

Λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας σε διαβητικούς ασθενείς με αμφιβληστροειδοπάθεια

Περίληψη

Χ. Ραΐδης
Ν. Παπάζογλου
Σ. Γιουτίκας
Χ. Μανές
Γ. Σκαραγκάς
Ι. Κοντογιάννης
Α. Χατζηαχμέτ

Η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (ΑΚ), μελετήθηκε σε 21 διαβητικούς ασθενείς (12 άνδρες και 9 γυναίκες), ηλικίας 57 (41-68) ετών με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της ηχοκαρδιογραφίας 2D και M-MODE και τα ευρήματα συγκρίθηκαν με αυτά 13 φυσιολογικών μαρτύρων. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στην αορτική έκφυση ($AO = 3.0 \pm 0.4$ cm, φυσιολογικές τιμές $= 2.9 \pm 0.5$ cm), τον τελοδιαστολικό όγκο ($EDV = 103 \pm 4$ ml, φυσιολογικές τιμές $= 115 \pm 5$ ml, $p > 0.05$), στο κλάσμα εξώθησης ($EF = 69 \pm 1\%$, φυσιολογικές τιμές 68 ± 1 , $p > 0.05$) και την επιφάνεια του αριστερού κόλπου ($AK = 10.9 \pm 0.5$ cm², φυσιολογικές τιμές $= 9.9 \pm 0.5$ cm², $p > 0.05$). Το πάχος του κάτω τοιχώματος της ΑΚ βρέθηκε μεγαλύτερο ($OT = 10.1 \pm 0.2$ mm, φυσιολογικές τιμές $= 9.4 \pm 0.2$ mm, $p < 0.05$), ενώ του μεσοκοιλιακού διαφράγματος φυσιολογικό ($MD = 10.4 \pm 0.3$ mm, φυσιολογικές τιμές 10.5 ± 0.2 mm, $p > 0.05$). Ο χρόνος διάνοιξης της μιτροειδούς βαλβίδας (IRT) που αντιστοιχεί στο χρόνο ισομετρικής χάλασης της ΑΚ ήταν παρατεταμένος ($IRT = 72 \pm 2$ msec φυσιολογικές τιμές $= 62.0 \pm 1.0$ msec, $p < 0.05$). Η δοκιμασία Handgrip που έγινε σε 11 από τους ασθενείς δεν προκάλεσε παθολογική απάντηση στους δείκτες συσταλτικότητας της ΑΚ. Συμπεραίνεται ότι σε διαβητικούς με μικροαγγειοπάθεια διαπιστώνονται προβλήματα στη διατασιμότητα της ΑΚ ενώ η συσταλτικότητά της διατηρείται φυσιολογική ακόμη και μετά τη φόρτιση.

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) σχετίζεται με πρώιμη ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης¹⁻³, ενώ μεγαλύτερη της αναμενόμενης θνησιμότητα από καρδιακή νόσο διαπιστώθηκε σε διαβητικούς ασθενείς στη μελέτη Framingham. Το εύρημα αυτό υποδήλωνε ότι υπάρχουν πιθανώς πρόσθετοι άγνωστοι παράγοντες κινδύνου για καρδιακή θνησιμότητα πέραν της στεφανιαίας νόσου. Πρόσφατα διαπιστώθηκε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) σε διαβητικούς ασθενείς χρησιμοποιώντας αναίμακτη μεθοδολογία χρονικών φάσεων συστολής της ΑΚ, M-Mode ηχοκαρδιογραφία, ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία και καρδιακό καθετηριασμό⁴⁻¹⁰ και τέθηκε η άποψη της πιθανής ύπαρξης νέας κλινικής οντότητας, της διαβητικής καρδιομυοπάθειας. Επιπλέον οι Unsitura και συνεργάτες διαπίστωσαν διαταραχή της δια-

Καρδιολογικό Τμήμα
Πολυιατρείου Αστυνομίας
Θεσσαλονίκης,
Διαβητολογική μονάδα
Α' Γ.Ν. «ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ»,
Θεσσαλονίκης

στολικής λειτουργίας της ΑΚ σε διαβητικούς ασθενείς χωρίς καρδιοαγγειακή νόσο¹¹. Στη παρούσα εργασία εξετάζουμε με αναιμακτές τεχνικές (M-MODE, 2D ECHO) τους δείκτες συστολικής και διαστολικής λειτουργικότητας της ΑΚ σε ηρεμία και μετά φόρτιση, σε ομάδα ενηλίκων διαβητικών με αμφιβληστροειδοπάθεια, χωρίς όμως σημεία καρδιοαγγειακής νόσου.

