



¿Qué valoración hacen los pacientes del tratamiento con liraglutida?

Ricardo Gómez-Huelgas^{a,*} y Francisco J. Tinahones^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen de la Victoria, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

PALABRAS CLAVE

Liraglutida;
Calidad de vida

Resumen El aumento de la incidencia de la diabetes mellitus y su enorme impacto sanitario, social y económico, hacen de esta enfermedad crónica un importante problema de salud pública. Una de las principales barreras para alcanzar el control glucémico adecuado es la falta de adherencia de los tratamientos disponibles. El objetivo de este trabajo es revisar las preferencias y satisfacción de los pacientes con el agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) liraglutida. Los resultados obtenidos en diversos ensayos clínicos en los que se compara liraglutida con tratamientos orales muestran una mayor satisfacción con liraglutida. Los efectos negativos esperados de liraglutida (por ser un tratamiento inyectable y por sus efectos adversos, principalmente náuseas) son neutralizados por un menor riesgo de hipoglucemias (frente a glimepirida), mejor control glucémico (frente a sitagliptina) y reducción de peso (frente a glimepirida y sitagliptina). Cuando se compara liraglutida con otro agonista del receptor de GLP-1, exenatida (también inyectable), la preferencia por liraglutida parece estar mediada por un mejor control glucémico y menor riesgo de náuseas. En este caso, la frecuencia de dosis y los episodios de hipoglucemia son factores menos influyentes. La idea preconcebida de que los pacientes prefieren optar por medicación oral en lugar de inyectable no se cumple en este caso, donde parece que priman otros aspectos más relevantes para el paciente, como son el control glucémico, la reducción de peso y el menor riesgo de hipoglucemias.

© 2013 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Liraglutide;
Quality of life

How value the patients treatment with liraglutide?

Abstract The increase of diabetes mellitus incidence and its substantial health, social and economic impact, has turned this chronic disease into a relevant issue in public health. One of the main burdens to achieve an adequate glycemic control is the lack of treatment adherence. The objective of this work is to review patients' preferences and satisfaction with the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, liraglutide. The results obtained in several clinical trials where liraglutide is compared with oral therapy, show a higher satisfaction with

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ricardo.gomez.sspa@juntadeandalucia.es (R. Gómez-Huelgas).

liraglutide. The expected negative effects of liraglutide (because it is an injectable therapy and due to its adverse effects, mainly, nausea) are neutralized by a lower risk of hypoglycemia (vs. glimepiride), better glycemic control (vs. sitagliptin) and weight reduction (vs. glimepiride and vs. sitagliptin). When liraglutide is compared with exenatide, another GLP-1 receptor agonist also injectable, patients' preference for liraglutide seems to be driven by a higher glycemic control and less risk of nausea. In this case, the dose frequency and the episodes of hypoglycemia are less influent factors. The preconceived idea that patients prefer oral instead of injectable therapies, are not met in this case, where other factors (such as, glycemic control, weight reduction and lower risk of hypoglycemia) are likely to be more relevant for the patients.

© 2013 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Adherencia terapéutica en los pacientes con diabetes. Un problema infravalorado

La diabetes ha adquirido un carácter pandémico que representa un desafío para los sistemas de salud por su enorme impacto sanitario, social y económico¹. Hay evidencias sólidas de que un adecuado control glucémico previene o demora las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes^{2,3}, y que la mayoría de los costes asociados a la diabetes vienen condicionados por sus complicaciones⁴.

Aunque el arsenal de fármacos antidiabéticos ha mejorado notablemente en la última década, la mayoría de los pacientes con diabetes no alcanza los objetivos de control glucémico. Un estudio retrospectivo realizado en 18 países de Europa Oriental, Asia y Sudamérica concluyó que solo el 25% de los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) y el 36% de los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) presentaban un buen control glucémico⁵. Otros trabajos realizados en Reino Unido^{6,7} y Estados Unidos^{8,9} elevan este porcentaje al 50%. En España, varios estudios señalan que un 50-56% de los pacientes presenta una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) $\leq 7\%$ ^{10,11}, lo que sugiere una evolución favorable. Cuando se analiza globalmente el grado de adherencia de los pacientes con diabetes no solo a la medicación hipoglucemante, sino también a la medicación cardioprotectora (antihipertensivos, estatinas, antiagregantes) y a las recomendaciones sobre el estilo de vida (dieta, ejercicio, tabaco), el grado de cumplimiento terapéutico es sensiblemente inferior¹¹.

