

Adherencia terapéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: un reto multidisciplinario

Therapeutic adherence in patients with type 2 diabetes mellitus: a multidisciplinary challenge

Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Luis Alberto Arrobo Huaca, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-9858-2226>, Diego Alfredo Burbano Bastidas, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0003-1180-5683>, Manuel Antonio Álvarez Pichazaca, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-2113-8100>, Marcia Jeannett López Flores, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-9815-0159>, Alejandra Estefanía Pazmiño Calero, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0001-7501-6443>

¹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. República del Ecuador.

²Maestrante en epidemiología Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico General. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador

⁴Médico General. Universidad Central del Ecuador. República del Ecuador

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una entidad altamente demandante para el equipo de atención en salud, dado a que exige el trabajo integrado de una amplia gama de profesionales—involucrando el cuidado médico, nutricional y psicosocial—de la mano del paciente y su núcleo familiar. El paciente juega un rol particularmente activo en el tratamiento de la DM2, ejemplificando la importancia del autocuidado en el manejo de las enfermedades crónicas. A pesar de esta relevancia, con frecuencia la adherencia terapéutica (AT) es deficiente en este escenario, desembocando en la obtención de resultados terapéuticos subóptimos. La falta de AT no sólo empeora el pronóstico de la DM2, sino que además se traduce en mayor detrimento de la calidad de vida de los pacientes, en añadidura al impacto propio de la enfermedad en este sentido; exacerbando la magnitud de su impacto público. Las estrategias para la promoción de la AT son numerosas y heterogéneas y aunque cada tipo de intervención parece ofrecer algún beneficio aislado, ninguna parece asociarse con estos efectos de manera consistente. No obstante, los enfoques que integran varios componentes se asocian con mayor efectividad, especialmente aquellos que abordan aspectos técnicos y actitudinales. Por lo tanto, la homogenización de los métodos de investigación en esta área constituye un aspecto esencial a abordar. Además, este estudio debe focalizarse a grupos de riesgo y localidades específicas. Esto permitiría confeccionar y aplicar nuevos enfoques promotores de la AT dirigidos a los rasgos propios de cada población. En este artículo se discute la situación actual de la AT en la DM2 y las intervenciones en estudio para su fomento en la práctica clínica actual.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, adherencia terapéutica, salud pública, tratamiento multidisciplinario.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a highly demanding entity for healthcare teams, as it requires the integrated work of a broad array of professionals—involving medical, nutritional, and psychosocial support—in harmony with patients and their families. Patients play a particularly active role in the treatment of DM2, exemplifying the importance of self-care in the management of chronic diseases. Despite this relevance, treatment adherence (TA) is often deficient in this scenario, leading to suboptimal therapeutic results. Lack of TA not only worsens the prognosis of DM2, but it also translates into greater detriment to patients' quality of life, in addition to the impact of the disease itself; thus exacerbating its public impact. Strategies for the promotion of TA are numerous and heterogeneous, and although each type of intervention appears to offer some isolated benefit, none have been associated with these affects consistently. Nonetheless, approaches which integrate several components have been associated with greater effectiveness, especially those addressing technical and attitudinal aspects. Therefore, homogenization of the research methods in this area constitute an essential concern for further work. Moreover, this study should focus in risk groups and specific localities. This would allow the design and application of new tools for the promotion of TA directed to the particular features of each population. This article discusses the current situation of TA in DM2 and interventions in this regard in clinical practice.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, treatment adherence, public health, multidisciplinary treatment.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es actualmente reconocida como una de las principales causas de morbilidad global, correspondiendo a la gran mayoría de los casos de diabetes. Esta tendencia ha experimentado una intensificación severa en décadas recientes, a expensas de la mayor prominencia de esta patología en los países de ingresos económicos medios y bajos¹. Se estima que la prevalencia global de la diabetes es de aproximadamente 8.5%, lo cual excede un equivalente estimado de 422 millones de casos en el mundo². Asimismo, la diabetes es responsable de exorbitantes costos económicos directos e indirectos atribuibles a enfermedad, excediendo con creces el trillón de dólares estadounidenses anualmente, y sobrecargando de manera considerable los servicios de salud pública³.

En efecto, la DM2 es una entidad altamente demandante para el equipo de atención en salud dado que exige el trabajo integrado de una amplia gama de profesionales—involucrando el cuidado médico, nutricional y psicosocial—de la mano del paciente y su núcleo familiar. El paciente juega un rol particularmente activo en el tratamiento de la DM2, ejemplificando la importancia del autocuidado en el manejo de las enfermedades crónicas⁴. A pesar de esta relevancia, con frecuencia la adherencia terapéutica (AT) es deficiente en este escenario, desembocando en la obtención de resultados terapéuticos subóptimos⁵.

