

## Tema de Actualidad

# Corazón y Diabetes

Dr. ISAAC FAERMAN

(Médico Secc. Endocrinología)

Hospital Español: Av. Belgrano 2975, Capital Federal

Departamento de Medicina: Jefe Prof. Dr. Horacio A. Podestá

Sección Endocrinología: Jefe Dr. Jorge Razumny

La diabetes ha dejado de ser una enfermedad del consultorio para transformarse en un serio problema de Salud Pública.

En el mundo entero la padecen más de 300 millones de individuos. Ocupaba en 1900, el 27° lugar como causa de mortalidad; en 1965 la OMS (1) la ubica en el 6° lugar, y en 1977, la Comisión Nacional de Diabetes de EE. UU. en un informe al senado señala a la diabetes como la tercera causa de mortalidad en ese país, después del cáncer y de las enfermedades cardiovasculares (2).

Algunas otras cifras nos ayudarán a comprender mejor la magnitud de este problema. En nuestro país, un 2 % de la población sufre de diabetes y conoce su enfermedad. Se calcula que otro 2 % la padece y desconoce su existencia.

En un estudio realizado por la Soc. Arg. de Diabetes (3), en 1968, se comprobó que en los hospitales municipales de la Capital Federal un 5,9 % de los internados eran diabéticos; se excluían los servicios de Pediatría y Obstetricia. Ese mismo estudio, repetido en 1976 (4), arrojó un 7 % de internados con diabetes; un 25 % de los mismos estaba internado por lesiones de los miembros inferiores, que en muchas circunstancias deja una invalidez como secuela (amputación). Las internaciones de estos pacientes son generalmente más prolongadas que la de otros enfermos. En la clínica Joslin de Boston el costo de la internación de 447 pacientes superó en 1969 el millón de dólares, sin tener en cuenta honorarios médicos de atención (5).

Como causal de muerte de los propios diabéticos el coma acidótico, la gangrena y la TBK ocupaban el primer lugar hasta el advenimiento de la insulina en 1921. Desde entonces las lesiones cardiovasculares han pasado a ser la primera causa de muerte en estos pacientes. Este cambio se debe a una serie de factores entre los que destacamos:

- 1) El uso de la insulina en el tratamiento de muchos diabéticos, con lo que el coma ha dejado de ser una complicación de tanta frecuencia.

- 2) El uso de los antibióticos en el tratamiento de las infecciones de todo tipo.

- 3) Las mejores condiciones de vida y la introducción de técnicas modernas en la asistencia de estos pacientes. El promedio de vida de los diabéticos se aproxima, en la actualidad, mucho al promedio de vida de la población NO DIABETICA.

Este panorama general ha permitido que muchos diabéticos padezcan la enfermedad durante mucho tiempo, lo que ha dado lugar a la aparición de las llamadas complicaciones tardías en gran número de enfermos. De estas complicaciones tardías o crónicas, las lesiones vasculares tienen en la actualidad el triste privilegio de ser la primera causa de mortalidad en este tipo de pacientes, tanto en los adultos como en los jóvenes.

El diabético sufre de lesiones vasculares de dos tipos diferentes, en prácticamente todo su organismo.

La primera, denominada microangiopatía, es característica de los diabéticos PERO NO ESPECÍFICA, y puede hallarse en casi todos los órganos. Dos de ellos, la retina y el riñón, son los más frecuentemente afectados y son la causa de la retinopatía y la nefropatía. Esta última localización puede llevar a la insuficiencia renal y es la primera causa de mortalidad en los diabéticos infantojuveniles.

La microangiopatía compromete los capilares, precapilares y vénulas. En ellos aparece un espesamiento de la membrana basal del endotelio por un material PAS positivo.

El epitelio puede desprenderse pero no obstruye nunca la luz del vaso. La patogenia de dicha microangiopatía y la naturaleza del material de la membrana basal engrosada permanece aún en discusión y también el papel que dicha vasculopatía tiene en las lesiones que produce en las vísceras antes mencionadas. Quien quiera profundizar el tema, puede consultar excelentes trabajos (6-7-8).

La otra lesión que padece el diabético, de las arterias de mayor calibre, la macroangiopatía, que no es más que la misma arterioesclerosis que lesiona a la población no diabética.