Υλικό - Μέθοδος

Μελετήθηκαν 21 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, 12 άρρενες και 9 θήλειες μέσης ηλικίας 57 (41-68) ετών και 13 φυσιολογικοί μάρτυρες 36-62 ετών. Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, χωρίς ευρήματα νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. 10 θεραπεύονταν με ινσουλίνη και 11 με φάρμακα από του στόματος με ικανοποιητική ρύθμιση του επιπέδου σακχάρου του αίματος. Δεν είχαν στο ιστορικό τους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο πέραν του σακχαρώδους διαβήτη. (Αρτηριακή πίεση $< \frac{145}{90}$ mm Hg, χοληστερόλη αίματος < 250 mg%, ικανοποιητικό βάρος σώματος και κάπνισμα έως 10 τσιγάρα το 24ωρο). Επίσης δεν υπήρχαν ιστορικό, συμπτώματα ή κλινικά, ηλεκτροκαρδιογραφικά ή ηχοκαρδιογραφικά σημεία καρδιοπάθειας.

Η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας μελετήθηκε με ηχοκαρδιογραφική μέθοδο 2D και M-MODE σε συνδυασμό με σύγχρονη καταγραφή φωνοκαρδιογραφήματος. Χρησιμοποιήθηκε ηχοκαρδιογράφος ALOKA με μετατροπέα 2D 3MHz και ταχύτητα καταγραφής της M-MODE 100 mm/sec.

Μετρήθηκαν η διάμετρος της αορτικής έκφυσης (ΑΟ, cm), η επιφάνεια του αριστερού κόλπου στην τελοσυστολή (ΑΚ, cm²), το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (ΜΔ) και του οπίσθιου τοιχώματος της ΑΚ (ΟΤ) σε mm, το κλάσμα εξώθησης της ΑΚ (ΕF%) και ο χρόνος ισομετρικής χάλασης της ΑΚ (IRT msec) όπως περιγράψαμε και παλαιότερα¹². Σε 11 από τους ασθενείς εκτιμήθηκε το κλάσμα εξώθησης και η καρδιακή συχνότητα και η μέση αρτηριακή πίεση ($\frac{\text{Συστολική} + 2 \text{ Διαστολικές πιέσεις}}{3}$) μετά φόρτιση ισομετρικής άσκησης Handgrip που έγινε για 2 λεπτά στο 50% της μέγιστης δυνατότητας των ασθενών.

Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν στατιστικά και η σημαντικότητά τους εκτιμήθηκε με την εφαρμογή του t test.

Αποτελέσματα

Τα ευρήματά των μετρήσεων σε ηρεμία στο σύνολο των ασθενών, αναλύονται στον πίνακα 1. Η διάμετρος της αορτικής έκφυσης (ΑΟ = $3,0 \pm 0,4$ cm, μάρτυρες = $2,9 \pm 0,3$ cm), η επιφάνεια του αριστερού κόλπου (ΑΚ = $10,9 \pm 0,05$ cm² μάρτυρες = $9,9 \pm 0,05$ cm²) και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (ΜΔ = 10 ± 1 mm, μάρτυρες = 10 ± 2 mm) και το κλάσμα εξώθησης της ΑΚ (ΕF = $69 \pm 1\%$, μάρτ. = $68 \pm 1\%$) δεν διέφεραν σημαντικά των τιμών των φυσιολογικών μαρτύρων. Το ίδιο και οι τελοδιαστολικοί όγκοι της αριστεράς κοιλίας βρέθηκαν φυσιολογικοί (ΕDV = 103 ± 4 ml, μαρτ. = 115 ml, $p > 0,05$). Ο χρόνος ισομετρικής χάλασης αντίθετα βρέθηκε παρατεταμένος (IRT = 72 ± 2 msec, μαρτ. = $62 \pm$