La falta de AT no sólo empeora el pronóstico de la DM2, sino que además se traduce en mayor detrimento de la calidad de vida de los pacientes, en añadidura al impacto propio de la enfermedad en este sentido; exacerbando la magnitud del impacto público de esta enfermedad⁶. Por lo tanto, la promoción de la AT debe constituir un elemento prioritario e indispensable en la consulta cotidiana del paciente con DM2. En este artículo se discute la situación actual de la AT en la DM2 y las intervenciones en estudio para su fomento en la práctica clínica actual.

Panorama actual de la adherencia terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2

La AT engloba un concepto amplio que describe el nivel al cual los pacientes cumplen con el tratamiento prescrito por sus médicos. Consta de distintos aspectos encadenados en un verdadero proceso, incluyendo la iniciación y continuación del tratamiento, al igual que la precisión de la implementación. La AT es más que una variable dicotómica, comportándose en cambio como un espectro gradual⁷. La AT puede ser influida por numerosos factores, como la incidencia de efectos adversos inducidos por la medicación, la complejidad de su aplicación práctica y la aceptación de la necesidad de tratamiento. Distintos tratamientos tienden a asociarse con deficiencias en diferentes aspectos⁸. Las fallas en la AT se correlacionan con distintos resultados clínicos, por ejemplo, la falta de iniciación o continuación resultan en un fracaso terapéutico evidente, mientras que

defectos en la implementación, como retrasos, omisiones o modificaciones de las dosis pueden asociarse efectos adversos, mejorías parciales o una aparente refractariedad al tratamiento⁹. La AT puede ser evaluada mediante varios métodos, los cuales ofrecen niveles variables de precisión, costo, accesibilidad e invasividad¹⁰.

En el contexto de la DM2, la AT debe estudiarse en relación a los tres elementos fundamentales del abordaje: el tratamiento con antidiabéticos orales (ADO), la insulino terapia y la modificación del estilo de vida. Asimismo, debe considerarse que la gran heterogeneidad entre los métodos de evaluación de la AT, la extensa variedad de tratamientos para la DM2 y numerosos otros factores circunstanciales y metodológicos han imposibilitado la aproximación a un estimado unificado de la AT a nivel mundial. En cambio, se dispone de abundantes reportes locales. Por ejemplo, en una cohorte en Arabia Saudita, Aloudah y cols.¹¹ encontraron AT elevada para los ADO sólo en 40% de la muestra, evaluada a través del auto-reporte de la implementación de la medicación. La baja AT se asoció significativamente con edades menores y la administración concurrente de insulino terapia.

Por otro lado, mediante la examinación de registros de farmacia, Kirkman y cols.¹² consiguieron una prevalencia de 69% para la AT, siendo más frecuente en los individuos de mayor edad, sexo masculino, mayor nivel educativo, mayor ingreso económico, al igual que en aquellos con menos gastos asociados al tratamiento y mayor tiempo desde el diagnóstico de la DM2. Asimismo, en Kenia, la AT baja parece estar presente en 28,3% de la población con DM2, y se ha asociado con menor apoyo familiar percibido, antecedente de diagnóstico de DM2 de menos de 10 años, antecedentes de hospitalizaciones previas, dificultades en el acceso a la medicación e insatisfacción con los médicos tratantes¹³. En contraste, en una población brasileña, la buena AT auto-reportada para los ADO fue de 93,5%. Se observó mayor AT en los individuos con menor edad, mayor tiempo desde el diagnóstico, menor índice de masa corporal y menores complicaciones macrovasculares¹⁴. En otro estudio en Brasil, se reportó que la AT en la DM2 incrementó gradualmente a medida que aumenta la complejidad de los servicios de salud utilizados, siendo significativamente mayor en las unidades de atención terciaria en salud que en aquellas de atención primaria¹⁵. Finalmente, la AT parece variar notablemente para distintos tipos de ADO. En una revisión sistemática y meta-análisis, McGovern y cols.¹⁶ hallaron mayor AT para los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 en comparación con las sulfonilureas (SU) y las tiazoldinedionas (TZD), al igual que para las TZD por encima de las SU y para las SU por encima de la metformina.

