韓國人 糖尿病患者의 收縮期時間間隔에 關한 硏究

서울大學校 醫科大學 內科學敎室

朴 性 勳·崔 允 植·李 迎 雨

=Abstract=

Systolic Time Intervals in Korean Diabetics

Seong Hoon Park, M.D., **Yun Shik Choi** M.D. and **Young Woo Lee**, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Recently, the proportion of cardiovascular disease as a cause of death in diabetics is in ever increasing tendency.

Present study is designed to evaluate the change of myocardial performance by the effect of microangiopathy of diabetics.

The measurements of systolic time intervals were obtained from simultaneous high speed recordings(100 mm/sec) of electrocardiography, phonocardiography, and carotid pulse tracing in diabetics(male 26, female 31).

1. As the diabetic retinopathy got severe, shortening of LVET and prologation of PEP were noted, but QS_2 showed no significant change.

2. PEP/LVET ratio of diabetics without diabetic retinopathy was significantly higher than that of normal control($p<0.01$).

3. PEP/LVET ratio of diabetics with diastolic blood pressure under 95 mmHg was significantly higher than that of normal control group($p<0.01$), and PEP/LVET ratio of diabetics with diastolic blood pressure over 95 mmHg was significantly higher than that of normal control and that of diabetics with diastolic blood pressure under 95 mmHg($p<0.01$).

4. PEP/LVET ratio of diabetics with proliferative retinopathy was significantly higher than that of normal control and that of diabetics with mild diabetic retinopathy($p<0.01$), but this result was not conclusive because of the small case number.

Ⅰ. 緖 論

收縮期時間間隔은 左心室機能을 나타내는 지표로서 측정방법이 非觀血的이므로 간편하게 반복하여 시행할 수 있고 다른 觀血的 및 非觀血的인 左心室機能 측정방법과 상관관계가 우수하여 근래 左心室機能을 나타내는 측정치로서 널리 이용되고 있다[1~6].

최근 당뇨병환자의 死亡原因中 心血管系질환의 비중이 증가하는 추세이고[7,8], 細小血管病症이 心筋에서도 관찰되었다는 보고가 있어[9] 著者들은 만성대사성질환인 당뇨병이 心筋기능에 미치는 영향을 알아보기 위하여 심전도, 심음도, 경동맥파를 동시에 고속도(100 mm/sec)로 기록하여 수축기시간 간격을 측정하고 소기의 성과를 얻었기에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 觀察對象 및 方法

1980년 3월부터 1980년 7월까지, 서울대학교병원 內科에서 진료한 正常人 男子 34例, 女子 32例, 總 66例

* 本 論文은 1980年度 서울大學校病院 臨床硏究費의 一部補助로 이루어 졌으며 1980年 10月 17日 第32次 大韓內科學會學術大會席上에서 그 要旨를 發表하였음.

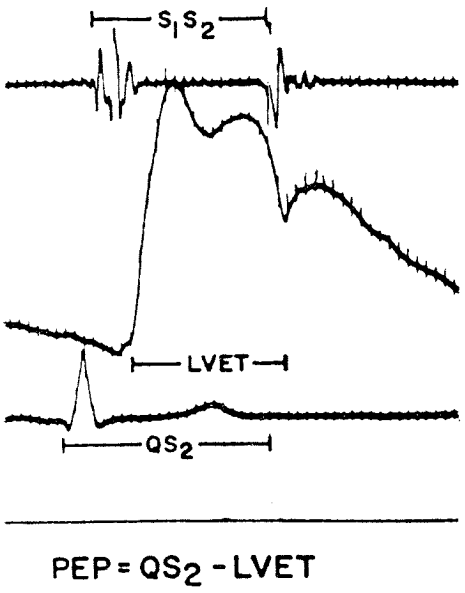

Fig. 1. Simultaneous recording of phonocardiography, carotid pulse and electrocardiography.

와 理學的소견, 心電圖, 胸部X線上 心不全症의 증상이 없으며, 冠狀動脈疾患의 병력이 없는 당뇨병환자 男子 26例, 女子 31例, 總 57例를 대상으로 하였으며, 당뇨병 환자군은 다음과 같이 분류하였다.

