



ΑΝΟΙΚΤΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΚΥΠΡΟΥ

**ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας: Η οικονομική αξιολόγηση α) της σιταγλιπτίνης ως προσθήκη στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν μετφορμίνη, γλιμπενκλαμίδη ή γλιμεπιρίδη και β) της ινσουλίνης glargine ως αντικατάσταση μιας ενδιάμεσου δράσης ινσουλίνης (ισοφανικής ινσουλίνης NPH ή διφασικής ισοφανικής ινσουλίνης 30/70) στο σύστημα υγείας της Κύπρου.

Ιωάννου Σάββας

Επιβλέπων Καθηγητής

Δρ. Τάλιας Μιχάλης

Ιούλιος, 2014

Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Σχολή Οικονομικών Επιστημών και Διοίκησης

Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας: Η οικονομική αξιολόγηση α) της σιταγλιπτίνης ως προσθήκη στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν μετφορμίνη, γλιμπενκλαμίδη ή γλιμεπιρίδη και β) της ινσουλίνης glargine ως αντικατάσταση μιας ενδιάμεσου δράσης ινσουλίνης (ισοφανικής ινσουλίνης NPH ή διφασικής ισοφανικής ινσουλίνης 30/70) στο σύστημα υγείας της Κύπρου.

Ιωάννου Σάββας

Επιβλέπων Καθηγητής

Δρ. Τάλιας Μιχάλης

Ιούλιος, 2014

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	vii
Περίληψη	viii
Abstract.....	x
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή	1
1.1 Επιδημιολογία του ΣΔ2	1
1.2 Παθογένεση το ΣΔ2	1
1.3 Οι παράγοντες κινδύνου για τον ΣΔ2	2
1.3.1 Οικογενειακό ιστορικό και γενετικοί παράγοντες.....	2
1.3.2 Παχυσαρκία	2
1.3.3 Υπέρταση.....	3
1.3.4 Διαταραχή των λιπιδίων.....	3
1.3.5 Κάπνισμα	3
1.4 Κίνδυνος των διαβητικών επιπλοκών	4
1.4.1 Καρδιοαγγειακή πάθηση.....	4
1.4.2 Αγγειακή εγκεφαλική νόσος.....	5
1.4.3 Ακρωτηριασμό.....	5
1.4.4 Τύφλωση.....	6
1.4.5 Νεφροπάθεια.....	6
1.5 Κόστος των επιπλοκών του ΣΔ2.....	6
Κεφάλαιο 2: Βιβλιογραφική ανασκόπηση.....	7
2.1 Εισαγωγή	7
2.1.1 Αλγόριθμος θεραπείας των ασθενών με ΣΔ2	11
2.1.1.1 Πρώτης γραμμής θεραπεία	13
2.1.1.2 Δεύτερης γραμμής θεραπεία	13
2.1.1.3 Τρίτης γραμμής θεραπεία	14
2.1.1.4 Τέταρτης γραμμής θεραπεία	14
2.2 Έρευνες οικονομικής αξιολόγησης.....	15

2.2.1 Sitagliptin.....	15
2.2.1.1 Οικονομική αξιολόγηση της χρήσης της sitagliptin στο ΣΔ2	15
2.2.1.2 Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χρήσης της σιταγλιπτίνης ως προσθήκη στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν μετφορμίνη, γλιμπενκλαμίδη ή γλιμεπιρίδη	17
2.2.2 Ινσουλίνη Glargine	17
2.2.2.1 Οικονομική αξιολόγηση της χρήσης της ινσουλίνης Glargine.....	17
2.2.2.2 Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χρήσης των ινσουλινών glargine και NPH στον ΣΔ2.....	20
2.2.2.3 Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χρήσης των ινσουλινών glargine και διφασικής ισοφανικής ινσουλίνης 30/70 στον ΣΔ2.....	23
Κεφάλαιο 3: Μεθοδολογία	25
3.1 Αναγκαιότητα και σπουδαιότητα της έρευνας	25
3.2 Σκοπός και στόχοι της έρευνας.....	25
3.3 Βασικά ερευνητικά ερωτήματα	26
3.4 Σχεδιασμός της έρευνας.....	26
3.5 Δείγμα της έρευνας	27
3.6 Διαδικασία συλλογής των δεδομένων	27
3.7 Το μοντέλο προσομοίωσης που χρησιμοποιήθηκε στην έρευνα.....	27
3.8 Οριακός ή επιπρόσθετος λόγος κόστους αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio - ICER), δείκτης Οικονομικής Αποτελεσματικότητας....	28
3.9 Κριτήρια αποκλεισμού ή μη από την έρευνα	30
3.10 Βιοηθική διάσταση της έρευνας	30
3.11 Περιορισμοί του UKPDS Outcomes Model	30
3.12 Στατιστική ανάλυση.....	31
4. Αποτελέσματα.....	33
4.1 Το sitagliptin ως προσθήκη στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν metformin και σουλφολληλουρία.....	33
4.1.1 Δημογραφικά	33

4.1.2	Χαρακτηριστικά του δείγματος κατά τη διάγνωση του Διαβήτη	34
4.1.3	Πριν και μετά την προσθήκη του φάρμακου sitagliptin	36
4.1.4	Οριακός ή επιπρόσθετος λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio - ICER).....	56
4.2	Η ινσουλίνη glargine ως αντικατάσταση της Insulin isophaneNPH.	58
4.2.1	Δημογραφικά	58
4.2.2	Χαρακτηριστικά του δείγματος κατά τη διάγνωση του διαβήτη.....	59
4.2.3	Πριν και μετά τη λήψη του Glargine	61
4.2.4	Οριακός ή επιπρόσθετος λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio - ICER).....	75
4.3	Η ινσουλίνη glargine ως αντικατάσταση της διφασικής ισοφανικής ινσουλίνης 30/70	77
4.3.1	Δημογραφικά	77
4.3.2	Χαρακτηριστικά του δείγματος κατά τη διάγνωση του διαβήτη.....	78
4.3.3	Πριν και μετά τη λήψη του Glargine	80
4.2.4	Οριακός ή επιπρόσθετος λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio - ICER).....	99
5.	Συζήτηση – Εισηγήσεις -Συμπεράσματα.....	102
5.1	Συζήτηση.....	102
5.1.1	Δυνατότητες και περιορισμοί της έρευνας	102
5.1.2	Το sitagliptin ως προσθήκη στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν metformin και σουλφοηλουρία	103
5.1.3	Η ινσουλίνης glargine ως αντικατάσταση της ισοφανικής ινσουλίνης NPH	105
5.1.4	Η ινσουλίνη glargine ως αντικατάσταση της διφασικής ισοφανικής ινσουλίνης 30/70.....	106
5.1.5	Μοντέλα προσομοίωσης	107
5.1.6	Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας.....	108
5.2	Εισηγήσεις για μελλοντική έρευνα.....	109

5.3 Εισηγήσεις για την κλινική πρακτική	109
5.4 Συμπέρασμα.....	110
6. Βιβλιογραφία	111
7. Παραρτήματα.....	126

Ευχαριστίες

Τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες προς τον κ. Μιχάλη Τάλια, για την καθοδήγηση του καθ' όλη την διάρκεια της έρευνας.

Το έργο αυτό δεν θα ήταν δυνατό να πραγματοποιηθεί χωρίς την βοήθεια των δυο γιατρών Δρ. Αντρέα Στυλιανού και της Δρ. Αμαλίας Χατζηγιάννη για τη συλλογή δεδομένων από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών τους.

Τέλος, ευχαριστώ θερμότατα

τους γονείς μου Στέλιο και Παναγιώτα,

την γυναίκα μου Ζαχαρούλα,

την αδελφή μου Χρυσταλλένη,

τις ανιψιές μου Μαρία Ευαγγέλια, Παναγιώτα,

χωρίς την αμέριστη στήριξη τους, δεν θα ήταν επιτυχής η ολοκλήρωση της διατριβής μου.

Περίληψη

Εισαγωγή

Το κόστος ενός φαρμακευτικού προϊόντος από μόνο του δεν μπορεί να αποτελέσει κριτήριο επιλογής για την εισαγωγή του ή όχι σε ένα Σύστημα Υγείας. Στην οικονομική αξιολόγηση της κάθε θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το κόστος των ανεπιθύμητων ενεργειών και των μελλοντικών επιπλοκών του ασθενή.

Σκοπός

Ο γενικός σκοπός της μελέτης ήταν η οικονομική αξιολόγηση σε όρους κόστους-αποτελεσματικότητας: α) της sitagliptin ως προσθήκη στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν δυγουανίδιο (metformin) και σουλφοηλουρία (glibenclamide ή glimepiride) και β) της ινσουλίνης glargine (μακράς δράσης ινσουλίνη) ως αντικατάσταση μιας ενδιάμεσου δράσης ινσουλίνης (ισοφανικής ινσουλίνης NPH ή διφασικής ισοφανικής ινσουλίνης 30/70) στα θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν metformin και ινσουλίνη Actrapid/Humulin R ή ινσουλίνη Glulisine.

Μεθοδολογία

Μεταξύ Μαΐου 2013 και Νοεμβρίου 2013, έγινε τυχαιοποιημένη κλινική έρευνα σε δύο γενικά νοσοκομεία της Κύπρου (Γενικό Νοσοκομείο Λάρνακας και Γενικό Νοσοκομείο Αμμοχώστου). Έγινε εφαρμογή του UKPDS Outcomes Model του University of Oxford σε 100 ασθενείς για το sitagliptin και 100 ασθενείς για την ινσουλίνη glargine τρεις μήνες πριν την προσθήκη και τρεις μήνες μετά την προσθήκη του sitagliptin ή της ινσουλίνης glargine. Όλοι οι ασθενείς είχαν ΣΔ2, ήταν ηλικίας 18 χρονών και άνω και αποκλείστηκαν οι έγκυες ή οι θηλάζουσες.

Αποτελέσματα

Η οικονομική αξιολόγηση σε όρους κόστους- αποτελεσματικότητας έδειξε ότι οι κατηγορίες θεραπευτικών σχημάτων με sitagliptin + metformin (€11023.81/QALY) και sitagliptin + metformin + sulfonyleurea (€-332927/QALY) είναι οικονομικά αποτελεσματικές σε σχέση με το metformin + sulfonyleurea. Είναι η πρώτη φορά που καταδεικνύετε ότι θεραπεία με sitagliptin + metformin + sulfonyleurea είχε πιο ευνοϊκή σχέση κόστους αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με την θεραπεία με sitagliptin + metformin. Οι θεραπείες με Glargine + Actrapid/Humulin R (€8845.09/QALY) και Glargine + Glulisine (€-8242.18/QALY) ήταν οικονομικά

αποτελεσματικές έναντι της ισοφανικής ινσουλίνης NPH. Και τα τρία θεραπευτικά σχήματα Glargine + Actrapid/Humulin R (€7519.40/QALY), Glargine + Glulisine (€7831.39/QALY) και Glargine (€-7097.48/QALY) ήταν οικονομικά αποτελεσματικά σε σχέση με την ινσουλίνη 30/70. Όλες οι οικονομικά αποτελεσματικές θεραπείες παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις της γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c και του πρωινού σακχάρου έναντι των προηγούμενων θεραπειών. Το sitagliptin + metformin παρουσίασε μείωση του ολικού αριθμού υπογλυκαιμικών επεισοδίων ($p < 0.001$) και του αριθμού των νυχτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων ($p = 0.001$) έναντι του metformin + sulfonylurea. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την αύξηση ή απώλεια βάρους, τον ολικό αριθμό υπογλυκαιμικών επεισοδίων, τον αριθμό των νυχτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων, τον αριθμό των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία πριν και μετά την αλλαγή όλων των υπόλοιπων θεραπευτικών σχημάτων.

Συμπεράσματα

Η μελέτη έδειξε ότι οι θεραπείες με sitagliptin + metformin και sitagliptin + metformin + sulfonylurea σε σχέση με τη θεραπεία με metformin + sulfonylurea και όλοι οι συνδυασμοί της ινσουλίνης glargine που εξετάστηκαν, ως αντικατάσταση της ινσουλίνης NPH ή της ινσουλίνης 30/70 ήταν οικονομικά αποτελεσματικές.

Λέξεις κλειδιά: Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας, οικονομική αξιολόγηση, sitagliptin, glargine, ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας.

Abstract

Background

The cost of a medical product in itself cannot be a criterion for its adoption by a Health System. In any economic evaluation of an individual treatment, the cost of side effects and possible patient complications should be taken into account.

Aim

The overall aim of the study was the economic evaluation in terms of cost-effectiveness: a) of sitagliptin as an add-on to regimens containing biguanide (metformin) and sulfonylurea (glibenclamide or glimepiride) and b) of insulin glargine (long acting insulin) as a replacement for an intermediate-acting insulin (isophane insulin NPH or biphasic isophane insulin 30/70) in regimens containing metformin and insulin Actrapid/Humulin R or insulin Glulisine.

Methods

Between May 2013 and November 2013, a randomized clinical study was undertaken at two general hospitals in Cyprus (Larnaca General Hospital and General Hospital Famagusta). The UKPDS Outcomes Model of the University of Oxford was applied to 100 patients on sitagliptin and 100 patients on insulin glargine three months before and three months after the addition of sitagliptin or insulin glargine. All patients had Type 2 diabetes, were aged 18 years or older and excluded pregnant or nursing women.

Results

Evaluation in terms of cost-effectiveness showed that the enhanced regimens with sitagliptin + metformin (€11023.81/QALY) and sitagliptin + metformin + sulfonylurea (€-332927/QALY) were cost-effective in comparison to metformin + sulfonylurea. It demonstrated for the first time that treatment with sitagliptin + metformin + sulfonylurea compares favourably in cost-effectiveness to treatment with sitagliptin + metformin. Treatments Glargine + Actrapid/Humulin R (€8845.09/QALY) and Glargine + Glulisine (€-8242.18/QALY) were cost-effective compared to isophane insulin NPH. All three regimens, Glargine + Actrapid/Humulin R (€7519.40/QALY), Glargine + Glulisine (€7831.39/QALY) and Glargine (€-7097.48/QALY), were cost-effective in relation to the insulin 30/70. All cost-effective treatments showed statistically significant reductions in glycosylated hemoglobin HbA1c and breakfast sugar over previous treatments. The sitagliptin + metformin

showed a reduction in the total number of hypoglycemic events ($p < 0.001$) and the number of nocturnal hypoglycemic events ($p = 0.001$) versus metformin + sulfonylurea. There was no statistically significant difference in relation to weight gain or loss, total number of hypoglycaemic episodes, the number of nocturnal hypoglycaemic episodes or the number of hypoglycaemic episodes requiring hospitalization before and after the change to all other regimens.

Conclusions

The study indicated that treatments with sitagliptin + metformin and sitagliptin + metformin + sulfonylurea compared to treatment with sitagliptin + sulfonylurea, and all combinations of the insulin glargine examined as a replacement for NPH insulin or insulin 30/70, were cost-effective.

Keywords: Health technology assessment, economic evaluation, sitagliptin, glargine, cost-effectiveness analysis.

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1 Επιδημιολογία του ΣΔ2

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας προβλέπει ότι οι θάνατοι από το διαβήτη θα αυξηθούν κατά τα δύο τρίτα μεταξύ 2008 και 2030. Το 2012 εκτιμάται ότι 347 εκατομμύρια άνθρωποι είχαν διαβήτη.¹ Το 2012 Παγκόσμια 4,8 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν και ξοδεύτηκαν 471 δισεκατομμύρια USD ενώ στην Ευρώπη 55 εκατομμύρια άνθρωποι (επιπολασμός 6.7%) είχαν διαβήτη (εκ των οποίων 21,2 εκατομμύρια ήταν μη διαγνωσμένα περιστατικά). Ένα στα 3USD που ξοδεύονται για την υγειονομική περίθαλψη του διαβήτη, ξοδεύεται στην Ευρώπη. Στην Κύπρο το 2012 για τις ηλικίες 20-79 χρόνων, είχαμε 83.81 περιστατικά /1000s κατοίκους, 470 θανάτους σχετιζόμενους με τον διαβήτη, 2162.68USD μέση δαπάνη σχετιζόμενη με τον διαβήτη/ διαβητικό ασθενή, 34.84 μη διαγνωσμένα άτομα ανά 1000s κατοίκους.² Το κόστος της διαχείρισης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) είναι πολύ μεγάλο αν συμπεριλάβουμε τις επιπλοκές που προκαλεί και το κόστος της νοσηλείας στο νοσοκομείο. Το κόστος είναι ιδιαίτερα υψηλό στις περιπτώσεις της θεραπείας με ινσουλίνη και της ύπαρξης επιπλοκών.^{3,4} Η αυξημένη χρήση των νεότερων, πιο ακριβών φαρμάκων, σε συνδυασμό με την αυξανόμενη εμφάνιση του ΣΔ2 έχει σημαντικές δημοσιονομικές συνέπειες για τα συστήματα υγείας, όπως αποδεικνύεται από την αύξηση της παγκόσμιας διαβητικής φαρμακευτικής αγοράς από US\$3.8 δισεκατομμύρια το 1995 σε US\$17.8 δισεκατομμύρια το 2005.⁵

1.2 Παθογένεση το ΣΔ2

Ο σακχαρώδης διαβήτης αντιπροσωπεύει μια ετερογενή ομάδα μεταβολικών διαταραχών οι οποίες χαρακτηρίζονται από αύξηση της γλυκόζης στο αίμα, η οποία προκαλείται από μια σχετική ή απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης. Συχνά, η ανεπαρκής απελευθέρωση ινσουλίνης, επιδεινώνεται από την περίσσεια γλυκαγόνης.⁶

Ο Διαβήτης Τύπου 1 είναι μια αυτοάνοση κατάσταση στην οποία τα β-κυτταρα του παγκρέατος καταστρέφονται και συνεπώς το σώμα χάνει την ικανότητα του να παράγει ινσουλίνη. Τα άτομα με διαβήτη τύπου 1 χρειάζονται χορήγηση ινσουλίνης.⁷ Επιγενετικοί μηχανισμοί είναι πιθανόν να συμμετέχουν στην ανάπτυξη της ασθένειας. Ερευνητές έχουν προτείνει ότι ιογενή μεσολάβηση μπορεί να προκαλέσει

