

Avaliação da massa ventricular esquerda em hipertensos com tolerância à glicose diminuída

Evaluation of left ventricular mass in hypertensive patients with decreased glucose tolerance

Regina Maria Fernandes¹, João Pimenta¹, Luciano Cavichio¹, Maria Teresa Nogueira Bombig², Dilma de Souza², Francisco de Assis Costa², Paula Burgos², William da Costa², Francisco H. Fonseca², Rui Póvoa²

RESUMO

Fundamentos: cresce em importância a relação entre níveis glicêmicos aumentados, porém não diabéticos (tolerância à glicose diminuída - TGD), fator de risco cardiovascular e hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Objetivo: avaliar a massa do ventrículo esquerdo (MVE) em pacientes hipertensos sob tratamento ambulatorial e com TGD. Materiais e métodos: foram avaliados 358 pacientes hipertensos (com média de idade 59 ± 11 anos), divididos em três grupos: grupo I (hipertensos); grupo II (hipertensos com TGD) e grupo III (hipertensos com diabetes tipo 2). Em todos os pacientes foi realizado o ecocardiograma e utilizada a fórmula de Devereux para o cálculo da massa do ventrículo esquerdo (MVE). Para o índice de MVE (IMVE) foram considerados valores normais de até 89 e 103 g/m² para mulheres e homens, respectivamente. Utilizou-se o teste estatístico ANOVA complementado pelo teste de Tukey e Bonferroni para detectar diferenças entre os grupos. Resultados: a média do IMVE foi de $110,2 \pm 33,0$; $117,6 \pm 30,1$ e $128,0 \pm 46,8$ g/m² nos grupos I, II e III, respectivamente, sendo que 65,1% (grupo I), 74,6% (grupo II) e 80,5% (grupo III) dos pacientes apresentaram aumento do IMVE. Não houve diferença estatística no aumento de IMVE entre os grupos I e II, mas foi significativamente maior no grupo III, quando comparado com o grupo I. Conclusões: o grupo dos pacientes hipertensos com TGD (grupo II) não apresentou aumento de MVE estatisticamente significativo em relação aos não intolerantes (grupo I) e o grupo de pacientes hipertensos e diabéticos apresentou aumento significativo da MVE em relação ao grupo de hipertensos (grupo I).

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; diabetes mellitus; hipertrofia ventricular esquerda.

ABSTRACT

Background: It is growing in importance the correlation between elevated glycemic levels (impaired glucose tolerance) but no overt diabetes and the risk factor of cardiovascular disease and increased cardiac mass. Objective: We sought to determine the left ventricular mass (LVM) in hypertensive patients under treatment and with impaired glucose tolerance (IGT). Materials and methods: 358 patients were evaluated (mean age 59 ± 11 years) separated in three groups: group I (hypertension); group II (hypertension and IGT) and group III (hypertension and diabetes mellitus 2). Echocardiograms were performed in all patients and the left ventricular mass index (LVMI) was calculated using the Devereux's criteria and values greater than 110 and 134 g/m² for women and man, respectively, were considered for left ventricular hypertrophy. The statistic methods ANOVA together with Tukey and Bonferroni tests were executed to detect differences among groups. Results: $110,2 \pm 33,0$; $117,6 \pm 31,0$ and $128,0 \pm 46,8$ g/m² were the mean of LVMI for groups I, II and III, respectively. The increasing of LVM was 65,1% (group I), 74,6% (group II) and 80,5% (group III). There was not statistic difference between groups I and II in relation to increasing of LVMI, but it was significantly greater in group III. Conclusions: The increasing of LVMI was not observed in the impaired glucose tolerance hypertensive patients when compared with normoglycemic hypertensive patients and the increasing of LVMI was significant in diabetic hypertensive patients.

KEYWORDS

Hypertension; diabetes mellitus; hypertrophy, left ventricular.

Recebido em: 15/04/2013. Aprovado em: 14/09/2013.

¹Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" – São Paulo (SP), Brasil.

²Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Regina Maria Fernandes – Rua Professor Lúcio Martins Rodrigues, 676 – CEP: 05621-030 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: re.net29@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é, indubitavelmente, um forte preditor de risco para morbimortalidade cardiovascular.¹⁻⁴

Dos fatores etiológicos, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a maior determinante do aumento da massa do ventrículo esquerdo (MVE).⁵ Fatores hemodinâmicos, neuro-humorais, ambientais e genéticos contribuem, em graus variados, para o desenvolvimento da HVE, sendo que a HAS ocupa o mais importante papel etiopatogênico. Porém, outros fatores podem estar relacionados, tais como sexo, idade, obesidade, dislipidemia, exercícios físicos e aspectos hormonais.^{6,7} Também a hereditariedade⁸ e o uso de álcool⁹ podem explicar as alterações da MVE.