Para el adecuado control de las enfermedades crónicas como la diabetes, resulta clave conseguir una adecuada adherencia al tratamiento, algo especialmente difícil de alcanzar en pacientes con pluripatología y polimedication. Un reciente metaanálisis ha señalado que en la atención a la diabetes, las estrategias de mejora de calidad centradas en el paciente (potenciando su conocimiento de la enfermedad, su autocuidado y su autonomía) y en el proceso asistencial (continuidad de cuidados, registros clínicos, farmacéuticos electrónicos) son más efectivas que las centradas en el médico, las cuales solo eran útiles para reducir los casos con muy mal control glucémico¹². Diversas medidas de poca complejidad han demostrado ser eficaces para mejorar la adherencia, como los dispositivos automáticos de recuerdo de dosis¹³, la simplificación del tratamiento¹⁴, la individualización de la terapia¹⁵, la monitorización electrónica validada¹⁶ y la entrevista motivacional¹⁷.

Una inadecuada adherencia a la medicación antidiabética es un obstáculo importante para alcanzar un buen control glucémico e incrementa el consumo de recursos¹⁸. Diversos estudios han señalado que la adherencia terapéutica es subóptima, tanto con antidiabéticos orales como con insulina¹⁹, oscilando de un 49²⁰ a un 82%²¹. Los motivos más frecuentemente esgrimidos por los pacientes son los olvidos o los descuidos involuntarios¹⁹: entre un 57 y un 79% de los pacientes con diabetes olvida tomar algún fármaco^{22,23} y el 20% omite alguna dosis de insulina²⁴. Varios estudios observacionales transversales²⁵⁻²⁹ y prospectivos^{19,30} han demostrado que hay una asociación directa entre el grado de adherencia al tratamiento antidiabético y los valores de HbA_{1c}. Esta asociación entre adherencia y control glucémico es independiente de otros factores como la edad, el sexo, la comorbilidad, el valor de HbA_{1c}, el tipo de tratamiento antidiabético (insulina o hipoglucemiantes orales), las complicaciones metadiabéticas o los grados de estrés o depresión¹⁹.

Además, la mala adherencia del paciente al tratamiento condiciona una mayor inercia terapéutica por parte de los médicos³¹.

Un apartado especial merece la adherencia al tratamiento insulínico. La terapia con insulina es un componente clave de la terapia antidiabética, siendo esencial en la DM1 y necesaria en muchos casos de DM2 evolucionada. Existen pruebas de que la adherencia al tratamiento con insulina es particularmente pobre, particularmente en jóvenes con DM1, aunque la adherencia a la terapia insulínica en pacientes con DM2 apenas supera el 60%¹⁹. Entre las barreras para esta mala adherencia por parte del paciente se encuentran el miedo a las inyecciones, el temor a los efectos adversos de la medicación (como la ganancia de peso y, muy especialmente, las hipoglucemias), la vergüenza a pincharse en público y la estigmatización social. El impacto psicológico de la insulinización es claro, y se ha comunicado una mayor frecuencia de trastornos depresivos en pacientes insulinizados^{32,33}. Por otro lado, entre los factores que pueden mejorar la adherencia al tratamiento con insulina se encuentran el uso de dispositivos tipo *pen*, la flexibilidad de la pauta y la reducción de costes para el paciente³⁴.

Por otro lado, mejorar la comunicación médico-paciente ha demostrado ser eficaz para incrementar de forma significativa la adherencia a la medicación antihipertensiva, hipolipemiante y, muy especialmente, hipoglucemante³⁵. También se ha descrito que una adecuada comunicación facilita el inicio del tratamiento con insulina³⁷.

Para conseguir resultados adecuados en salud en enfermedades crónicas como la diabetes, resulta imprescindible implementar estrategias terapéuticas centradas en el paciente y compartir con este la toma de decisiones, considerando sus creencias, sus actitudes, sus preferencias y sus prioridades³⁷. En este sentido, algunos estudios señalan que los pacientes consideran más importantes factores como la pérdida de peso o la evitación de hipoglucemias que el control de la HbA_{1c}³⁸, lo que se debe tener en cuenta por el médico a la hora de seleccionar el tratamiento antidiabético. Por otro lado, los pacientes con peor soporte socio-familiar presentan una peor adherencia a la medicación antidiabética³⁹.

