

## Aderenza terapeutica in pazienti ambulatoriali con DM tipo 2: l'esperienza dell'Alto Friuli

**Risk factors for low therapeutic adherence in outpatients with type 2 diabetes: a single center experience**



**A. Da Porto<sup>1</sup>, L. Candoni<sup>1</sup>, F. Pizzignacco<sup>1</sup>, V. Di Piazza<sup>1</sup>**

Corresponding author  
Andrea\_daporto@tin.it

### ABSTRACT

Adherence with hypoglycaemic agents is crucial to achieve optimal glycaemic control. We aimed to evaluate the adherence levels and identify risk factor associated to low therapeutic adherence among outpatients with Type 2 Diabetes. We collected socio-demographic and clinical data in 150 consecutive outpatients from our database. Inclusion criteria were: diagnosis of type 2 diabetes, independence in activity daily living, not insulin therapy, absence of depression or cognitive impairment, not recent variation of antidiabetic treatment. Medication adherence was measured using the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8), with a score <8 classified as low adherence. Data for self blood glucose monitoring frequency were obtained from the analysis of glycaemic samples from personal blood glucose meters during a period of 90 days. We used a multivariate logistic regression model to identify risk factors associated with low adherence. Of 150 patients, 53,3% were male. Mean age were 65,3±14,2year. In our study sample only 76 patients (50,7%) were high adherers, and 127 (70%) were no adherers. Compared to high adherers, no adherers had higher HbA1c levels ( $p = 0.0046$ ) but no differences in complication rates. In multivariate logistic regression model, male gender ( $p 0.0136$ ), active working status ( $p 0.038$ ), loneliness ( $p 0,051$ ), taking 5 or more medication daily ( $p 0,006$ ) were statistically significant factors associated with non-adherence. Adherence to a structured self blood glucose monitoring appeared to be associated to higher therapeutic adherence ( $p = 0,0001$ ). In our study sample low medication ad-

herence is a significant problem among patients with type 2 diabetes. Male gender, working status, loneliness, taking 5 or more medication daily were strong correlates of low adherence. Our data underscores the need for management programs to identify and take appropriate actions in order to improve medication adherence in this vulnerable population.

**Key words** Therapeutic adherence, Type 2 diabetes, Polypharmacy risk factors.

### SINOSI

L'aderenza alla terapia ipoglicemizzante gioca un ruolo fondamentale per raggiungere un adeguato compenso metabolico. Scopo dello studio è stato quello di valutare il livello di aderenza terapeutica nei pazienti afferenti all'ambulatorio di diabetologia dell'alto Friuli e di tracciare il profilo di paziente più a rischio di bassa aderenza. Sono stati raccolti dati socio-demografici e clinici di 150 pazienti consecutivi afferenti all'ambulatorio diabetologico di Tolmezzo nell'anno 2017. I pazienti inclusi dovevano rispondere ai seguenti requisiti: affetti da DM tipo 2, non in terapia insulinica intensiva, autosufficienti, non affetti da problemi cognitivi/depressione/ansia, non modifica della terapia ipoglicemizzante all'controllo precedente. L'aderenza terapeutica è stata valutata mediante questionario di Morisky a 8 variabili suddividendo la popolazione in aderenti e non aderenti alla terapia. L'aderenza all'autocontrollo strutturato è stata valutata in base allo scarico dei dati relativi all'autocontrollo degli ultimi 3 mesi. Per verificare quali fossero i fattori associati a non aderenza terapeutica è stata eseguita un'analisi di regressione logistica multivariata. Il 53,2% dei pazienti

<sup>1</sup> Ambulatorio Diabetologico, SOC Medicina Interna T, Presidio Ospedaliero di San Daniele - Tolmezzo, AAS3 Alto Friuli, Collinare Medio Friuli.

