

PREGUNTA 47:

¿QUE MÉTODO ES MÁS EFECTIVO EN LA MEJORA DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA EN LAS PERSONAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2?

AUTORES

- Flora López Simarro *Centro de atención primaria Martorell. Barcelona*
- Ane Urbina Juez *Unidad de atención primaria Sopela. Bizkaia*

■ Marzo 2021 (Última revisión)

Al analizar la evidencia disponible para recomendar estrategias a fin de mejorar la adherencia a los tratamientos antidiabéticos, persiste la dificultad para definir cuáles han demostrado mayor beneficio, debido a la variabilidad entre los diferentes estudios. En general se trata de estudios con cortos períodos de seguimiento (casi nunca superan los doce meses), con diferentes poblaciones incluidas (población general, personas no adherentes o minorías raciales con riesgo de exclusión) y diferentes grupos de edad (cualquier edad, jóvenes o ancianos). Los métodos utilizados para valorar la adherencia también son diferentes según los estudios, desde la adherencia autoinformada a diferentes métodos para valorar la posesión de medicación o la retirada de farmacia.

Los profesionales que realizan las intervenciones también son diferentes en cada estudio: médicos de atención primaria, médicos hospitalarios, personal de enfermería y educadores en diabetes, apreciándose un aumento considerable de intervenciones realizadas por farmacéuticos.

En los últimos años hay una gran producción científica sobre este tema, habiendo incluido en esta revisión los estudios que tenían como objetivo primario valorar la adherencia terapéutica en diabetes y en patologías crónicas. Mejorar la adherencia no es sinónimo de mejorar los resultados clínicos y con frecuencia estos resultados no aparecen en los estudios. Por otro lado, pocos estudios analizan la eficacia de las intervenciones en función de si la falta de adherencia es intencional o no intencional.

Hay gran variedad de estrategias analizadas para mejorar la adherencia. A continuación se realiza una descripción de las que tienen mayor evidencia.

UTILIZACIÓN DE LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS

Existe un interés creciente desde la anterior revisión en trabajos relacionados con las aplicaciones de las nuevas tecnologías como herramientas para mejorar la adherencia.

Consultas telefónicas

Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) pragmático en el que se realizaban llamadas telefónicas por farmacéuticos a personas con DM2 mal controlada, utilizando entrevista motivacional y decisiones compartidas, no mejoró la adherencia ni el grado de control en el grupo de intervención¹. Otro ECA del mismo autor con pacientes insulinizados con gran riesgo de no ser adherentes, utilizando consultas telefónicas e intervenciones de diferente intensidad, no consiguió mejorar la persistencia².

En cambio en otro estudio realizado también por farmacéuticos en la India, con llamadas telefónicas durante

tres meses y con seguimiento durante nueve meses, la adherencia y la mejora en el autocuidado fueron significativamente más altas en el grupo de intervención en el tercer mes y se mantuvieron en el noveno mes. No hubo diferencias significativas en el control de la HbA_{1c} en ambos grupos, si bien mejoró significativamente en ambos grupos respecto a la situación basal en el tercer mes ($6,97 \pm 1,41$ frente a $7,09 \pm 1,78$), manteniéndose estable en el noveno mes ($6,96 \pm 1,44$ frente a $7,26 \pm 1,85$)³.

Mensajes de texto y aplicaciones móviles

Un ECA en el que se enviaban mensajes de texto individualizados abordando la adherencia y apoyando el autocuidado en personas de minorías raciales y con riesgo de exclusión, mejoró la adherencia a la dieta y a los fármacos durante el período de intervención (doce meses), si bien este efecto no se mantuvo a los 15 meses⁴.

Un estudio realizado por Kassavou et al.⁵ en Reino Unido enviando mensajes de texto y reconocimiento de voz interactiva a personas no adherentes con DM y/o HTA, adaptando la frecuencia de los mensajes a cada paciente durante doce semanas, encontró que tras la intervención mejoraron todos los parámetros que medían adherencia en el grupo de control (días de adherencia, el porcentaje de la misma y la repetición de la prescripción), con una mejora no significativa de la presión arterial (PA) y de la HbA_{1c}. Este estudio además, abordó la falta de adherencia intencional y no intencional.

