

Control Inadecuado de la Presión Arterial en Pacientes con Diabetes Melito Tipo 2

Lana C. Pinto, Eliza D. Ricardo, Cristiane B. Leitão, Caroline K. Kramer, Claudete M. Zanatta, Jorge L. Gross, Luís H. Canani

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS - Brasil

Resumen

Fundamento: Hay evidencias indicando que el control de presión es más efectivo en la reducción de complicaciones macrovasculares de la diabetes melito (DM) que el control glucémico. Sin embargo, la reducción de la PA para los niveles recomendados por las directrices es difícil en la práctica clínica.

Objetivo: Evaluar el porcentual de pacientes que presentaban simultáneamente DM tipo 2 y hipertensión arterial sistémica (HAS), atendidos en hospital terciario, con control de presión adecuado, y determinar los factores clínicos y laboratoriales asociados.

Métodos: Estudio transversal con 348 pacientes con DM tipo 2 y HAS atendidos en el ambulatorio de Endocrinología del Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Los pacientes fueron sometidos a anamnesis, examen físico, con medición de la presión arterial (PA), y se recolectó muestra de sangre y orina para análisis laboratorial. Los pacientes se dividieron en tres grupos: control de presión *ideal* (< 130/80 mmHg), *regular* (130-139/80-89 mmHg) o *inadecuado* (\geq 140/90 mmHg).

Resultados: El promedio de edad fue de $61,2 \pm 10,1$ años (el 46% hombre, 80% blanco) y la duración del DM, $14,8 \pm 9,5$ años. Del total de pacientes, el 17% expresaba valores ideales de PA, el 22% regular y el 61% inadecuados. Los pacientes con control inadecuado de la PA expresaban mayor duración del DM, cintura abdominal y glucemia de ayuno. Las demás variables se asemejaron en los tres grupos.

Conclusión: La mayoría de los pacientes evaluados presentó control inadecuado de la PA. Valores más elevados de PA están asociados a un perfil clínico adverso, representado por mayor duración del DM, obesidad abdominal, mayor glucemia de ayuno y complicaciones crónicas del DM. (Arq Bras Cardiol 2010;94(5):633-637)

Palabras clave: Presión arterial, diabetes mellitus, obesidad, circunferencia abdominal, complicaciones de la diabetes.

Introducción

La hipertensión arterial sistémica (HAS), definida por medida de la presión arterial (PA) mayor o igual a 140/90 mmHg, es una comorbilidad común en pacientes con diabetes melito (DM) tipo 2. Su prevalencia es cerca de dos veces mayor que la de la población en general, pudiendo afectar hasta el 60% de los pacientes¹⁻⁵. La HAS actúa sinérgicamente con la hiperglucemia, y aumenta el riesgo de desarrollo de complicaciones cardiovasculares^{6,7}, nefropatía diabética (ND) y retinopatía diabética (RD)⁸.

El tratamiento de la HAS en pacientes con DM tipo 2 reduce la mortalidad cardiovascular en hasta el 76%⁹. La reducción del riesgo de complicaciones ocurre de forma

continua y para cada descenso de 10 mmHg en la PA sistólica se observa una reducción promedia del 24% en el riesgo de cualquier complicación relacionada al DM; del 32% en la mortalidad relacionada al DM; del 44% en los accidentes vasculares encefálicos y del 37% en las complicaciones microvasculares del DM¹⁰.

Hay evidencias que indican que el control de la PA es más efectivo en la reducción de complicaciones macrovasculares de la diabetes melito (DM) que el control glucémico¹⁰⁻¹³. Sin embargo, la reducción de la PA para los niveles recomendados por las directrices nacionales e internacionales es difícil en la práctica clínica. Menos que el 50% de los pacientes con la HAS esencial en seguimiento médico expresan niveles de PA < 140/90 mmHg¹⁴. La normalización de la PA en pacientes con DM es más compleja, visto que el blanco recomendado es más riguroso (< 130/80 mmHg) en comparación a pacientes con HAS esencial. Además de ello, el DM está asociado a factores que pueden contribuir a una mayor dificultad en el control de los niveles de presión (ex.: obesidad, HAS renovascular por aterosclerosis y/o secundaria a la ND).

Correspondencia: Luís Henrique Canani •

Rua Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4º andar - 90035-003 - Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: luiscanani@yahoo.com

Artículo recibido el 29/12/08; revisado recibido el 13/10/09; aceptado el 14/12/09.