erano maschi, l'età media della popolazione era di 65,3±14,2 anni. Solo il 50,7% dei pazienti è risultato aderente alla terapia. I pazienti non aderenti presentavano valori di HbA1c più elevati ( $p=0,0046$ ) ma non una maggior frequenza di complicanze. Fattori indipendentemente associati a non aderenza terapeutica sono risultati essere il sesso maschile ( $p=0,0136$ ), la solitudine a domicilio ( $p=0,051$ ), la politerapia ( $p=0,006$ ) ed il lavoro attivo ( $p=0,038$ ). L'autocontrollo strutturato, se eseguito, è risultato essere associato ad un minor rischio di non aderenza terapeutica ( $p=0,0001$ ). La scarsa aderenza terapeutica rappresenta un problema importante per i pazienti afferenti al nostro ambulatorio ed andrebbe pertanto sempre valutata. Gli uomini, le persone sole, chi assume più di 5 cp/die e chi ha un lavoro attivo rappresentano i soggetti più a rischio sui quali va focalizzata l'attenzione.

**Parole Chiave** Aderenza terapeutica, Diabete tipo 2, Polifarmacoterapia, Fattori di rischio.

## INTRODUZIONE

La maggior parte dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 necessita di una terapia farmacologica per mantenere un adeguato livello di compenso metabolico. Stante l'andamento cronico-evolutivo della patologia, generalmente la monoterapia può essere utilizzata solo per un arco di tempo limitato, lasciando in seguito spazio a varie combinazioni di antidiabetici noninsulinici, i quali sono prescritti spesso in associazione ad altri principi attivi volti al controllo di ulteriori fattori di rischio cardiovascolare (statine, antipertensivi ecc). La maggioranza dei pazienti con diabete di tipo 2 segue quindi regimi farmacologici complessi che necessitano di una piena aderenza del paziente al piano di cura per essere efficaci.

Con il concetto di aderenza alla terapia si intende il «conformarsi del paziente alle raccomandazioni del medico riguardo ai tempi, alle dosi e alla frequenza nell'assunzione del farmaco per l'intero ciclo di terapia»<sup>(1)</sup>.

La difficoltà nell'assunzione regolare di farmaci si registra in qualsiasi ambito, soprattutto in quello delle malattie croniche<sup>(2)</sup>, in particolare il diabete di tipo 2, è una delle condizioni cliniche nelle quali è più facile registrare un basso livello di aderenza terapeutica. I dati della letteratura sono estremamente eterogenei con percentuali di aderenza terapeutica agli ipoglicemizzanti variabile tra il 36 ed il 93% dei pazienti a seconda delle casistiche<sup>(3-5)</sup>. Dati Italiani (AGENAS) stimano che l'aderenza alla terapia ipoglicemizzan-

te sia mediamente del 63%<sup>(6)</sup>. Il rapporto Nazionale sull'uso dei farmaci relativo all'anno 2015 evidenzia che la percentuale di aderenza alla prescrizione è del 68,3% nei pazienti non occasionali, con una oscillazione che va dal 29,0% di aderenza dei nuovi pazienti, al 69,2% di quelli già in trattamento<sup>(7)</sup>.

La scarsa aderenza alle prescrizioni del medico è la principale causa di non efficacia delle terapie farmacologiche ed è associata ad un aumento degli interventi di assistenza sanitaria, della morbilità e della mortalità, rappresentando un danno sia per i pazienti che per il sistema sanitario e per la società.

Inevitabilmente, una scarsa aderenza terapeutica ha ricadute negative anche sul controllo glicemico, lipidico e pressorio, con conseguente incremento del rischio di sviluppare nel tempo complicanze della malattia. Uno studio retrospettivo condotto su 11.532 pazienti con diabete mellito di tipo 2, ha dimostrato come la non aderenza alla terapia ipoglicemizzante orale, ipolipemizzante ed antipertensiva, fosse correlata con livelli significativamente più elevati di emoglobina glicata, LDL e pressione arteriosa sistolica<sup>(8)</sup>. Più recentemente è stata confermata l'esistenza di una correlazione inversa tra aderenza alla terapia e riduzione dell'emoglobina glicata dopo un anno di cura in un vasto campione di pazienti con diabete di tipo 2 in terapia ipoglicemizzante orale<sup>(9)</sup>. Riconoscere pertanto i pazienti non aderenti alla terapia e mettere in atto tutte le strategie necessarie per incrementarla è pertanto indispensabile nella pratica clinica.