Diferentes metaanálisis han analizado el impacto en la mejora de la adherencia para DM y otras enfermedades crónicas, con el uso de teléfonos móviles para llamadas, mensajes de texto o utilización de aplicaciones. Algunas de estas aplicaciones incorporan información, recordatorios de la medicación, intercambio de datos, mensaje de retroalimentación, apoyo a la toma de decisiones clínicas, material educativo y recordatorio de citas. Todas las publicaciones señalan beneficios en el uso de estas herramientas⁶⁻¹¹.

Una revisión sistemática que valoró si las aplicaciones para móviles mejoraban la adherencia encontró que en el 58 % (83/143) había recuerdos de la toma de medicación; el 16,8 % (24) revisaban la adherencia a la medicación; el 39,9 % (57) permitían incluir instrucciones sobre la toma de la medicación; el 5,6 % (8) daban información sobre la medicación, y el 4,2 % (6) incluían mensajes motivacionales para mejorar la adherencia. Muchas apps carecen de funciones específicas para mejorar la adherencia y la seguridad del tratamiento. Los autores recomiendan hacer más énfasis en el diseño de apps en diabetes para mejorar las buenas prácticas clínicas¹².

Plataformas e-Salud

Un estudio realizado con personas de pocos recursos y de minorías raciales, analizó las barreras para la adherencia, abordando las más importantes para cada persona mediante mensajes de texto diario, otro nocturno para recordar la toma de la medicación y llamadas semanales con respuesta interactiva, enviados a través de una plataforma de e-Salud, mejoró la adherencia en el grupo de intervención respecto al control y la HbA_{1c} en los pacientes adherentes¹³.

Un ECA realizado en la India con una plataforma e-Salud en la que las personas con diabetes contaban con una aplicación para smartphone y los profesionales con un portal web y una aplicación para teléfonos inteligentes, encontró que los participantes del grupo de intervención tuvieron una mejora significativa en la adherencia a la medicación (39,0 % vs 12,8 %; p: 0,03), mayor frecuencia de monitorización de la glucosa (39,0 % vs 10,3 %; p: 0,01) a los seis meses con un mejor control de la HbA_{1c}¹⁴.

SIMPLIFICACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Clásicamente siempre se ha relacionado la simplificación del tratamiento con la mejora de la adherencia terapéutica.

En el metaanálisis realizado por Anderson et al.¹¹, se informó cómo la simplificación de las dosis mejoraba la adherencia a la medicación, si bien la evidencia era de baja calidad. Resultados similares se encontraron en la revisión de revisiones sistemáticas realizada por Wilhelmsen et al.¹⁵

En un ECA en el que se intensificaba el tratamiento a personas con DM insulinizados previamente con insulina basal, bien añadiendo un arGLP-1 o bolos de insulina rápida, encontró que fueron adherentes (> 80 %): 59,3 % con arGLP-1 vs 35,7 % con bolos de insulina. En el grupo en el que se intensificó con arGLP-1 también se encontraron beneficios clínicos: reducción de la HbA_{1c}, del peso y del riesgo de hipoglucemias, así como una mejora en la calidad de vida¹⁶.

EDUCACIÓN DEL PACIENTE

En un EC realizado en atención primaria en Portugal se analizó el impacto de dar información escrita (tríptico) en la consulta, facilitando la lectura por el paciente o familiar en visitas sucesivas, encontrando una mejora en la adherencia a la medicación en el grupo de intervención (p: 0,034). En el análisis multivariante se encontró mayor beneficio en < 65 años (p: 0,027), con DM de ? 5 años de evolución (p: 0,010), con menos de cuatro años (p: 0,030) y menos de nueve años de escolarización (p: 0,006) y con HbA_{1c} ? 7 % al inicio del estudio. No se encontraron diferencias en el control HbA_{1c}, si bien mejoró el control de la PA¹⁷.

Un ECA realizado en Francia en oficinas de farmacia ofreció un programa educativo sobre dieta, tratamiento farmacológico, conocimiento de la enfermedad y complicaciones durante tres entrevistas de 30 minutos durante un período de seis meses, no encontrando mejoría de la adherencia ni de la HbA_{1c} en el grupo de intervención, probablemente porque todos los pacientes partían de cifras de adherencia muy elevadas¹⁸.

