

## Diabetes Mellitus e Doença Isquêmica do Coração. Comparação por Sexo

Suzana Alves de Moraes, José Maria Pacheco de Souza  
São Paulo, SP

**Objetivo** - Testar a associação do diabetes mellitus com a doença isquêmica do coração (DIC), em cada sexo, procedendo-se ao ajustamento simultâneo para possíveis variáveis de confusão e/ou modificadoras de efeito.

**Métodos** - O estudo teve um delineamento tipo caso controle e a coleta de dados foi processada entre março/93 e fevereiro/94. Utilizou-se a estratégia de comparar dois bancos de dados (um para cada sexo) que permitiram analisar, separadamente, a associação de principal interesse. Os respectivos tamanhos das amostras foram de 547 indivíduos para o sexo masculino e 286 para o feminino. Cada um dos bancos foi composto por indivíduos na faixa etária de 30 a 69 anos, residentes no município de São Paulo. A técnica estatística utilizada para a análise dos dados foi a regressão logística multivariada.

**Resultados** - Foram identificadas medidas de efeito semelhantes em cada uma das composições do estudo, não se constituindo o diabetes em fator de risco independente para a DIC. Verificou-se, em ambas as composições, um efeito independente para as variáveis hipertensão arterial, hipercolesterolemia, hábito de fumar e antecedentes familiares de cardiopatia. As interações entre o diabetes e as categorias de exposição de outras variáveis não apresentaram significância estatística.

**Conclusão** - Concluiu-se que o desaparecimento da associação diabetes mellitus vs DIC foi decorrente da presença, nos modelos, de potentes fatores de risco para a DIC.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus, isquemia miocárdica, estudos de casos e controles

## Diabetes Mellitus and Ischaemic Heart Disease. Comparison by Gender

**Purpose** - To test the association between diabetes mellitus and ischaemic heart disease (IHD) in males and females, after adjusting for known confounders and/or modifiers of effect.

**Methods** - The study was designed as a case-control and the period of data collection was one year (March/93 until February/94). The association between diabetes mellitus and IHD was evaluated in each one of two groups: one composed by men the other by women, aged 30-69 years living in the city of São Paulo. The respective samples sizes were 547 and 286. Logistic regression was the statistical method used to do the analysis of the data.

**Results** - There were similar odds ratios in both genders and diabetes was not considered an independent risk factor for IHD. In each one of the groups the variables hypertension, hypercholesterolemia, smoking and familial history were considered independent risk factors to IHD. The interaction between diabetes and exposures levels of other variables was not statistically significant.

**Conclusion** - The presence of major risk factors in the models contributed to the disappearance of the association between diabetes mellitus and IHD.

**Key-words:** diabetes mellitus, ischaemic heart disease, case-control studies

Arq Bras Cardiol, volume 66 (nº2), 59-63,1996

O atual estágio da transição demográfico-epidemiológica que permeia as sociedades em desenvolvimento, ao lado da adoção de um moderno estilo de vida, têm contribuído para uma elevação na frequência de doenças crônicas, como o diabetes mellitus (DM), a hipertensão arte-

rial (HA), a doença isquêmica do coração (DIC), a obesidade e a gota<sup>1,2</sup>.

Embora não existam registros sistemáticos de morbidade por estes eventos ou de seus possíveis fatores de risco, estudos epidemiológicos recentes, realizados no Brasil ou em sua região sudeste, têm documentado a relevância de alguns fatores de risco para as doenças crônicas<sup>3</sup>. Malerbi e col<sup>4</sup> relataram que a prevalência do DM no município de São Paulo, no final da década de 80 (9,6%), se compara à de países desenvolvidos onde é considerada problema de Saúde Pública.