Recentemente Kristina Secnik Boye e coll. hanno dimostrato come su 123.295 pazienti anziani con diabete di tipo 2, rispetto ai meno aderenti, i pazienti più aderenti avevano una minore probabilità di ospedalizzazione, di accesso al pronto soccorso ed una durata della degenza ospedaliera di circa un terzo. Conseguentemente, lo stesso è stato dimostrato anche per le risorse assorbite in termini economici: i costi totali per paziente nel periodo analizzato passavano da 73.009 dollari USA (USD) per pazienti con il livello più basso di aderenza ai 44.185 USD per i pazienti con più alto livello di aderenza terapeutica. Tra i pazienti più aderenti, i costi dovuti alla spesa farmaceutica erano più elevati (13.381 vs. 12.278 USD), tuttavia ampiamente compensati dal risparmio secondario alla riduzione delle complicanze acute e delle conseguenti spese<sup>(10)</sup>.

Le motivazioni alla base di una scarsa aderenza terapeutica sono molteplici e spesso difficili da identificare. Negli anni l'aderenza al trattamento è stata correlata a vari fattori quali età, livello di educazione, la percezione della malattia, sicurezza e tollerabilità, costi e schemi terapeutici complessi<sup>(11)</sup>. Mentre i dati della letteratura che correlano l'aderenza terapeutica al numero di far-

maci assunti sono robusti<sup>(12)</sup>, non è ancora chiaro quali siano ulteriori determinanti della bassa aderenza alla terapia di facile riscontro nell'attività quotidiana.

Quale sia il migliore strumento per la valutazione rapida dell'aderenza terapeutica nel setting ambulatoriale è ancora fonte di dibattito per la comunità scientifica, in una recente metanalisi pubblicata su PLOS-One al questionario di Morisky a 8 variabili è stata attribuita una buona accuratezza e riproducibilità in patologie croniche, in particolare nel diabete mellito di tipo 2<sup>(13)</sup>.

## SCOPO DELLO STUDIO

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare quale sia lo stato dell'arte in termini di aderenza terapeutica nei pazienti afferenti all'ambulatorio di diabetologia dell'alto Friuli, quali siano le conseguenze di una bassa aderenza sul controllo metabolico e di tracciare il profilo di paziente ambulatoriale più a rischio di bassa aderenza terapeutica in modo da poterlo identificare precocemente ed agire di conseguenza con gli appropriati strumenti educativi.

## MATERIALI E METODI

Sono stati raccolti, dalla cartella clinica informatizzata MyStar-Connect, dati socio-demografici (età, sesso, attività lavorativa, stato civile e contesto assistenziale), clinici (anamnesi patologica da cartella informatizzata) ed inerenti alla terapia di 150 pazienti consecutivi afferenti all'ambulatorio diabetologico di Tolmezzo nell'anno 2017. L'ambulatorio di diabetologia di Tolmezzo ha in carico circa 2000 pazienti a gestione diretta e circa 5000 in gestione integrata con i medici di medicina generale. I pazienti inclusi dovevano rispondere ai seguenti requisiti: diagnosi di diabete mellito tipo 2, non in terapia insulinica intensiva, autosufficienza, assenza di problemi cognitivi o depressione, non modifica della terapia ipoglicemizzante alla visita di controllo precedente. L'aderenza terapeutica è stata valutata mediante questionario di Morisky a 8 variabili suddividendo la popolazione in base al punteggio ottenuto in aderenti (punteggio = 8) e non aderenti alla terapia (punteggio ≤ a 8). Il questionario è stato consegnato al paziente prima della visita diabetologica da parte dell'infermiera del team diabetologico e successivamente verificato dal diabetologo al momento della visita. L'aderenza all'autocontrollo strutturato è stata valutata in base allo scarico dei dati relativi all'autocontrollo degli ultimi 3 mesi: nello specifico valutando la corrispondenza tra numero di strisce reattive prescritte mensilmente

e numero di misurazioni effettivamente presenti allo scarico dati sulla cartella MyStar-Connect. Sono stati considerati aderenti all'autocontrollo coloro che presentavano un rapporto tra numero di misurazioni eseguite e numero di strisce prescritte ≥ 0,8.