Maruši? et al. realizaron un ECA impartiendo al grupo de intervención educación farmacoterapéutica individual adicional antes del alta hospitalaria con sesiones de 30 minutos en las que un médico informaba sobre cada medicamento recetado (indicaciones de prescripción del medicamento, dosis y tiempo de administración), la importancia de la adherencia, las posibles consecuencias de la falta de adherencia, las posibles reacciones adversas, la prevención y la detección temprana de las mismas y medidas a tomar si aparecen. Se realizaron controles a los 30 días del alta, encontrando que la adherencia fue más alta en el grupo de intervención (89,9 % frente a 67,2 %, p: 0,003), con menos eventos adversos aunque sin significación estadística¹⁹.

En una revisión sistemática que valoró las intervenciones para mejorar la adherencia en personas no adherentes encontró que las intervenciones que incorporaron indicaciones para tomar los fármacos tuvieron el mayor efecto (DME: 0,497 frente a 0,234)²⁰.

En el metaanálisis de Anderson et al.¹¹ encontraron que las intervenciones de educación del paciente son efectivas para mejorar la adherencia entre las personas que toman estatinas, los pacientes con enfermedades crónicas y para pacientes con cualquier tipo de enfermedad.

En una revisión de revisiones sistemáticas se encontró que la educación y el asesoramiento del paciente tuvieron algunos efectos positivos sobre la adherencia a la medicación, encontrando también efectos positivos sobre morbilidad, mortalidad, satisfacción del paciente y la utilización de los servicios sanitarios. Además encontraron que las intervenciones realizadas por personal farmacéutico y de enfermería tuvieron un mejor resultado en la mejora de la adherencia que las intervenciones administradas por médicos generales¹⁵.

En una revisión de la Cochrane²¹ realizada para valorar las intervenciones en personas mayores polimedicadas, que incluía 50 estudios, la evidencia sobre las intervenciones educativas fue de muy baja calidad, lo que significa que no hay certeza del beneficio de estas intervenciones si se realizan solas (cinco estudios) (DME: 0,16; IC del 95 %: -0,12 a 0,43) o si las intervenciones son mixtas, educativas y conductuales (siete estudios) (DME 0,47; IC del 95 %: -0,08 a 1,02) pudiendo tener poca o ninguna repercusión sobre la adherencia a la medicación, evaluada a través de medidas continuas de adherencia.

INTERVENCIONES CONDUCTUALES

En el metaanálisis de Conn et al.²⁰ los componentes de la intervención que requerían que los pacientes hicieran cambios específicos en su comportamiento con indicaciones para tomar los tratamientos, tuvieron mayor tamaño de efecto que los estudios que no lo hicieron (DME: 0,497 frente a 0,234, p: 0,034). Las indicaciones típicas pueden incluir recordatorios de alarma en el teléfono móvil, ubicar los medicamentos en un lugar particular que recuerde la toma de los mismos (mesa de la cocina para tomarlos con las comidas), o colocar recordatorios en lugares estratégicos (nota en el espejo del baño). Las intervenciones centradas en los hábitos y rutinas diarias también fueron eficaces para aumentar la adherencia (DME: 0,574 frente a 0,222, p: 0,007).

En la revisión de la Cochrane²¹, realizada en personas mayores polimedicadas, con evidencia de baja calidad, se sugiere que las intervenciones conductuales solas (RR: 1,22; IC del 95 %: 1,07-1,38; cuatro estudios) y las intervenciones mixtas, conductuales y educativas (RR: 1,22; IC del 95 %: 1,08-1,37; doce estudios) pueden aumentar los porcentajes de personas que se adhieren en comparación con los cuidados habituales. Los tipos de intervenciones conductuales analizados eran: monitorización, simplificación del régimen, motivación de los pacientes, utilización de pastilleros.

