

Effetti della sospensione degli ipoglicemizzanti orali



A. De Micheli

alberto_demicheli@tin.it

Agenzia Regionale Sanitaria Liguria, Genova

Parole chiave: Aderenza, Adesione, Persistenza, Costi, Diabete tipo 2

Keywords: Adherence, Compliance, Costs, Persistence, Type 2 diabetes mellitus

Il Giornale di AMD, 2015;18:36-40

Riassunto

L'aderenza globale alla terapia antidiabetica orale è comunemente bassa: circa il 50-80% dei pazienti hanno una adesione completa alla terapia ed ai dosaggi; oltre il 30% dei pazienti non assume più terapia dopo la prima prescrizione e la persistenza nella terapia non raggiunge il 20-40% dopo 6 anni. Le cause di questo fenomeno sono molteplici: credenze, atteggiamenti, problemi psicologici, depressione, scarsa educazione terapeutica, scadente relazione medico-paziente, scarsa responsabilizzazione e controllo globale del paziente sulla malattia (empowerment), decadimento cognitivo, costi, numero di dosi ed effetti collaterali dei farmaci, complessità della terapia globale. È stata dimostrata una correlazione inversa fra aderenza alla terapia e compenso metabolico. La scarsa aderenza alla terapia aumenta i ricoveri ospedalieri per cause inerenti il diabete da 1.3 a 3 volte e la mortalità per gli stessi motivi da 1.3 a 10 volte. Infine l'aderenza alla terapia è inversamente proporzionale ai costi totali del diabete ed ai costi dei ricoveri; si stimano \$ 1.14 di risparmio per ogni \$1 speso in farmaci antidiabetici. L'aderenza alla terapia antidiabetica è indispensabile sia in una prospettiva clinica che in una prospettiva generale della ottimizzazione della cura del diabete e dei costi.

Summary

The overall adherence to oral antidiabetic treatment is commonly low: approximately 50-80% of patients have a complete compliance to drugs and dosages; over 30% of patients do not take more antidiabetic drugs after the first prescription and persistence in the therapy does not reach 20-40% after 6 years. The causes of this phenomenon are manifold: patient belief and attitudes, psychological problems, depression, poor therapeutic education, poor doctor-patient relationship, lack of empowerment, cognitive impairment, costs, number of doses and medication side effects, global therapy complexity. It has been shown an inverse correlation between adherence and metabolic control. Poor adherence to therapy increases hospital admissions for diabetes related causes from 1.3 to 3 times and mortality for the same reasons from 1.3 to 10 times. Finally, adherence to therapy is inversely proportional to the total costs of diabetes and the costs of hospitalizations. Adherence to antidiabetic therapy is essential both in the clinical perspective and in the general perspective of the optimization of diabetes care and costs.

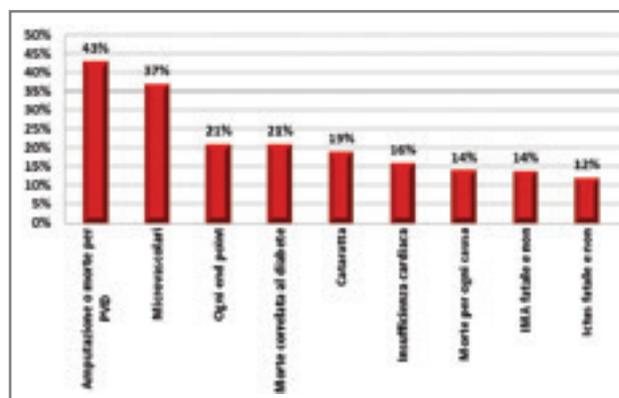


Figura 1. Aumento percentuale delle complicanze del diabete per ogni aumento 1% di Hb A_{1c} (da Stratton IM et al., UKPDS 35¹).

La sospensione degli ipoglicemizzanti orali può avere conseguenze acute sintomatiche, talora tuttavia trascurate dal paziente, e, se prolungata nel tempo, conseguenze croniche gravi sulla insorgenza o il peggioramento delle complicanze del diabete.

