

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή: παράγοντες που την επηρεάζουν και κλινικές επιπτώσεις

Κωνσταντίνα Καλαθάκη, Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου

Α' Παθολογικό Τμήμα και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή είναι συχνά ανεπαρκής σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, και αυτό μπορεί να συμβάλει στον ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, στην αύξηση των νοσηλειών και στην ανάπτυξη διαβητικών επιπλοκών. Τα αναφερόμενα ποσοστά συμμόρφωσης στα στην αντιδιαβητική αγωγή ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των μελετών. Πιο εύκολες αγωγές χορήγησης φαρμάκων και εξελίξεις σε σκευάσματα και συσκευές χορήγησης είναι μεταξύ στρατηγικών που φαίνεται να βελτιώνουν την συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή, ειδικά για τις ενέσιμες θεραπείες. Η ευκολία της χορήγησης μία φορά την εβδομάδα έναντι της εφάπαξ ημερησίως σχετίζεται με καλύτερη συμμόρφωση σε μελέτες πραγματικού κόσμου και μπορεί έτσι να οδηγήσει σε βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα στον διαβήτη τύπου 2. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή και τους παράγοντες που την επηρεάζουν.

Λέξεις ευρητηρίου: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, συμμόρφωση, ομοιάζον με γλυκαγόνη πεπτιδιο-1, ινσουλίνη

Κ. Καλαθάκη, Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου. Συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή: παράγοντες που την επηρεάζουν και κλινικές επιπτώσεις. *Επιστημονικά Χρονικά* 2021; 26(3): 396-409

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε παγκόσμιο επίπεδο, εκτιμάται ότι 415 εκατομμύρια ενήλικες ηλικίας 20-79 ετών έχουν σακχαρώδη διαβήτη και ο διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) αντιπροσωπεύει έως και το 90% των περιπτώσεων σε χώρες υψηλού εισοδήματος [1]. Περίπου το 50% των ασθενών με ΣΔτ2 δεν επιτυγχάνουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, γεγονός που συχνά σχετίζεται με την κακή τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής [2,3]. Η μη βέλτιστη συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή

σχετίζεται με αυξημένη νοσοκομειακή περίθαλψη, διαβητικές επιπλοκές και μεγαλύτερη χρήση πόρων υγειονομικής περίθαλψης [4-7]. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή και τους παράγοντες που την επηρεάζουν.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, η συμμόρφωση αναφέρεται «στον βαθμό στον οποίο η συμπεριφορά των ατόμων (συμπεριλαμβανομένης της λήψης φαρμάκων) συμβαδίζει με τις συστάσεις ενός παρόχου υγειονομικής περίθαλψης». Η συμμόρφωση περιλαμβάνει την έναρξη της θεραπείας, την εφαρμογή του θεραπευτικού πλάνου καθώς και τη διακοπή του [8-9]. Παρόλο που δεν υπάρχει επίσημη ομοφωνία ως προς τα ιδανικά επίπεδα συμμόρφωσης, γενικά, ένα ποσοστό της τάξης του 80% θεωρείται ικανοποιητικό για οποιαδήποτε θεραπεία για τον ΣΔτ2 ώστε να είναι αποτελεσματική [10], καθώς συνδέεται με χαμηλό κίνδυνο θνητότητας και νοσηρότητας [11].

Από την άλλη πλευρά, μη συμμόρφωση στη λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή συμβαίνει όταν ένας ασθενής δεν ξεκινάει ή δε συνεχίζει την αγωγή που έχει προταθεί από έναν επαγγελματία υγείας. Η μη συμμόρφωση, επομένως, είναι ένα χαρακτηριστικό της συμπεριφοράς του ασθενούς η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μη επίτευξη των επιθυμητών γλυκαιμικών στόχων που με τη σειρά της, έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής ασθενών με ΣΔτ2 [12]. Η μη συμμόρφωση στην αγωγή με αντιδιαβητικά φάρμακα κυμαίνεται από 53 έως 65% για το πρώτο έτος θεραπείας και είναι ακόμη χαμηλότερη μετά από 2 έτη παρακολούθησης [13]. Σε μια συστηματική ανασκόπηση 27 μελετών ο επιπολασμός της συμμόρφωσης κυμαινόταν μεταξύ 38,5 και 93,1% [14].

Μια μετα-ανάλυση συνέκρινε τα ποσοστά συμμόρφωσης σε διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων σε άτομα με ΣΔτ2 και διαπιστώθηκε ότι η συμμόρφωση στην αγωγή με σουλφονουλουρίες και θειαζολιδινεδιόνες ήταν καλύτερη από ότι στην αγωγή με μετφορμίνη, αλλά χαμηλότερη από ότι στην αγωγή με αναστολείς της διπεπτυλ-πεπτιδάσης 4 [15]. Επίσης, σε μια άλλη μελέτη, όπου περιελάμβανε άτομα που ξεκίνησαν ανάλογα του ομοιάζον με γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1), η συμμόρφωση στα ανάλογα GLP-1 φάνηκε να ποικίλει ανάμεσα στους εκπροσώπους της κατηγορίας: η μέση συμμόρφωση ήταν σημαντικά διαφορετική για τη ντουλαγλουτιδίδη (72%), τη λιραγλουτιδίδη (67%) και την εβδομαδιαία εξενατιδίδη (61%) [16].