En un ECA que incluyó 53.480 pacientes crónicos no adherentes de 18 a 64 años que tomaban más de tres fármacos y seguidos durante doce meses, se aleatorizaron a un grupo control o a diferentes dispositivos recordatorios para mejorar la adherencia: pastillero clásico, tira adhesiva con conmutador sobre el envase del fármaco y envase con tapa con temporizador digital. No hubo diferencias estadísticamente significativas para la adherencia óptima entre el grupo control y cualquiera de los dispositivos. En las comparaciones directas, las probabilidades de una adherencia óptima fueron mayores con un pastillero estándar que con la tira del frasco de pastillas (OR: 1,10; IC del 95 %: 1,00-1,21)²².

La carga que supone a los pacientes ir a la farmacia para conseguir los medicamentos es un factor fundamental para la falta de adherencia. En una revisión sobre el tema, se apreció que probablemente la sincronización en la retirada de los fármacos de la farmacia puede facilitar la adherencia²³.

INTERVENCIONES PSICOLÓGICAS

Un ECA aleatorizado pragmático donde se realizaban llamadas telefónicas por personal farmacéutico a personas con DM2 mal controlada, utilizando entrevista motivacional y decisiones compartidas no mejoró la adherencia ni el grado de control en el grupo de intervención¹.

Un ECA por conglomerados (médicos y personal de enfermería) en 16 CAP con 27 profesionales y 154 pacientes de nuestro país, evaluó la efectividad de la entrevista motivacional para mejorar la adherencia a la medicación en pacientes mayores en tratamiento con polifarmacia. La proporción de sujetos que cambiaron a adherencia en el grupo de intervención fue del 24,3 % vs 16,7 % en el grupo control. En el análisis multivariante las variables relacionadas con la adherencia fueron las siguientes: intervención motivacional (OR: 2,57; IC del 95 %: 1,12-5,90), ser mujer (OR: 0,16; IC del 95 %: 0,05-0,51) y alto nivel educativo (OR: 5,68; IC del 95 %: 1,38-23,41). La NNT de la intervención fue siete (IC del 95 %: 4-20,6)²⁴.

Un metaanálisis valoró el impacto de la entrevista motivacional en adolescentes y adultos jóvenes con patologías crónicas, incluido DM. Abarcó doce estudios, mejorando la adherencia en once y en tres también mejoraba la calidad de vida²⁵.

INTERVENCIONES CON COMPONENTES MÚLTIPLES

Dado que la falta de adherencia es un problema multidimensional, abordar un solo componente o una sola barrera puede no ser eficaz. En cambio, cuando se abordan múltiples componentes los resultados pueden ser más eficaces.

Un ECA pragmático incluyó 4.078 personas con una media de 59,8 años de edad, con dislipemia, HTA o DM mal controlada, realizando atención habitual o una intervención con múltiples componentes (mensajes de texto, pastilleros e informes de progreso enviados por correo). La intervención la realizaron farmacéuticos clínicos con entrevistas realizadas por teléfono y adaptándose a las barreras individuales y al nivel de activación de los pacientes. La intervención tuvo una mejora en la adherencia del 4,7 % (IC del 95 %, 3,0 %-6,4 %) frente a la atención habitual. Los participantes del grupo de intervención tenían significativamente menos probabilidades de acudir a urgencias (OR: 0,62; IC del 95 %: 0,45-0,85), si bien, no mejoraron el control, las hospitalizaciones, ni las consultas ambulatorias. Al analizar la adherencia por familias de fármacos, la intervención mejoró para hipolipemiantes y antihipertensivos, pero no para hipoglucemiantes²⁶.

LIMITACIONES

La adherencia terapéutica, al igual que otros comportamientos de salud, es dinámica, con una proporción considerable de pacientes previamente no adherentes que demuestran períodos de adherencia y viceversa y esto no se tiene en cuenta en los estudios.

