

**ADHERÈNCIA ALS TRACTAMENTS DE LES MALALTIES CRÒNIQUES .  
EL CAS DE LA DIABETIS**

**INDEX**

1. Introducció.
2. Què sabem sobre l'adherència.
3. Adherència i diabetis.
  - 3.1 Adherència al tractament de la diabetis tipus 1.
  - 3.2 Adherència al tractament de la diabetis tipus 2.
  - 3.3 Mètodes per analitzar l'adherència.
4. Missatges fonamentals segons l'OMS.
5. Bibliografia

Margarida Jansà i Morató.  
Unitat de Diabetis. Servei d'Endocrinologia i Nutrició.  
Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques (ICMDiM)  
Hospital Clínic. Villarroel 170 .Barcelona 08036.  
mjansa@clinic.ub.es

## 1. INTRODUCCIÓ.

L'adherència al tractament s'ha estudiat des diferents disciplines científiques perquè té una influència clau en l'efectivitat del tractament. El millor tractament pot perdre la seva eficàcia si el pacient no el segueix adequadament.

Des d'una perspectiva conceptual i operativa existeix confusió amb el terme adherència, compliment, concordança, aliança terapèutica...etc. La majoria de definicions tenen en comú aspectes relacionats amb la responsabilitat del propi pacient i la família en el tractament i la seva col·laboració amb els professionals de la salut.

L'Organització Mundial de la Salut (OMS)<sup>1</sup> fusiona les definicions més utilitzades de Haynes i Road definint l'adherència com: *el grau en que el comportament d'una persona per prendre la medicació, seguir un pla dietètic, i realitzar canvis en l'estil de vida es correspon amb les recomanacions pactades amb un professional de la salut.* Aquesta definició emfatitza la necessitat de diferenciar "adherència" i "compliment". La diferència principal és que l'adherència requereix la conformitat, el pacte amb el pacient respecte a les recomanacions, considerant al pacient com a soci actiu, junt amb els professionals de la salut, referent al tractament i a la comunicació entre ambdós, requisit essencial per una pràctica clínica efectiva.

L'adherència terapèutica afecta al tractament farmacològic com al no farmacològic (alimentació, exercici físic, abstinència tabàquica, tècniques d'automonitorització de la glucèmia capil·lar, la tensió arterial, autocura dels peus...etc). L'adherència<sup>2</sup> és un fenomen que s'ha vingut estudiant des dels anys 40 però han estat els últims 25 anys quan s'ha produït un creixement exponencial principalment associat a l'augment en la prevalença de les malalties cròniques i que els tractaments necessiten més implicació del propi pacient.

Una de les característiques de les malalties cròniques és el rol que tenen els propis pacients en el tractament. Aquesta autoresponsabilitat implica adquirir una sèrie de conductes com prendre la medicació, fer canvis en l'estil de vida, prendre accions preventives, seguiment regular de visites...etc. Els propis pacients i familiars/ cuidadors "han d'aprendre a prendre decisions" i adquirir conductes favorables al millor estat de salut possible. D'aquí la importància de l'educació terapèutica en el tractament de les malalties cròniques<sup>3</sup>.

Les malalties cròniques representaran la primera causa de mortalitat i discapacitat a l'any 2020. En els propers 50 anys, s'estima que el nombre de persones majors de 60 anys es triplicarà i en els països desenvolupats representarà el terç de la població. Associat amb aquest envelliment s'estima que el pressupost de salut s'emportarà el 70%. Buscar estratègies per millorar el maneig de les persones amb malalties cròniques es imperatiu donat l'alta prevalença i els costos associats.<sup>4-5</sup>

## 2. QUÈ SABEM SOBRE L'ADHERÈNCIA ?

La recerca sobre l'adherència al tractament té una tendència exponencial en els últims anys associat a l'augment en la prevalença les malalties cròniques, de forma especial les cardiocirculatories, respiratòries, osteoarticulars, diabetis, obesitat, HIV/SIDA...entre d'altres<sup>6-9</sup>

L'adherència terapèutica en persones amb malalties cròniques es situa entre el 50%-75% als països desenvolupats segons diversos estudis<sup>10-11</sup>. S'estima que la magnitud i repercussió de la manca d'adherència als països subdesenvolupats és encara major donat especialment als menors recursos sanitaris i a la manca d'equitat en l'accés a l'atenció sanitària.

La no adherència al tractament<sup>12-15</sup> està associada amb una major morbiditat i mortalitat, augment de costos directes associats sobretot a les hospitalitzacions per complicacions agudes, costos indirectes relacionats especialment a les baixes laborals i costos intangibles associats a una disminució de la qualitat de vida.

Cal destacar el meta-anàlisi de DiMatteo<sup>11,16</sup> sobre 569 estudis publicats en els últims 50 anys des 1948 fins 1998 (amb exclusió de les malalties psiquiàtriques). Les conclusions varen ser:

- La no adherència està sempre present. Al llarg dels anys s'ha observat una millora essent la taxa mitjana de no adherència un 24,8%.
- Els estudis sobre adherència que utilitzen mesures objectives com són el recompte de píndoles o mesures físiques reporten millors taxes que els que utilitzen mesures indirectes com són els qüestionaris autoreportats. L'adherència als fàrmacs tendeix a ser més alta que l'adherència a l'estil de vida saludable.
- L'adherència varia en funció del tipus de malaltia, essent les més altes a la SIDA (88%) seguit de l'artritis, malalties gastrointestinals, i càncer, essent les més baixes a la diabetis i els trastorns de la son (66%).
- Mentre en la majoria d'estudis la correlació entre adherència i factors sociodemogràfics es estadísticament significativa, aquesta correlació es modesta en magnitud ( $r > 0,15$  en tots els casos).
- Di Matteo emfatitza en la necessitat d'avaluar l'adherència de forma multifactorial i multimètodes, utilitzant com a mínim dos o més mètodes d'avaluació.

Cal esmentar que un 75% d'adherència, per exemple, no significa que els pacients ignoren el 25% de les recomanacions o que el 25% no s'adhereix mai. A més, la interpretació de la no adherència en un context clínic depèn també de la relació entre adherència i resultats. En el cas de la SIDA l'adherència ha de ser molt alta per aconseguir els resultats (model lineal) en canvi l'adherència a l'aspirina per la prevenció de l'infart de miocardi podria ser més baixa i ser igualment efectiva perquè l'aspirina manté la inhibició de l'agregació plaquetària encara que aquesta no es prengués diàriament.

L'OMS<sup>1</sup> en el seu informe estima  $\approx 50\%$ . L'adherència als tractaments de llarga durada Emfatitza en que es tendeix a associar l'adherència amb una responsabilitat i comportament exclusiu del pacient quan hi han prou evidències que l'adherència terapèutica es un fenomen multidimensional determinat per l'acció de cinc conjunts de factors anomenats "dimensions" (Figura1) dels quals els factors relacionats amb el pacient només en són una part. Les cinc dimensions de factors estan relacionades amb :

- **El pacient:** atribucions, creences, religió, motivació confiança, recursos, coneixements i habilitats sobre la malaltia i tractament,..etc.
- **La malaltia/es:** simptomatologia, discapacitat, evolució, complicacions, comorbilitat, depressió..etc.
- **El Tractament/s:** farmacològic, no farmacològic, tècniques d'autocura i automonitorització, complexitat, duració, efectes adversos, canvis freqüents de tractament etc.
- **Els factors sociodemogràfics:** edat, nivell socioeconòmic, educació, suport familiar i comunitari, religió, distància al centre de salut, transport..etc
- **El Sistema de salut i l'equip assistencial:** accés a l'assistència sanitària i medicaments, interrelació pacient/família amb els professionals de la salut, temps i tipus de consulta, educació terapèutica estructurada, adherència dels professionals a les guies clíniques..etc.

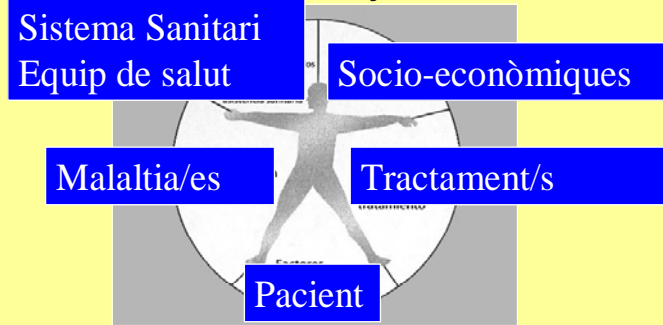
L'OMS indica que l'adherència es un procés dinàmic que s'ha d'avaluar periòdicament perquè els factors que la condicionen es modifiquen amb el temps i els canvis socials. A més recomana intervenir i analitzar l'adherència en les cinc dimensions esmentades: pacient, malaltia, tractament i sociodemogràfics sistema de salut.

La revisió de Haynes publicada a l'any 2002 i actualitzada al 2005<sup>17</sup> amb l'objectiu d'actualitzar l'impacte d'estudis randomitzats que avaluin adherència i resultats al tractament farmacològic (amb un seguiment mínim de 6 mesos i del 80% ) ha demostrat que moltes intervencions són efectives a curt termini, tant sobre l'adherència com sobre els resultats mentre que a llarg termini les intervencions eren més complexes i no tant efectives Cal donar alta prioritat a la recerca d'estratègies innovadores per afavorir l'adherència i els bons resultats dels tractaments a llarg termini

Figura 1. Adherència al tractament

- ≈50% en pacients amb malalties cròniques (països desenvolupats).