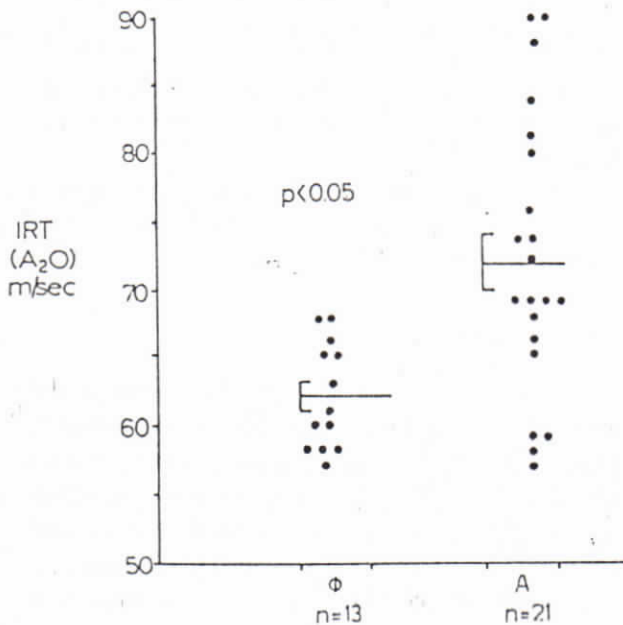
Πίνακας 1.

Μετρ.	ΑΟ cm	ΑΚ cm ²	ΜΔ mm	ΟΤ* mm	ΕF%	IRT*
ΑΣΘ.	3.0 ±0.4	10.9 ±0.05	10 ±1	10 ±1	69 ±1	72 ±2
ΜΑΡΤ.	2.9 ±0.3	9.9 ±0.05	10 ±2	9 ±1	68 ±1	62 ±1
ΣΗΜ.	ΑΣ	ΑΣ	ΑΣ	<0.05	ΑΣ	<0.05

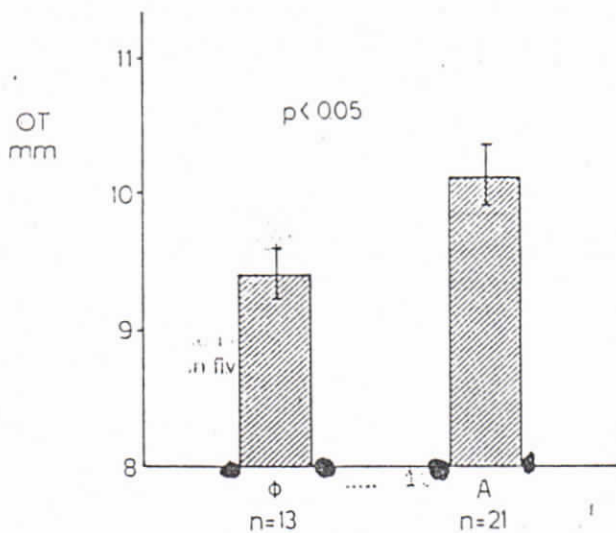
ΑΟ = διάμετρος αορτικής έκφυσης, ΑΚ = επιφάνεια αριστερού κόλπου, ΜΔ = πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος, ΟΤ = πάχος οπίσθιου τοιχώματος, ΕF = κλάσμα εξώθησης, ΑΚ.ΙRT = χρόνος ισομετρικής χάλασης, ΑΣΘ = ασθενείς, ΜΑΡΤ = φυσιολογικοί μάρτυρες, ΣΗΜ = σημαντικότητα.

1 msec, $p < 0,05$) και το πάχος του οπισθίου τοιχώματος της ΑΚ μεγαλύτερο του φυσιολογικού (ΟΤ = $10,1 \pm 0,2$ mm, μαρτ. = $9,4 \pm 0,2$ mm, $p < 0,05$), Σχ. 1,2.