La prima conseguenza della sospensione della terapia antidiabetica è certamente l'aumento della Hb A_{1c} e, conseguentemente, almeno in linea teorica, un aumento delle complicanze nel tempo. L'analisi epidemiologica dell'UKPDS ha infatti dimostrato con chiarezza che esiste una relazione diretta fra Hb A_{1c} e complicanze del diabete, con variazioni specifiche per le singole complicanze (Figura 1)⁽¹⁾.

Di seguito verranno riassunti i dati epidemiologici sulla aderenza alla terapia antidiabetica, i fattori che la favoriscono o limitano, i suoi effetti sul compenso glicemico e sulle complicanze nel breve e lungo termine, i costi indotti.

Epidemiologia della aderenza alla terapia ipoglicemizzante

Il rispetto di una prescrizione terapeutica può essere studiato e definito in modi diversi. La adesione è il numero totale di giorni di terapia assunta (misurata sul numero di compresse prescritte al paziente) rispetto ai

Basato su una relazione tenuta in occasione del VII Convegno Nazionale della Fondazione AMD, svoltosi a Baveno dal 23 al 25 ottobre 2014.

giorni di osservazione; l'indice di adesione è il rapporto fra giorni di assunzione della terapia e giorni di follow up. La persistenza è invece il numero di giorni di terapia continuativa segnalati durante il periodo di osservazione; l'indice di persistenza si calcola come rapporto fra il numero di giorni di persistenza ed il numero di giorni di follow-up. L'aderenza è infine un concetto riassuntivo dell'adesione e della persistenza⁽²⁾.

Analisi retrospettive hanno dimostrato che l'aderenza alla terapia con ipoglicemizzanti orali varia dal 36% al 93% in pazienti rimasti in trattamento per 6-24 mesi. Il monitoraggio prospettico elettronico ha invece documentato che i pazienti hanno assunto il 67-85% delle dosi di ipoglicemizzanti orali come prescritto. Solo il 61-79% dei pazienti ha migliorato la sua aderenza nel tempo. Pazienti giovani hanno assunto un terzo delle dosi di insulina prescritte, mentre l'aderenza tra i pazienti più anziani con diabete di tipo 2 è stata del 62-64%⁽³⁾.

Secondo un altro studio retrospettivo eseguito sul ritiro in farmacia delle prescrizioni e comprendente 23400 pazienti che avevano iniziato una terapia antidiabetica, la persistenza per la terapia con sulfonilurea o metformina in monoterapia era del 65% maggiore rispetto alla politerapia durante un anno di osservazione. L'adesione alla sulfonilurea o metformina in monoterapia era maggiore del 45% rispetto alla politerapia, per la quale la persistenza a 2 anni era molto bassa, minore del 10%⁽²⁾.

È anche interessante notare come, secondo uno studio italiano⁽⁴⁾, circa il 37% dei pazienti a cui vengono prescritti ipoglicemizzanti orali riceveva soltanto la prima prescrizione e non prescrizioni ripetute, analogamente a quanto avviene per le statine e gli antiipertensivi.

Per altro uno studio indica una migliore aderenza alla terapia antidiabetica che a quella antilipidemica: dopo due anni il 78% dei pazienti prosegue la terapia con ipoglicemizzanti orali vs. il 70% dei pazienti cui sono state prescritte statine. Anche il tempo mediano alla interruzione di statine è significativamente più breve rispetto alla terapia ipoglicemizzante orale (284 vs 495 giorni, $P < .001$). Esiste globalmente un maggiore rischio di interrompere la terapia con le statine che con gli ipoglicemizzanti orali [HR aggiustato: 1,47 (95% intervallo di confidenza 1,45-1,48)]⁽⁵⁾.

I fattori dell'aderenza alla terapia

I predittori della scarsa aderenza alla terapia farmacologica sono molteplici: problemi psicologici, in particolare la depressione, il deterioramento cognitivo, l'assunzione di farmaci per una malattia asintomatica, la mancata comprensione della malattia da parte del paziente, lo scadente rapporto fra medico e paziente, la mancanza di fiducia del paziente nel beneficio del trattamento, inadeguati follow-up o pianificazione della sospensione, gli effetti collaterali, gli appuntamenti mancati, la complessità del trattamento, il costo dei farmaci, il rimborso solo parziale di quest'ultimo, la presenza di ostacoli diversi alle cure o all'assunzione di farmaci⁽⁶⁾.