Estudos epidemiológicos têm sido conduzidos em

Faculdade de Saúde Pública-USP e Instituto do Coração do Hospital das Clínicas FMUSP Projeto financiado pela FAPESP

Correspondência: Suzana Alves de Moraes - Rua Capote Valente, 154/33 - 05409-000 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 9/8/95

Aceito em 13/9/95

diversas partes do mundo, com o propósito de investigar a relação entre o DM e a DIC, estando bem documentadas as bases biológicas que explicariam um possível efeito independente do diabetes sobre a DIC<sup>5</sup>. Algumas questões, entretanto, permanecem controvertidas e, entre elas, a diferença em magnitude das medidas de efeito em mulheres diabéticas vs não diabéticas, confrontadas com homens diabéticos vs não diabéticos<sup>6,8</sup>. O maior impacto da mortalidade por DIC em mulheres que em homens, na medida em que se deslocam para faixas etárias mais velhas<sup>9</sup>, talvez fortaleça a hipótese de que fatores de risco ligados ao sexo feminino (menopausa e/ou efeito de contraceptivos orais) possam ampliar o risco de DIC em mulheres diabéticas.

Dentro desta perspectiva, o presente estudo teve por objetivo testar a associação do DM com a DIC, em cada sexo, procedendo-se a ajustamentos simultâneos e, em cada uma destas bases populacionais, pare um determinado conjunto de possíveis variáveis de confusão e/ou modificadoras de efeito, incluindo-se, para o sexo feminino, variáveis específicas como história de menopausa<sup>10</sup> e uso de contraceptivos orais<sup>11</sup>.

### Métodos

O estudo teve um delineamento tipo caso-controle<sup>12</sup>, tendo-se analisado, em separado, as medidas de efeito em duas composições: uma composta por indivíduos do sexo masculino e, a outra, do feminino. Em cada uma destas duas composições a idade variou de 30 a 69 anos e todos eram residentes no município de São Paulo. Os dados foram retirados de um estudo caso-controle cuja proposta original foi a análise de diferentes aspectos metodológicos envolvidos neste tipo de delineamento. A coleta foi procedida entre março/93 e fevereiro/94.

Em cada composição, os casos foram constituídos por indivíduos egressos do Pronto Socorro do INCOR-FMUSP, em cujos boletins de alta hospitalar constassem os códigos diagnósticos compreendidos entre 410 e 414 da Classificação Internacional de Doenças, IX Revisão<sup>13</sup>. A seleção dos casos ocorreu por ordem cronológica de alta hospitalar, procedendo-se ao cadastramento e mapeamento dos respectivos locais de residência, once foi realizada uma entrevista padronizada. Em situações que impediram a entrevista do caso selecionado, como óbito, não localização do endereço ou recusa em participar do estudo, foi feita substituição, priorizando-se um outro caso com data de alta hospitalar próxima àquela do caso excluído.

A cada semana foi confeccionada um listagem contendo a distribuição por sexo e faixa etária dos casos entrevistados. Cada caso foi emparelhado por sexo e faixa etária (intervalo de 5 anos) com dois tipos de controles: um controle de vizinhança e um controle hospitalar, tendo sido previamente estabelecido que para fazer parte do grupo controle, os indivíduos não poderiam apresentar história atual ou pregressa de DIC e/ou de outras

cardiopatias. Os controles de vizinhança foram selecionados a partir dos sub-districtos de residência dos respectivos casos. Os controles hospitalares foram selecionados do Ambulatório Geral e Didático do Hospital das Clínicas (AGD), cuja demanda caracteriza-se pelo atendimento de pacientes de clínica geral em regime de pronto atendimento.

A detecção de exposições foi procedida através da aplicação de um questionário padronizado, por parte de uma equipe de entrevistadores. A duração média de cada entrevista foi de 40min. Os casos e respectivos controles de vizinhança foram entrevistados na residência. Os controles hospitalares foram entrevistados no próprio Ambulatório, em sala apropriada e destinada para este fim. Todos os participantes do estudo assinaram um termo de consentimento informado.

Além do sexo e da idade, as variáveis de interesse foram assim constituídas: a) *diabetes mellitus* (variável principal); b) antecedentes familiares de cardiopatia; c) hipercolesterolemia; d) hipertensão arterial sistêmica; e) hábito de fumar e f) índice de massa corporal (IMC). Para a composição do sexo feminino, além deste conjunto, foram tomadas informações sobre menopausa e uso atual ou pregresso de contraceptivos orais.