Para mejorar la adherencia debemos detectarla y cuantificarla. Cuando un paciente con diabetes no alcanza el objetivo de control glucémico, antes de intensificar o modificar el tratamiento debemos comprobar su grado de cumplimiento terapéutico. Por tanto, la medición de la adherencia terapéutica es una herramienta necesaria para los clínicos. Sin embargo, los instrumentos de medida de la adherencia tienen importantes limitaciones. La determinación del consumo farmacológico basada en las prescripciones efectuadas o las ventas en farmacias son tan solo medidas indirectas que, aunque son sensibles y específicas para detectar fallos importantes en la adherencia, tienden a sobreestimar el verdadero cumplimiento terapéutico. Similares limitaciones tienen los estudios basados en encuestas de recuerdo autocumplimentadas por los pacientes. El recuento directo de los fármacos consumidos es una medida más fiable en este sentido. También hay escalas simples para medir la adherencia, como la escala Morisky⁴⁰, que han sido validadas para su uso en la diabetes y en otras enfermedades crónicas; su incorporación rutinaria a la práctica clínica podría facilitar la detección del incumplimiento y mejorar el control glucémico²⁰.

Satisfacción con el tratamiento y calidad de vida tras el tratamiento con liraglutida

Es reconocido por todos que en la DM2 los factores psicosociales afectan de manera significativa al curso de la enfermedad⁴¹, dentro de ellos la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) del paciente con diabetes es un factor importante, en la HRQoL influye de forma muy directa la satisfacción con el tratamiento que recibe⁴²; por otro lado, el grado de satisfacción con el tratamiento puede estar asociado a una mayor adherencia al tratamiento⁴³.

Aunque las combinaciones de los agentes hipoglucémicos orales tradicionales (metformina, tiazolidinedionas [TZD], sulfonilureas, glinidas e inhibidores α -glucosidasa) y la insulina pueden mantener los valores de glucosa dentro de límites adecuados, cada clase está asociada a episodios adversos que pueden tener un efecto negativo en la aceptación del tratamiento. Principalmente, entre estos están la hipoglucemia (sulfonilureas, insulina) y el aumento de peso (sulfonilureas, glinidas, TZD e insulina), efectos secundarios que reducen de forma importante la satisfacción del tratamiento⁴⁴; además, el aumento de peso es un asunto particularmente relevante dado que la mayoría de las personas con DM2 (más del 80%) tiene un índice de masa corporal en la categoría de obeso o con sobrepeso. Por otro lado, las alte-

raciones gastrointestinales (con metformina e inhibidores de α -glucosidasa) y edema (con TZD) también son efectos adversos bien reconocidos que reducen la satisfacción de los pacientes y la disposición para continuar el tratamiento⁴⁵.

La introducción reciente de las terapias basadas en incretinas ha cambiado el panorama del tratamiento de la DM. Los inhibidores orales del dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) estimulan la secreción de insulina e inhiben la secreción de glucagón de una forma dependiente de la glucosa, ofreciendo a las personas con DM2 eficacia para disminuir la glucosa con riesgo hipoglucémico insignificante, junto con la neutralidad de peso (inhibidores DPP-4) o pérdida de peso (agonistas GLP-1). Dos factores que, como hemos dicho anteriormente, modulan la satisfacción del tratamiento. Si bien parece lógico que exista un incremento en la calidad de vida con terapia incretínica con respecto a otros tratamientos, a continuación se analizan los estudios que se han realizado con este objetivo.

Estudios donde se ha valorado calidad de vida y satisfacción del tratamiento comparando liraglutida con otros tratamientos

Liraglutida frente a glimepirida

El estudio LEAD-2 es un ensayo clínico, doble ciego, de 26 semanas que compara la eficacia y seguridad de la liraglutida (inyectable) y glimepirida (oral), ambas combinadas con metformina, con una rama solo con metformina, en más de 1.000 participantes y fue seguida de una extensión abierta de 72 semanas en las cuales los participantes continuaron en sus grupos de aleatorización originales.