την αυτοκαταστροφή ή μόλυνση των νησιδίων του παγκρέατος.⁸ Συνήθως διαγιγνώσκεται σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες επηρεάζοντας μόνο 5% του συνολικού πληθυσμού των διαβητικών.⁹

Η δεύτερη κατηγορία του σακχαρώδη διαβήτη είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) που είναι η πιο συνηθισμένη μορφή, η οποία αντιπροσωπεύει το 90-95% όλων των διαβητικών περιστατικών.¹⁰ Πέρα από το οικογενειακό ιστορικό και τους γενετικούς παράγοντες, οι παράγοντες κινδύνου για τον ΣΔ2 περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, την υπέρταση, τη διαταραχή των λιπιδίων και το κάπνισμα.^{11,12} Ο ΣΔ2 είναι μια προοδευτική ασθένεια που οφείλεται είτε στην περιφερική αντίσταση της ινσουλίνης ή στην βαθμιαία ελάττωση της έκκρισης της ινσουλίνης που ακολουθεί την ελάττωση της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος.¹³ Η αντίσταση της ινσουλίνης είναι μια κατάσταση που συμβαίνει όταν η ευαισθησία των περιφερικών ιστών είναι μειωμένη και δεν μπορούν να ανταποκριθούν κατάλληλα στην ινσουλίνη.¹⁴ Αυτή η παθολογία οδηγεί σταδιακά σε αυξανόμενα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Πρώτα ανυψώνεται η μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος (Postprandial plasma glucose- PPG) που τελικά αυξάνεται η γλυκόζη νηστείας (Fasting blood glucose-FBG).¹⁵

1.3 Οι παράγοντες κινδύνου για τον ΣΔ2

1.3.1 Οικογενειακό ιστορικό και γενετικοί παράγοντες

Το οικογενειακό ιστορικό είναι ένας από τους παράγοντες κινδύνου για τον ΣΔ2.¹⁶⁻⁸ Το οικογενειακό ιστορικό αντανακλά τις συνέπειες πολλαπλών γενετικών παραγόντων, ενός συμπλέγματος παραγόντων που συνδέεται με τον τρόπο ζωής της οικογένειας και αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών, περιβαλλοντικών και παραγόντων συμπεριφοράς.¹⁹ Μέχρι το 2011 περισσότερα από 36 γονίδια είχαν βρεθεί ότι συμβάλουν στον κίνδυνο για ΣΔ2.²⁰

1.3.2 Παχυσαρκία

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μια πολύ ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και καρδιαγγειακών ασθενειών. Το σπλαχνικό λίπος, παρά το περιφερειακό λίπος, θεωρείται πιο επιβλαβές.²¹ Μια μελέτη επιπολασμού (cross sectional study) 44042 ασθενών με ΣΔ2 έδειξε ότι το 80% αυτών ήταν υπέρβαροι και 37% παχύσαρκοι.²² Το υπερβολικό βάρος συνδέεται με αντίσταση της ινσουλίνης,

διαταραχή στην ομοιόσταση της γλυκόζης, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση που όλοι είναι παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με καρδιαγγειακές ασθένειες.²³

1.3.3 Υπέρταση

Στον ΣΔ2, η υπέρταση είναι μια από τις βασικές συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου. Το μεταβολικό σύνδρομο συμπεριλαμβάνει επίσης την αντίσταση της ινσουλίνης, την παχυσαρκία (κεντρικού τύπου) και τη δυσλιπιδαιμία.²⁴ Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ο κύριος συντελεστής στην παθογενεση του ΣΔ2 και παίζει βασικό ρόλο στις σχετιζόμενες μεταβολικές ανωμαλίες, όπως η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση.²⁵ Η υπέρταση ουσιαστικά αυξάνει τον κίνδυνο μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένου εγκεφαλικών επεισοδίων, στεφανιαίας νόσου και περιφερικής αγγειακής νόσου, αμφιβλιστοειδοπαθεια, νεφροπάθεια και ενδεχομένως νευροπάθειας. Οι ασθενείς με διαβήτη και υπέρταση έχουν περίπου διπλάσιο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων από τους μη διαβητικούς υπερτασικούς.²⁴

1.3.4 Διαταραχή των λιπιδίων

Η διαταραχή των λιπιδίων στους ασθενείς με ΣΔ2 είναι ένα σοβαρό πρόβλημα και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων. Η πιο κοινή μορφή δυσλιπιδαιμίας σε αυτούς τους ασθενείς αποτελείται από αυξημένα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και χαμηλά επίπεδα υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (High density lipoprotein cholesterol-HDL). Τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (Low density lipoprotein cholesterol-LDL) στους ασθενείς με ΣΔ2 είναι συχνά παρόμοια με αυτά των μη διαβητικών.^{26,27} Προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου, χαμηλά επίπεδα HDL, υψηλά επίπεδα LDL, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και αυξημένα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας σχετίζονται με διπλάσια αύξηση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.²⁸ Στο διαβητικό πληθυσμό, αυξημένη ολική χοληστερόλη, μειωμένη HDL χοληστερόλη και αυξημένα τριγλυκεριδία έχουν όλα αναγνωρισθεί ως παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο.²⁹

1.3.5 Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τον ΣΔ2 και έχει συνεργιστική αλληλεπίδραση στην ανάπτυξη του διαβήτη, με την κατάσταση

χαμηλής έκκρισης ινσουλίνης και υψηλής αντίστασης στην ινσουλίνη.³⁰ Στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, το κάπνισμα προκαλεί σημαντική αύξηση του κινδύνου για μακροαγγειακή και για μικροαγγειακή νόσο.³¹

1.4 Κίνδυνος των διαβητικών επιπλοκών

Διάφορες προοπτικές μελέτες (Prospective studies) έχουν δείξει μια συσχέτιση μεταξύ του βαθμού υπογλυκαιμίας που έχουν ασθενείς με ΣΔ2 και του αυξημένου κινδύνου μικροαγγειακών επιπλοκών,^{32,33} μακροαγγειακής θνησιμότητας,^{34,35} εμφράγματος μυοκαρδίου,^{33,36} αισθητικής νευροπάθειας,³⁷ εγκεφαλικού επεισοδίου,^{34,35} και θνησιμότητας από κάθε αιτία.^{35,38}

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος των διαβητικών επιπλοκών στους ασθενείς με ΣΔ2, σχετίζεται πολύ με προηγούμενη υπεργλυκαιμία που αξιολογείται με την HbA_{1c}. Η μείωση της HbA_{1c} είναι πιθανό να μειώσει τον κίνδυνο των επιπλοκών, με το επίπεδο κινδύνου από αυτές να είναι χαμηλότερο σε άτομα που έχουν HbA_{1c} σε φυσιολογικά επίπεδα (<6,0%).^{32,39} Η UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) έδειξε ότι η σχετιζόμενη με την γλυκαιμία μείωση στον κίνδυνο για μικροαγγειακές επιπλοκές τελικού σταδίου και για ακρωτηριασμό ή θάνατο από περιφερική αγγειακή νόσο ήταν μεγαλύτερη (37% και 43% για κάθε 1% μείωση στη συγκέντρωση HbA_{1c} αντίστοιχα) από ότι ήταν για έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιακή ανεπάρκεια (κατά 14%, 12%, και 16% για κάθε 1% μείωση της HbA_{1c} αντίστοιχα).³² Μια άλλη έρευνα έδειξε ότι οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα HbA_{1c} και συστολικής πίεσης αίματος, διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών σχετιζόμενων με τον ΣΔ2, από τους ασθενείς που είχαν υψηλότερο επίπεδα σε ένα από τους δυο αυτούς παράγοντες και πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο από άτομα που δεν είχαν κανένα από τους δυο παράγοντες.⁴⁰

1.4.1 Καρδιοαγγειακή πάθηση

Η καρδιοαγγειακή πάθηση είναι η πιο επικρατέστερη επιπλοκή και συμβάλλει πρωτίστως για την αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα των διαβητικών ασθενών.²⁶ Μια έρευνα διεξήγαγε παρακολούθηση της θνησιμότητας σε 1200 ασθενείς που είχαν διάρκεια ΣΔ2 ≤5 χρόνια και σε 2692 ασθενείς που είχαν >5 χρόνια ΣΔ2. Τέσσερα χρόνια επιβίωσης παρουσιάζονταν με ποσοστό 92% και 83.7% αντίστοιχα, των ασθενών των δυο κατηγοριών. Οι περισσότεροι θάνατοι οφείλονταν σε καρδιοαγγειακές ασθένειες με ποσοστό 36% και 41% αντίστοιχα.⁴¹ Τα στοιχεία

δείχνουν ότι διαβητικοί ασθενείς που δεν παρουσίασαν προηγουμένως έμφραγμα μυοκαρδίου είχαν το ίδιο υψηλό κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου όπως οι μη διαβητικοί ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου.⁴² Οι πιο συνηθισμένες καρδιοαγγειακές ασθένειες που εμφανίζονται στο ΣΔ2 περιλαμβάνουν νόσος των στεφανιαίων αρτηριών, εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειακή νόσος, καρδιομυοπάθεια και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.⁴³ Σε μια προοπτική μελέτη σε 176 ασθενείς με ΣΔ2 που δεν παρουσίαζαν καρδιοαγγειακή ασθένεια έγινε επαναληπτική παρακολούθηση τους σε 6.3 χρόνια κατά μέσο όρο. Αναφέρθηκε ότι τα καρδιοαγγειακά επεισόδια σχετίζονταν με την αρχική διάγνωση υπέρτασης, παρουσία διαβητικής νεφροπάθειας, αμφιβληστροειδοπάθεια, HbA_{1c} και η ολική χοληστερόλη.⁴⁴ Επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι ΣΔ2 είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιοαγγειακή νόσο και μικροαγγειακών επιπλοκών, όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια. Ο ρυθμός της καρδιοαγγειακής νόσου είναι περίπου διπλάσιος σε άτομα με διαβήτη από ότι σε άτομα χωρίς.^{45,46}

1.4.2 Αγγειακή εγκεφαλική νόσος

Οι ασθενείς με ΣΔ2 έχουν υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικών επεισοδίων. Βρέθηκε ότι ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται με την ηλικία, την ανύψωση της πίεσης αίματος, το κάπνισμα και τα επίπεδα λιποπρωτεϊνών.⁴⁷ Οι ασθενείς με διαβήτη διατρέχουν 1,5 έως τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο αγγειακής εγκεφαλικής νόσου συγκρινόμενοι με το γενικό πληθυσμό. Η εγκεφαλοαγγειακή νόσος προκαλεί το 20% των θανάτων σε διαβητικούς ασθενείς. Ακόμα ο διαβήτης αυξάνει δραματικά τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε νεότερα άτομα, καθώς και στις γυναίκες.⁴⁸ Η κολπική μαρμαρυγή είναι μια κοινή αρρυθμία και ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο.⁴⁷ Εκτιμάται ότι τα δυο τρίτα των εγκεφαλικών επεισοδίων που συμβαίνουν σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είναι καρδιοεμβολικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.⁴⁹

1.4.3 Ακρωτηριασμό

Οι ασθενείς με ΣΔ2 έχουν πιθανότητα εμφάνισης ακρωτηριασμού πολλές φορές υψηλότερη από τους μη διαβητικούς ασθενείς. Βρέθηκε ότι οι πρωτογενείς παράγοντες κινδύνου για ακρωτηριασμούς περιλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο (άντρες), το κάπνισμα και τη παρουσία περιφερειακών αγγειακών νόσων.⁵⁰ Η διάρκεια που ο ασθενής έχει διαβήτη βρέθηκε ότι είναι ένας από τους παράγοντες

κινδύνου για εμφάνιση ακρωτηριασμού.⁵¹ Αυτοί οι ασθενείς με ισχαιμικές και μολυσμένες βλάβες έχουν πιθανότητα να υποβληθούν σε ακρωτηριασμό του ενός κάτω άκρου μέχρι 90 φορές μεγαλύτερη από αυτούς που δεν έχουν ισχαιμία ή λοίμωξη.⁵²

Η περιφερική αγγειακή νόσος είναι μια πάθηση που χαρακτηρίζεται από αθηροσκληρωτική αποφρακτική νόσο των κάτω άκρων. Ενώ η περιφερική αγγειακή νόσος είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ακρωτηριασμό των κάτω άκρων, είναι επίσης συνδεδεμένη με υψηλή πιθανότητα για συμπτωματική καρδιαγγειακή και αγγειακή εγκεφαλική νόσο.⁵³ Μια πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι 14.3% των ασθενών με ΣΔ2 είχαν περιφερική αγγειακή νόσο. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονταν με την περιφερική αγγειακή νόσο ήταν οι μεγαλύτερες ηλικίες, η μεγαλύτερη διάρκεια του διαβήτη, η υψηλότερη συστολική και διαστολική πίεση αίματος, το κάπνισμα, τα υψηλότερα επίπεδα HbA1c και η στεφανιαία νόσος.⁵⁴

1.4.4 Τύφλωση

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι η πιο συχνή αιτία για νέες περιπτώσεις τύφλωσης μεταξύ των ενηλίκων ηλικίας 20-74 χρονών. Κατά τη διάρκεια των δυο πρώτων δεκαετιών της νόσου σχεδόν όλοι οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και μεγαλύτερο του 60% των ασθενών με ΣΔ2 έχουν αμφιβληστροειδοπάθεια.⁵⁵ Η υψηλή πίεση του αίματος είναι επιζήμια για κάθε πτυχή της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Ένας εντατικός έλεγχος της πίεσης του αίματος μειώνει τον κίνδυνο των κλινικών επιπλοκών για διαβητικής αιτιολογίας ασθένειας των ματιών.⁵⁶

1.4.5 Νεφροπάθεια

Ο κίνδυνος νεφρικής νόσου αυξάνεται όταν έχουμε αύξηση της διάρκειας του διαβήτη, υπέρταση και ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.⁵⁷ Μια έρευνα έδειξε ότι 15 χρόνια μετά τη διάγνωση του ΣΔ2, σχεδόν το 40% των ασθενών ανέπτυξαν αλβουμινουρία και σχεδόν το 30% ανέπτυξαν νεφρική ανεπάρκεια.⁵⁸

1.5 Κόστος των επιπλοκών του ΣΔ2

Ως αποτέλεσμα των επιπλοκών του ΣΔ2, μπορεί να οδηγήσουν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο, αναπηρία ή πρόωρο θάνατο.⁵⁹ Ως εκ τούτου ο ΣΔ2 έχει γίνει όλο και περισσότερο η κύρια αιτία των αυξανόμενων δαπανών για νοσηλεία και για φάρμακα.^{60,61} Σε πολλές χώρες, τα έξοδα των φαρμάκων για τους διαβητικούς

ασθενείς με επιπλοκές είναι δραματικά υψηλότερα από ότι στους ασθενείς χωρίς επιπλοκές.^{62,63}

Μια έρευνα έδειξε ότι οι επιπλοκές του διαβήτη και η θεραπεία με ινσουλίνη είχαν σημαντικό αντίκτυπο στο άμεσο κόστος (direct cost) των ιατρικών δαπανών του ΣΔ2.⁶⁴ Μια άλλη έρευνα έδειξε ότι η διαχείριση μακροαγγειακών επιπλοκών υπολογίστηκε ότι ήταν το 85% του αθροιστικού κόστους των επιπλοκών κατά τα πρώτα 5 χρόνια του ΣΔ2. Το κόστος των επιπλοκών εκτιμήθηκε ότι ήταν \$47240/ασθενή για 30 χρόνια. Υπολογίστηκε ότι η διαχείριση των μακροαγγειακών νόσων κατείχε το 52% του κόστους, η νεφροπάθεια το 21%, η νευροπάθεια το 17% και η αμφιβληστροειδοπάθεια το 10% του κόστους των επιπλοκών. Έδειξε ότι αν βελτιωθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος αποτρέπονται αυτές οι επιπλοκές και μειώνονται αυτές οι δαπάνες.⁶⁵ Οι δαπάνες για το διαβήτη εκτιμάται ότι αντιπροσωπεύουν τουλάχιστο το 5% των δαπανών της υγειονομικής περίθαλψης του Ηνωμένου Βασιλείου, με το κόστος των φαρμάκων και μόνο για τα άτομα με ΣΔ2 να υπολογίζεται στο 7% του συνολικού προϋπολογισμού για τα φάρμακα.²⁰

Μια έρευνα έδειξε επίσης ότι η καρδιοαγγειακές επιπλοκές συνεισφέρουν πολύ σημαντικά στο κόστος της υγειονομικής περίθαλψης που σχετίζεται με το διαβήτη.⁶⁶ Διάφορες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει μειωμένα ποσοστά μικροαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς που η θεραπευτική τους αγωγή είχε ως στόχο χαμηλότερα γλυκαιμικά επίπεδα.^{67,68} Βρέθηκε ακόμα ότι η εντατική μείωση της γλυκόζης και της χοληστερόλης, βελτιώνουν την υγεία και μειώνουν το κόστος που σχετίζεται με τις επιπλοκές αυτές.⁶⁹

Κεφάλαιο 2: Βιβλιογραφική ανασκόπηση

2.1 Εισαγωγή

Η βάση της θεραπείας του ΣΔ2 είναι η αλλαγή του τρόπου ζωής με αυξημένη σωματική δραστηριότητα και διατροφικές τροποποιήσεις. Εάν αυτή η θεραπεία δεν είναι ικανοποιητική, συστήνεται φαρμακολογική θεραπεία με metformin.⁷⁰ Λόγω της προοδευτικής φύσεως της ασθένειας, συχνά απαιτείται πρόσθετη φαρμακολογική θεραπεία. Υπάρχουν αρκετές επιλογές: sulfonylureas, thiazolidinediones, meglitinides, α-glucosidase inhibitors και ινσουλίνη.^{70,71} Υπάρχουν όμως περιορισμοί με αυτές τις θεραπείες, έτσι ώστε ακόμη και με επιθετική θεραπευτική αγωγή

χρησιμοποιώντας αυτές τις θεραπευτικές αγωγές, έχουμε συχνά επιδείνωση του γλυκαιμικού έλεγχου. Επιπλέον, αυτές οι θεραπείες είναι συχνά συνδεδεμένες με διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν υπογλυκαιμία με τις sulfonylureas και ινσουλίνη, γαστρεντερικές δυσφορίες με τα biguanides (όπως το metformin), αύξηση του σωματικού βάρους, οίδημα και καρδιακή ανεπάρκεια με thiazolidinediones.⁷²⁻⁵

Πρόσφατα έχουμε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην αντιμετώπιση του ΣΔ2. Οι νέες θεραπείες περιλαμβάνουν το συνθετικό ανάλογο της ανθρώπινης ορμόνης αμυλίνης, το pramlintide.⁷⁶ Ακόμα έχουμε τους αγωνιστές των υποδοχέων του ομοιάζοντος με γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (GLP-1) που περιλαμβάνουν τα exenatide και liraglutide.^{77,78} Μια άλλη κατηγορία ενώσεων είναι οι αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4). Η Sitagliptin, vildagliptin και saxagliptin έχουν εγκριθεί για χρήση σε διάφορες χώρες.^{79,80}

Λόγω της συνεχούς διεύρυνσης των διαθέσιμων φαρμακολογικών παραγόντων που είναι διαθέσιμοι, η διαχείριση του γλυκαιμικού έλεγχου γίνεται όλο και πιο πολύπλοκη με δισταμένους απόψεις.⁸¹⁻⁵

Οι Πίνακες 1 και 2 παρουσιάζουν τις ιδιότητες των διαθέσιμων υπογλυκαιμικών παραγόντων στο σύστημα Υγείας της Κύπρου που με βάση αυτές μπορεί να κατευθύνει την επιλογή θεραπείας σε μεμονωμένους ασθενείς με ΣΔ2.

