

Variaciones de la viscosidad sanguínea y plasmática en relación al grado de compensación metabólica en la diabetes (*)

P. POLA, L. SAVI, M. SERRICCHIO, P. TONDI y L. CAPALDI

Istituto di Clinica Medica (Direttore: Prof. R. Breda) Centro per lo Studio, la Profilassi e la Cura delle Angiopatie (Dirigente: Prof. P. Pola). Università Cattolica del Sacro Cuore. Roma (Italia)

Las primeras investigaciones acerca de la viscosidad en los diabéticos fueron efectuadas por **Cogan** y col. (3). No obstante la sola determinación en suero con viscosímetro capilar no permite evidenciar diferencias apreciables entre sujetos sanos y diabéticos.

Sucesivamente, **Skovborg** y col. (44, 46) han observado, por contra, un aumento de la viscosidad sanguínea en el 20 % de los sujetos diabéticos respecto a los control, en estrecha correlación con un incremento de las alfa-1, alfa-2, beta-globulinas y del fibrinógeno.

Ditzel (6), en cambio, no ha hallado variación alguna de la viscosidad en los diabéticos sin complicaciones vasculares y bien compensados metabólicamente aunque con fibrinogenemia sensiblemente aumentada. A análogas conclusiones han llegado otros autores (30, 31).

Sin embargo, existe en la actualidad una sustancial uniformidad de resultados que indica un constante aumento de la viscosidad sanguínea y plasmática en los diabéticos (1, 4, 7, 11, 12, 13, 14, 115, 16, 17, 23, 27, 29, 32, 36, 40, 41, 43, 45).

Tal aumento, más marcado a bajos «shear rates» (7, 13, 15, 16, 17, 25, 29, 39, 40, 42), se debe a una exagerada agregación eritrocitaria que se manifiesta en especial cuando existen infecciones intercurrentes (40) u otras enfermedades agudas, favorecida por el incremento del fibrinógeno y otras proteínas (1, 7, 13, 15, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 40).

Se trata de una serie de compuestos proteicos que caracteriza las proteínas de la fase aguda («acute phase proteins»), cuya síntesis y cuyos niveles plasmáticos aumentan tras el «stress», intervenciones quirúrgicas, infecciones, infarto de miocardio y en la enfermedad diabética incluso fuera de estas condiciones. Esto probablemente por una desviación de aminoácidos por la formación de albúmina hacia su síntesis (18).

También otras proteínas (Tabla I), como la alfa-2 macroglobulina, la hemopep-

* Traducido del original en italiano por la Redacción.

TABLA I

Variaciones de los niveles plasmáticos de algunas proteínas en la diabetes

Aumentadas	Invariables	Disminuidas
α_1 -glicoproteína ácida	Gc-globulina	Prealbúmina
β_2 -glicoproteína I	α_2 -Hs-Glicoproteína	Albumina
Complemento C _{3c}	Transferrina	IgD
Complemento C ₄	IgG	
Complemento C _{3a}	IgM	
Fibrinógeno		
IgA		
Hemopepsina		
Ceruloplasmina		
Proteína C Reactiva		
α_2 -macroglobulina		
Haptoglobina		
α_1 -antitripsina		

(McMillan, D E: Plasma protein changes, blood viscosity, and diabetic microangiopathy. «Diabetes», 25, suppl. 2, 858, 1976.)

sina, la beta-2 glicoproteína, la IgA resultan aumentadas en el curso de la diabetes.

Junto con las de la fase aguda contribuyen a aumentar la viscosidad hemática, por acentuar la agregación eritrocitaria, y plasmática, como consecuencia de una mayor concentración de proteínas de elevado peso molecular y de forma alargada en desventaja de las de forma esférica, por ejemplo la albumina (27, 28, 29, 36).

Según Schmid-Shönbein (40, 41) la tendencia a la agregación eritrocitaria es independiente de la edad del sujeto, de la duración de la enfermedad y del grado de compensación metabólica y está ligeramente aumentada cuando coexiste un compromiso microcirculatorio.

De igual modo se ha hallado modificada la deformabilidad eritrocitaria en la diabetes (1, 19, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 48).

Según Schmid-Schönbein, aumenta en la fase de descompensación y retorna a la normalidad tras la compensación metabólica (40).

Por último, según Mc Millan (24, 28) la viscosidad plasmática aumenta en la diabetes, pero sus variaciones no se correlacionan con la duración de la enfermedad.

Si de los datos de la literatura no queda demostrada con claridad la relación entre grado de compensación metabólica del diabético y variaciones hemorológicas, el objetivo de este trabajo es el de estudiar su eventual existencia.

Material y método

Hemos estudiado 60 sujetos varones de edad comprendida entre los 22-83 años (promedio 61,5), de los cuales 30 diabéticos considerados antes y después de la compensación metabólica, y 30 normales.