La satisfacción del tratamiento y la calidad de vida en el LEAD-2 se evaluó utilizando el DTSQ (cuestionario de satisfacción del tratamiento para la diabetes) y IWQOL-Lite (impacto del peso en la calidad de vida) a las 26 y 78 semanas en 812 de los 1.091 (74%) participantes⁴⁶. La mejora en la satisfacción del tratamiento con liraglutida más metformina después de 26 semanas fue similar a la de glimepirida más metformina y significativamente mayor que la rama que estuvo solo con metformina. Los que tomaban liraglutida también presentaron una reducción mayor en la frecuencia percibida de hipoglucemia a las 26 y 78 semanas. La calificación similar en la encuesta de satisfacción del tratamiento con liraglutida inyectable y glimepirida oral probablemente refleja beneficios diferentes (pero según los pacientes igualmente importantes) de cada una. Especialmente, la liraglutida causó una pérdida de peso mayor y menos hipoglucemia que la glimepirida, pero con una incidencia mayor de náuseas y la necesidad de inyecciones diarias. Esto es interesante porque desafía la creencia de que las personas con diabetes prefieren la terapia oral a la inyectable. También sugiere que las características y efectos de la liraglutida que pueden verse como negativos (p. ej., la inyección, una incidencia mayor de náuseas) son neutralizados por los beneficios de un menor número de hipoglucemias y la pérdida de peso.

Por otro lado, en el LEAD-3 se encontró que ambas dosis de liraglutida (1,2 y 1,8 mg) estuvieron asociadas a percepciones más favorables de peso corporal que la glimepirida⁴⁷.

La regresión logística mostró que los participantes que tomaban liraglutida 1,8 mg tenían un 39% menos de probabilidad de presentarse “un poco”, “muy” o “extremadamente” preocupados sobre su peso. Este fue el primer estudio que mostró una relación importante entre la preocupación del paciente por el peso y la calificación de HRQoL, tal que un descenso de la desviación estándar en la preocupación del peso estaba asociado con una mejora de un 22% en HRQoL ($p < 0,001$).

Liraglutida frente a sitagliptina

Se ha comparado la eficacia y seguridad de las dosis aprobadas de 2 terapias basadas en el efecto incretínico, liraglutida, un análogo del GLP-1 inyectable 1 vez al día, y sitagliptina, un inhibidor DPP-4 que se administra de forma oral, ambos añadidos a la metformina en pacientes con DM2 mal controlados solo con metformina⁴⁸. Al añadir liraglutida a metformina, el control glucémico mejora y se reduce el peso, acompañado de bajo riesgo hipoglucémico, y también la presión arterial sistólica. También sitagliptina asociada a metformina disminuye los parámetros de control glucémico con hipoglucemía mínima. Sin embargo, la magnitud de la reducción de HbA_{1c} parece significativamente menor con inhibidores DDP-4 que con agonistas de receptores de GLP-1⁴⁸. Otros diferenciadores clave entre estas 2 clases de terapias son sus efectos en el peso y el modo de administración: los agonistas del receptor GLP-1 facilitan la pérdida de peso mientras que la monoterapia del inhibidor DPP-4 normalmente es neutra en cuanto al peso y, por otro lado, los agonistas del receptor GLP-1 se inyectan mientras que los inhibidores DPP-4 se administran de forma oral.

Cuando se ha comparado la satisfacción del tratamiento de estas 2 terapias, el resultado mostró que los 2 grupos presentaron un aumento en la satisfacción del tratamiento con respecto al tratamiento previo; sin embargo, los sujetos que recibieron liraglutida 1,8 mg presentaron una mayor satisfacción con el tratamiento en general que los que tomaron sitagliptina, a pesar del hecho de que la liraglutida era inyectada y la sitagliptina era oral, y que los efectos adversos registrados ocurrieron en una mayor proporción de pacientes con liraglutida⁴⁹. En este hallazgo pudieron influir la aceptación de los pacientes de que el análogo GLP-1 ofreció un mejor control de la hiperglucemía y la posibilidad de perder peso.