---causes multifactorials---



OMS. Adherence to Long-term Therapies.2004.

Diferents organitzacions i autors proposen intervencions multifactorials i nous models d'atenció<sup>18-21</sup> a la cronicitat que emfatitzin de manera especial

- La detecció de les barreres individuals del pacient vers l'adherència<sup>22,23</sup>
- Programes estructurats d'educació terapèutica dirigits a subgrups específics de pacients i familiars, amb inclusió d'estratègies comportamentals, automonitorització i noves tecnologies<sup>24-29</sup>
- Millorar la comunicació pacient- professional de la salut<sup>30-32</sup>.
- Promoure la continuïtat assistencial i la utilització dels recursos de la comunitat<sup>33,34</sup>.
- Detectar i tractar els problemes psico-socials. Especial atenció a la depressió<sup>35-37</sup>
- Unificació de criteris. Treball en equip . Especial atenció al rol de les infermeres i els farmacèutics<sup>38-40</sup>

D'altres autors proposen avaluar noves opcions com:

- La Telemedicina en la seva vessant de "teleassistència"<sup>41-44</sup>
- Les "polypill"<sup>45-47</sup> especialment per l'HIV/SIDA i les malalties cardiovasculars (polipastilla que integri accions hipolipemiant, antihipertensiva i antiagregant plaquetària). El nombre de pastilles i tomes al dia son variables associades a la manca d'adherència. La hipertensió es el principal factor de risc de malaltia coronària i embòlia, essent la manca d'adherència al tractament el principal factor, a tot el mon, de mal control de la hipertensió<sup>48-49</sup>. L'automonitorització, l'educació, el treball en equip i les noves tecnologies entre d'altres s'han demostrat efectives en la millora de l'adherència al tractament de la hipertensió<sup>50-51</sup>.

Relatiu a l'adherència dels professionals de la salut a les guies clíniques, nombrosos estudis han demostrat que es baixa comparada amb les pràctiques assistencials demostrades eficaces<sup>52</sup>. Kravitz<sup>16</sup> proposa que de la mateixa manera que els professionals tenen un rol clau en l'adhència dels pacients , aquests tinguin un rol clau com a agents en la millora de la qualitat assistencial. El pacient informat i participant del procés assistencial pot modificar la conducta del professional cap a una millora dels resultats de salut.

### 3. ADHERÈNCIA I DIABETIS.

Els problemes de l'adherència terapèutica s'observen sempre que es requereix autoadministrar el tractament, independentment del tipus i la gravetat de la malaltia i de l'accessibilitat als recursos de salut<sup>1</sup>.

La diabetis es l'exemple paradigmàtic de tractament autoadministrat complex<sup>53</sup>, farmacològic com prendre pastilles, injeccions d'insulina..., i no farmacològic com seguir dieta, exercici físic, abstinència tabàquica, realitzar glucèmia capil·lar, cetonúria, autocura profilàctica de lesions al peu...etc. A més en molts casos no tant sols han de "prendre o fer" sinó que han de "decidir" quant prendre? o què fer? de manera especial aquelles persones en tractament amb múltiples dosis de insulina i/o infusió subcutània continua d'insulina.

Associat amb aquesta complexitat del tractament, especialment les persones amb diabetis mellitus tipus 1 (DM1), o els seus pares en cas del nen<sup>54</sup>, tenen una gran responsabilitat perquè han de prendre decisions, en temps real, sobre la seva pauta de tractament varies vegades al dia. Es a dir no sols s'hauran d'injectar la insulina ràpida, per exemple abans dels àpats, sinó que han de decidir quina dosi injectar en funció del valor de glucèmia, aport de carbohidrats i previsió d'activitat física. A la vegada han de valorar la tendència dels controls per ajustar la pauta base (autocontrol). D'aquí la importància de l'Educació Terapèutica en el tractament de totes les persones amb diabetis i les seves famílies<sup>55</sup>.

Per altre banda la majoria de les persones amb diabetis estan plurimedicaes, junt amb el tractament de la pròpia diabetis, s'han d'afegir els fàrmacs per la prevenció i/o tractament dels factors de risc cardiovasculars. Els objectius actuals de control de la tensió arterial <130/80mm i colesterol LDL < 100 mg/dl fan que els fàrmacs per la tensió arterial i el colesterol estiguin presents en la majoria de pacients. En pacients amb complicacions cròniques la plurimediació encara es més alta.

El nombre de pastilles i tomes al dia son variables associades amb una pitjor adherència<sup>56</sup>. A més una bona part dels pacients amb diabetis no sols prenen pastilles sinó que s'injecten insulina 3-4 vegades dia, tots han de seguir diàriament no sols una alimentació saludable qualitativament sinó també quantitativament (de manera especial els aliments rics en hidrats de carboni en cada àpat), han de realitzar activitat física regular (3-5 vegades a la setmana), analitzar la glucèmia capil·lar (alguns d'ells 3-4 vegades dia i amb automodificació de dosis en funció del resultat), autocura profilàctica de lesions al peu (pacients amb vasculopatia i/o neuropatia). La freqüència de revisions amb l'equip d'atenció ha de ser regular i freqüent.

Com es pot observar la complexitat del tractament de la diabetis es molt alta. Molts estudis reporten una adherència més baixa al tractament no farmacològic que al farmacològic. Cal considerar que l'estil de vida saludable com la dieta i l'activitat física son recomanables a la majoria de malalties cròniques, la diferencia està en que a la diabetis en son part bàsica del tractament i per exemple el control dietètic s'ha de seguir diàriament i en cada àpat. La complexitat del tractament farmacològic i no farmacològic son variables associades a una pitjor adherència tal com reporten la majoria d'estudis sobre adherència i diabetis. A més la complexitat del tractament i les complicacions simptomàtiques es correlacionen negativament amb la percepció de la qualitat de vida a la diabetis<sup>57</sup>.

L'adherència deficient al tractament de la diabetis dona lloc a sofriment evitable pels pacients i a costos excessius pels sistemes de salut. L'estudi CODE-2<sup>58,59</sup> (Costos de la Diabetis a Europa) va demostrar que només un 28% dels pacients amb diabetis mellitus tipus 2 (DM2) aconseguix un òptim control metabòlic. L'estudi es va realitzar a diferents països europeus amb sistemes de salut que garanteixen l'accés quasi total als medicaments. L'adherència deficient a l'autocontrol i al seguiment mèdic recomanat per diferents societats científiques, es la causa principal, en la gran majoria de pacients de mal control metabòlic, complicacions cròniques i d'altres costos individuals, socials i econòmics associats a la malaltia.

Hoerger<sup>60</sup> publica al 2008 un estudi realitzat als USA per avaluar si el control metabòlic millorava al llarg dels anys, demostrant una millora progressiva, essent el valor predictiu de tenir una HbA1c < 7 % del 55,7% entre els anys 2003-2004.

Cal esmentar que l'estudi CODE-2 va revelar que el cost total de tractar més de 10 milions de pacients amb DM2 en els països estudiats va ser aprox. 29.000 milions d'euros, representant aprox. el 5% de la despesa total de l'atenció per salut en cada país. El cost global per al sistema sanitari per a cada persona amb diabetis es 1,5 vegades superior a la despesa per càpita. A més el cost augmentà entre 2 i 3,5 vegades associat a les complicacions micro i macrovasculars previsible. Els costos per hospitalitzacions que inclouen el tractament de les complicacions cròniques com la cardiopatia isquèmica representen la part més important dels costos directes entre un 30 i un 65% dels costos globals de la malaltia.

Els costos directes de les complicacions atribuïbles al mal control de la diabetis són de 3 a 4 vegades superiors comparats amb els relacionats amb el bon control. Per altre banda els costos indirectes (pèrdues de producció, jubilació anticipada i mort prematura) són aprox. similars als costos directes. Altres estudis han demostrat resultats similars. L'informe de l'OMS<sup>1</sup> sobre adherència i diabetis, bona part plasmat en aquest document de l'ACD, conclou que si els sistemes de salut promoguessin més eficaçment l'adherència a l'autocontrol de la diabetis, els beneficis humans, socials i econòmics serien considerables.

En termes d'adherència a la diabetis, és important avaluar els diferents components del tractament de forma independent (glucèmia capil.lar, administració d'insulina, hipoglucemiants orals, alimentació, activitat física, cura dels peus..) més que avaluar l'adherència global al tractament. Analitzant l'adherència per separat s'ha observat que pot no haver-hi correlació, fet que demostra que l'adherència no es un fet unidimensional. Per tant cal considerar l'adherència a la diabetis segons sigui la DM1 o la DM2 i els diferents aspectes del tractament tant farmacològic com no farmacològic i tècniques d'autocontrol.

### 3.1 Adherència al tractament de la diabetis mellitus tipus 1 (DM1).

- **Glucèmia capil.lar. Autoanàlisi i autocontrol**

L'adherència tant a l'autoanàlisi com a l'autocontrol és molt variable, en general baixa, i no sols associada a l'accés a les tires i al medidor. Karter<sup>61</sup> als USA va demostrar sobre 44.181 pacients una adherència del 40% en DM1 i del 60% en DM2 al al nº de controls recomanats per l'ADA: 3-4x/dia per a DM1 i 1x/dia per a DM2 essent variables independents associades: els anys d'evolució de la diabetis, intensificació del tractament, sexe masculí, edat, etnicitat, baix nivell d'escolaritat, accés a les tires i medidor, ser fumador i consum excessiu d'alcohol.

