

ESTRATTO

JOSEPH VICTOR ZAMMIT MAEMPEL

*Evoluzione della vasculopatia arteriosclerotica
del diabetico*

Giornate
di diabetologia
del Mediterraneo

LA VASCULOPATIA
DIABETICA

MALTA, 8-9 OTTOBRE 1971

Evoluzione della vasculopatia arteriosclerotica del diabetico

JOSEPH VICTOR ZAMMIT MAEMPEL

*Senior Physician and Director of Medical Division
Physician-in-Charge of Cardiovascular Clinic
St. Luke's Hospital
Head of Department of Medicine, Royal University - Malta*

Da un *dépistage* per il diabete mellito, condotto nel 1964-65 su un campione sufficientemente rappresentativo della popolazione di Malta, risultò che la frequenza della malattia era del 19,9% (Zammit Maempel, 1965). La forma clinica della malattia era quella dell'età matura. Nel 97,1% dei casi, il diabete aveva avuto esordio apparente dopo i 30 anni, con massima frequenza tra i 50 e i 54 anni, in ambo i sessi. Il 60% dei diabetici (contro il 44% dei non diabetici) erano obesi (v. tab. A e tab. 1).

I dati forniti da uno studio clinico-epidemiologico delle arteriopatie nei diabetici (286 soggetti) individuati nel corso del *dépistage*, furono messi a confronto con quelli desunti da ricerche condotte su soggetti non diabetici (in tutto paragonabili, per età, sesso, ambiente, dieta ordinaria, ecc.): dal raffronto emersero ragguagli sull'andamento evolutivo di queste complicazioni di un certo interesse generale. Su questi reperti desidero, appunto, soffermarmi. Senza inoltrarmi nel campo della patologia speciale, premetto che le arteriopatie nei diabetici esaminati non differivano qualitativamente da quelle dei non diabetici.

L'associazione del diabete con l'aterosclerosi è ben nota, ed è la ragione fondamentale dell'importanza di questa malattia in cardiologia. La causa principale di morte nel diabete della maturità è rappresentata dalle malattie cardiovascolari in genere e, secondo Ma-

lins (1968), soprattutto dalle miocardiopatie; però queste ultime sono generalmente di natura ischemica o ipertensiva, cioè, sono il risultato di malattie arteriose. Non risulta da questo *dépistage*, o dalla letteratura medica relativa, alcuna iposistolia dismetabolica, o alcuna prevalenza di altre malattie di cuore, nel diabete.

TABELLA A

Correlazione tra la distribuzione della popolazione nelle diverse decadi di età nelle Isole Maltesi e nel campione del dépistage.

Gruppi di età (anni)	Isole Maltesi (censimento 30-6-1963)		Floriana e Gharghur (soggetti esaminati nell'indagine)	
	Numero degli abitanti	Distribuzione percentuale	Numero degli abitanti	Distribuzione percentuale
0 - 9	74.352	22,7	1.266	22,0
10 - 19	76.840	23,4	1.330	23,1
20 - 29	40.775	12,4	622	10,8
30 - 39	38.217	11,7	697	12,1
40 - 49	32.044	9,8	614	10,7
50 - 59	29.717	9,0	586	10,2
60 - 69	21.528	6,6	429	7,4
70 - 79	11.569	3,5	185	3,2
80 e oltre	3.074	0,9	28	0,5
TOTALE	328.116	100,0	5.757	100,0

La microangiopatia non è stata studiata direttamente in questo lavoro, rivolto essenzialmente allo studio della frequenza e delle altre caratteristiche della malattia arteriosa in soggetti diabetici (D) e in individui non diabetici (ND) di controllo, nonché alla valutazione del ruolo eziopatogenetico rivestito dal diabete nei confronti dell'aterosclerosi. Per scopi pratici di diagnosi, sono state prese in considerazione le arteriopatie più manifeste, accertabili al letto del malato, senza l'ausilio di prove strumentali più delicate.

Stante l'intima associazione del diabete con fattori potenzialmente patogenetici (come l'età, l'ereditarietà, l'obesità e l'ipertensione) una differenziazione obiettiva è stata necessaria per dimostrare

il ruolo eziopatogenetico di questa malattia nell'aterosclerosi. Lo scopo di questo studio è stato, appunto, quello di mettere in risalto tale correlazione, in base ai dati raccolti nel *dépistage* sopra menzionato.