Στους 11 διαβητικούς ασθενείς μετά την ισομετρική άσκηση Handgrip η μέση αρτηριακή πίεση ανέβηκε (10-15%) όπως και η καρδιακή συχνότητα (από 81 ± 20 Σ/min σε 92 ± 20 Σ/min).

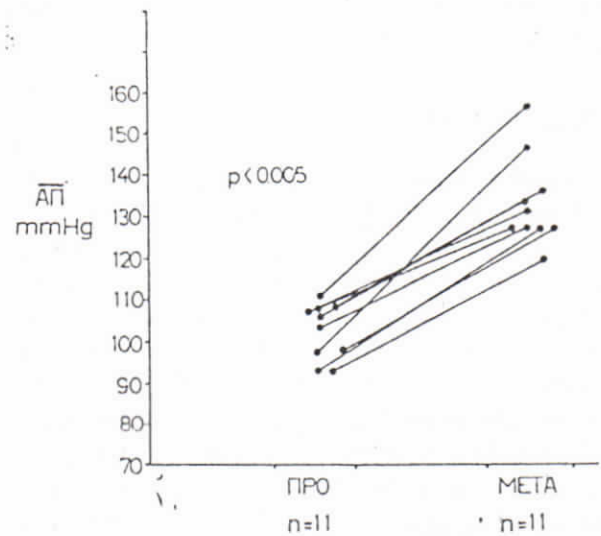


Σχήμα 1. Απεικόνιση του δείκτη ισομετρικής χάλασης της αριστερής κοιλίας (IRT) των διαβητικών ασθενών (Α) και των φυσιολογικών μαρτύρων (Φ).



Σχήμα 2. Το πάχος του κάτω τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (ΟΤ) στους διαβητικούς ασθενείς (Α) σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες (Φ).

Το κλάσμα εξώθησης έδειξε μικρή άνοδο που ήταν όμως ασήμαντη στατιστικά (από $68 \pm 2\%$ σε $71 \pm 3\%$, $p > 0,05$), χωρίς επίσης σημαντική μεταβολή του τελοδιαστολικού όγκου (EDV, από 97 ± 5 ml σε 99 ± 6 ml, $p > 0,05$), σχήματα 3,4.



Σχήμα 3. Οι μεταβολές της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) σε 11 διαβητικούς ασθενείς μετά ισομετρική άσκηση Handgrip. Σε όλους η ΑΠ εμφάνισε άνοδο.

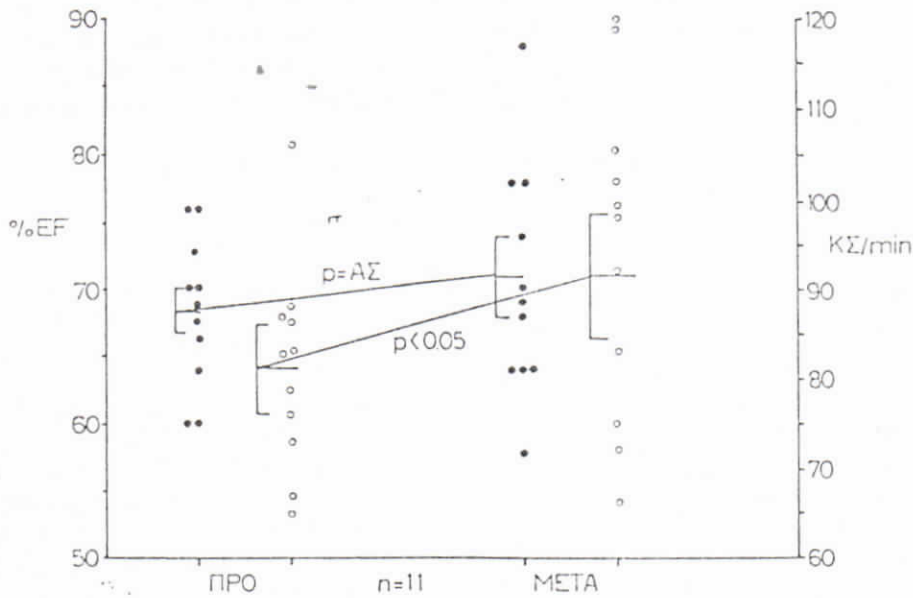
Συζήτηση

Η επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας αποτελεί ακόμη αντικείμενο συζήτησης, εφ' όσον υπάρχουν εργασίες που διαπιστώνουν παθολογική αλλά και φυσιολογική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας σε διαβητικούς ασθενείς^{4-6,11}.