Toljamo<sup>62</sup> a Finlàndia amb pacients entre 17-65 anys va reportar que només un 20% de pacients seguia autoanàlisi i un 21% autocontrol segons algorismes recomanats. Altres estudis han demostrat que hi ha pacients que anoten resultats falsos, a la baixa, que no es corresponen amb la hemoglobina glicada (àdhuc en embarassades). Amb els medidors actuals es imperatiu valorar la fiabilitat i l'adherència a l'autoanàlisi.

Els conflicte familiar també es una altre variable associada, tal com ha demostrat Hood<sup>63,64</sup> al 2004 i al 2007 utilitzant un qüestionari validat, essent l'adherència del 36% vs 63% (p=0,02) en funció de si el pacient presentes o no conflicte familiar. Wagner<sup>65</sup> va demostrar que el dolor i la invasivitat del sistema son barreres associades a l'adherència a l'autoanàlisi conclouent que els sistemes no invasius poden ser una alternativa en de futur per millorar l'adherència.

L'equip de l'hospital Clínic ha demostrat una adherència baixa tant a l'autoanàlisi com a l'autocontrol en pacients amb DM1 i mal control metabòlic crònic. A la vegada ha demostrat l'impacte dels programes d'educació terapèutica<sup>66-68</sup> en la millora de l'adherència i el control. En el programa dirigit a joves amb DM1 traslladats de Pediatria l'autocontrol (modificació de la pauta base i rectificacions puntuals) era d'un 13% pre programa vs un 48% als 12 mesos post programa (p<0,05). Cal ressaltar la importància de la individualització dels algorismes de modificació de les pautes i la utilització de la llibreta de control (en paper o telemàtica) com a instrument d'aprenentatge i de comunicació entre el professional i persona amb diabetis, on hi conflueixen els coneixements, les habilitats i les actituds d'ambdós.

#### **Administració de la insulina.**

Els resultats son variables, tot i ser millors en general que els altres paràmetres de l'autocontrol. Toljamo va demostrar un 85% d'adherència total a les dosis diàries d'insulina i

un 15% d'adherència quasi diària. Jarosz-Chobot<sup>69</sup> va demostrar en adults una adherència total del 92% front un 58% en nens. Un 25% dels joves ocasionalment no es punxava la insulina segons l'estudi de Weissberg-Benchell<sup>70</sup>. Relatiu a la tècnica el 58% s'administrava dosis errònies associat a problemes tècnics. Les barreres més comunes són por, dolor, por a les hipoglucèmies, tenir que menjar., reaccions locals

Polonsky<sup>71</sup> va demostrar que el 31% de 341 dones entre 13 i 60 anys varen admetre omissió intencional de les dosis de la insulina, essent el 9% per no augmentar de pes. Brayden<sup>72</sup> va demostrar també que el 30% de les adolescents dones ( però cap noi de la mostra) varen admetre subestimar les dosis per controlar el pes. Al 2008 Takii<sup>73</sup> demostra que la manca d'adherència a les punxades d'insulina i la duració de l'omissió en noies amb trastorns de la conducta alimentària es el factor més fortament lligat a l'aparició de retinopatia i nefropatia.

- **Pla d'alimentació.**

Seguiment dietètic també molt variable: 25-30% d'adherència segons els estudis de Carvajal a Cuba<sup>74</sup> i Wing<sup>75</sup> als USA, mentre l'estudi abans esmentat de Toljamo l'adherència global era del 70% ( un 50% dels pacients controlaven tan el tipus com la quantitat dels aliments i un 8% reportava seguiment del tot irregular tant en l'aport com els horaris) Christensen<sup>76</sup> va reportar un 60% d'adherència al nombre d'àpats i horaris , i un 10% de no adherència als intercanvis equivalents. Les estratègies motivacions poden afavorir l'adherència.<sup>77</sup>

Cal contextualitzar aquest resultats amb les recomanacions nutricionals<sup>78</sup> i el propi tractament amb múltiples dosis d'insulina i/o sistemes d'infusió continua d'insulina subcutània ja que permeten més flexibilitat dietètica i una millor adherència com va demostrar l'estudi DAFNE ( Dose Adjusted For Normal Eating)<sup>79</sup> . Promoure la flexibilitat dietètica amb la utilització dels Ratios ( dosis d'insulina /ració de carbohidrats requereix igual als altres apartats del tractament una educació específica<sup>80-84</sup> i per tant una adherència dels professionals a les guies clíniques actuals que promouen la flexibilitat dietètica en el context d'una alimentació equilibrada.

- **Activitat física i altres mesures d'autocura.**

L'estudi de Toljamo també va demostrar que un 35% del pacients amb DM1 seguien exercici de forma diària, un 30% quasi diari i un 10% no en practicava. Relatiu a la cura profilàctica de lesions al peu el mateix estudi va demostrar que el 25% dels participants realitzaven cura profilàctica diària, mentre que un 16% no feia cap tipus de prevenció recomanada.

Segons Vanelli<sup>85</sup> el 60% dels joves amb DM1 practiquen 1 hora diària d'exercici però només un 1/3 ajustaven prèviament la dosi de la insulina i 2/3 prenen suplement de manera regular per evitar la hipoglucèmia. L'adherència a l'adaptació de la insulina i/o dieta front l'exercici programat i no programat respectivament es clau per evitar complicacions agudes associades.

### 3.2 Adherència al tractament de la diabetis mellitus tipus 2 (DM2)

- **Glucèmia capil-lar.**

Karter<sup>61</sup> va demostrar als USA que un 67% de pacients amb DM2 no realitzava la glucèmia capil-lar amb la freqüència indicada.. Harris<sup>86</sup> va demostrar en un estudi longitudinal que el 24% de pacients tractats amb insulina, el 65% amb agents orals i el 80% tractats amb dieta i exercici no realitzaven cap tipus de glucèmia capil-lar. Segons indicacions mèdiques, en realitzaven un 39% dels pacients amb insulina i un 5% dels altres 2 grups. Cal considerar que existeix debat<sup>87</sup> sobre els beneficis de la glucèmia capil-lar en el tractament de la DM2, de manera especial en pacients en tractament dietètic, exercici i antidiabètics orals.

- **Tractament farmacològic.**

L'adherència ala Agents Orals (AO) va ser d'un 75% a l'estudi de Paes<sup>88</sup>, éssent les omissions de dosis la forma més freqüent de no adherència.. Bocuzzi<sup>89</sup> va demostrar resultats similars als USA (70% i 80% ) en pacients amb cobertura total als medicaments. Dailey<sup>90</sup> va estudiar l'adherència a través dels registres farmacèutics de 37,431 pacients amb cobertura sanitària a través de la companyia Medicaid. Els resultats demostraren que els pacients amb DM2 prenen una mitjana de 130 dies a l'any la medicació de forma regular però aquest comportament només el mantenen al cap de l'any un 15% dels pacients. Per contra recentment Grant<sup>91</sup>, publica un estudi realitzat al Massachusetts General Hospital en el que demostra que la mitjana

de pastilles /dia es de  $4,1 \pm 1,9$  i que la mitjana d'adherència als 7 dies/setmana va ser de  $6,7 \pm 1,1$  dies. La depressió es una variable associada a la no adherència. Cramer<sup>92</sup> demostra una adherència als AO entre el 67-85% i la importància dels sistemes de monitorització electrònica per fomentar-la.

Verneire<sup>93</sup> realitza una revisió de 21 treballs en pacients DM2 per avaluar tipus i impacte de les intervencions sobre adherència als fàrmacs: seguiment liderat per infermeres, farmacèutics, ajuda domiciliària, educació, adaptació de les dosis i la freqüència de la medicació. Tots tenien un efecte lleu sobre els resultats. Conclou que es necessiten més estudis per avaluar estratègies específiques per millorar l'adherència farmacològica a la diabetis.