La situación actual de la adherencia a la insulino terapia también es problemática. En un estudio multicéntrico internacional que incluyó 1250 médicos que tratan a pacientes con DM2 y 1530 pacientes con DM2 tratados con insulina, 33,2% de los pacientes admitió no cumplir con su prescripción de insulina durante al menos 1 día en el mes previo durante un promedio de 3,3 días; mientras que 72,5% de

los médicos reportaron faltas en la AT de sus pacientes en promedio de 4,3 días para la insulina basal y 5,7 días para la insulina prandial¹⁷. La adherencia a la insulino terapia parece ser más complicada al inicio del tratamiento, donde hasta 20,3% de los pacientes abandonan el tratamiento en los primeros 6 meses y 20,3% muestran fallas importantes. Los factores más frecuentemente citados como causales para estos incidentes parecen ser las creencias negativas respecto a la insulino terapia y el olvido de las inyecciones; mientras que la menor edad y el corto tiempo desde el diagnóstico se asocian con menor AT¹⁸. No obstante, una revisión sistemática por Davies y cols.¹⁹ determinó que el impacto real de los factores dependientes de los pacientes es reducido en este escenario, mientras que aspectos como la reducción de los costos y el uso de dispositivos tipo pluma parecen ser predictores de mayor AT.

Finalmente, la adherencia a los cambios en el estilo de vida no escapa a estas dificultades. En un estudio en Bangladesh con 374 pacientes con DM2, se observó que un total de 89% de la muestra mostró deficiencias en la AT, más frecuentemente en relación a los cambios en la dieta en comparación con el incremento de la actividad física²⁰. En este sentido, algunos factores asociados con la falta de AT se han identificado, incluyendo la falta de conocimientos sobre la enfermedad, así como sobre las pautas a seguir para modificar la nutrición y los patrones de actividad física, y la percepción intimidante de este tipo de cambios²¹. La aceptación de la enfermedad podría ser un factor interviniente de especial importancia en este sentido²².

Estrategias para la promoción de la adherencia terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2

Ante la envergadura de la AT en la DM2 como problema clínico, se ha propuesto un extenso catálogo de intervenciones dirigidas a subsanar esta situación. Éstas involucran varias aproximaciones, como la reducción de la complejidad de los regímenes terapéuticos, la indicación de fármacos con menor incidencia de efectos adversos, iniciativas educativas a gran escala, mejoramiento de la comunicación entre los pacientes y el personal de salud, sistemas de recordatorio para la toma de la medicación y sistemas de soporte social²³. En lo concerniente a la simplificación de las prescripciones, se ha documentado que los pacientes con DM2 tienden a preferir esquemas con menor número de administraciones por día, especialmente en la insulino terapia²⁴. La simplificación del tratamiento ha mostrado asociarse con mayor adherencia²⁵ y menor incidencia de hipoglicemia²⁶ en estudios pequeños; estos efectos deben corroborarse a futuro en muestras de mayor volumen.

Las intervenciones educativas podrían optimizar la AT mediante la promoción del autocuidado efectivo y la continuación de la asistencia a las consultas de control²⁷. Estos programas varían en su organización y metodología, e involucran técnicas como la solicitud a los pacientes de repetir la información aprendida durante la consulta, el uso de material de apoyo visual y las llamadas telefónicas o

recordatorios por mensajería de texto o correo electrónico. A pesar de ofrecer resultados prometedores, la efectividad de estas intervenciones aún no es clara y su extrapolación a gran escala podría ser difícil²⁸. La participación de los farmacéuticos en este proceso de educación y monitoreo de la AT podría ser de especial utilidad para los pacientes con DM2, sirviendo como facilitadores de los aspectos prácticos del uso de la medicación²⁹. De manera similar, la reducción de los costos del tratamiento a través de la institución del pago conjunto se ha asociado con mejoramiento gradual de la AT a medida que disminuyen los costos, con reportes de niveles de AT de 82,6% tras el uso de esta medida en Australia³⁰. El incentivo financiero para el cumplimiento del tratamiento también se ha sugerido en este escenario, aunque podría ser costo-efectivo solo en el manejo de los pacientes de alto riesgo³¹.

Debido al carácter heterogéneo de las distintas intervenciones para la promoción de la AT en la DM2, no se dispone actualmente de estudios que comparen directamente abordajes diferentes. En este sentido, Sapkota y cols.³² observaron que aunque cada tipo de intervención parece ofrecer algún beneficio aislado en estudios independientes, ninguna parece asociarse con estos efectos de manera consistente. En un meta-análisis de redes cualitativas publicado recientemente por Wiecek y cols.³³ se obtuvieron conclusiones similares. Sin embargo, determinaron que los enfoques con abordajes que integran varios componentes se asocian con mayor efectividad, especialmente aquellos que abordan aspectos técnicos y actitudinales.