1) 糖尿病性 網膜病症

A. 正常—糖尿病性網膜病症이 없음.
B. 輕症—Wagener의 분류[10] 상 stage Ⅰ부터 stage Ⅲ까지
C. 重症—Wagener 분류[10]상 stage Ⅳ와 Ⅴ. 증식성 망막염을 동반한 경우.

2) 擴張期 血壓

A. 95 mmHg 미만
B. 95 mmHg 이상

收縮期時間間隔의 測定은 食事의 영향을 避하기 위하여 식사후 2시간에 仰臥位에서 三要素直記式記錄器(ECG/Phono/Carotid pulse 3-channel system, Model 1514 D, Hewlett Packard Co.)와 그것에 부속되어 있는 transducer 및 microphone을 使用하여 心電圖, 心音圖, 頸動脈波를 高速度(100 mm/sec)로 同時記錄하였다. 이때 心電圖는 標準誘導 Ⅱ에서 心音圖는 microphone을 心尖部와 left sternal border의 中間部에 位置시키고, 頸動脈波는 transducer를 右側總頸動脈部位에 位置시킨다음 深呼吸시킨후 呼氣末狀態에서 呼吸을 중지시키고 記錄하였다.

收縮期時間間隔의 各 期間은 第1圖와 같으며 다음과 같이 測定하였다.

(1) 電氣機械的收縮期(electromechanical systole, QS_2) : 心電圖上 QRS 群의 始作부터 心音圖上 第2心音의 最初高振動音波始作까지의 時間.

(2) 左心室驅血時間(left ventricular ejection time, LVET): 頸動脈波가 급격히 上昇하기 始作하는 點(이 始點이 뚜렷하지 않을때는 Werf 等[11]의 測定方法을 使用하였음)부터 dicrotic notch 까지의 時間.

(3) 驅血前期(preejection period, PEP): 電氣機械的收縮期에서 左心室驅血時間을 뺀 時間.

(4) 驅血前期와 左心室驅血時間의 比(PEP/LVET ratio)

以上의 측정치 중 QS_2와 LVET는 직접 측정하였고, PEP와 PEP/LVET比는 이들 직접측정치들로부터 계산하였다.

Ⅲ. 成　　績

冠狀動脈疾患의 病歷이 없고 심부전증을 동반하지 않은 당뇨병환자 男子 26例, 女子 31例, 總 57例에서 眼底所見 및 擴張期血壓에 따른 收縮期時間間隔의 변동은 다음과 같다.

1) 網膜病症의 정도에 따른 收縮期時間間隔의 변동

網膜病症의 정도에 따른 수축기 시간간격의 변동은 第1, 2表 및 第2, 3, 4圖와 같다.

LVET는 대조군에서 285±22 msec 이었고 糖尿病群의 A群에서 282±25 msec, B群에서 275±29 msec, C群에서는 249±9 msec로서 網膜病症이 심하여 질수록 감소하는 경향을 보였다.

PEP는 대조군에서 84±11 msec 이었고, 糖尿病群의 A群에서 100±15 msec, B群에서 103±12 msec, C群에서 123±10 msec로서 網膜病症이 심하여 질수록 증가하는 경향을 보였다.

QS_2는 대조군에서 369±27 msec, 糖尿病群의 A群에서 382±34 msec, B群에서 377±34 msec, C群에서 370±7 msec로서 網膜病症에 따른 유의한 變動을 보이지 않았다.

PEP/LVET比는 對照群에서 0.298±0.037이었고, 糖尿病群의 A群에서 0.362±0.072, B群에서 0.376±0.052, C群에서 0.498±0.053으로 網膜病症이 심할수

Table 1. STI of Normal Koreans

(Mean±S.D.)

Age	Sex	No.	QS_2(msec)	LVET(msec)	PEP(msec)	PEP/LVET
20~39	M	17	363±27	284±21	79±10	0.280±0.033
	F	20	363±25	282±24	81±10	0.284±0.044
	Total	37	363±26	283±23	80±10	0.282±0.038
40~	M	17	370±26	287±22	83±12	0.293±0.048
	F	12	368±28	283±22	85±10	0.303±0.027
	Total	29	369±27	285±22	84±11	0.298±0.037

* M: Male, F: Female, No.: Number, S.D.: Standard Deviation., STI: Systolic Time Intervals.