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε ένας αριθμός ασθενών που έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη και των δύο τύπων, με κοινό χαρακτηριστικό την διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η εξέταση IDDM και NIDDM ασθενών με ευρήματα μικροαγγειοπάθειας, θεωρήθηκε πιο αντιπροσωπευτική του γενικού πληθυσμού των διαβητικών, εφόσον οι περισσότερες των μέχρι τώρα εργασιών μελετούσαν μόνον IDDM ασθενείς.

Το εύρημα του φυσιολογικού κλάσματος εξώθησης στην ανάπαυση, αλλά και η μη σημαντική μεταβολή του δείκτη μετά την ισομετρική άσκηση, υποδηλώνουν φυσιολογική συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας σε ηρεμία όπως και μετά το είδος αυτό της άσκησης.

Σε ασθενείς με ουραιμική καρδιομυοπάθεια που μελετήθηκαν στο παρελθόν, το κλάσμα εξώ-



Σχήμα 4. Οι μεταβολές του κλάσματος εξώθησης (EF) και της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) στους 11 ασθενείς μετά από ισομετρική άσκηση Handgrip. Οι μεταβολές ήταν φυσιολογικές.

θησης (EF) της αριστερής κοιλίας ελαττώνονταν μετά την ισομετρική άσκηση υποδηλώνοντας ότι το EF αποτελεί ικανοποιητικό δείκτη δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας¹².

Η ανεύρεση φυσιολογικής συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας σε διαβητικούς ασθενείς, συμφωνεί με τα πρόσφατα ευρήματα αρκετών ερευνητών^{5,11,13-17}, παρά το ότι άλλοι βρήκαν παθολογική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας σε διαβητικούς που μελετήθηκαν, χρησιμοποιώντας κυρίως την εκτίμηση των χρονικών φάσεων συστολής της αριστερής κοιλίας (λόγο PET/LVET)¹⁴. Είναι όμως προφανές ότι μία διαταραχή στη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς όπως οι διαβητικοί, δεν μπορεί υποχρεωτικά να συνδεθεί άμεσα με την νόσο, εφόσον η ύπαρξη λανθάνουσας ασυμπτωματικής ισχαιμικής καρδιακής νόσου καθώς και διαφόρων μεταβολικών διαταραχών (ανεξέλεγκτη υπεργλυκαιμία, κετοναιμία, διαταραχή καλίου) μπορεί να μεταβάλλουν την καρδιακή συσταλτικότητα, κυρίως σε IDDM ασθενείς¹⁸.

Έτσι η ανεύρεση φυσιολογικής συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας στον διαβητικό πληθυσμό μέσης ηλικίας που μελετήθηκε (έλλειψη ευρημάτων από το ιστορικό καθώς και κλινικών ευρημάτων καρδιομυοπάθειας και καλή ρύθμιση διαβήτη) υποδηλώνουν ότι το σκέλος αυτό της λειτουργικότητας της μυοκαρδιακής αντλίας δεν φαίνεται να διαταράσσεται παρά την ύπαρξη της

διαβητικής αγγειοπάθειας.

Τα ευρήματα της εργασίας όμως έδειξαν, αντίθετα, διαταραχή στην διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας των διαβητικών που μελετήθηκαν.

Ο χρόνος ισομετρικής χάλασης βρέθηκε σημαντικά παρατεταμένος, γεγονός που υποδηλώνει ελάττωση της ευενδοτότητας (compliance) της αριστερής κοιλίας στη διαστολική φάση. Η φυσιολογική πίεση των ασθενών κατά το χρόνο των μετρήσεων, όπως και η φυσιολογική συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας έκαναν απίθανη την επίδραση της αορτικής πίεσης ή της πίεσης του αριστερού κόλπου στη διαμόρφωση του χρόνου ισομετρικής χάλασης¹².

