino, quando comparados aos não-diabéticos, achados estes que pareciam ser independentes do tempo de duração do DM.

Em 1970, outro estudo¹⁰ demonstrou que os DM tipo I tinham volume de enchimento menor durante o exercício que os pacientes controle, sendo que o débito cardíaco nesses pacientes era mantido por frequências cardíacas maiores. Outro dado de interesse foi a identificação de que essas alterações desapareciam com o uso de insulina após um ano de tratamento.

Estudos realizados na mesma década, encontraram

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - UFRGS

Correspondência: Guilherme Perez Orozco - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350- 2º - CEP 90000 - Porto Alegre, RS

Recebido para publicação em 18/10/93

Aceito em 18/7/94

pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (VE) aumentada, diminuição da fração de ejeção do VE, aumento da massa ventricular esquerda e artérias coronárias normais avaliadas pela cineangiocoronariografia^{3,11}. A avaliação não-invasiva do desempenho cardíaco nos pacientes diabéticos tem utilizado os intervalos de tempo sistólico, fonocardiografia e ecocardiografia modo-M, bidimensional e Doppler e a medicina nuclear.

Os estudos de intervalo do tempo sistólico forneceram dados que identificaram as alterações hemodinâmicas do coração do diabético, mesmo na sua fase pré-clínica. Ahmed e col¹² caracterizaram esses achados como tempo de ejeção do ventrículo esquerdo diminuído (TEVE), período de pré-ejeção aumentado (PPE), e relação PPE/TEVE aumentado.

O aumento do parâmetro PPE/TEVE tem sido usado com eficiência, como maneira indireta de avaliar a fração de ejeção ventricular esquerda. Trabalhos, utilizando os mesmos parâmetros, confirmaram alterações no PPE/TEVE, porém, é importante salientar que em alguns desses estudos relacionaram-se as alterações descritas com DM insulino-dependente, níveis elevados de glicemia e comprometimento da microcirculação¹³⁻¹⁶. Dado de interesse referente ao índice PPE/TEVE foi mostrado por Rubler e col¹³ onde algumas das alterações nos parâmetros sistólicos somente foram demonstradas após a ingestão de etanol.

Parte desses pesquisadores também demonstrou que as alterações na função cardíaca estão correlacionadas com entidade que acompanha a DM, a HAS^{14,16}. Esses achados correlacionam-se com as descrições dos corações hipertensos em diabéticos, feita por Factor e col, quando formularam que a associação de DM e HAS determina dano miocárdico estrutural, podendo causar insuficiência cardíaca¹⁷. Porém, este tipo de associação não é necessariamente obrigatória na miocardiopatia diabética¹⁸⁻²⁰.

Achados da miocardiopatia diabética, demonstrados pela ecocardiografia, assinalam o reduzido tamanho da cavidade do VE e presença de hipertrofia ventricular na ausência de HAS²¹.

Galderisi e col²², em estudo ecocardiográfico da população de Framingham²¹, concluíram que algumas das alterações nos diabéticos estão associadas a outros fatores, como obesidade, HAS e fumo. Entretanto esse estudo demonstrou que os diabéticos apresentavam associação independente entre a massa ventricular esquerda e a espessura da parede ventricular esquerda, mais evidente no sexo feminino.

O Doppler tem-se mostrado exame importante na avaliação das alterações do relaxamento isovolumétrico e a fase de enchimento rápido do VE, independente da geometria do mesmo²³. Zarich e col²⁴ demonstraram alterações de disfunção diastólica em diabéticos assintomáticos tipo I e que não se correlacionavam à duração do diabetes nem às complicações microvasculares. Takenada e col²⁵, publicaram seus resultados em DM tipo II com

retinopatia, destacando as alterações dos componentes precoces e tardios diastólicos na velocidade de fluxo do pico mitral, quando comparados com DM sem retinopatia e também com o grupo controle.

Mais recentemente tem-se demonstrado que pacientes diabéticos com severa doença tem propriedades acústicas reduzidas, que consistem em acúmulo aumentado ou linhas transversais de colágeno no coração detectável por características ecocardiográficas antes da deterioração da função cardíaca²⁶.