Le statistiche descrittive riportano dati espressi in Media ± DS e Percentuali. Le variabili continue sono state comparate mediante test T o test di Mann-Whitney. Le variabili categoriche sono state comparate mediante Fisher Exact test date le esigue dimensioni del campione. Per verificare quali fossero i fattori associati a non aderenza terapeutica è stata eseguita un'analisi di regressione logistica multivariata utilizzando come variabile risposta l'aderenza terapeutica (sì/no). Per l'elaborazione dei dati è stato utilizzato il software XLstat 2016.

## RISULTATI

La popolazione era composta per il 53,2% da pazienti di sesso maschile, l'età media della popolazione era di 65,3 ± 14,2 anni. Per quanto riguarda l'anamnesi diabetologica: la durata media del diabete era di 10,5 ± 6,5 anni. Il 28,2% dei pazienti era affetto da complicanze microvascolari mentre il 23,3% da complicanze macrovascolari. Il 21,7% dei pazienti erano lavoratori attivi. In relazione alla terapia i pazienti assumevano in media 6,1 ± cp/die (5,8 principi attivi). Il 29,8% della popolazione seguiva un regime di autocontrollo strutturato. Una sintesi dei dati relativi alle caratteristiche della popolazione è riportata in Tabella 1.

**Tabella 1** Caratteristiche della popolazione.

CARATTERISTICHE	MEDIA/SD O %
Età	65,37 ± 14,18
Sesso Maschile	53,2%
Durata del DM	10,5 ± 6,5
Lavoratori attivi	21,7%
Vive Solo	38%
% Complicanze Macro	23,3%
% Complicanze Micro	28,2 %
% Pz > 5 Cp /die	55,6%
N Compresse/die	6,1 ± 2,4
N Principi Attivi/die	5,8 ± 2,3
Glicata Media	7,37 ± 0,91
Autocontrollo Strutt.	29,8%

In base ai punteggi ottenuti al questionario di Morisky solamente il 50,7% (N=76) dei pazienti è risultato altamente aderente alla terapia.

Dall'analisi dei dati sono state messe in luce alcune differenze significative tra i 2 gruppi. In particolare, i pazienti non aderenti presentavano valori di HbA1c significativamente più elevati (7,59 vs 7,15p = 0,0046); erano più frequentemente lavoratori attivi (41,6% vs 13,6% p < 0,01), soli a domicilio (47,2% vs 31,8% p < 0,02) e non aderenti ad un regime di autocontrollo strutturato della glicemia (16,6% vs 42,8% p < 0.01). Una sintesi dei dati è riportata in Tabella 2. Dall'analisi multivariata i fattori indipendentemente associati a non aderenza terapeutica sono risultati essere il sesso maschile (R = 0,319 p 0.0136), la solitudine a domicilio (R = 0,237 p 0,037) la politerapia (R = 0,371 p 0,006) ed il lavoro attivo (R 0,388 p 0.038). L'autocontrollo strutturato, se eseguito, è risultato essere associato ad un minor rischio di non aderenza terapeutica (R -0,455, p = 0,0001). Una sintesi dei dati è riportata in figura 1.

## DISCUSSIONE

Nella nostra popolazione circa la metà dei pazienti non è aderente alla terapia, dato preoccupante ma non molto distante da quanto riportato in letteratura su altre casistiche<sup>(3,4,5)</sup>. Sebbene le modalità di valutazione dell'aderenza terapeutica siano diverse nella nostra popolazione l'aderenza terapeutica appare

decisamente inferiore rispetto ad altri dati italiani<sup>(6)</sup>. Il territorio montano e l'elevato livello di isolamento sociale presente in queste zone potrebbe essere in parte responsabile di livelli di aderenza così bassi.