- **Pla d'alimentació.**

Ashobhana<sup>94</sup> va demostrar un 37% d'adherència a la dieta i Schultz<sup>95</sup> als USA un 50% . Anderson<sup>96</sup> també als USA va demostrar un 70% d'adherència a plans d'alimentació rics en hidrats de carboni i fibra. L'adherència pot dependre del objectiu de tractament ( pèrdua de pes, augmentar consum de fibra.etc.). Les barreres estan relacionades amb..manca de coneixements, no saber estimar les quantitats , les equivalències e interpretar les etiquetes nutricionals, factors culturals i ètnics, problemes relacionats amb l'entorn ( lloc de treball..) , manca de recursos econòmics, motivació , baixa autoestima , trastorns de la conducta alimentària, manca d'empatia entre pacient - professional. Golay<sup>97</sup> a Suïssa i Smith<sup>98</sup> als USA demostren que l'educació terapèutica integrant estratègies motivacionals son claus per facilitar una millor adherència a la pèrdua de pes a llarg termini. Cal valorar de manera especial la depressió<sup>99</sup> igual que en l'adherència dels altres paràmetres del tractament

- **Activitat física i altres mesures d'autocura**

A l'estudi de Searle<sup>100</sup> al Canadà realitzat en una mostra aleatòria dels registre provincial de salut, un 37% dels pacients participaven en programes d'activitat física informals i un 7% en programes formals. Schultz<sup>95</sup> va demostrar que només un 26% seguia un programa estructurat d'activitat física. Swift<sup>101</sup> va avaluar l'efecte d'un programa d'entrenament sobre les actituds i l'adherència a l'activitat física tres o més vegades a la setmana, essent del 52%. La consulta específica sobre activitat física utilitzant estratègies motivacionals i l'educació del pacient son efectives per millorar l'adherència a l'activitat física<sup>102,103</sup>

Relatiu a la cura profilàctica de lesions al peu cal destacar la revisió de Valk<sup>104</sup> sobre estudis prospectius i randomitzats que avaluessin l'impacte dels programes educatius per facilitar l'adherència a la profilaxi d'úlceres al peu. Malgrat les limitacions metodològiques dels estudis va demostrar que l'adherència a la cura profilàctica de lesions al peu pot prevenir úlceres i amputacions especialment en pacients d'alt risc.

Al 2007 Odegard<sup>56</sup> publica una revisió d'articles entre els anys 1990 i el 2007 per avaluar les barreres per l'adherència a la medicació i les intervenció més efectives per millorar-la tant a la DM1 com a la DM2, incloent totes les edats, estudis retrospectius , prospectius i diferents sistemes de medicació (mesures autoreportades, recompte de pastilles.etc). Les conclusions varen ser que existeixen múltiples barreres però que el disseny dels estudis es deficitarij per confirmar i resoldre les esmentades barreres. Els educadors en diabetis haurien de detectar les barreres més comunes (complexitat nº de pastilles i tomes al dia, presència de depressió, recordar prendre la medicació i els recanvis) i donar suport específic.

Cal esmentar, per la seva magnitud, els resultats relatius a l'adherència, dins el macro estudi transversal multicèntric i internacional "Diabetes Attitudes Whises and Needs"<sup>105</sup> (DAWN:www.dawn.org) realitzat amb 5.426 pacients adults ( 50% DM1 i 50% DM2), 2.194 metges generalistes, 556 endocrinòlegs i diabetòlegs i 1122 infermeres tant generalistes com especialistes de 13 països participants: Austràlia, Alemanya, Dinamarca, España, Estats Units, França, Gran Bretanya, Holanda, Índia, Japó, Noruega, Polònia i Suècia. Tal com mostra la TAULA 1 l'adherència la tractament de la diabetis no es òptim, confirmant una millor adherència al tractament farmacològic que a la dieta i a l'exercici físic. Els professionals de la salut reportaven millor adherència a les guies clíniques de la DM1 que a laDM2 .



**Taula 1. Adherència a la diabetis segons l'estudi DAWN.**

% Adherència	Persones amb DM1	Persones amb DM2
• Tt <sup>o</sup> farmacològic	83	78
• Dieta	39	37
• Exercici físic	37	35
• Autoanàlisi	70	68
• Visites mèdiques	71	72

A títol de resum podem dir que els problemes d'adherència a la diabetis són molt freqüents i relatius al tractament farmacològic, no farmacològic i tècniques d'autoanàlisi/autocontrol. Aquests problemes són l'expressió de les dificultats per a seguir els tractaments amb eficàcia provada com han demostrat els estudis DCCT<sup>106</sup> i UKPDS<sup>107</sup>.

Com s'ha pogut observar en els diferents apartats analitzats les barreres i les estratègies per millorar l'adherència són pràcticament les mateixes, esmentades anteriorment, pel conjunt de les malalties cròniques, Cal emfatitzar però que la diabetis es una malaltia que requereix adquirir múltiples conductes associades a l'autocontrol, no sols per part del pacient i familiar, sinó també, per part dels professionals de la salut<sup>108-109</sup>. Es necessari un model d'atenció centrat en el pacient perquè fomentar l'autocontrol es una estratègia per millorar l'adherència i els resultats dels tractaments

D'aquí l'especial rellevància d'aplicar nous models d'atenció a la diabetis que fomentin<sup>110-120</sup> el treball en equip, la coordinació entre nivells assistencials, la utilització dels recursos de la comunitat i les associacions de pacients, facilitar l'accés i el seguiment presencial i telemàtic, detectar barreres per l'adherència amb especial atenció a la depressió, promoure programes estructurats d'educació terapèutica integrant estratègies motivacionals, i millorar la comunicació pacient-professional

Segons Delamater<sup>120</sup>, per millorar la comunicació, els professionals de la salut haurien de:

- Facilitar la comunicació bidireccional, el pacte terapèutic. Parlar col.laborativament amb els pacients sobre els objectius i millores en els tractaments.
- Possibilitar el contacte freqüent també telemàtic.
- Utilitzar metodologies que posin al pacient en situació activa com són el "treball de grup" "la tempesta d'idees" "el mètode del cas".
- Pactar gradualment les responsabilitats sobre l'autocontrol utilitzant l'autoanàlisi, l'autocontrol com instruments d'aprenentatge.
- Facilitar informació escrita de resum.
- Organitzar l'assistència facilitant la continuïtat entre nivells assistencials.
- Avaluar els aspectes psicològics i si cal adreçar el pacient als especialistes

La Diabetis Education Study Group (DESG:www.desg.org) recomana als diferents professionals tant de l'assistència primària com de l'especialitzada una formació específica mínima per adquirir aquestes habilitats educatives i de comunicació<sup>121-122</sup>. Altres societats com l'American Diabetes Association<sup>55</sup> (ADA: www.diabetes.org) han elaborat standarts de qualitat sobre els programes educatius. Al nostre mitjà l'Associació Catalana de Diabetis<sup>123</sup> (ACD: www.acdiabetis.org), La Sociedad Española de Diabetes (SED: www.sediabetes.org), La Federación Española de Asociaciones de Educadores en Diabetes (FEAED: www.feaed.org) tenen recomanacions sobre l'educació del pacient, malgrat no disposar d'estandarts de qualitat dels programes.

### 3.3. MÈTODES PER ANALITZAR L'ADHERÈNCIA.

Les diferències entre estudis<sup>124</sup> s'expliquen en gran part per les dificultats en la medició de l'adherència i pels molts factors que la influencien. L'adherència és una conducta de la persona i com a tal es pot ser "adherent", "no adherent" i "parcialment adherent" a una part o a la totalitat del tractament. Tenir una conducta "parcialment adherent" s'ha demostrat molt alta especialment en patologies asimptomàtiques com la DM2, la hipertensió, la dislipèmia...etc, de manera especial durant els caps de setmana i/o les vacances. Per altre banda la no adherència pot ser "intencional" o "no intencional" com per exemple la no adherència intencional a les dosis de la insulina per a controlar de pes, especialment en dones amb DM1 i la no adherència involuntària associada als aspectes cognitius i de memòria especialment en persones d'edat avançada.

No existeix un mètode de medició exacte i els sistemes descrits a la literatura son diversos i poc comparables, de manera especial els adreçats al tractament no farmacològic, essent una limitació important al comparar estudis com bé defenen els autors de les diferents revisions citades anteriorment.

Entre els mètodes per analitzar l'adherència segons els components del tractament estan:

- **Tractament farmacològic.** Es classifica en mètodes directes u objectius, indirectes o subjectius, mètodes per utilitzar en estudis de recerca dels que es poden utilitzar a la pràctica assistencial. (TAULA 2, confeccionada segons informació capítol llibre<sup>124</sup>).
- **Tractament no farmacològic :**
  - *Alimentació:* enquestes dietètiques i registres 24h, equivalències glucídiques, prevenció i tractament de la hiperglucèmia i la hipoglucèmia.
  - *Activitat física :* qüestionaris de freqüència, intensitat, adaptació de la pauta i o alimentació ( pacients amb insulina).
- **Autoanàlisi i autocontrol :**
  - *Entrevista dirigida, qüestionaris, observació, actituds,*
  - *Autoanàlisi de la glucèmia capil·lar.* observació de com el pacient realitza la tècnica, freqüència i fiabilitat dels controls: a través de la llibreta control, memòries dels medidors i programes de gestió de dades.
  - *Autocontrol, Algoritmes de modificació* de la pauta insulínica (en funció de fenòmens repetits i rectificacions puntuals) a través de llibreta control i dels programes de gestió de dades de la glucèmia capil·lar.
- **Cura profilàctica de lesions al peu :** observació de les habilitats.
- **Assistència a les visites programades** amb l'equip de salut i especialistes (registres)

Al nostre medi no hi han mètodes validats les barreres a l'adherència als diferents components de l'autocontrol a la diabetis, de manera similar als desenvolupats a la Clínica Joslin de Boston<sup>125</sup> per a tot tipus de DM o per d'altres autors<sup>126-127</sup> sinó que cada centre ho fa a la seva manera. A rel d'aquest document, una de les opcions a plantejar a l'ACD fóra la tria, traducció i adaptació de qüestionaris validats per mesurar l'adherència a les conductes de l'autocontrol, tant en persones amb DM1 com DM2. D'igual forma instruments per avaluar l'adherència a les estratègies farmacològiques i d'estil de vida per a la prevenció de la diabetis de forma similar als emprats en l'estudi Diabetes Prevention Program (DPP)<sup>128</sup>

Donat que l'adherència al tractament de la diabetis i de la prediabetis, és el determinant bàsic de la seva efectivitat, s'hauria de donar alta prioritat a l'avaluació de la mateixa a la pràctica clínica habitual amb mètodes validats. Fomentar les estratègies de millora i la formació dels professionals, així com, fomentar la recerca de l'adherència en les seves cinc dimensions de factors (pacient, família, malaltia, tractament i sistema de salut) per tal d'innovar estratègies que ajudin als pacients a optimitzar els resultats dels tractaments que tenen eficàcia provada.