Estudos de cardiologia nuclear isotópica, introduzidos posteriormente, também são capazes de identificar as alterações já descritas^{27,28}. Neste sentido é importante salientar os achados de Vered e col²⁷ que, utilizando ventriculografia nuclear, encontraram frações de ejeção normais em repouso, mas anormais durante o exercício, em pacientes diabéticos sem evidência de HAS ou doença coronária. Mildenberg e col²⁸ encontraram achados semelhantes.

Bouchard e col²¹ descreveram em diabéticos normotensos e sem doença coronária que a complacência ventricular esquerda estava diminuída, inferida do enchimento atrial anormal.

Estudos nucleares são considerados mais diretos e seguros para avaliar a fração de ejeção de que outros parâmetros utilizados em emprego dos intervalos de tempo sistólico, sobretudo o PPE/TEVE que pode também refletir mudanças em condições de carga⁴, segundo Vered e col²⁷ e Mildenberger e col²⁸.

A disfunção diastólica do VE também tem sido detectada por ventriculografia nuclear em pacientes diabéticos jovens e assintomáticos²¹. Arvan e col²⁹ não encontraram correlação entre as alterações miocárdicas e os níveis de glicemia em jejum, hemoglobina glicosilada, incidência de alterações microvasculares, duração de diabetes ou utilização de insulina quando compararam a fração de ejeção do VE em repouso e no exercício.

Estudos experimentais

Três modelos experimentais têm sido empregados: com cães, macacos e ratos. A maioria deles tem sido realizado com drogas que induzem DM. O aloxano é um dos utilizados, pois é capaz de produzir diabetes crônico, sem causar toxicidade significativa em outros órgãos⁴.

Modelo experimental com cães - **foi utilizado de forma pioneira por Regan e col³⁰, induzindo DM por meio de aloxano, demonstrando diminuição dos volumes diastólicos finais e de enchimento ventricular, ao serem comparados com o grupo controle. Morfologicamente os corações dos diabéticos apresentavam acúmulo intersticial de material PAS positivo, provavelmente glicoproteína. Posteriormente Regan e col³¹ demonstraram que esses animais diabéticos tinham maior concentração de colágeno nos seus corações, assim como artérias extra-murais e intramurais não remarcáveis. As alterações**

hemodinâmicas e morfológicas não foram prevenidas pelo uso de insulina ou antidiabéticos orais³². Pogatsa e col³³, trabalhando com cães cronicamente diabéticos, encontraram rigidez miocárdica, assim como aumento da pressão diastólica final do VE e uma diminuição do débito cardíaco. Além disso, observaram estreita relação inversa entre o débito cardíaco e a rigidez miocárdica, sugerindo que a redução do débito cardíaco é consequência da diminuição da elasticidade ventricular esquerda. Porém, não encontraram alterações intersticiais cardíacas e determinaram prevenção parcial dessas alterações hemodinâmicas e bioquímicas mediante o tratamento com insulina ou antidiabéticos orais.

Palik e col³⁴, utilizando o mesmo método, concluíram que a oclusão da artéria coronária produzia maiores infartos nos diabéticos que nos controles, confirmando o aparente efeito aditivo da isquemia e DM na função ventricular.

Modelo com macacos *Rhesus* - tem sido pouco estudado. Haider e col³⁵ publicaram resultados similares aos obtidos em cães.

Modelo com ratos - tem sido amplamente investigado, principalmente, nos modelos de DM induzido pelo aloxano, e, em menor proporção, em animais geneticamente doentes. Os achados desses estudos podem ser agrupados em modelos com efeitos agudos no desempenho de corações perfundidos isolados e modelos com ratos cronicamente doentes.

Os efeitos agudos encontrados no desempenho de corações isolados têm sido: resposta de pressão sistólica e débito cardíaco diminuídos, pressões de enchimento atrial aumentadas³⁶, função mecânica cardíaca muito sensível à pós-carga³⁷, isquemia severa que surge de forma mais rápida à insuficiência ventricular³⁸, recuperação do desempenho cardíaco menor que o grupo controle, quando sob efeito de anóxia, porém, revertidas totalmente quando se adiciona insulina ou determinado tipo de substratos³⁹.

