

Artículo original

Hospitalización y mortalidad según adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

Guillermo Edison Guzmán Gómez¹, Maria Bernarda Iriarte Durán¹, Daniel Ortiz¹,
Erick Plaza¹, Sergio Ortega¹, Natalia Pardo¹, Allison Tavares¹, Veline Martínez¹✉

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Fundación Valle del Lili, Universidad ICESI, Cali, Colombia

Cómo citar: Guzmán Gómez GE, Iriarte Durán MB, Ortiz D, Plaza E, Ortega S, Pardo N, Tavares A, Martínez V. Hospitalización y mortalidad según adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(3):e666. <https://doi.org/10.53853/encr.8.3.666>

Recibido: 29/Abril/2020

Aceptado: 6/Dic/2021

Publicado: 15/Dic/2021

Resumen

Introducción. La adherencia a la medicación en pacientes con diabetes mellitus (DM) se relaciona con mejores desenlaces, utilización de atención médica y reducción en los costos en salud. La no adherencia aumenta el riesgo de hospitalizaciones y mortalidad por todas las causas. En el presente estudio se busca conocer la frecuencia de hospitalización por causa médica y la mortalidad de acuerdo con la adherencia al tratamiento farmacológico.

Materiales y métodos. De 201 pacientes con DM a quienes se les evaluó adherencia al manejo farmacológico en la Fundación Valle del Lili, entre 2016–2017, se logró contactar vía telefónica a 187 y se aplicó una encuesta donde se indagó sobre hospitalizaciones y mortalidad por causa médica dentro del año siguiente de la medición. Se realizó análisis estadístico descriptivo, y se establecieron las causas más frecuentes de morbilidad y muerte.

Resultados. De 187 se hospitalizaron 41 (21.8 %), eran adherentes 19 (22.4 %), requirieron ingreso a unidad de cuidado intensivo 13 (7 %); el síndrome coronario agudo fue la causa más frecuente. La mortalidad en adherentes y no adherentes fue similar, siendo la patología neoplásica la más prevalente. No continuaron control en la Institución el 45.8 %, siendo ligeramente mayor el porcentaje entre los no adherentes.

Conclusiones. La no adherencia a la medicación en DM tiene una alta prevalencia. La frecuencia de hospitalización fue similar entre adherentes y no adherentes, sin embargo, la causa de esta difiere. Entre los pacientes no adherentes es más común encontrar patologías como las cardiovasculares e infecciosas, cuyo desenlace pudiera tener mejores resultados si se mejorara el control, para lo cual se requiere adherencia.

Palabras clave: adherencia a medicación, mortalidad, hospitalización, diabetes mellitus tipo 2, hipoglicemiantes.

✉ **Correspondencia:** Veline Martínez, : Cra. 98# 18–49, torre 7, piso 3, Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Colombia.
Correo–e: velinemartinez@gmail.com

Hospitalization and mortality according to adherence to pharmacological treatment in patients with type 2 Diabetes

Abstract

Introduction. Adherence to medication in patients with diabetes mellitus (DM) is related to a decrease in the fatal outcomes of the disease, the use of medical attention, as well as a reduction in health costs. Non-adherence increases the risk of hospitalizations and mortality from all causes. The frequency of hospitalization due to medical reasons and mortality in these patients is sought.

Materials and methods. 201 patients who participated in the study "Relationship of glycemic control and adherence to pharmacological treatment in adult patients with T2DM from Fundacion Valle del Lili 2016–2017," 187 patients were contacted via telephone. By means of a survey, they were asked about hospitalizations and mortality due to medical causes one year after the measurement of adherence. Descriptive statistical analysis was performed and the most frequent causes of morbidity and death were established.

Results. Of 187 patients surveyed, 41 (21.8 %) were hospitalized, 19 (22.4 %) were adherent; a stay in ICU was reported in 13 patients (7 %), for both the main cause was acute coronary syndrome. The mortality in the two groups was similar and the main cause was the neoplastic etiology. 45.8% of patients did not continue control in the institution, with a slightly higher percentage among non-adherents.