Per i farmaci antidiabetici specificamente le maggiori difficoltà per una assunzione corretta dei farmaci sono:

la difficoltà nell'assumere il farmaco (27.1% dei casi) in particolare ricordare le dosi (24.6%), leggere le etichette delle prescrizioni (5.1%), gli effetti collaterali (5.1%), le ricorrenti ipoglicemie (4.2%), altre difficoltà aspecifiche (4.2%). La dimenticanza di ordinare la nuova prescrizione è anche un fattore importante di mancata aderenza (26.3%), così come la dimenticanza di ritirarla (7.6%) o il fatto di doversi procurare farmaci diversi in date diverse (4.2%). Altre cause di mancata aderenza sono la mancanza di denaro per acquistare i farmaci (2.5%), la difficoltà di accesso agli ambulatori ed alle cure in generale (4.2%), l'opposizione personale ad assumere farmaci (3.4%)⁽⁷⁾ (Tabella 1). Anche il sostegno o meno da parte dell'assistenza pubblica alla spesa del farmaco può costituire un motivo di aderenza o meno alla terapia con gli antidiabetici orali più costosi⁽⁸⁾.

Tabella 1. Ostacoli all'aderenza alla terapia antidiabetica orale (modificata da Odegard PS et al').

Ostacolo	Percentuale
Difficoltà nell'assunzione del farmaco	27.1%
Ricordare le dosi	24.6%
Leggere le etichette delle prescrizioni	5.1%
Effetti collaterali	5.1%
Ipoglicemie ricorrenti	4.2%
Altre difficoltà non specifiche	4.2%
Mancata nuova richiesta di prescrizione	26.3%
Mancato ritiro della nuova prescrizione	7.6%
Richiesta di altri farmaci in altre date	4.2%
Difficoltà economiche	2.5%
Difficoltà di accesso agli ambulatori e alle cure	4.2%
Opposizione personale ai farmaci	3.4%

Preconcetti ed atteggiamenti mentali sono anche spesso ostacoli ad una corretta assunzione dei farmaci antidiabetici, ad esempio il credere di aver il diabete solo quando la glicemia è alta e/o pensare che non occorra prendere farmaci se la glicemia è normale, la preoccupazione per gli effetti collaterali dei farmaci, la mancanza di sicurezza nella propria capacità di controllare il diabete e la sensazione che assumere i farmaci sia sgradevole e pesante. Riguardo agli atteggiamenti mentali nei confronti dei farmaci, sono non aderenti alla terapia il 78% degli scettici, il 36% degli ambivalenti, il 25% degli indifferenti e il 17% degli accettanti⁽⁹⁾.

Anche la depressione è spesso di ostacolo alla aderenza alla terapia⁽¹⁰⁾.

I fattori che favoriscono una buona aderenza alla terapia sono invece l'elevato supporto sociale e la sensazione di coinvolgimento nella cura⁽¹¹⁾, la buona comunicazione fra medico e paziente⁽¹²⁾, il livello di conoscenza del diabete del paziente⁽¹³⁾, la responsabilizzazione ed il controllo globale del paziente sulla malattia (empowerment)⁽¹⁴⁾.

Anche le caratteristiche dei farmaci, quali il numero di dosi nella giornata, gli effetti collaterali, la associazione o meno di più principi attivi nella stessa pillola, influenzano l'aderenza alla terapia. La somministrazione una sola volta al giorno favorisce la aderenza alla terapia: secondo uno studio l'adesione è 79% per farmaci assunti una volta al dì vs. 66% per due volte al dì e 38% per tre volte al dì⁽¹⁵⁾. Anche se i risultati delle metanalisi non sono conclusivi per l'eterogeneità degli studi⁽¹⁶⁾, studi osservazionali suggeriscono che vi sia una maggiore aderenza alla terapia per i farmaci antidiabetici in associazione⁽¹⁷⁾. Le caratteristiche specifiche dei farmaci ed i loro effetti collaterali possono influenzare la resistenza nel tempo di una terapia farmacologica antidiabetica^(18, 19).

È interessante notare come l'aderenza alla terapia ed il conseguente controllo glicemico siano migliori in persone di età più avanzata rispetto ai giovani⁽²⁰⁾.

Va infine ricordato che la mancata aderenza alla terapia determina una interazione negativa con il medico che cura il paziente, divenendo una causa di inerzia terapeutica⁽²¹⁾.