I criteri adottati per stabilire la presenza di coronaropatie (CP), vasculopatie cerebrali (VC), arteriopatie periferiche (AP) o di ipertensione diastolica (ID) sono stati i seguenti: a) *dati anamnestici*: angina da sforzo, insufficienza coronarica acuta, o infarto miocardico (per CP); apoplessia o accentuata amnesia per i ricordi recenti, non ascrivibile ad altra patologia cerebrale (per VC), claudicazione intermittente o segni di gangrena (per AP); b) *dati semeiologici*: postumi di *ictus*; assenza di uno o di ambedue i polsi arteriosi dei piedi; presenza di gangrena in atto o guarita; pressione diastolica pari o superiore a 105 mm di Hg. Altri reperti di esami strumentali (oftalmoscopici, oscillometrici, radiografici, cardiografici, ecc.) non sono stati presi in considerazione, giacché non tutti i casi studiati sono stati sottoposti a questi esami.

RISULTATI

Incidenza delle arteriopatie in diabetici e non diabetici

Su 283 diabetici (D), 147 (51,9%) di essi (3 casi sono stati esclusi da questo studio per inadeguatezza di dettagli relativi) dimostrarono segni evidenti di arteriopatia; per contro, 110 (26,1%) dei 421 non diabetici (ND) furono trovati similmente affetti. L'*incidenza globale* di arteriopatia tra i diabetici (di tutte le età) fu quindi quasi il doppio che nei controlli.

Però, siccome l'incidenza di diabete in soggetti sotto l'età di trenta anni fu soltanto del 2,9%, si pensò che se si fosse circoscritto il confronto con i non diabetici limitatamente ai soggetti al di sopra dei trenta anni, si sarebbe ottenuto una cifra più esatta in merito all'incidenza globale rispettiva di arteriopatie. Così, 146 (53,2%) dei 274 diabetici oltre i trenta anni e soltanto 105 (37,9%) dei 277 non diabetici risultarono affetti da arteriopatia (tab. 2). Queste cifre costituiscono la base per questo studio, laddove non sia diversamente precisato.

Più di una delle quattro varietà di arteriopatie studiate (AP, VC, CP e ID), sono risultate presenti in 40 dei diabetici affetti e in 17 dei controlli (e questo numero è indicato nella tab. 2 in parentesi).

Dalla tab. 2 si può vedere che, tra le *singole arteriopatie* studiate, la AP e la VC sono risultate decisamente più frequenti nei diabetici, mentre la CP e la ID furono quasi ugualmente distribuite tra i due gruppi.

TABELLA 2
Incidenza (globale e regionale) delle arteriopatie in diabetici e non diabetici di oltre 30 anni.

Arteriopatia	Diabetici (274)	Non diabetici (277)
Arteriopatia periferica	62 (14) * = 27,7%	32 (8) * = 14,4%
Vasculopatia cerebrale	21 (6) * = 9,8%	8 (1) * = 3,2%
Coronaropatia	27 (2) * = 10,6%	21 (3) * = 8,6%
Ipertensione arteriosa	36 (18) * = 19,7%	44 (5) * = 17,7%
Totale arteriopatici	146 = 53,2%	105 = 37,9%

* Le cifre in parentesi contrassegnano pazienti già considerati sotto un'altra arteriopatia regionale.

A) Variazioni dell'incidenza di arteriopatia in D e ND con l'età

Tanto nei D, come anche nei ND, l'incidenza complessiva delle arteriopatie salì con l'età (tab. 3). Questo aumento era ancora più

TABELLA 3
Variazioni nell'incidenza globale delle arteriopatie in rapporto all'età in diabetici e non diabetici di oltre 30 anni.

Gruppi di età (anni)	Diabetici (274)	Non diabetici (277)
30 - 39	28,0%	11,3%
40 - 49	25,9%	40,5%
50 - 59	56,6%	41,1%
60 - 69	63,6%	50,0%
70 - 79	82,6%	66,6%
80 e oltre	75,0%	—
Sul totale	53,2%	37,9%

marcato dopo i 50 anni. Le singole complicazioni arteriose mostrarono i seguenti andamenti con l'avanzare dell'età:

la AP (tab. 4) aumentò con l'età nei D, e in minor grado nei ND. La percentuale di incremento si mostrò più marcata nei D. Nel gruppo di età di 50-59 anni, l'incidenza della AP nei D fu quasi

TABELLA 4

Variazioni nell'incidenza dell'arteriopatia periferica (AP) in rapporto all'età in diabetici e non diabetici di oltre 30 anni.