A ecocardiografia (ECO) apresenta uma sensibilidade maior do que o eletrocardiograma (ECG) para o diagnóstico de HVE. Um estudo multicêntrico mais recente, o *MAVI Study (MASSa Ventricolare sinistra nell'Ipertensione)* demonstrou que a prevalência de HVE na HAS não-complicada foi de 19,7% pelo ECG e de 28,5% pelo ECO, com uma prevalência maior em homens jovens e mulheres mais idosas, sendo que após os 70 anos de idade esta diferença é anulada.¹⁰

A HVE, uma vez detectada, não importando o método diagnóstico empregado, é considerada um forte preditor de aumento da incidência de vários eventos cardiovasculares no futuro (doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva – ICC –, acidente vascular cerebral – AVC – ou ataque isquêmico transitório e claudicação intermitente) independentemente de outros fatores de riscos clássicos para doença cardiovascular tais como HAS, tabagismo e dislipidemia.^{2-4,11} Observou-se ainda, que o desenvolvimento da fibrilação atrial, arritmias ventriculares e morte súbita são mais frequentes em pacientes com HVE.^{12,13}

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é considerado um importante fator de risco para o desenvolvimento da HVE. Além disso, acelera o aparecimento da HVE em pacientes hipertensos principalmente em mulheres.¹⁴⁻¹⁶

Contudo, pacientes hipertensos com intolerância à glicose apresentavam alto grau de HVE.¹⁷ Também foi demonstrada disfunção diastólica cardíaca, na ausência de hipertrofia, em pacientes com intolerância à glicose.^{17,18} Chaturvedi et al.,¹⁹ comparando alterações do ventrículo esquerdo (VE) associada com intolerância à glicose em caribenhos africanos e em europeus, na Inglaterra, notaram que existia uma ligação entre as estruturas do VE e as medidas de resistência à insulina, mas que poderiam ser devido à obesidade e níveis pressóricos elevados, já que os africanos caribenhos apresentavam maiores alterações no VE associadas com a intolerância à glicose e também apresentavam maiores níveis pressóricos

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar o índice de massa do ventrículo esquerdo em pacientes hipertensos em tratamento ambulatorial com tolerância à glicose diminuída (TGD) em relação aos hipertensos com homeostase de glicemia normal e aos hipertensos diabéticos.

RESULTADOS

Após exame clínico e laboratorial, os pacientes foram classificados como portadores de TGD de acordo com os critérios da WHO.^{20,21}

O grupo I era constituído de 192 pacientes hipertensos normoglicêmicos com média idade de 56 ± 11 anos, sendo 149 pacientes (77,6%) do sexo feminino com idade variando de 33 a 86 anos (57 ± 11) e 43 pacientes (22,3%) do sexo masculino com idade variando de 29 a 74 anos (55 ± 12).

O grupo II era formado por 63 pacientes hipertensos com TGD e idade média de 60 ± 12 anos sendo 47 mulheres (74,6%) e 16 homens (25,3%). A idade máxima para as mulheres foi de 83 anos e a mínima de 34 anos (60 ± 12), nos homens a idade máxima foi de 74 anos e a mínima de 43 anos (59 ± 10).

Os pacientes hipertensos diabéticos (grupo III) perfaziam um total de 103 pacientes com 71 mulheres (68,9%) e 32 homens (31,0%) com idade variando de 30 a 86 anos e com média de idade de 64 ± 10 anos. A idade máxima para as mulheres foi de 86 anos e a mínima de 30 anos (64 ± 10) e nos homens a idade máxima foi de 80 anos e mínima de 44 anos (62 ± 10). A média de idade foi estatisticamente diferente nos três grupos.

Características gerais da amostra são mostradas nas Tabela 1.

IMVE nos grupos de pacientes No grupo III foi observado um aumento significativo da massa do ventrículo esquerdo ($p < 0,05$) em relação ao grupo I. O grupo II não apresentou variação significativa do IMVE em relação aos grupos I e III. Porém, houve uma tendência de aumento de massa do VE no grupo II em relação ao grupo I.