A variável idade foi codificada em 4 categorias, com intervalos de 10 anos: 30-39; 40-49; 50-59 e 60-69 anos. A primeira categoria foi considerada a de referência. O hábito de fumar foi codificado em três categorias: não fumantes, ex-fumantes e fumantes, utilizando-se como referência a categoria de não fumantes. Para o cálculo do IMC foram aferidos o peso e a altura, utilizando-se, respectivamente, balanças portáteis e antropômetros dobráveis confeccionados em alumínio contendo escalas métricas em fibra de vidro. Os indivíduos foram também questionados sobre o seu peso, 10 anos antes da data da entrevista, servindo esta informação para o cálculo do IMC no passado. Os IMC (atuais e pregressos) foram inicialmente codificados como normal, sobrepeso e obeso, segundo os critérios propostos por Bray<sup>14</sup>. A partir de então, procedeu-se à codificação em 4 níveis da variável BEV, equivalente ao histórico dos respectivos índices: os indivíduos com IMC normal há 10 anos e, atualmente, constituíram-se na categoria de referência, nível 1; os obesos ou com sobrepeso no passado e IMC normal no presente representaram o nível 2; os que apresentaram IMC normal no passado e estiveram obesos ou com sobrepeso no presente compuseram o nível 3; os indivíduos obesos ou com sobrepeso nos dois momentos representaram o nível 4 de exposição.

As demais variáveis foram classificadas como dicotômicas (expostos e não expostos), considerando-se os não expostos como as respectivas categorias de referência.

Foram realizadas 900 entrevistas: 300 casos, 300 controles de vizinhança e 300 controles hospitalares. Os registros que contiveram perdas de informações foram excluídos. A amostra remanescente foi constituída por

833 indivíduos (547 homens e 286 mulheres), estudados separadamente para a execução da proposta deste estudo. Na composição do sexo masculino, 192 casos foram comparados com 355 controles (hospitalares e de vizinhança) e na do sexo feminino, 88 casos foram comparados com 198 controles (hospitalares e de vizinhança). O poder estatístico para cada uma destas composições foi calculado segundo o modelo proposto por Schlesselman<sup>12</sup>, tendo em vista a detecção de *odds ratios*  $\geq 2,0$  em um nível de 5% monocaudal de significância. Estes cálculos resultaram em 85% de poder estatístico para a composição do sexo masculino e 60% para a do sexo feminino.

Os dados foram processados em microcomputador na forma de dupla entrada de dados, utilizando-se o programa *Foxpro2*<sup>15</sup>. Utilizou-se programa específico para a análise de consistência interna dos dados.

A técnica estatística utilizada foi a regressão logística multivariada, (programa MULTLR)<sup>16</sup>, procedendo-se à análise não condicional para cada uma das composições do estudo. Inicialmente foram realizadas análises univariadas, utilizando-se como critério de exclusão para os modelos multivariados, valores  $p > 0,25$  para os testes de Wald. O critério adotado para a seleção de variáveis a partir dos modelos multivariados foi a razão de verossimilhança, utilizando-se níveis de significância  $\leq 0,05$ <sup>17</sup>.

## Resultados

A distribuição dos casos segundo sexo e diagnóstico (CID-IX Revisão) encontra-se na tabela I. Observa-se que a estrutura por sexo dos casos exibiu uma razão mas-

Sexo			
Diagnóstico (CID)	Masculino n° (%)	Feminino n° (%)	Total n° (%)
410	33(17)	6(7)	39(14)
412	5(3)	2(2)	7(3)
413	113(59)	64(73)	177(63)
414	41(21)	16(18)	57(20)
Total	192(100)	88(100)	280(100)

CID- Classificação Internacional de Doenças- IX Revisão; 410- infarto agudo do miocárdio; 412- infarto antigo do miocárdio; 413- angina do peito; 414- outras formas de doença isquêmica do coração

Condição			
Faixa etária (anos)	Caso n° (%)	Controle n° (%)	Total n° (%)
30-39	31(16,1)	58(16,3)	89(16,3)
40-49	53(27,6)	93(26,2)	146(26,7)
50-59	99(51,6)	184(51,8)	283(51,7)
60-69	9(4,7)	20(5,6)	29(5,3)
Total	192(100)	355(100)	547(100)

Condição			
Faixa etária (anos)	Caso n° (%)	Controle n° (%)	Total n° (%)
30-39	7(8,0)	20(10,1)	27(9,4)
40-49	26(29,5)	61(30,8)	87(30,4)
50-59	46(52,3)	97(49,0)	143(50,0)
60-69	9(10,2)	20(10,1)	29(10,1)
Total	88(100)	198(100)	286(100)

culino/ feminino=2/1. Com relação aos diagnósticos, nota-se predomínio da angina do peito (código 413), em ambos os sexos. O infarto do miocárdio (código 410) foi mais freqüente entre os homens. Com relação aos outros diagnósticos, observa-se distribuição similar para ambos os sexos.