Los estudios histopatológicos efectuados tanto en diabéticos como en no diabéticos, han demostrado que la lesión histológica es idéntica en ambas poblaciones. El área de las placas de ateroma, el número de las ulceraciones de las mismas, las trombosis y las calcificaciones, son exactamente iguales (9).

Lo que hace la diferencia es que en los diabéticos la arterioesclerosis es:

- a) más precoz
- b) más frecuente
- c) más grave.

a) **Más precoz:** Aparece en edades más tempranas de la vida. Hay que tener en cuenta para ello que los factores de riesgo de aterosclerosis (dislipidemias, colesterol, hipertensión arterial, obesidad entre los más importantes) pueden presentarse en diabéticos jóvenes con muchos años de duración de la enfermedad, lo que hace por ejemplo que un individuo de 45 años, con 15 años de enfermedad, pueda tener una lesión vascular en una edad en que en la población NO DIABÉTICA no sea tan común su aparición.

b) **Más frecuente:** Los estudios clínicos y de autopsias de varios centros (9-10) han demostrado fehacientemente la incidencia de la arterioesclerosis en la población diabética (11) y Root y Bland, sobre un grupo de 350 diabéticos y 3.400 no diabéticos, encuentran una diferencia altamente significativa en favor de los diabéticos (12), Clawson y Bell (9), encuentran que después de los 40 años el porcentaje de lesiones arteriales era 19,5 en hombres diabéticos, contra 10 % en hombres no diabéticos, y nuevamente Bell, sobre 1381 diabéticos autopsiados, encuentra lesión arterial en 53 % de los diabéticos contra 29,2 por ciento en los no diabéticos.

Un hecho a destacar es que en todos estos estudios necróscopios y los que veremos que se encuentran en la clínica el porcentaje de mujeres diabéticas iguala al de los hombres, hecho que en la población no diabética se presenta en una mujer por cada cinco varones.

El último autor citado (10) demuestra en su estudio sobre 1.381 diabéticos autopsiados que la macroangiopatía afecta fundamentalmente las arterias de mediano calibre y en este orden de frecuencia:

- 1) coronarias
- 2) miembros inferiores
- 3) cerebrales.

Bradley encuentra que los diabéticos por él autopsiados, del 45 al 70 % tenían lesiones coronarias y en los no diabéticos la frecuencia era del 8 al 30 % (13). Por lo que podemos deducir de estas observaciones, las lesiones coronarias son muy frecuentes en los diabéticos.

En los pacientes que padecen la forma insulino/independiente, generalmente adultos de más de 40 años de edad, esta localización coronaria ha demostrado ser la primera causa de mortalidad entre ellos; Schliak (14), en un interesante estudio sobre 3.254 autopsias de diabéticos encuentra que las lesiones cardiovasculares, primera causa de mortalidad, son responsables del 57 % de los decesos y que el infarto agudo de miocardio tiene el triste privilegio de ser la primera causa aisladamente, 23 % en los hombres y 21 % en las mujeres.

Le siguen en orden de frecuencia, otras causas cardíacas con 14 %, cerebrovasculares 11 %, etc.

En estas formas clínicas de angina de pecho hay un hecho curioso aún no terminado de aclarar y es que las mujeres de-

béticas prácticamente igualan en frecuencia a los hombres. Esta circunstancia aparece con mucha más claridad en las mujeres tratadas con insulina. En los no diabéticos la proporción es de cinco hombres por una sola mujer en cuanto a lesiones coronarias se refiere, no importa la edad de los pacientes. No hay acuerdo acerca de la causa de mayor frecuencia entre las mujeres diabéticas comparadas con las no diabéticas; se tiende a imputarlo a un trastorno metabólico de la fibra miocárdica por falta de insulina.

Al considerar el infarto agudo de miocardio se repite la misma situación con respecto a la frecuencia en mujeres diabéticas comparadas con hombres diabéticos y con mujeres no diabéticas (15).

El infarto agudo de miocardio en los diabéticos es una afección con elevada mortalidad inicial y mal pronóstico alejado. Partamian (15), de la Joslin Clinic, establece una mortalidad del 41 % a los dos meses del infarto agudo de miocardio que sube al 79 % a los 5 años subsiguientes. Soler (16) relata experiencias similares, sobre 285 pacientes con IAM, los que fueron atendidos en Unidad Coronaria, tuvieron una mortalidad del 38 % antes del mes y a los 12 meses la mortalidad llega al 59 %. Hay algunas variantes en cuanto al tipo de tratamiento, la antigüedad de la diabetes y el sexo, pero fundamentalmente estos autores

resaltan la gravedad del IAM en los diabéticos comparados con los no diabéticos.