Conclusions. Non-adherence to medication in DM has a high prevalence. The frequency of hospitalization was similar between adherents and non-adherents, however the cause of this differs, with acute coronary syndrome being the main cause in non-adherents, while other causes predominate in the adherents.

Keywords: Medication adherence, mortality, hospitalization, type 2 diabetes, hypoglycemic agents.

Destacados

- La adherencia en pacientes con diabetes mellitus mejora desenlaces clínicos.
- La falta de adherencia al tratamiento farmacológico tiene alta prevalencia.
- Las patologías cardiovasculares e infecciosas prevalecen en pacientes diabéticos no adherentes
- La tasa de hospitalización y mortalidad en diabéticos se relaciona con la adherencia a la medicación

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que afecta a cerca de 500 millones de personas en todo el mundo por lo que es considerada un problema de salud pública. En Colombia, la prevalencia en el año 2017 era del 8.2 % y se encontraba dentro de las cinco primeras causas de muerte, dando cuenta de 17000 muertes reportadas ese año [1]. Los costos derivados de la atención de pacientes diabéticos ascienden a 2200 millones de dólares cada año en el país [2], similar a lo encontrado en la literatura internacional [3–7].

En el manejo de esta patología la adherencia terapéutica cobra gran importancia para alcanzar un control glicémico óptimo, impactando en los desenlaces como hospitalizaciones, complicaciones, muerte y costos para el sistema de salud [8–11], se ha documentado que la falta

de la misma en enfermedades crónicas aumenta la morbimortalidad; en enfermedades como la DM se ha reportado que varía entre el 30 % y el 80 % [11], según escala de medición, contribuyendo en esta múltiples factores [16–18], entre los cuales se encuentran el conocimiento acerca de la enfermedad, alcances que busca el tratamiento médico y la capacidad del individuo para el seguimiento y cumplimiento de las recomendaciones dadas [19–22]. En un estudio realizado en Cali (Colombia) se encontró que el 52.3 % de los pacientes con esta condición eran no adherentes al manejo farmacológico [12–13].

Se han publicado varios estudios que han tenido como objetivo describir la asociación entre control glicémico, complicaciones de la enfermedad y mortalidad [23–27], encontrando que existe una relación directa entre las complicaciones micro y macrovasculares de los pacientes no adherentes como consecuencia de la historia natural de la

enfermedad, comparado con aquellos pacientes que son adherentes [11, 16, 18]. El presente estudio se realizó con el objetivo de determinar la frecuencia de hospitalización y mortalidad por causa médica según la adherencia al tratamiento farmacológico, en pacientes con diabetes tipo 2, atendidos en la Fundación Valle del Lili durante 2016 y 2017, al año de medición de la misma.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 atendidos en la Fundación Valle del Lili, ubicada en Cali (Colombia), institución de alta complejidad del suroccidente del país, entre septiembre de 2016 y abril de 2017.

Pacientes y recolección de datos

Como participantes se tuvo los pacientes asistentes a la consulta externa del servicio de endocrinología y medicina interna en el período comprendido entre septiembre de 2016 y abril de 2017, incluidos en el estudio 'Relación del control glicémico y la adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2', adelantado en el lapso de tiempo antes mencionado a quienes se les realizó la medición de adherencia al manejo farmacológico, por medio de la escala Morisky Green. Se incluyeron pacientes adultos, hombres y mujeres mayores de 18 años. Se diligenció una encuesta para recolección de variables, la cual se aplicó mediante llamada telefónica.

Se construyó una base de datos para el registro electrónico en el programa BD Clinic; para recolección de la información se incluyeron variables como edad, sexo, comorbilidades, adherencia al manejo farmacológico de la DM, número de hospitalizaciones por causa médica en el último año, causa de la misma, necesidad

de manejo en unidad de cuidado intensivo (UCI), mortalidad y causa de la misma, no se tuvo en cuenta si la misma se debió a causa traumática, al igual que se descartó si era causa de ingreso hospitalario. También se valoró continuidad del manejo en la Institución. La información fue verificada con los datos de la historia clínica de la Institución.