As tabelas II e III referem-se às distribuições de casos e controles segundo a faixa etária nas composições do sexo masculino e feminino, respectivamente. Nota-se um razoável equilíbrio nas proporções de casos e controles segundo esta variável demográfica, em cada uma das duas composições.

A análise dos dados foi procedida em 4 etapas: a) análises univariadas; b) modelos multivariados, incluindo-se termos de interação entre a exposição de principal interesse (DM) e as categorias de exposição das variáveis selecionadas para os modelos multivariados; c) modelos multivariados sem os termos de interação; d) modelos finais.

A variável faixa etária foi excluída das duas composições a partir das análises univariadas ( $p > 0,25$ ). Este mesmo critério permitiu a exclusão da variável uso de contraceptivos orais na composição do sexo feminino. Os termos de interação foram excluídos dos modelos multivariados, em ambas as composições, por não apresentarem significância estatística. A variável BEV (evolução do IMC) foi excluída dos modelos finais, em ambas as composições, por não apresentar significância estatística. Pela mesma razão, a variável menopausa foi excluída dos modelos finais, na composição do sexo feminino.

Nas tabelas IV e V estão apresentados os *odds ratios* brutos e ajustados, com respectivos intervalos de confiança, para as variáveis que compuseram os modelos finais em cada uma das duas composições. Observa-se que os *odds ratios* para a variável diabetes apenas apresentaram significância estatística quando consideradas as análises brutas. Nestas circunstâncias, a magnitude do *odds ratios* desta variável, foi maior no sexo feminino. Nos modelos multivariados os *odds ratios* para a variável DM apresentaram magnitude similar, em ambas as composições, e perderam significância estatística. Observa-se que os *odds ratios* para as variáveis antecedentes familiares de cardiopatia, história de hipercolesterolemia e história de HA apresentaram res-

Tabela IV - Odds ratios brutos e ajustados com respectivos intervalos de confiança (95%). Análise não condicional - sexo masculino

Variável	Análise Bruta		Análise multivariada	
	Odds ratio	Intervalo confiança (95%)	Odds ratio	Intervalo confiança (95%)
Diabetes				
Sem história(1)	1,000	1,000		
Com história	2,057	1,211-3,494	1,324	0,690-2,541
Antecedentes familiares de cardiopatia				
Sem história(1)	1,000		1,000	
Com história	3,116	2,171-4,473	2,708	1,805-4,062
Hábito fumar				
Não fumante(1)	1,000		1,000	
Ex-Fumante	1,942	1,248-3,022	2,240	1,331-3,770
Fumante	1,543	0,964-2,470	1,835	1,055-3,192
História de hipercolesterolemia				
Sem história(1)	1,000		1,000	
Com história	4,358	2,851-6,662	2,951	1,840-4,731
Hipertensão arterial sistêmica				
Sem história(1)	1,000		1,000	
Com história	4,884	3,400-7,016	3,667	2,434-5,525

(1) - categoria de referência

pectivamente magnitudes similares, em ambas as composições, e se mantiveram estatisticamente significantes nos modelos multivariados. Com relação ao hábito de fumar, observe-se, em ambas as composições, que a magnitude dos respectivos *odds ratios* para a categoria de ex-fumantes foi maior do que para a de fumantes. Em cada uma das duas composições, os *odds ratios* para as categorias de fumo apresentaram respectivamente magnitudes similares e foram estatisticamente significantes nos modelos multivariados, com exceção da categoria de fumantes na composição do sexo feminino.