Table 2. STI of Diabetics

(Mean±S.D.)

Age	Sex	Retino pathy	Diastolic Hypertension	No.	QS_2(msec)	LVET(msec)	PEP(msec)	PEP/LVET
16~39	M&F	−	−	9	386±29	292±27	94±12	0.324±0.049
		+	−	0	−	−	−	−
	Total			9	386±29	292±27	94±12	0.324±0.049
40~	M&F	−	−	7	393±33	293±29	100±12	0.343±0.052
		−	+	11	368±33	263±26	105±17	0.404±0.080
	Total			18	832±34	282±25	100±15	0.362±0.072
	M&F	+	−	15	377±28	280±26	98±5	0.351±0.030
		+	+	12	378±34	269±26	109±15	0.408±0.058
	Total			27	377±34	275±29	103±12	0.376±0.053
	M&F	++	−	0	−	−	−	−
		++	+	3	370± 7	249± 9	123±10	0.498±0.053
	Total			3	370± 7	249± 9	123±10	0.498±0.053

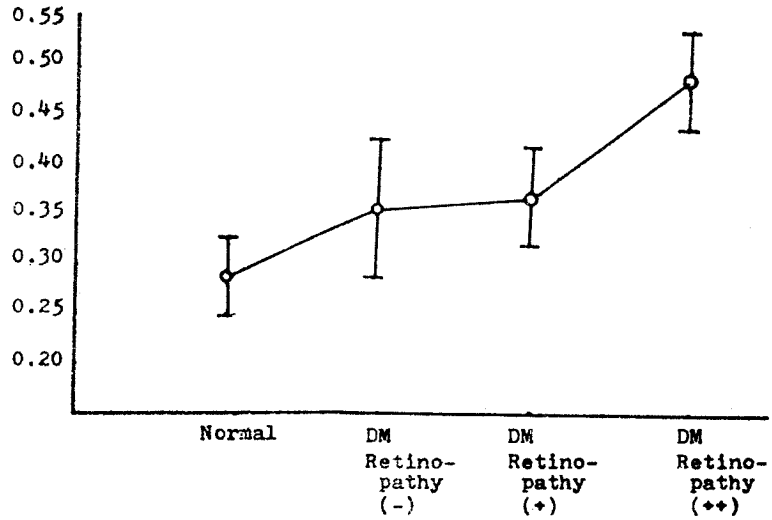

Fig. 2. PEP/LVET ratio in normal and diabetics with or without retinopathy.

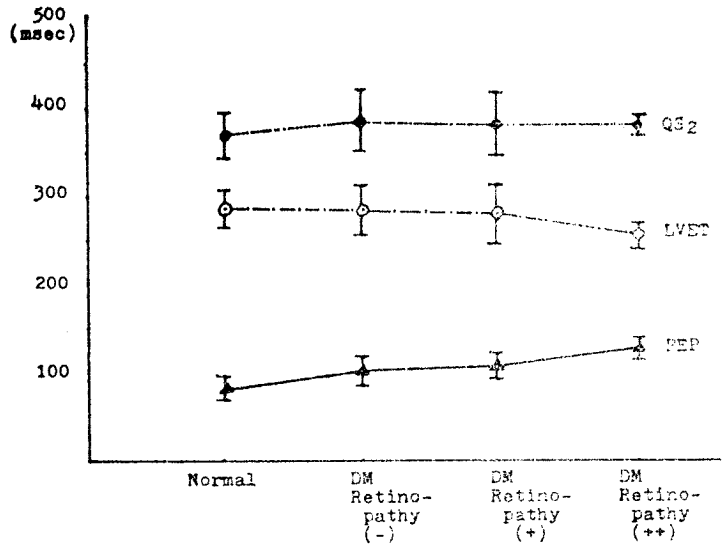

Fig. 3. STI in normal and diabetics with or without retinopathy.