Análisis estadístico

Posterior a la recolección de la información, esta se trasladó al programa Microsoft® Excel® 2013 y se realizó procesamiento de datos por Stata v.14.0®. En el análisis estadístico, las variables cuantitativas fueron reportadas como promedios o mediana, y medidas de dispersión, desviación estándar y rango intercuartílico, de acuerdo con el cumplimiento de supuestos de normalidad. Para las variables categóricas se describieron como el valor absoluto y el porcentaje. Se realizaron tablas de frecuencia de acuerdo con el número y causa de hospitalizaciones, muerte y causa de la misma. El presente estudio tuvo aprobación del comité de ética en investigación biomédica institucional.

Resultados

De los 201 participantes con diagnóstico de DM tipo 2, a quienes se les realizó medición de adherencia al manejo farmacológico entre septiembre de 2016 y abril de 2017, se logró contactar a 187, a quienes se les aplicó la encuesta y respondieron a la misma (Fig. 1). Las características de la población se describen en la Tabla 1. El 61 % de la población era mujeres y la edad media al momento de la medición era de 63.2 ± 12.3 años. La hipertensión arterial y dislipidemia fueron las comorbilidades más frecuentes en los pacientes, con mayor proporción en el grupo de adherentes.

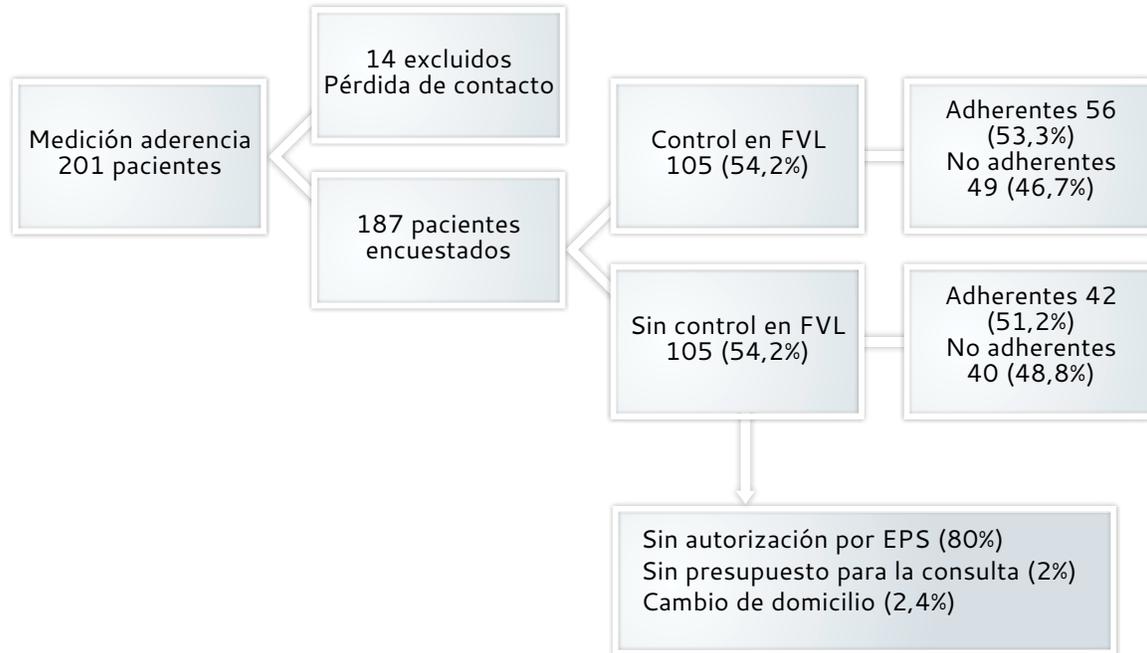


Figura 1. Selección de pacientes.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Características de la población. Hospitalización y mortalidad por causa médica en pacientes con DMT2 según adherencia al manejo farmacológico Fundación valle del Lili 2016–2017.