Conclusiones

El impacto de la AT deficiente en el pronóstico de la DM2 es palpable, asociándose de forma robusta con mayor mortalidad por cualquier causa, al igual que mayor probabilidad de hospitalización por enfermedad cardiovascular³⁴ y mayor frecuencia de complicaciones propias de la diabetes³⁵. Además, a pesar de que el tratamiento de la DM2 es inherentemente costoso, los gastos económicos derivados de la falta de AT parecen ser incluso más elevados³⁶. Más allá de esto, las estimaciones de la calidad de vida son mayores en los individuos que reportan mayor AT³⁷. Estas implicaciones justifican la promoción de la AT en la DM2 como un objetivo insoslayable en salud pública.

No obstante, los datos epidemiológicos actualmente disponibles circundando esta situación son insuficientes, en tanto no ofrecen una visión bien articulada en consideración de las distintas aristas del tratamiento de la DM2, las numerosas formas de evaluar la AT a cada una de ellas y la gran cantidad de factores influyentes. Por lo tanto, la homogenización de los métodos de investigación en esta área constituye un aspecto esencial a abordar. Además, este estudio debe focalizarse a grupos de riesgo y localidades específicas. Esto permitiría confeccionar y aplicar nuevos enfoques promotores de la AT dirigidos a los rasgos propios de cada población.

Referencias

1. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* febrero de 2018;14(2):88-98.
2. World Health Organization. Diabetes [Internet]. 2018 [citado 16 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Zhang P, Gregg E. Global economic burden of diabetes and its implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* junio de 2017;5(6):404-5.
4. Simacek KF, Nelson T, Miller-Baldi M, Bolge SC. Patient engagement in type 2 diabetes mellitus research: what patients want. *Patient Prefer Adherence.* abril de 2018;Volume 12:595-606.
5. Katz LL, Anderson BJ, McKay SV, Izquierdo R, Casey TL, Higgins LA, et al. Correlates of Medication Adherence in the TODAY Cohort of Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* noviembre de 2016;39(11):1956-62.
6. Patel MR, Resnicow K, Lang I, Kraus K, Heisler M. Solutions to Address Diabetes-Related Financial Burden and Cost-Related Non-adherence: Results From a Pilot Study. *Health Educ Behav.* febrero de 2018;45(1):101-11.
7. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications: New taxonomy for adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* mayo de 2012;73(5):691-705.
8. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, de la Sierra A, Volpe M. Current Situation of Medication Adherence in Hypertension. *Front Pharmacol.* 1 de marzo de 2017;8:100.
9. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to Medications: Insights Arising from Studies on the Unreliable Link Between Prescribed and Actual Drug Dosing Histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 10 de febrero de 2012;52(1):275-301.
10. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Med Pharm Rep.* 22 de abril de 2019;117-122.
11. Aloudah NM, Scott NW, Aljadhey HS, Araujo-Soares V, Alrubeaan KA, Watson MC. Medication adherence among patients with Type 2 diabetes: A mixed methods study. *Puebla I, editor. PLOS ONE.* 11 de diciembre de 2018;13(12):e0207583.
12. Kirkman MS, Rowan-Martin MT, Levin R, Fonseca VA, Schmittiel JA, Herman WH, et al. Determinants of Adherence to Diabetes Medications: Findings From a Large Pharmacy Claims Database. *Diabetes Care.* 8 de enero de 2015;dc142098.
13. Waari G, Mutai J, Gikunju J. Medication adherence and factors associated with poor adherence among type 2 diabetes mellitus patients on follow-up at Kenyatta National Hospital, Kenya. *Pan Afr Med J.* 2018;29(1):1-15.
14. Marinho FS, Moram CBM, Rodrigues PC, Leite NC, Salles GF, Cardoso CRL. Treatment Adherence and Its Associated Factors in Patients with Type 2 Diabetes: Results from the Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *J Diabetes Res.* 27 de noviembre de 2018;2018:1-8.
15. Souza JD, Baptista MHB, dos Santos Gomides D, Pace AE. Adherence to diabetes mellitus care at three levels of health care. *Esc Anna Nery.* 19 de octubre de 2017;21(4):1-9.
16. McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* abril de 2018;20(4):1040-3.
17. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger P-M. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study: Insulin adherence in the GAPP Study. *Diabet Med.* mayo de 2012;29(5):682-9.
18. Yavuz D, Ozcan S, Deyneli O. Adherence to insulin treatment in insulin-naïve type 2 diabetic patients initiated on different insulin regimens. *Patient Prefer Adherence.* agosto de 2015;1225.
19. Davies MJ, Gagliardino JJ, Gray LJ, Khunti K, Mohan V, Hughes R. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med.* mayo de 2013;30(5):512-24.
20. Mumu SJ, Saleh F, Ara F, Ali L. Non-Adherence to Lifestyle Modification and its Determinants among Bangladeshi type 2 Diabetic Patients. *Int J Epidemiol.* octubre de 2015;44(suppl_1):i148-9.
21. Rise MB, Pellerud A, Rygg LØ, Steinsbekk A. Making and Maintaining Lifestyle Changes after Participating in Group Based Type 2 Diabetes Self-Management Educations: A Qualitative Study. *Jenkins N, editor. PLoS ONE.* 9 de mayo de 2013;8(5):e64009.
22. Jaworski M, Pancyk M, Cedro M, Kucharska A. Adherence to dietary recommendations in diabetes mellitus: disease acceptance as a potential mediator. *Patient Prefer Adherence.* enero de 2018;Volume 12:163-74.
23. García-Pérez L-E, Álvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to Therapies in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* diciembre de 2013;4(2):175-94.
24. Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Bruhn D, Best JH. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. *Diabetes Obes Metab.* febrero de 2011;13(2):144-9.
25. Levit S, Toledano Y, Wainstein J. Improved glycaemic control with reduced hypoglycaemic episodes and without weight gain using long-term modern premixed insulins in type 2 diabetes: Modern premixed insulin improves T2DM control. *Int J Clin Pract.* febrero de 2011;65(2):165-71.
26. Munshi MN, Slyne C, Segal AR, Saul N, Lyons C, Weinger K. Simplification of Insulin Regimen in Older Adults and Risk of Hypoglycemia. *JAMA Intern Med.* 1 de julio de 2016;176(7):1023.
27. Loke YK, Hinz I, Wang X, Salter C. Systematic Review of Consistency between Adherence to Cardiovascular or Diabetes Medication and Health Literacy in Older Adults. *Ann Pharmacother.* junio de 2012;46(6):863-72.
28. Zullig L, Gellad W, Moaddeb J, Crowley M, Shrank W, Trygstad T, et al. Improving diabetes medication adherence: successful, scalable interventions. *Patient Prefer Adherence.* enero de 2015;139.
29. Antoine S-L, Pieper D, Mathes T, Eikermann M. Improving the adherence of type 2 diabetes mellitus patients with pharmacy care: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord.* diciembre de 2014;14(1):53.
30. Gibson TB, Song X, Alemayehu B, Wang SS, Waddell JL, Bouchard JR, et al. Cost sharing, adherence, and health outcomes in patients with diabetes. *Am J Manag Care.* agosto de 2010;16(8):589-600.
31. Davidoff A, Lopert R, Stuart B, Shaffer T, Lloyd JT, Shoemaker JS.