A cada diabético se le efectuó controles periódicos, cada 20 días, de la HbA-1 hasta su compensación.

La HbA-1 se ha utilizado como parámetro de valoración del estado metabólico, desde el momento en que sus variaciones están en relación con los valores de la glicemia (10, 21, 33, 47).

Puesto que la HbA-1c es la sola parte de la HbA-1 que aumenta paralelamente a los valores de glucemia, las variaciones de ésta reflejan las de la HbA-1c.

La HbA-1 se ha determinado introduciendo 100 μ l de sangre heparinizada, tratada previamente con 500 μ l de reactivo hemolizante, para lisar los glóbulos rojos y liberar la hemoglobina, en columna monouso conteniendo resina hasta cambio catiónico débilmente ácido. A los 15 minutos se le añaden 10 ml de reactivo disolvente a fin de conseguir la Hb veloz separándola de la lenta o total. Esta ha sido preparada en otra probeta con 20 μ l de hemolizado y 10 ml de reactivo disolvente. La lectura se ha efectuado sobre espectrofotómetro a 415 nm contra un blanco constituido por reactivo disolvente. Todos los materiales para la determinación de la HbA-1 forman parte de los equipos de los Bio-Rad Laboratories.

En todos los sujetos se ha determinado la viscosidad sanguínea y plasmática a distintas velocidades de flujo.

Para la viscosidad hemática las muestras se han obtenido en ayunas y con jeringa heparinizada, mientras que para la viscosidad plasmática se ha empleado sangre citrada (relación 1:10) centrifugada durante 5 minutos a 3.000 rpm. El plasma obtenido se ha utilizado en la cantidad de 2 ml.

Las determinaciones de la velocidad sanguínea y plasmática se han efectuado con viscosímetro Wuells-Brookfield LVT (microcone plate viscometer) en el que la muestra en examen se ha mantenido a la temperatura de 37 °C mediante bomba termostática Colora n.º 3.

Las velocidades de flujo empleadas en la viscosidad hemática han sido 230, 115, 46, 23, 11,5 seg^{-1} y en la plasmática 230, 115, 46, 23 seg^{-1} . Los valores de la viscosidad sanguínea y plasmática, antes y después de la compensación, se han comprobado entre sí y con las del grupo normal.

En todos los pacientes se ha determinado el valor del Ht°.

Resultados

Respecto a la viscosidad hemática, los valores relativos a los diabéticos compensados no difieren estadísticamente de modo significativo de los sujetos normales (tabla II).

En los diabéticos descompensados los valores de la viscosidad son netamente más elevados respecto a los diabéticos compensados y a los valores de los sujetos normales. En la comparación la diferencia de los valores es estadísticamente muy significativa ($p < 0,001$) (tabla III y IV).