Características	General		Adherente		No Adherente	
Total, N (%)	187		98	(52.4)	89	(47.6)
Edad*	63.2 ± 12.3		64.6 ± 11.9		61.6 ± 12.4	
Género, N (%)	115	(61.5)	56	(57.1)	59	(66.3)
Femenino	72	(38.5)	42	(42.9)	30	(33.7)
Masculino						
Desenlaces						
Hospitalización último año, N (%)	41	(21.9)	22	(22.4)	19	(21.3)
Número de hospitalizaciones, N (%)						
1	30	(73.2)	14	(63.6)	16	(84.2)
2	8	(19.5)	6	(27.3)	2	(10.5)
3–5	2	(4.8)	1	(4.5)	1	(5.3)
Hospitalizado en UCI, N (%)	13	(7)	8	(8.2)	5	(5.6)
Muerte	8	(4.3)	4	(4.1)	4	(4.5)

Valores reportados como número absoluto (porcentaje). *Reportado como promedio (desviación estándar). Edad al momento de la medición de la adherencia.

Fuente: elaboración propia.

Respecto a los desenlaces ocurridos durante el primer año de la medición de adherencia se encontró que la frecuencia de hospitalización entre los dos grupos fue similar, pero la causa de esto difiere en ambos grupos como se expone en la Figura 2. En general, el 21.9 % de los participantes

fueron hospitalizados con una frecuencia similar entre adherentes y no adherentes (22.4 % vs. 21.3 %). El requerimiento de UCI fue mayor en el grupo de adherentes con relación al no adherente (8.2 % vs. 5.6 %) (Tabla 2).

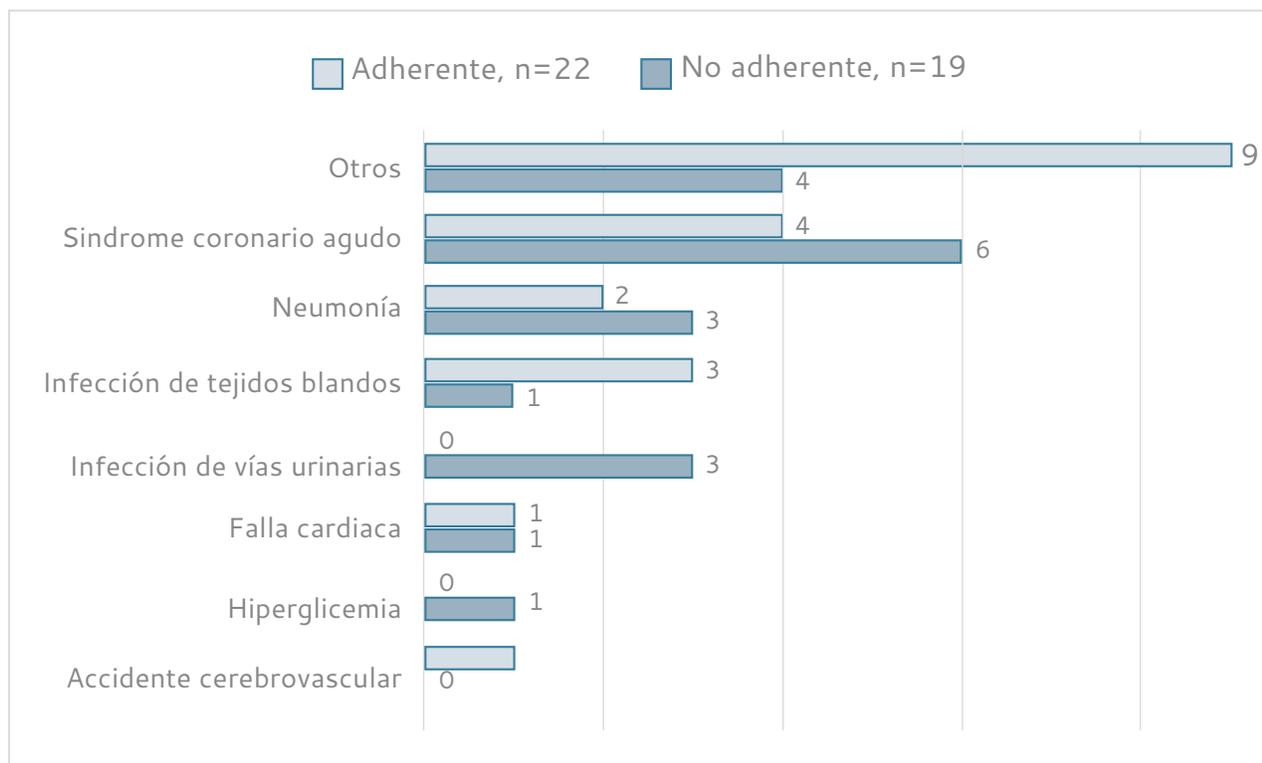


Figura 2. Causas de hospitalización en paciente con DMT2, según adherencia al tratamiento farmacológico.

n = Número de pacientes.