O modelo com ratos cronicamente doentes demonstrou velocidade de encurtamento diminuída e relaxamento lento no músculo papilar ventricular isolado^{40,41}. Estas alterações foram reversíveis com terapia crônica de insulina⁴². A pressão sistólica estava diminuída assim como a de relaxamento^{43,44}. Houve correlação entre as alterações bioquímicas e mecânicas cardíacas. Não se encontraram alterações parenquimatosas importantes no estudo microscópico⁴⁵ e a concentração e síntese de colágeno não estava afetada⁴⁶.

Fein e col⁴⁷, em modelo com ratos de hipertensão renovascular e DM induzida, demonstraram profundas alterações mecânicas e eletrofisiológicas em músculo cardíaco isolado. Estas alterações foram maiores que as observadas em músculos de animais com DM ou hipertensão isolada.

O modelo com ratos geneticamente diabéticos foi estudado por Giacomelli e Wener⁴⁸, descrevendo dano

progressivo dos miócitos ventriculares e das artérias e arteríolas do músculo liso. Também observaram espessamento da membrana basal capilar e degeneração dos nervos periféricos⁴⁸.

A revisão dos principais modelos experimentais define situações específicas para cada um deles, porém, estabelece algum paralelismo entre eles e achados no homem⁵, como por exemplo, aumento do tecido conectivo intersticial de etiologia desconhecida em macacos e cães diabéticos crônicos, alterações funcionais claramente demonstradas nas ratas diabéticas crônicas, refletindo alterações nas proteínas e, por último, o dano miocárdico maior no modelo diabetes-hipertensão renovascular⁴⁷ correlaciona-se com os achados clínicos e patológicos em pacientes diabéticos hipertensos.

Abordagem diagnóstica

De forma prática o diagnóstico da miocardiopatia diabética pode ser dividido em duas fases: pré-clínica e a da insuficiência cardíaca. Na 1ª, o paciente é assintomático e os métodos diagnósticos fundamentais são a ecocardiografia^{12,21} e a radiologia nuclear isotópica²¹ que permitem detectar alterações da função miocárdica.

Os estudos de avaliação da disfunção autonômica^{49,50}, assim como os de hiperfiltração glomerular⁵¹ nas fases precoces dessas alterações, oferecem perspectivas importantes para a avaliação integral do DM e sua compreensão da história natural da doença. Porém, ainda é insuficiente a informação científica para definir a progressão da disfunção cardíaca subclínica a uma franca disfunção cardíaca⁵.

Embora seja importante salientar a estreita relação entre mortalidade dos pacientes diabéticos e alterações da disfunção autonômica⁵², assim como o pobre prognóstico dos diabéticos com disfunção autonômica e infarto do miocárdio⁵³, a coexistência de DM e HAS obriga-nos, com base em múltiplas evidências clínicas e experimentais, a suspeitar de um comprometimento cardíaco maior com congestão circulatória¹⁶⁻¹⁷, daí residindo a necessidade de um diagnóstico precoce para um adequado manejo terapêutico.

Na fase de insuficiência cardíaca o diagnóstico de miocardiopatia diabética só pode ser sustentado depois de excluir doença coronária, HAS, doença valvar, alcoolismo, hemocromatose e nefropatia com uremia⁴. Nesta fase a combinação da ecocardiografia, radiologia nuclear isotópica e estudos cineangiográficos fornecem informações específicas em cada um dos distintos contextos clínicos onde pode ser avaliada a miocardiopatia diabética.

Abordagem terapêutica

O tratamento da miocardiopatia diabética na sua fase pré-clínica não tem sido estabelecido, embora o controle do DM e as medidas de prevenção secundária

devem conformar as metas terapêutica nesta fase.

O tratamento da miocardiopatia diabética, na sua fase de insuficiência cardíaca, segue as mesmas condutas que nos pacientes não-diabéticos, com algumas diferenças⁴.

As medidas gerais de prevenção secundária, como o tratamento da HAS, hipercolesterolemia, eliminação do fumo, controle do peso e diminuição à ingesta excessiva de álcool, são medidas a serem adotadas para todos os pacientes. O controle metabólico no paciente diabético é crucial, seja com medidas gerais, dieta ou tratamento medicamentoso. O tratamento intensivo com insulina com seus riscos potenciais de hipoglicemia e cetoacidoses nos pacientes com disfunção miocárdica, ainda carece de estudos para ser recomendado de forma geral⁴.