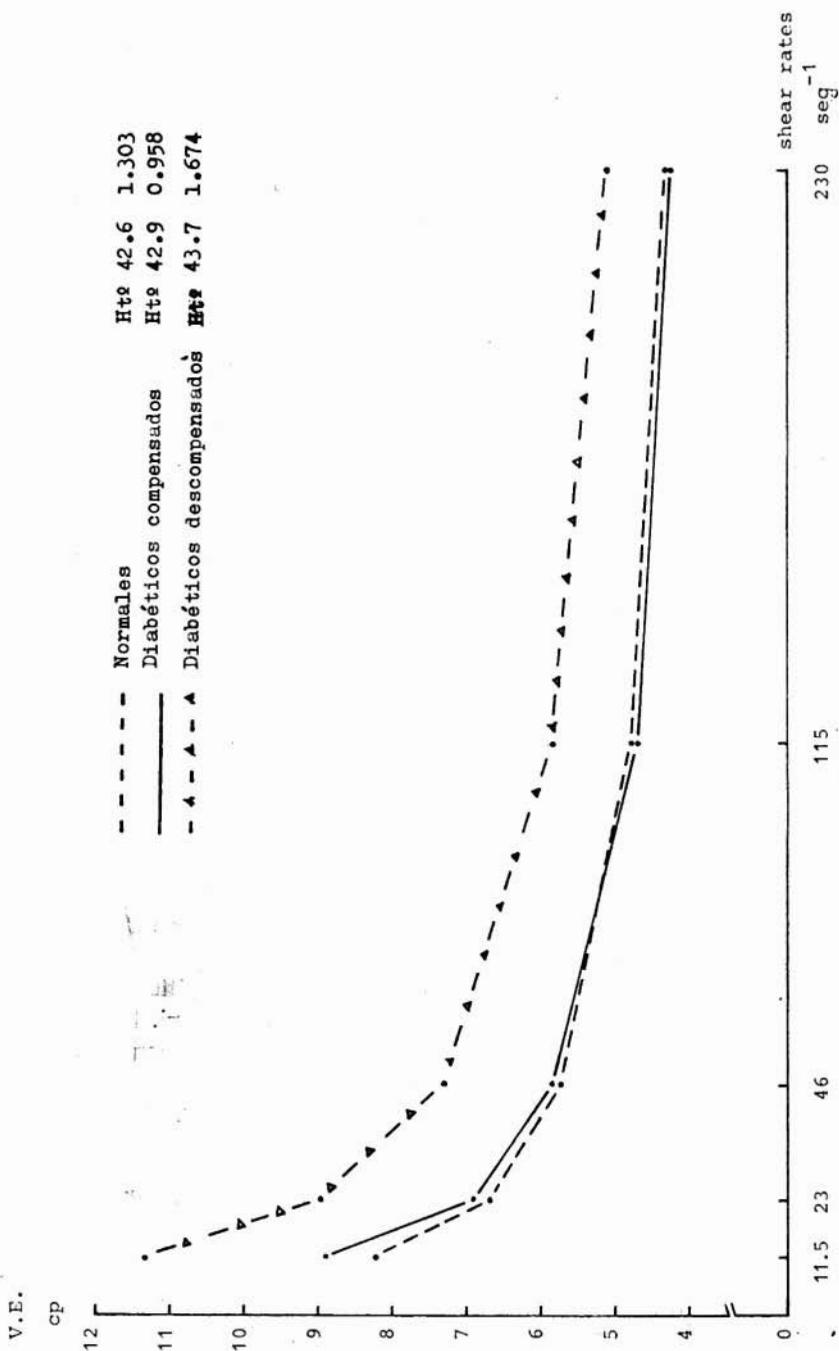


Fig. 1

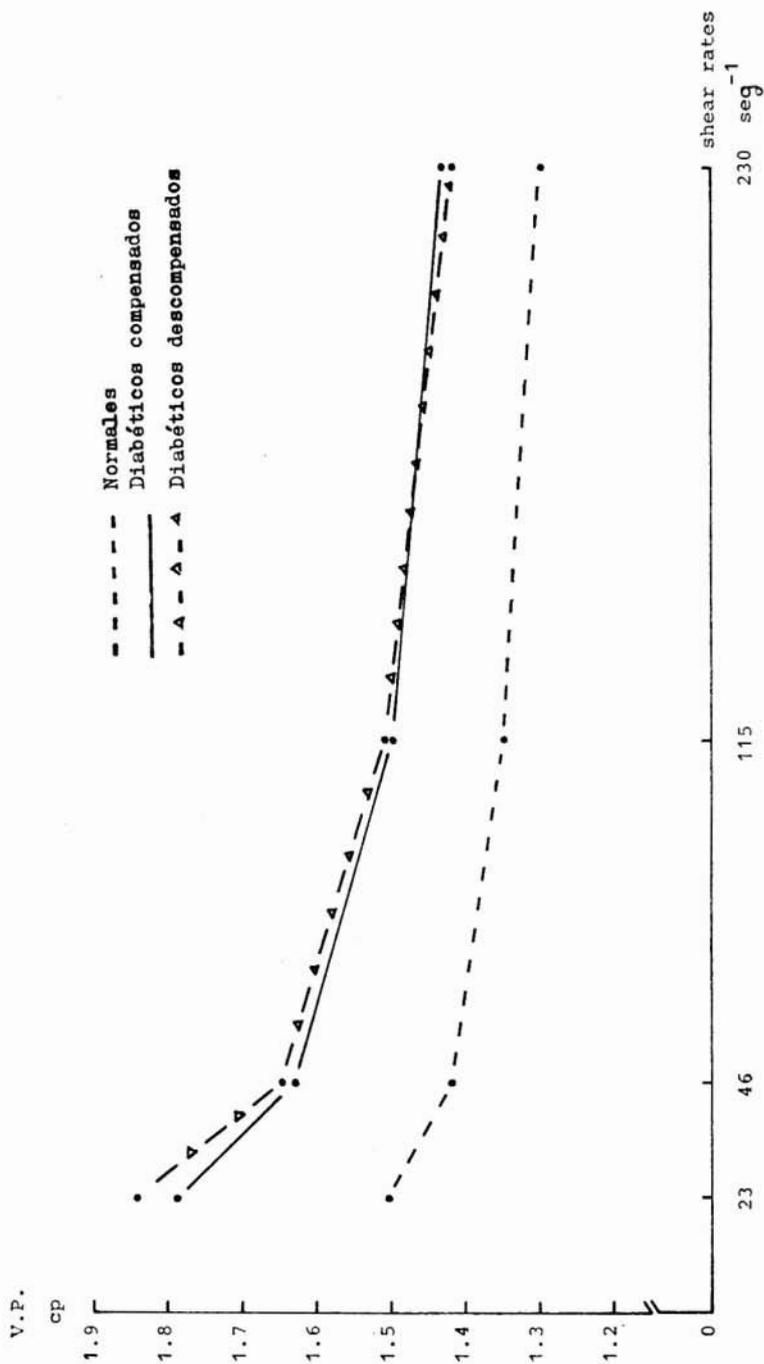


Fig. 2

En la figura 1 se exponen los perfiles de la viscosidad sanguínea de los sujetos considerados. Las curvas relativas a los valores de la viscosidad en diabéticos compensados y en sujetos normales son prácticamente superponibles, mientras la de los descompensados está formada por valores claramente más altos.