Los sujetos obesos con DM2 presentan un estado de salud peor y un mayor impacto de los síntomas que los pacientes no obesos, por lo que es previsible que las terapias que reducen peso se acompañen de una mejoría en HRQoL. Estos datos también resaltan el impacto positivo de un control glucémico controlado en la satisfacción del tratamiento. Los pacientes con liraglutida tuvieron una menor frecuencia de hiperglucemias y este hallazgo puede explicar también la mayor puntuación en el test de calidad de vida, ya que hay datos que muestran que existe una estrecha asociación entre HbA_{1c} y HRQoL que está mediada por la frecuencia percibida de episodios de hiper e hipoglucemias⁵⁰. Estos hallazgos coinciden con buena parte de la bibliografía publicada, que sugiere que los pacientes pueden preferir una terapia inyectada más que una oral si va acompañada de un mayor efecto en el control glucémico y/o de un descenso de peso⁵⁰⁻⁵².

De manera interesante, no había diferencia entre la liraglutida y la sitagliptina en la parte del cuestionario de satisfacción del tratamiento para la diabetes (DTSQ) que valora la flexibilidad del tratamiento, indicando que los pacientes no estaban menos satisfechos con el agente inyectado que con el oral.

A pesar de la posibilidad de una eficacia mayor en la reducción de glucosa, la pérdida de peso y los efectos sobre la satisfacción y adherencia de los pacientes con los agonistas del receptor GLP-1, comparado con los inhibidores DPP-4, algunos médicos aún dudan de si utilizar los agonistas del receptor GLP-1, quizás percibiendo que las terapias inyectables son más complejas y menos deseadas que una medición oral 1 vez al día; sin embargo, este estudio demuestra que eso es una creencia y que no es real.

Liraglutida frente a exenatida

El estudio LEAD-6 de 26 semanas comparó la liraglutida (1,8 mg 1 vez al día) con la exenatida (10 µg 2 veces al día). Ambas se añadieron a metformina y/o sulfonilureas⁵³. Todos los participantes que utilizaban liraglutida experimentaron un descenso significativamente mayor de la HbA_{1c} a las 26 semanas, con una incidencia menor de hipoglucemias, una pérdida de peso similar o mayor y menos náuseas.

Después de 26 semanas, la satisfacción total del tratamiento (DTSQ) aumentó más en los participantes tratados con liraglutida que en los tratados con exenatida. En general, el 91% de participantes que utilizaron liraglutida estuvo satisfecho con el tratamiento (DTSQ > 24), comparado con un 82% en el grupo de exenatida ($p = 0,002$). La DTSQ aumentó de manera importante en los que utilizaban exenatida y cambiaron a la liraglutida en la semana 40 ($p = 0,003$), mientras que permaneció estable en los que continuaron con liraglutida.

Se compararon liraglutida y exenatida en 4 características: eficacia (HbA_{1c}), náuseas, hipoglucemias y frecuencia de la dosis⁵⁴. La preferencia por la liraglutida fue conducida principalmente por una eficacia superior (HbA_{1c}), seguida de náuseas menos persistentes; sin embargo, la hipoglucemias y la frecuencia de dosis fueron menos influyentes.

Los beneficios en cuanto a la efectividad en el control de la glucemia y los cambios en el peso de los agonistas del receptor GLP-1, liraglutida y exenatida, son mayores que los registrados con los inhibidores DPP-4, y la hipoglucemias es poco común en todas las terapias de incretina. Los beneficios resultantes en cuanto a la satisfacción y calidad de vida relacionada con el peso son evidentes en los datos de los resultados que presentaron los pacientes de un importante número de ensayos clínicos. La satisfacción del paciente con todas las terapias de incretina, y los agonistas del receptor GLP-1 en particular, es alta. Parece lógico que esto se pueda traducir en una mejoría clínicamente significativa en resultados clínicos a largo plazo y posiblemente económicos; sin embargo se necesitan más datos a largo plazo para determinar si tales relaciones son ciertas en la práctica clínica.

Como conclusión parece que la preferencia tradicional que muchas personas con DM2 han presentado por las medicaciones orales ante las inyectables puede no ser cierta; donde hay beneficios perceptibles para el control glucémico y pérdida de peso, estos parecen pesar más que el miedo a la inyección y las percepciones de menos flexibilidad.

Conflictos de intereses

El Dr. Gómez-Huelgas ha ejercido como consultor o asesor de Novo Nordisk y sanofi-aventis. Ha recibido honorarios por conferencias y/o proyectos de Boehringer-Ingelheim, Lilly, Bristol-Myers-Squibb, Esteve, Ferrer, MSD, Novartis, Novo Nordisk y sanofi-aventis.