Tem sido demonstrado, experimentalmente, que o estado hiperosmolar reduz a contratilidade cardíaca⁵⁴ e esta responde à diminuição da glicose pela insulina⁵⁵.

Os reflexos arteriais podem estar alterados em pacientes com disfunção autonômica; nesse sentido, os agentes que reduzem tanto a pré- como a pós-carga devem ser usados cautelosamente⁴.

O uso das sulfonilurêias tem sido associado a maior incidência de infarto do miocárdio⁵⁶ e, ainda que esses achados sejam motivo de controvérsia, existem evidências experimentais de que elas possam ter efeito adverso sobre o miocárdio⁵⁷, como os agentes hipoglicemiantes orais de segunda geração⁵⁸.

Os b-bloqueadores adrenérgicos podem conduzir mais freqüentemente à hipoglicemia assintomáticas, sobretudo nos pacientes idosos⁵⁸. Quando há necessidade do seu uso, deve-se dar preferência aos b-bloqueadores cardioseletivos ou para os que têm atividade simpaticomimética intrínseca.

Nos pacientes com HAS os inibidores da enzima de conversão têm vantagens em termos de controle da glicemia e de retardar a deterioração da função renal, tornando-se, assim, os medicamentos de escolha para o tratamento desses pacientes⁵⁹.

Experimentalmente, o verapamil tem-se mostrado capaz de prevenir as alterações miocárdicas produzidas pelo DM e, portanto, reforça a idéia da participação do cálcio na fisiopatogenia cardíaca, podendo ser considerado como uma viável indicação terapêutica⁶⁰.

Entre as reflexões que devem se ter em conta na insuficiência cardíaca estão as mudanças súbitas da concentração de glicose no líquido extracelular, tal como aquele que ocorre na deficiência de insulina, podem resultar no movimento de líquido do espaço intracelular para extracelular e agravar a insuficiência cardíaca. Os diuréticos tiazídicos e a furosemida podem levar a hipocalemia e inibir a liberação de insulina, intensificando uma intolerância à glicose. Os digitálicos têm mostrado

tendência a levar a contratura ao músculo cardíaco em modelos experimentais⁶¹.

Apesar do exposto ainda persistem dúvidas relevantes para serem esclarecidas, principalmente aquelas relacionadas à fisiopatogenia e as do trabalho de Borow e col⁶², que demonstraram que os diabéticos apresentam reserva contrátil normal após estimulação com dobutamina. Porém estas dúvidas não nos levam a aderir à opinião formulada por Starling⁶³, quando põe em dúvida a existência dessa entidade mas sim nos incorporamos aos que admitem a existência da miocardiopatia diabética, demonstrada por múltiplos trabalhos.