Σε μελέτη οι Gordon *et al.*, [17] χρησιμοποιώντας πραγματικά δεδομένα από 33.849 ασθενείς με ΣΔτ2 στο Ηνωμένο Βασίλειο, βρήκαν ότι τα φάρμακα που σχετιζόνταν με λιγότερες υπογλυκαιμίες καθώς και με απώλεια βάρους ήταν αυτά με τη μικρότερη πιθανότητα για μη συμμόρφωση, κάτι το οποίο με τη σειρά του συνδέθηκε με καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο. Οι Edelman και Polonsky έδειξαν ότι η μη συμμόρφωση στη λαμβανόμενη αγωγή ενδέχεται να εξηγεί ένα σημαντικό ποσοστό της διαφοράς που παρατηρείται μεταξύ των μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών και της κθημερινής κλινικής πρακτικής ως προς τη μείωση της HbA1c [18].

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ

Οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στην πτωχή συμμόρφωση αφορούν σε μεγάλο ποσοστό τους ίδιους τους ασθενείς, όπως το γεγονός ότι ξεχνάνε να λάβουν την αγωγή τους ή ότι επιλέγουν συνειδητά να παραλείψουν δόσεις φαρμάκων [19,20]. Επίσης, η συμπεριφορά των ιατρών μπορεί να επηρεάσει τη συμμόρφωση των ασθενών στην αγωγή, όταν συνταγογραφούν περίπλοκα σχήματα [21-23] και δεν εξηγούν επαρκώς τα οφέλη και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της αγωγής, όταν δε λαμβάνουν υπόψιν τον τρόπο ζωής του ασθενούς ή προβλήματα που εγείρονται από το κόστος της αγωγής [19,20]. Μία συστηματική ανασκόπηση 36 μελετών, στην οποία αξιολογήθηκε η συμπεριφορά σε σχέση με τη θεραπεία ανάμεσα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1) και ΣΔτ2, επισήμανε τα ακόλουθα εμπόδια στη συμμόρφωση: πολυπλοκότητα στο θεραπευτικό σχήμα (όπως χορήγηση περισσότερων του ενός αντιδιαβητικών φαρμάκων, ανάγκη διχοτόμησης των δισκίων ή αναρρόφησης δόσεων ινσουλίνης), συχνότητα δόσεων μεγαλύτερη από δύο φορές ημερησίως καθώς και ανεπιθύμητες ενέργειες και ύπαρξη φόβου για αυτές [21].

Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την κακή συμμόρφωση αποτελούν η ηλικία, οι οικονομικές δυσκολίες, η επαγγελματική δραστηριότητα και η έλλειψη οικογενειακής ή κοινωνικής υποστήριξης [24]. Τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης μπορούν επίσης να δημιουργήσουν εμπόδια στην τήρηση του θεραπευτικού πλάνου περιορίζοντας την πρόσβαση σε αυτό, διατηρώντας υψηλό

κόστος αγοράς φαρμάκων ή συμμετοχής σε αυτά, και περιορίζοντας τη λίστα των φαρμάκων που μπορούν να συνταγογραφηθούν [19,20].

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Μελέτες έδειξαν ότι η κακή συμμόρφωση στην από του στόματος αντιδιαβητική αγωγή σχετίζεται με υψηλότερη HbA1c [25,26]. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη, σε 11.272 άτομα και μέση παρακολούθηση 5,4 χρόνια, έδειξε ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος επιδεινώθηκε με την πάροδο του χρόνου στους ασθενείς με χαμηλή συμμόρφωση [27]. Μια άλλη μελέτη, έδειξε ότι η παρουσία καλύτερης συμμόρφωσης στη θεραπεία με ινσουλίνη σε ασθενείς με ΣΔτ2 συσχετίστηκε με μειωμένη εμφάνιση υπογλυκαιμίας [28]. Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ γλυκαιμικού ελέγχου και συμμόρφωσης στη θεραπευτική αγωγή καταδείχθηκε και σε μελέτες που αφορούσαν τις νεότερες αντιδιαβητικές αγωγές και συγκεκριμένα τα ανάλογα GLP-1 [29-36] δείχνοντας ότι η συμμόρφωση στην αγωγή σχετιζόταν με μειωμένη HbA1c.

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Υπάρχουν ενδείξεις από μελέτες παρατήρησης ότι τα ποσοστά ανάπτυξης χρόνιων επιπλοκών, μικροαγγειοπάθειας και μακροαγγειοπάθειας, στο ΣΔτ2 μειώνονται όταν βελτιώνεται η συμμόρφωση [37]. Συγκεκριμένα η υψηλή συμμόρφωση στην

αντιδιαβητική αγωγή συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων [38], ακρωτηριασμών των κάτω άκρων και αμφιβληστροειδοπάθειας, επισκέψεων στα τμήματα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) και νοσηλειών [38]. Μια μετα-ανάλυση [39] 8 μελετών σε σύνολο 318.125 ατόμων, έδειξε ότι τα άτομα με καλή συμμόρφωση είχαν κατά 10% χαμηλότερη συχνότητα νοσηλειών και κατά 28% χαμηλότερα ποσοστά θανάτων από όλες τις αιτίες όταν συγκρίθηκαν με την ομάδα των ατόμων με χαμηλή συμμόρφωση.

Σε μια μελέτη σε ασθενείς με ΣΔτ2 που πραγματοποιήθηκε στην Ταιβάν, η κακή συμμόρφωση στα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Οι ασθενείς με πτωχή συμμόρφωση είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, σε σχέση με εκείνους που ακολούθησαν τη θεραπεία (σχετικός κίνδυνος: 1,11, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,01-1,23), εόρημα που παρέμεινε στατιστικά σημαντικό σε ένα ευρύ φάσμα υποομάδων, συμπεριλαμβανομένων ασθενών χωρίς υπέρταση ή ιστορικό χρόνιας νεφρικής νόσου [40].