Según las estadísticas del grupo Bradley (13-17), al finalizar el primer año de vida después de un IAM, sólo sobreviven el 52 por ciento de los diabéticos, en contra del 85 % de los no diabéticos.

Acerca de las características clínicas del IAM en los diabéticos, lo que llamó siempre la atención es la frecuencia elevada (30 a 40 %) de pacientes que sufren el ataque cardíaco con síntomas atípicos o sin sufrir el dolor clásico. Como síntomas atípicos debemos destacar los dolores del cuello o intermaxilares, interescapulares y en los totalmente indoloros la presentación generalmente como insuficiencia cardíaca aguda, edema pulmonar agudo o cetoacidosis. Soler (16), en un cuadro muy interesante, puntualiza este hecho. Sobre sus 285 casos, 67 % con dolor y 33 % atípicos e indoloros. Estos últimos no fueron internados en la Unidad Coronaria porque se presentaron con insuficiencia cardíaca, descompensación diabética grave, vómitos, colapsos o con accidente cerebro-vascular. Al internarlos en las salas generales por falla diagnóstica, al no presentar los síntomas típicos de dolor, la mortalidad se elevó del 35 % en los IAM típicos, al 47 % en los atípicos o indoloros.

Esta situación especial en los diabéticos de presentar IAM sin dolor con gran frecuencia ha sido motivo de muchas polémicas

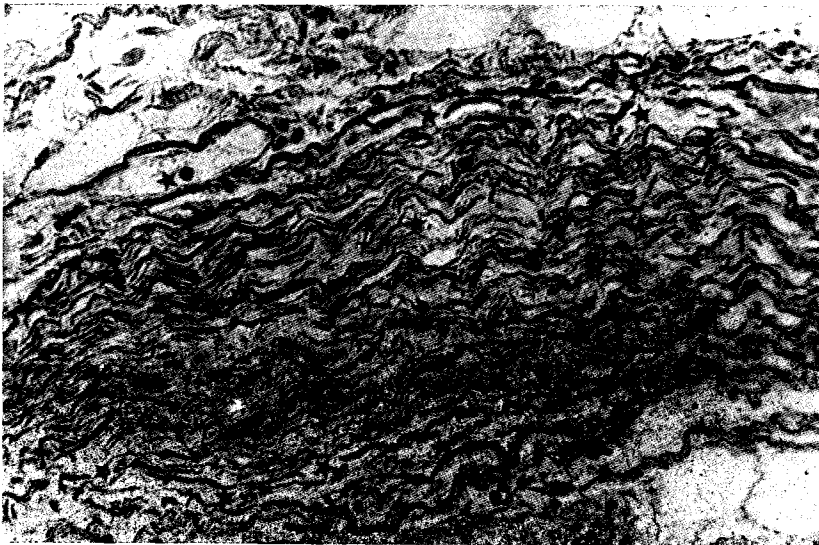


Figura Nº 1: Vista panorámica de una fibra nerviosa del miocardio, IAM indoloro paciente diabético. Lesiones severas con interrupción del trayecto (estrellas) e hiperargyrophilia - Tinción: Tricrómico y sales de Plata  $\times$  300



**Figura N° 2: Fibra nerviosa anormal, de paciente diabético con IAM indoloro. Nótese el aspecto de deformación en huso (estrellas) y gran aumento del espacio interfibrillar (flechas) - Tricrómico + sales de Plata X 1.000**

acerca de la causa de la falta de dolor, pero de pocos estudios para determinarla. Ya en 1962 y en algunas publicaciones posteriores, Bradley (17-18) sugería que podría deberse a una lesión neurológica de las fibras nerviosas que desde el miocardio transmitían los impulsos dolorosos.

Otros trabajos sobre el tema incluyendo el conocido de Framingham no hacen mucho hincapié sobre la causa de la falta de dolor, simplemente señalan el hecho (Soler (16)-Bradley (18), etc.), pero sin entrar a estudiar la causa de la falta de dolor.

Algunos autores la atribuyen a la hipoxia generalizada que impediría la transmisión dolorosa. Frente a la hipótesis de la patogenia de la falta de dolor que surgía de la idea de Bradley (18), nuestro grupo de trabajo realizó un estudio (20) sobre las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas del miocardio, que transmiten los impulsos dolorosos en un grupo de autopsias de diabéticos con IAM indoloro.