Πίνακας 1: Μέρος Α: Ιδιότητες των διαθέσιμων υπογλυκαιμικών παραγόντων στο σύστημα Υγείας της Κύπρου⁸⁶⁻⁹

Μηχανισμός δράσης	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Κόστος
Κατηγορία: Διγουανίδια - Φάρμακο: metformin			
<p>α) Προαγωγή της αναερόβιας γλυκόλυσης στους περιφερικούς ιστούς → ↑ πρόσληψης γλυκόζης από το αίμα</p> <p>β) Αναστολή της ηπατικής νεογλυκογένεσης</p> <p>γ) ↓ Εντερικής απορρόφησης της γλυκόζης</p> <p>δ) Προαγωγή της δέσμευσης της ινσουλίνης από τους υποδοχείς της στους περιφερικούς ιστούς – στόχους</p>	<p>α) Εκτεταμένη εμπειρία</p> <p>β) Δεν προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους</p> <p>γ) Δεν προκαλεί υπογλυκαιμία</p> <p>δ) Πιθανή ↓ καρδιοαγγειακών συμβάντων (UKPDS)</p> <p>ε) Χρήση του metformin στην εγκυμοσύνη (χωρίς άδεια χρήσης). Είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με ινσουλίνη.</p> <p>στ) Χρήση κατά τον θηλασμό σε άτομα με προϋπάρχοντα διαβήτη</p>	<p>α) Γαστρεντερικές παρενέργειες (διάρροια, κοιλιακές κράμπες)</p> <p>β) Κίνδυνος γαλακτική οξέωση (σπάνια)</p> <p>γ) ↓ απορρόφηση της βιταμίνης Β12</p> <p>δ) Πολλαπλές αντενδείξεις: ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, διαβητική κετοξέωση, σε ασθενείς που έχουν ή μπορεί να αναπτύξουν ιστική υποξία, αφυδάτωση, κλπ</p> <p>ε) Παραλείπεται το πρωί της χειρουργικής επέμβασης. Πρέπει να δοθεί ινσουλίνη εάν απαιτείται.</p>	Χαμηλό
Κατηγορία: Σουλφονουριδίες 2^{ης} γενιάς - Φάρμακα: Glibenclamide, Glimperide			
<p>Συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς στα β-κυτταρα του παγκρέατος και κλείνουν τους διαύλους Καλίου (K⁺) → εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, διάνοιξη των διαύλων ασβεστίου (Ca²⁺), είσοδο ιόντων ασβεστίου στο εσωτερικό του κυττάρου και διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης</p>	<p>α) Εκτεταμένη εμπειρία</p> <p>β) ↓ Μικροαγγειακό κίνδυνο (UKPDS)</p>	<p>α) Προκαλεί υπογλυκαιμία. (Προσοχή σε ηλικιωμένους, σε άτομα με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Θα πρέπει να αποφεύγεται αν η κάθαρση της κρεατινίνης είναι μικρότερη 10ml/λεπτό)</p> <p>β) ↑ Σωματικού βάρους</p> <p>γ) Η θεραπεία με ινσουλίνη θα πρέπει να συστήνεται προσωρινά κατά τη διάρκεια που υπάρχουν σύννοδα νοσήματα (όπως έμφραγμα μυοκαρδίου, κόμα, μόλυνση και τραύμα)</p> <p>δ) Πρέπει να παραλείπεται το πρωί της χειρουργικής επέμβασης. Ινσουλίνη απαιτείται λόγω επακόλουθης υπεργλυκαιμίας</p> <p>ε) Πολλαπλές αντενδείξεις: κατά την εγκυμοσύνη και στο θηλασμό, οξεία πορφύρα, σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, παρουσία κετοξέωσης</p>	Χαμηλό

Πίνακας 2: Μέρος Β: Ιδιότητες των διαθέσιμων υπογλυκαιμικών παραγόντων στο σύστημα Υγείας της Κύπρου⁸⁶⁻⁹

Μηχανισμός δράσης	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Κόστος
Κατηγορία: Αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4). Φάρμακο: Sitagliptin			
Αναστέλλει την DPP-4 → ↑ ενεργών ινκρετινών (GLP1, GIP) → ↑ απελευθέρωσης της ινσουλίνης (εξαρτώμενο από γλυκόζη), ↓ γλυκαγόνης (εξαρτώμενο από γλυκόζη)	α) Δεν προκαλεί υπογλυκαιμία β) Καλά ανεκτή	α) Προσοχή όταν υπάρχει νεφρική ανεπάρκεια β) Αντενδείξεις: κετοξέωση, εγκυμοσύνη, θηλασμός γ) Παρενέργειες: γαστρεντερικές διαταραχές, περιφερικά οιδήματα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, πόνο, οστεοαρθρίτιδα	Υψηλό
Κατηγορία: Ινσουλίνες Φάρμακα: Human NPH, Human regular, Glulisine, Premixed, Glargine			
Ενεργοποίηση των υποδοχέων της ινσουλίνης. ↑ Απόρριψης της γλυκόζης, ↓ ηπατικής παραγωγής της γλυκόζης	α) Διεθνώς αποτελεσματική β) Θεωρητικά απεριόριστη αποτελεσματικότητα γ) ↓ Μικροαγγειακό κίνδυνο (UKPDS)	α) Προκαλεί υπογλυκαιμία. β) ↑ Σωματικού βάρους γ) Μιτογονική δράση δ) Ενέσιμο ε) Χρειάζεται εκπαίδευση στ) Στιγματισμός για τους ασθενείς	Εξαρτάται από τον τύπο της ινσουλίνης και την δόση.
UKPDS: UK Prospective Diabetes Study ^{32,67,68,90,91} , GIP: glucose-dependent insulinotropic peptide, GLP-1: glucagon-like peptide 1, DPP-4: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.			

Η πρόοδος του ΣΔ2 οδηγείται από προοδευτική δυσλειτουργία των β-κυτταρών και της αυξανόμενης αντίστασης στην ινσουλίνη, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την υπογλυκαιμία λόγω της δυσκολίας επίτευξης γλυκαιμικού έλεγχου. Συνήθως αλλαγές στον τρόπο ζωής όπως διαίτα και άσκηση αποτυγχάνουν να επιτύχουν και γίνεται προσθήκη αντιδιαβητικών από του στόματος προκειμένου να γίνει έλεγχος της γλυκόζης. Επιπρόσθετα με τα θέματα ανεκτικότητας των αντιδιαβητικών από του στόματος από τους ασθενείς, η αδυναμία τους να ανακόψουν τη μείωση της λειτουργίας των β-κυτταρών⁹² συνήθως οδηγεί στην εισαγωγή εξωγενούς βασικής ινσουλίνης έτσι ώστε να διατηρεί βασικά επίπεδα γλυκόζης.⁹³

Η χορήγηση NPH ινσουλίνης πριν τον ύπνο σε συνδυασμό με από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμάκων παρέχουν παρόμοιο γλυκαιμικό έλεγχο με την μονοθεραπεία με ινσουλίνη. Συνδεόταν όμως με μικρότερη αύξηση βάρους όταν χρησιμοποιούνταν με metformin. Έτσι η εντατικοποιημένη θεραπεία με ινσουλίνη στο ΣΔ2 έχει αποδειχτεί ότι βελτιώνει το μεταβολικό έλεγχο.⁹⁴ Μια έρευνα σε Ιάπωνες ασθενείς έδειξε ότι εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος με πολλαπλές ενέσεις

ινσουλίνης μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη και την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, νεφροπάθειας, και νευροπάθειας.⁹⁵

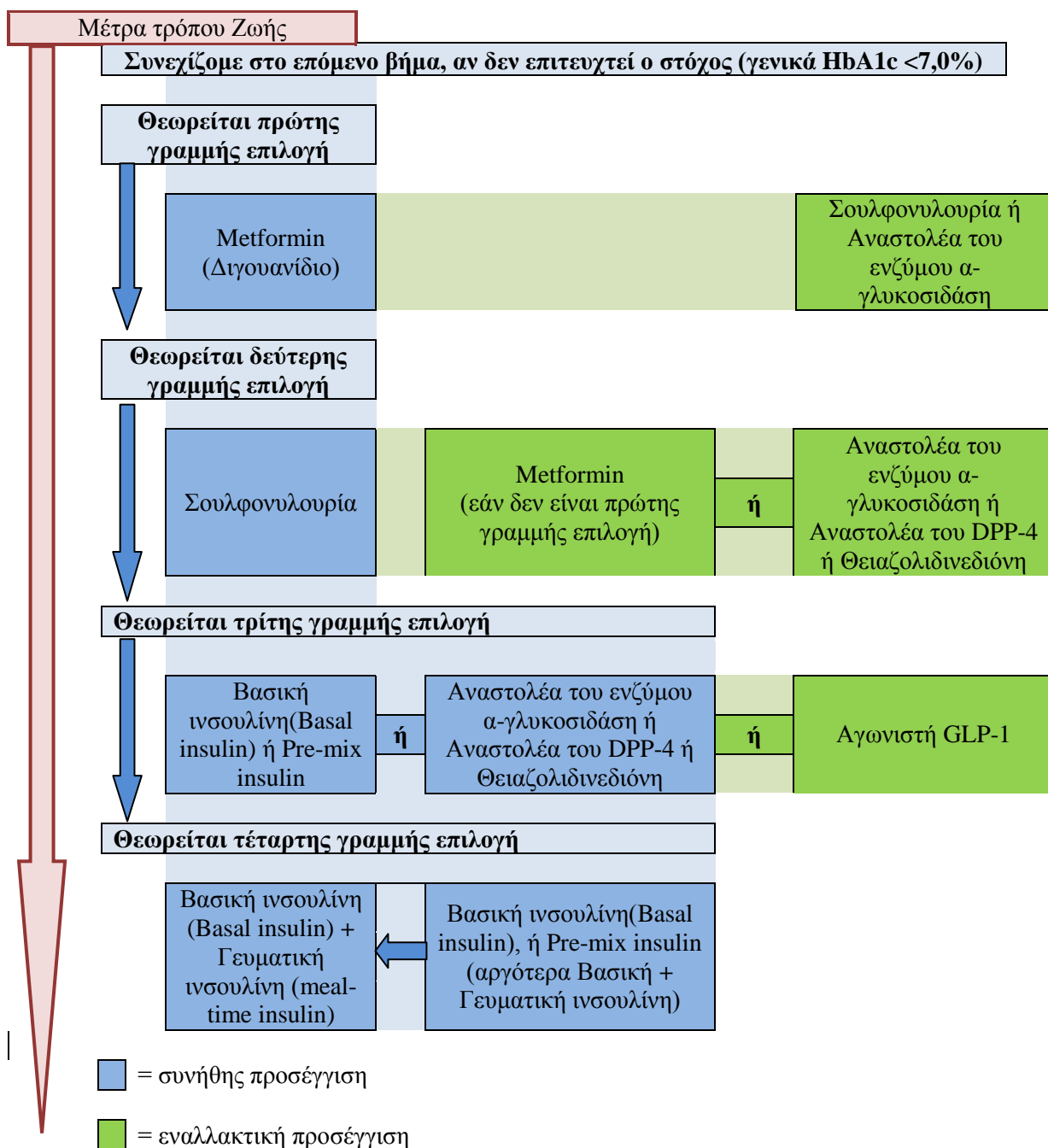
Η ινσουλίνη glargine (21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg-human insulin; Lantus®) είναι ένα ανάλογο της ανθρώπινης ινσουλίνης που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδιασμένου DNA χρησιμοποιώντας ένα στέλεχος του μη παθογόνου *Escherichia coli* (K12). Μια φορά την ημέρα υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης glargine έχει μια παρατεταμένη διάρκεια δράσης, χωρίς σημαντικές κορυφές δράσης γεγονός που το καθιστά ιδανικό υποψήφιο ως ένα μακράς δράσης (βασική) ινσουλίνη.⁹⁶⁻⁸ Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τις ινσουλίνες που είναι διαθέσιμες στο σύστημα Υγείας της Κύπρου

Πίνακας 3: Οι ινσουλίνες που είναι διαθέσιμες στο σύστημα Υγείας της Κύπρου⁸⁸

Ινσουλίνη	Προέλευση	Έναρξη δράσης	Μέγιστη δράση (ώρες)	Διάρκεια δράσης (ώρες)
Βραχείας Δράσης				
Διαλυτή ινσουλίνη (Humulin R)	Ανθρώπινη βιοσυνθετική	½ Ωρα	1-3	5-7
Ινσουλίνη glulisine (Apidra)	Ανάλογο ανθρώπινης rDNA	10-20 λεπτά	≈1	≈1½
Ενδιάμεσης δράσης και διφασικές				
Ισοφανική ινσουλίνη (Isophane (NPH) insulin) (Humulin NPH)	Ανθρώπινη βιοσυνθετική	1 Ωρα	2-8	16-18
Διφασική ισοφανική ινσουλίνη (Biphasic Isophane insulin) [Humulin M3 (30/70)]	Ανθρώπινη βιοσυνθετική (30% διαλυτή και 70% ισοφανική)	½ Ωρα	1-8½	14-15
Μακράς Δράσης				
Ινσουλίνη glargine (Lantus)	Ανάλογο ανθρώπινης rDNA	1 Ωρα	3	24

2.1.1 Αλγόριθμος θεραπείας των ασθενών με ΣΔ2

Πρόσφατα η Αμερικανική Ένωση για το διαβήτη (American Diabetes Association) και η Ευρωπαϊκή ένωση για τη μελέτη του Διαβήτη (European Association for the Study of Diabetes) συμφώνησαν στις κατευθυντήριες οδηγίες για τις θεραπευτικές επιλογές του ΣΔ2.⁸⁶



Γράφημα 1: Αλγόριθμος θεραπείας των ασθενών με ΣΔ2⁹⁹

Όταν οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής από μόνες τους δεν είναι σε θέση να διατηρήσουν τον έλεγχο της γλυκόζης στο αίμα ώστε να επιτευχτεί ο στόχος (γενικά HbA1c <7,0%) θα πρέπει να γίνει έναρξη από του στόματος αντιδιαβητικών φαρμάκων. Γίνεται διατήρηση των παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής σε όλη την διάρκεια της χρήσης αυτών των φαρμάκων. Η παρέμβαση στον τρόπο ζωής

περιλαμβάνει τροποποίηση στην διαίτα, αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, μείωση του υπερβολικού βάρους, και διακοπή του καπνίσματος. Θεωρείται ως δοκιμή κάθε έναρξης ή αύξησης της δόσης των αντιδιαβητικών από του στόματος και γίνεται παρακολούθηση των αποτελεσμάτων σε 3 μήνες. Πρέπει να γίνεται εξέταση του κόστους και οφέλους όταν γίνεται επιλογή ενός φαρμάκου. Εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής αναποτελεσματικών θεραπειών.⁹⁹

2.1.1.1 Πρώτης γραμμής θεραπεία

Γίνεται έναρξη με metformin εκτός αν υπάρχει ένδειξη νεφρικής ανεπάρκειας ή άλλης αντένδειξης. Η δόση θα πρέπει να τιτλοδοτείται στις πρώτες εβδομάδες για να μειωθεί η διακοπή λόγω έλλειψης γαστρεντερικής ανεκτικότητας. Γίνεται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και γίνεται χρήση με προσοχή του metformin όταν υπολογίζεται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR: Glomerular filtration rate) μικρότερος από 45ml/min/1.73m². Άλλες επιλογές περιλαμβάνουν μια σουλφονουρία (ή glinide) για γρήγορο αποτέλεσμα όπου τα επίπεδα της γλυκόζης είναι ψηλά, ή ενός αναστολέα του ενζύμου α-γλυκοσιδάσης. Αυτά τα φάρμακα μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν από την αρχή, όταν η χρήση του metformin δεν γίνεται. Σε κάποιες περιπτώσεις όταν δεν θεωρείται ότι η μονοθεραπεία θα επιτύχει το στόχο των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, ενδείκνυται διπλή θεραπεία από την αρχή.⁹⁹

Εντατικός υπογλυκαιμικός έλεγχος με metformin φαίνεται να έχει μειωμένο κίνδυνο θανάτου σχετιζόμενο με το διαβήτη σε υπέρβαρους διαβητικούς ασθενείς και σχετίζεται με λιγότερη αύξηση βάρους και λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια από τη χρήση της ινσουλίνης ή σουλφονουρίας.⁹⁰ Αντίθετα, σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ερευνών δεν βρέθηκε κάποιο πιθανό μακροαγγειακό όφελος της metformin. Εξετάστηκε η δράση της metformin στα καρδιοαγγειακά συμβάντα και η θνησιμότητα.¹⁰⁰ Οι αναστολείς του ενζύμου α-γλυκοσιδάσης χρησιμοποιούνται ευρέως σε διάφορες χώρες και ειδικά στις Ασιατικές. Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως μετεωρισμός και διάρροια είναι συχνές.¹⁰¹