Referências

1. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ et al - New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595-602.
2. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP - Role of diabetics in congestive heart failure: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-32.
3. Hamby RI, Zoneirach S, Sherman L - Diabetic cardiomyopathy. *JAMA* 1974; 229: 1749-54.
4. Zarich WS, Nesto WR - Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989; 118: 1000-12.
5. Fein FS, Sonnenblick EH - Diabetic cardiomyopathy. *Progr Cardiovasc Dis* 1985; 27: 255-70.
6. Zonerach S, Silverman G, Zoneirach D - Primary myocardial disease, diabetes mellitus and small vessel disease. *Am Heart J* 1980; 5: 754-5.
7. Factor SM, Okum EM, Minase T - Capillary microaneurysm in the human diabetic heart. *N Engl J Med* 1980; 302: 384-8.
8. Neubauer B, Christensen NJ - Norepinephrine, epinephrine and dopamine content of the cardiovascular system in long term diabetics. *Diabetes* 1976; 25: 6-10.
9. Karlefors T - Hemodynamics studies in male diabetics. *Acta Med Scand* 1966; 449(suppl): 45-73.
10. Carlström S, Karlefors T - Haemodynamics studies on newly diagnosed diabetics before and after adequate insulin treatment. *Br Heart J* 1970; 32: 355-8.
11. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS et al - Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977; 60: 885-99.
12. Ahmed SS, Jaferi GA, Narang RM et al - Preclinical abnormality of left ventricular function in diabetes mellitus. *Am Heart J* 1975; 89: 153-8.
13. Rubler S, Sajadi MRM, Araye MA et al - Noninvasive stimulation of myocardial performance in patients with diabetes: Effect of alcohol administration. *Diabetes* 1978; 27: 127-34.
14. Shapiro LM, Leatherdale BA, Coyne ME et al - Prospective study of heart disease in untreated maturity onset diabetics. *Br Heart J* 1980; 44: 342-8.
15. Shapiro LM, Leatherdale BA, Mackinson J et al - Left ventricular function in diabetes mellitus II: Relation between clinical features and left ventricular function. *Br Heart J* 1981; 45: 129-32.
16. Shapiro M, Howard AP, Calter MM - Left ventricular function in diabetes mellitus I. Methodology and prevalence and spectrum of abnormalities. *Br Heart J* 1981; 45: 122-8.
17. Factor SM, Minase T, Sonnenblick EM - Clinical and morphological features of humans hypertensive diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1980; 99: 446-58.
18. Hausdorf G, Rieger U, Koepf P - Cardiomyopathy in childhood diabetes mellitus: incidence, time of onset and relation to metabolic control. *Int J Cardiol* 1988; 19: 225-36.
19. Danielsen R, Nordrehaug JE, Vick MOH - Subclinical left ventricular abnormalities in young subjects with long-term diabetes mellitus detected by digitized M-mode echocardiography. *Am J Cardiol* 1987; 60: 143-6.
20. Danielsen R - Cardiomyopathy in type I diabetic subjects: A review with emphasis of noninvasive studies. *Am J Noninvas Cardiol* 1990; 4: 246-53.
21. Bouchard A, Sanz N, Botvinick EH et al - Noninvasive assessment of cardiomyopathy in normotensive diabetics patients between 20 and 50 years old. *Am J Med* 1989; 87: 160-6.
22. Galderis M, Anderson MK, Wilson FWP, Levy D - Echocardiography evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (The Framingham heart study). *Am J Cardiol* 1991; 68: 85-9.