Comprobando que en los casos estudiados aparecían lesiones típicas (figs. n° 1-2-3) de neuropatía diabética visceral, similares a las halladas por nosotros en otros sectores del organismo en pacientes diabéticos (21-22). En el grupo de control de infartados con dolor, no pudimos observar ningún tipo de

lesión (figs. n° 4 y 5) (20-23). Pudimos entonces especular que la falta de dolor en los casos de pacientes diabéticos con IAM podría deberse a una lesión de las fibras nerviosas viscerales, por neuropatía diabética y concluíamos como consejo práctico, que en todo diabético que presente una insuficiencia cardíaca, o un edema agudo de pulmón o una cetoacidosis de origen oscuro, debería pensarse en un IAM sin dolor y tratar por los medios adecuados de descartar la posibilidad de un IAM, para poder tomar las medidas terapéuticas adecuadas y tratar de disminuir la mortalidad de estos pacientes (23). Como puede deducirse de lo anterior ya en estos casos, en los diabéticos se asocian la macroangiopatía, causal de la obstrucción coronaria y del infarto del miocardio y la neuropatía diabética, que al no conducir la "señal dolor" a los centros nerviosos, priva al paciente de uno de sus sistemas de "alarma", con los consiguientes perjuicios arriba mencionados, de fallo diagnóstico y aumento de la mortalidad.

Al margen de la falta de transmisión de los impulsos dolorosos, la misma neuropatía diabética visceral es responsable de la alteración de los reflejos cardíacos. Si bien este hecho ya había sido señalado en las postriemerías del siglo pasado por Eichorst en 1892,



Figura N° 3: Paciente diabético con IAM indoloro. Graves lesiones en las fibras nerviosas del miocardio. Engrosamiento de las mismas. Rigidez y deformación con hiper argentofilia (flechas). Aumento del espacio interfibrillar (estrellas) - Tricromico + sales de Plata  $\times$  1.000

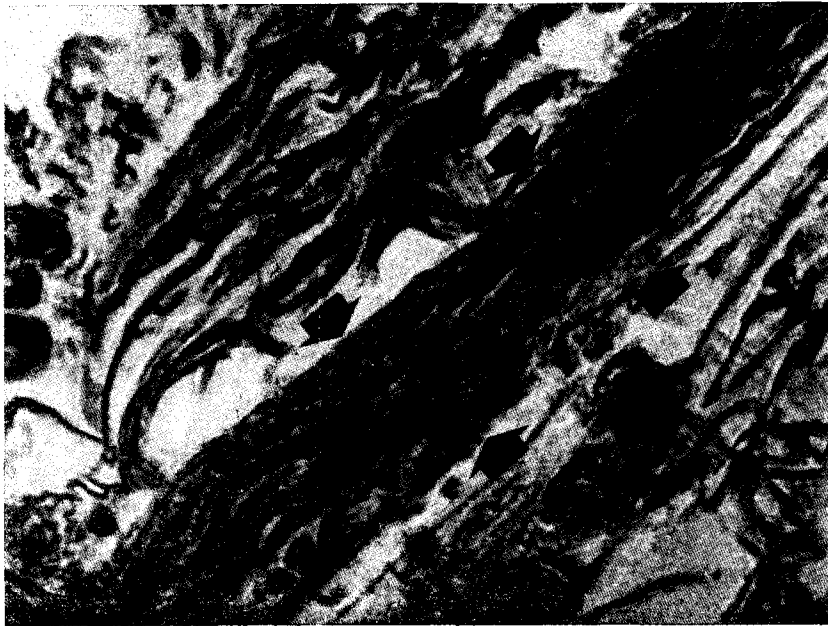


Figura N° 4: Aspecto normal, fibra nerviosa miocardio, diabético IAM con dolor (flechas). Nótese la avidez por el colorante, la integridad de las fibras y la densidad del número de ellas. - Espacio interfibrillar escaso - Compare con Fig. 1-2-3 - Tricromico + sales de Plata  $\times$  450



Figura Nº 5: Aspecto normal de fibra nerviosa del miocardio diabético sin infarto. Nótese la densidad de fibrillas (estrellas), la avidez tintorial y el espacio interfibrilar. Compárese con Fig. 1-2-3. - Tricromico + sales de Plata X 450. - El asterisco señala la célula de Schwann

es recién a partir de 1960 en que Sharpey-Schaffer llama la atención sobre este punto. Desde entonces y sobre todo en la literatura inglesa han aparecido numerosos trabajos (24-27). La sintomatología más importante se refiere a la llamada hipotensión postural (28) que provoca mareos, desmayos y hasta reacción sincopal, y a la falta de taquicardia compensadora al esfuerzo físico del diabético.