Le conseguenze della mancata aderenza alla terapia

Compenso glicemico

Numerosi dati correlano l'aderenza alla terapia con il compenso glicemico. Esiste una correlazione inversa fra il grado di aderenza alla terapia ed i valori di Hb A_{1c}. Secondo uno studio ogni incremento del 10% nell'aderenza alla terapia antidiabetica orale determina una riduzione di 0.1% della Hb A_{1c} ed i pazienti aderenti hanno maggiore probabilità di ottenere un buon compenso glicemico⁽²²⁾.

L'effetto dell'aderenza sulla Hb A_{1c} è indipendente dal compenso glicemico all'inizio della osservazione e dalle caratteristiche demografiche o psicologiche dei pazienti^(23, 24), dal tipo di farmaci somministrati e dalla monoterapia o terapia di associazione⁽²⁵⁾. Esistono infine differenze di genere fra aderenza alla terapia e compenso metabolico: la mancata aderenza alla terapia sembra avere conseguenze peggiori sul compenso glicemico nei maschi⁽²⁶⁾.

Complicanze e ricoveri ospedalieri

Uno studio retrospettivo osservazionale ha osservato una correlazione inversa fra adesione alla terapia antidiabetica ed antiipertensiva in soggetti diabetici e complicanze micro- e macrovascolari: l'aumento della aderenza alla terapia dal 50% al 80% comporta una riduzione del rischio di complicanze micro- e macrovascolari del 29.5%⁽²⁷⁾.

Uno studio sui database amministrativi ha dimostrato che i diabetici che non raggiungono una adesione del 80% alla terapia antidiabetica hanno un rischio più che doppio di ricovero ospedaliero per diabete o patologie cardiovascolari [OR 2.53 (1.38-4.64)]⁽²⁸⁾. Analogamente

un studio italiano ha osservato un aumentato numero di comorbidità, co- trattamenti e ricoveri per diabete e patologia cardiovascolare nei diabetici che avevano sospeso l'assunzione della terapia dopo la prima prescrizione⁽⁴⁾.

Mortalità

Ancora più rilevanti sono i dati sulla relazione fra aderenza alla terapia antidiabetica e mortalità. In uno studio retrospettivo di coorte su 11532 pazienti, i non aderenti alla terapia antidiabetica, antidislipidemica ed antiipertensiva avevano un aumento del 81% della mortalità per ogni causa (OR 1.81; 95% IC 1.46-2.23; P.001)⁽²⁹⁾.

Uno studio di coorte longitudinale su 629563 veterani con diabete tipo 2 ha dimostrato un rischio di morte maggiore di 10 volte fra il primo e l'ultimo quintile di possesso medio di farmaci antidiabetici, nei veterani di ogni razza⁽³⁰⁾.

Ancora, un incremento di mortalità ad un anno del 30% è stato dimostrato in pazienti anziani che avevano sospeso la terapia antidiabetica dopo un infarto del miocardio (HR 1.29; 95% IC 1.15 -1.45)⁽³¹⁾.

Costi

I dati esposti precedentemente sulla relazione fra compenso metabolico, complicanze, ricoveri ospedalieri e aderenza alla terapia, suggeriscono ampiamente la rilevanza economica di quest'ultima⁽³²⁾.

È noto che il costo globale annuale di un diabetico ben compensato è inferiore a quello di un diabetico con valori elevati di Hb A_{1c}⁽³³⁾. In particolare, secondo i dati di Menzin⁽³⁴⁾, i costi per ricoveri legati al diabete, durante i 5 anni dello studio, variano da \$ 2792 per soggetti con Hb A_{1c} < 7% a \$ 6759 per soggetti con Hb A_{1c} > 10%.

Nello studio di Hansen⁽³⁵⁾, che ha raffrontato i costi fra aderenza e non aderenza a diversi farmaci antidiabetici, la aderenza media era fra 61.3% e 73.8% durante 2 anni di follow up. Dopo aggiustamento i costi globali per la salute erano \$ 12,412 annuali per i pazienti aderenti e \$ 13,258 per i non aderenti (differenza \$ 846 [95% IC, \$ 747 - \$ 945]). I costi correlati al diabete erano \$ 2230 all'anno per gli aderenti vs. \$ 2284 per i non aderenti (differenza, \$ 55 [95% IC, \$ 33 - \$ 77]). Riguardo ai singoli farmaci i costi globali erano \$ 336 più alti (95% IC, \$ 216 - \$ 456) per gli utilizzatori non aderenti di metformina, \$ 1140 più alti (95% IC, \$ 793- \$ 1486) per quelli di pioglitazone e \$ 1509 più alti (95% CI, \$ 1339 - \$ 1679) per quelli di sulfoniluree.