Otros: neoplasias, postquirúrgicos programados.

Fuente: elaboración propia.

Entre las causas de hospitalización general se encontró que en los adherentes predominaban las infecciones de tejidos blandos, neoplasias y postoperatorios de cirugías programadas ortopédicas. En los no adherentes, las principales causas fueron el síndrome coronario agudo, neumonía e infección urinaria. El síndrome coronario agudo fue la principal causa de ingreso

a UCI (Figura 2). La mortalidad fue parecida en los dos grupos (4.1 % vs. 4.5 %).

La continuidad en el manejo y seguimiento en la Institución estuvo en 54.2 %, de los cuales 47.1 % eran adherentes, el principal motivo de la no continuidad estaba relacionado con la no autorización por parte de la entidad de salud en el 80 % de los casos (Fig. 1).

Tabla 2. Causas de requerimiento de UCI y mortalidad en pacientes con DMT2, según adherencia al manejo farmacológico Fundación Valle del Lili, años 2016–2017.

Causa	General		Adherente		No adherente	
	N=187	(100)	N=98	(52.4)	N=89	(47.6)
Total, N (%)						
UCI* N (%)	13	(7)	8	(8.2)	5	(5.6)
Síndrome coronario agudo	7	(3.8)	4	(4)	3	(3.3)
Falla cardíaca	1	(0.5)	0		1	(1.1)
Neumonía	2	(1)	2	(3)	0	
Otros**	3	(1.6)	2	(3)	1	(1.1)
Muerte N (%)	8	(4.3)	4	(4.1)	4	(4.5)
Síndrome coronario agudo	1	(0.5)	0		1	(1.1)
Desconocida	2	(1)	1	(1)	1	(1.1)
Otros	5	(2.7)	3	(3)	2	(2.2)

N = Número de pacientes.

*Unidad de cuidado intensivo.

**Otros: postoperatorios de cirugías ortopédicas, neoplasias.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

La DM es una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial, tiene alto porcentaje de complicaciones derivadas del inadecuado control [11]; la tasa de mortalidad por todas las causas aumenta 1.6 veces en aquellos pacientes no adherentes, según reportes de estudios realizados en todo el mundo [24–25]. Incluso, en el ámbito de salud pública, algunos autores relacionan la utilización de la atención médica y la adherencia al manejo de la enfermedad, impactando así en los costos en salud [9,10,26,27]; sin embargo, hasta la fecha son pocos los estudios que han evaluado la adherencia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y la asociación con desenlaces como mortalidad y hospitalizaciones por causa médica en nuestro país.

En este estudio se encontró dentro del año de medición de adherencia farmacológica en pacientes con DMT2, el requerimiento de hospitalización y la mortalidad fue similar entre

pacientes adherentes y no adherentes, lo cual contrasta con lo documentado en trabajos en los que el ingreso hospitalario y la necesidad de terapia intensiva difiere según la adherencia al manejo farmacológico de esta patología [6,28–30], sustentado en que la persona adherente, en la mayor proporción de los casos, logra un control metabólico óptimo, mientras que la no adherente desarrolla las complicaciones micro y macrovasculares que potencialmente comprometen la vida [23,31].

En el presente estudio no se hallaron diferencias en el requerimiento de hospitalización entre los dos grupos, lo cual puede explicarse por varias razones, uno la adherencia pudo haber cambiado en el tiempo entre la medición y el evento, de manera que los adherentes dejaron de serlo o bien los no adherentes pasaron a la otra categoría [32]. También puede estar relacionado con que la mayoría de los pacientes manejados en la Institución tienen mayor comorbilidad al tratarse de una entidad de referencia de alta complejidad.