Además puede verse una "rigidez" en la frecuencia cardíaca frente a distintas situaciones (esfuerzos físicos, defecación, ponerse de pie, etc.). Actualmente se pueden diagnosticar todas estas anomalías por medio de técnicas no invasoras como son el registro Monitoreado de electrocardiograma en varias situaciones, la maniobra de Valsalva, el ejercicio isométrico, la inmersión de la cara en agua helada y el uso de drogas inhibitoras o estimulantes, tanto del vago como del simpático (27-28). Algunos autores han querido atribuir a esta situación neurovegetativa cardíaca, algunos accidentes de paros cardiorespiratorios post-anestésico o a casos de muerte súbita (27).

En este punto conviene aclarar que a veces se debe plantear en casos de hipotensión postural franca sintomática, el diagnóstico diferencial entre la que provoca la neu-

ropatía por falta del reflejo compensador con la que provoca la aplicación de insulina. No debe confundirse este efecto hipotensor de la insulina, que se cree debido a una acción sobre el volumen plasmático y el tono venoso periférico (28) con la acción hipoglucemiante propia de la hormona.

De cualquier manera las pruebas no invasoras, desde la arritmia respiratoria o el registro ECG de la respuesta a un ejercicio o a una maniobra de Valsalva pueden alertar al médico sobre esta situación de anomalías de los reflejos cardíacos en los diabéticos, hechos que desgraciadamente no están muy divulgados entre nosotros (28).

Al margen de las alteraciones miocárdicas imputables a la macroangiopatía anteriormente descritas o a las alteraciones por neuropatía diabética, en los últimos años han aparecido descripciones de casos de insuficiencia cardíaca asociadas a cardiomegalia (29-19) sin lesiones coronarias. En las autopsias de estos pacientes no pudieron demostrarse ni lesiones ateroscleróticas de las coronarias, ni lesiones valvulares ni hipertensión arterial.

Los estudios microscópicos demostraron que existe una cardiomiopatía en los escasos diabéticos estudiados, cuyos rasgos histopatológicos más destacables consistan en:

bandas fibrosas difusas interfibrilares, hipertrofia muscular y en los capilares intramurales de pequeño calibre, se veían lesiones de espesamiento de la membrana basal debido al depósito subendotelial y subintimal, de una sustancia mucopolisacárida teñible por PAS positivamente. Es decir un cuadro típico de microangiopatía diabética. Estos casos estaban asociados en su totalidad a una nefropatía típica que como hemos dicho es consecuencia de la microangiopatía diabética a nivel glomerular.

Estos hallazgos de una nueva entidad cardíaca en los diabéticos (19-27-29) fue confirmada posteriormente por una publicación del grupo de Estudio de Framingham (19) donde señalan que la insuficiencia cardíaca congestiva fue pesquisada sobre el grupo de 5.209 pacientes diabéticos de ambos sexos y edades entre 45 y 74 y que fueron seguidos durante 18 años. Estas cifras dan una idea de la importancia del estudio. Coinciden con el grupo de Rubler (29) en que la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) estudiada entre 97 hombres y 86 mujeres, es más frecuente en los diabéticos que en los NO DIABÉTICOS de control y teniendo muy en cuenta que se excluyeron como causa de la falla cardíaca los casos con macroangiopatía o lesión coronaria. Los pacientes con diabetes tenían 4 ó 5 veces más falla cardíaca que el grupo de control. Las mujeres diabéticas padecieron dos veces más ICC que los hombres diabéticos y cinco veces más que las mujeres no diabéticas. Los pacientes con tratamiento insulínico tenían la frecuencia más elevada de lesión coronaria.