Lo studio di Encinosa⁽³⁶⁾, che analizza dati assicurativi, indica che un aumento dell'aderenza al farmaco dal 50 al 100% comporta un tasso di ospedalizzazione ridotto da 15% a 11.5% (-23.3%; p=0.02), un tasso di accessi al pronto soccorso ridotto dal 17.3% al 9.3% (-46.2%; p=.04), un aumento della spesa per farmaco di \$ 776 per paziente con un risparmio sulle ospedalizzazioni di \$ 886 per paziente e quindi un risparmio netto di \$ 110 (p=.02). Quindi una buona aderenza determina un risparmio di \$ 1.14 per ogni dollaro speso in farmaci. In considerazione del tipo di dati sia la

aderenza che l'ospedalizzazione possono correlare con una non osservabile gravità del paziente che determina aumento dei ricoveri.

Le revisioni sul tema risentono molto della eterogeneità metodologica degli studi originali. La revisione di Breitscheidel⁽³⁷⁾ ha esaminato 12 studi, tutti nordamericani. I costi medi annui per il diabete variavano da \$ 4570 a \$ 17338; l'adesione alla terapia era inversamente associata ai costi totali in 7 studi, ai costi di ricovero ospedaliero in 4 studi; uno studio non indicava differenze. La revisione di Carl Asche⁽³⁸⁾ comprende 37 studi con metodologie ed outcomes diversi. In 13/ 23 studi (57%) l'aderenza alla terapia è associata al buon controllo glicemico, si osserva in generale una correlazione inversa fra aderenza e uso dei servizi sanitari, non si osserva una associazione consistente fra aderenza e costi, vi sono dati scarsi su aderenza e qualità di vita.

Esistono strategie per migliorare l'aderenza alla terapia?

Sulla base di quanto precedentemente presentato il primo punto è certamente la coscienza e l'identificazione della scarsa aderenza alla terapia e dei suoi "marcatori": appuntamenti mancati, mancanza di risposta ai farmaci, mancata richiesta di prescrizione. Vanno inoltre identificate le barriere alla aderenza, senza entrare in conflitto con il paziente, e valorizzati l'utilità della terapia, l'effetto positivo della aderenza, il controllo del paziente sulla malattia. Vanno ricercati e sollecitati i sentimenti del paziente circa la sua capacità di seguire il regime, e, se necessario, progettati e attuati supporti per favorire l'aderenza. Occorre semplificare il regime più possibile, fornire istruzioni semplici e chiare, incoraggiare l'uso di un sistema personale per la verifica dell'assunzione dei farmaci, ascoltare il paziente e personalizzare il regime secondo i suoi desideri, cercare ed ottenere l'aiuto da parte di familiari, amici ed anche servizi per la comunità quando necessari. È utile inoltre dare rinforzi al comportamento desiderabile ed ai risultati ottenuti. Infine è molto utile considerare l'utilizzo di farmaci che favoriscano l'aderenza: con emivita lunga e poche somministrazioni nella giornata, transdermici, privi di effetti collaterali sgraditi o temuti dal paziente⁽⁶⁾.

Ad esempio uno studio randomizzato controllato su pazienti diabetici depressi ha dimostrato che un semplice intervento integrato sul diabete e la depressione ha determinato nel breve tempo di tre mesi un franco miglioramento dell'aderenza e l'ottimizzazione del compenso in un elevato numero di pazienti (HbA1c <7% nel 60.9% del gruppo di intervento vs. 35.7% nei controlli; P <.001)⁽³⁹⁾.