2.1.1.2 Δεύτερης γραμμής θεραπεία

Όταν δεν επιτευχθεί ο έλεγχος της γλυκόζης στο αίμα γίνεται προσθήκη μιας σουλφονουρίας. Άλλες επιλογές περιλαμβάνουν την προσθήκη metformin (αν δεν χρησιμοποιήθηκε ως φάρμακο πρώτης γραμμής), ένας αναστολέας του ενζύμου α-

γλυκοσιδάση ή ένας αναστολέας του DPP-4 ή μια θειαζολιδινεδιόνη. Μια ταχείας δράσης ινσουλίνη είναι μια εναλλακτική επιλογή στην σουλφονουλουρία.⁹⁹

Οι σουλφονουλουρίες χρησιμοποιούνται συνήθως και αποτελεσματικά, αλλά μπορεί να συσχετίζεται με αύξηση του σωματικού βάρους και κίνδυνου υπογλυκαιμίας.⁹⁹ Δυο έρευνες έχουν δείξει πως η εντατική θεραπεία βασιζόμενη στην σουλφονουλουρία βελτιώνει τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.^{67,102} Η μια από τις δυο έρευνες έδειξαν πως αυτό επιτυγχάνεται χωρίς αύξηση του σωματικού βάρους και με χαμηλά ποσοστά υπογλυκαιμίας.¹⁰²

2.1.1.3 Τρίτης γραμμής θεραπεία

Όταν δεν επιτευχθεί ο έλεγχος της γλυκόζης στο αίμα γίνεται προσθήκη μιας ινσουλίνης (βασική ινσουλίνη ή Pre-mix insulin) ή προσθήκη ενός τρίτου παράγοντα από το στόμα (αναστολέα του ενζύμου α-γλυκοσιδάση ή αναστολέα του DPP-4 ή θειαζολιδινεδιόνη). Ακόμα μια επιλογή είναι η προσθήκη ενός αγωνιστή του υποδοχέα του παρόμοιου με την γλυκογόνο πεπτιδίου-1 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist: GLP-1 RA).⁹⁹

Μια μετα- ανάλυση αναφέρει ότι σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο οι αναστολείς του DPP-4 μείωναν περίπου την HbA1c κατά 0,7%/8mmol/mol και δεν παρουσίαζαν ούτε αύξηση, ούτε μείωση στο βάρος στον ασθενών. Οι αναστολείς του DPP-4 έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους, είτε σε συνδυασμό με metformin ή με σουλφονουλουρία, είτε ως τριπλή θεραπεία.¹⁰³

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 48 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων ερευνών ανέφερε ότι το ποσοστό των ατόμων που επιτυγχάνουν στόχο HbA1c<7,0%/53mmol/mol ήταν παρόμοιο χρησιμοποιώντας βασική (bolus) ή προαναμεμειγμένη (premixed) ινσουλίνη. Τα συμπεράσματα της έρευνας αυτής θα πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή λόγω της ποιότητας των υπό μελέτη ερευνών και λόγω των έμμεσων συγκρίσεων που γίνονται στην ανασκόπηση.¹⁰⁴

2.1.1.4 Τέταρτης γραμμής θεραπεία

Έναρξη ινσουλίνης, όταν τα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα (και/ ή GLP-1 RA) και η παρέμβαση στον τρόπο ζωής δεν είναι σε θέση να επιτύχουν τον έλεγχο της γλυκόζης στο αίμα. Όταν ήδη χρησιμοποιείται ινσουλίνη γίνεται πιο εντατική θεραπεία.⁹⁹

Με δεδομένο ότι οι θεραπευτικές επιλογές για τον ΣΔ2 αυξάνονται ολοένα σε αριθμό, γίνεται ολοένα και πιο σημαντική η επαναξιολόγηση σε όρους κόστους-αποτελεσματικότητας των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων, στα διάφορα συστήματα υγείας, το οποίο μπορεί να συνεισφέρει ενδεχομένως στην μείωση των εθνικών δαπανών των υπηρεσιών υγείας και να οδηγήσει σε ολοένα καλύτερη πρόσβαση σε προληπτική υγειονομική περίθαλψη, καλύτερη διάγνωση και πιο εντατική διαχείριση της νόσου.¹⁰⁵

Παραδοσιακά η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ2 επικεντρωνόταν στην διόρθωση του γλυκαιμικού έλεγχου. Ωστόσο έχει γίνει πλέον ξεκάθαρο ότι στην θεραπευτική αγωγή του ΣΔ2 θα πρέπει να ενσωματωθεί η διαχείριση συναφών παραγόντων κινδύνου έτσι ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος των επιπλοκών.¹⁰⁶

2.2 Έρευνες οικονομικής αξιολόγησης

2.2.1 Sitagliptin

2.2.1.1 Οικονομική αξιολόγηση της χρήσης της sitagliptin στο ΣΔ2

Μετά από εκτενή βιβλιογραφική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, βρέθηκε ότι όσο οι μελέτες οικονομικής αξιολόγησης, καθώς και οι τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της sitagliptin ως προσθήκη στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν μετφορμίνη, γλιμπενκλαμίδη ή γλιμεπιρίδη είναι ελάχιστες.

Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας έγινε σύγκριση τεσσάρων εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, ως τρίτης γραμμής θεραπεία στην διαχείριση του ΣΔ2 μεταξύ των ασθενών που δεν ελέγχονται επαρκώς από τη θεραπεία τους με metformin και sulfonylurea. Οι τέσσερις θεραπείες ήταν: α) βασική ινσουλίνη (ινσουλίνη NPH ή μακράς δράσης ανάλογα ινσουλίνης), β) διφασικής ινσουλίνης, γ) thiazolidinediones (rosiglitazone, pioglitazone), και δ) Αναστολείς DPP-4 (π.χ. sitagliptin). Εφαρμόστηκε το μοντέλο UKPDS με χρονικό ορίζοντα 40 χρόνων. Η ινσουλίνη NPH ως προσθήκη σε συνδυασμό με metformin και sulfonylurea συνδέθηκε με την πιο ευνοϊκή σχέση κόστους αποτελεσματικότητας. Το οριακό κόστος ανά QALY που κερδήθηκε ήταν \$60800 σε σχέση με τον συνδυασμό μόνο metformin και sulfonylurea. Τα άλλα φάρμακα που προστέθηκαν στο θεραπευτικό σχήμα metformin και sulfonylurea ήταν πιο δαπανηρά και λιγότερο αποτελεσματικά σε σχέση με την προσθήκη της ινσουλίνης NPH, παρόλο που οι

διαφορές ήταν μικρές. Μετά από κάποιο συγκεκριμένο σενάριο η sitagliptin αναδείχτηκε η θεραπεία με την πιο ευνοϊκή σχέση κόστους- αποτελέσματος. Το σενάριο ήταν: εκτιμήθηκε η πολύ υψηλή δυσκολία στην χρήση της ινσουλίνης, χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο ο υψηλός κίνδυνος υπογλυκαιμίας στους ασθενείς με ινσουλίνη και το κόστος των αναλόγων ινσουλίνης μακράς διάρκειας εφαρμόστηκε στην βασική ινσουλίνη αντί του κόστους της NPH. Ακόμα και κάτω από αυτό το αισιόδοξο σενάριο για το sitagliptin το οριακό κόστος ανά QALY που κερδήθηκε, υπερέβαινε τα \$85000/QALY σε σχέση με το συνδυασμό μόνο metformin και sulfonylurea.¹⁰⁷

Μια πρόσφατη έρευνα στον Καναδά έδειξε πως η προσθήκη μιας σουλφονουλουρίας στην metformin συνδέεται με χαμηλότερο ολικό συνολικό κόστος ζωής (\$40669) από ότι η προσθήκη ενός αναστολέα DPP-4 (\$47191). Η προσθήκη μιας διφασικής (biphasic insulin) είχε το μεγαλύτερο κόστος (\$52367). Η προσθήκη μιας σουλφονουλουρίας στην metformin συνδέθηκε με πιο ευνοϊκή σχέση κόστους αποτελεσματικότητας, το οριακό κόστος ανά QALY που κερδήθηκε ήταν \$12757/QALY σε σχέση με τη συνέχιση της μονοθεραπείας με metformin.¹⁰⁸ Αντίθετα μια άλλη πρόσφατη έρευνα σε έξι ευρωπαϊκές χώρες είχε ως στόχο να αξιολογήσει τη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας της προσθήκης sitagliptin στα θεραπευτικά σχήματα των ασθενών με >6.5% HbA1c ενώ λάμβαναν metformin. Χρησιμοποίησε το Januvia Diabetes Economic Model. Τα συγκρινόμενα θεραπευτικά σχήματα ήταν βασισμένα σε τρία σενάρια. Με βάση το πρώτο σενάριο η έρευνα σύγκρινε τη μείωση του οριακού λόγου κόστους - αποτελεσματικότητας (Incremental cost effectiveness ratio-ICER) που συνδέεται με την προσθήκη της sitagliptin στην metformin σε σχέση με την προσθήκη ροσιγλιταζόνης σε διάφορες χώρες και έδειξε ότι η προσθήκη της sitagliptin ήταν οικονομικά αποδοτική (\$4766/QALY). Η προσθήκη της sitagliptin σε metformin (σενάριο δυο) ήταν οικονομικά αποδοτική σε σύγκριση με την προσθήκη σουλφονουλουρίας, με μείωση του οριακού λόγου κόστους - αποτελεσματικότητας να κυμαίνεται από \$5949/QALY έως \$20350/QALY σε διάφορες χώρες. Με βάση ένα τρίτο σενάριο, διαφορετικό από το δεύτερο, η προσθήκη της sitagliptin σε metformin ήταν οικονομικά αποδοτική σε σύγκριση με την προσθήκη σουλφονουλουρίας, με μείωση του οριακού λόγου κόστους-αποτελεσματικότητας να κυμαίνεται από \$6029/QALY έως \$13655/QALY σε διάφορες χώρες. Άρα η προσθήκη sitagliptin είχε καλύτερη εξοικονόμηση κόστους και πιο ευνοϊκή σχέση κόστους αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με την προσθήκη

ροσιγλιταζόνης ή σουλφονυλουρίας, σε ασθενείς με ΣΔ2 που δεν ρυθμίζονταν με metformin.¹⁰⁹

2.2.1.2 Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χρήσης της σιταγλιπτίνης ως προσθήκη στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν μετφορμίνη, γλιμπενκλαμίδη ή γλιμεπιρίδη

Η metformin ως μονοθεραπεία συνιστάται ευρέως ως πρώτη γραμμής φαρμακοθεραπεία στον ΣΔ2.⁷⁰ Λόγω της προοδευτικής πτώσης στην λειτουργία των β-κυττάρων σε πολλούς ασθενείς απαιτείται προσθήκη αντιδιαβητικού φαρμάκου για καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο ή λόγω της σταδιακής αύξησης των υπογλυκαιμικών επεισοδίων.⁹²

Η προσθήκη της sitagliptin ή glimepiride σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με μονοθεραπεία metformin έχει αποδειχτεί ότι οδηγεί σε παρόμοια βελτίωση του γλυκαιμικού έλεγχου μετά από 30 εβδομάδες. Η προσθήκη της sitagliptin σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας και με απώλεια βάρους σε σχέση με την προσθήκη της glimepiride που σχετίζονταν με αύξηση βάρους σε ασθενείς με ΣΔ2.¹¹⁰

Μια έρευνα έδειξε ότι η sitagliptin 100mg μια φορά την ημέρα βελτίωσε σημαντικά τον γλυκαιμικό έλεγχο και τη λειτουργία των β-κυττάρων στους ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με glimepiride ή metformin σε συνδυασμό με glimepiride. Η προσθήκη της sitagliptin ήταν καλά ανεκτή και είχαμε μια μέτρια αύξηση της υπογλυκαιμίας και του σωματικού βάρους σε σύγκριση με το placebo.¹¹¹ Μια έρευνα έδειξε ότι ο αριθμός των υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν μεγαλύτερος για την glibenclamide σε σχέση με τις άλλες σουλφονυλουρίες.¹¹² Ακόμα μια άλλη έρευνα έδειξε ότι η προσθήκη sitagliptin σε metformin ήταν πολύ αποτελεσματική στον γλυκαιμικό έλεγχο και πολύ καλά ανεκτή στους ασθενείς.¹¹³

2.2.2 Ινσουλίνη Glargine

2.2.2.1 Οικονομική αξιολόγηση της χρήσης της ινσουλίνης Glargine

Μια έρευνα στην Ελβετία, μελέτησε τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία και αξιολόγησε οικονομικά την εισαγωγή ινσουλίνης glargine έναντι της NPH σε ασθενείς με ΣΔ2 που δεν ανταποκρίνονταν στα από του στόματος αντιδιαβητικά. Έδειξε πως η ινσουλίνη glargine είχε καλύτερη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας έναντι της NPH. Μετά την προσομοίωση διάρκειας δέκα χρόνων, φάνηκε ότι η ινσουλίνη glargine μείωνε τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές,

θνησιμότητα και συναφείς δαπάνες καθώς οδήγησε στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΣΔ2.¹¹⁴ Μια άλλη έρευνα κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι η ινσουλίνη glargine συγκρινόμενη με την ινσουλίνη NPH είχε συγκρίσιμα ή χαμηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμιών, καλύτερο υπογλυκαιμικό έλεγχο και συνεπώς μείωση των μακροχρόνιων επιπλοκών, της θνησιμότητας και των συναφών δαπανών.¹¹⁵

Μια έρευνα στην Γερμανία έδειξε ότι η χορήγηση ινσουλίνης glargine (μια φορά την ημέρα) σε συνδυασμό με από του στόματος μετφορμίνη και γλιμεπιρίδη είναι πιο αποτελεσματική σε σχέση με το κόστος της από ότι η χορήγηση της διφασικής ισοφανικής ινσουλίνης 30/70 (δύο φορές την ημέρα) σε ασθενείς με ΣΔ2 μετά την αποτυχία των αντιδιαβητικών από το στόμα.¹¹⁶

Οι συνολικές σχετικές μειώσεις του κινδύνου ανάπτυξης επιπλοκών με την ινσουλίνη glargine σε συνδυασμό με από του στόματος μετφορμίνη και γλιμεπιρίδη έναντι της διφασικής ισοφανικής ινσουλίνης 30/70 ήταν 11% για το νευρικό και αγγειακό σύστημα, 8% για τη μικροαγγειακή ασθένεια, 7% για το νεφρικό σύστημα, 5% για οφθαλμικές διαταραχές, 3% για τη μακροαγγειακή ασθένεια (καρδιοαγγειακό σύστημα) και τη θνησιμότητα και 6% για κάθε είδους εκδήλωση μετά από 10 χρόνια.¹¹⁷

Οι ασθενείς που λάμβαναν ινσουλίνη glargine είχαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά εκδήλωσης υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε σύγκριση με τη χρήση της ινσουλίνης NPH. Η μείωση του κόστους από τη μείωση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων υπεραντιστάθμιζε το αυξημένο κόστος της αγοράς της glargine σε σχέση με την NPH.¹¹⁸

Επίσης μια άλλη έρευνα διάρκειας 2 χρόνων, έδειξε ότι η ινσουλίνη glargine υπερετερούσε έναντι της ινσουλίνης NPH σε μακροπρόθεσμη θεραπεία των ασθενών με ΣΔ2 γιατί είχε καλύτερη βελτίωση του υπογλυκαιμικού ελέγχου, χαμηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμίας και χαμηλότερο κόστος υγειονομικής περίθαλψης.¹¹⁹ Μια άλλη μακροχρόνια έρευνα 5 χρόνων έδειξε παρόμοιο συνεχή γλυκαιμικό έλεγχο μεταξύ της ινσουλίνης glargine και της NPH. Η ινσουλίνη NPH συνδέθηκε με μια υψηλότερη συχνότητα σοβαρής υπογλυκαιμίας συγκρινόμενη με την ινσουλίνη glargine.¹²⁰

Μια ανασκόπηση Cochrane έξι ερευνών που σύγκριναν την ινσουλίνη NPH με την ινσουλίνη glargine ή την ινσουλίνη detemir έδειξε ότι τα αποτελέσματα της HbA_{1c} ήταν παρόμοια στις δυο κατηγορίες ινσουλινών. Το ποσοστό των συμπτωματικών, των ολικών και των νυχτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν στατιστικά σημαντικό και χαμηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με την ινσουλίνη glargine ή την ινσουλίνη detemir. Η έρευνα δεν έδειξε κάποιο όφελος της ινσουλίνης glargine ή της ινσουλίνης detemir έναντι της ινσουλίνης NPH στα αποτελέσματα σε σχέση με τη θνησιμότητα του ασθενή, τη νοσηρότητα, την ποιότητα ζωής ή το κόστος της θεραπείας.¹²¹

Μια έρευνα στον Καναδά έδειξε ότι η ινσουλίνη NPH είχε χαμηλότερο συνολικό κόστος από την ινσουλίνη glargine στους ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο ΣΔ2 (HbA_{1c}>7,0%). Ωστόσο οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ινσουλίνη glargine είχαν μεγαλύτερη συνολικά και ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής (QALY) σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν ινσουλίνη NPH (οριακό κόστος ανά κερδισμένο έτος ζωής LY=0.25 και QALYs= 0.23). Το σταθμισμένο κερδισμένο οριακό κόστος ανά LY και ανά QALY ήταν \$Can8041 και \$Can8618 αντίστοιχα.¹²²

Μια άλλη μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο εξέτασε τη χρήση της ινσουλίνης glargine σε σύγκριση με την ινσουλίνη NPH σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Το δοσολογικό σχήμα ήταν 0.40IU/kg ανά ημέρα και για τις δυο ινσουλίνες. Χρησιμοποιήθηκε ένα πολύπλοκο μοντέλο που ενσωμάτωσε στοιχεία από το UK Prospective Diabetes Study για να μιμηθεί την πρόοδο της ασθένειας με 40 χρόνια χρονικό ορίζοντα, χρησιμοποίησε δεδομένα από το THIN database (The health improvement network) για τα χαρακτηριστικά των ασθενών και κατάλληλα αποτελέσματα από σημαντικές κλινικές δοκιμές. Το ICER για την ινσουλίνη glargine έναντι της NPH ήταν σε λίρες Ηνωμένου Βασιλείου £10027/QALY σε ένα μοντέλο βασισμένο στην υπογλυκαιμία και £13921/QALY σε ένα άλλο (βασισμένο στην HbA_{1c}) (κάτω από £20000/QALY θεωρείτε οικονομικά αποδοτική από το NICE (National Institute for Health and Care Excellence)). Έτσι η έρευνα καταλήγει ότι η χρήση της ινσουλίνης glargine ήταν πάρα πολύ πιο αποδοτική από πλευράς κόστους- αποτελέσματος έναντι της NPH για την θεραπεία του ΣΔ2 στο Ηνωμένο Βασίλειο.¹²³

Μια έρευνα 2315 ασθενών με ΣΔ2 διερεύνησε το ποσοστό των υπογλυκαιμικών επεισοδίων και το σχετιζόμενο με αυτό κόστος και σύγκρινε τα δυο θεραπευτικά σχήματα ινσουλίνης που χορηγήθηκαν (ινσουλίνη glargine και μιας

προαναμεμιγμένης με σταθερό συνδυασμό ινσουλίνης). Η προαναμεμιγμένη ινσουλίνη ήταν κατά 90% με μια αναλογία 70 μονάδων από ινσουλίνη NPH ή μακράς δράσης ινσουλίνη και 30 μονάδων βραχείας δράσης ή ταχείας δράσης ινσουλίνη. Οι ασθενείς που λάμβαναν προαναμεμιγμένη ινσουλίνη είχαν υψηλότερο αριθμό επεισοδίων έναντι αυτών που λάμβαναν ινσουλίνη glargine (13.8 έναντι 7.0 ανά 100 ασθενείς με ΣΔ2, $p=0.027$). Υπολογίστηκε ότι η θεραπεία 15 ασθενών με ινσουλίνη glargine θα μπορούσε να αποφευχθεί ένα υπογλυκαιμικό επεισόδιο ανά έτος σε σύγκριση της προαναμεμιγμένης με σταθερό συνδυασμό ινσουλίνης. Το μέσο κόστος ανά υπογλυκαιμικό επεισόδιο ήταν \$1049 (95% διάστημα εμπιστοσύνης, \$426-\$1672). Το μέσο ετήσιο κόστος ήταν \$46 περισσότερο από τη χρήση της ινσουλίνης glargine σε σχέση με τη χρήση της προαναμεμιγμένης με σταθερό συνδυασμό ινσουλίνης (\$534 έναντι \$488 αντίστοιχα, $p<0.05$).¹²⁴

2.2.2.2 Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χρήσης των ινσουλινών glargine και NPH στον ΣΔ2.