Respecto la causa de hospitalización y UCI, en pacientes con DMT2 los estudios han mostrado que las principales corresponden a sepsis de tejidos blandos, el síndrome coronario agudo, el accidente cerebrovascular y estados hipoglucémicos [33,34]; en este trabajo los resultados concuerdan con la literatura internacional [11,35], dejando ver que en el grupo no adherente predominan las complicaciones derivadas del curso natural de la enfermedad [28], mientras que entre los adherentes son derivadas de condiciones patológicas preexistentes no relacionadas directamente con DMT2 [24,32,36].

En datos reportados previamente se ha documentado que la mortalidad en pacientes con DM incrementa ante la no adherencia al tratamiento [7,25,29,37], en este trabajo fue similar entre los grupos. Al realizar el análisis por causa específica se documentó que entre los pacientes adherentes destacaban patologías no relacionadas con la historia natural de la diabetes mellitus, como por ejemplo procesos oncológicos [25,38].

Uno de los limitantes para la atención en salud en Colombia son los inconvenientes derivados de las negociaciones por parte de los prestadores de servicios de salud y las entidades promotoras de salud, provocando una movilización constante de los usuarios, comprometiendo la continuidad en el manejo y seguimiento de sus patologías [39–40]. Esto se evidenció en presente estudio, donde casi el 50% de los encuestados no tuvieron continuidad de manejo en la Institución, lo cual compromete la adherencia y control de la enfermedad; en la mayoría de los casos por no autorización de las aseguradoras.

Este trabajo tuvo como principal limitación que la adherencia no fue evaluada periódicamente, perdiendo el registro del cambio que pudo tener en el tiempo y la relación con los desenlaces. También hubo sesgo, principalmente del recuerdo, pues en algunos casos no se conocía con exactitud la causa médica de la hospitalización. Adicionalmente, se tuvo pérdida en el seguimiento de varios pacientes que fueron sometidos a la medición inicial de adherencia, ya que solo se logró tener contacto e información de 187 participantes.

Como ventajas se tiene que es la primera descripción de desenlaces a un año después de la medición de la adherencia farmacológica, generando hipótesis para futuras investigaciones en las que se tengan en cuenta los cambios temporales de la adherencia para evaluar el efecto que tengan sobre la morbimortalidad de los pacientes con DMT2, siendo eje de intervenciones por parte del sistema de salud.

Conclusiones

La DM es una enfermedad altamente prevalente con afección de diversos grupos poblacionales. Estudios previos han mostrado que los pacientes no adherentes al manejo de DM tienen peores desenlaces a largo plazo, incluyendo más hospitalizaciones y mortalidad. Este estudio confirma que las causas de mortalidad y hospitalización en los no adherentes están relacionadas con enfermedad cardiovascular e infecciones, principalmente, condiciones que pueden ser prevenibles logrando un adecuado control metabólico del paciente diabético.

Agradecimientos

Agradecemos a la Fundación Valle del Lili, al Centro de Investigaciones Clínicas de esta institución, a los docentes y tutores a cargo de la guía y formación del semillero de investigación en endocrinología, y a los pacientes quienes amablemente participaron para continuar con el seguimiento de este estudio.

Financiación

Este estudio fue financiado con recursos de la Fundación Valle del Lili.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- [1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369

- diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1204–22. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- [2] González J. C., Walker J. H., Einarson T. R. Cost-of-illness study of type 2 diabetes mellitus in Colombia. *Rev Panam Salud Pública*. 2009;26(1):55–63. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892009000700009>
- [3] Howard Wild, B. S. Pharm Rp. The economic rationale for Adherence in the Treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Reports*. 2012;18(3):43–48.
- [4] Zare F., *et al.* Health-related quality of life and its associated factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *SAGE Open Medicine*. 2020(8):1–8. <https://doi.org/10.1177/2050312120965314>
- [5] Holman R., *et al.* 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *NEnglJMed*2008;359:1577–89. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
- [6] Jha A. K., Aubert R. E., Yao J., Teagarden J. R., Epstein R. S. Greater adherence to diabetes drugs is linked to less hospital use and could save nearly \$5 billion annually. *Health Aff*. 2012;31(8):1836–1846. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.1198>
- [7] McAdam-Marx C., Bellows B. K., Unni S., *et al.* Determinants of glycaemic control in a practice setting: The role of weight loss and treatment adherence (The DELTA Study). *Int J Clin Pract*. 2014;68(11):1309–1317. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12502>
- [8] Krass I., Schieback P., Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: A systematic review. *Diabet Med*. 2015;32(6):725–737. <https://doi.org/10.1111/dme.12651>
- [9] Breitscheidel L., Stamenitis S., Dippel F.-W., Schöffski O. Economic impact of compliance to treatment with antidiabetes medication in type 2 diabetes mellitus: a review paper. *J Med Econ*. 2009;13(1):8–15. <https://doi.org/10.3111/13696990903479199>
- [10] Asche C., LaFleur J., Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. *Clin Ther*. 2011;33(1):74–109. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.01.019>
- [11] Khunti K., Seidu S., Kunutsor S., Davies M. Association between adherence to pharmacotherapy and outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1588–1596. <https://doi.org/10.2337/dc16-1925>
- [12] Guzmán-Gómez G. É., Arce A., Saavedra H., *et al.* Adherencia al tratamiento farmacológico y control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. *Alad*. 2018;8(1). <https://doi.org/10.24875/ALAD.18000319>
- [13] Kubica A., Kosobucka A., Michalski P., Fabiszak T., Felsmann M. Self-reported questionnaires for assessment adherence to treatment in patients with cardiovascular diseases. *Med Res J*. 2018;2(4):115–122. <https://doi.org/10.5603/MRJ.2017.0015>
- [14] Giugliano D., Maiorino M. I., Bellastella G., Esposito K. Type 2 diabetes and cardiovascular prevention: the dogmas disputed. *Endocrine*. 2018;60(2):224–228. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1418-y>
- [15] Matthews D. R., Tsapas A. Four decades of uncertainty: landmark trials in glycaemic control and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008;5:216–18. <https://doi.org/10.3132/dvdr.2008.035>
- [16] Mabel Maidana G., Mabel Maidana G. I., Lugo G. I., *et al.* Factores que determinan la falta de adherencia de pacientes diabéticos a la terapia medicamentosa. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2016;14(1):70–77. [https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014\(01\)70-077](https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)70-077)

- [17] Delamater D., M. A. Improving Patient Adherence. *Clinical Diabetes*. *Clin Diabetes*. 2006;24(2). <https://doi.org/10.2337/diaclin.24.2.71>
- [18] Lazo R. Y., Lores D. D. Impact of a pharmaceutical follow-up service implemented in type 2 diabetes mellitus patients. *Rev Cubana Farm*. 2011;45(2):226-234. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubfar/rcf-2011/rcf112h.pdf>
- [19] Fornos-Pérez J. A., Ferrer J. C., García-Rodríguez P., *et al.* La diabetes en España desde la perspectiva de la farmacia comunitaria: conocimiento, cumplimiento y satisfacción con el tratamiento. *Farm Comunitarios*. 2017;8(2):5-15. [https://doi.org/10.5672/FC.2173-9218.\(2016/Vol8\).002.02](https://doi.org/10.5672/FC.2173-9218.(2016/Vol8).002.02)
- [20] Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care 2021 Jan*; 44 (Supplement 1): S53-S72. <https://doi.org/10.2337/dc21-S005>
- [21] Asmelash D., *et al.* Knowledge, Attitude, and Practice towards Glycemic Control and Its Associated Factors among Diabetes Mellitus Patients. *Journal of Diabetes Research*. 2019:1-9. <https://doi.org/10.1155/2019/2593684>
- [22] Ramos Y., Morejón R., Cabrera Y., Herranz D., Rodríguez W. Adherencia terapéutica, nivel de conocimientos de la enfermedad y autoestima en pacientes diabéticos tipo 2. *Gac Médica Espirituana*. 2018;20(3):13-23. <http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/1498/pdf>
- [23] Farr A. M., Sheehan J. J., Curkendall S. M., Smith D. M., Johnston S. S., Kalsekar I. Retrospective Analysis of Long-Term Adherence to and Persistence with DPP-4 Inhibitors in US Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Ther*. 2014;31(12):1287-1305. <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0171-3>
- [24] Kim, Y. Y., *et al.* Effect of medication adherence on long-term all-cause-mortality and hospitalization for cardiovascular disease in 65,067 newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Sci Rep* 8, 12190 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30740-y>
- [25] Currie C. J., Peyrot M., Morgan C. L., *et al.* The impact of treatment non-compliance on mortality in people with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2013;27(3):219-223. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.10.006>
- [26] Gibson T. B., Song X., Alemayehu B., *et al.* Cost sharing, adherence, and health outcomes in patients with diabetes. *Am J Manag Care*. 2010;16(8):589-600.
- [27] Balkhi B., *et al.* Oral antidiabetic medication adherence and glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional retrospective study in a tertiary hospital in Saudi Arabia. *BMJ Open*. 2019; 9 (7): e029280. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029280>
- [28] Feldman B. S., Cohen-Stavi C. J., Leibowitz M., *et al.* Defining the role of medication adherence in poor glycemic control among a general adult population with diabetes. *PLoS One*. 2014;9(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108145>
- [29] Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care 2021 Jan*; 44 (Supplement 1): S40-S52. <https://doi.org/10.2337/dc21-S004>
- [30] Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care 2021 Jan*; 44 (Supplement 1): S7-S14. <https://doi.org/10.2337/dc21-S001>
- [31] Sabanayagam C., Liew G., Tai E. S., *et al.* Relationship between glycosylated haemoglobin and microvascular complications: Is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia*. 2009;52(7):1279-1289. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1360-5>