23. Paillole C, Dahan M, Paycha F, Passa P, Gourgon R - Prevalence and significance of left ventricular filling abnormalities determined by Doppler echocardiography in young type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Am J Cardiol* 1990; 64: 1010-6.
24. Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nestor RW - Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 114-20.
25. Takenada K, Sakamoto T, Amano K et al - Left ventricular filling determined by Doppler echocardiography in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1988; 61:1140-3.
26. Pérez JE, McGill JB, Santiago JV et al - Abnormal myocardial acoustic properties in diabetic patients and their correlation with the severity of disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1154-62.
27. 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* 1984; 54: 633-7.
28. Mildenberg RR, Bar-Shlome B, Druck MN et al - Clinical unrecognized ventricular dysfunction in young diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 234-8.
29. Arvan S, Singal B, Knapp R, Vagnucci A - Subclinical left ventricular abnormalities in young diabetics. *Chest* 1988; 93: 1031-4.
30. Regan TJ, Etinger PO, Kahn MI et al - Altered myocardial function and metabolism in chronic diabetes mellitus without ischemic in dogs. *Circ Res* 1974; 35: 222-37.
31. Regan TJ, Wu CF, Yeh CK et al - Myocardial composition and function in diabetes: The effects of chronic insulin use. *Circ Res* 1981; 49: 1268-77.
32. Wu CF, Haider B, Ahmed SS et al - The effect of tolbutamide on the myocardium in experimental diabetes. *Circulation* 1977; 55: 200-5.
33. Pogatsa G, Bihari-Varga M, Szinay G - Effect of diabetes therapy on the myocardium in experimental diabetes. *Acta Diabetol Lat* 1979.
34. Palik I, Koltai ZS, Kolonics I et al - Effects of coronary occlusions and norepinephrine on the myocardium of alloxan-diabetic dogs. *Basic Res Cardiol* 1982; 77: 499-506.
35. Haider B, Yeh CK, Thomas G et al - Influence of diabetes on the myocardium and coronary arteries of rhesus monkeys fed an atherogenic diet. *Circ Res* 1981; 49: 1278-88.
36. Miller TB Jr - Cardiac performance of isolated perfused heart: from alloxan diabetic rats. *Am J Physiol* 1979; 236: H808-H12.
37. Ingebretsen CG, Moreau P, Hawelu-Jhonson C et al - Performance of diabetes rats heart: effects of anoxia and increased work. *Am J Physiol* 1980; 239: 614H-20H.
38. Feuvray D, Idell-Wenger JA, Neely JR - Effects of ischemia on rat myocardial function and metabolism in diabetes. *Circ Res* 1979; 44: 322-9.
39. Hearsey DJ, Stewart DA, Chain EB - Diabetes and the survival and recovery of the anoxia myocardium. *J Moll Cell Cardiol* 1975; 7: 397-415.
40. Fein FS, Komstein LB, Strobeck JE et al - Altered myocardial mechanics in diabetic rats. *Circ Res* 1980; 47: 922-33.
41. Heyliger CE, Pierce GN, Singal PK et al - Cardiac alpha-and beta-adrenergic receptor alterations in diabetic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 1982; 77: 610-8.
42. Fein F, Strobeck JE, Malhotra A et al - Reversibility of diabetes cardiomyopathy with insulin in rats. *Circ Res* 1981; 49: 1251-61.
43. Penpargul S, Schaible T, Yiptinsol T et al - The effects of diabetes on performance and metabolism of heart. *Circ Res* 1980; 47: 911-21.
44. Garber DW, Everest AW, Neely JR - Cardiac function and myosin ATP use in diabetic rats treated with insulin T3, and T4. *Am J Physiol* 1983; 244: 592H-8H.
45. Factor SM, Bhan R, Minase T et al - Hypertensive diabetic cardiopulmonary in the rat: An experimental model of human disease. *Am J Pathol* 1981; 102: 219-28.
46. Modrack J - Collagen metabolism in the myocardium from streptozotocin-diabetic rats. *Diabetes* 1980; 29: 547-50.
47. Fein FS, Capasso JM, Aronson RS et al - Combined renovascular hypertension and diabetes in rats: A new preparation of congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1984; 70: 318-30.
48. Giacomelli F, Wiener J - Primary myocardial disease in the diabetic mouse. An Structural study. *Lab Invest* 1979; 40: 460-73.
49. Ewing DJ, Neilson JM, Travis P - New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiogram. *Br Heart J* 1984; 52: 396-402.
50. Rui MF, Ferlin E et al - Three dimensional return map: a method for quantification for heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(suppl I): 884.
51. Carr S, Mbanya JC, Thomas T et al - Increase in glomerular filtration rate in patients with insulin dependent diabetes and elevated erythrocyte sodium-lithium countertransport. *N Engl J Med* 1990; 322: 500-5.
52. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF - The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980; 49: 95-108.
53. Jacoby RM, Nesto RW - Acute myocardial infarction in the diabetic patient: Pathophysiology clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 736-44.
54. Bielfeld DR, Pace CS, Boschell BR - Hyperosmolarity cardiac function in chronic diabetic rat heart. *Am J Physiol* 1983; 245: 568E-75E.
55. Axelrod L - Response of congestive heart failure to correction of hyperglycemia in the presence of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1975; 293: 1243-9.
56. University Group Diabetes Program - A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: V. Evaluation of Phenformin therapy. *Diabetes* 1975; 24(suppl I): 65.
57. Wu CF, Haider B, Ahmed SS et al - The effect of tolbutamide on the myocardium in experimental diabetes. *Circulation* 1977; 55: 200-5.
58. Regan TJ - Cardiac disease in the older diabetic: Management considerations. *Geriatrics* 1989; 44: 91-5.
59. Houston MC - Treatment of hypertension in diabetes mellitus. *Am Heart J* 1989; 118: 819-29.
60. Afsal N, Ganguly P, Dhalla KS et al - Beneficial effects of verapamil in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes* 1988; 37: 936-42.
61. Fein FS, Aronson RS, Mordin C et al - Altered myocardial response to ouabain in diabetic rats: Mechanics and electrophysiology. *J Moll Cell Cardiol* 1983; 15: 769-84.
62. Borow KM, Jaspas FJ, Williams KA et al - Myocardial mechanics in young adult patients with diabetes mellitus: Effects of altered load, inotropic state and dynamic exercise. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1508-17.
63. Starling MR - Does a clinically definable diabetic cardiomyopathy exist? *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1518-20.