Otra área que no se ha investigado adecuadamente es identificar qué intervenciones son más efectivas cuando la falta de adherencia es intencional o no intencional. Las investigaciones que comparen directamente las intervenciones centradas en la conducta con las intervenciones centradas en la cognición aclararán hasta qué punto cada componente contribuye a cambiar las conductas de adherencia.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Nivel de evidencia	
1++	Mensajes de texto y aplicaciones móviles mejoran la adherencia en personas no adherentes.
1++	La utilización de mensajes de texto, llamadas y aplicaciones móviles mejoran significativamente la adherencia.
1++	Plataformas e-Salud mejoran la adherencia y la HbA1c.
1++	En personas mayores polimedicadas las intervenciones conductuales (monitorización, simplificación del tratamiento, motivación de los pacientes y utilización de pastilleros) y conductuales-educativas han demostrado mejorar la adherencia.
1++	La entrevista motivacional impartida por médicos y personal de enfermería en personas mayores con polifarmacia mejora la adherencia.

1++	Las intervenciones con múltiples componentes (mensajes de texto, pastilleros e informes de progreso enviados por correo) realizada por farmacéuticos clínicos a través de entrevistas telefónicas y adaptadas a las barreras individuales y al nivel de activación de los pacientes, mejoran la adherencia y disminuyen las visitas a urgencias.
1+	Las llamadas telefónicas de personal farmacéutico utilizando la entrevista motivacional y las decisiones compartidas no mejoraron la adherencia a los fármacos orales
1+	Las llamadas telefónicas realizadas por farmacéuticos durante tres meses para mejorar la adherencia y el autocuidado fueron eficaces y se mantuvieron beneficios durante nueve meses.
1+	Mensajes de texto y aplicaciones móviles mejoran la adherencia en minorías raciales y con riesgo de exclusión.
1+	La simplificación de los tratamientos mejora la adherencia.
1+	La intensificación del tratamiento insulínicos con arGLP-1 mejora la adherencia y añade beneficios clínicos.
1+	El programa educativo impartido en farmacias a personas adherentes no mejoraba la adherencia.
1+	Dar información al alta hospitalaria sobre los fármacos prescritos, los posibles efectos adversos y la importancia de la adherencia, mejora la misma.
1+	La educación y el asesoramiento del paciente mejoran la adherencia y los beneficios clínicos.
1+	Las intervenciones que incorporan cambios en los hábitos de los pacientes para tomar los fármacos (alarma en el teléfono móvil, poner los fármacos en lugares que recuerden la toma de los mismos o colocar recordatorios en lugares estratégicos) y en las rutinas diarias han demostrado mejorar la adherencia.
1+	La entrevista motivacional que incorporó decisiones compartidas realizadas por personal farmacéutico no mejoró la adherencia.
1+	La entrevista motivacional en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedades crónicas mejora la adherencia y la calidad de vida.
1-	Las llamadas telefónicas realizadas por personal farmacéutico en pacientes no adherentes insulinizados no mejoró la persistencia.
1-	Plataformas e-Salud mejoran la adherencia en personas con poco recursos y minorías raciales.
1-	Dar información escrita en la consulta (tríptico) mejora la adherencia en menores de 65 años, con menos de cinco años de evolución y bajo nivel educativo.
1-	Sincronizar la retirada de fármacos de la farmacia puede mejorar la adherencia.
2-	La evidencia de que las intervenciones educativas y educativas-conductuales en personas mayores polimedicadas no aportan certeza del beneficio.

Grado de recomendación

A	Se aconseja la utilización de mensajes de texto, aplicaciones móviles y plataformas de e-Salud para mejorar la adherencia de los pacientes, especialmente en minorías étnicas y en pacientes no adherentes.
A	La educación y el asesoramiento del paciente mejoran la adherencia y aporta beneficios clínicos.
A	La simplificación de los tratamientos mejora la adherencia.
A	La intensificación del tratamiento insulínico con arGLP-1 mejora la adherencia y añade beneficios clínicos.
A	Se aconseja dar información al alta hospitalaria sobre los fármacos prescritos, los posibles efectos adversos y la importancia de la adherencia.
A	Se recomienda realizar intervenciones que promuevan cambios en los hábitos y rutinas diarias de los pacientes para tomar los fármacos (alarma en el teléfono móvil, poner los fármacos en lugares que recuerden la toma o recordatorios en lugares estratégicos) ya que mejoran la adherencia.
A	Se aconseja entrevista motivacional en personas con polifarmacia, especialmente jóvenes con patología crónica, para mejorar la adherencia.
A	Se recomienda realizar intervenciones con múltiples componentes adaptadas a cada paciente (mensajes de texto, pastilleros e informes de progreso enviados por correo) para mejorar la adherencia y disminuir las visitas a urgencias.
B	Es recomendable dar información escrita en la consulta (tríptico), mejora la adherencia en menores de 65 años, con menos de cinco años de evolución y bajo nivel educativo.
B	Se aconseja en personas mayores polimedicadas las intervenciones conductuales (monitorización, simplificación del tratamiento, motivación de los pacientes y utilización de pastilleros) y conductuales-educativas, ya que han demostrado mejorar la adherencia.
B	Es recomendable sincronizar la retirada de fármacos en la farmacia comunitaria para mejorar la adherencia.