### Discussão

Baseados nas tabelas IV e V (análises multivariadas), o DM não se constituiu em fator de risco independente para a DIC em nenhum dos sexos, apresentando em ambos, magnitude semelhante para os respectivos

*odds ratios*. Diferenças em relação ao sexo relativas a um maior risco de DIC em mulheres diabéticas quando comparadas às não diabéticas, do que em homens diabéticos quando comparados aos não diabéticos, parecem ser resultado de efeito de confusão, não passíveis de controle em análises brutas e que, vistas isoladamente, poderiam sugerir que a variável sexo é uma modificadora de efeito. Os resultados deste estudo estão de acordo com os de Kannel e col<sup>6</sup> que encontraram medidas de efeito semelhantes para o DM, em cada sexo, após o ajuste para possíveis variáveis de confusão. O argumento de que talvez fatores de risco específicos, ligados ao sexo feminino, pudessem aumentar o risco de DIC em mulheres diabéticas, não foi confirmado no estudo, em virtude de o teste de interação entre diabetes e menopausa não ter apresentado significância estatística. Os resultados, também, não permitiram afirmar que a variável menopausa é um fator de confusão para a associação DM vs DIC, o que

Tabela V - Odds ratios brutos e ajustados com respectivos intervalos de confiança (95%). Análise não condicional - sexo feminino

Variável	Análise bruta		Análise multivariada	
	Odds ratio	Intervalo de confiança (95%)	Odds ratio	Intervalo de confiança (95%)
Diabetes				
Sem história(1)	1,000		1,000	
Com história	3,721	1,820-7,607	1,437	0,612-3,370
Antecedentes familiares de cardiopatia				
Sem história(1)	1,000		1,000	
Com história	3,456	1,884-6,339	3,294	1,647-6,591
Hábito fumar				
Não fumante(1)	1,000		1,000	
Ex-fumante	2,453	1,279-4,706	2,681	1,226-5,862
Fumante	1,111	0,602-2,051	1,825	0,872-3,822
História de hipercolesterolemia				
Sem história(1)	1,000		1,000	
Com história	3,913	2,281-6,711	2,208	1,166-4,181
Hipertensão arterial sistêmica				
Sem história(1)	1,000		1,000	
Com história	5,632	3,252-9,752	4,382	2,315-8,294

(1) - categoria de referência

está de acordo com os achados de Colditz e col<sup>18</sup> que consideraram o mesmo conjunto de variáveis aqui presentes.

Em relação ainda ao sexo feminino, o uso de contraceptivos orais não se constituiu em fator de risco para a DIC. Embora alguns estudos o tenham sugerido<sup>11</sup>, Katerndahl e col<sup>19</sup>, em meta-análise que incluiu 47 estudos (caso-controle e coorte), ao considerar a aderência a 14 princípios para o controle de vícios de seleção e/ou confusão, não reconheceram como válida a associação encontrada entre uso de contraceptivos orais e DIC, destacando, com base no seguimento destes princípios, que a variável uso de contraceptivos orais esteve associada com o tromboembolismo venoso.

A observação dos modelos multivariados (tabelas IV e V) permite visualizar que, tanto no sexo masculino como no feminino, as variáveis antecedentes familiares de cardiopatia, história de hipercolesterolemia, história de HA e hábito de fumar constituíram-se fatores de risco independentes para DIC, apresentando magnitudes semelhantes para as respectivas medidas de efeito. Percebe-se, em relação ao hábito de fumar, que os respectivos *odds ratios* para a categoria de ex-fumantes apresentaram maior magnitude que para a de fumantes, fato atribuível à seleção de casos prevalentes mais do que casos incidentes, com possíveis modificações da exposição, por parte destes casos, a partir de um primeiro episódio da doença. O mesmo não se aplica às demais exposições consideradas no estudo, que pela sua natureza, não seriam modificadas pelo diagnóstico prévio de DIC.

Em cada composição os casos foram comparados com uma mistura de controles (hospitalares e de vizinhança), garantindo-se a comparabilidade das respectivas medidas de efeito. Embora a presença de controles hospitalares possa ter contribuído para uma diminuição em magnitude dos *odds ratios*, no tocante às exposições que expressam doença (viés de Berkson)<sup>20</sup>, a manutenção de um efeito independente para as variáveis HA e hipercolesterolemia assegura a relevância destes fatores sobre a DIC. Considera-se, pois, que o desaparecimento da associação DM vs DIC tenha sido decorrente da presença, nos modelos, de fatores de risco mais potentes que o DM na produção destes eventos coronarianos.