La scarsa aderenza alla terapia, come prevedibile, ha avuto anche nel nostro campione delle ripercussioni importanti in termini di controllo glicemico: rispetto ai più aderenti, infatti, pazienti non aderenti presentavano un controllo glicemico mediamente peggiore essendo conseguentemente più a rischio, negli anni, di sviluppare complicanze del diabete.

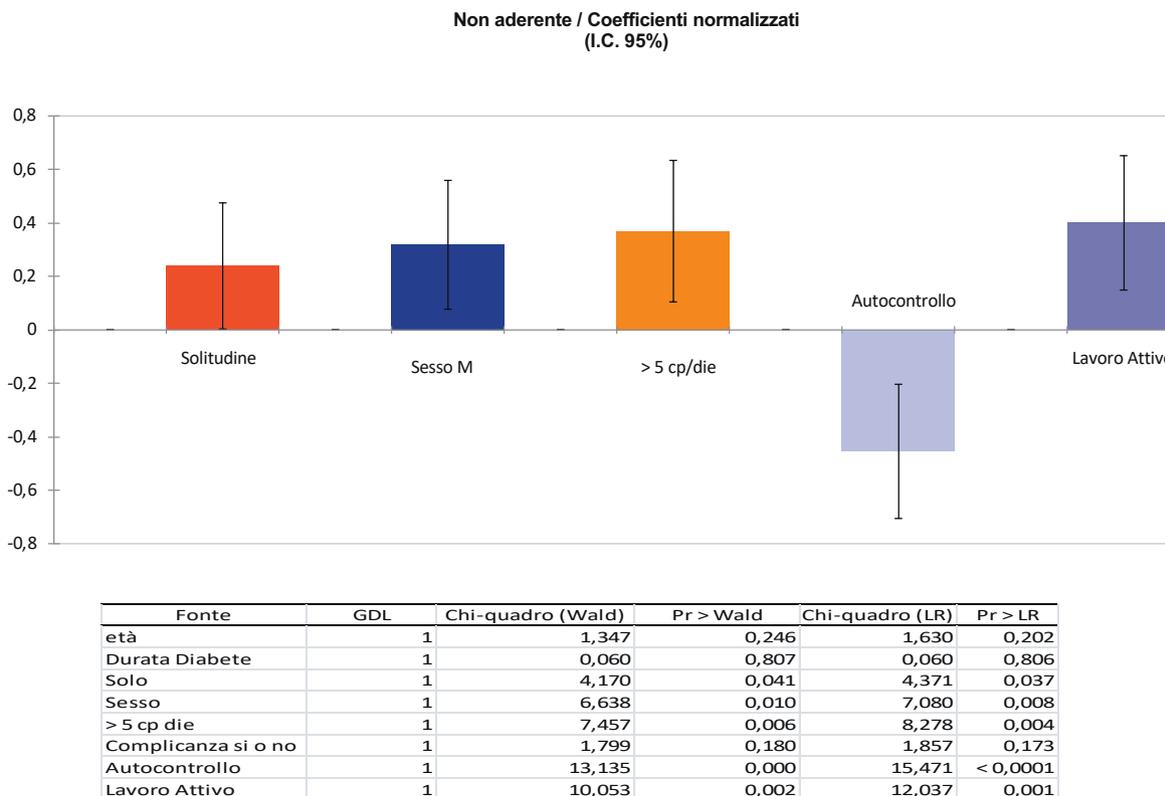
Cercando di tracciare un "indentikit" del paziente a rischio di bassa aderenza terapeutica, dall'analisi dei dati in nostro possesso gli uomini, i lavoratori attivi, coloro che vivono da soli ed i soggetti in politerapia (più di 5 cp/die) sono risultate essere le categorie più a rischio di bassa aderenza.