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Pub Med o Ovid)	("Medication Adherence"[MeSH]) AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[MeSH] OR "Chronic Disease"[MeSH]	Enero 2016-diciembre 2020
Cochrane Library	Medication adherence; medication taking ability; diabetes mellitus	Enero 2016-diciembre 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Lauffenburger JC, Ghazinouri R, Jan S, Makanji S, Ferro CA, Lewey J, et al. Impact of a novel pharmacist-delivered behavioral intervention for patients with poorly-controlled diabetes: The ENhancing outcomes through Goal Assessment and Generating Engagement in Diabetes Mellitus (ENGAGE-DM) pragmatic randomized trial. PLoS One. 2019 Apr 2;14(4):e0214754.

2. Lauffenburger JC, Lewey J, Jan S, Makanji S, Ferro CA, Krumme AA, et al. Effectiveness of Targeted Insulin-Adherence Interventions for Glycemic Control Using Predictive Analytics Among Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2019 Mar 1;2(3):e190657. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0657. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2019 Jul 3;2(7):e198448.
3. Sarayani A, Mashayekhi M, Nosrati M, Jahangard-Rafsanjani Z, Javadi M, Saadat N, et al. Efficacy of a telephone-based intervention among patients with type-2 diabetes; a randomized controlled trial in pharmacy practice. *Int J Clin Pharm*. 2018 Apr;40(2):345-353.
4. Nelson LA, Greevy RA, Spieker A, Wallston KA, Elasy TA, Kripalani S, et al. Effects of a Tailored Text Messaging Intervention Among Diverse Adults With Type 2 Diabetes: Evidence From the 15-Month REACH Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2021 Jan;44(1):26-34.
5. Kassavou A, Mirzaei V, Brimicombe J, Edwards S, Massou E, Prevost AT, et al. Tailored Text and Voice Messaging Intervention to Improve Medication Adherence in Patients With Either or Both Hypertension and Type 2 Diabetes in a UK Primary Care Setting: Feasibility Randomized Controlled Trial of Clinical Effectiveness. *J Med Internet Res* 2020 May 19;22(5):e16629.
6. Pouls BPH, Vriezokolk JE, Bekker CL, Linn AJ, van Onzenoort HAW, Vervloet M, et al. Effect of Interactive eHealth Interventions on Improving Medication Adherence in Adults With Long-Term Medication: Systematic Review. *J Med Internet Res* 2021 Jan 8;23(1):e18901.
7. Peng Y, Wang H, Fang Q, Xie L, Shu L, Sun W, et al. Effectiveness of Mobile Applications on Medication Adherence in Adults with Chronic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020 Apr;26(4):550-561.
8. Armitage LC, Kassavou A, Sutton S. Do mobile device apps designed to support medication adherence demonstrate efficacy? A systematic review of randomised controlled trials, with meta-analysis. *BMJ Open*. 2020 Jan 30;10(1):e032045.
9. Thakkar J, Kurup R, Laba TL, Santo K, Thiagalingam A, Rodgers A, et al. Mobile Telephone Text Messaging for Medication Adherence in Chronic Disease: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016 Mar;176(3):340-9.
10. Yasmin F, Banu B, Zakir SM, Sauerborn R, Ali L, Souares A. Positive influence of short message service and voice call interventions on adherence and health outcomes in case of chronic disease care: a systematic review. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2016 Apr 22;16:46.
11. Anderson LJ, Nuckols TK, Coles C, Le MM, Schnipper JL, Shane R, et al; Members of the PHARM-DC Group. A systematic overview of systematic reviews evaluating medication adherence interventions. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 Jan 8;77(2):138-147.
12. Huang Z, Lum E, Jimenez G, Semwal M, Sloot P, Car J. Medication management support in diabetes: a systematic assessment of diabetes self-management apps. *BMC Med* 2019 Jul 17;17(1):127.
13. Mayberry LS, Mulvaney SA, Johnson KB, Osborn CY. The MESSAGING for Diabetes Intervention Reduced Barriers to Medication Adherence Among Low-Income, Diverse Adults With Type 2. *J Diabetes Sci Technol* 2017 Jan;11(1):92-99.
14. Kleinman NJ, Shah A, Shah S, Phatak S, Viswanathan V. Improved Medication Adherence and Frequency of Blood Glucose Self-Testing Using an m-Health Platform Versus Usual Care in a Multisite Randomized Clinical Trial Among People with Type 2 Diabetes in India. *Telemed J E Health*. 2017 Sep;23(9):733-740.
15. Wilhelmsen NC, Eriksson T. Medication adherence interventions and outcomes: an overview of systematic reviews. *Eur J Hosp Pharm* 2019 Jul;26(4):187-192.
16. Patel S, Abreu M, Tumyan A, Adams-Huet B, Li X, Lingvay I. Effect of medication adherence on clinical outcomes in type 2 diabetes: analysis of the SIMPLE study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019 Nov 18;7(1):e000761.
17. Caetano IRCES, Santiago LM, Marques M. Impact of written information on control and adherence in type 2 diabetes. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2018 Feb;64(2):140-147.
18. Michiels Y, Bugnon O, Chicoye A, Dejager S, Moisan C, Allaert FA, et al. Impact of a Community Pharmacist-Delivered Information Program on the Follow-up of Type-2 Diabetic Patients: A Cluster Randomized Controlled Study. *Adv Ther*. 2019 Jun;36(6):1291-1303.