**TAULA 2 . Sistemes per mesurar l'adherència als fàrmacs**

METODES DIRECTES Mètodes més objectius utilitzats habitualment en estudis de recerca
<p><b>Registres de Farmàcia.</b> Consisteix en contrastar la medicació prescrita amb la subministrada per la farmàcia durant un període de temps determinat. Cal tenir un sistema de registre farmacèutic centralitzat.</p> <p><b>Recompte de pastilles.</b> A cada visita es fa portar els envasos i es pregunta als pacients per la presa de medicació durant un període determinat. La taxa d'adherència es defineix per <math>[(N^{\circ} \text{ de pastilles dispensades} - N^{\circ} \text{ de pastilles de l'envàs}) / N^{\circ} \text{ de pastilles prescrites}] * 100</math>. Aquest valor reflexa el percentatge de dosis presumiblement preses, malgrat els possibles errors.</p> <p><b>Comptadors de pastilles, inhalacions, blisters. Sistemes de monitorització electrònica tipus MEMS.</b> El MEMS consisteix en la col·locació d'un microprocessador en un contenidor de medicació que té un interruptor que quan s'activa registra el dia i l'hora que s'ha obert per agafar el fàrmac. La taxa d'adherència es defineix per <math>(N^{\circ} \text{ de vegades que s'ha obert els MEMS com a mínim una vegada} / N^{\circ} \text{ de dies de monitorització}) * 100</math>. El dia que el pacient no ha obert com a mínim una vegada al dia el MEMS queda registrat com no adherent aquell dia.</p> <p><b>Índex Biològics.</b> Consisteix en analitzar nivells de fàrmac a la sang, or marcadors biològics. Malgrat l'objectiu de la mesura també poden tenir variables de confusió perquè hi ha diferències individuals amb la forma de absorbir, metabolitzar i excretar un fàrmac. Requereix tècniques analítiques en general molt cares.</p> <p><b>Dosis supervisades.</b> Consisteix en la supervisió del pacient per part d'un familiar o professional. S'utilitza en casos en els que els efectes de la no adherència poden ser greus. Utilitzat en nens/joves amb diabetis, tractaments amb metadona en les desabituacions de narcòtics..etc.</p>
METODES INDIRECTES Mètodes més subjectius utilitzats tant en estudis de recerca com a la pràctica clínica
<p><b>Valoració del professional.</b> Es un mètode fàcil i gens costos econòmicament. Consisteix en preguntar al pacient sobre l'adherència a les diferents parts del tractament. El seu valor augmenta quan es comparteix i contrasta la informació amb els altres membres de l'equip.</p> <p><b>Qüestionaris autoreportats.</b> Són els mètodes més utilitzats per ser simples, poc costosos i efectius en determinar l'adherència a cert fàrmacs. Han mostrat en varis estudis bona correlació amb els comptadors de pastilles. Tot i els biaixos d'aquests mètodes per ser subjectius, la seva fiabilitat augmenta quan el pacient diu que no es pren la medicació, es a dir els qüestionaris autorreportats avaluen millor la no adherència que l'adherència sobreestimada en un 20% aproximadament. El més utilitzats són:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Qüestionari de Morinsky Green.</b><sup>129</sup> Es pregunta al pacient de forma molt integrada a la conversa :1) Oblida alguna vegada prendre la medicació? 2) Oblida alguna vegada prendre la medicació a les hores indicades? 3) Quan es troba bé , alguna vegada, deixa de prendre la medicació? 4) Quan es troba malament deixa de prendre la medicació?.</li> </ul> <p>Es considera no adherent al pacient que contesta SI a alguna de les 4 preguntes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Qüestionari de Haynes Sackett.</b><sup>130</sup> Cal preguntar també de forma molt integrada a la conversa. La majoria de persones tenen problemes per prendre la medicació. Té vostè algun problema. Si contesten SI es pregunta per les pastilles presumiblement preses i les que s'hauria d'haver pres, aplicant la fórmula : Percentatge de compliment (PC) = <math>(n^{\circ} \text{ pastilles presumiblement preses} / n^{\circ} \text{ de pastilles prescrites}) * 100</math> .</li> </ul> <p>Es considera bon complidor la persona que el PC està entre 80-110%.</p> <p><b>Seguiment de visites.</b> El no seguiment de visites regulars és un mètode senzill que es correlaciona amb una baixa adherència al tractament.</p>

## 4. MISSATGES FONAMENTALS SOBRE L'ADHERÈNCIA TERAPÈUTICA SEGONS INFORME DE LA OMS

A títol de resum donat la seva rellevància i aplicabilitat tant a la diabetis com al conjunt de les malalties cròniques es donen a continuació els missatges fonamentals sobre l'adherència terapèutica, segons l'informe de la OMS<sup>1</sup>

**L'adherència deficient al tractament de les malalties cròniques es un problema d'alarmant magnitud.** L'adherència al tractament de les malalties cròniques als països desenvolupats és ≈50%, essent aquestes xifra menor en el països subdesenvolupats. Es innegable que per a molts pacients es difícil seguir les recomanacions del tractament.

**La repercussió de l'adherència terapèutica creix a mida que s'incrementa la carga de les malalties cròniques a nivell mundial.** Les malalties cròniques no transmissibles, els trastorns mentals, el virus de la immunodeficiència adquirida/SIDA i la tuberculosi conjuntament representen el 54% de la càrrega mundial de totes les malalties al 2001 i sobrepassaren el 65% a tot el món a l'any 2020. Els pobres son afectats desproporcionadament.

**Les conseqüències de l'adherència terapèutica deficient als tractaments a llarg termini es tradueixen amb baixos resultats de salut i majors costos sanitaris.** L'adherència deficient als tractaments a llarg termini compromet greument l'efectivitat del tractament, de manera que es un tema fonamental per la salut. Les intervencions encaminades a millorar l'adherència al tractament proporcionaran un considerable rendiment de la inversió mitjançant la prevenció primària (dels factors de risc) i la prevenció secundària dels resultat de salut adversos.

**La millora de l'adherència també augmenta la seguretat dels pacients.** Donat que la major part de l'atenció necessària per als processos crònics es basa en l'autocura/ autocontrol del pacient (que habitualment requereix politeràpies complexes), l'ús de la tecnologia mèdica pel control i canvis en l'estil de vida del pacient, els pacients s'enfronten a varis riscos potencialment letals sinó son recolzats apropiadament pel sistema de salut.

**L'adherència terapèutica es un modificador important de l'efectivitat del sistema de salut.** Els resultats de salut no es poden avaluar amb exactitud si es medeixen predominantment pels indicadors d'utilització de recursos i l'eficàcia de les intervencions. Els resultats de salut de la població, previstos per les dades sobre eficàcia del tractament, no es poden obtenir a menys que la planificació i l'avaluació de projectes es fonamenti en les taxes d'adherència terapèutica.

**Augmentar l'efectivitat de les intervencions sobre adherència terapèutica pot tenir una repercussió molt més gran sobre la salut de la població que qualsevol millora dels tractaments mèdics específics.** Els estudis descobreixen sistemàticament disminució de costos i augments significatius de l'efectivitat de les intervencions de salut atribuïbles a les intervencions de baix cost per millorar l'adherència terapèutica. Sense un sistema que afronti els determinats de l'adherència terapèutica, els avanços en la tecnologia biomèdica no es podrà fer realitat el seu potencial per reduir la càrrega de les malalties cròniques. L'accés als medicaments es necessari, però insuficient en si mateix per tractar eficaçment les malalties.

**Els sistemes de salut han d'evolucionar per afrontar nous reptes.** En els països desenvolupats, el canvi epidemiològic amb la càrrega de la morbiditat que ha passat de les malalties agudes a les cròniques durant els últims cinquanta anys ha determinat que els models d'atenció aguda dels serveis de prestació de salut siguin obsolets per abordar les necessitats de la població. En els països en desenvolupament aquest canvi està passant a més velocitat.

**Els pacients necessiten suport no que se'ls culpabilitzi.** Malgrat les proves que demostren el contrari, segueix havent una tendència a centrar els factors relacionats amb el pacient com a causa dels problemes d'adherència terapèutica i es descuiden relativament els relacionats amb els professionals de la salut i amb el sistema de salut, exercint aquests últims un notable efecte sobre l'adherència terapèutica.

**L'adherència terapèutica està influenciada simultàniament per varis factors.** La capacitat dels pacients per a seguir els plans de tractament d'una forma òptima amb freqüència es veuen compromesos per varies barreres, generalment relacionades amb diferents aspectes del problema. Aquestes són: els factors socials i econòmics, l'equip o sistema d'assistència sanitària, les característiques de la malaltia, els tractaments i els factors relacionats amb el pacient. Per millorar l'adherència dels pacients al tractament es obligat resoldre els problemes relacionats amb cada un d'aquests factors.