Gruppi di età (anni)	Diabetici	Non diabetici
30 - 39	16,0%	6,5%
40 - 49	13,0%	14,9%
50 - 59	30,1%	15,5%
60 - 69	27,3%	17,4%
70 - 79	56,5%	25,0%
80 e oltre	75,0%	—

il doppio che nei ND (30,1% e 15,5%, rispettivamente). La frequenza tra i D del gruppo di età di 30-39 anni era quasi uguale a quella riscontrata tra i 50-59 anni nei ND, a testimonianza della precoce comparsa delle arteriopatie nei D;

VC. La prevalenza di questa complicazione aumentò con l'età più nei D che non nei ND. Così, tra i 50-59 anni, fu del 13,2% nei D e soltanto del 4,4% nei ND. Però, questa frequenza della VC fu assai minore di quella della AP;

CP. L'analisi dei dati dimostrò una prevalenza complessiva di coronaropatia superiore nei D che nei ND. Però la differenza nelle diverse decadi di età fu assai meno marcata, e sotto i 70 anni di dubbio significato. I D sopra i 70 anni risultarono, però, significativamente più colpiti dei ND;

ID. L'incidenza complessiva dell'ipertensione diastolica nei D (19,7%) e nei controlli (17,7%) non fu significativamente differente. Le differenze, nei vari gruppi di età, tra D e ND furono assai meno marcate e di dubbio significato, eccetto nel gruppo di 50-59 anni, dove l'incidenza fu del 25,3% nei D e del 17,7% nei ND.

Così, mentre l'effetto dell'età sulla diversa incidenza di arteriopatie periferiche (AP) nei D e nei ND risultò molto marcato, quello dell'arteriopatia cerebrovascolare (VC), sebbene sicuro, apparve meno pronunziato. L'incidenza della coronaropatia (CP) e dell'ipertensione diastolica (ID), tra i due gruppi, risultò del tutto insignificante.

B) *Variazioni dell'incidenza di arteriopatia in D e ND con il sesso*

Dei 146 diabetici affetti da arteriopatia 65 (44,5%) erano uomini, mentre 81 (55,5%) erano donne. Prima dei 50 anni di età, la frequenza risultò superiore negli uomini, mentre dopo questa età, fu decisamente superiore nelle donne (tab. 5). Dei 105 ND affetti da arteriopatie, il 54,3% era costituito da uomini e il 45,7% da donne.

TABELLA 5

Distribuzione tra i due sessi dell'incidenza di tutte le arteriopatie considerate in diabetici e non diabetici di oltre 30 anni.

Gruppi di età (anni)	Diabetici (146)			Non diabetici (105)		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
30 - 39	35,7%	18,2%	28,0%	8,8%	14,3%	11,3%
40 - 49	37,3%	14,8%	25,9%	38,1%	43,7%	40,5%
50 - 59	51,4%	60,4%	56,6%	33,3%	51,3%	41,1%
60 - 69	52,5%	73,9%	63,6%	44,8%	58,8%	50,0%
70 - 79	80,8%	84,6%	82,6%	66,6%	—	66,6%
80 e oltre	66,6%	100,0%	75,0%	—	—	—

La prevalenza nelle donne fu superiore in tutte le decadi di età. L'arteriopatia periferica (AP) risultò più frequente nei diabetici maschi, in tutti i gruppi di età (tab. 6). L'incidenza complessiva di AP nei ND, fu minore in tutti i gruppi di età; i soggetti di sesso maschile risultarono più frequentemente colpiti, ma in modo meno marcato.

Altre affezioni arteriose (ad es. VC, CP e ID) dopo l'età di 50 anni erano decisamente più frequenti nelle donne; prima di quel-

TABELLA 6

Distribuzione percentuale dell'arteriopatia periferica (AP) tra i due sessi in diabetici e non diabetici di oltre 30 anni.