La prevalencia de pacientes con DM tipo 2 con PA en niveles ideales no se evaluó de forma sistemática en pacientes atendidos en centros especializados en Brasil. Así, el objetivo de este estudio fue evaluar la proporción de control efectivo de los niveles de PA entre pacientes con DM tipo 2 y HAS en atención ambulatoria en un hospital terciario.

Métodos

Se excluyó a 348 pacientes con HAS y DM tipo 2 de ambos los sexos atendidos consecutivamente en el ambulatorio de endocrinología, especializado en la atención de pacientes con ND, del Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre diciembre de 2005 y diciembre de 2006. Los pacientes forman parte de un estudio multicéntrico en andamio desde 1994, con el objetivo de evaluar factores asociados al desarrollo de complicaciones crónicas del DM tipo 2.

Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de DM tipo 2 (> 30 años de edad en el descubrimiento del DM, sin episodio previo de cetoacidosis o cetonúria documentada y sin tratamiento con insulina iniciado antes de cinco años del diagnóstico) y también HAS (promedio de dos mediciones de PA > 140/90 mmHg en al menos dos ocasiones) en tratamiento.

Los pacientes fueron sometidos a la anamnesis y examen físico, con medida de peso, altura, cintura y cadera y se calculó el índice de masa corporal (IMC). Datos relacionados con complicaciones crónicas y se recolectaron de forma estandarizada medicamentos antihipertensivos en uso.

La PA se midió en el brazo derecho, con manguito adecuado para el diámetro del brazo, conforme recomienda la *American Heart Association*, por dos veces con intervalo de 2 minutos entre cada medición, con el paciente sentado en reposo durante 5 minutos como mínimo, con las espaldas apoyadas, piernas descruzadas y brazo en la altura del precordio⁸. Para el presente estudio, se dividieron a los pacientes de acuerdo a los niveles de presión en: control de presión *ideal*, cuando el promedio de las mediciones de la PA fue menor que 130/80 mmHg; *regular*, cuando el promedio fue de 130-139/80-89 mmHg, e *inadecuado*, cuando la medición de la PA fue mayor o igual a 140/90 mmHg, basado en los niveles recomendados por el *Joint National Committee VII* para pacientes con DM¹⁴.

Se recolectó una muestra de sangre en ayuno para medición de glucosa (método colorimétrico enzimático de la glucosa-peroxidasa, Biodiagnóstica, São Paulo, Brasil), hemoglobina glicosada (HPLC, Merck-Hitachi 9100, Tokio, Japón), perfil lipídico (método colorimétrico) y creatinina (método de Jaffé), además de orina de 24 h para medida de la excreción urinaria de albumina (EUA), (inmunoturbidimetría, Microalb; Ames-Bayer, Tarrytown, NY, USA; coeficientes de variación intra e interensayo un 4,5% y el 11%, respectivamente).

La mayoría de los pacientes se evaluó para la presencia de complicaciones crónicas relacionadas al DM tipo 2: cardiopatía isquémica (CI) (n = 282), definida por historia de infarto agudo de miocardio, relatada o presente en el prontuario médico, y/o centellografía miocárdica o ergometría positivas para isquemia miocárdica; accidente vascular encefálico (AVE) (n = 340), definido por historia compatible

y/o secuela en el examen físico; ND (n = 299), categorizada en normo (EUA < 30 mg/24 h), micro (EUA = 30-299 mg/24 h) o macrolbuminuria (EUA ≥ 300 mg/24 h). Un oftalmólogo evaluó la RD (n = 262) tras midriasis y se clasificó a los pacientes en RD ausente, no-proliferativa o proliferativa.

Análisis estadístico

Las variables continuas con distribución normal se analizaron por *oneway ANOVA* y la prueba de Bonferroni se utilizó para determinar las diferencias entre los grupos. Para las variables con distribución no-normal se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Las variables categóricas se analizaron mediante la prueba del chi-cuadrado. Se consideraron como significativos los resultados con $P < 0.05$ (a dos colas). El cálculo del tamaño de la muestra se llevó a cabo asumiendo una prevalencia de control de presión adecuado del 30%, una variabilidad aceptable del 5%, pérdidas del 5% e intervalo de confianza del 95%, siendo necesaria la inclusión en el estudio de 340 pacientes. Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando el programa SPSS (14.0) y el cálculo del tamaño de la muestra utilizando el paquete estadístico Winpepi.