Σε μελέτη, που αφορούσε 54.505 ασθενείς μέσης ηλικίας 60 ετών, οι Simpson et al., έδειξαν ότι η καλή συμμόρφωση σχετίστηκε σημαντικά με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης μικροαγγειακής ή μακροαγγειακής διαβητικής επιπλοκής (σχετικός κίνδυνος: 0,96, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,92-1,00, $p=0,05$) [39]. Επίσης, μελέτη των Yeon-Yong Kim et al., σε 65.067 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔτ2, σχετικά

με την επίδραση της συμμόρφωσης στην αγωγή στη θνησιμότητα και στις νοσηλίες για καρδιαγγειακή νόσο, έδειξε ότι η θνησιμότητα ήταν 1,45 φορές περισσότερη στην ομάδα των ασθενών με τη χαμηλότερη συμμόρφωση (<20%), σε σχέση με τους ασθενείς με τη μεγαλύτερη συμμόρφωση ($\geq 80\%$) (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,36-1,54) [41]. Τέλος, η κακή συμμόρφωση στην από του στόματος αντιδιαβητική, αντιπερτασική και υπολιπιδαιμική αγωγή συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, σε μια μελέτη, η οποία περιελάμβανε 11.532 ασθενείς. Συγκεκριμένα, η κακή συμμόρφωση συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για νοσηλεία (σχετικός κίνδυνος: 1,58, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,38-1,81) και θνησιμότητα από όλες τις αιτίες (σχετικός κίνδυνος: 1,81, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,46-2,23, $p<0,001$) [42].

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΩΝ ΠΟΡΩΝ

Αρκετές μελέτες σε ασθενείς με ΣΔτ2 έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ καλής συμμόρφωσης στην αντιδιαβητική αγωγή και μείωσης των ποσοστών νοσοκομειακής περίθαλψης ή επισκέψεων στο ΤΕΠ [43-47]. Επιπλέον, η συμμόρφωση στην τήρηση της αγωγής συσχετίζεται με χαμηλότερο κόστος υγειονομικής περίθαλψης σε ασθενείς με ΣΔτ2 σε μεγάλες αναδρομικές αναλύσεις [46-48]. Μελέτη, στις ΗΠΑ, με ανάλυση δεδομένων από 13.428 ασθενείς με ΣΔτ2 και διάρκεια παρακολούθησης ενός έτους, έδειξε ότι τόσο η συμμόρφωση στη θεραπεία με ινσουλίνη όσο και η χρήση πέννας (αντί φιαλιδίου και

σύριγγας) συσχετίστηκαν με μειωμένα ποσοστά νοσοκομειακής περίθαλψης [43]. Το αποτέλεσμα ήταν πιο έντονο στους ασθενείς που χρησιμοποιούσαν πένα ινσουλίνης και είχαν καλή συμμόρφωση, έναντι εκείνων που χρησιμοποιούσαν φιαλίδια και δεν είχαν καλή συμμόρφωση, με το ποσοστό νοσηλείας να μειώνεται κατά 0,36/ασθενή/έτος ($p < 0,01$). Ο γλυκαιμικός έλεγχος ήταν, επίσης, καλύτερος στους ασθενείς που χρησιμοποιούσαν πένα ινσουλίνης με καλή συμμόρφωση, ενώ το συνολικό κόστος υγειονομικής περίθαλψης δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικό μεταξύ των υπό εξέταση ομάδων [43]. Οι Osborn *et al.*, [49] και οι Di Bonaventura *et al.*, [50] έδειξαν ότι η συμμόρφωση σχετίστηκε με λιγότερες επισκέψεις στα ΤΕΠ καθώς και με λιγότερες επισκέψεις σε ιδιώτες ιατρούς. Οι Wei *et al.*, [51] έδειξαν ότι η συμμόρφωση στη λαμβανόμενη θεραπεία σχετίστηκε με λιγότερες επισκέψεις στα ΤΕΠ και μικρότερο αριθμό νοσηλείων. Οι Hadjiyianni *et al.*, [52] έδειξαν ότι οι μέρες νοσηλείας ήταν μειωμένες για τους ασθενείς που συνέχιζαν τη θεραπεία τους, σε σχέση με αυτούς που τη διέκοιπαν κατά διαστήματα ή τη σταματούσαν, όμως, χωρίς να ισχύει το ίδιο και για τις επισκέψεις εκτός νοσοκομείου.