Gruppi di età (anni)	Diabetici		Non diabetici	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne
30 - 39	21,4%	9,1%	5,8%	7,1%
40 - 49	18,5%	7,4%	16,6%	12,5%
50 - 59	37,1%	25,0%	15,7%	15,4%
60 - 69	30,9%	24,0%	20,7%	11,7%
70 - 79	80,0%	38,5%	16,6%	—
80 e oltre	—	—	—	—
<i>Percentuale media</i>	31,2%	21,9%	14,9%	12,1%

l'età CP e ID prevalevano nei maschi, mentre VC nelle femmine. La loro frequenza complessiva aumentava nei diabetici col progredire dell'età, in ambo i sessi. Nei controlli tale frequenza era minore e aumentava meno precipitosamente e regolarmente con l'avanzare dell'età; nelle donne dopo la menopausa l'aumento di tali arteriopatie era assai meno marcata.

C) Variazioni dell'incidenza di arteriopatie in D con la glicemia dopo due ore dal carico orale di glucosio

Il carattere biochimico più saliente del diabete è, senza dubbio, l'iperglicemia. Tuttavia, nella letteratura medica emergono divergenze di opinione sul ruolo eziopatogenetico dell'iperglicemia nell'aterosclerosi. Per questo si è creduto utile correlare il valore della glicemia determinato due ore dopo ingestione di 50 g di glucosio, con l'incidenza di arteriopatie nei diabetici. La tab. 7 dimostra un lento, progressivo aumento di tale incidenza in rapporto con l'aumento del tasso glicemico dopo due ore, fino al valore di 259 mg/100 ml. Al di sopra di tale livello non si registrava un ulteriore aumento dell'incidenza delle arteriopatie. Tra i due sessi non si verificavano significative differenze.

TABELLA 7

Variazioni dell'incidenza globale delle arteriopatie in rapporto al valore glicemico dopo due ore dal carico glucosico in diabetici (indipendentemente dall'età).

Gliemia a 2 ore dal carico (mg/100 ml)	Arteriopatie (n° casi)	Assenza di arteriopatie (n° casi)	Totale	Percentuale arteriopatie
100 - 139	34	43	77	44,2%
140 - 179	26	29	55	47,3%
180 - 219	23	20	43	53,5%
220 - 259	25	15	40	62,5%
260 - 299	16	14	30	53,3%
300 e oltre	23	15	38	60,5%

D) *Variazioni dell'incidenza di arteriopatie in D con l'attività fisica*

La correlazione tra *attività fisica* (desunta dal tipo di attività lavorativa) e incidenza di arteriopatie è raffigurata nella tab. 8. Que-

TABELLA 8

Variazioni dell'incidenza globale delle arteriopatie in diabetici in rapporto all'attività lavorativa (indipendentemente dall'età).

Attività lavorativa	Arteriopatie (n° casi)	Assenza di arteriopatie (n° casi)	Totale	Percentuale arteriopatie
Sedentaria	57	35	92	61,6%
A media attività	80	91	171	46,8%
Con intensa attività . . .	10	10	20	50,0%
Totale casi	147	136	283	51,9%

ste ultime risultano percentualmente più frequenti nei soggetti sedentari.

E) *Variazioni dell'incidenza di arteriopatie in D in rapporto alla durata del diabete*

La *durata del diabete* si considera un fattore importante nella patogenesi della microangiopatia. La sua importanza eziopatogenetica sulla malattia arteriosa è stata studiata in pazienti nei quali la durata del diabete era nota (tab. 9). La percentuale di arteriopatie ha mostrato un lento ma sicuro aumento con l'aumentare della durata del diabete.

TABELLA 9
Variazioni dell'incidenza globale delle arteriopatie in rapporto alla durata del diabete (indipendentemente dall'età).

Durata	Arteriopatie (n° casi)	Assenza di arteriopatie (n° casi)	Totale	Percentuale arteriopatie
Inferiore a 1 anno	1	1	2	50,0%
1 - 5 anni	33	26	59	55,9%
6 - 10 anni	21	16	37	56,8%
11 - 20 anni	18	11	29	62,1%
oltre 20 anni	7	4	11	63,6%
Totale casi	80	58	138	58,0%

CONCLUSIONI

Da questo studio risulta che nei soggetti diabetici, rispetto ai non diabetici, si osserva:

a) una più elevata percentuale di complicazioni aterosclerotiche;

b) una più precoce insorgenza delle medesime;

c) un più rapido incremento di esse con l'avanzare dell'età.