Al analizar estos fenómenos los autores del grupo de Framingham (19) confirman la existencia de una cardiomiopatía diferente a las descritas previamente y la atribuyen como Rubler (29) a fibrosis interfibrilar y microangiopatía. Pero añaden una interpretación muy interesante acerca del papel que en estas lesiones podría tener una alteración metabólica, propia de la diabetes. La mayor parte de los casos presentados por el grupo citado, eran de pacientes en tratamiento con insulina y se preguntan si la falta de acción insulínica tendría que ver con la lesión miocárdica. Al descartar la alteración coronaria o la hipertensión arterial, quedaría como causa la alteración en el metabolismo a nivel cardíaco de los nutrientes propios del miocardio.

El corazón se nutre fundamentalmente de los ácidos grasos no esterificados (NEFA o FFAA o AGNE) en una proporción de cerca del 66 % de su actividad (13-19). Puede suplir el resto con glucosa, ácido láctico o piruvato. Cuando hay cierto grado de hipoxia, cualquiera sea la causa, el metabolismo de los nutrientes normales se altera y el miocardio recurre a lo que se conoce como ciclo glucolítico para sus necesidades energéticas. En esos casos, es necesaria la presencia de insulina para que el ciclo glucolítico se efectúe normalmente. Cuando como en la diabetes hay falla de insulina, es lógico suponer que la nutrición de la fibra se hará con dificultades. Además, y aún en casos en que no exista hipoxia, está experimentalmente comprobado que el metabolismo de los NEFA no se hace eficientemente, se acumulan en el miocardio los TRIGLICERIDOS y los NEFA entonces no dan suficiente energía (19), con lo que necesitarían energía del ciclo glucolítico y estaríamos nuevamente como frente a la hipoxia; por lo tanto concluyen dichos autores, que no puede sino atribuirse a una falla insulínica a nivel del metabolismo celular, la mayor incidencia de ICC en los pacientes diabéticos. Descartan la antigüedad de la diabetes como causal, o a la insulina como droga en sí, ya que en los adultos insulino independientes el nivel de Insulinemia es mayor y no hay más incidencia de ICC que en los infantojuveniles. Creen, sin poder afirmarlo categóricamente, que debe existir una conjunción de factores, que se juntan en estos pacientes, desde la microangiopatía a las alteraciones metabólicas descritas y que hacen que la fibra miocárdica sea más sensible a la falta de energía (fallo insulina-glucosa) y si se agrega además la lesión coronaria, el miocardio del diabético no pueda sobrellevar tantas alteraciones, por lo que falla más frecuentemente (19).

Por último, y antes de finalizar esta revisión del tema sobre Corazón y Diabetes, creo necesario comentar dos aspectos que tienen permanente vigencia en la práctica diaria. En primer lugar me referiré al problema planteado por el informe de lo que se conoce como **University Group Diabetes Program (UGDP)**. En 1970 se presentó en EE.UU. (30) un estudio prospectivo presentado por la UGPD, de 12 clínicas que habían evaluado la morbilidad y la mortalidad por

afecciones cardiovasculares en alrededor de 800 diabéticos.

Fueron tratados con distintos esquemas, de acuerdo con las necesidades; uno de los tratamientos consistía en una dosis fija de 1,5 g. diario de Tolbutamida; otro con dieta sola; otro con placebo y dos con insulina, dosis fija y dosis variables. El grupo tratado con tolbutamida demostró que tenía la cifra más elevada de morbimortalidad cardiovascular. Este estudio levantó una ola violenta de polémicas y réplicas porque se criticaba por un lado el protocolo de estudio, la dosis fija de tolbutamida, la no consideración de factores de riesgo, entre ellos que seis de las clínicas de las doce que componían el grupo eran clínicas cardiovasculares. Había predominio de mujeres y negros y otros tópicos que sería muy largo enumerar. Aún hoy, a cerca de diez años, persiste la polémica y cada grupo (31-32) critica el modelo o el protocolo del otro. Posteriormente se agregó la experiencia con las biguanidas, en especial la fenformina (DBI). La mayoría de los diabetólogos en todo el mundo siguen usando los hipoglucemiantes orales en vista de que no se ha podido comprobar fehacientemente que aumentan la mortalidad y morbilidad por lesiones cardiovasculares en los diabéticos.