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Μια συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι τα ποσοστά μη συμμόρφωσης στη θεραπεία με ινσουλίνη κυμαίνονται από 20% [53] έως 38% [54]. Ανάλογα ποσοστά μη συμμόρφωσης στη θεραπεία με ινσουλίνη (23%) σε άτομα με ΣΔτ2 έδειξε η ανάλυση δεδομένων από 6.222 άτομα από τη βάση

δεδομένων των Βετεράνων (Veterans Affairs) [55] ενώ μεγαλύτερο ποσοστό, της τάξης του 29%, βρέθηκε σε μελέτη σε 1.099 άτομα (DARTS/MEMO) [56]. Στην ανάλυση από τη βάση δεδομένων των Βετεράνων, η συμμόρφωση στην ινσουλίνη ήταν παρόμοια είτε αυτή χρησιμοποιούνταν μόνη της, είτε σε συνδυασμό με από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες [55]. Πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη των Peyrot *et al.*, χρησιμοποιώντας δεδομένα από τηλεφωνική έρευνα σε 1.530 άτομα που ελάμβαναν ινσουλίνη (180 άτομα με ΣΔτ1 και 1.530 με ΣΔτ2), έδειξε ότι το 33% των ατόμων ανέφεραν παράλειψη δόσης ινσουλίνης, με μέσο όρο 3,3 ημερών τον τελευταία μήνα. Η μη συμμόρφωση ήταν υψηλότερη στην Ιαπωνία (44%), ακολούθησαν οι ΗΠΑ (42%), το Ηνωμένο Βασίλειο (41%), η Γερμανία (40%), η Κίνα (33%), η Τουρκία (24%), η Ισπανία (23%) και η Γαλλία (19%) [57].

Αν και υπάρχουν πολλές μελέτες για τους παράγοντες που επηρεάζουν στοιχεία της θεραπείας για το ΣΔ γενικά, υπάρχουν λίγες μελέτες για τους παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση των ατόμων με διαβήτη στη θεραπεία με ινσουλίνη. Μία μελέτη που έγινε σε έφηβους με ΣΔτ1, έδειξε ότι ο κυριότερος παράγοντας που ανέφεραν ήταν ότι ξεχνούσαν να κάνουν την ένεση τους και ότι ξεχνούσαν να πάρουν μαζί τους την ινσουλίνη [58]. Οι Polonsky *et al.* έδειξαν ότι το ποσοστό παράλειψης δόσεων ινσουλίνης σε γυναίκες με ΣΔτ1 ήταν 31% και αφορούσε όλο το ηλικιακό φάσμα [59]. Τα άτομα που παρέλειπαν δόσεις είχαν άστατες διατροφικές συνήθειες, συνέδεαν τη χρήση ινσουλίνης με την πρόσληψη βάρους και φοβούνταν την υπογλυκαιμία [59].

Σε μια έρευνα σε 502 άτομα που ελάμβαναν ενέσιμη αγωγή με ινσουλίνη για ΣΔτ1 ή ΣΔτ2, οι Peyrot *et al.*, ανέφεραν ότι το ποσοστό σκόπιμης παράλειψης της ινσουλίνης ήταν >57%, ενώ τακτική παράλειψη αναφέρθηκε σε ποσοστό 20%. Η μη συμμόρφωση στην ινσουλίνη ήταν πιο συχνή μεταξύ ατόμων που δε συμμορφώνονταν και σε άλλες πτυχές της διαχείρισης του διαβήτη. Στους παράγοντες κινδύνου για μη συμμόρφωση περιλαμβάνονταν η νεαρή ηλικία, το χαμηλό εισόδημα και ο αριθμός των ενέσεων/ημέρα. Στην ίδια μελέτη οι ερωτηθέντες ανέφεραν ότι οι ενέσεις ινσουλίνης παρεμπόδιζαν τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και ανέφεραν πόνο ή αίσθημα ντροπής σχετικά με την ένεση, και για το λόγο αυτό παρέλειπαν τη χορήγηση ινσουλίνης [60].

Μια ιδιαίτερα σημαντική καινοτομία, που συνέβαλε στην καλύτερη συμμόρφωση στην ινσουλίνη ήταν η εισαγωγή των πενών ινσουλίνης για τη θεραπευτική διαχείριση του ΣΔ το 1987 [61]. Σε μια μελέτη, σε 1.156 άτομα με ΣΔτ2 στις Η.Π.Α. την περίοδο 2001–2002, μετρήθηκε η συμμόρφωση κατά τη μετάβαση από τη χρήση φιαλιδίου και σύριγγας, στην προγεμισμένη πένα ινσουλίνης. Με το φιαλίδιο και τη σύριγγα, βρέθηκε ότι η συμμόρφωση ήταν 36,1%, ενώ αυξήθηκε στο 54,6% με τα προγεμισμένα στυλό [61]. Σε μια άλλη μελέτη με άτομα με ΣΔτ2, η συμμόρφωση ήταν της τάξης του 59% με τη χρήση φιαλιδίου και σύριγγας, ενώ αυξήθηκε στο 68% με τα προγεμισμένα στυλό ινσουλίνης. Αυτή η αύξηση της συμμόρφωσης συσχετίστηκε με λιγότερες υπογλυκαιμίες, λιγότερες επισκέψεις στα επείγοντα λόγω υπογλυκαιμίας, λιγότερες επισκέψεις στο

ιατρό και χαμηλότερο κόστος που σχετίζεται με την υπογλυκαιμία [61,62]. Επίσης, σε μελέτη που συμμετείχαν 4.088 άτομα με ΣΔτ2 που ξεκίνησαν θεραπεία με ινσουλίνη, η συμμόρφωση ήταν υψηλότερη με τη χρήση του στυλό ινσουλίνης, παρά με το φιαλίδιο/σύριγγα (54,6% έναντι 45,2%, αντίστοιχα) [63], ενώ μια μελέτη που διερεύνησε συγκεκριμένα τη μετάβαση από τη χρήση φιαλιδίου και σύριγγας σε προγεμισμένα στυλό με γλαργινική ινσουλίνη, σε 3.893 άτομα με ΣΔτ2, έδειξε ότι η συμμόρφωση ήταν επίσης υψηλότερη με το στυλό σε σύγκριση με το φιαλίδιο [64] με παρόμοιο γλυκαιμικό έλεγχο και στις δύο ομάδες [64].