De acordo com os critérios de normalidade adotada para o IMVE determinado pelo ECO a prevalência de HVE no grupo I foi de 65,1% (125/192) com média geral de $110,2 \pm 33,0$ g/m², no grupo II, 74,6% (47/63) apresentavam aumento do IMVE com média de $117,6 \pm 30,1$ e no grupo III com prevalência de HVE de 80,5% (83/103) com média de $128,0 \pm 46,8$.

DISCUSSÃO

Desde os estudos de Kannel et al.,¹ a hipertrofia do ventrículo esquerdo vem sendo exaustivamente estudada como uma manifestação pré-clínica e um forte preditor de futuros eventos morbidos cardiovasculares.²²

Nos EUA de 11 a 15% da população geral apresenta TGD, o que torna estes pacientes um importante grupo de estudo.

Em nosso estudo a prevalência de TGD foi de 17,5%, o que está de acordo com a literatura.^{14,19,22-24}

Galderisi et al.¹⁴ consideraram a TGD e sua associação com o aumento do IMVE como entidade isolada. Hara-Nakamura et al.²⁵ demonstraram que a TGD acelerou a progressão da HVE em pacientes hipertensos. Modan et al.²⁶ relataram que 50% dos pacientes hipertensos apresentavam TGD e que a incidência era maior em pacientes hipertensos tratados do que nos não tratados e normotensos. Contudo, as informações em relação à massa cardíaca são controversas. Ilercil et al.,²³ estudando uma população de índios americanos onde a prevalência de DM2 é muito alta, demonstraram que 27,6% eram intolerantes à glicose e que a MVE era significativamente maior, mas também eram mais idosos e com níveis pressóricos mais elevados. Já Chaturvedi et al.,¹⁹ estudando africanos caribenhos, observaram aumento da MVE em TGD, mas observaram que eram mais obesos e com níveis pressóricos mais altos.

A literatura demonstrou que a TGD correlacionava-se independentemente com a espessura relativa da parede, mas não com o IMVE em pacientes com hipertensão leve ou moderada e que não estavam sob uso de medicamentos anti-hipertensivos, mas que a remodelação concêntrica também é um fator de risco, embora menor, para futuros eventos cardiovasculares.^{24,27} A TGD estaria associada com o aumento da espessura relativa do ventrículo esquerdo e remodelação concêntrica e menos com o aumento da MVE. Uma hipótese seria que o desenvolvimento da HVE ocorreria em um período mais tardio.²⁷

Portanto, alguns estudos demonstram a associação de HAS, TGD e aumento do IMVE, mas, em outros tal relação não foi observada.

Um aspecto de originalidade em se avaliar a IMVE nos pacientes com TGD é o fato de serem hipertensos em tratamento. O aumento da massa cardíaca é uma constante na hipertensão. Todos os pacientes estavam em tratamento anti-hipertensivo e com uso de medicamentos que sabidamente impedem ou protegem do desenvolvimento da hipertrofia. Em nosso estudo, não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao aumento de IMVE do grupo II em relação ao grupo I. A média da massa do ventrículo esquerdo foi de 110,2 g/m² no grupo I e 117,6 g/m² no grupo II (Tabela 1). Esta tendência de elevação do IMVE nos pacientes com TGD pode, com aumento da amostra, revelar-se significativa. Porém, o controle da pressão arterial ou os níveis pressóricos mais baixos mesmo sem um controle desejado, pode ter atenuado os mecanismos responsáveis pela hipertrofia, aspectos estes mais difíceis nos pacientes DM2 devido à disfunção endotelial mais acentuada.

Tabela 1. Características gerais da amostra (grupos I, II e III) em relação à idade, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica (mmHg), pulso de pressão e índice de massa do ventrículo esquerdo (g/m²).

	Grupo I média ± DP	Grupo II média ± DP	Grupo III média ± DP	Total média ± DP
Idade	56 ± 11	60 ± 12	64 ± 10	59,1 ± 11,3
PAS	139,4 ± 20,7	144,2 ± 21,2	148,0 ± 23,1	142,7 ± 21,8
PAD	89,8 ± 13,7	91,5 ± 17,2	90,4 ± 13,4	90,3 ± 14,3
PP	49,6 ± 12,3	52,7 ± 15,7	57,5 ± 17,6	52,4 ± 14,9
IMVE	110,2 ± 33,0	117,4 ± 30,1	128,0 ± 46,8	116,6 ± 37,9

Idade (anos): grupo I ≠ grupo II ≠ grupo III (*) p < 0,05. IMVE: grupo I ≠ grupo III (p = 0,008); grupo I = Grupo II (p = 0,214); grupo II = grupo III (p = 0,476). DP: desvio padrão; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PP: pulso de pressão; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo.