En cuanto a la viscosidad plasmática, en los diabéticos descompensados se observa un claro aumento respecto a los sujetos normales (tabla V).

La diferencia de los valores es altamente significativa ($p < 0,001$) y en particular evidente a bajos «shear rates». En efecto, el aumento porcentual a 23 seg^{-1} es de + 18,28 % mientras a 230 seg^{-1} es de + 8,54 %.

La comparación entre los datos obtenidos de los sujetos control y los diabéticos compensados permite evidenciar una diferencia estadística muy significativa ($p < 0,001$) con aumento porcentual progresivamente creciente de los altos «shear rates» (+ 9,56 % a 230 seg^{-1}) a los bajos (+ 15,86 % a 23 seg^{-1}) (tabla VI).

No tienen significado estadístico las diferencias de valores de viscosidad plasmática en los diabéticos, antes y después de la compensación, comparados entre sí (tabla VII).

Los datos relativos a la viscosidad plasmática se representan gráficamente en la figura 2, donde se ve con claridad su marcha en todos los sujetos estudiados.

Son prácticamente superponibles las curvas relativas a los sujetos diabéticos. Los valores de ellos son sensiblemente más elevados respecto a la curva de los sujetos normales.

Los valores medios del Ht^0 han sido: $42 \pm 1,303$ en los sujetos normales; $42,9 \pm 0,958$ en los diabéticos compensados; y $43,7 \pm 1,674$ en los diabéticos descompensados.

Conclusiones

De los datos de la literatura no queda claro la relación entre grado de compensación metabólica de la enfermedad diabética y variaciones de la viscosidad hemática y plasmática.

Isogai y col. (17) han hallado un aumento de la viscosidad en un grupo de pacientes que del precoma han pasado a una normal compensación.

Mc Millan (27) ha demostrado que en los diabéticos, sobre todo en la microangiopatía, la viscosidad aumenta paralelamente a la disminución de la tolerancia a la glucosa.

Los datos de nuestra investigación ponen en evidencia que la viscosidad hemática está notablemente elevada en los diabéticos descompensados, mientras en los diabéticos compensados es prácticamente igual a la de los sujetos normales. Ello, probablemente, en relación con variaciones de algunas propiedades de los glóbulos rojos, tal la flexibilidad de su membrana y por tanto de su deformabilidad (15).

El grado de deformabilidad es un factor de notable importancia en condicionar la viscosidad hemática, en especial a bajos «shear rates» (44-43). Se ha

TABLA II

Comparación entre los valores de la viscosidad hemática en los sujetos normales y los diabéticos compensados

Sujetos	SHEAR RATES														
	230 seg ⁻¹			115 seg ⁻¹			46 seg ⁻¹			23 seg ⁻¹			11.5 seg ⁻¹		
	A	C		A	C		A	C		A	C		A	C	
V.E. en cp valor medio ± error est.	4.27 ± 0.062	4.24 ± 0.076		4.83 ± 0.072	4.68 ± 0.108		5.78 ± 0.106	5.81 ± 0.091		6.69 ± 0.148	6.91 ± 0.121		8.23 ± 0.181	8.92 ± 0.192	
Diferencia	-0.03			-0.15			+ 0.03			+ 0.22			+ 0.69		
Variación por ciento	-0.71			-3.21			+ 0.51			+ 3.18			+ 7.73		
Desviac. Stand.	6.419419			3.515849			0.732330			1.0396374			2.237063		
t	0.963578			0.927969			0.458722			1.1590479			1.689395		
p	< 0.40			< 0.40			< 0.70			< 0.30			< 0.20		

A = Sujetos normales.
 C = Diabéticos compensados.
 V.E. = Viscosidad hemática.