Resultados

El promedio de edad de los pacientes fue de $61,2 \pm 10,1$ años y la duración promedio del DM fue de $14,8 \pm 9,5$ años. Los varones totalizaron 160 pacientes (46%), y 279 eran blancos (80%). Del total, 61 pacientes (17%) presentaron valores ideales de PA, 76 (22%) valores regulares y 211 (61%) valores inadecuados.

Las características clínicas y laboratoriales de los pacientes de acuerdo con el control de presión están presentadas en la Tabla 1. Los pacientes con valores de presión arterial inadecuados presentaron mayor tiempo de DM (*ideal*: $13,1 \pm 7,0$ vs *regular*: $12,4 \pm 8,3$ vs *inadecuado*: $16,0 \pm 10,2$ años; $P = 0,016$) en comparación con los demás grupos. El IMC no fue diferente entre los grupos, sin embargo, la cintura abdominal de los varones fue mayor en los grupos con control no-ideal de la PA (*ideal*: $98,1 \pm 10,1$ vs *regular*: $106,7 \pm 12,8$ vs *inadecuado*: $106,3 \pm 11,9$ cm; $P = 0,037$). De igual manera, la glucemia de ayuno fue mayor en los pacientes con PA más elevada (*ideal*: $146,4 \pm 56,0$ vs *regular*: $146,5 \pm 56,7$ vs *inadecuado*: $167,4 \pm 75,6$ mg/dl; $P = 0,026$). Las demás características clínicas y laboratoriales, incluida hemoglobina glicosada y perfil lipídico, fueron semejantes entre los grupos.

Respecto a las complicaciones crónicas del DM, hubo pérdida de pacientes, debido a la indisponibilidad de prontuarios y a la no realización de exámenes por parte de algunos pacientes. Se observó que los grupos con control regular e inadecuado tienen mayor prevalencia de cardiopatía isquémica (*ideal*: 11 pacientes (22,9%) vs *regular*: 26 (41,3%) e *inadecuado* 74 (43,3%); $P = 0,036$) y mayor frecuencia de ND (microalbuminúria, *ideal*: 13 pacientes (26,5%) vs *regular* 23 (35,9%) e *inadecuado* 60 (32,3%); macroalbuminúria, *ideal*: 9 (18,4%) vs *regular* 11 (17,2) e *inadecuado*: 51 (27,4), P de *tendencia* 0,036). Las demás complicaciones del DM no se hallaron diferentes entre los grupos (Tabla 2).

La mayor parte de los pacientes (36,1%; n = 134) estaba en uso de dos fármacos para control de la PA. Del total, 99

Tabla 1 - Características de los pacientes conforme el control de la presión arterial

	Ideal (n = 61)	Regular (n = 76)	Inadecuado (n = 211)	P
Edad (años)	61,2 ± 10,1	61,1 ± 9,3	62,3 ± 10,1	0,552
Tiempo DM (años)	13,1 ± 7,0	12,4 ± 8,3	16,0 ± 10,2	0,016*
Varones - n (%)	26 (43)	32 (42)	102 (48)	0,577
Blancos - n (%)	54 (89)	66 (87)	159 (75)	0,272
Tabaquismo				
Actual - n (%)	14 (23,3)	21 (27,6)	56 (27,6)	0,060
Pasado - n (%)	4 (6,7)	12 (15,8)	44 (21,4)	
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,8 ± 4,2	30,2 ± 5,1	30,5 ± 4,9	0,087
PA sistólica (mmHg)	118,4 ± 8,9	131,3 ± 6,8	158,0 ± 18,2	-
PA diastólica (mmHg)	70,1 ± 7,0	78,7 ± 6,3	88,0 ± 11,6	-
Cintura (cm)				
Varones	98,1 ± 10,1	106,7 ± 12,8	106,3 ± 11,9	0,037†
Mujeres	99,6 ± 12,31	98,6 ± 10,3	102,4 ± 12,4	0,238
Colesterol Total (mg/dl)	191,5 ± 50,1	195,0 ± 47,7	198,8 ± 45,6	0,558
Colesterol HDL (mg/dl)	46,3 ± 11,5	49,1 ± 11,3	48,3 ± 13,1	0,445
Colesterol LDL (mg/dl)	110,9 ± 40,3	111,9 ± 43,7	112,3 ± 39,38	0,973
Triglicéridos (mg/dl)	155 [47-537]	145 [41-824]	162 [40-692]	0,198
Glucemia de Ayuno (mg/dl)	146,4 ± 56,0	146,5 ± 56,7	167,4 ± 75,6	0,026‡
Hemoglobina glicosilada (%)	7,42 ± 1,96	7,43 ± 1,82	7,88 ± 1,99	0,139
Creatinina (mg/dl)	1 [0,6-9]	1 [0,1-7,3]	1 [0,5-10,7]	0,192
Albuminuria (mg/24 h)	17 [0-12614]	26,9 [0-1931]	35,65 [0-10100]	0,157