- Simulated Value-Based Insurance Design Applied to Statin Use by Medicare Beneficiaries with Diabetes. *Value Health*. mayo de 2012;15(3):404-11.
32. Sapkota S, Brien J, Greenfield J, Aslani P. A Systematic Review of Interventions Addressing Adherence to Anti-Diabetic Medications in Patients with Type 2 Diabetes—Impact on Adherence. Marenconi A, editor. *PLOS ONE*. 24 de febrero de 2015;10(2):e0118296.
 33. Wiecek E, Tonin FS, Torres-Robles A, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F, Garcia-Cardenas V. Temporal effectiveness of interventions to improve medication adherence: A network meta-analysis. Mathes T, editor. *PLOS ONE*. 12 de marzo de 2019;14(3):e0213432.
 34. Kim Y-Y, Lee J-S, Kang H-J, Park SM. Effect of medication adherence on long-term all-cause-mortality and hospitalization for cardiovascular disease in 65,067 newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Sci Rep*. diciembre de 2018;8(1):12190-7.
 35. Curtis SE, Boye KS, Lage MJ, Garcia-Perez L-E. Medication adherence and improved outcomes among patients with type 2 diabetes. *Am J Manag Care*. 1 de julio de 2017;23(7):e208-14.
 36. Perez-Nieves M, Boye KS, Kiljanski J, Cao D, Lage MJ. Adherence to Basal Insulin Therapy Among People with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study of Costs and Patient Outcomes. *Diabetes Ther*. junio de 2018;9(3):1099-111.
 37. Alfian SD, Sukandar H, Lestari K, Abdulah R. Medication Adherence Contributes to an Improved Quality of Life in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Ther*. diciembre de 2016;7(4):755-64.