19. Maruši? S, Meliš P, Lucijani? M, Grgurevi? I, Tur?i? P, Neto PRO, et al. Impact of pharmacotherapeutic education on medication adherence and adverse outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective, randomized study. *Croat Med J*. 2018 Dec 31;59(6):290-297.
20. Conn VS, Ruppap TM, Enriquez M, Cooper P. Medication adherence interventions that target subjects with adherence problems: Systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm*. 2016 Mar-Apr;12(2):218-46.
21. Cross AJ, Elliott RA, Petrie K, Kuruvilla L, George J. Interventions for improving medication-taking ability and adherence in older adults prescribed multiple medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 8;5(5):CD012419.
22. Choudhry NK, Krumme AA, Ercole PM, Girdish C, Tong AY, Khan NF, et al. Effect of Reminder Devices on Medication Adherence: The REMIND Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017 May 1;177(5):624-631.
23. Krumme AA, Isaman DL, Stolpe SF, Dougherty S, Choudhry NK. Prevalence, effectiveness, and characteristics of pharmacy-based medication synchronization programs. *Am J Manag Care*. 2016 Mar;22(3):179-86.
24. Moral RR, Torres LA, Ortega LP, Larumbe MC, Villalobos AR, García JA, et al; Collaborative Group ATEM-AP Study. Effectiveness of motivational interviewing to improve therapeutic adherence in patients over 65 years old with chronic diseases: A cluster randomized clinical trial in primary care. *Patient Educ Couns* 2015 Aug;98(8):977-83.
25. Schaefer MR, Kavookjian J. The impact of motivational interviewing on adherence and symptom severity in adolescents and young adults with chronic illness: A systematic review. *Patient Educ Couns* 2017 Dec;100(12):2190-2199.
26. Choudhry NK, Isaac T, Lauffenburger JC, Gopalakrishnan C, Lee M, Vachon A, et al. Effect of a Remotely Delivered Tailored Multicomponent Approach to Enhance Medication Taking for Patients With Hyperlipidemia, Hypertension, and Diabetes: The STIC2IT Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018 Sep 1;178(9):1182-1189.