Παρά το ότι η ανωμαλία αυτή μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση μιας διαβητικής μυοκαρδιακής νόσου, είναι εντούτοις «μη ειδική» και μπορεί να βρεθεί σε ποικίλα νοσήματα που προσβάλλουν τον καρδιακό μυ, συμπεριλαμβανομένης και της ισχαιμικής νόσου ή της αρτηριακής υπέρτασης^{12,19,20}. Στην περίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη, η διαταραχή του δείκτη αυτού δυνατόν να αποτελεί την πρώτη εμπύπωση μιας μικροαγγειοπαθητικής βλάβης στο μυοκαρδιακό τοίχωμα.

Η μικροαγγειοπάθεια προσβάλλει πολλά όργανα στον σακχαρώδη διαβήτη. Οι ασθενείς που μελετήθηκαν έπασχαν ήδη από διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Οι κύριες παθολογοανατομι-

κές αλλοιώσεις είναι η πάχυνση της βασικής μεμβράνης στο επίπεδο των τριχοειδών²¹, τα μικροαγγεία των στεφανιαίων αγγείων¹⁸, όπως και η αύξηση του ινώδους ιστού στο μυοκάρδιο¹⁰. Όλα αυτά οδηγούν σε διαταραχές της διαστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου είτε μέσω σιωπηλής ισχαιμικής διαδικασίας είτε μέσω αλλοίωσης των ποιοτικών χαρακτηριστικών του μυοκαρδιακού τοιχώματος.

Τέλος η ελαφρά υπερτροφία του ελεύθερου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας που βρέθηκε, επιβεβαιώνει τις υπάρχουσες πληροφορίες για αύξηση της μυοκαρδιακής μάζας σε διαβητικούς ασθενείς¹¹. Η παρουσία παράγοντα που διεγείρει την αυξητική διαδικασία στον ορό διαβητικών ασθενών όπως και πειραματοζώων²², μπορεί να ευθύνεται για την υπερτροφία αυτή, η οποία αποτελεί επιπρόσθετο παράγοντα διαταραχής της διατασιμότητας του μυοκαρδίου¹².

Συμπεραίνεται ότι οι μεσήλικες διαβητικοί ασθενείς, με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, εμφανίζουν διαταραχή στη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας που συνίσταται σε παθολογική διατασιμότητα της αριστερής κοιλίας, χωρίς όμως εμφανή βλάβη στην συσταλτικότητά της στην ηρεμία αλλά και μετά φόρτιση. Η διαταραχή αυτή εκτός των γνωστών παθολογοανατομικών επιπτώσεων του διαβήτη στο μυοκάρδιο, σχετίζεται ενδεχομένως με την αύξηση της μυοκαρδιακής μάζας των ασθενών αυτών.

Abstract

Raidis Ch, Papazoglou N, Youtikas S, Manes Ch, Skaragas G, Kontoyiannis I, Chatjiahmet A. The left ventricular function in diabetic patients with retinopathy. *Hellen Diabetol Chron* 1988; 2: 130-5.

Left ventricular (LV) function was studied on 21 diabetic patients, (12 male, 9 female), age 57 (41-68), suffering from diabetic retinopathy. M-Mode and 2D echocardiography were used.

Thirteen normal subjects were studied as well. LV left atrium volumes and aortic dimensions were found normal. EF was also normal at rest and after isometric Handgrip exercise. However isometric relaxation time (IRT) was found prolonged (IRT = 72 ± 2 msec vs 62 ± 1 msec, $P < 0,05$) suggesting abnormal LV compliance. Some hypertrophy of the posterior LV wall was also identified (LVW = $10,1 \pm 0,2$ mm vs $9,4 \pm$

$0,2$ mm, $p < 0,05$).

It is concluded that diabetic patients with retinopathy have abnormal indices of LV diastolic function combined with some LV hypertrophy.