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΟΓΑ GLP-1

Είναι γνωστό ότι τα ανάλογα GLP-1 βελτιώνουν το γλυκαιμικό έλεγχο, προάγουν την απώλεια βάρους και έχουν χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας [65]. Καθώς όλοι οι διαθέσιμοι παράγοντες απαιτούν υποδόρια ένεση (όπως και η ινσουλίνη), η συμμόρφωση στην αγωγή με τα ανάλογα GLP-1 φαίνεται να αυξάνεται μέσω απλών δοσολογικών σχημάτων και συσκευών ένεσης. Πράγματι, οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 αποτελούν ένα καλό παράδειγμα του πώς οι τεχνολογικές εξελίξεις μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη συμμόρφωση στα αντιδιαβητικά φάρμακα σε ασθενείς με ΣΔτ2.

Καθώς η κατηγορία των αναλόγων GLP-1 συνεχώς εξελίσσεται, τα σχήματα χορήγησης τους έχουν γίνει πιο εύκολα ως προς τη συχνότητα και τον τρόπο χορήγησής τους. Για παράδειγμα, αρχικά, για την

χορήγηση της εξενατίδης απαιτούνταν δύο ενέσεις την ημέρα. Ωστόσο, η ανάπτυξη σκευάσματος παρατεταμένης αποδέσμευσης έδωσε τη δυνατότητα χορήγησης της εξενατίδης μία φορά την εβδομάδα. Νεότερα ανάλογα GLP-1, όπως η ντουλαγλουτίδη και η αλμπιγλουτίδη, έχουν και αυτά παρατεταμένη διάρκεια δράσης και μπορούν να χορηγούνται μία φορά την εβδομάδα. Η λιραγλουτίδη και η λιξιενατίδη εξακολουθούν να απαιτούν χορήγηση μία φορά την ημέρα.

Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη με την χορήγηση εξενατίδης, η ικανοποίηση από τη θεραπεία (που αξιολογήθηκε με βάση το Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire - status (DTSQ-s) και η ποιότητα ζωής (Impact of Weight on Quality of Life - Lite), βελτιώθηκαν σημαντικά μετά από 30 με 52 εβδομάδες θεραπείας [66]. Σε μια σειρά τυχαίοποιημένων μελετών σε ασθενείς με ΣΔτ2 αναδείχθηκε ότι η εβδομαδιαία ντουλαγλουτίδη σχετιζόταν με μεγαλύτερη ικανοποίηση από τη θεραπεία (αξιολογηθείσα με το DTSQ-s και το DTSQ - change) και αντίληψη της υπογλυκαιμίας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και την εξενατίδη [67]. Παρομοίως, και η λιραγλουτίδη σχετίστηκε με μεγαλύτερη ικανοποίηση (DTSQ-c και DTSQ-s) και μεγαλύτερη μείωση της αντίληψης της υπογλυκαιμίας, σε σχέση με την εξενατίδη [68].

Σε μια μελέτη στις ΗΠΑ, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη προσκόλληση των ασθενών που ελάμβαναν αγωγή με ντουλαγλουτίδη (1 φορά/εβδομάδα) σε σχέση με την λιραγλουτίδη (καθημερινή χορήγηση) και τέλος την εξενατίδη (1 φορά/εβδομάδα).

Συγκεκριμένα, κατά τη μελέτη, το ποσοστό αλλαγής σε άλλη αντιδιαβητική θεραπεία ήταν 11,4% στην ομάδα των ασθενών που ελάμβανε εξενατίδη σε σύγκριση με μόνο 6,6% στην ομάδα των ασθενών που ελάμβανε ντουλαγλουτίδη ($p=0,0001$) [69]. Στην ίδια μελέτη, το ποσοστό συμμόρφωσης στους 6 μήνες (ορίζεται ως η απουσία κενού στην εκτέλεση συνταγογράφησης άνω των 60 ημερών) ήταν 51,6%, 64,4% και 73,8% για την εξενατίδη, τη λιραγλουτίδη και τη ντουλαγλουτίδη αντίστοιχα [69]. Σε μια αναδρομική μελέτη, που χρησιμοποίησε δεδομένα από 3.623 ασθενείς με ΣΔτ2, η λιραγλουτίδη (μία φορά την ημέρα) συσχετίστηκε με σημαντικά καλύτερη συμμόρφωση σε σχέση με την εξενατίδη (δύο φορές την ημέρα) [70].

Σε μία μελέτη βρέθηκε ότι τα τρία πιο σημαντικά χαρακτηριστικά που επηρέαζαν τις προτιμήσεις των ασθενών ήταν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, η αποτελεσματικότητα και η συχνότητα δόσεων, ενώ το μέγεθος της βελόνας, το μέγεθος της συσκευής και ο απαιτούμενος χρόνος προετοιμασίας ήταν λιγότερο σημαντικοί παράγοντες [71]. Η συχνότητα της χορηγούμενης ένεσης (εβδομαδιαία ή καθημερινή) αναγνωρίστηκε ως το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό των αναλόγων GLP-1 σε μια έρευνα για τις προτιμήσεις των ασθενών στην οποία συμμετείχαν 184 ασθενείς με ΣΔτ2 που δεν είχαν λάβει ποτέ ενέσιμη αγωγή. Οι προτιμήσεις για όλα τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά των αναλόγων GLP-1 (όπως ο τύπος της συσκευής χορήγησης) εξαρτιούνταν από τη συχνότητα των ενέσεων [72].