Μια έρευνα έδειξε ότι η χρήση της ινσουλίνης glargine σε σύγκριση με την NPH σχετίζεται με πιο λίγα επεισόδια νυχτερινής υπογλυκαιμίας και χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης μετά το δείπνο.¹²⁵ Επιπρόσθετα μια άλλη έρευνα έχει δείξει ότι η ινσουλίνη glargine έχει μειωμένο κίνδυνο σε όλες τις μορφές υπογλυκαιμίας σε σχέση με την NPH.¹²⁶ Μια άλλη έρευνα σε Ασιάτες ασθενείς, σύγκρινε την ινσουλίνη glargine (μια φορά την ημέρα) έναντι της ινσουλίνης NPH χορηγούμενης το βράδυ, σε συνδυασμό με glimepiride. Η ινσουλίνη glargine+glimepiride είχε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο με λιγότερες υπογλυκαιμίες.¹²⁷

Διάφορες έρευνες έδειξαν ότι με συστηματική τιτλοδότηση πριν τον ύπνο μιας βασικής ινσουλίνης (glargine ή NPH) που προστέθηκε στα από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα μπορεί να επιτευχθεί με επιτυχία ο στόχος 7% HbA_{1c} στην πλειοψηφία των ασθενών με ΣΔ2 που δεν ρυθμίζονταν μόνο με από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα. Η ινσουλίνη glargine και NPH είχαν παρόμοια δράση στην επίτευξη του στόχου της HbA_{1c}, όμως η ινσουλίνη glargine προκαλούσε σημαντικά λιγότερα νυχτερινά υπογλυκαιμικά επεισόδια από την NPH.¹²⁸⁻⁹

Μια μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 1142 ασθενείς που χρησιμοποιούσαν ινσουλίνη glargine και 1162 ασθενείς που χρησιμοποιούσαν ινσουλίνη NPH για τον ΣΔ2, έδειξε ότι το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν τον στόχο (HbA_{1c}≤7,0%) ήταν παρόμοιο μεταξύ ινσουλίνης glargine (30,8%) και ινσουλίνης NPH (32,1%). Υπήρχε μια

συνεπής σημαντική μείωση του κινδύνου υπογλυκαιμίας που συνδέθηκε με την ινσουλίνη glargine έναντι της ινσουλίνης NPH, σε σχέση με τη γενική συμπτωματική υπογλυκαιμία (11%, $p=0.0006$) και νυχτερινή υπογλυκαιμία (26%, $p<0.0001$). Ο κίνδυνος σοβαρής υπογλυκαιμίας και σοβαρής νυχτερινής υπογλυκαιμίας μειώθηκαν με την ινσουλίνη glargine κατά 46% ($p=0.0442$) και 59% ($p=0.0231$) αντίστοιχα.¹³⁰

Γενικά οι κλινικές έρευνες σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έδειξαν ότι η ινσουλίνη glargine και NPH έχουν παρόμοιες μειώσεις HbA_{1c}. Η ινσουλίνη glargine γενικά μειώνει περισσότερο τη συχνότητα των νυχτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων έναντι της ινσουλίνης NPH.¹²⁸⁻³⁴ Στην θεραπευτική πρακτική, είναι γνωστό ότι η υπογλυκαιμία και ο φόβος της υπογλυκαιμίας μπορεί να αποτρέψει τη βελτιστοποίηση του έλεγχου της γλυκόζης. Λαμβάνοντας υπόψη το χαμηλότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας με την ινσουλίνη glargine και την περιοριστική επίδραση της υπογλυκαιμίας στον υπογλυκαιμικό έλεγχο, κατανοούμε ότι μια ινσουλίνη με μειωμένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας μπορεί να προωθήσει κατάλληλη διαχείριση που οδηγεί σε βελτίωση του έλεγχου της HbA_{1c}.¹²² Ο φόβος της υπογλυκαιμίας παραμένει ένα από τα βασικά εμπόδια για την έναρξη και τη βελτιστοποίηση της θεραπείας με ινσουλίνη.¹³⁵

Μια έρευνα εξέτασε την «πρόωρη» έναρξη της ινσουλίνης glargine σε 405 ασθενείς με ΣΔ2 με HbA_{1c} $\geq 7.5\%$ αλλά χωρίς να λαμβάνουν τη μέγιστη δόση με από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα. Διακόσιοι έξι ασθενείς τυχαίοποιημένα επιλεγμένοι έλαβαν ινσουλίνη glargine και 199 ασθενείς συνέχισαν συνήθη δόση τιτλοδότησης με τα αντιδιαβητικά από του στόματος για περίοδο έξι μηνών. Οι ασθενείς που λάμβαναν ινσουλίνη glargine είχαν σημαντικά καλύτερο υπογλυκαιμικό έλεγχο με μεγαλύτερη μείωση της HbA_{1c} (-1.55 έναντι -1.25%, $p=0.005$) και FPG (-3.89 έναντι -2.31 mmol/L, $p=0.0001$). Η συχνότητα επίτευξης δυο διαδοχικών μετρήσεων $\leq 6.5\%$ της HbA_{1c} ήταν 1.7 φορές πιο πιθανό να συμβεί στους ασθενείς με ινσουλίνη glargine. Η ινσουλίνη glargine συσχετίστηκε με βελτίωση του λιπιδεμικού προφίλ ($p=0.02$), των τριγλυκεριδίων ($p=0.02$) και με αύξηση του σωματικού βάρους (+1.9Kg, $p<0.0001$). Καμία διαφορά μεταξύ τους δεν βρέθηκε στην συχνότητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων.¹³⁶

Σε μια μεγάλη έρευνα 12216 ασθενών με ΣΔ2 που ήταν μη ικανοποιητικά ρυθμισμένοι με από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα έγινε προσθήκη ινσουλίνης glargine. Η προσθήκη της ινσουλίνης οδήγησε σε μείωση της μέσης τιμής

της HbA_{1c} μετά από τρεις μήνες (-1.5% από 8.7%) και γλυκόζη νηστείας αίματος (Fasting blood glucose-FBG) (-69mg/dl από 202mg/dl), τα οποία διατηρήθηκαν μετά από 9 μήνες [HbA_{1c}: -1.7%, FBG: -71mg/dl (-3.9mmol/l)] χωρίς αύξηση του σωματικού βάρους.¹³⁷ Μια έρευνα σε 397 ασθενείς με ΣΔ2 στο Ηνωμένο Βασίλειο, που δεν ελέγχονταν επαρκώς με NPH ινσουλίνη, έδειξε ότι η μετάβαση σε ινσουλίνη glargine είχε σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού έλεγχου, χωρίς σημαντική αλλαγή στο βάρος των ασθενών, σε διάστημα 12 μηνών.¹³⁸

Μια συστηματική ανάλυση 4385 ασθενών με ΣΔ2, από 12 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες έρευνες, έδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά στην μείωση της γλυκόζης μεταξύ της ινσουλίνης NPH και της ινσουλίνης glargine. Λιγότεροι ασθενείς ανέφεραν υπογλυκαιμίες με την ινσουλίνη glargine και ελαφρώς μικρότερη αύξηση του βάρους είχαμε σε ενήλικες με την ινσουλίνη NPH.¹³⁹

Σε μια άλλη έρευνα στο Ηνωμένο Βασίλειο αξιολογήθηκε η σχέση κόστους αποτελεσματικότητας (κόστους-χρησιμότητας) της ινσουλίνης glargine έναντι της NPH για τους ασθενείς με ΣΔ2. Έγινε χρήση μοντέλου προσομοίωσης με μέγιστο χρονικό ορίζοντα τα 40 χρόνια. Η έρευνα δεν έδειξε καμιά διαφορά στην μείωση της HbA_{1c} από την ινσουλίνη glargine έναντι της NPH. Με τη χρήση της ινσουλίνης glargine είχαμε 40% μείωση του σχετικού κινδύνου σε σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια, 35% μείωση του σχετικού κινδύνου σε νυχτερινή υπογλυκαιμία και 10% μείωση του σχετικού κινδύνου της συμπτωματικής υπογλυκαιμίας. Η μείωση του οριακού λόγου κόστους - αποτελεσματικότητας ICER ήταν £15197/QALY.¹⁴⁰

Μια έρευνα κόστους- αποτελεσματικότητας στην Ελβετία, σύγκρινε την ινσουλίνη glargine με την ινσουλίνη NPH στους ασθενείς με ΣΔ2 λαμβάνοντας υπόψη την αλληλεπίδραση μεταξύ γλυκαιμικού έλεγχου και υπογλυκαιμίας. Έδειξε ότι η ινσουλίνη glargine συσχετιζόταν με μια βελτίωση της ποιότητας ζωής (0.098 QALYs ανά ασθενή) και του προσδόκιμου ζωής (0.05 κερδισμένα έτη ζωής ανά ασθενή). Το μέσο κόστος ανά ασθενή ήταν CHF 62691 για την ινσουλίνη glargine σε σύγκριση με CHF 60113 για την ινσουλίνη NPH. Τα επιπρόσθετα έξοδα CHF 2578, οδήγησαν σε ICER που ήταν CHF26271/QALY και CHF51100/LYG. Έδειξε ότι η χρήση της ινσουλίνης στην Ελβετία ήταν οικονομικά αποδοτικότερη σε σχέση με την ινσουλίνη NPH.¹⁴¹

Η επίδραση στο σωματικό βάρος της ινσουλίνης glargine και της ινσουλίνης NPH φαίνεται να διαφέρει στις διάφορες έρευνες. Άλλες έρευνες έδειξαν ότι δεν υπήρχε σημαντική αλλαγή στο βάρος των ασθενών.^{137,142} Σε άλλες έρευνες καταγράφηκε ότι η ινσουλίνη glargine προκαλεί μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους από ότι η ινσουλίνη NPH¹³³ και σε άλλες ότι η ινσουλίνη glargine προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση του σωματικού βάρους σε σχέση με την ινσουλίνη NPH.^{136,139}

2.2.2.3 Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χρήσης των ινσουλινών glargine και διφασικής ισοφανικής ινσουλίνης 30/70 στον ΣΔ2.

Μια άλλη έρευνα 24 εβδομάδων σε 371 ασθενείς που χρησιμοποιούσαν ινσουλίνη γιατί είχαν κακό γλυκαιμικό έλεγχο (FBG \geq 120mg/dl, HbA_{1c} 7.5-10.5%) με από το στόμα αντιδιαβητικά (sulfonylurea+metformin), βρέθηκε ότι η προσθήκη βασικής ινσουλίνης glargine μια φορά την ημέρα στην θεραπεία με glimepiride και metformin ήταν ασφαλέστερη (περίπου 50% λιγότερα επιβεβαιωμένα υπογλυκαιμικά επεισόδια) και πιο αποτελεσματική από την προσθήκη ινσουλίνης 70/30 (30% regular / 70% human NPH insulin) που έγινε διακοπή των από του στόματος αντιδιαβητικών σε ασθενείς με ΣΔ2. Στο θεραπευτικό σχήμα ινσουλίνης glargine + sulfonylurea + metformin, το 50% των ασθενών είχε HbA_{1c} \leq 7% χωρίς εμπειρία νυκτερινής υπογλυκαιμίας, ενώ το <30% των ασθενών που χρησιμοποιούσαν 70/30 ινσουλίνη πέτυχαν τον στόχο χωρίς την εμπειρία νυκτερινής υπογλυκαιμίας.¹⁴³

Μια άλλη μελέτη ερεύνησε 130 ασθενείς με ΣΔ2 ηλικίας 65 χρονών και άνω με FBG \geq 120mg/dl (\geq 6.7mmol/L) και με επίπεδα HbA_{1c} 7.5%-10.5% όταν χορήγησαν σε αυτούς από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα (ΣΑΦ). Σε 67 ασθενείς από αυτούς χορηγήθηκε επιπρόσθετα με τα ΣΑΦ και ινσουλίνη glargine. Στους υπόλοιπους 63 χορηγήθηκε μόνο ινσουλίνη 70/30 (30% regular / 70% human NPH insulin). Φάνηκε ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς μια φορά την ημέρα χορήγηση το πρωί ινσουλίνης glargine+ΣΑΦ είχε πιο αποτελεσματικό υπογλυκαιμικό έλεγχο με λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια από ότι δυο φορές την ημέρα χορήγηση 70/30 ινσουλίνης. Η ινσουλίνη glargine+ΣΑΦ μείωσαν την HbA_{1c} από 8.8% σε 7.0%, ενώ η ινσουλίνη 70/30 από 8.9% σε 7.4%. Περισσότεροι ασθενείς πέτυχαν τον στόχο (HbA_{1c} 7.0%) με λιγότερο αριθμό νυκτερινών επεισοδίων υπογλυκαιμίας με το σχήμα της ινσουλίνης glargine+ΣΑΦ (n=37, 55.2%) έναντι της ινσουλίνης 70/30 (n=19,

30.22%)($p=0.006$). FBG μειώθηκε σημαντικά περισσότερο με το σχήμα της ινσουλίνης glargine+ΣΑΦ (-57mg/dL (-3.2mmol/L)) έναντι της ινσουλίνης 70/30 (-40mg/dL (-2.2mmol/L))($p=0.002$).¹⁴⁴

Μια έρευνα 12 εβδομάδων στην Γερμανία σε 5045 ασθενείς με ΣΔ2 που λάμβαναν προαναμεμιγμένη ινσουλίνη (διαφόρων τύπων συμπεριλαμβανομένου και της 70/30) που δεν ελέγχονταν επαρκώς, έγινε αλλαγή θεραπείας με ινσουλίνη glargine που συνδυαζόταν με από του στόματος αντιδιαβητικά (πιο συχνά χρησιμοποιήθηκαν metformin, glimepiride ή glibenclamide). Η αλλαγή αυτή συνδέθηκε με σημαντική βελτίωση της FBG και της HbA1c και ήταν πολύ καλά ανεκτή στην καθημερινή κλινική πρακτική.¹⁴⁵ Μια άλλη έρευνα στο Ηνωμένο Βασίλειο σε 345 ασθενείς με ΣΔ2 που δεν ελέγχονταν επαρκώς με προαναμεμιγμένη ινσουλίνη έδειξε ότι η μετάβαση σε ινσουλίνη glargine είχε σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού έλεγχου, χωρίς σημαντική αλλαγή στο βάρος των ασθενών, σε διάστημα 12 μηνών.¹⁴²

Μια έρευνα στον Καναδά προσδιόρισε τη σχέση κόστους – αποτελεσματικότητας της ινσουλίνης glargine σε συνδυασμό με από του ΣΑΦ και προαναμεμιγμένης ινσουλίνης (30% regular / 70% human NPH insulin) χωρίς ΣΑΦ σε ασθενείς με ΣΔ2. Η ινσουλίνη glargine+ΣΑΦ σε σύγκριση με την προαναμεμιγμένη ινσουλίνη σχετιζόταν με μια αύξηση 0.051 χρόνια του προσδόκιμου ζωής (Life expectancy) και 0.043 αύξηση QALYs. Η ινσουλίνη glargine+ΣΑΦ έδειξε πολύ μικρή αύξηση στο συνολικό άμεσο κόστος, με αποτέλεσμα ICERs \$Can 6750/ ανά κερδισμένο έτος ζωής και \$Can7923/ κερδισμένο QALY. Αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνευθούν μέσα στα πλαίσια ενός μεγάλου βαθμού αβεβαιότητας και περιορισμών που είχε η έρευνα αυτή.¹⁴⁶

Κεφάλαιο 3: Μεθοδολογία

3.1 Αναγκαιότητα και σπουδαιότητα της έρευνας

1) Το κόστος ενός φαρμακευτικού προϊόντος από μόνο του δεν μπορεί να αποτελέσει κριτήριο επιλογής για την εισαγωγή του ή όχι σε ένα Σύστημα Υγείας. Στην οικονομική αξιολόγηση της κάθε θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το κόστος των ανεπιθύμητων ενεργειών και των μελλοντικών επιπλοκών του ασθενή. 2) Τα συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια και οι μελλοντικές επιπλοκές των διαβητικών, έχουν πολύ υψηλό οικονομικό κόστος για τα διάφορα συστήματα υγείας και για τους ίδιους τους διαβητικούς ασθενείς, αφού πολύ συχνά οδηγούν σε εισαγωγή τους στο νοσοκομείο και μερικές φορές στην εντατική μονάδα νοσηλείας. 3) Είναι η πρώτη φορά που έγινε στην Κύπρο τέτοιου είδους έρευνα. 4) Η αναγκαιότητα πραγματοποίησης στην Κύπρο ερευνών οικονομικής αξιολόγησης των θεραπειών που πρόκειται να εισαχθούν στο Σύστημα Υγείας σε μικρό αριθμό ασθενών πριν την επέκταση σε όλους τους ασθενείς του συστήματος. 5) Πολλές θεραπείες υιοθετούνται πρόωρα και εγκαταλείπονται μετά από μια δεκαετία ή και περισσότερο λόγω μη αποτελεσματικότητας τους ή επικινδυνότητας τους π.χ. η απόσυρση της ροσιγλιταζόνης (αντιδιαβητικό φάρμακο) το 2010 λόγω αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου.¹⁴⁷⁻⁸ 6) Η έλλειψη πανεπιστημιακής εκπαίδευσης του υγειονομικού και διοικητικού προσωπικού σε θέματα οικονομικής αξιολόγησης ίσως είναι ένας από τους κυριότερους λόγους της παντελούς έλλειψης κλινικών ερευνών οικονομικής αξιολόγησης των φαρμάκων και πρωτόκολλων θεραπείας που εισάγονται στο Σύστημα Υγείας της Κύπρου.