TABLA III

Comparación entre los valores de la viscosidad hemática en los sujetos diabéticos en fase de descompensación y compensación

Sujetos	SHEAR RATES														
	230 seg ⁻¹			115 seg ⁻¹			46 seg ⁻¹			23 seg ⁻¹			11.5 seg ⁻¹		
	B	C		B	C		B	C		B	C		B	C	
V.E. en cp valor medio ± error est.	5.1 ± 0.12	4.24 ± 0.08		5.81 ± 0.15	4.68 ± 0.11		7.33 ± 0.26	5.81 ± 0.09		8.97 ± 0.46	6.91 ± 0.12		11.34 ± 0.60	8.92 ± 0.19	
Diferencia	— 0.86			— 1.13			— 1.52			— 2.06			— 2.42		
Variación por ciento	— 20.28			— 24.14			— 26.16			— 29.81			— 27.13		
Desvíac. Stand.	0.50845			0.68967			1.19381			2.30888			3.30524		
t	9.14935			8.19857			7.89292			5.74396			6.15165		
p	< 0.001			< 0.001			< 0.001			< 0.001			< 0.001		
Hba ₁ Valor medio ± error est.	13.06 ± 0.453		8.306 ± 0.181	13.06 ± 0.453		8.306 ± 0.181	13.06 ± 0.453		8.306 ± 0.181	13.06 ± 0.453		8.306 ± 0.181	13.06 ± 0.453		8.306 ± 0.181

B = Diabéticos descompensados.
 C = Diabéticos compensados.
 V.E. = Viscosidad hemática.

TABLA IV

Comparación entre los valores de la viscosidad hemática en los sujetos normales y en los diabéticos descompensados

Sujetos	SHEAR RATES											
	230 seg ⁻¹		115 seg ⁻¹		46 seg ⁻¹		23 seg ⁻¹		11.5 seg ⁻¹			
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
V.E. en cp	4.27	5.1	4.83	5.81	5.78	7.33	6.69	8.97	8.23	11.34		
valor medio	± 0.06	± 0.12	± 0.07	± 0.15	± 0.11	± 0.25	± 0.15	± 0.46	± 0.18	± 0.60		
Diferencia	+ 0.83		+ 0.98		+ 1.55		+ 2.28		+ 3.11			
Variación por ciento	+ 16.27		+ 16.86		+ 21.14		+ 25.41		+ 27.42			
Desviac. Stand.	0.79826		0.86571		1.56305		2.66815		3.84336			
t	5.665247		6.60311		5.32516		4.66877		4.35893			
p	< 0.001		< 0.001		< 0.001		< 0.001		< 0.001			

A = Sujetos normales.

B = Diabéticos descompensados.

V.E. = Viscosidad hemática.

TABLA V

Comparación entre los valores de la viscosidad plasmática en los sujetos normales y en los diabéticos descompensados

Sujetos	SHEAR RATES							
	230 seg ⁻¹		115 seg ⁻¹		46 seg ⁻¹		23 seg ⁻¹	
	A	B	A	B	A	B	A	B
V.E. en cp	1.295	1.416	1.347	1.508	1.419	1.647	1.506	1.843
valor medio								
± error est.	± 0.012	± 0.020	± 0.012	± 0.028	± 0.014	± 0.038	± 0.016	± 0.048
Diferencia	+ 0.121		+ 0.161		+ 0.228		+ 0.337	
Variación por ciento	+ 8.54		+ 10.69		+ 13.84		+ 18.28	
Desviac. Stand.	0.13039		0.16632		0.21078		0.29683	
t	5.12461		5.32395		5.89210		6.00316	
p	< 0.001		< 0.001		< 0.001		< 0.001	

A = Sujetos normales.
 B = Diabéticos descompensados.
 V.P. = Viscosidad plasmática.

TABLA VI

Comparación entre los valores de la viscosidad plasmática en los sujetos normales y en los diabéticos compensados

Sujetos	SHEAR RATES							
	230 seg ⁻¹		115 seg ⁻¹		46 seg ⁻¹		23 seg ⁻¹	
	A	C	A	C	A	C	A	C
V.E. en cp	1.295	1.432	1.347	1.505	1.419	1.633	1.506	1.790
valor medio								
± error est.	± 0.012	± 0.027	± 0.012	± 0.035	± 0.014	± 0.048	± 0.016	± 0.062
Diferencia	+ 0.137		+ 0.158		+ 0.214		+ 0.284	
Variación por ciento	+ 9.56		+ 10.49		+ 13.10		+ 15.86	
Desviac. Stand.	0.16629		0.22304		0.28832		0.36009	
t	4.52326		3.96176		4.07168		4.31981	
p	< 0.001		< 0.001		< 0.001		< 0.001	

A = Sujetos normales.
 C = Diabéticos compensados.
 V.P. = Viscosidad plasmática.