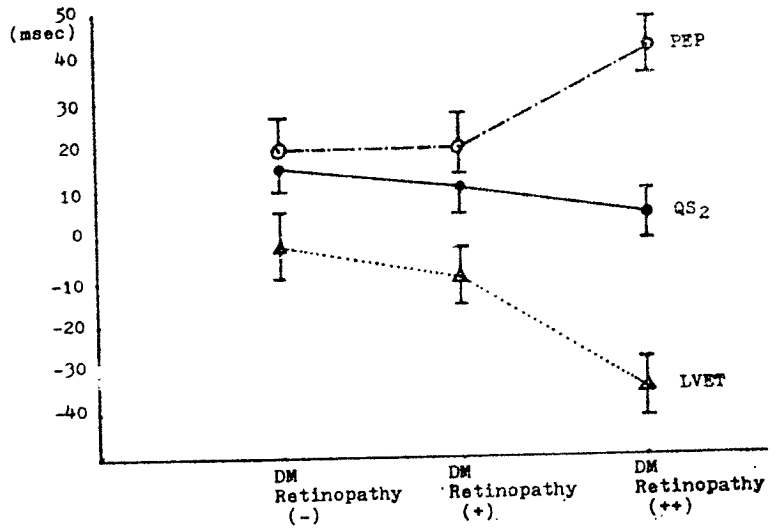

Fig. 4. Correlation of mean deviation of STI values of diabetics from normal with regard to retinopathy.

룩 PEP/LVET 比는 有意하게 증가하였다($p<0.01$).

2) 擴張期血壓에 따른 收縮期時間間隔의 變動

擴張期血壓에 따른 收縮期時間間隔의 變動은 第2表와 第5圖와 같다.

LVET는 Aa 群에서 293±29 msec, Ab 群에서 263±26 msec, Ba 群에서 280±26 msec, Bb 群에서 269±26 msec로서, 擴張期血壓이 높은 群에서 LVET는 감소하였다.

PEP는 Aa 群에서 100±12 msec, Ab 群에서 105±17 msec, Ba 群에서 98±5 msec, Bb 群에서 109±15 msec로서 擴張期血壓이 높은 群에서 PEP는 증가하였다.

PEP/LVET 比는 Aa 群에서 0.343±0.052, Ab 群에서 0.404±0.080, Ba 群에서 0.351±0.030, Bb 群에서 0.408±0.058로서 擴張期血壓이 높은 群에서 유의하게 증가하였다($p<0.01$).

3) 心電圖變化와 收縮期時間間隔

糖尿病患者 57例中 12例(21%)에서 心電圖의 異常이

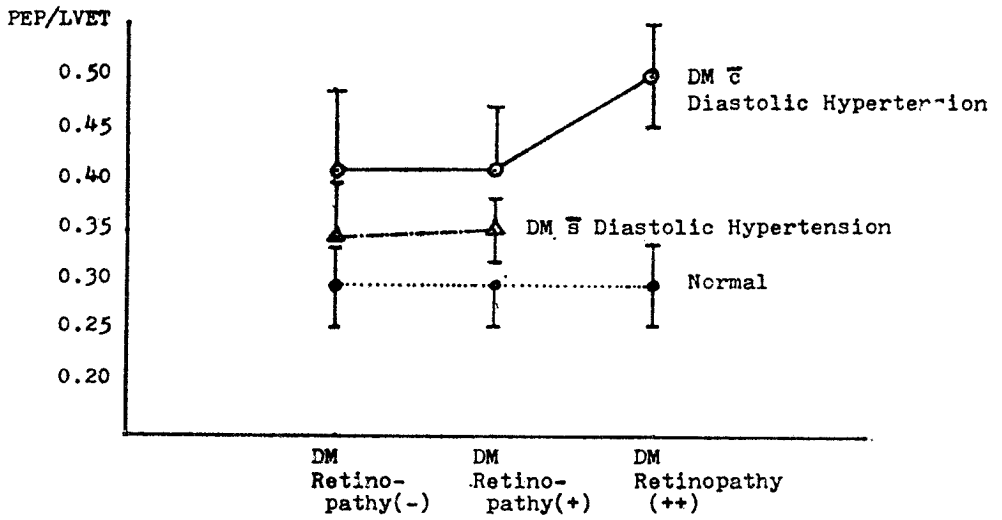

Fig. 5. PEP/LVET ratio in normal and diabetics c̄ or s̄ retinopathy or diastolic hypertension.