Queste constatazioni sono bene evidenti per quanto concerne l'AP. VC, CP e ID dimostrarono differenze qualitativamente simili, ma, (specialmente CP e ID) quantitativamente meno marcate, rispetto ai non diabetici.

Tra i 146 diabetici affetti da complicazioni arteriose, è stata rilevata una maggiore incidenza nei maschi sotto i 50 anni, e nelle

femmine al di sopra di questa età. L'incidenza dell'AP risultò più elevata nei maschi e quella della VC nelle femmine, in tutte le decadi di età. La CP e la ID risultarono conformi alla già ricordata distribuzione generale fra i due sessi. Tutte le complicazioni arteriose, eccetto l'AP, furono marcatamente più frequenti nelle donne diabetiche dopo la menopausa.

La prevalenza delle complicazioni arteriose nei diabetici fu maggiore in individui ad *occupazione sedentaria* (61,6%), ed aumentò decisamente e in modo progressivo con l'aumentare della *glicemia a due ore* dopo l'ingestione di 50 g di glucosio, come anche con la *durata* della malattia.

CONSIDERAZIONI

L'alta incidenza di complicazioni arteriose nel diabete a Malta era prevedibile, giacché è ben noto che esse costituiscono la complicazione più frequente nel diabete della maturità, affezione che dal *dépistage* risulta particolarmente diffusa nell'Isola.

I dati relativi all'indagine sono da considerare attendibili in quanto il campione esaminato era quantitativamente adeguato, non selezionato, stratificato per età nelle stesse proporzioni dell'intera popolazione dell'Isola, e includeva controlli sotto tutti gli aspetti comparabili.

Il criterio per la diagnosi delle arteriopatie fu del tutto obiettivo per l>ID, in parte obiettivo e in parte soggettivo per l'AP e la VC e interamente soggettivo per CP. Mentre i pericoli dell'uso di criteri soggettivi sono ben noti, il fatto che il metodo sia stato applicato non solo ai D, ma anche ai ND, tende a controbilanciare questo svantaggio e a conferire ai valori ottenuti la vera relatività di incidenza fra i due gruppi.

La registrata prevalenza complessiva delle arteriopatie, nella frequenza di due a uno, tra D e ND, si avvicina ai risultati relativi scaturiti da altri studi eseguiti altrove (Bell, 1952; Butterfield, 1964).

Anche i dati relativi alle arteriopatie regionali (AP, VC, CP), tratti dall'indagine di Malta, grosso modo confermano i risultati ottenuti in altre località: così, per l'AP, il rapporto di 2:1, tra D e ND, a cui giunse Ferrier (1965), mediante constatazione radiologica di calcificazione delle arterie delle gambe; così, per la VC, la fre-

quenza relativa di 2:1, registrata da Bell (1958) in base a indagini autoptiche; così, per l'ID, a proposito della quale, Pyke (1968) arrivò alla conclusione che la pressione arteriosa nei D non differisce significativamente dai ND. Però le cifre per l'ID a Malta differiscono marcatamente da quelle riscontrate da Blumenthal *et al.* (1958), cioè del doppio tra i diabetici.

La mancanza di significative differenze, tra D e ND, per quanto riguarda la CP a Malta, non differisce dalle conclusioni di Pyke (1968), che dopo aver passato in rivista la relativa letteratura, scrisse che: « sulla base dei dati clinici, la frequenza maggiore di coronaropatie, nei diabetici rispetto ai non diabetici è poco evidente ». Non si esclude la possibilità che la trombosi coronarica possa (contrariamente all'insufficienza coronarica acuta o cronica), essere più frequente nei D; però questo richiede ulteriori chiarimenti.

La *distribuzione generale* complessiva dell'*arteriopatia tra i due sessi*, con prevalenza nelle donne dopo i 50 anni e negli uomini al di sotto di questa età, è cospicua a Malta. Per quanto concerne le *arteriopatie regionali*, la frequenza dell'AP nei maschi e nelle femmine è in rapporto di 3:2 a Malta, rapporto che si avvicina a quello di 2:1 constatato da Ferrier (1964).