Conclusioni

L'aderenza globale alla terapia è comunemente bassa: circa il 50-80% dei pazienti hanno una adesione completa alla terapia ed ai dosaggi ed i dati sulla per-

sistenza sono anche peggiori: oltre il 30% dei pazienti non assume più terapia dopo la prima prescrizione e la persistenza nella terapia è bassa e raggiunge il 20-40% dopo 6 anni. Le cause sono molteplici: credenze, atteggiamenti, problemi psicologici, depressione, scarsa educazione terapeutica, scadente relazione medico-paziente, scarsa responsabilizzazione e controllo globale del paziente sulla malattia (empowerment), decadimento cognitivo, costi, numero di dosi ed effetti collaterali dei farmaci, complessità della terapia globale. Esiste una correlazione inversa fra aderenza alla terapia e compenso metabolico, inoltre la scarsa aderenza aumenta i ricoveri ospedalieri (da 1.3 a 3 volte) e la mortalità nei diabetici (da 1.3 a 10 volte). Infine l'aderenza alla terapia è inversamente proporzionale ai corsi totali del diabete ed ai costi dei ricoveri; si stimano \$ 1.14 di risparmio per ogni \$1 speso in farmaci antidiabetici dovuto a migliore aderenza.

Verificare e promuovere con interventi mirati l'aderenza alla terapia antidiabetica è indispensabile sia in una prospettiva clinica che nella prospettiva generale della ottimizzazione della cura del diabete e del contenimento dei costi, con obiettivi di efficacia, efficienza ed appropriatezza.

BIBLIOGRAFIA

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 12:321:405-12, 2000.
2. Dailey G, Kim MS, Lian JF. Patient compliance and persistence with anti-hyperglycemic therapy: evaluation of a population of type 2 diabetic patients. *J Int Med Res* 30:71-9, 2002.
3. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 27:1218-24, 2004.
4. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Merlino L, Mancina G. Incidence of cardiovascular events in Italian patients with early discontinuations of antihypertensive, lipid-lowering, and antidiabetic treatments. *Am J Hypertens*. 25: 549-55, 2012.
5. Zhang Q, Zhao C, Davies MJ, Radican L, Seck T. Compliance and persistence with concomitant statin and oral antihyperglycemic therapy. *Am J Manag Care* 17:746-52, 2011.
6. Osterberg L and Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 353:487-97, 2005.
7. Odegard PS, Carpinito G, Christensen DB. Medication adherence program: adherence challenges and interventions in type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc* 53:267-72, 2013.
8. Sacks NC, Burgess JF Jr, Cabral HJ, Pizer SD, McDonnell ME. Cost sharing and decreased branded oral anti-diabetic medication adherence among elderly Part D Medicare beneficiaries. *J Gen Intern Med*. 28:876-85, 2013.
9. Mann DM, Ponienan D, Leventhal H, Halm EA. Predictors of adherence to diabetes medications: the role of disease and medication beliefs. *J Behav Med*. 32:278-84, 2009.
10. Kalsekar ID, Madhavan SS, Amonkar MM, Douglas SM, Makela E, Elswick BL, et al. Impact of depression on utilization patterns of oral hypoglycemic agents in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort analysis. *Clin Ther*. 28:306-18, 2006.