나타났다. 12例中 5例에서는 擴張期血壓이 95 mmHg 이상이었으며 이것은 擴張期血壓이 95 mmHg 이상인 糖尿病患者 26例의 약 20%에 해당한다.

心電圖의 異常으로는 左心室비대가 1例, voltage criteria만 만족하는 좌심실비대가 3例, ST절과 T波의 非特異的 變化를 보인 것이 7例, 그리고 室性期外收縮이 1例이었다. 心電圖上 異常이 나타난 12例의 PEP/LVET 比는 0.385±0.058이었고, ST절과 T波의 非特異的變化만을 보인 7例의 PEP/LVET比는 0.370±0.035이었다.

Ⅳ. 考　　察

收縮期時間間隔은 左心室機能을 非觀血的으로 측정하는 有用한 方法으로 利用되어 왔다. 收縮期時間間隔은 판막질환, 특히 대동맥판막폐쇄증이 있는 경우 이용하기 어려우나, 左心室의 全般的인 異常이 있는 경우 收縮期時間間隔에 異常이 나타나며, 이러한 現象은 心血管造影術[12]이나 indicator dilution法[13]에 의하여 측정한 ejection fraction과 상관관계가 좋은 것으로 알려져 있다.

最近 統計에 의하면 糖尿病患者에서 心血管系疾患의 위험성이 2~3배 높은 것으로 나타나고 있으며[7], 가까운 일본에서 15年間 糖尿病患者의 死亡原因을 調査[8]한 結果, 心血管系疾患의 比重이 增加하고 있으며, 이중 특히 心筋疾患의 比重이 顯著히 증가하였다고 보고하였다. 이는 糖尿病患者에서 心筋梗塞症이 發生할 경우 致命率이 높고 心不全症이 나타나는 確率이 높다는 보고[14]와 함께, 糖尿病으로 因한 心筋機能障碍의 可能性을 强力히 示唆하고 있다.

Ahmed 등[15]은 心血管系의 뚜렷한 臨床的障碍가 없는 糖尿病患者에서 PEP/LVET 比가 正常對照群에 比해 有意하게 增加하였으나, 心不全症에서 보다는 낮았다고 報告하면서 이것은 臨床前期의 알콜性心筋病症의 所見과 類似하다고 하였다.

그 以後 糖尿病性心筋病症의 槪念이 나오게 되었으며 糖尿病性心筋病症의 原因에 對한 見解는 3가지로 나누어진다.

첫째, 糖尿病性細小血管病症에 의하여 心筋機能의 障碍가 온다는 說.

둘째, 糖尿病性代謝障碍에 의하여 心筋機能의 障碍가 온다는 說.

셋째, 高血壓의 합병증으로 心筋機能의 障碍가 온다는 說.

Factor 등[9]은 糖尿病患者의 死亡後, 心筋의 細小血管에 Microfil을 灌流시킨 後 組織檢査한 結果, 心筋의 細小血管에서 saccular, fusiform microaneurysm을 觀察하였으나 이 所見과 心筋의 어떤 病變과 연관시키지는 못하였다. 이들은 또한 interstitial fibrosis를 全例에서 觀察하였으나 그 病理發生기전을 설명하지 못하였다.

Sanderson 등[16]은 甚한 網膜病症을 同伴한 糖尿病患

者들을 對象으로 心에코를 利用하여 擴張期의 僧帽瓣運動과 左心室後壁運動을 檢査하고, 이들에서 正常人에서 보는 僧帽瓣開放과 左心室後壁運動사이의 밀접한 時間的 관계가 消失되어 있었으며, 이 所見은 肥厚性心筋病症과 類似하였다고 報告하면서 心筋의 細小血管疾患에 의한 糖尿病性心筋病症의 可能性을 示唆하였다.