TABLA VII

Comparación entre los valores de la viscosidad plasmática en diabéticos descompensados y compensados

Sujetos	SHEAR RATES											
	230 seg ⁻¹			115 seg ⁻¹			46 seg ⁻¹			23 seg ⁻¹		
	B	C		B	C		B	C		B	C	
V.E. en cp	1.416	1.432		1.508	1.505		1.647	1.633		1.843	1.790	
± error est.	± 0.020	± 0.027		± 0.028	± 0.035		± 0.038	± 0.048		± 0.048	± 0.062	
Diferencia	+ 0.016			- 0.003			- 0.014			- 0.053		
Variación por ciento	+ 1.11			- 0.19			- 0.85			- 2.96		
Desviac. Stand.	0.19852			0.25399			0.32598			0.43425		
t	0.07723			0.43307			0.68889			0.66849		
p	< 0.90			< 0.70			< 0.50			< 0.60		

B = Diabéticos descompensados.

C = Diabéticos compensados.

V.P. = Viscosidad plasmática.

demostrado que queda disminuida en los sujetos diabéticos (1, 19, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 48), de modo proporcional al grado de compensación metabólica (2, 20, 34, 40).

Entre los distintos factores que pueden modificar la deformabilidad de los hematíes en los diabéticos se atribuye, en la actualidad, papel importante a la disminución del ATP (5, 8, 9, 22) y a las variaciones de la HbA-1c endocitocitaria (35) en relación al valor de la glucemia. La HbA-1c liga establemente el O₂ (32) por lo que cuanto más elevado sea su valor tanto menor es la cantidad de O₂ que puede ser liberado. Se comporta pues como una hemoglobina patológica. Por consiguiente, la viscosidad varía en relación al contenido de HbA-1c (34), probablemente a través de modificaciones de la elasticidad de la membrana eritrocitaria.

Según esta investigación, la viscosidad plasmática no se resiente de la situación metabólica del paciente, siendo de igual modo elevada significativamente en los diabéticos respecto al grupo control.

El aumento es debido, probablemente, a una concentración de proteínas de alto peso molecular y de forma alargada, mayor respecto a los sujetos normales. Ello dado que en los diabéticos siempre existe una hipersíntesis de estas proteínas, independientemente del grado de compensación metabólica (tabla I).

En consecuencia, las variaciones de la viscosidad se producen exclusivamente en el componente hemático.

Tales variaciones tienen su reflejo sobre la regulación del flujo hemático y sobre la nutrición parietal y tisular y asumen, por tanto, notable importancia en la génesis de las alteraciones vasculares de la diabetes.

Creemos, por último, que los valores de la viscosidad dependen del grado de compensación metabólica y no de la eventual presencia de una arteriopatía por cuanto no se ha observado, durante el período de estudio, variación alguna del cuadro clínico e instrumental de los pacientes considerados.

RESUMEN

Se estudia en un grupo de diabéticos, en fase de compensación y descompensación, la viscosidad sanguínea y plasmática. Se demuestra que sólo la viscosidad sanguínea varía en relación al grado de compensación metabólica, en tanto que la viscosidad plasmática es independiente de ello, si bien es más elevada que en los sujetos normales.

Estos resultados tienen importancia, tanto por contribuir a aclarar un argumento controvertido como por apoyar la estrecha relación entre compromiso vascular y situación metabólica.

SUMMARY

The hematic and plasmatic viscosity in a group of diabetics in phases of com-

pensation and descompensation are studied. It is proved that only the values of the hematic viscosity are related to the grade of metabolic compensation. These results are particularly important because they demonstrate the close relationship between the vascular affectation and the metabolic position.