* regular vs inadecuado; † ideal vs regular e inadecuado; ‡ ideal y regular vs inadecuado.

Tabla 2 - Complicaciones crónicas del diabetes de conformidad al control de la presión arterial

	Ideal (n = 61)	Regular (n = 76)	Inadecuado (n = 211)	P
Cardiopatía isquémica* - n (%)	11 (22,9)	26 (41,3)	74 (43,3)	0,036
Accidente vascular encefálico† - n (%)	5 (8,3)	4 (5,3)	23 (11,2)	0,312
Retinopatía diabética proliferativa‡ - n (%)	5 (12,5)	6 (12,5)	36 (22,2)	0,171
Nefropatía diabética§				
Micro - n (%)	13 (26,5)	23 (35,9)	60 (32,3)	0,036 §
Macro - n (%)	9 (18,4)	11 (17,2)	51 (27,4)	

* Cardiopatía isquémica, n = 282; † accidente vascular encefálico, n = 340; ‡ retinopatía diabética, n = 262; § nefropatía diabética, n = 299.

pacientes (26,7%) utilizaban sólo un medicamento y 98 (26,4%) usaban tres. El número máximo de drogas utilizadas para control de la PA fue de cinco (un 8,2% de la muestra). No se produjo diferencia en el número de fármacos utilizados entre los grupos (P = 0,522).

Discusión

La mayoría (60%) de los pacientes con DM tipo 2 de la muestra estudiada presentó control inadecuado de la PA y solamente el 17% obedeció a criterios para el control ideal según las directrices actuales^{14,15}. Los pacientes con control

inadecuado de la PA presentaron un perfil clínico-laboratorial adverso, caracterizado por mayor tiempo de DM, obesidad abdominal y mayor glucemia de ayuno. Además de ello, se observó una mayor prevalencia de cardiomiopatía isquémica y de ND en los grupos con peor control de presión.

Uno de los principales objetivos del tratamiento del DM tipo 2 es la disminución de los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. La HAS contribuye sustancialmente para el alta morbilidad y mortalidad asociada a eventos cardiovasculares presentadas por estos pacientes¹⁶⁻¹⁸. El control precoz y agresivo de la PA disminuye la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en pacientes con DM¹⁶⁻

¹⁸. El *Joint National Committee VII* (JNC-VII) y la *American Diabetes Association* (ADA) recomiendan el blanco de PA menor que 130/80 mmHg en pacientes con DM^{14,16,19}. Sin embargo, raramente se alcanzan los niveles ideales de PA. Menos del 30% de los pacientes con DM tipo 2 tienen la PA controlada (< 130/80 mmHg)^{16,20,21} y porcentaje todavía menor (17%) se encontró en la actual muestra estudiada de pacientes en atención en un hospital terciario.

La dificultad en se alcanzar las metas preconizadas puede estar asociada a diferentes causas. Ensayos clínicos randomizados muestran que el número promedio de fármacos utilizados para alcanzar una PA de 130/80 mmHg es de 3,1 (IC 95%: 2,6-4,3) fármacos^{10,22,23}. En la muestra estudiada, la mayoría de los pacientes (64,1%) utilizaba hasta dos medicaciones antihipertensivas. En el presente estudio, solamente se recolectó información respecto al número de medicamentos actualmente en uso por los pacientes y no se evaluó la adhesión a la prescripción suministrada por el médico asistente. De este modo, no es posible determinar si los pacientes no recibieron la prescripción de cantidad de medicamentos necesaria para control de la PA o se deliberadamente no utilizaron todas las medicaciones recomendadas. Posiblemente las dos situaciones están presentes. Algunos levantamientos evidencian que la mayoría dos médicos no tiene una actitud ante una medición alterada de PA²⁴. Por otro parte, los pacientes con DM tipo 2 usualmente son sometidos a "polifarmacia" constituida por medicamentos para DM, HAS, dislipidemia y enfermedad cardiovascular, aumentando el riesgo de efectos adversos resultantes de estas combinaciones y predisponiendo la falta de adhesión a las medicaciones²⁵. Además de esto, los pacientes con control inadecuado de la PA expresaron un perfil clínico y laboratorial adverso (mayor duración del DM, obesidad abdominal y mayor glucemia de ayuno) posiblemente indicando un grupo de mayor riesgo y posiblemente con HAS más resistente al tratamiento. Otro factor que debe tenerse en cuenta es el potencial sesgo de selección (remitir). Como esta evaluación se llevó a cabo con pacientes atendidos en un hospital