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν, επίσης, τα ευρήματα μιας άλλης μελέτης, στο Ηνωμένο Βασίλειο που περιελάμβανε 243 ασθενείς με ΣΔτ2 που δεν είχαν ξαναλάβει ενέσιμη αγωγή, η οποία σκοπό είχε να εκτιμήσει τις προτιμήσεις για διάφορα χαρακτηριστικά των αναλόγων GLP-1 (συχνότητα δόσεων, μεταβολή στη HbA1c, αλλαγή στο σωματικό βάρος, τύπος συσκευής χορήγησης, συχνότητα ναυτίας, συχνότητα υπογλυκαιμίας). Η μελέτη έδειξε ότι όταν οι διαφορές στην αποτελεσματικότητα ήταν μικρές, ο τρόπος χορήγησης και η συχνότητα χορήγησης ήταν τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά για τους ασθενείς αυτούς. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς προτίμησαν τη ντουλαγλουτίδη σε σχέση με τη λιραγλουτίδη (83,1% έναντι 16,9%, $p < 0,0001$). Τα παραπάνω δεδομένα καταδεικνύουν τη σημασία που δίνουν οι ασθενείς που λαμβάνουν ενέσιμη θεραπεία στη συχνότητα των δόσεων και στο σύστημα χορήγησης [73].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή είναι συχνά ανεπαρκής σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, και αυτό μπορεί να συμβάλει στον ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, στην αύξηση των νοσηλειών και στην ανάπτυξη διαβητικών επιπλοκών. Τα αναφερόμενα ποσοστά συμμόρφωσης στα στην αντιδιαβητική αγωγή ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των μελετών. Πιο εύκολες αγωγές χορήγησης φαρμάκων φαίνεται να βελτιώνουν την συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή, ειδικά για τις ενέσιμες θεραπείες. Συγκεκριμένα, η εβδομαδιαία χορήγηση των νεότερων αντιδιαβητικών παραγόντων σχετίζεται με καλύτερη συμμόρφωση σε μελέτες πραγματικού κόσμου σε άτομα με ΣΔτ2. Αυξάνοντας τα ποσοστά συμμόρφωσης είναι δυνατή η επίτευξη καλύτερου γλυκαιμικού ελέγχου, η μείωση του κινδύνου νοσηλείας και των επιπλοκών του διαβήτη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels: IDF; 2015.
2. Cheung BM, Ong KL, Cherny SS, Sham PC, Tso AW, Lam KS. Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006. *Am J Med.* 2009;122(5):443–453.
3. Guo XH. The value of short-and long-acting glucagon-like peptide-1 agonists in the management of type 2 diabetes mellitus: experience with exenatide. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(1):61–76.
4. Asche C, LaFleur J, Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. *Clin Ther.* 2011;33(1):74–109.
5. 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.* 2010;32(7):1308–1319.

6. Ayyagari R, Wei W, Cheng D, Pan C, Signorovitch J, Wu EQ. Effect of adherence and insulin delivery system on clinical and economic outcomes among patients with type 2 diabetes initiating insulin treatment. *Value Health*. 2015;18(2):198–205.
7. Chang PY, Chien LN, Lin YF, Chiou HY, Chiu WT. Nonadherence of oral antihyperglycemic medication will increase risk of end-stage renal disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(47):e2051.
8. Do You Know the Difference Between These Adherence Measures? [Internet]. *Pharmacy Times*. 2021 Available from: <https://www.pharmacytimes.com/view/do-you-know-the-difference-between-these-adherence-measures>
9. Khunti K, Seidu S, Kunutsor S, Davies M. Association between adherence to pharmacotherapy and outcomes in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2017;40:1588–1595 Bradley C, Eschwge E, de Pablos-Velasco P et al. Predictors of quality of life and other patient-reported outcomes in the PANORAMA multinational study of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:267–276.
10. Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm* 2009;15:728–740
11. Krass I, Schieback P, Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med* 2015;32:725–737.
12. Bradley C, Eschwge E, de Pablos-Velasco P et al. Predictors of quality of life and other patient-reported outcomes in the PANORAMA multinational study of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:267–276.
13. Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm* 2009;15:728–740.
14. Krass I, Schieback P, Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med* 2015;32:725–737.
15. 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 metaanalysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1040–1043.
16. Alatorre C, Fernandez Lando L, Yu M et al. Treatment patterns in patients with type 2 diabetes mellitus treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: higher adherence and persistence with dulaglutide compared with once-weekly exenatide and liraglutide. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:953–961.
17. Gordon J, McEwan P, Idris I, Evans M, Puelles J. Treatment choice, medication adherence and glycemic efficacy in people with type 2 diabetes: a UK clinical practice database study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6(1):e000512.
18. Edelman SV, Polonsky WH. Type 2 diabetes in the real world: the elusive nature of glycemic control. *Diabetes Care* 2017;40:1469–1478.
19. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487–497.

20. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc.* 2011;86(4):304–314.
21. Odegard PS, Capoccia K. Medication taking and diabetes a systematic review of the literature. *Diabetes Educ.* 2007;33(6):1014–1029.
22. Marzec LN, Maddox TM. Medication adherence in patients with diabetes and dyslipidemia: associated factors and strategies for improvement. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15(11):418.
23. Odegard PS, Gray SL. Barriers to medication adherence in poorly controlled diabetes mellitus. *Diabetes Educ.* 2008;34(4):692–697.
24. Tiv M, Viel JF, Mauny F, et al. Medication adherence in type 2 diabetes: the ENTRED study 2007, a French population-based study. *PLoS One.* 2012;7(3):e32412
25. Adams AS, Trinacty CM, Zhang F, et al. Medication adherence and racial differences in A1C control. *Diabetes Care.* 2008;31(5):916–921.
26. Pladevall M, Williams LK, Potts LA, Divine G, Xi H, Lafata JE. Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(12):2800–2805.
27. Egede LE, Gebregziabher M, Echols C, Lynch CP. Longitudinal effects of medication nonadherence on glycemic control. *Ann Pharmacother.* 2014;48(5):562–570.
28. Cobden D, Lee WC, Balu S, Joshi AV, Pashos CL. Health outcomes and economic impact of therapy conversion to a biphasic insulin analog pen among privately insured patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 2007;27(7):948–962.
29. Lin J, Lingohr-Smith M, Fan T. Real-world medication persistence and outcomes associated with basal insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist free-dose combination therapy in patients with type 2 diabetes in the US. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2017;9:19–29.
30. Levin PA, Wei W, Zhou S, Xie L, Baser O. Outcomes and treatment patterns of adding a third agent to 2 OADs in patients with type 2 diabetes. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014;20(5):501–512.
31. Durden E, Lenhart G, Lopez-Gonzalez L, Hammer M, Langer J. Predictors of glycemic control and diabetes-related costs among type 2 diabetes patients initiating therapy with liraglutide in the United States. *J Med Econ.* 2016;19(4):403–413.
32. Buysman EK, Liu F, Hammer M, Langer J. Impact of medication adherence and persistence on clinical and economic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide: a retrospective cohort study. *Adv Ther.* 2015;32(4):341–355.
33. Carls GS, Tuttle E, Tan RD, et al. Understanding the gap between efficacy in randomized controlled trials and effectiveness in real-world use of GLP-1RA and DPP4 therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1469–1478.
34. Buyschaert M, Preumont V, Oriot PR, et al. Oneyear metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with exenatide in routine practice. *Diabetes Metab.* 2010;36(5):381–388.

35. Varanasi A, Chaudhuri A, Dhindsa S, et al. Durability of effects of exenatide treatment on glycemic control, body weight, systolic blood pressure, C-reactive protein, and triglyceride concentrations. *Endocr Pract.* 2011;17(2):192–200.
36. Ivanyi T, Fovenyi J, Faludi P, et al. Long-term effects of adding exenatide to a regimen of metformin and/or sulfonylurea in type 2 diabetes: an uncontrolled, open-label trial in Hungary. *Clin Ther.* 2012;34(6):1301–1313.
37. Park IS, Sohn HS. Effect of medicine adherence on the occurrence of cerebrovascular disorders in diabetes mellitus patients. *Epidemiol Health* 33:e2011 001.
38. 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* 2017; 23:e208–e214.
39. Simpson S., Lin M. and Eurich D., 2016. Medication Adherence Affects Risk of New Diabetes Complications. *Annals of Pharmacotherapy*, 50(9), pp.741-746.
40. Chang PY, Chien LN, Lin YF, Chiou HY, Chiu WT. Nonadherence of oral antihyperglycemic medication will increase risk of end-stage renal disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(47):e2051.
41. Kim Y, Lee J, Kang H, Park S. Effect of medication adherence on long-term all-cause-mortality and hospitalization for cardiovascular disease in 65,067 newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Scientific Reports.* 2018;8(1).
42. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1836–1841.
43. Ayyagari R, Wei W, Cheng D, Pan C, Signorovitch J, Wu EQ. Effect of adherence and insulin delivery system on clinical and economic outcomes among patients with type 2 diabetes initiating insulin treatment. *Value Health.* 2015;18(2):198–205.
44. Boye KS, Garcia-Perez LE, Curtis S, Lage MJ. Association between adherence to glucose-lowering agents and outcomes among patients age > 65 with type 2 diabetes. Poster presented at: 76th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10–14, 2016; New Orleans, LA.
45. Curtis S, Boye KS, Lage MJ, et al. Increased adherence to glucose-lowering agents is associated with improvements in acute care outcomes. Poster presented at: 76th Scientific Session of the American Diabetes Association; June 10–14, 2016; New Orleans, LA.
46. Juarez DT, Tan C, Davis J, Mau M. Factors affecting sustained medication adherence and its impact on healthcare utilization in patients with diabetes. *J Pharm Health Serv Res.* 2013;4(2):89–94.
47. Nguyen H, Cappell K, Nelson J, Chu BC, Johnston S. Retrospective study of the association between adherence to glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy and hospitalization risk and costs. Poster presented at: 76th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10–14, 2016; New Orleans, LA.