3.2 Σκοπός και στόχοι της έρευνας

Ο γενικός σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η οικονομική αξιολόγηση σε όρους κόστους- αποτελεσματικότητας:

- α) της σιταγλιπτίνης ως προσθήκη στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν δυγουανίδιο (metformin) και σουλφολληγουρία (glibenclamide ή glimepiride) και
- β) της ινσουλίνης glargine (μακράς δράσης ινσουλίνης) ως αντικατάσταση μιας ενδιάμεσου δράσης ινσουλίνης (ισοφανικής ινσουλίνης NPH ή διφασικής ισοφανικής ινσουλίνης 30/70) στα θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν metformin και ινσουλίνη Actrapid/Humulin R ή ινσουλίνη Glulisine.

Η μελέτη διεξήχθη με τους ακόλουθους κύριους στόχους:

α) Να γίνει εκτίμηση του προσδόκιμου ζωής και τα ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής (QALYs) των ασθενών στα διάφορα θεραπευτικά σχήματα.

β) Να γίνει εκτίμηση του κόστους των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων στην υγεία των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 με τα διάφορα υπό διερεύνηση θεραπευτικά σχήματα.

γ) Να αναλυθεί η πιθανότητα που έχει ο κάθε ασθενής να αντιμετωπίσει έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό καρδιακό επεισόδιο, εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, ακρωτηριασμό, τύφλωση, νεφρική ανεπάρκεια και θάνατο στους υπό μελέτη διαβητικούς ασθενείς τύπου 2.

δ) Να διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ κόστους και αποτελέσματος πριν και μετά τη αλλαγή των θεραπευτικών σχημάτων των ασθενών με διαβήτη τύπου 2.

3.3 Βασικά ερευνητικά ερωτήματα

1) Ποιο είναι το καλύτερο (από του στόματος) θεραπευτικό σχήμα για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2 που προκύπτει μετά την οικονομική αξιολόγηση της σιταγλιπτίνης ως προσθήκη στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν δυγουανίδιο (metformin) και σουλφοηλουρία (glibenclamide ή glimepiride) στα πλαίσια του Συστήματος Υγείας της Κύπρου; 2) Ποιο είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα ινσουλίνης για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2 που προκύπτει μετά την οικονομική αξιολόγηση της ινσουλίνης glargine (μακράς δράσης ινσουλίνης) ως αντικατάσταση μιας ενδιάμεσου δράσης ινσουλίνης (ισοφανικής ινσουλίνης NPH ή διφασικής ισοφανικής ινσουλίνης 30/70) στα θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν metformin και ινσουλίνη Actrapid/Humulin R ή ινσουλίνη Glulisine, στα πλαίσια του Συστήματος Υγείας της Κύπρου;

3.4 Σχεδιασμός της έρευνας

Έγινε τυχαιοποιημένη κλινική έρευνα σε δύο γενικά νοσοκομεία της Κύπρου (Γενικό Νοσοκομείο Λάρνακας και Γενικό Νοσοκομείο Αμμοχώστου). Έγινε εφαρμογή του μοντέλου προσομοίωσης UKPDS Outcomes Model του University of Oxford¹⁴⁹ **τρεις μήνες** πριν την προσθήκη και **τρεις μήνες** μετά την προσθήκη του sitagliptin ή της ινσουλίνης glargine σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Ο κάθε ασθενής αναγνωριζόταν στην έρευνα με ένα κωδικό. Λίστα με τα στοιχεία του κάθε ασθενή και τον αντίστοιχο κωδικό του στην έρευνα κρατήθηκε από τους δυο γιατρούς στα ιατρεία

τους, μέχρι το τέλος της έρευνας και μετά την κατάσχεση. Πρόσβαση στα προσωπικά δεδομένα και στους ιατρικούς φακέλους των ασθενών που συμμετείχαν στην έρευνα, είχαν μόνο οι δυο θεράποντες ιατροί των ασθενών. Το μόνο στοιχείο που γνώριζε ο εκτελών την έρευνα ήταν ο κωδικός του κάθε ασθενή. Ο εκτελών την έρευνα δε γνώριζε ούτε το όνομα, ούτε τη διεύθυνση, ούτε το τηλέφωνο του κάθε ασθενή. Η έρευνα διεκπεραιώθηκε από τον Ιωάννου Σάββα. Η προσθήκη του sitagliptin και της ινσουλίνης glargine σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έγινε σύμφωνα με τα ισχύοντα πρωτόκολλα θεραπείας των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών του Υπουργείου Υγείας της Κύπρου.¹⁵⁰⁻¹

3.5 Δείγμα της έρευνας

Το δείγμα της έρευνας ήταν συνολικά 100 ασθενείς για το sitagliptin και 100 ασθενείς για την ινσουλίνη glargine.

3.6 Διαδικασία συλλογής των δεδομένων

Η συλλογή των δεδομένων έγινε με τη βοήθεια ενός Ειδικού Καρδιολόγου στο Γενικό Νοσοκομείο Αμμοχώστου και ενός Ειδικού Παθολόγου - Διαβητολόγου στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρνακας. Μεταξύ Μαΐου 2013 και Νοεμβρίου 2013, έγινε τυχαιοποιημένη συλλογή δεδομένων από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών που είχαν οι δυο γιατροί κατά τη διάρκεια του 2013. Τα δεδομένα για τους ασθενείς λήφθηκαν κατά τη χρονική στιγμή αμέσως πριν την προσθήκη των υπό διερεύνηση φαρμάκων και 3 μήνες μετά την προσθήκη τους.

3.7 Το μοντέλο προσομοίωσης που χρησιμοποιήθηκε στην έρευνα

Το UKPDS Outcomes Model του University of Oxford¹⁴⁹ έχει σχεδιαστεί για να εκτιμά τα αποτελέσματα της υγείας των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 με χρονικό ορίζοντα τη διάρκεια ζωής τους. Το μοντέλο εκτιμά τα ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής (QALY) και το κόστος των επιπλοκών τους. Το μοντέλο εκτιμά: α) τη συχνότητα εμφάνισης και αλληλεξάρτησης των επιπλοκών, β) τις μεταβολές των παραγόντων κινδύνου με την πάροδο του χρόνου, γ) την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με κάθε επιπλοκή, δ) το κόστος που σχετίζεται με τις επιπλοκές και τις διάφορες θεραπείες.¹⁵²

Το μοντέλο είναι ένα πιθανολογικό διακριτού χρόνου μοντέλο που χρησιμοποιεί ένα ενσωματωμένο σύνολο παραμετρικών αναλογικών μοντέλων κινδύνου, που προβλέπει τον απόλυτο κίνδυνο της πρώτης εμφάνισης μεταξύ των επτά μεγάλων

επιπλοκών σε σχέση με το διαβήτη (ισχαιμική καρδιακή νόσος, έμφραγμα μυοκαρδίου (θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο), καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο, τύφλωση, νεφρική ανεπάρκεια και ακρωτηριασμός). Οι προβλέψεις αυτές βασίζονται στα χαρακτηριστικά του ασθενή (ηλικία και φύλο), και παράγοντες κινδύνου που μεταβάλλονται με το χρόνο (όπως HbA_{1c}, και συστολική πίεση).¹⁵³

Το UKPDS Outcomes Model του University of Oxford έχει ελεγχθεί για την εσωτερική αξιοπιστία του.^{149,154} Έχει αναγνωριστεί παγκοσμίως για τη χρησιμότητα του στη θεραπεία του ΣΔ2 από τη στιγμή της διάγνωσης, επηρεάζοντας τα πρότυπα της φροντίδας και τις θεραπευτικές οδηγίες-πρωτόκολλα.¹⁵⁵⁻⁶

Έγινε εκτίμηση των αποτελεσμάτων της υγείας των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 με χρονικό ορίζοντα τα 40 χρόνια. Για τον υπολογισμό των ολικών ποιοτικά σταθμισμένων χρόνων ζωής, του προσδόκιμου ζωής και του κόστους που σχετίζεται με τις επιπλοκές και τις διάφορες θεραπείες χρησιμοποιήθηκε 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% confidence intervals) και 3.5% προεξοφλητικό επιτόκιο (discount rate) για τα πρώτα 30 χρόνια και με επακόλουθο προεξοφλητικό επιτόκιο 3%. Τα αποτελέσματα του μοντέλου UKPDS Outcomes Model ήταν σε αγγλικές λίρες. Για τη μετατροπή σε ευρώ χρησιμοποιήθηκε η ισοτιμία 1 ευρώ = 0.79150 GBP Pound sterling (21 Ιουλίου 2014).

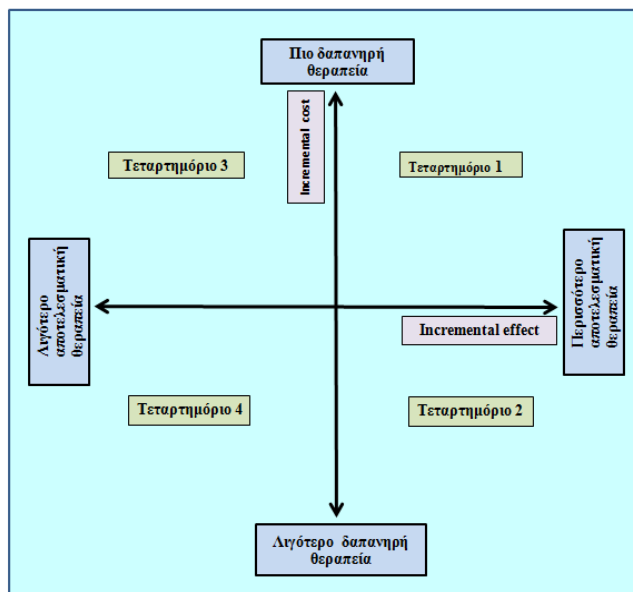
3.8 Οριακός ή επιπρόσθετος λόγος κόστους αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio - ICER), δείκτης Οικονομικής Αποτελεσματικότητας.

Ο δείκτης ICER είναι μια εξίσωση που χρησιμοποιείται στα οικονομικά της υγείας και η χρήση του βοηθά στη λήψη αποφάσεων στις αλλαγές θεραπευτικών σχημάτων και γενικά στις διάφορες παρεμβάσεις στην υγεία.¹⁵⁷⁻⁸ Η μαθηματική εξίσωση του

είναι $ICER = \frac{Cb - Ca}{Eb - Ea}$. Όπου Cb και Eb είναι το κόστος και το αποτέλεσμα της νέας παρέμβασης και Ca και Ea είναι το κόστος και το αποτέλεσμα της προηγούμενης παρέμβασης (control). Το κόστος συνήθως περιγράφεται σε νομισματικές μονάδες, ενώ τα αποτελέσματα σε ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής (Quality Adjusted Life Years - QALYs).

Όπως φαίνεται στο γράφημα 2,¹⁵⁸⁻⁶⁰ σε σχέση με την προηγούμενη θεραπεία, στο τεταρτημόριο 1 έχουμε βελτίωση του αποτελέσματος με ψηλότερο κόστος, ενώ στο τεταρτημόριο 2 έχουμε βελτίωση του αποτελέσματος με χαμηλότερο κόστος. Στο τεταρτημόριο 3 έχουμε επιδείνωση του αποτελέσματος και ψηλότερο κόστος, ενώ

στο τεταρτημόριο 4 έχουμε επιδείνωση του αποτελέσματος και χαμηλότερο κόστος. Οι νέες θεραπείες θα ήταν ιδανικό να βρίσκονται στο τεταρτημόριο 2, έτσι ώστε να γίνονται αποδεκτές. Στο τεταρτημόριο 1 προτιμούνται οι θεραπείες με χαμηλό ICER.



Γράφημα 2: Δείκτης Οικονομικής Αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio - ICER)

Το κόστος περιγράφηκε σε ευρώ, ενώ τα αποτελέσματα σε ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής (Quality Adjusted Life Years - QALYs). Μέσω του Scatter plot παρουσιάστηκαν τα διαγράμματα της διασποράς. Ο άξονας x παριστά τη διαφορά του κόστους (Incremental Cost) δυο θεραπειών μετρημένη σε ευρώ και ο άξονας y τη διαφορά στην αποτελεσματικότητα (Incremental QALY) των θεραπειών μετρημένη σε QALY. Ο δείκτης ICER παριστά τη μεταβολή της εξαρτημένης μεταβλητής y όταν το x μεταβληθεί κατά μια μονάδα. Έτσι, όταν το x αυξηθεί κατά μια μονάδα τότε το y αυξάνεται κατά ICER μονάδες όταν $ICER > 0$ ή ελαττώνεται κατά ICER μονάδες όταν $ICER < 0$. Αρκετοί ερευνητές πιστεύουν ότι οι αποφάσεις του National Institute for Health and Care Excellence (NICE) φαίνεται να βασίζονται σε ICER από το £20000-£30000/QALY, που αναφερόταν ως το όριο για να θεωρεί το μια θεραπεία οικονομικά αποτελεσματική.¹⁶¹ Άλλες έρευνες αναφέρουν πως ένας μικρός αριθμός παλαιότερων αποφάσεων του NICE φαίνεται να βασίστηκαν σε ψηλότερα ICER από το £20000-£30000/QALY.¹⁶² Το NICE δεν έχει ποτέ εντοπιστεί ένα ICER πάνω από το οποίο δεν θα πρέπει να συστήνει παρεμβάσεις και κάτω από το οποίο θα πρέπει να προτείνει παρεμβάσεις. Ωστόσο, σε γενικές γραμμές, οι παρεμβάσεις με ICER κάτω από £20000/QALY θεωρείται ότι είναι οικονομικά αποτελεσματική.¹⁶³

3.9 Κριτήρια αποκλεισμού ή μη από την έρευνα

- Οι ασθενείς που λάμβαναν επιπρόσθετα και άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, εκτός των υπό εξέταση φαρμάκων της έρευνας, αποκλείστηκαν από την έρευνα.
- Έγινε επιλογή μόνο των ασθενών, που με εξαίρεση τα αντιδιαβητικά φάρμακα, όλα τα άλλα φάρμακα τους παρέμειναν ίδια και με τις ίδιες δόσεις, για διάστημα ενός μήνα πριν την προσθήκη των υπό διερεύνηση φαρμάκων και 3 μήνες μετά την προσθήκη τους.
- Όλοι οι ασθενείς είχαν ΣΔ2
- Συμπεριλήφθησαν στην έρευνα οι ασθενείς ηλικίας 18 χρονών και άνω
- Αποκλείστηκαν οι γυναίκες που ήταν έγκυες ή θηλάζαν

3.10 Βιοηθική διάσταση της έρευνας

Υποβλήθηκε αίτηση και εγκρίθηκε η διεξαγωγή της έρευνας από: α) την Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου, β) τον Επίτροπο Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων και γ) την Επιστημονική Επιτροπή Προώθησης Ερευνών του Υπουργείου Υγείας, δ) το University of Oxford για τη χρήση του UKPDS Outcomes Model (Παράρτημα). Οι τρεις συμμετέχοντες υπόγραψαν πριν την έναρξη της έρευνας, έντυπο συγκατάθεσης για την τήρηση των όρων της έρευνας. Βεβαιώνεται ότι οποιαδήποτε συλλογή προσωπικών πληροφοριών των ασθενών παρέμεινε απόλυτα ανώνυμη και άκρως εμπιστευτική. Η έρευνα ήταν ανεξάρτητη και δεν χρηματοδοτήθηκε, ούτε είχε καμιά σχέση με οποιαδήποτε φαρμακευτική εταιρεία.

3.11 Περιορισμοί του UKPDS Outcomes Model

- Υπολογίζει μόνο την πρώτη από τις επιπλοκές που σχετίζονται με το διαβήτη (δηλαδή την πρώτη νέα επιπλοκή, καθώς οι ασθενείς μπορεί να έχουν μετά και άλλες του ίδιου τύπου επιπλοκές)¹⁴⁹
- Δεν περιλαμβάνονται στο μοντέλο όλες οι σχετικές με το διαβήτη επιπλοκές (π.χ. περιφερική νευροπάθεια)¹⁴⁹
- Δεν περιλαμβάνονται στο μοντέλο τα υπογλυκαιμικά επεισόδια¹⁴⁹
- Δεν λαμβάνει άμεσα υπόψη διάφορες πτυχές της υπό εξέταση θεραπείας. Για παράδειγμα η άμεση χρησιμότητα από την απώλεια βάρους ή αύξηση του βάρους, το φόβο για σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια.¹⁶⁴

- Μικρή διαφορά στα QALYs μεταξύ των φαρμάκων οδηγεί σε διακύμανση του ICER¹⁴⁹
- Η επίδραση στην ποιότητα ζωής προέρχεται μόνο από τις επιπλοκές.¹⁴⁹

3.12 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με την χρήση του Statistical Product and Services Solutions (SPSS) package (version 17) και του Microsoft office Excel 2007.