Βιβλιογραφία

1. Goetz FC. Prognosis in diabetes mellitus. In: Hamwi GJ, Danowski TJ, eds. *Diabetes Mellitus. Diagnosis and Treatment*. Am Diabetes Assoc. Inc.: 1967; 2: 177-183.
2. Kessler H. Mortality experience of diabetic patients. *Am J Med* 1971; 51: 715-724.
3. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. *Diabetes* 1974; 23: 105-111.
4. Ahmed SS, Jaferi GA, Narang RM, Regan TJ. Preclinical reduction of left ventricular function in diabetes mellitus. *Am Heart J* 1975; 89: 153-158.
5. Sanderson JE, Brawn DJ, Rivellese A, Kohner E. Diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young diabetics. *Br Med J* 1978; 1: 404-407.
6. Shapiro LM. Echocardiographic features of impaired ventricular function in diabetes mellitus. *Br Heart J* 1982; 47: 439-444.
7. Abenavoli T, Rubler S, Fisher VJ, Axelrod HI, Zuckerman KP. Exercise testing with myocardial scintigraphy in asymptomatic diabetic patients. *Circulation* 1981; 63: 54-64.
8. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Levinson GE, Oldewurtel HA, Ahmad MR, Haider B. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977; 60: 884-899.
9. Regan TJ, Weisse AB. The question of cardiomyopathy in diabetes mellitus. *An Int Med* 1978; 89: 1000-1002.
10. Verd Z, Battler A, Segal P, Liberman D, Yerushalmi Y, Berezin M, Neufeld HN. Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1984; 54: 633-637.
11. Unsitupa M, Mustonen J, Vainio P, Länsimies E, Talwar S, Pyörälä K. Impairment of diastolic function in middle-aged Type 1 (insulin dependent) and type 2 (non insulin-dependent) diabetic patients free of cardiovascular disease. *Diabetologia* 1988; 31: 783-791.
12. Ραϊδης Π.Χ. Η καρδιαγγειακή λειτουργία ασθενών σε χρόνια περιοδική αιμοκάθαρση πριν και μετά από δοκιμασίες κόπωσης. *Διατριβή Υψηγείας, Θεσ/νίκη* 1982.
13. Shapiro LM, Howat AP, Calter MM. Left ventricular function in diabetes mellitus. I: methodology and prevalence and spectrum of abnormalities. *Br Heart J* 1981; 45: 112-128.
14. Shapiro LM, Leatherdale BA, Mackinnon J, Fletcher RF. Left ventricular function in diabetes mellitus. II: relation between clinical features and left ventricular

- function. *Br Heart J* 1981; 45: 129-132.
15. *Airaksinen J, Ikäheimo M, Kaula J, Linnaluoto M, Takkinen J.* Impaired left ventricular filling in young female diabetics. An echocardiographic study. *Acta Med Scand* 1984; 216: 509-516.
 16. *Punzgruber C, Scherthaner G, Silberbauer K, Seebaker C.* Left ventricular function in well-controlled insulin-dependent (Type 1) diabetics-an echophonocardiographic study. *Cardiology* 1986; 73: 132-138.
 17. *Goldweit RS, Brer JS, Jovanovic LG, Drexler AJ, Hochreiter C.I, Devereux RB, Peterson C.V.* Relation of hemoglobin A_{1c} and blood glucose to cardiac function in diabetes mellitus. *Am. J Cardiol* 1985; 56: 642-646.
 18. *Crepaldi G, Nosadini R.* Diabetic cardiopathy: Is it a real entity? *Diabetes/Metabolism Rev* 1988; 3: 273-288.
 19. *Upton MT, Gibson DG, Brown DJ.* Echocardiographic assessment of abnormal left ventricular relaxation in man. *Br Heart J* 1976; 38: 1001-1009.
 20. *Chen W, Gibson D.* Relation of isovolumic relaxation to left ventricular wall movement in man. *Br Heart J* 1979; 42: 51-56.
 21. *Williamson JR, Fogler NJ, Kilo C.* Estimation of vascular basement membrane thickness. *Diabetes* 1969; 18: 567-578.
 22. *Ledet T.* Growth of rabbit aortic smooth muscle cells in serum from patients with juvenile diabetes. *Acta Path Microbiol Scand* 1976; 84: 508-516.
-