11. Schoenthaler AM, Schwartz BS, Wood C, Stewart WF. Patient and physician factors associated with adherence to diabetes medications. *Diabetes Educ.* 38:397-408, 2012.
12. Ratanawongsa N, Karter AJ, Parker MM, Lyles CR, Heisler M, Moffet HH et al. Communication and medication refill adherence: the Diabetes Study of Northern California. *JAMA Intern Med* 173:210-8, 2013.
13. Al-Qazaz HKh, Sulaiman SA, Hassali MA, Shafie AA, Sundram S, Al-Nuri R et al. Diabetes knowledge, medication adherence and glycemic control among patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pharm* 33:1028-35, 2011.
14. Hernandez-Tejada MA, Campbell JA, Walker RJ, Smalls BL, Davis KS, Egede LE. Diabetes empowerment, medication adherence and self-care behaviors in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 14:630-4, 2012.
15. Paes AH1, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 20:1512-7, 1997.
16. Han S, Iglay K, Davies MJ, Zhang Q, Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 28:969-77, 2012.
17. Gaddi AV, Benedetto D, Capello F, Di Pietro C, Cinconze E, Rossi E et al. Oral antidiabetic therapy in a large Italian sample: drug supply and compliance for different therapeutic regimens. *Public Health* 128:70-76, 2014.
18. Boccuzzi SJ, Wogen J, Fox J, Sung JC, Shah AB, Kim J. Utilization of oral hypoglycemic agents in a drug-insured U.S. population. *Diabetes Care* 24:1411-5, 2001.
19. Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JB, Dworak M, Bader G, Giani G. Treatment persistence, hypoglycaemia and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas: a primary care database analysis. *Diabetes Obes Metab* 15:55-61, 2013.
20. Feldman BS, Cohen-Stavi CJ, Leibowitz M, Hoshen MB, Singer SR, et al. Defining the Role of Medication Adherence in Poor Glycemic Control among a General Adult Population with Diabetes. *PLoS ONE* 2014; 9: e108145. doi:10.1371/journal.pone.0108145
21. Voorham J1, Haaijer-Ruskamp FM, Wolffenbuttel BH, Stolk RP, Denig P; Groningen Initiative to Analyze Type 2 Diabetes Treatment Group. Medication adherence affects treatment modifications in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 33:121-34, 2011.
22. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care* 14:71-5, 2008.
23. Aikens JE, Piette JD. Longitudinal association between medication adherence and glycaemic control in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 30:338-44, 2013.
24. Cohen HW, Shmukler C, Ullman R, Rivera CM, Walker EA. Measurements of medication adherence in diabetic patients with poorly controlled HbA1c. *Diabet Med* 27:210-6, 2010.
25. Lawrence DB, Ragucci KR, Long LB, Parris BS, Helfer LA. Relationship of oral antihyperglycemic (sulfonylurea or metformin) medication adherence and hemoglobin A1c goal attainment for HMO patients enrolled in a diabetes disease management program. *J Manag Care Pharm* 12:466-71, 2006.
26. Raum E, Krämer HU, Rüter G, Rothenbacher D, Rosemann T, Szecsenyi et al. Medication non-adherence and poor glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 97:377-84, 2012.
27. An J, Nichol MB. Multiple medication adherence and its effect on clinical outcomes among patients with comorbid type 2 diabetes and hypertension. *Med Care* 51:879-87, 2013.
28. Lau DT, Nau DP. Oral antihyperglycemic medication non-adherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2149-53, 2004.
29. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 25:166: 1836-41, 2006.
30. Egede LE, Lynch CP, Gebregziabher M, Hunt KJ, Echols C, Gilbert GE et al. Differential impact of longitudinal medication non-adherence on mortality by race/ethnicity among veterans with diabetes. *J Gen Intern Med* 28:208-15, 2013.
31. Lipska KJ, Wang Y, Kosiborod M, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM et al. Discontinuation of antihyperglycemic therapy and clinical outcomes after acute myocardial infarction in older patients with diabetes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3:236-42, 2010.
32. Wild H. The economic rationale for adherence in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care* 18 (3):S43-8, 2012.
33. Oglesby AK, Secnik K, Barron J, Al-Zakwani I, Lage MJ. The association between diabetes related medical costs and glycemic control: a retrospective analysis. *Cost Eff Resour Alloc* 4:1, 2006.
34. Menzin J, Korn JR, Cohen J, Lobo F, Zhang B, Friedman M et al. Relationship between glycemic control and diabetes-related hospital costs in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *J Manag Care Pharm* 16:264-75, 2010.
35. Hansen RA, Farley JF, Droege M, Maciejewski ML. A retrospective cohort study of economic outcomes and adherence to monotherapy with metformin, pioglitazone, or a sulfonylurea among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States from 2003 to 2005. *Clin Ther* 32:1308-19, 2010.
36. Encinosa WE, Bernard D, Dor A. Does prescription drug adherence reduce hospitalizations and costs? The case of diabetes. *Adv Health Econ Health Serv Res* 22:151-73, 2010.
37. Breitscheidel L, Stamenitis S, Dippel FW, Schöffski O. Economic impact of compliance to treatment with antidiabetes medication in type 2 diabetes mellitus: a review paper. *J Med Econ* 13:8-15, 2010.
38. Asche C, LaFleur J, Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. *Clin Ther* 33:74-109, 2011.
39. Bogner HR, Morales KH, de Vries HF, Cappola AR. Integrated management of type 2 diabetes mellitus and depression treatment to improve medication adherence: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 10:15-22, 2012.