Por último consideramos en esta revista sobre Corazón y Diabetes un tema de la práctica cotidiana; nos referimos al tenor de glucemia y el IAM (13). Pueden presentarse varias situaciones:

**a) Hipoglucemia (su relación con IAM):** Siempre se ha planteado la necesidad de evitar la hipoglucemia, por la posibilidad de provocar por hipoxia un IAM; ya hemos visto que el corazón metaboliza fundamentalmente NEFA y cuerpos cetónicos para sus funciones. Por lo tanto, la falta de glucosa circulante no es causal de la hipoxia. Lo que daña al miocardio y puede provocar IAM, es la reacción adrenérgica post-hipoglucemia; ésta es la que debe evitarse por su efecto dañino.

**b) Hiperglucemia e IAM:** 1) En primer lugar, en esta situación conviene diferenciar en los diabéticos ya conocidos, antes del IAM, la posible descompensación metabólica que provoca la grave situación de stress que significa la oclusión coronaria aguda. Muchas veces, cuando no hay dolor en el IAM, una descompensación acidótica de oscuro origen

es la forma clínica en que se presenta el cuadro. Esto hay que tenerlo muy presente siempre, para no dejar pasar sin diagnóstico en un diabético un infarto silente.

..2) Puede ocurrir que un IAM ponga en evidencia una diabetes hasta ese entonces desconocida para el paciente; una hiperglucemia en ayunas elevada, con glucosuria, pueden aparecer en los estudios bioquímicos que se efectúan al infartado. Se debe ser prudente en los tratamientos a instituir, no pretendiendo una normalización bioquímica inmediata y total por los inconvenientes que una posible hipoglucemia pueda acarrear (13).

Por último suele verse un enfermo con IAM, intolerancia a las pruebas de hidratos de carbono temporales, debidas al shock, a una lesión hepática o a la reacción adrenérgica y desaparece varias semanas después del ataque cardíaco. En estos casos solo debe observarse periódicamente al paciente sin medicarlo en este aspecto.

La intolerancia mejora espontáneamente o muchas veces en obesos especialmente por el descenso del peso que ocurre después de dietas hipocalóricas post-infarto. Deberán practicarse controles durante el primer año a intervalos adecuados para determinar la verdadera naturaleza de la intolerancia de hidratos de carbono. No son muy frecuentes los casos en que se transforman en diabéticos clínicos los pacientes con alteraciones de las curvas del hidrato de carbono patológicas durante el período inmediato post-infarto (13).

Como resumen podemos señalar la importancia de la interrelación entre diabetes y afecciones cardiovasculares y la necesidad por un lado de un tratamiento correcto de la diabetes y por el otro un seguimiento periódico del estado cardíaco para poder tomar en tiempo adecuado las medidas preventivas o curativas que corresponden a cada caso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Serie de Informes Técnicos N° 310 - Ginebra - 1965.
2. Crofford, O. B.: Report of the National Commission on Diabetes to the Congress of the U.S.A. Department of Health, Education and Welfare DHEW Publication (NIH) 76: 1018, 1975, pág. 1.
3. III Jornadas Rioplatenses de Diabetes. Informe red grupo de Trabajo. Asistencia de Diabéticos, Buenos Aires, 1968.