**Es necessiten intervencions adaptades als pacients.** No hi ha cap estratègia d'intervenció o conjunt d'estratègies que hagin estat eficaces per a tots els pacients, trastorns i entorns. En conseqüència les intervencions dirigides a l'adherència terapèutica s'han d'adaptar a les exigències particulars relacionades amb la malaltia experimentada pel pacient. Per aconseguir-ho els sistemes i els proveïdors del serveis de salut tenen que comptar amb medis per avaluar amb exactitud no sols l'adherència terapèutica sinó els factors que la influeixen.

**L'adherència terapèutica es un procés dinàmic que s'ha de seguir.** La milloria de l'adherència terapèutica requereix un procés continu i dinàmic. La investigació recent en ciències del comportament ha evidenciat que la població de pacients pot ser segmentada segons el grau de disposició per seguir les recomanacions de salut. La falta de congruència entre la disposició del pacient i els intents del professional en la intervenció significa que, amb freqüència, els tractaments es prescriuen a qui no estan preparat per a seguir-los. Els professionals sanitaris han de poder avaluar la disposició del pacient per a complir, s'ha d'assessorar sobre com fer-ho i seguir el progrés en cada visita.

**Els professionals de la salut s'han de formar en l'adherència terapèutica.** Els proveïdors (es el mateix de prestadors?) de serveis de salut poden tenir una repercussió significativa al avaluar el risc de no adherència e intervenir per a optimitzar l'adherència terapèutica. Per fer d'aquesta pràctica una realitat, els professionals de la salut tenen que tenir accés a un ensinistrament específic en l'atenció a l'adherència, i els sistemes en els quals treballin haurien de dissenyar i donar suport als sistemes de prestació que respectin aquest objectiu. Per tal facultar als professionals de la salut es necessita urgentment una "caixa d'estris d'orientació sobre l'adherència terapèutica" adaptable als diferents entorns socioeconòmics. Tal ensinistrament hauria d'afrontar simultàniament tres temes: els coneixement (informació sobre l'adherència terapèutica), el raonament (el procés clínic de presa de decisions) i l'acció (estris comportamentals per a professionals de la salut).

**La família, la comunitat i les organitzacions de pacients: factors claus per a l'èxit en la millora de l'adherència terapèutica.** Donar atenció efectiva en el processos crònics requereix que el pacient, la família, i la comunitat tinguin un rol actiu. S'ha informat sistemàticament que el suport social, es a dir el suport informal o formal rebut pels pacients de part d'altres membres de la comunitat, es un factor important que influeix sobre els resultats de salut i els comportaments. Existeixen proves substancials que el suport donat pels amics dels propis pacients pot millorar l'adherència terapèutica i reduir la quantitat de temps dedicat pels professionals de la salut a l'atenció dels pacients crònics.

**L'adherència terapèutica requereix un enfocament multidisciplinar.** Per obtenir avanços amb l'adherència es necessari un compromís més fort entre els diferents actors i amb un enfocament multidisciplinar. Això implica l'acció coordinada dels professionals de la salut, els investigadors, els planificadors sanitaris i els que formulen les polítiques de salut.

6. BIBLIOGRAFIA

1. **World Health Organization (WHO).** Adherence to Long-term Therapies. 2004 [http://www.emro.who.int/ncd/Publications/adherence\\_report.pdf](http://www.emro.who.int/ncd/Publications/adherence_report.pdf).
2. **Hayden B. Bosworth, Morris Weinberger, Eugene Z. Oddone.** Introduction.Chap1 in Patient Treatment Adherence. Edited by Bosworth, Oddone & Weinberger. 2006.
3. **World Health Organization.** Optimizing self-management: a new paradigm for chronic diseases.2002. [www.who.info.chronic\\_conditions](http://www.who.info.chronic_conditions).
4. **Davis RM, Wagner EH, Groves T.** Managing chronic disease.BMJ1999; 318 (7191): 1090-1091.
5. **Wagner E H.** Meeting the needs of chronically ill people. BMJ 2001;323 (7319):945-946.
6. **World Health Organization.** Observatory on Health Care on Chronic Conditions. 2006. [www.who.org](http://www.who.org).
7. **World Health Organization (WHO).** Facts related to Chronic Diseases. Global strategy on Diet, Physical activity and Health 2002. [www.who.org](http://www.who.org).
8. **Ministerio de Sanidad y Consumo.** Encuesta Nacional de Salud 2003. [www.msc.es](http://www.msc.es).
9. **Generalitat de Catalunya.** Enquesta de Salut de Catalunya (ESCA 2002). [www.gencat.net](http://www.gencat.net).
10. **Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP.** Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub2
11. **DiMatteo MR.** Variations in Patients' Adherence to Medical Recommendations. *Medical Care* 2004;42(3):200-209.
12. **Scot H Simpson, Dean T Eurich, Sumit R Majumdar, Rajdeep S Padwal, Ross T suyuky, Janice Varney and Jeffrey A Jonhson.** A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333:15-18.
13. **Cleemput I, Kesteloot K.** Economic implications of non compliance in health care. *Lancet* 2002;359 (9324):2129-2130.
14. **Martin T, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J.** Problemas relacionados con la medicación como causa de ingreso hospitalario. *Medicina Clínica* 2002, 118 nº 4:205-210.
15. **Van Houtven CH et al.** Implications of non adherence for Economic Evaluation and Health Policy. Chap.14 in Patient Treatment Adherence. Edited by Bosworth, Oddone & Weinberger. 2006.
16. **Richard L Kravitz MD, MSPH, Joy Melnikow, MD, MPH.** Medical Adherence Research Time for a change in Direction? Editorial. *Medical Care*, 2004; 42 (3) 197-199.
17. **Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S , Garg A, McDonald HP.** Interventions to enhance medication adherence in Chronic medical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Oc 19;(4): CD000011. Update of: *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD000011.
18. **World Health Organization.** Innovative Care for Chronic Conditions: Building Blocks for Action Global Report. 2002. ISBN-13 9789241590174. <http://www.who.int>.
19. **Epping-Jordan JE, Pruitt Sd, Bengoa R, Wagner EH.** Improving the quality of health for chronic conditions. *Qual Saf Health Care*.2004 Aug;13(4):299-305
20. **Edward H Wagner.** High quality care for people with chronic diseases. What patients with chronic conditions really need. *BMJ* 2005 Editorial . 330: 609-610
21. **Kaiser Permanente Medical Care Program.** Institute for Culturally Competent Care. Kaiser Permanente Medical Care Program;2001.
22. **Bayliss EA, Steiner J.F, Fernald D.H, Crane L.A, Main Devora S.** Descripcions of Barriers to Self-Care by Persons with Comorbid Chronic Diseases. *Annals of Family Medicine*.2004;1:15-21.
23. **Dalewitz J, Khan N, Hershey CO.** Barriers to control og blood glucose in diabetes mellitus. *Am J Med Qual.* 2000 Jan-Feb;15(1):16-25
24. **Newman S, Steed L, Mulligan K.** Self-management interventions for chronic illness. Review Article. *Lancet* 2004;364 1523-37.
25. **Barlow J, Wright C, Sheasby J, Turner A, Hainsworth J.** Self management approaches for people with chronic conditions: a review. *Patient Educ Couns* 2002; 48:177-87.
26. **World Health Organization.** Therapeutic Patient Education-Continuing education programmes for health care provides in the field of prevention of chronic diseases, Report of a WHO working group, 1998, 73 p. ISBN:9289012986.
27. **Glasgow RE, Davis CL, Funnell , et al.** Implementing practical interventions to support chronic illness self-management. *Jt Comm J Qual Saf*.2003;29(11)563-574.
28. **Lorig KR, Ritter PL, Laurent DD, Plant K Stewart AL,** Internet-based chronic diseases self-management: a randomised trial. *Med Care*.2006Nov;44(11)961\_3 .
29. **Núñez M, Núñez E, Yoldi C, Quinto L, Hernández MV, Muñoz-Gomez J.** A Therapeutic Education and Functional Readaptation program for Spanish patients with musculoskeletal chronic diseases. *Clin Rheumatol* 2005; 7:1-7.
30. **Bosworth HB, Voils CI,**Theoretical Models to Understand Treatment Adherence.Chap 2 in Patient Treatment Adherence. Edited by Bosworth, Oddone & Weinberger. 2006