Diversamente da quanto ci si potrebbe aspettare, una percentuale non trascurabile di pazienti poco aderenti è costituita da giovani lavoratori, coloro i quali avrebbero i maggiori benefici dalla terapia sulla prevenzione delle complicanze croniche del diabete. Oltre che una vita "frenetica" dovuta ai ritmi propri dell'età lavorativa, probabilmente un basso livello di educazione all'autogestione del diabete e la conseguente scarsa consapevolezza della malattia potrebbero essere le principali cause di bassa aderenza alle cure in questa categoria di pazienti.

Un problema piuttosto frequente nel nostro contesto territoriale è rappresentato dalla solitudine. Lo stato di solitudine e disagio sociale conseguente all'as-

**Tabella 2** Caratteristiche della popolazione aderenti vs non aderenti.

VARIABILE	ADERENTI	NON ADERENTI	P VALUE
Età	66,59 ± 17,22	65,80 ± 10,26	0,729
BMI	30,58 ± 5,23	30,93 ± 4,13	0,349
Sesso Maschile	40%	59%	< 0.05
Durata del DM	10,36 ± 6,83	10,65 ± 6,23	0,690
Lavoratori attivi	13,6%	41,6%	< 0.05
Soli	31,8%	47,2%	< 0.05
% Complicanze Macro	26,3%	31,1%	0.263
% Complicanze Micro	29%	28,4%	0.372
% Pz > 5 Cp /die	52,1%	57,3%	0.047
N Compresse/die	5,71 ± 2,23	6,35 ± 2,45	0.036
% Autocontrollo	42,8%	16,6%	< 0.05
Glicata Media	7,148 ± 0,839	7,593 ± 0,923	0,0046



**Figura 1** Sintesi dei dati relativi ai fattori indipendentemente associati a non aderenza terapeutica.

senza di caregiver, ha rappresentato un altro fattore correlato a bassa aderenza terapeutica. Questo dato riflette ancora una volta come, specie in età avanzata, la presenza del supporto familiare rappresenti un importante supporto per la gestione del malato cronico: nel nostro caso per la gestione della terapia ipoglicemizzante non insulinica. Come già dimostrato in letteratura, oltre che un semplice aiuto nell'assunzione dei farmaci, un contesto socio-familiare confortevole ed una vita di relazione attiva, determina evidenti benefici sul tono dell'umore, previene l'insorgenza di sintomatologia depressiva e rallenta in alcuni casi il declino cognitivo, tutti fattori notoriamente associati a bassi livelli di aderenza alle cure<sup>(15, 16)</sup>. Piccole esperienze di letteratura ci suggeriscono come educare i caregiver sull'importanza dell'aderenza alla terapia possa essere utile a rendere più agevole al paziente con diabete di tipo 2 l'adesione al piano di cura<sup>(17)</sup>.

La polifarmacoterapia infine si è confermata essere fortemente associata a scarsa aderenza terapeutica anche nella nostra popolazione. La semplificazione della terapia, in primis eliminando prescrizioni ridondanti o prive di raccomandazioni clinica ed in secondo luogo privilegiando, quando possibile, tera-

pie con associazioni precostituite, potrebbero essere iniziative utili a migliorare aderenza terapeutica dei nostri pazienti.

Chi segue un regime di autocontrollo strutturato sembra essere meno a rischio di non aderenza terapeutica, questo potrebbe essere spiegato da una maggiore consapevolezza della malattia ed una migliore capacità di autogestione dei pazienti adeguatamente educati ad eseguire l'autocontrollo strutturato. Non è tuttavia possibile affermare se l'effetto dell'autocontrollo sull'aderenza terapeutica sia da attribuire alla pratica stessa ed alla corretta interpretazione del dato glicemico da parte del paziente o se, per contro, i pazienti più aderenti alla terapia siano anche coloro che utilizzano in maniera più corretta lo strumento dell'autocontrollo strutturato.