4. Di Toro, C. H.; Jadzinsky, M. N.; Mendelson, M.; Caputo, L. y Burlando, G.: Prevalencia de diabéticos internados en hospitales municipales. *Rev. de la Soc. Arg. de Diabetes*. Vol. IX y X, p. 8, 1976.
5. Krall, L. P.: El pie diabético 1er. Curso Internacional para Graduados. Joslin Clinic and Harvard, Bs. As., 1971, p. 20.
6. Faerman, Isaac; Abulafia, J.; Landabure, P. y Serantes, M. N.: Diabetic microangiopathy in the skin of juvenile diabetics and the offspring of diabetic mothers. *Act. Diabet. Latina*: II, 4, 465, 1965.
7. Williamson, J. R.; Vogler, N. y Kilo, Ch.: Microvascular disease in diabetes. *Med. Clin. North America*, 55, 4, 847, 1971.
8. Yodaiken, R. E. y Pardo, V.: Diabetic capillaropathy. *Human Pathology*, 6, 4, 455, 1975.
9. Clawson, B. J. y Bell, E. T.: Incidence of fatal coronary disease in nondiabetics and diabetic persons. *Arch. Pathol.* 48, 105, 1949.
10. Bell, E. C.: A post mortem study of vascular disease in diabetes. *Arch. Pathol.* 53, 414, 1952.
- 11) Mitchell, J. R. A. y Schwartzs: *Arterial Disease*. Oxford Blackwell Publications, p. 67, 1965.
12. Root, H. F.; Bland, E. F.; Gordon, L. H. y White, P. D.: Coronary Atherosclerosis in diabetes mellitus, Post-mortem Study, *J.A.M.A.*, 113: 27, 1939.
13. Bradley, Robert F.: Cardiovascular disease. In *Joslin's Diabetes Mellitus*. Marble, A; White, P.; Bradley, R. y Krall, L. Eds Philadelphia. Lea and Febiger, 1971, p. 417.
14. Schliak, V.; Thaelke, H.; Zegebhafen, R. y Anders, M.: On the causes of death in 3.254 diabetics in Berlin, as shown by post-mortem findings. *Acta Diabetol Lat.* 11: 237, 1974.
15. Partamian, J. O. y Bradley, R. F.: Acute myocardial infarction in 258 cases of diabetes. Immediate mortality and five year survival *New Engl. J. of Med.* 273: 455, 1965.
16. Soler, N. G.; Bennet, M. A.; Pentecost, B. L.; Fitzgerald, M. G. y Malins, J. M.: Myocardial infarction in diabetes. *Q. J. Med.* 173, 125, 1975.
17. Bradley, R. F. y Partamian, J. O.: Coronary heart disease in the diabetic patient. *Med. Clin. N. Am.* 49, 1093, 1965.
18. Bradley, R. F. y Schonfeld, A.: Diminished pain in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Geriatrics* 17: 322, 1962.
19. Kannel, W. B.; Hjortland, M.; Castelli, W.: Role of Diabetes in Congestive Heart Failure. *The Framingham Study. Amer. J. of Cardiology*, 34, 29, 1974.
20. Faerman, I.; Faccio, E.; Milel, J.; Núñez, R.; Jadzinsky, M. N.; Fox, D. y Rapaport, M.: Anatomic Neuropathy and Painless myocardial Infarction in Diabetic Patients *Diabetes*, 25, 12, 1147, 1977.
21. Faerman, I.; Glocer, L.; Celener, D.; Jadzonsky, M. N.; Fox, D.; Maler, M. y Alvarez, E.: Autonomic nervous system and diabetes. Histological and histochemical study of the autonomic nerve fibers of the urinary bladder in diabetic patients. *Diabetes* 22, 225, 37, 1973.
22. Faerman, I.; Glocer, L.; Fox, D.; Jadzinsky, M. N. y Rapaport, M.: Impotence and diabetes. Histological studies of the autonomic nervous fibers of the corpora cavernosa in impotent diabetic males. *Diabetes*, 23: 971, 1974.
23. Faerman, I.; Jadzinsky, M. N. and Fox, D.: Some aspects of visceral diabetic neuropathy. *Diabetes Ed. J. S. Bajaj. Excerpta Med. Foundation I. C. S.* 413. New Dehli, p. 665. 1977
24. Sharpey-Schafer, E. P. y Taylor, P. J.: Absent circulatory reflexes in diabetic neuritis. *Lancet*, 1: 559, 1960.
25. Lloyd Mostyn, R. H. y Watkins, P. S.: Defective innervation of heart in diabetic autonomic neuropathy. *Br. Med. J.*, 3, 15.
26. Ewing, D. J.; Burt, A. A.; Campbell, N. W. y Clarke, B. F.: Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 2: 1354, 1973.
27. Page, M.; MBC; Watkins, P. J.: El corazón en la diabetes: Neuropatía vegetativa y cardiomiopatía en: *Clínico Endocrinológica. La diabetes* 5/1. Ed. Salvat, p. 95, 1978.
28. Page, M.; MBC y Watkins, P. J.: Provocation of postural hypotension by insulin in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*, 25: 90, 1976.
29. Rubler, S.; Dlugash, J.; Yuceoglu, J.; Kumral, T.; Branwood, A. W.; Grisham, A.: New type cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Amer. J. of Cardiology*, 30: 595, 1972.
30. U.G.D.P. a Study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes-*Diabetes*, 19, 2, 747, 1970.
31. Paasikivi, I. y Wahlberg, F.: Preventive tolbutamide treatment and arterial disease in mild hyperglycemia. *Diabetología*, 7: 323, 1971.
32. Constam, G. R.: Is the use of sulphonylurea derivatives in the treatment of Diabetes mellitus dangerous. *Diabetología*, 7: 237, 1971.