terciario, probablemente pacientes con control más difícil de la enfermedad fueron incluidos.

La limitación de este estudio es su delineamiento transversal. De esta manera, no es posible establecer una relación de causa y efecto entre los factores estudiados (tiempo de DM y obesidad abdominal) y el peor control de la PA.

Conclusión

La mayor parte de los pacientes ambulatorios con DM tipo 2 y HAS presentan niveles inadecuados de PA, aun cuando atendidos en un centro especializado de un hospital terciario. Además de niveles elevados de PA, estos pacientes presentan mayor prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular y aparente utilización de un número menor de medicamentos antihipertensivos que lo esperado. Mayor atención debería ser destinada al control adecuado de la PA que incluyera mediciones que favorecieran mayor adhesión al tratamiento, como por ejemplo, la disminución de la frecuencia de administración de las medicaciones, evitando más que tres dosis al día y utilización de asociaciones de medicamentos en una única píldora. De igual manera, deben llevarse a cabo estudios prospectivos que investigan las causas de la ineficiencia del tratamiento.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio fue financiado por el FIPE HCPA y el CNPq.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25 (1): 199-201.
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979; 241 (19): 2035-8.
3. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995; 25 (3): 305-13.
4. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens*. 1993; 11 (3): 309-17.
5. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care*. 1994; 17 (11): 1247-51.
6. Criqui MH. Epidemiology of atherosclerosis: an updated overview. *Am J Cardiol*. 1986; 57 (5): 18C-23C.
7. Wilson PW. An epidemiologic perspective of systemic hypertension, ischemic heart disease, and heart failure. *Am J Cardiol*. 1997; 80 (98): 3J-8J.
8. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005; 111 (5): 697-716.
9. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators*. *N Engl J Med*. 1999; 340 (9): 677-84.
10. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group*. *BMJ*. 1998; 317 (7160): 703-13.
11. Cost effectiveness of intensive treatment of hypertension. Based on presentations by Donald S. Shepard, PhD; and Dominic Hodgkin, PhD. *Am J Manag Care*. 1998; 4 (12 Suppl.): S765-9.

12. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998; 317 (7160): 713-20.
13. Deedwania PC. Diabetes and hypertension, the deadly duet: importance, therapeutic strategy, and selection of drug therapy. *Cardiol Clin*. 2005; 23 (2): 139-52.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42 (6): 1206-52.
15. Mion Jr D, Kohlmann Jr O, Amodeo C, Gomes MAM, Praxedes JN, Nobre F, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89 (3): e24-79.
16. Sowers, J.R. Recommendations for special populations: diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Hypertens*. 2003; 16 (11 Pt 2): 415-455.
17. McFarlane SI, Jacober SJ, Winer N, Kaur J, Castro JP, Wui MA, et al. Control of cardiovascular risk factors in patients with diabetes and hypertension at urban academic medical centers. *Diabetes Care*. 2002; 25 (4): 718-23.
18. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36 (3): 646-61.
19. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P, American Diabetes Association. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27 (Suppl 1): S65-7.
20. Colivicchi F, Uguccioni M, Ragonese M, Nardozi C, Angotti S, Principe F, et al. Cardiovascular risk factor control among diabetic patients attending community-based diabetic care clinics in Italy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 75 (2): 176-83.
21. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (2): 713-8.
22. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998; 351 (9118): 1755-62.
23. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000; 355: 253-9.
24. Grant R, Adams AS, Trinacty CM, Zhang F, Kleinman K, Soumerai SB, et al. Relationship between patient medication adherence and subsequent clinical inertia in type 2 diabetes glycemic management. *Diabetes Care*. 2007; 30 (4): 807-12.
25. Grant RW, Devita NC, Singer DE, Meigs JB. Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26 (5): 1408-12.