Οι πίνακες και τα γραφήματα που παρουσιάστηκαν στην μελέτη χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

α) Στις περιγραφικές (descriptive statistics) που αποσκοπούν στην περιγραφή των κύριων χαρακτηριστικών των μεταβλητών, δηλαδή την παρουσίαση των μέσων τιμών και των αποκλίσεων (τυπική απόκλιση) των αναλύσεων-αποτελεσμάτων (μεταβλητές) στις διάφορες θεραπείες. Σ' αυτή την κατηγορία συμπεριλαμβάνονται επίσης και οι πίνακες με τα δημογραφικά, οι πίνακες crosstabs (ο αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων) και τα γραφήματα.

β) Στις επαγωγικές ή συμπερασματικές (inferential statistics), που περιλαμβάνουν ANOVA tables και chi-square. Εστιάζεται στο ερώτημα αν μπορεί κανείς να βασιστεί στα ευρήματα που προκύπτουν από ένα δείγμα περιπτώσεων αντί σε όλες τις περιπτώσεις.

Οι φράσεις "στατιστικά σημαντικό" και "στατιστικά μη σημαντικό" απλώς υποδηλώνουν ότι μπορούμε να αποδεχτούμε οποιεσδήποτε τάσεις των δεδομένων ως ουσιαστικές ή ως μη αρκετά ουσιαστικές.

Η ανάλυση διακύμανσης ANOVA είναι μια διαδικασία που χρησιμοποιείται για να συγκρίνουμε μέσους δειγμάτων και να δούμε αν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να συμπεράνουμε ότι οι μέσοι των αντίστοιχων πληθυσμιακών κατανομών επίσης διαφέρουν.

Ο σκοπός της ανάλυσης crosstabs είναι να παρουσιάσει σε μορφή πίνακα τη σχέση μεταξύ δύο ή περισσότερων ποιοτικών μεταβλητών. Οι ποιοτικές μεταβλητές περιλαμβάνουν εκείνες στις οποίες ενυπάρχουν διακριτές κατηγορίες, όπως το φύλο (γυναίκα, άνδρας). Ο σκοπός ενός ελέγχου ανεξαρτησίας chi-square είναι να καθορίσει αν οι πραγματικές τιμές για τα κελιά αποκλίνουν σημαντικά από τις αντίστοιχες αναμενόμενες τιμές. Μαζί με το μέτρο αυτό υπολογίζεται και μια τιμή πιθανότητας. Με $p < 0.05$, είναι κοινώς αποδεκτό ότι οι τιμές που παρατηρήθηκαν

διαφέρουν σημαντικά από τις αναμενόμενες τιμές και ότι οι δύο μεταβλητές δεν είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους.¹⁶⁸⁻⁹

Για στατιστικούς λόγους, η έρευνα εξέτασε μετά από ομαδοποιήσεις τις αλλαγές των θεραπευτικών σχημάτων από μια γενική κατηγορία (πριν) σε γενικές κατηγορίες (μετά). Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν την ινσουλίνη το βράδυ πριν τον ύπνο.

Για να συμπεράνουμε πια ήταν η καλύτερη θεραπεία, έγινε εξαγωγή του δείκτη ICER για όλες τις θεραπείες με χρονικό ορίζοντα με βάση το προσδόκιμο ζωής του κάθε αρρώστου όπως προέκυψε από την χρήση του μοντέλου UKPDS Outcomes Model του University of Oxford. Χρησιμοποιήθηκαν για την χρονική περίοδο 3 μηνών πριν την αλλαγή και 3 μηνών μετά την αλλαγή του φαρμάκου δεδομένα σχετικά με το κόστος των φαρμάκων και το κόστος των υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Όλες οι πιο πάνω μεταβλητές μετατράπηκαν για να αντιπροσωπεύουν το προσδόκιμο ζωής του κάθε αρρώστου όπως προέκυψε από το UKPDS Outcomes Model. Το σταθερό κόστος για τα αναλώσιμα, το κόστος των αναλύσεων αίματος και των επισκέψεων στους γιατρούς θεωρήθηκε το ίδιο πριν και μετά την αλλαγή των θεραπειών και δεν συμπεριλήφθηκε στην έρευνα. Δεν συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα το έμμεσο κόστος που προκύπτει από αποχή του ασθενή από την εργασία, την μειωμένη παραγωγικότητα του, την αδυναμία φροντίδας της οικογένειας και την ανάγκη προσωπικής φροντίδας του ασθενή λόγω των υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Μετά την χρήση του UKPDS Outcomes Model έγινε εξαγωγή του δείκτη ICER για τις θεραπείες προσθήκης των φαρμάκων sitagliptin και glargine.

4. Αποτελέσματα

4.1 Το sitagliptin ως προσθήκη στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν metformin και σουλφοηλουρία

4.1.1 Δημογραφικά

Αυτή η ενότητα παρέχει μια επισκόπηση των χαρακτηριστικών των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα. Συνολικά 100 ασθενείς συμμετείχαν στην έρευνα. Στην κατηγορία SIT+MET το 55% ήταν άντρες. Στις κατηγορίες SIT+SUL και SIT+MET+SUL το 60% και 50% ήταν άντρες αντίστοιχα. Όπως αναμενόταν η πλειοψηφία του δείγματος ήταν άνω των 50 χρονών. Το 92.5%, 100% και 90.1% των ασθενών ήταν πάνω από 50 χρονών στις κατηγορίες SIT+MET, SIT+SUL και SIT+MET+SUL αντίστοιχα (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Η κατανομή του δείγματος σε σχέση με το φύλο και την ηλικία

		SIT+MET		SIT+SUL		SIT+MET+SUL	
		Αριθμός	%	Αριθμός	%	Αριθμός	%
Φύλο	Γυναίκα	18	45.0	12	40.0	15	50.0
	Άντρας	22	55.0	18	60.0	15	50.0
Ηλικία	18-29	0	0.0	0	0.0	1	3.33
	30-39	0	0.0	0	0.0	1	3.33
	40-49	3	7.5	0	0.0	1	3.33
	50-59	7	17.5	6	20.0	8	26.67
	60-69	17	42.5	10	33.33	8	26.67
	>70	13	32.5	14	46.67	11	36.67

Η προσθήκη του sitagliptin σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έγινε σύμφωνα με το ισχύον πρωτόκολλο θεραπείας των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών του Υπουργείου Υγείας της Κύπρου.¹⁵⁰⁻¹

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζεται η κατανομή των 100 ασθενών του δείγματος στους διάφορους θεραπευτικούς συνδυασμούς. Για στατιστικούς λόγους, μετά από ομαδοποιήσεις, εξετάστηκαν οι αλλαγές των θεραπευτικών σχημάτων από γενική κατηγορία (πριν) σε γενική κατηγορία (μετά). Όλοι οι ασθενείς που λάμβαναν metformin ή/και σουλφοηλουρία (glibenclamide ή glimepiride), η δόση τους διατηρήθηκε σταθερή για τους 3 μήνες πριν και μετά την αλλαγή των θεραπευτικών σχημάτων.

Πίνακας 5: Η Sitagliptin ως προσθήκη στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν metformin και glibenclamide ή glimepiride

					N	%	
Θεραπευτικό σχήμα πριν την αλλαγή							
Γενική κατηγορία							
	Metformin	+	Sulfonylurea		100	100	
Υποκατηγορίες							
1	Metformin	+	Glibenclamide		47	47	
2	Metformin	+	Glimepiride		53	53	
Θεραπευτικό σχήμα μετά την αλλαγή							
Γενικές κατηγορίες							
1	Sitagliptin	+	Metformin		40	40	
2	Sitagliptin	+	Sulfonylurea		30	30	
3	Sitagliptin	+	Metformin	+	Sulfonylurea	30	30
Υποκατηγορίες							
1	Sitagliptin	+	Metformin		40	40	
2	Sitagliptin	+	Glibenclamide		15	15	
3	Sitagliptin	+	Glimepiride		15	15	
4	Sitagliptin	+	Metformin	+	Glibenclamide	15	15
5	Sitagliptin	+	Metformin	+	Glimepiride	15	15

4.1.2 Χαρακτηριστικά του δείγματος κατά τη διάγνωση του Διαβήτη

Συνολικά τα χαρακτηριστικά του δείγματος κατά τη διάγνωση του διαβήτη των τριών κατηγοριών ήταν παρόμοια σε σχέση με την ηλικία κατά τη διάγνωση του διαβήτη, τη διάρκεια σε έτη από τη διάγνωση, το βάρος, το ύψος, τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Χαρακτηριστικά του δείγματος κατά τη διάγνωση του Διαβήτη

	SIT+MET		SIT+SUL		SIT+MET+SUL	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Ηλικία σε έτη κατά τη διάγνωση του διαβήτη	54.18	9.36	57.43	7.83	53.40	12.16
Διάρκεια σε έτη από τη διάγνωση του διαβήτη	9.18	1.11	8.73	0.91	9.00	1.36
Βάρος σε κιλά κατά τη διάγνωση του διαβήτη	84.68	8.04	85.70	6.35	86.07	9.77
Ύψος σε μέτρα κατά τη διάγνωση του διαβήτη	163.55	5.54	164.67	7.21	165.90	6.22
Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), Body mass index (BMI) κατά τη διάγνωση του διαβήτη	31.64	2.44	31.65	2.03	31.30	3.54

Είχαν διαγνωστεί με κοιλιακή μαρμαρυγή το 3.3% των ασθενών που λάμβαναν SIT+SUL έναντι 20% των ασθενών που λάμβαναν SIT+MET+SUL. Με περιφερική αγγειακή νόσο είχαν διαγνωστεί το 15% των ασθενών που λάμβαναν SIT+ MET έναντι 26.6% των ασθενών που λάμβαναν SIT+MET+SUL. Ενεργοί καπνιστές ήταν το 22.5% των ασθενών που λάμβαναν SIT+MET έναντι 33.3% των ασθενών που λάμβαναν SIT+SUL. Πρώην καπνιστές ήταν το 40% των ασθενών που λάμβαναν SIT+MET. Το 46.7% των ασθενών που λάμβαναν SIT+SUL και SIT+MET+SUL δεν ήταν ποτέ καπνιστές (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Παράγοντες κινδύνου κατά τη διάγνωση του διαβήτη τύπου 2 (N=100)

		SIT+MET		SIT+SUL		SIT+MET+SUL	
		N	%	N	%	N	%
Atrial Fib.	Κοιλιακή Μαρμαρυγή (atrial fibrillation)	2	5.00	1	3.33	6	20.00
PVD	Περιφερική Αγγειακή Νόσος (peripheral vascular disease)	6	15.00	7	23.33	8	26.67
Κατάσταση ως προς το κάπνισμα	Ποτέ καπνιστής	15	37.50	14	46.67	14	46.67
	Πρώην καπνιστής	16	40.00	6	20.00	7	23.33
	Ενεργός καπνιστής	9	22.50	10	33.33	9	30.00

Στον Πίνακα 8 παρουσιάζονται διάφοροι δείκτες κατά την χρονική στιγμή της διάγνωσης του διαβήτη τύπου 2 στους 100 ασθενείς του δείγματος. Κατά τη διάγνωση υπήρχε μια σχετική διαφορά στον γλυκαιμικό έλεγχο του σακχάρου. Ο μέσος όρος \pm η τυπική απόκλιση της γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c (%) κατά τη διάγνωση του διαβήτη τύπου 2 ήταν 8.6 ± 1.31 , 7.93 ± 0.93 και 9.10 ± 1.57 για τις κατηγορίες ασθενών που λάμβαναν μετά στην έρευνα SIT+MET, SIT+SUL και SIT+MET+SUL αντίστοιχα. Οι ανάλογες τιμές του πρωινού σακχάρου (mg/dl) ήταν 169.20 ± 49.05 , 177.67 ± 57.26 και 197.10 ± 68.35 αντίστοιχα.

Πίνακας 8: Δείκτες κατά τη διάγνωση του διαβήτη τύπου 2 (N=100)

		SIT+MET (N=40)		SIT+SUL (N=30)		SIT+MET+SUL (N=30)	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Chol (mg/dl)	Ολική Χοληστερόλη Total cholesterol (mg/dl)	182.60	33.47	193.97	41.49	192.43	50.76
Chol (mmol/l)	Ολική Χοληστερόλη Total cholesterol (mmol/l)	4.73	0.87	5.03	1.07	4.99	1.32
TG (mg/dl)	Τριγλυκερίδια	177.63	134.68	189.03	97.70	212.53	224.68
HDL (mg/dl)	HDL-χοληστερόλη (mg/dl) HDL cholesterol	41.00	9.08	44.37	13.62	43.40	13.20
HDL (mmol/l)	HDL-χοληστερόλη HDL cholesterol (mmol/l)	1.06	0.24	1.15	0.35	1.12	0.34
LDL (mg/dl)	LDL-χοληστερόλη (mg/dl) LDL cholesterol	108.83	30.46	111.47	39.22	112.13	46.17
DIASTOLIC (mmHg)	Διαστολική αρτηριακή πίεση Diastolic blood pressure (mmHg)	84.13	5.53	84.17	7.55	83.67	5.24
Sys BP (mmHg)	Συστολική αρτηριακή πίεση Systolic blood pressure (mm Hg)	146.50	15.11	141.67	16.47	144.33	13.24
HbA1c (%)	Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c (%)	8.06	1.31	7.93	0.93	9.10	1.57
GLUCOSE (mg/dl)	Fasting glucose Πρωινό σάκχαρο(mg/dl)	169.20	49.05	177.67	57.26	197.10	68.35

4.1.3 Πριν και μετά την προσθήκη του φάρμακου sitagliptin

Στον Πίνακα 9 παρουσιάζονται οι επτά επιπλοκές που σχετίζονται με το διαβήτη τύπου 2, που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο UKPDS (ισχαιμική καρδιοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια, ακρωτηριασμό, τύφλωσης στο ένα μάτι, νεφρική ανεπάρκεια, πρώτο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και έμφραγμα μυοκαρδίου). Παρουσιάζονται ο χρόνος σε χρόνια από την πρώτη διάγνωση ή το πρώτο επεισόδιο των επτά επιπλοκών κατά τη χρονική στιγμή της αλλαγής του φαρμάκου.

Πίνακας 9: Ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση του χρόνου σε χρόνια από την πρώτη διάγνωση της ύπαρξης επτά επιπλοκών που σχετίζονται με το διαβήτη τύπου 2 κατά την χρονική στιγμή της αλλαγής του φαρμάκου (N=100)

Χρόνος σε χρόνια από την πρώτη διάγνωση ή το πρώτο επεισόδιο	SIT+MET (N=40)			SIT+SUL (N=30)			SIT+MET+SUL (N=30)		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Ισχαιμικής καρδιοπάθειας	17	3.08	4.19	11	2.07	3.07	10	2.10	3.35
Χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας	2	0.33	1.54	1	0.10	0.55	2	0.47	1.94
Ακρωτηριασμό	2	0.18	0.78	0	0.00	0.00	0	0.00	0.00
Τύφλωσης στο ένα μάτι	4	0.33	1.02	2	0.20	0.92	5	0.87	2.10
Νεφρικής ανεπάρκειας	8	1.03	2.11	4	0.60	1.67	2	0.33	1.30
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο	0	0.00	0.00	1	0.20	1.10	3	0.43	1.48
Έμφραγμα μυοκαρδίου	11	1.68	2.90	5	1.47	3.61	1	0.30	1.64

Ο Πίνακας 10 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης ANOVA που έγινε για τον έλεγχο των διαφορών του βάρους και διαφόρων παραγόντων κινδύνου πριν και μετά την προσθήκη του φάρμακου sitagliptin στον συνδυασμό SIT+MET. Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσο αφορά το βάρος, τον δείκτη μάζας σώματος, την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, την HDL-χοληστερόλη και την LDL-χοληστερόλη. Ωστόσο υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τη διαστολική ($p=0.003$) και τη συστολική αρτηριακή πίεση ($p<0.001$), τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c ($p<0.001$), και το πρωινό σάκχαρο ($p=0.019$). Ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση της μείωσης της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν 3.38 ± 6.24 , της συστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν 14.25 ± 15.04 , της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ήταν HbA1c 1.33 ± 0.84 , και του πρωινού σάκχαρου ήταν 25.95 ± 51.71 (Πίνακα 13).

Πίνακας 10: Μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις του βάρους και διαφόρων παραγόντων κινδύνου των ασθενών πριν και μετά την λήψη του sitagliptin στην κατηγορία SIT+MET (N=40)

		SIT+MET				p-value
		ΠΙΠΙΝ / ΜΕΤΑ				
		ΠΙΠΙΝ		ΜΕΤΑ		
		Mean	SD	Mean	SD	
Βάρος (Kg)	Βάρος (Kg)	84.68	8.04	83.00	7.37	0.335
Δείκτης Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ.) Body mass index (BMI)	Δ.Μ.Σ ($\frac{\text{Kg}}{\text{m}^2}$)	31.64	2.44	31.03	2.37	0.259
Ολική Χοληστερόλη Total cholesterol (mg/dl)	Chol (mg/dl)	182.60	33.47	177.13	28.05	0.430
Ολική Χοληστερόλη Total cholesterol (mmol/l)	Chol (mmol/l)	4.73	0.87	4.59	0.73	0.430
Τριγλυκερίδια	TG (mg/dl)	177.63	134.68	183.75	277.88	0.900
HDL-χοληστερόλη (mg/dl) HDL cholesterol	HDL (mg/dl)	41.00	9.08	41.85	11.95	0.721
HDL-χοληστερόλη HDL cholesterol (mmol/l)	HDL (mmol/l)	1.06	0.24	1.08	0.31	0.721
LDL-χοληστερόλη (mg/dl) LDL cholesterol	LDL (mg/dl)	108.83	30.46	105.70	27.21	0.630
Διαστολική αρτηριακή πίεση Diastolic blood pressure (mmHg)	Diast BP (mmHg)	84.13	5.53	80.75	4.01	0.003
Συστολική αρτηριακή πίεση Systolic blood pressure (mm Hg)	Sys BP (mmHg)	146.50	15.11	132.25	10.44	<0.001
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c (%)	HbA1c (%)	8,06	1.31	6.72	0.93	<0.001
Fasting glucose Πρωινό σάκχαρο(mg/dl)	Glucose (mg/dl)	169,20	49.05	143.25	47.67	0.019

Η ανάλυση ANOVA του βάρους και των διαφόρων παραγόντων κινδύνου των ασθενών πριν και μετά την λήψη του sitagliptin στην κατηγορία SIT+SUL έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τη διαστολική ($p=0.001$) και τη συστολική αρτηριακή πίεση ($p=0.005$), τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c ($p<0.001$), και το πρωινό σάκχαρο ($p=0.009$). Ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση της μείωσης της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν 6.00 ± 9.23 , της συστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν 11.00 ± 16.78 , της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c ήταν 1.06 ± 0.73 , και του πρωινού σάκχαρου ήταν 34.60 ± 66.51 (Πίνακας 11,13).