- [32] J. S. H., H. C. K. Relationship between oral antihyperglycemic medication adherence and hospitalization, mortality, and healthcare costs in adult ambulatory care patients with type 2 diabetes in South Korea. *Med Care*. 2011;49(4):378–384. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord%7B%7Dfrom=export%7B%7Ddid=L361619974%5Cnhttp://zp9vv3zm2k.search.serialssolutions.com/?sid=EMBASE%7B%7Dissn=00257079%7B%7Ddid=doi%7B%7Datitle=Relationship+between+oral+antihyperglycemic+medicat>.
- [33] Preis S. R., Mph S., Hwang S., *et al.* Trends in All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality among Women and Men with and without Diabetes in the Framingham Heart Study, 1950–2005. *Circulation*. 2009;119(13):1728–1735. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829176>
- [34] Schaan B. D., de Figueiredo Neto J. A., Moreira L. B., *et al.* Diabetes and cardiovascular events in high-risk patients: Insights from a multicenter registry in a middle-income country. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;127:275–284. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.021>
- [35] Al-Qerem W., *et al.* Exploring variables associated with medication non-adherence in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLOS ONE* 2021;16(8): e0256666. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256666>
- [36] Zhu V. J., Tu W., Rosenman M. B., Overhage J. M. Nonadherence to Oral Antihyperglycemic Agents: Subsequent Hospitalization and Mortality among Patients with Type 2 Diabetes in Clinical Practice. *Stud Health Technol Inform*. 2015;216:60–63. doi:10.3233/978-1-61499-564-7-60
- [37] Tancredi M., *et al.* Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:1720–1732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504347>
- [38] Hong, J.S., & Kang, H.C. (2011). Relationship Between Oral Antihyperglycemic Medication Adherence and Hospitalization, Mortality, and Healthcare Costs in Adult Ambulatory Care Patients With Type 2 Diabetes in South Korea. *Medical Care*, 49(4), 378–384. <http://www.jstor.org/stable/41103929>. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e31820292d1>
- [39] Suárez-Rozo L. F., Puerto-García S., Rodríguez-Moreno*, Lina María J. R. – M. La crisis del sistema de salud colombiano: una aproximación desde la legitimidad y la regulación *. *Rev Gerenc Polít Salud*. 2017;16:34–50. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.rgps16-32.cssc>
- [40] Carlos Andrés Merlano-Porras, Louri Gorbanev. Health system in Colombia: a systematic review of literature. *Rev Gerenc Polít Salud*, Bogotá. 2013;12(24):74–86. <http://www.scielo.org.co/pdf/rgps/v12n24/v12n24a05.pdf>.