48. Buysman EK, Liu F, Hammer M, Langer J. Impact of medication adherence and persistence on clinical and economic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide: a retrospective cohort study. *Adv Ther.* 2015;32(4):341–355.
49. Osborn CY, Gonzalez JS. Measuring insulin adherence among adults with type 2 diabetes. *J Behav Med.* 2016;39(4):633–641.
50. Wei W, Pan C, Xie L, Baser O. Real-world insulin treatment persistence among patients with type 2 diabetes. *Endocr Pract.* 2014;20(1):52–61.
51. Hadjiyianni I, Desai U, Suzuki S, et al. Basal insulin persistence, associated factors, and outcomes after treatment initiation: a retrospective database study among people with type 2 diabetes mellitus in Japan. *Diabetes Ther.* 2017;8(1):149–166.
52. DiBonaventura M, Wintfeld N, Huang J, Goren A. The association between nonadherence and glycated hemoglobin among type 2 diabetes patients using basal insulin analogs. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:873–882.
53. Brown JB, Nichols GS, Glauber HS, Bakst A. Ten-year follow-up of antidiabetic drug use, nonadherence, and mortality in a defined population with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 1999; 21: 1045–1057.
54. Rajagopalan R, Joyce A, Smith D, Ollendorf D, Murray FT. Medication compliance in type 2 diabetes patients: Retrospective data analysis (Abstract). *Value Health.* 2003; 6: 328.
55. Cramer JA, Pugh MJ. The influence of insulin use on glycemic control: How well do adults follow prescriptions for insulin? *Diabetes Care.* 2005; 26: 78–83.
56. Donnelly LA, Morris AD, Evans JM, DARTS/MEMO collaboration. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM.* 2007; 100: 345–350.
57. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med.* 2012; 29: 682–689.
58. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 1836–1841.
59. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer RA et al. Insulin omission in women with IDDM. *Diabetes Care.* 1994; 17: 1178–1185.
60. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Luther LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care.* 2010; 33: 240–245.
61. Lee WC, Balu S, Cobden D, Joshi AV, Pashos CL. Medication adherence and the associated health-economic impact among patients with type 2 diabetes mellitus converting to insulin pen therapy: An analysis of third-party managed care claims data. *Clin Ther.* 2006; 28: 1712– 1725.

62. Cobden D, Lee WC, Balu S, Joshi AV, Pashos CL. Health outcomes and economic impact of therapy conversion to a biphasic insulin analog pen among privately insured patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2007; 27: 948–962.
63. Lee LJ, Li Q, Reynolds MW, Pawaskar MD, Corrigan SM. Comparison of utilization, cost, adherence, and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes initiating rapid-acting insulin analog with prefilled pen versus vial/ syringe. *J Med Econ*. 2011; 14: 75–86.
64. Xie L, Zhou S, Wei W, Gill J, Pan C, Baser O. Does pen help? A real-world outcomes study of switching from vial to disposable pen among insulin glargine-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2013; 15: 230–236.
65. Dalsgaard NB, Brønden A, Vilsbøll T, Knop FK. Cardiovascular safety and benefits of GLP-1 receptor agonists. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(3):351–363.
66. Best J.H., Boye K.S., Rubin R.R., Cao D., Kim T.H., Peyrot M. Improved treatment satisfaction and weight-related quality of life with exenatide once weekly or twice daily. *Diabet. Med*. 2009;26:722–728.
67. Reaney M, Yu M, Lakshmanan M, Pechtner V, van Brunt K. Treatment satisfaction in people with type 2 diabetes mellitus treated with once-weekly dulaglutide: data from the AWARD-1 and AWARD-3 clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(9):896-903.
68. Schmidt W, Christiansen J, Hammer M, Zychma M, Buse J. Patient-reported outcomes are superior in patients with Type 2 diabetes treated with liraglutide as compared with exenatide, when added to metformin, sulphonylurea or both: results from a randomized, open-label study. *Diabetic Medicine*. 2011;28(6):715-723.
69. Alatorre C, Fernandez Lando L, Yu M, Brown K, Montejano L, Juneau P, et al. Treatment patterns in patients with type 2 diabetes mellitus treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: higher adherence and persistence with dulaglutide compared with once-weekly exenatide and liraglutide. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:953–961.
70. Malmenäs M, Bouchard JR, Langer J. Retrospective real-world adherence in patients with type 2 diabetes initiating once-daily liraglutide 1.8 mg or twice-daily exenatide 10 µg. *Clin Ther*. 2013;35(6):795–807.
71. Qin L, Chen S, Flood E, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment attributes important to injection-naïve patients with type 2 diabetes mellitus: a multinational preference study. *Diabetes Ther*. 2017;8(2):321–334.
72. Hauber AB, Nguyen H, Posner J, Ervin C, LaRue S, Kalsekar I. Patient preferences for frequency of glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) injections in the treatment of type 2 diabetes. *Value Health*. 2014;17(3):A255.
73. Gelhorn HL, Poon JL, Davies EW, Paczkowski R, Curtis SE, Boye KS. Evaluating preferences for profiles of GLP-1 receptor agonists among injection-naïve type 2 diabetes patients in the UK. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1611–1622.

REVIEW

Adherence to antihyperglycemic medications: risk factors and clinical consequences

Constantina Kalathaki, Athanasia K. Papazafiropoulou

First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece

ABSTRACT

Adherence to antihyperglycemic medications is often suboptimal in patients with type 2 diabetes, and this can contribute to poor glycemic control, increased hospitalization, and the development of diabetic complications. Reported adherence rates to antihyperglycemics vary widely among studies. More convenient drug-administration regimens and advances in formulations and delivery devices are among strategies shown to improve adherence to antihyperglycemic therapy, especially for injectable therapy. The convenience of once-weekly versus once-daily administration is associated with better adherence in real-world studies and may thus lead to improved clinical outcomes in type 2 diabetes. The purpose of this review is to summarize the existing literature data on adherence to antidiabetic treatment and the factors that affect it.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, adherence, glucagon-like peptide 1, insulin

C. Kalathaki, A.K. Papazafiropoulou. Adherence to antihyperglycemic medications: risk factors and clinical consequences. *Scientific Chronicles* 2021; 26(3): 396-409