Basil[17]도 甚한 細小血管病症을 同伴한 糖尿病患者를 對象으로 收縮期時間間隔을 測定하고 細小血管合病症을 同伴한 糖尿病患者群의 左心室機能이 正常對照群이나 細小血管合病症이 없는 糖尿病患者群에 比해 低下되어 있으며, 正常對照群과 합병증없는 糖尿病患者群사이에는 有意한 差異가 없음을 觀察하고 細小血管疾患에 의한 특이적인 糖尿病性心筋病症의 存在를 주장하였다.

그러나 Regan과 Weisse[18]는 冠狀動脈疾患이 없는 糖尿病患者를 對象으로 atrial pacing하면서 冠狀動脈血流不足의 證據로서 lactate의 生成을 觀察하여 보았으나, repolorization의 異常이나 冠狀靜脈의 lactate 濃度增加를 볼 수 없었으며, 糖尿病患者의 左心室壁心筋內 血管들에서 閉鎖性病變을 發見할 수 없었다는 報告가 있어[19,20], 細小血管疾患에 의한 糖尿病性心筋病症의 可能性을 감소시키고 있다.

Ahmed 등[15]은 합병증없는 糖尿病患者 25例를 對象으로 收縮期時間間隔을 測定하고 이들의 PEP/LVET 比가 正常對照群에 比해 有意하게 增加한 것을 觀察하고, 糖尿病에 의한 心筋機能障碍는 糖尿病에 의한 代謝障碍로 因하여 interstitium에 PAS⊕ glycoprotein과 類似한 物質이 沈着하여 心筋의 stiffness가 증가되고 compliance가 감소하며 나아가서 心筋의 收縮力이 減少하기 때문에 나타난다고 하였다.

Pearce 등[21]도 左心室機能障碍를 同伴한 糖尿病患者의 組織學的 檢査에서 心筋의 細小動脈內壁에 沈着物이 있는 것을 記述하면서, 그 초기단계는 PAS⊕ glycoprotein과 類似한 物質이 細小動脈周圍의 interstitium에 沈着하여 局所的인 纖維化로 부터 두꺼운 collagen network을 形成하여 心筋纖維를 破壞하는 것이라고 하였다.

Knowler 등[22]은 糖尿病患者를 六年間 追跡調査하고 高血壓이 糖尿病性網膜病症의 有病率을 增加시킨다고 報告하였다.

Factor 등[23]은 9명의 高血壓과 心不全症을 同伴한 糖尿病患者의 心筋組織檢査後 高血壓을 同伴한 糖尿病患者群에서 高血壓群, 糖尿病患者群, 그리고 正常對照群에 比해 interstitial fibrosis, PAS⊕ 物質의 沈着 및 myocytolysis가 顯著하게 增加하여 있는 것을 觀察하고 糖尿病性心筋病症의 發生要因으로서 高血壓의 重要性을 强調하였다.

著者들의 硏究結果에 의하면 臨床的으로 心不全症이나 冠狀動脈疾患의 證據가 없으며 高血壓이나 細小血管合病症이 없는 糖尿病患者의 PEP/LVET 比가 正常對照群에 比해 有意하게 增加되어 있어 糖尿病에 의한 代謝障碍가 糖尿病性心筋病症의 原因이라는 假說을 뒷받침해 주고 있다. 한편 高血壓을 同伴한 糖尿病患者群에서 高血壓을 同伴하지 않은 糖尿病患者群에 比해 PEP/LVET 比가 有意하게 增加되어 있어 高血壓이 糖尿病性心筋病症의 發生기전에 중요한 要因이라는 主張과도 一致한다. 增殖性網膜炎을 同伴했던 3例는 모두 高血壓을 同伴하였으며 蛋白尿와 함께 腎臟機能이 상당히 低下되어 있었던 患者들로서, 이들에서 心筋機能이 다른 糖尿病患者群에 比해 顯著하게 減少되어 있는 것은, John 等[24]의 azotemic nephropathy를 同伴한 糖尿病患者의 경우와 같이 여러가지 要因들을 생각해 보아야 할 것으로 생각되며, 더 많은 例를 모아 硏究하여 볼 必要가 있다고 생각한다.