O encontro de um efeito independente para as variáveis HA, hipercolesterolemia e hábito de fumar estão de acordo com os resultados apontados na literatura, sendo atualmente considerados os mais importantes fatores de risco para a DIC<sup>21-23</sup>. No âmbito da Saúde Pública, os achados deste estudo permitem a recomendação de ações simultâneas de prevenção e controle destes fatores, independentemente do sexo, tendo-se em vista o aumento esperado dos indicadores de morbidade por DIC, a partir do envelhecimento populacional progressivo que caracteriza as sociedades em desenvolvimento.

## Agradecimentos

Aos Drs José Antonio Franchini Ramires, Luiz Antonio Machado César, Paulo Andrade Lotufo pela colaboração recebida

## Referências

1. The epidemiologic transition. Lancet 1977; 2:670.
2. Sinnet P, White M - Lifestyle health and disease: a comparison between Papua New Guinea and Australia. Med J Aust 1978; 1:1-5.
3. Inclin Multicentre Collaborative Group - Risk factors for cardiovascular disease in the developing world. A Multicentre Collaborative Study in International Clinical Epidemiology Network (INCLIN). J Clin Epidemiol 1992; 45: 841-7.
4. Malerbi DA, Franco LJ - Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 years. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Diabetes Care 1992; 15: 1509-16.
5. Pyorala K - Diabetes and coronary heart disease. Acta Endocrinol. 1985;110:11-9.
6. Kannel WB, Mc Gee DL - Diabetes and cardiovascular disease-the Framingham study. JAMA 1979; 241: 2035-8.
7. Connor EB, Wingard DL - Sex differential in ischaemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. Am J Epidemiol 1983; 118: 489-96.
8. Keinan IC, Donahue RP, Harris MI, Finucane FF, Madans IH, Brock DB - Mortality among diabetics in national sample. Am J Epidemiol 1988;128: 389-401.
9. Lolio CA, Santo AH, Laurenti R - Importância da aterosclerose como causa de morte no Estado de São Paulo. Arq Bras Cardiol 1988; 51: 437-9.
10. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, Mc Namara PM - Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Intern Med 1978; 89:157-61.
11. Rosenberg L, Hennekens CH, Rosner B, Belanger C, Rothman KI, Speizer FE - Oral contraceptive use in relation to nonfatal myocardial infarction. Am J Epidemiol 1980; 111:59-66.
12. Schlesselman JJ - Case-Control Studies-Design Conduct and Analysis. New York: Oxford University Press, 1982.
13. Organização Mundial de Saúde-OMS - Manual da Classificação Estatística Internacional de Doenças, Lesões e Causas de Óbito. Centro da OMS para Classificação das Doenças em Português. São Paulo, 1980.
14. Bray GA - Obesity: basic considerations and clinical approaches. DM 1989; 35: (7).
15. Fox Holdings Inc. Foxpro vs 2.0C/S PatPend. American Edition, 1991.
16. Campos-F N, Franco EL - MULTLR-A microcomputer program for multiple logistic regression by unconditional and conditional maximum likelihood methods. Am J Epidemiol 1989;129: 439-44.
17. Hosmer DW, Lemeshow S - Applied Logistic Regression. New York: John Wiley & Sons, 1989.
18. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH - Menopause and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1987; 316: 1105-10.
19. Katerndahl DA, Realini JP, Cohen PA - Oral contraceptive use and cardiovascular disease. Is the relationship real or due to study bias? J Fam Pract 1992;147-57.
20. Flanders WD, Boyle CA, Boring JR - Bias associated with differential hospitalization rates in incident case-control studies. J Clin Epidemiol 1989; 42: 395-401.
21. Chun BY, Dobson AJ, Heller RF - Smoking and incidence of coronary heart disease in an Australian population. Med J Aust 1993;159: 508-12.
22. Laakso M, Lehto S, Penttilä I, Pyorala K - Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. Circulation 1993; 88:1421-30.
23. Houston MC - The management of hypertension and associated risk factors for the prevention of long-term cardiac complications. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 21 (suppl 2): S2-S13.