BIBLIOGRAFIA

1. Barnes, A. J.; Locke, P.; Scudder, P. R.; Dormandy, T. L.; Dormandy, J. A.; Slack, J.: Is hyperviscosity a treatable component of diabetic microcirculatory disease? «Lancet», 2:789, 1977.
2. Bidet, J. M.; Gilbert, M.; Moineau, S.; Wahl, S.; Cavagna, A. M.; Ogier, R.; Gentou, C.: Filtrabilité érythrocytaire chez le diabétique. Correlations avec l'hémoglobine A_{1c} et certaines protéines plasmatiques. «IV Séminaire du groupe de travail sur la filtration érythrocytaire», 219, 1979.
3. Cogan, G.; Merola, L.; Laibson, P. R.: Blood viscosity, serum hexosamine and diabetic retinopathy. «Diabetes», 10:393, 1961.
4. Dintenfass, L.: Blood viscosity factors in severe non diabetic and diabetic retinopathy. «Biorheology», 14:151, 1977.
5. Ditzel, J.: The problem of tissue oxygenation in diabetes mellitus. III: The «three in one concept» for the development of diabetic microangiopathy and a rational approach to its prophylaxis. «Acta Medica Scandinavica», Suppl., 578:69, 1975.
6. Ditzel, J.: Whole blood viscosity and related components in diabetes mellitus. «Danish Medical Bulletin», 15:49, 1978.
7. Ditzel, J. y Skovborg, F.: Hemorheological investigations in relation to diabetes mellitus and its angiopathy. In: «Hemorheology. Proceedings of the First International Conference. Reykjavik, 1966.» Pergamon, Oxford, New York, 1968, pág. 751.
8. Ditzel, J. y Standl, E.: The problem of tissue oxygenation in diabetes mellitus. I: Its relation to the early functional changes in the microcirculation of diabetic subjects. «Acta Medica Scandinavica», Suppl., 578:49, 1975.
9. Ditzel, J. y Standl, E.: The problem of tissue oxygenation in diabetes mellitus. II: Evidence of disordered oxygen release from the erythrocytes of diabetics in various conditions of metabolic control. «Acta Medica Scandinavica», Suppl., 578:59, 1975.
10. Dunn, P. J.; Cole, R. A.; Soeldner, J. S.; Gleason, R. E.; Kwa, E.; Firoozabadi, H.; Younger, D.; Graham, C. A.: Temporal relationship of glycosylated hemoglobin concentrations to glucose control in diabetics. «Diabetologia», 17:213, 1979.
11. Ehrly, A. M. y Jung, G.: Circadian rhythm of human blood viscosity. «Biorheology», 10:577, 1973.
12. Gelin, L. E.; Bergentz, S. E.; Helander, C. G.; Linder, E.; Nilsson, N. J.; Rudenstam, C. M.: Hemodynamic consequences from increased viscosity of blood. In: «Hemorheology. Proceedings of the First International Conference, Reykjavik, 1966.» Pergamon, Oxford, New York, 1968, pág. 721.
13. Grigoleit, H. G.; Lehrach, F.; Müller, R.: Diabetic angiopathy and blood viscosity. «Acta Diabetologica Latina», 10:1311, 1973.
14. Harkness, J.: The viscosity of human blood and plasma; its measurement in health and disease. «Biorheology», 8:171, 1971.
15. Hoare, E. M.; Barnes, A. J.; Dormandy, J. A.: Abnormal blood viscosity in diabetes mellitus and retinopathy. «Biorheology», 13:21, 1976.
16. Isegai, Y.; Ichiba, K.; Iida, A.; Chikatsu, I.; Abe, M.: Viscosity of blood and plasma in various diseases. In: «Theoretical and Clinical Hemorheology», Hartel and Copley Eds., Berlin, Springer Verlag, 1971, pág. 326.
17. Isogai, Y.; Iida, A.; Michizuki, K.; Abe, M.: Hemorheological studies on the pathogenesis of diabetic microangiopathy. «Thrombosis Research», 8 (Suppl.2), 17, 1976.
18. John, D. W. y Miller, L. L.: Regulation of net biosynthesis of serum albumin and acute phase plasma proteins: induction of enhanced net synthesis of fibrinogen, α_2 acid glycoprotein, α_2 (acute phase) globulin and haptoglobin by aminoacids and hormones during perfusion of the isolated normal rat liver. «The Journal of Biological Chemistry», 244:6134, 1969.
19. Juhan, I.; Bayle, J.; Vague, P.; Juhan, C.: Deformabilité des hématies chez les diabétiques. «Nouvelle Presse Médicale», 7:759, 1978.
20. Juhan, I.; Vague, P.; Buonocore, M.; Calas-Aillaud, M. F.; Moulin, J. P.; Vovan, L.: Influence de la glycémie sur la filtrabilité des hématies chez les diabétiques. Variations après connection a un pancreas artificiel. IV Séminaire du groupe de travail sur la Filtration Erythrocytaire, 1979, pág. 219.
21. Koenig, R. J.; Peterson, C. M.; Kilo, C.; Cerami, A.; Williamson, J. R.: Hemoglobin A_{1c} as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. «Diabetes», 25:230, 1976.
22. Kohner, E. M.: Dynamic changes in the microcirculation of diabetics as related to diabetic microangiopathy. «Acta Medica Scandinavica», Suppl., 578, 41, 1978.
23. Langer, L.; Bergentz, S. E.; Bjure, J.; Fagerberg, S. E.: The effect of exercise on hematocrit, plasma volume and viscosity in diabetes mellitus. «Diabetologia», 7:29, 1971.
24. Lemann, J. Jr.; Lennon, E. J.; Piering, W. R.; Prien, E. L. Jr.; Ricanati, E. S.: Evidence that glucose