著者들의 結果와 文獻考察을 土臺로 糖尿病性心筋病症의 發生기전을 생각하여 보면, 우선 糖尿病에 의한 代謝障碍로 心筋의 interstitium과 細小血管의 內壁에 PAS⊕ glycoprotein과 類似한 物質이 沈着하여 心筋의 elasticity, compliance가 減少하게 되며, 한편으로는 小動脈의 hyalinization으로 peripheral resistance가 증가하고 renal clearance의 減少로 循環血液量이 증가하여 高血壓이 同伴되며[25,26], 그로 因하여 preload와 afterload가 모두 增加함으로써 心筋의 負擔이 加重되어 心筋의 myocytolysis, myocyte necrosis, intersitial fibrosis 및 scar formation으로 진행하는 것으로 생각된다.

著者들의 結果에서 心電圖의 異常은 糖尿病患者의 20%에서 나타났으며, 高血壓을 同伴한 患者群에서도 20%에서만 異常이 나타났으므로 心電圖만으로 糖尿病患者의 心筋機能을 追跡하는 것은 不合理한 것으로 생각된다.

그러므로 糖尿病에 의한 心筋機能障碍를 豫防하기 위해서는 非觀血的 方法인 收縮期時間間隔을 利用하여 心筋機能을 계속 追跡해야 하며, insulin infusion system 등을 利用하여 血糖을 엄격히 조절하여 代謝障碍를 교정하고 細小血管病症의 發現을 抑制하여야 하며[27], 擴張期血壓은 90 mmHg 以下로 엄격히 조절하여야 할 것으로 생각한다.

Ⅴ. 結 論

著者들은 慢性代謝性疾患인 糖尿病이 左心室機能에 미치는 影響을 알아보기 위하여 서울대학교병원 내과에서 진료한 心不全 및 다른 心疾患을 同伴하지 않은 糖尿病患者 男子 26例, 女子 31例, 總 57例를 對象으로 心電圖, 心音圖, 頸動脈波를 同時에 高速度로 記錄하여 收縮期時間間隔을 測定하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 網膜病症이 심할수록 LVET는 減少하였고 PEP는 增加하였으며, QS_2는 有意한 變動을 보이지 않았다.

2. 당뇨병성망막병증이 없는 당뇨병환자의 PEP/LVET 比는 정상대조군에 비해 유의하게 증가되어 있었다($p<0.01$).

3. 擴張期血壓이 95 mmHg 미만인 糖尿病患者의 PEP/LVET 比가 正常人에 비해 有意하게 增加되어 있었으며($p<0.01$), 擴張期血壓이 95 mmHg 이상인 糖尿病患者의 PEP/LVET 比는 正常人 및 擴張期血壓이 95 mm Hg 미만인 糖尿病患者群에 비해 有意하게 增加되어 있었다($p<0.01$).

4. 增殖性網膜炎을 同伴한 糖尿病患者群의 PEP/LVET 比는 正常人 및 경증의 網膜病症을 同伴한 糖尿病患者群에 비해 顯著하게 增加되어 있었으나 患者數가 적어 이 群에 대한 硏究는 앞으로 더 必要할 것으로 생각된다.

參考文獻

1) 李晟東, 朴熙明 : 健康人의 心機圖. 大韓內科學會雜誌, *20:5. 1977.*

2) 徐舜圭, 崔致浩, 兪興善, 盧英茂, 宋熙昇 : 非觀血的인 方法에 依한 韓國人 左心室週期에 關한 硏究. 大韓內科學會雜誌, *20:670, 1977.*

3) 崔允植, 申翼均 : 正常 韓國人의 收縮期時間間隔에 關한 硏究. 순환기, *8:9, 1978.*

4) 金能守, 郭圭植, 裵忠根, 朴義顯, 李長白, 朴熙明 : 健康人의 頸動脈波. 大韓內科學會雜誌, *20:519, 1977.*

5) Martin, C.E., Shaver, J.A. and Thompson, M. E.: *Direct Correlation of external systolic time intervals with internal indices of left ventricular function in man. Circulation, XLIV: 419, 1971.*