31. **Stewar C. Alexander, Betsy Sleath, Carol E. Golin, Carolyn T Kalinowski.** Provider-Patient Communication and Treatment Adherence. Cap 11. Patient Treatment Adherence. Edited by Bosworth, Oddone & Weinberger. 2006.
32. **Bandura A.** Self-efficacy:toward a unifying theory of behavioural change. Psychol Rev.1977;84(2):191-215.
33. **Alice Mammerman, Mansourch Tajik.** Treatment Adherence at the Community level: Moving Toward Mutuality and Participatory Action Cap.13..Patient Treatment Adherence. Edited by Bosworth, Oddone & Weinberger. 2006.
34. **Hernandez C, Casas A, Escarrabill J, Alonso J, Puig-Junoy J, Farrero E, Vilagut G, Collvinent, R. Rodriguez-Roisin B, and Roca J.** Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur.Respir.J. 21 (1):58-67, 2003.
35. **Di Matteo MR.** Social support and patient adherence to medical treatment: a meta-analysis. Health Psychol. 2004 Mar;23(2):207-18.
36. **Kahana S, Drotar D, Frazier T.** Meta-Analysis of Psychological Interventions to Promote Adherence to Treatment in Pediatric Chronic Health Conditions. J Pediatr Psychol. 2008 Jan11 (Enpub ahead of print)
37. **Gonzalez JS, Safren SA, Cagliero E, Wexler DJ, Delahanty L, Wittenberg E, Blais MA, Meigs JB, Grant RW.** Depression, Self-Care, and Medication Adherence in Type 2 Diabetes: Relationships across the full range of symptom severity. Diabetes Care 2007; 30(9) 2222-2227.
38. **Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A.** Effectiveness of interventions by community pharmacists to improve patient adherence to chronic medication: asystematic review. Ann Pharmacother.2005 Feb;39(2):319-28.Epub 2005.Jan4.
39. **Athena Philis-Tsimikas, Chris Walker, Lisa Rivard, Gregory Talavera,et al.** Improvement in Diabetes Care of Underinsured Patients Enrolled in Project Dulce: A community-based, culturally appropriate, nurse case management and peer education diabetes care model. Diabetes Care 27: 110-115
40. **Lindemeyer A, Hearnshaw H, Vermeire E, Van Royen P, Wens J, BiotY.** Interventions to improve adherence to medication in people with diabetes mellitus: a review of the literature on the role of pharmacist.J Clin Pharm Ther.2006Oct;31(5):409-19.
41. **Celette Sugg Skinner, Sarah C. Kobrin, Marci K. Campbell, Lisa Sutherland.** New Thecnologies and their Influence on Existing Interventions Chap 17. Patient Treatment Adherence. Edited by Bosworth, Oddone & Weinberger. 2006.
42. **Caceres C, Gomez E, Garcia F, Chausa P, GuzmanJ, Del Pozo F, Gatell J.** A home integral Telecare System for HIV/AIDS patients.Stud HealthTechnol Inform.2005;114:23-9.
43. **Barlow J, Singh D, Bayer S, Curry R.** A systematic review of the benefits of home telecare for frail elderly people and those with long-term conditions. J Telemed Telecare.2007;13(4):172-9.
44. **Garcia Lizana F, Sarría-Santamanera.** Review. New technologies for chronic disease management and control: a systematic review. J Telemed Telecare. 2007;13(2) :62-8.
45. **Munger MA, Van Tassell BW, LaFleur J.** Medication nonadherence: a unrecognized cardiovascular risk factor. MedGenMed.2007 Sep 19;9(3)58.
46. **Wald NJ, Law MR.** A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ 2003;326:1419.
47. **Fuster V, Sanz G.** A polypill for secondary prevention: time to move from intellectual debate to action. Nat Clin Pract Cardiovaasc Med. 2007 Apr;4 (4):173.
48. **Wise, J.** Polypill holds promise for people with chronic disease. Bulletin of the World Health Organisation. 2005;83 (12)885-887.
49. **Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S.** Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD004804. DOI:0.1002/14651858. CD004804.
50. **Bosworth HB, Olsen MK, Neary A, Orr M, Grubber J, Svetkey L. Et al.** Take Control of Your Blood pressure (TCYB) study: A multifactorial tailored behavioral and educational intervention for achieving blood pressure control. Patient Educ Couns.2007 Dec 28 ( Epub ahead of print).
51. **Green BB, Ralston JD, Fishman PA, Catz SL, Carlson J, Tyll L, et al .** Electronic Communications and Home Blood Pressure Monitoring (e-BP) study: Desing, delivery, and evaluation framework. Contemp Clin Trials.2007 Sep 26 (Epub ahead of print).
52. **Morris Weinberger, Talya Salz.**Physician Adherence to Clinical-Practice Guidlines Chap 12. Patient Treatment Adherence. Edited by Bosworth, Oddone & Weinberger. 2006.
53. **American Diabetes Association.** Standards of Medical Care in Diabetes. 2008. Diabetes Care 2008 31:S12-S54.
54. **American Diabetes Association.** Care of Childrens and Adolescents With Type 1 Diabetes. A statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care.2005; 28 (1): 186-209.
55. **Martha M. Funnell, Tammy L. Brown, Belinda P. Childs, Linda B. Haas, et al.** National Standards for Diabetes Self-Management Education .Diabetes Care 2008 31: S97-S104.
56. **Odegard PS, Capoccia K.** Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. Diabetes Educ 2007 Nov-Dec;33(6)1014-29.

57. **D.J. Wexler, R.W.Grant, E.Wittenberg, J.L.Bosch, E.Cabliero, L.Delahanty, M.A.Bays, J.R.Meigs.** Correlates of Health related quality of life in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006 49:1489-1497.DOI 10.1007/s00125-006-0249-9.
58. **Liebl A. Neissa, Spannheimer A, Wieseler B, Stammer H, Goert A.** Complications, co-morbidity and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus in Germany. Results of CODE-2 Study. *Clinical and Clinical Endocrinology and Diabetes.*2002;110:10-16.
59. **Liebl A, Mata M, Eschwège E;** CODE-2 Advisor Board. Evaluation of risk factors for development of complications in type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002 Jul;45(7):S23-8.EnPub 2002 Jun 19.
60. **Thomas J. Hoerger, Joel E.Segel,Edward W. Gregg, and Jinan B. Saaddine.** Is Glycemic Control Improving in U.S Adults ? *Diabetes Care* 2008; 31:81-86.
61. **AJ Karter, A Ferrara, JA Darbinian, LM Ackerson, and JV Selby.** Self-monitoring of blood glucose: language and financial barriers in a managed care population with diabetes. *Diabetes Care* 23: 477-483.
62. **Toljamo M, Hentinen M.** Adherence to self-care and glycaemic control among people with insulin dependent diabetes mellitus . *Journal of Advanced Nursing* 2001 34:780-786.
63. **Hood KK, Butler D, Anderson BL, Laffel LM.** The Blood Glucose Monitoring Communication questionnaire: an instrument to measure affect specific to blood glucose monitoring. *Diabetes Care* 2004; 27 (11): 2619-2615 .
64. **Hood KK, Butler D, Anderson BL, Laffel LM.** Updated and Revised Diabetes Family Conflict Scale. *Diabetes Care* 2007;30: 1764-1769.
65. **Wagner J, Malchoff C, Abbott G.** Invasiveness as a barrier to self-monitoring of blood glucose in diabetes. *Diabetes Technolo Ther.* 2005; 7(4):612-9.
66. **Conget I, Jansà M, Vidal M, Manzanares JM, Vidal J, Gomis R.** Effects of an individual intensive educational control program for insulin-dependent diabetic subjects with poor metabolic control. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995 Mar;27(3):189-92.
67. **Vidal M, Jansà M, Anguita C, Torres M, Jiménez M, Esmatjes E, Levy I, Conget I.** Impact of a special therapeutic education programme in patients transferred from a paediatric to an adult diabetes unit. *European Diabetes Nursing* 2004. Vol1;1: 23-27.
68. **Jansà M, Vidal M, Viaplana J, Conget I, Levy I, Gomis R, Esmatjes E.** Telecare in a structured therapeutic education programme addressed to patients with type 1 diabetes and poor metabolic control. A random prospective pilot study. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2006 Oct; 74(1):26-32.Epub Apr 18.
69. **Jarosz-Chobot P et al.** Self care of young diabetics in practice. *Medical Science Monitor* 2000,6:129-132.
70. **Weissberg-Benchell J et al.** Adolescent diabetes management and mismanagement.*Diabetes Care* 1995,18:77-82
71. **Polonsky WH et al.** Insulin omission in women with IDDM.*Diabetes Care*1994,17:1178-1185.
72. **Bryden K et al.**Eating habits, body weight and insulin misuse. *Diabetes Care* 1999, 22: 1959-1960.
73. **Takii M, Uchigata Y, Tokunaga S, Amemiya, Kinukawa N, Nozaki T, Iwamoto Y, Kubo C.** The duration of severe insulin omission is the factor most closely associated with the microvascular complications of Type 1 diabetic females with clinical eating disorders.*Int J Eat Disord.* 2007 Dec 19.
74. **Carvajal F et al.** Compliance with diet of 45 children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus. *Revista de la Asociación Americana de Diabetes.*1998 6:84
75. **Wing RR et al.** Behavioral skills in self monitoring of blood glucose: relation chip to accuracy. *Diabetes Care.*1986:9330-333.
76. **Christensen NK et al.** Quantitative assesment of dietary adherence in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care,* 1983,6:245-250.
77. **Gemma Peralta.** La adherencia a la dieta desde el enfoque psicológico. *Actividad Dietética* 2007;36:4-7.
78. **American Diabetes Association.** Nutrition Recomendations and Interventions for Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31: S61-S78.
79. **DAFNE Study Group.** Training flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose ajustement for normal eating (DAFNE) randomised control trial. *BMJ.* 2002. Oct 5; 325 (7367): 746
80. **M. Vidal, M. Jansà.** Entrenamiento del paciente y de la familia en el cálculo de raciones de hidratos de carbono. *Avances en Diabetologia* 2006 ; 22 (4) 262-269.
81. **I. Levy.** Ajuste de las dosis de insulina según el contenido de hidratos de carbono de la ingesta. *Avances en Diabetologia* 2006 ; 22 (4) 269-272.
82. **J. Ampudia.** Beneficios del cálculo de raciones de hidratos de carbono en combinación con la terapia intensiva de insulina. *Avances en Diabetologia* 2006 ; 22 (4) 272-278.
83. **Sämman A, Muhlhauser I, Bender R, Kloos CH, Müller UA.** Glycemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabetologia* 2005 Oct;48(10):1865-70. Epub 2005 aug 18.