- ingestion inhibits net renal tubular reabsorption of calcium and magnesium in man. «The Journal of Laboratory and Clinical Medicine», 5:578, 1970.
25. **Lowe, G. D. O.; Lowe, J. M.; Drummond, M. M.; Reith, S.; Belch, J. J. F.; Kesson, C. M.; Wylie, A.; Foulds, W. S.; Forbes, C. D.; Mac Culsch, A. C.; Manderson, W. G.:** Blood viscosity in young male diabetics with and without retinopathy. «Diabetologia», 18:359, 1980.
 26. **McMillan, D. E.:** Two roles for plasma fibrinogen in the production of diabetic microangiopathy. «Diabetes», 22:438, 1973.
 27. **McMillan, D. E.:** Disturbance of serum viscosity in diabetes mellitus. «The Journal of Clinical Investigation», 53:1071, 1974.
 28. **McMillan, D. E.:** Deterioration of the microcirculation in diabetes. «Diabetes», 24:944, 1975.
 29. **McMillan, D. E.:** Plasma protein changes, blood viscosity and diabetic microangiopathy. «Diabetes», 25, (Suppl. 2), 858, 1976.
 30. **Merril, E. W.:** Rheology of blood. «Physiological Reviews», 49:863, 1969.
 31. **Mosora, N.; Baciú, T.; Vincze, J.:** The viscosity of the serum, haematocrit and fibrinogen in diabetes mellitus and their relationship with diabetes mellitus. «Diabetologia», 8:59, 1972.
 32. **Oshima, N.:** Hemorheology in hyper- and hypoviscosity syndrome. «Thrombosis Research», 8, (Suppl. 2), 9, 1976.
 33. **Passa, P.; Gauville, C.; Canivet, J.:** Influence of muscular exercise on plasma level of growth hormone in diabetics with and without retinopathy. «Lancet», 2:72, 1974.
 34. **Paulsen, E. P. y Koury, M.:** Hemoglobin A_{1c} levels in insulin-dependent and -independent diabetes mellitus. «Diabetes», 25, (Suppl. 2), 890, 1976.
 35. **Pola, P.; Savi, L.; Grilli, M.; Flore, R.:** Variations in viscosity and in HbA_{1c} in patients with diabetic microangiopathy. First International «Colloquy» of Angiology. Abstracts book. Tesi and Caramelli Eds., Firenze, 1979.
 36. **Rees, S. B.; Simon, L.; Peltier, G. A.; Gleason, R.; Balodimos, M.; Marble, A.; Merrill, E. W.:** Hemorheologic studies during the progression and remission of diabetic retinopathy. In: Hemorheology, Proceedings of the First International Conference. Reykjavik 1966. «Pergamon», Oxford, New York, 1968, pág. 763.
 37. **Reid, H. L.; Dormandy, J. A.; Barnes, A. J.; Lock, P. J.; Dormandy, T. L.:** Impaired red-cell deformability in peripheral vascular disease. «Lancet», 2:666, 1976.
 38. **Savi, L. y Pola, P.:** Significato del tasso plasmatico di fibrinogeno nelle arteriopatie aterosclerotiche (studio con tecnica automatica).
 39. **Schmid-Schönbein, H.:** Critical closing pressure or yield shear stress as the cause of disturbed peripheral circulation? «Acta Chirurgica Scandinavica», 142, (Suppl. 465), 10, 1976.
 40. **Schmid-Schönbein, H. y Volger, E.:** Red-cell aggregation and red-cell deformability in diabetes. «Diabetes», 25, (Suppl. 2), 897, 1976.
 41. **Schmid-Schönbein, H. y Wells, R.:** Red-cell aggregation and red-cell deformation: their influence on blood rheology in health and disease. In: «Theoretical and Clinical Hemorheology», Hartet and Copley Eds., Berlin, Springer Verlag, 1971, pág. 348.
 42. **Schmid-Schönbein, H. y Wells, R. E. Jr.:** Rheological properties of human erythrocytes and their influence upon the «anomalous» viscosity of blood. «Ergebnisse der Physiologie, Biologischen Chemie und Experimentellen Pharmakologie», 63, 146, 1971.
 43. **Schmid-Schönbein, H.; Wells, R. E.; Goldstone, J.:** Fluid drop-like behaviour of erythrocytes. Disturbance in pathology and its quantification. «Biorheology», 7:227, 1971.
 44. **Seelig, M. S. y Heggveit, A.:** Magnesium interrelationship in ischemic heart disease. «The American Journal of Clinical Nutrition», 27:59, 1974.
 45. **Skovborg, F. y Nielsen, A. V.:** Variation in whole blood and plasma viscosity in acidotic diabetics. Fifth European Conference on Microcirculation, Gothenburg, 1968. «Biblioteca Anatomica», Basel, 10:145, 1969.
 46. **Skovborg, F.; Nielsen, A. V.; Schlichtkrull, J.; Ditzel, J.:** Blood viscosity in diabetic patients. «Lancet», 1:129, 1966.
 47. **Trivelli, L. A.; Ranney, H. M.; Hong-Tien Lai, D. D. S.:** Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. «The New England Journal of Medicine», 284-353, 1971.
 48. **Wells, R. E. y Schmid-Schönbein, H.:** Red-cell deformation and fluidity of concentrated red-cell suspension. «The Journal of Applied Physiology», 27:213, 1969.