Apesar de a maioria não ter a pressão arterial de consultório com níveis inferiores a 140 por 90 mmHg (o desejado para os não diabéticos) ou 140 por 85 mmHg para os diabéticos,²⁸ sabe-se que a medida casual tem pouca relação com o aumento da massa.

No Ambulatório de Hipertensão Arterial, os pacientes com níveis pressóricos não controlados na medida de consultório, quando realizavam a MAPA, 40,9% apresentavam média pressórica normal.²⁹

Sabemos que os distúrbios de tolerância à glicose são piores no sexo feminino³⁰ Porém, neste estudo, apesar do grande número de pacientes do sexo feminino, fato familiar em nossa instituição,²⁸ não foram evidenciadas diferenças entre os sexos. Especula-se se o tratamento anti-hipertensivo tenha atenuado esta agressividade maior nas mulheres.

Vários estudos demonstraram que pacientes com TGD apresentam um comportamento intermediário entre os normoglicêmicos e diabéticos inclusive para risco de doença cardiovascular e que estaria fortemente ligado a HAS.³¹⁻³⁶ Esses dados fizeram-nos supor que encontraríamos, no presente trabalho, valores intermediários no grupo II (hipertensos com TGD), ou seja, não tão alta como grupo III (hipertensos diabéticos), mas com valores mais elevados em relação ao grupo I (hipertensos normoglicêmicos). De fato, observamos este fato para as mulheres, mas não para os homens.

Kannel et al.^{31,37} sugeriram que a deterioração do metabolismo da glicose ocorreria com o avançar da idade. Observaram que entre hipertensos do sexo feminino com idade entre 55 a 60 anos (*Framingham Heart Study*) a prevalência de intolerância à glicose aumentava três vezes entre os anos 50 até os anos 70 (10% para 35%). De fato, o grupo II era mais jovem (60 ± 12) que o grupo III (64 ± 10), mas mais idoso que o grupo I (56 ± 11).

Em nossa amostra, as médias de idade dos três grupos apresentaram diferenças estatisticamente significantes. Também a correlação entre a idade e a massa cardíaca em toda a amostra (grupos I, II e III) mostrou significância estatística.

Uma homogeneização da idade, nos três grupos, teria sido necessária se a massa cardíaca tivesse apresentado diferença estatisticamente significativa entre os grupos I e II.

Quando se realizou a análise da relação entre os níveis pressóricos e a massa cardíaca, observou-se que era positiva e estatisticamente significativa no grupo diabético (grupo III). Notou-se, ainda, que a pressão arterial sistólica (PAS) e o pulso de pressão (PP), correlacionaram-se com o aumento da massa cardíaca. Este foi um fato plenamente aceitável uma vez que a PAS isolada e o PP, em pacientes com idades mais avançadas, são considerados fatores de risco cardiovasculares. Além disso, o grupo III apresentava média de idade superior.

Grossman et al.³⁸ enfatizam a associação entre HAS e o desenvolvimento da DM2 e alertam para a identificação precoce deste grupo de risco.

Do ponto de vista clínico, estudos prospectivos são úteis para definir a evolução do comprometimento da função miocárdica em hipertensos com tolerância à glicose diminuída e determinar se o grau de comprometimento dependerá mais de um bom controle dos níveis pressóricos ou dos níveis glicêmicos, além dos outros fatores associados como a dislipidemia. A terapia anti-hipertensiva a ser empregada nestes pacientes requer atenção especial, uma vez que podem interagir benéficamente tanto na função miocárdica como nos níveis glicêmicos.

A hipertrofia do ventrículo esquerdo é um achado clínico que não pode ser ignorado e deve ser tratado corretamente assim que detectado. Também a tolerância à glicose diminuída (preditor de DM2) deveria ser alvo de atenção diagnóstica e terapêutica. Assim, hipertensos, sem ou com diagnóstico de HVE, deveriam ser investigados quanto à presença de TGD e tratados com o mesmo rigor que os diabéticos com o intuito de diminuir o risco de doenças cardiovasculares futuras.