84. **Knowles J, Waller H, Eiser C, Heller S, Roberts J, Lewis M et al.** The development of an innovative education curriculum for 11-16 years olds children with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Pediatr Diabetes* 2006 Dec;7(6):322-8.
85. **Vanelli M, Corchia M, Iovane B, Bernardini A, Mele A, Chiari G.** Self monitoring adherence to physical activity in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Biomed* 2006, 77 Suppl 1.47-50.
86. **Harris MI:** Frequency of blood glucose monitoring in relation to glucemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24: 979-982,2001.
87. **Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A et al.** Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007 Jul 21; 335 (7611):132. Epub 2007 Jun 25.
88. **Paes AH, Bakker, Soe Agnie CJ.** Impact of dosage frequency on patients compliance. *Diabetes Care*,1997,20:1512-1517.
89. **Bocuzzi SJ et al.** Utilization of oral hypoglucemic agents in a drug-insured U.S. population. *Diabetes Care*,2001 24:1411-1415.
90. **Dailey G, Kim MS, Lian JF.** Patient compliance and persistence with antihyperglucemic drug regimes: Evaluation of a Medical patient population with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics* 2001, 23:1311-1320.
91. **Richard W. Grant, Nicole G. Devita, Daniel E. Singer, and James B. Meigs.** Polypharmacy and Medication Adherence in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 26: 1408-1412.
92. **Joyce A.Cramer.** A systematic Review of Adherence With Medication for Diabetes. *Diabetes Care* 27:1218-1224
93. **Vermeire E, Wens J, Van Royen P, Biot Y, Hearnshaw H, Lindenmeyer A.** Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review).
94. **Shobhana R et al.** Patient adherence to diabetes treatment. *Journal of the Association of Physicians of India* 1999, 47: 1173-1175.
95. **Schultz J et al.** A comparison of views of individuals with type 2 diabetes mellitus and diabetes educators about barriers to diet and exercise. *Journal of Health Communication*, 2001 &: 99-115.
96. **Anderson JW, Gustafson NJ.** Adherence to high carbohydrate, high fiber diets. *Diabetes Educator*, 1988, 15:429-434.
97. **Golay A.** Dietary and body weight control: therapeutic education, motivational interviewing and cognitive-behavioural approaches for long term weight loss maintenance. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*.2006,11:127-34; discussion 134-7.
98. **Smith DE, Heckemeyer CM, Kratt PP, Mason DA.** Motivational interventions to improve adherence to a behavioural weight control program for older obese women with NIDDM. A pilot Study. *Diabetes Care* 20; 52-54.
99. **Gonzalez J, Safren F, Cagliero E, Wexler D, Delantaty L, et al.** Depression, Self Care and Medication adherence in type 2 diabetes: Relationships across the full range of symptom severity. *Diabetes Care* 2007; 30: 2222-2227.
100. **Searle MS, Ready AE.** Survey of exercise and dietary knowledge and behavior in persons with type II diabetes. *Canadian Journal of Public Health*, 1991,82:344-348.
101. **Swift CS.** Attitudes and beliefs about exercise among persons with non insulin dependent diabetes. *Diabetes Educator*, 1995,21:533-540.
102. **Amati F, Barthassat V, Miganne G, Hausman I, Monnin DG, Costanza MC, Golay A.** Enhancing regular physical activity and relapse prevention through a 1-day therapeutic education workshop. *Patient educ Couns* 2007.Sep 68(1):70-8.
103. **Kirk A, Mutrie N, MacIntyre P, Fisher M.** Increasing Physical activity in People with Type 2 Diabetes *Care* 2003. 26: 1186-1192
104. **Valk GD, Kriegsman DMW, Assendelft WJJ.** Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD001488. DOI: 10.1002/14651858.CD001488.pub2.
105. **Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Snoek FJ, Mathewa DR, Skovlund SE:** Psychological Problems and Barriers to Improved Diabetes Management Results of the Cross National Diabetes, Attitudes Whises and Needs Whises and Needs (DAWN) Study. *Diabet Med* 22:1379-1385,2005.
106. **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT):** The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993. 329: 977-986.
107. **UKPDS Group:** Effect of intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*.1998; 352: 837-853.
108. **Assal JP.** Revisiting the approach to treatment of long-term illness: from the acute to the chronic state. A need for educational and managerial skills for long term follow-up. *Patient Educ Couns.* 1999 Jun ; 37(2):99-111. Review.
109. **Richard Grant, Alyce S. Adams, Connie Mah Trinacty, Fang Zhang et al.** Relationship Between Patient Medication Adherence and Subsequent Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Glycemic Management. *Diabetes Care* 30: 807-812; published online before print as 10.2337/dc06-2170.

110. **Aschner P, La SalleJ, McGill M.** Global Partnership for Effective Diabetes management. The Team Approach to diabetes management: partnering with patients. *Int J Clin Pract Suppl.*2007;157:22-30.
111. **Dalewitz J, KhanN, Hershey CO,** Barriers to control of blood glucose in diabetes mellitus. *Am J Med Qual.* 2000 Jan-Feb; 15(1):16-25.
112. **Chaoyang Li, Earl S. Ford, Tara W. Strine, and Ali H. Mokdad .**Prevalence of Depression Among U.S. Adults With Diabetes: Findings from the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Diabetes Care* 2008 31:105-107.
113. **Elizabeth H.B. Lin, Wayne Katon, Michael Von Korff, Carolyn Rutter,et al.** Relationship of Depression and Diabetes Self-Care, Medication Adherence, and Preventive Care. *Diabetes Care* 27: 2154-2160.
114. **S. Schneider, R. J. Iannotti, T. R. Nansel, D. L. Haynie, B. Simons-Morton, et al.** Identification of Distinct Self-Management Styles of Adolescents With Type 1. *Diabetes Care*, May 1, 2007; 30(5): 1107 - 1112.
115. **Robert Anderson, Martha Funnell, Nugget Burkhart, Mary Lou Guillard et al.** 101 Tips for Behavior Change in Diabetes Education. American Diabetes Association 2002.
116. **B Osterbrink, A Münzinger.** Long-term outcomes after a structured hypertension education programme for patients with diabetes and hypertension. *European Diabetes Nursing.*2005, 2 (2): 51-57.
117. **Sue J Channon, Michelle V. Huws-Thomas, Stephen Rollnick et al.** A Multicenter Randomized Controlled Trial of Motivational Interviewing in Teenagers With Diabetes. *Diabetes Care* 30: 1390-1395.
118. **Daniel Figuerola.** De la comunicació amb els pacients. Col.lecció Parlem-ne. ACV Edicions. 1era edició 1997.
119. **Bob Anderson, Martha Funnell.** The Art of Empowerment. Stories and Strategies for Diabetes Educators 2nd Edition. American Diabetes Association 2000, 2005.
120. **Alan M. Delamater.** Improving patient adherence . *Clinical Diabetes;* 2006;24 (2) 71-76.
121. **Diabetes Education Study Group (DESG).** Basic Curriculum for Health Professionals on Therapeutic Education. DESG. 2001.
122. **DESG Teaching Letters.** Diabetes Education Study Group (DESG) de la European Association for Study of Diabetes (EASD) [www.desg.org](http://www.desg.org)
123. **Associació Catalana de Diabetis (ACD).** Recomanacions Clíniques, Avaluació i Tractament inicial de la diabetes mellitus tipus 1. Educació Terapèutica en el debut i durant el primer any. 1998. [www.acdiabetis.org](http://www.acdiabetis.org).
124. **Bosworth HB.** Medication Treatment Adherence. Chap 6 in Patient Treatment Adherence. Edited by Bosworth, Oddone & Weinberger. 2006.
125. **Katie Weinger, heather Butler, Garry W. Welch, Annette M La Greca.** A psychometric analysis of the Self-Care Inventory-revised with adults. *Diabetes Care* 2005; 28(6):1346-1352.
126. **JA Wagner, RA Schnoll and MT Gipson.** Development of a scale to measure adherence to self-monitoring of blood glucose with latent variable measurement. *Diabetes Care* 21:1046-1051.
127. **Ronald J Lannotti, Tonja R Ransel, Stefan Snheider, Denise L Haynie, et al.** Assesing Regimen Adherence of Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (10) :2263-2267.
128. **Elizabeth A. Walker, Mark Molitch, M. Kaye Kramer, Steven Kahn, Yong Ma, et al.** Diabetes Prevention Program Research Group. Adherence to Preventive Medications: Predictors and outcomes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 29:1997-2002.
129. **Morinsky E , Green LW, Levine DM.** Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Car* 1986;24:67-74.
130. **Haynes R, Taylor DW, Sakett DL.** Can simple clinical measurement detect patient non compliance?. *Hypertension.* 1980;2:759-782.