El Dr. Tinahones ha ejercido como consultor o asesor de Novartis, Novo Nordisk, Lilly, MSD, sanofi-aventis y Boehringer-Ingelheim. Ha recibido honorarios por conferencias de Almirall, Esteve, Novo Nordisk, MSD, AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, sanofi-aventis, Lilly y Novartis.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases, 2010. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011 [consultado 28-7-2012]. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
4. Ray JA, Valentine WJ, Seznik K, Oglesby AK, Cordony A, Gordis A, et al. Review of the cost of diabetes complications in Australia, Canada, France, Germany, Italy and Spain. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1617-29.
5. Chan JC, Gagliardino JJ, Baik SH, Chantelot JM, Ferreira SR, Hancu N, et al. Multifaceted determinants for achieving glycemic control: the International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). *Diabetes Care*. 2009;32:227-33.
6. Gulliford MC, Ashworth M, Robotham D, Mohiddin A. Achievement of metabolic targets for diabetes by English primary care practices under a new system of incentives. *Diabet Med*. 2007;24:505-11.
7. Vaghela P, Ashworth M, Schofield P, Gulliford MC. Population intermediate outcomes of diabetes under pay-for-performance incentives in England from 2004 to 2008. *Diabetes Care*. 2009;32:427-9.
8. Dodd AH, Colby MS, Boye KS, Fahlman C, Kim S, Briefel RR. Treatment approach and HbA1c control among US adults with type 2 diabetes: NHANES 1999-2004. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:1605-13.
9. Hoerger TJ, Segel JE, Gregg EW, Saaddine JB. Is glycemic control improving in US adults? *Diabetes Care*. 2008;31:81-6.
10. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care*. 2012;35:774-9.
11. Orozco-Beltrán D, Gil-Guillén VF, Quirce F, Navarro-Pérez J, Pineda M, Gómez-de-la-Cámarra A, et al; Collaborative Diabetes Study Investigators. Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care. The gap between guidelines and reality in Spain. *Int J Clin Pract*. 2007;61:909-15.
12. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, Moher D, Turner L, Galipeau J, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:2252-6.
13. Piette JD, Weinberger M, Kraemer FB, McPhee SJ. Impact of automated calls with nurse followup on diabetes treatment outcomes in a Department of Veterans Affairs Health Care System: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2001;24:202-8.
14. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*. 2009;15:e22-33.
15. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, Brindis R, Burkholder R, Czajkowski SM, et al. Medication adherence: a call for action. *Am Heart J*. 2011;162:412-24.
16. Granger BB, Bosworth HB. Medication adherence: emerging use of technology. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26:279-87.
17. Possidente CJ, Bucci KK, McClain WJ. Motivational interviewing: a tool to improve medication adherence? *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62:1311-4.
18. Colombo GL, Rossi E, De Rosa M, Benedetto D, Gaddi AV. Antidiabetic therapy in real practice: indicators for adherence and treatment cost. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:653-61.
19. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1218-24.
20. Aikens JE, Piette JD. Longitudinal association between medication adherence and glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013;30:338-44.
21. Garber MCPMA, Nau DPP, Erickson SRP, Aikens JEP, Lawrence JBMBA. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: a summary of the literature. *Med Care*. 2004;42:649-52.
22. Randlov J, Poulsen JU. How much do forgotten insulin injections matter to hemoglobin A1c in people with diabetes? A simulation study. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2:229-35.
23. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23:1296-310.
24. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care*. 2010;33:240-5.
25. Krapek K, King K, Warren SS, George KG, Caputo DA, Mihelich K, et al. Medication adherence and associated hemoglobin A1c in type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1357-62.
26. Heisler M, Faul JD, Hayward RA, Langa KM, Blaum C, Weir D. Mechanisms for racial and ethnic disparities in glycemic control in middle-aged and older Americans in the health and retirement study. *Arch Intern Med*. 2007;167:1853-60.
27. Piette JD, Wagner TH, Potter MB, Schillinger D. Health insurance status, cost-related medication underuse, and outcomes among diabetes patients in three systems of care. *Med Care*. 2004;42:102-9.
28. Guillausseau PJ. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice. *Diabetes Metab*. 2003;29:79-81.
29. Parchman ML, Pugh JA, Wang C-P, Romero RL. Glucose control, self-care behaviors, and the presence of the chronic care model in primary care clinics. *Diabetes Care*. 2007;30:2849-54.
30. Rhee MK, Slocum W, Ziemer DC, Culler SD, Cook CB, El-Kebbi IM, et al. Patient adherence improves glycemic control. *Diabetes Educ*. 2005;31:240-50.
31. Grant R, Adams AS, Trinacty CM, Zhang F, Kleinman K, Soumerai SB, et al. Relationship between patient medication adherence and subsequent clinical inertia in type 2 diabetes glycemic management. *Diabetes Care*. 2007;30:807-12.
32. Aikens JE, Perkins DW, Lipton B, Piette JD. Longitudinal analysis of depressive symptoms and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1177-81.
33. Aikens JE, Perkins DW, Piette JD, Lipton B. Association between depression and concurrent type 2 diabetes outcomes varies by diabetes regimen. *Diabet Med*. 2008;25:1324-9.
34. Davies MJ, Gagliardino JJ, Gray LJ, Khunti K, Mohan V, Hughes R. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med*. 2013;30:512-24.