Poderíamos, então, inferir que a presença da HVE em pacientes com TGD e hipertensos denotaria uma fase mais tardia dessa hipertrofia e, possivelmente, já um sinal de próximo DM2 pleno.

CONCLUSÕES

O grupo dos pacientes hipertensos e com tolerância à glicose diminuída (grupo II) não apresentou aumento da massa do ventrículo esquerdo estatisticamente significativa em relação aos não intolerantes (grupo I). O grupo dos pacientes hipertensos e diabéticos (grupo III) apresentou aumento significativo da massa do ventrículo esquerdo em relação ao grupo de hipertensos (grupo I). No grupo de hipertensos e diabéticos (grupo III) houve uma relação positiva e estatisticamente significativa entre o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE), a pressão arterial sistólica (PAS) e o pulso de pressão (PP).

REFERÊNCIAS

- Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1969;71(1):89-105.
- Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med*. 1986;105(2):173-8.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1989;110(2):101-7.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322(22):1561-6.
- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA*. 1996;275(20):1571-6.
- Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1988;108(1):7-13.
- Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, et al. Relation of blood pressure and body build to left ventricular mass in normotensive and hypertensive employed adults. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(4):996-1004.
- Post WD, Larson MG, Myers RH, et al. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 1997;30(5):1025-8.
- Manolio TA, Levy D, Garrison RJ, et al. Relation of alcohol intake to left ventricular mass: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(3):717-21.
- Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation*. 2001;104(17):2039-44.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991;114(5):345-52.
- Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV, et al. The heart in hypertension. *New Engl J Med*. 1992;327(14):998-1008.
- Messerli FH, Soria F. Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular ectopy, and sudden death. *Am J Med*. 1992;93(2A):21S-26S.
- Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, et al. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1991;68(1):85-9.
- Grossman E, Shemesh J, Shamiss A, et al. Left ventricular mass in diabetes-hypertension. *Arch Intern Med*. 1992;152(5):1001-4.
- Vanninen E, Mustonen J, Valio P, et al. Left ventricular function and dimension in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1992;70(3):371-8.
- Jain A, Avendano G, Dharamsey S, et al. Left ventricular diastolic function in hypertension and role of plasma glucose and insulin. Comparison with diabetic heart. *Circulation*. 1996;93(7):1396-402.
- Nagano N, Nagano M, Yo Y, et al. Role of glucose intolerance in cardiac diastolic function in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;23(6 Pt 2):1002-5.
- Chaturvedi N, McKeigue PM, Marmot MG, et al. A comparison of left ventricular abnormalities associated with glucose intolerance in African Caribbeans and Europeans in the UK. *Heart*. 2001;85(6):643-8.
- World Health Organization: Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1985 (Tech Rep. Ser., nº 727).
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-53.
- de Simone G, Pasanisi F, Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 2001;38(1):13-8.
- Iltercil A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Relationship of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function: The Strong Heart Study. *Am Heart J*. 2001;141(6):992-8.
- Ohya Y, Abe I, Fujii K, et al. Hyperinsulinemia and left ventricular geometry in a work-site population in Japan. *Hypertension*. 1996; 27(3 Pt 2):729-34.
- Hara-Nakanura N, Kohara K, Sumimoto T, et al. Glucose intolerance exaggerates left ventricular hypertrophy and dysfunction in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1994;7(12):1110-4.
- Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*. 1985;75(3):809-17.
- Sundström J, Lind L, Nyström N, et al. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation*. 2000;101(22):2595-600.
- The seventh report of the joint national committee on prevention, detection evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.

29. Cavichio LR. Avaliação do controle da hipertensão arterial sistêmica pela medida casual e pela monitorização ambulatorial da pressão arterial [dissertation]. São Paulo: Comissão de Pós-graduação do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira"; 2003.
30. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(3):448-54.
31. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care*. 1979;2(2):120-6.
32. Uusitupa M, Siitonen O, Pyörälä K, et al. Left ventricular function in newly diagnosed non-insulin-dependent (type 2) diabetics evaluated by systolic time intervals and echocardiography. *Acta Med Scand*. 1985;217(4):379-88.
33. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care*. 1989;12(7):464-74.
34. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes*. 1997;46(4):701-10.
35. de Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CD, et al. The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes Care*. 1998;21(10):1686-90.
36. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999;22(6):920-4.
37. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J*. 1991;121(4 Pt 2):1268-73.
38. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. High blood pressure and diabetes mellitus: are all antihypertensive drugs created equal? *Arch Inter Med*. 2000;160(16):2447-52.