6) Lewis, R.P., Rittgers, S.E., Forester, W.F.: *A critical review of the systolic time internals. Circulation, 56(2): 146, 1977.*

7) Kannel, W.B. and McGee, D.L.: *Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA, 241(19): 2035, 1979.*

8) Sasaki, Kamado, K. and Horiuchi, N.: *A changing pattern of causes of death in Japanese Diabetics. J. Chron Dis., 31:433, 1978.*

9) Factor, S.M., Okun, E.M. and Minase, T.: *Capillary microaneurysms in the Human Diabetic Heart. NEJM 302:384, 1980.*

10) Wagener, H.P., Clay, G.E. and Gipner, J.F.: *Classification of retinal lesions in the presence of vascular hypertension. Tr. Am. Ophth. Soc., 45:57, 1947.*

11) Werf, F.V., Piessens, J., Kesteloot, H. and Geest, H.: *A comparison of systolic time intervals derived from the central aortic pressure and from the external carotid pulse tracing. Circulation, 51:310, 1975.*

12) Garrard, C.L., Weissler, A.M. and Dodge, H. T.: *The relationship of alterations in systolic time intervals to ejection fraction in patients with cardiac disease. Circulation, 42:455, 1970.*

13) Ahmed, S.S., Levinson, G.E., Schwartz C.J. and Ettinger, P.O.: *Systolic time intervals as measures of the contractile state of the left ventricular myocardium in man. Circulation, 46:559, 1972.*

14) Partamian, J.O. and Bradley, R.F.: *Acute myocardial infarction in 258 cases of diabetes. Immediate mortality and five-year survival. NEJM, 273:455, 1965.*

15) Ahmed, S.S., Regan, T.J., Jaferi, J.A. and Narang, R.M.: *Preclinical abnormality of left ventricular function in diabetes mellitus. Am. Heart. J., 89:153, 1975.*

16) Sanderson, J.E., Brown, D.J., Rivellese, A. and Kohmer, E.: *Diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young diabetics. BMJ, 1:404, 1978.*

17) Basil, I.B. Seneviratne: *Diabetic cardiomyopathy: The preclinical phase. BMJ, 1:1444, 1977.*

18) Regan, T.J. and Weisse, A.B.: *The question of cardiomyopathy in diabetes mellitus. Ann. Int. Med., 89(6): 1000, 1978.*

19) Regan, T.J., Lyon, M.M., Ahmed, S.S., Levinson, G.E., Oldewurtel, H.A., Ahmed, M.R. and Haider, B.: *Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. J. Clin. Invest., 60:885, 1977.*

20) Crall, F.V. and Roberts, W.C.: *The extramural and intramural coronary arteries in juvenile diabetes mellitus. Am. J. Med., 64:221, 1977.*

21) Pearce, M.B., Bullock, P.T. and Kizziar, J.C.: *Myocardial small vessel disease in patients with diabetes mellitus. Abst. Circulation, 48: Suppl: IV-6, 1973.*

22) Knowler, W.C., Bennet, P.H. and Ballintine, E. J.: *Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure. NEJM, 302 (12): 645, 1980.*

23) Factor, S.M., Minase, T. and Sonnenblick, E.H.: *Clinical and morphological features of human hypertensive-diabetic cardiomyopathy. Am. Heart. J., 99(4):446, 1980.*

24) D'elia, J.A., Weinrauch, L.A., Healy, R.W., Libertino, J.A., Bradley, R.F. and Leland, O.S.: *Myocardial dysfunction without coronary artery disease in diabetic renal failure. Am. J. Card., 43:193, 1979.*

25) Christlieb, A.R.: *Diabetes and hypertensive vascular disease. Mechanisms and treatment. Am. J. Cardiol., 32:592, 1973.*

26) Christlieb, A.R.: *Nephropathy, the renin system, and hypertensive vascular disease in diabetes mellitus. Cardiovasc. Med., 3:417, 1978.*

27) Watkins, P.J.: *Insulin infusion systems, diabetic control, and microvascular complications. BMJ, 9:350, 1980.*