I dati di Clawson (1949) e di Pyke (1968), che esprimono una preponderanza delle CP nelle donne dopo i 50 anni è conforme alle mie conclusioni; però la maggiore incidenza di tali affezioni tra gli uomini al di sotto di quell'età differisce dai risultati di quegli AA. che hanno riscontrato un'uguale incidenza tra maschi e femmine. Forse questo potrebbe ascrivarsi alla marcata diffusione nell'Isola del diabete della maturità, rispetto al tipo giovanile, diversamente a quanto si verifica in Inghilterra, o negli U.S.A.

Essendo emerso, in questa indagine, che le complicazioni cardiovascolari non sono ugualmente distribuite tra D e ND, come sarebbe stato il caso se l'*età* o l'*eredità* per l'arteriopatia fossero, ciascuna da sola, responsabili sul piano patogenetico di queste malattie arteriose, ciascuno di questi fattori isolatamente considerato non può essere responsabile dell'aumentata incidenza di complicazioni cardiovascolari nei diabetici. La rinvenuta distribuzione dell'*obesità* fra diabetici (60%) e ND (44%) di tutte le età, a Malta, è numericamente insufficiente a spiegare la differente incidenza di complicazioni arteriose nelle due categorie. Così anche l'*ipertensione*, che risultò associata ad altre complicazioni cardiovascolari in una frazione esigua

(12,3%) del totale dei diabetici affetti, non può essere presa in considerazione come unico fattore patogenetico responsabile. Così, mentre ciascuno dei fattori sopramenzionati potrebbe contribuire all'aumentata incidenza di complicazioni cardiovascolari nel diabete, nessuno, di per sé stesso, potrebbe numericamente spiegare la differente diffusione di complicazioni arteriose tra D e ND. In base a questo studio si conclude che l'aumentata frequenza di complicazioni arteriose nel diabete mellito può soltanto ascriversi allo stato diabetico di per sé.

BIBLIOGRAFIA

- BELL E. T. - *A postmortem study of vascular disease in diabetics*. Arch. Path., 53, 444, 1952.
- BUTTERFIELD W. J. H. - *Summary of results of the Bedford diabetes survey*. Proc. Roy. Soc. Med., 57, 196, 1964.
- CLAWSON B. J., BELL E. T. - *Incidence of fatal coronary disease in non-diabetic and diabetic persons*. Arch. Path., 48, 105, 1949.
- FERRIER T. M. - *Radiologically-demonstrable arterial calcification in diabetes mellitus*. Austral. Ann. Med., 13, 222, 1964.
- FERRIER T. M. - *Vascular lesions in diabetes*. Brit. Med. J., II, 819, 1965.
- FRIEDBERG C. K. - *Disease of the heart*. Phil. & London, W.B. Saunders, 1966 (3rd edn.); pp. 646, 716, 1663.
- GOLDENBERG S., ALEX M., BLUMENTHAL H. T. - *Sequelae of atherosclerosis of aorta and coronary arteries: a statistical study in diabetes mellitus*. Diabetes, 7, 98, 1958.
- MALINS J. - *Clinical diabetes mellitus*. London, Eyre & Spottiswoode, pp. 130-140, 1968.
- OAKLEY W. G. - *Peripheral vascular disease in diabetes*. Proc. Conf. R. C. P., London, 13-14 nov. 1959.
- OSTRANDER L. D., FRANCIS T., HAYNER W. S., KGELOBERG M. O., EPSTERN F. H. - *The relationship of cardiovascular disease to hyperglycaemia*. Ann. int. med., 62, 1188, 1965.
- PYKE D. A. - *Arterial disease and diabetes*, in *Clinical Diabetes*. Oxford & Edinburg, Blackwell Scientific Publications, 1968.
- WAHLBERG F. - *The intravenous G.T.T. in atherosclerotic disease with special reference to obesity, hypertension, diabetic heredity and cholesterol levels*. Acta med. Scand., I, 171, 1962.
- ZAMMIT MAEMPEL J. V. - *Diabetes in Malta*. Lancet, II, 1197, 1965.
- ZAMMIT MAEMPEL J. V. - *Diabetes in Malta*. Lancet I, 205, 1966.
- ZAMMIT MAEMPEL J. V. - *The etiological role of diabetes mellitus in cardiovascular disease*. Proc. IV Asian-Pacific Congress of Cardiology, Israel, Sept. 1968; in Israel J. Med. Sci., 5, 675-679, 1969.