35. Ratanawongsa N, Karter AJ, Parker MM, Lyles CR, Heisler M, Moffet HH, et al. Communication and medication refill adherence: The Diabetes Study of Northern California. *JAMA Intern Med.* 2013;173:210-8.
36. Karter AJ, Subramanian U, Saha C, Crosson JC, Parker MM, Swain BE, et al. Barriers to insulin initiation: the translating research into action for diabetes insulin starts project. *Diabetes Care.* 2010;33:733-5.
37. Beck RS, Daughtridge R, Sloane PD. Physician-patient communication in the primary care office: a systematic review. *J Am Board Fam Pract.* 2002;15:25-38.
38. Bogelund M, CMRO 2011.
39. Mayberry LS, Osborn CY. Family support, medication adherence, and glycemic control among adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35:1239-45.
40. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24:67-74.
41. Davis WK, Hess GE, Hiss RG. Psychosocial correlates of survival in diabetes. *Diabetes Care* 1988;11:538-45.
42. Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S, Lapolla A, Musacchio N, Leotta S, et al; QuoLITy Study Group. Clinical and socio-economic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19:45-53.
43. Peyrot M, Rubin RR. How does treatment satisfaction work?: modeling determinants of treatment satisfaction and preference. *Diabetes Care.* 2009;32:1411-7.
44. Pi-Sunyer FX. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med.* 2009;121:94-107.
45. Hauber A, Mohamed A, Johnson F, Falvey H. Treatment preferences and medication adherence of people with type 2 diabetes using oral glucoselowering agents. *Diabetic Med.* 2009;26:416-24.
46. Hermansen K, Kolotkin RL, Hammer M, Zdravkovic M, Matthews D. Patient-reported outcomes in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide or glimepiride, both as add-on to metformin. *Prim Care Diabetes.* 2010;4:113-7.
47. Bode BW, Testa MA, Magwire M, Hale PM, Hammer M, Blonde L, et al; for the LEAD-3 Study Group. Patientreported outcomes following treatment with the human GLP-1 analogue liraglutide or glimepiride in monotherapy: results from a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12:604-12.
48. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy E, Filetti S, et al; for the 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet.* 2010;375: 1447-56.
49. Davies M, Pratley R, Hammer M, Thomsen AB, Cuddihy R. Liraglutide improves treatment satisfaction in people with Type 2 diabetes compared with sitagliptin, each as an add on to metformin. *Diabet Med.* 2011;28:333-7.
50. Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S, Lapolla A, Musacchio N, Leotta S, et al; QuoLITy Study Group. Clinical and socio-economic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19:45-53.
51. Peyrot M, Rubin RR. How does treatment satisfaction work?: modeling determinants of treatment satisfaction and preference. *Diabetes Care.* 2009;32: 1411-7.
52. Houlden R, Ross S, Harris S, Yale JF, Sauriol L, Gerstein HC. Treatment satisfaction and quality of life using an early insulinization strategy with insulin glargine compared to an adjusted oral therapy in the management of Type 2 diabetes: The Canadian INSIGHT Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;78: 254-8.
53. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009; 374:39-47.
54. Polster M, Zanutto E, McDonald S, Conner C, Hammer M. A comparison of preferences for two GLP-1 products – liraglutide and exenatide – for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Econ.* 2010;13:655-61.