## CONCLUSIONI

La scarsa aderenza terapeutica rappresenta un problema importante per i pazienti afferenti all'ambulatorio diabetologico dell'alto Friuli. I pazienti non aderenti alla terapia presentano mediamente un controllo glicemico peggiore essendo quindi più a rischio, nel tempo, di sviluppare complicanze. L'ade-

renza terapeutica andrebbe pertanto sempre indagata, nel nostro contesto l'utilizzo del questionario di Morisky ha rappresentato un rapido e utile strumento di screening che ha permesso di individuare i pazienti più con necessità di maggiore monitoraggio clinico, di rinforzo educativo e di medicina di iniziativa.

In particolare gli uomini, le persone sole, coloro che assumono più di 5 cp/die e chi ha un lavoro attivo sono stati i soggetti più a rischio nella nostra popolazione e sui quali andrà focalizzata l'attenzione in futuro.

Un'educazione strutturata, costante, di questi pazienti (ad esempio ad un corretto automonitoraggio glicemico) potrebbe rappresentare una valida strategia per migliorare l'aderenza terapeutica di questi pazienti.

### COMPETING INTERESTS

The author(s) declared that no competing interests exist.

### COPYRIGHT NOTICE

© 2018, The Author(s). Open access, peer-reviewed article, edited by Associazione Medici Diabetologi and published by Idelson Gnocchi ([www.idelsongnocchi.it](http://www.idelsongnocchi.it))

### BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies. Evidence for Action. Geneva: World Health Organization, 2003, accesso del 7 febbraio, 2018.
- Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 27: 1218-1224, 2004.
- Di Matteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: A quantitative review of 50 years of research. *Medical Care* 42:200-209, 2004.
- Walker EA, Molitch M, Kramer MK, Kahn S, Ma Y, Edelstein S et al. Adherence to preventive medications: Predictors and outcomes in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 29:1997-2002, 2006.
- Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 43:521-530, 2005.
- AIFA - Agenzia Italiana del farmaco. Aderenza alle terapie e strategie per migliorare l'uso sicuro ed efficace dei Farmaci. [www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aderenza-alle-terapie-e-strategie-migliorare-l'uso-sicuro-ed-efficace-dei-farmaci](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aderenza-alle-terapie-e-strategie-migliorare-l'uso-sicuro-ed-efficace-dei-farmaci), 2014.
- L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OSMed, 2016.
- Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Int Med* 166:1836-41, 2006.
- Farmer AJ, Rodgers LR, Lonergan M, Shields B, Weedon MN, Donnelly L, Holman RR, Pearson ER, Hattersley AT for the MASTERMIND consortium. Adherence to Oral Glucose-Lowering Therapies and Associations With 1-Year HbA<sub>1c</sub>: A Retrospective Cohort Analysis in a Large Primary Care Database. *Diabetes Care* 39:258-263, 2016.
- Boye K, Curtis S, Lage M, Garcia-Perez L. Associations between adherence and outcomes among older, type 2 diabetes patients: evidence from a Medicare Supplemental database. *Patient Preference and Adherence* 10:1573-1581, 2016.
- Tiktin M, Celik S, Berard L. Understanding adherence to medications in type 2 diabetes care and clinical trials to overcome barriers: a narrative review. *Curr Med Res Opin* 32:277-87, 2016.
- García-Pérez LE, Álvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 4:175-194, 2013.
- Moon SJ, Lee W-Y, Hwang JS, Hong YP, Morisky DE. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLoS ONE* 12: e0187139, 2017.
- Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes Care* 31:2398-403, 2008.
- Wilson RS, Boyle PA, James BD, Leurgans SE, Buchman AS, Bennett DA. Negative social interactions and risk of mild cognitive impairment in old age. *Neuropsychology* 29:561-70, 2015.
- Khosravizade Tabasi H, Madarshahian F, Khoshniat Nikoo M, Has-sanabadi M, Mahmoudirad G. Impact of family support improvement behaviors on anti diabetic medication adherence and cognition in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord* 25:13:113, 2014.