Πίνακας 11: Τα αποτελέσματα της ανάλυσης ANOVA. Μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις του βάρους και διαφόρων παραγόντων κινδύνου των ασθενών πριν και μετά την λήψη του SIT+SUL (N=30)

	SIT+SUL				
	ΠΙΠΙΝ / ΜΕΤΑ				p-value
	ΠΙΠΙΝ		ΜΕΤΑ		
	Mean	SD	Mean	SD	
Βάρος (Kg)	85.70	6.35	85.90	6.18	0.902
Δ.Μ.Σ ($\frac{\text{Kg}}{\text{m}^2}$)	31.65	2.03	31.73	2.09	0.878
Chol (mg/dl)	193.97	41.49	174.67	38.54	0.067
Chol (mmol/l)	5.03	1.07	4.53	1.00	0.067
TG (mg/dl)	189.03	97.70	161.73	67.80	0.214
HDL (mg/dl)	44.37	13.62	42.53	11.74	0.579
HDL (mmol/l)	1.15	0.35	1.10	0.30	0.579
LDL(mg/dl)	111.47	39.22	100.17	33.10	0.233
Diast BP (mmHg)	84.17	7.55	78.17	5.33	0.001
Sys BP (mmHg)	141.67	16.47	130.67	12.37	0.005
HbA1c (%)	7.93	0.93	6.87	0.82	<0.001
Glucose (mg/dl)	177.67	57.26	143.07	39.92	0.009

Η ανάλυση ANOVA του βάρους και των διαφόρων παραγόντων κινδύνου των ασθενών πριν και μετά την λήψη του sitagliptin στην κατηγορία SIT+SUL+MET έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τη διαστολική ($p=0.001$) και τη συστολική αρτηριακή πίεση ($p=0.003$), τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c ($p<0.001$), και το πρωινό σάκχαρο ($p=0.022$). Ο μέσος όρος και τυπική απόκλιση της μείωσης της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν 4.67 ± 6.01 , της συστολικής αρτηριακής πίεσης 9.67 ± 14.85 , της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c 1.49 ± 0.99 , και του πρωινού σάκχαρου 35.37 ± 65.00 (Πίνακας 12,13).

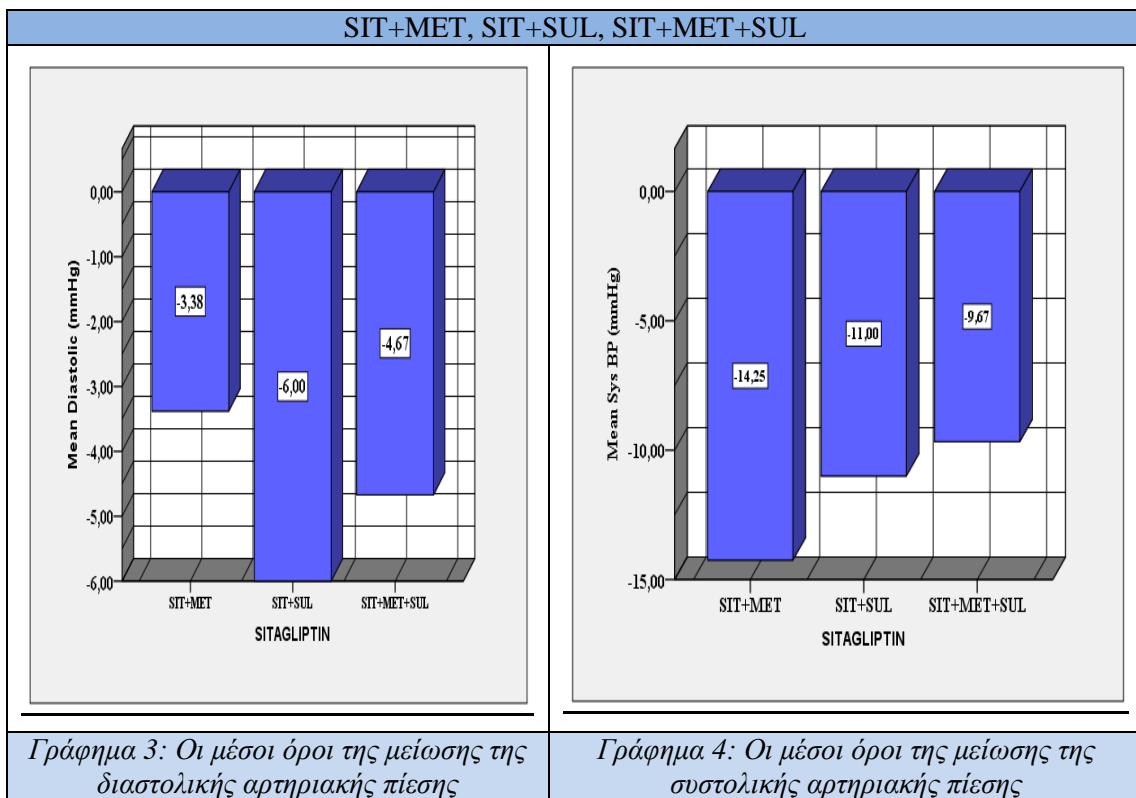
Πίνακας 12: Μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις του βάρους και διαφόρων παραγόντων κινδύνου των ασθενών πριν και μετά την λήψη του SIT+MET+SUL (N=30)

	SIT+MET+SUL				
	ΠΙΠΙΝ/META				p-value
	ΠΙΠΙΝ		META		
	Mean	SD	Mean	SD	
Βάρος (Kg)	86.07	9.77	86.53	9.35	0.851
$\Delta.M.\Sigma \left(\frac{Kg}{m^2}\right)$	31.30	3.54	31.47	3.38	0.850
Chol (mg/dl)	192.43	50.76	176.80	41.76	0.198
Chol (mmol/l)	4.99	1.32	4.58	1.08	0.198
TG (mg/dl)	212.53	224.68	156.87	109.93	0.228
HDL (mg/dl)	43.40	13.20	42.43	13.75	0.782
HDL (mmol/l)	1.12	0.34	1.10	0.36	0.782
LDL (mg/dl)	112.13	46.17	105.03	37.33	0.515
Diast BP (mmHg)	83.67	5.24	79.00	5.48	0.001
Sys BP (mmHg)	144.33	13.24	134.67	10.33	0.003
HbA1c (%)	9.10	1.57	7.61	1.41	<0.001
Glucose (mg/dl)	197.10	68.35	161.73	46.00	0.022

Στον Πίνακα 13 παρουσιάζεται ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση της μείωσης της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, της συστολικής αρτηριακής πίεσης, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c, και του πρωινού σάκχαρου. Η κατηγορία των ασθενών που λάμβαναν SIT+MET+SUL είχαν τη μεγαλύτερη μείωση στο πρωινό σάκχαρο και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c. Η κατηγορία των ασθενών που λάμβαναν SIT+MET είχαν τη μεγαλύτερη μείωση στη συστολική αρτηριακή πίεση, ενώ όσοι λάμβαναν SIT+SUL είχαν την μεγαλύτερη μείωση στη διαστολική αρτηριακή πίεση (Γραφήματα 3-6).

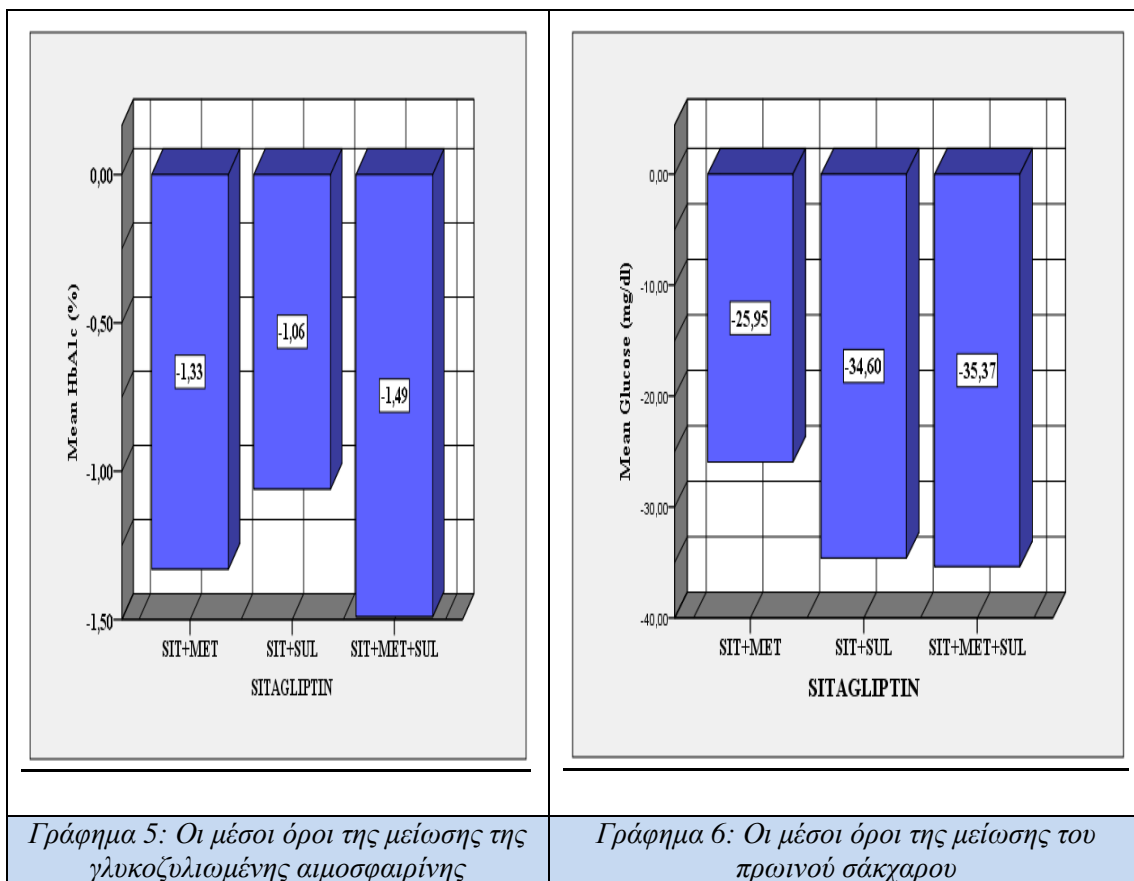
Πίνακα 13: Οι μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις της μείωσης της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, της συστολικής αρτηριακής πίεσης, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c, και του πρωινού σάκχαρου

	Μειώσεις με την προσθήκη του φαρμάκου SIT								
	SIT+MET			SIT+SUL			SIT+MET+SUL		
	Mean	SD	p value	Mean	SD	p value	Mean	SD	p value
Diast BP (mmHg)	3.38	6.24	0.003	6.00	9.23	0.001	4.67	6.01	0.001
Sys BP (mmHg)	14.25	15.04	<0.001	11.00	16.78	0.005	9.67	14.85	0.003
HbA1c (%)	1.33	0.84	<0.001	1.06	0.73	<0.001	1.49	0.99	<0.001
Glucose (mg/dl)	25.95	51.71	0.019	34.60	66.51	0.009	35.37	65.00	0.022



Γράφημα 3: Οι μέσοι όροι της μείωσης της διαστολικής αρτηριακής πίεσης

Γράφημα 4: Οι μέσοι όροι της μείωσης της συστολικής αρτηριακής πίεσης



Οι Πίνακες 14, 15 και 16 παρουσιάζουν την κατάσταση των ασθενών ως προς το κάπνισμα πριν και μετά την προσθήκη του SIT στις τρεις κατηγορίες ασθενών (SIT+MET, SIT+SUL, SIT+MET+SUL). Διαπιστώνεται ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς το κάπνισμα πριν και μετά την προσθήκη του SIT.

Πίνακας 14: Κατάσταση των ασθενών ως προς το κάπνισμα πριν και μετά την προσθήκη του SIT (N=40)

		SIT+MET				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
		Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)	
Κατάσταση ως προς το κάπνισμα	Ποτέ καπνιστής	15	37.50	15	37.50	0.846
	Πρώην καπνιστής	16	40.00	14	35.00	
	Ενεργός καπνιστής	9	22.50	11	27.50	
Pearson Chi-Square						

Πίνακας 15: Κατάσταση των ασθενών ως προς το κάπνισμα πριν και μετά την προσθήκη του SIT (N=30)

		SIT+SUL				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
		Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)	
Κατάσταση ως προς το κάπνισμα	Ποτέ καπνιστής	14	46.67	14	46.67	1.000
	Πρώην καπνιστής	6	20.00	6	20.00	
	Ενεργός καπνιστής	10	33.33	10	33.33	
Pearson Chi-Square						

Πίνακας 16: Κατάσταση των ασθενών ως προς το κάπνισμα πριν και μετά την προσθήκη του SIT (N=30)

		SIT+MET+SUL				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
		Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)	
Κατάσταση ως προς το κάπνισμα	Ποτέ καπνιστής	14	46.67	14	46.67	1.000
	Πρώην καπνιστής	7	23.33	7	23.33	
	Ενεργός καπνιστής	9	30.00	9	30.00	
Pearson Chi-Square						

Οι Πίνακες 17, 18 και 19 παρουσιάζουν τον ολικό αριθμό υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του SIT. Ο ολικός αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του SIT διέφερε μόνο στην κατηγορία SIT+MET ($p < 0.001$). Το 52.5% των ασθενών πριν αλλάξουν θεραπεία και λάβουν SIT+MET είχαν τουλάχιστο ένα υπογλυκαιμικό επεισόδιο τους τελευταίους τρεις μήνες. Μετά που έλαβαν SIT+MET κανένας εκ των 40 ασθενών δεν είχε υπογλυκαιμικό επεισόδιο για τρεις μήνες (Πίνακας 17).

Πίνακας17 : Ολικός αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες στην κατηγορία SIT+MET (N=40)

		SIT+MET				p-value
		Πριν		Μετά		
Ολικός αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες	Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων	N	%	N	%	<0.001
	0	19	47.5	40	100	
	1	6	15	0	0	
	2	4	10.0	0	0	
	3	6	15.0	0	0	
	4	2	5.0	0	0	
	5	1	2.5	0	0	
	6	0	0	0	0	
	7	1	2.5	0	0	
8	1	2.5	0	0		
Pearson Chi-Square						

Πίνακας18 : Ολικός αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες στην κατηγορία SIT+MET (N=30)

		SIT+SUL				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
Ολικός αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες	Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων	N	%	N	%	0.513
	0	28	93.33	28	93.33	
	1	0	0	1	3.33	
Pearson Chi-Square						

Πίνακας19: Ολικός αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες στην κατηγορία SIT+MET (N=30)

		SIT+MET+SUL				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
Ολικός αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες	Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων	N	%	N	%	0.503
	0	27	90.0	28	93.33	
	1	1	3.33	2	6.67	
	8	1	3.33	0	0	
Pearson Chi-Square						

Οι Πίνακες 20, 21 και 22 παρουσιάζουν τον αριθμό των νυχτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του SIT. Ο αριθμός των νυχτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες διέφερε μόνο στην κατηγορία SIT+MET ($p=0.001$). Το 32.5% των ασθενών πριν

αλλάξουν θεραπεία και λάβουν SIT+MET είχαν τουλάχιστο ένα υπογλυκαιμικό επεισόδιο τους τελευταίους τρεις μήνες. Μετά που έλαβαν SIT+MET κανένας εκ των 40 ασθενών δεν είχαν υπογλυκαιμικό επεισόδιο για τρεις μήνες (Πίνακας 20).

Πίνακας20 : Αριθμός νυχτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες στην κατηγορία SIT+MET (N=40)

	Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων	SIT+MET				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
		N	%	N	%	
Αριθμός νυχτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες	0	27	67.5	40	100	0.001
	1	9	22.5	0	0	
	2	1	2.5	0	0	
	3	3	7.5	0	0	
Pearson Chi-Square						

Πίνακας21: Αριθμός νυχτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες στην κατηγορία SIT+SUL (N=30)

	Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων	SIT+SUL				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
		N	%	N	%	
Αριθμός νυχτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες	0	29	96.67	29	96.67	1.000
	1	1	3.33	1	3.33	
Pearson Chi-Square						

Πίνακας22 : Αριθμός νυχτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες στην κατηγορία SIT+MET+SUL (N=30)

	Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων	SIT+MET+SUL				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
		N	%	N	%	
Αριθμός νυχτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες	0	28	93.33	30	100	0.150
	2	2	6.67	0	0	
Pearson Chi-Square						

Οι Πίνακες 23, 24 και 25 παρουσιάζουν τον αριθμό των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του SIT. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στον αριθμό των νυχτερινών

υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες στις τρεις κατηγορίες (SIT+MET, SIT+SUL, SIT+MET+SUL).

Πίνακας23 : Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες στην κατηγορία SIT+MET (N=40)

Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες	SIT + MET					p-value
	Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή			
	N	%	N	%		
0	37	92.5	40	100	0.077	
1	3	7.5	0	0		
Pearson Chi-Square						

Πίνακας24 : Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες στην κατηγορία SIT+SUL (N=30)

Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες	SIT +SUL					p-value
	Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή			
	N	%	N	%		
0	30	100	30	100	N/A	
Pearson Chi-Square						

Πίνακας25: Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες στην κατηγορία SIT + MET+SUL (N=30)

Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες	SIT + MET+SUL					p-value
	Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή			
	N	%	N	%		
0	28	93.33	30	100	0.150	
1	2	6.67	0	0		
Pearson Chi-Square						

Οι Πίνακες 26, 27, 28 παρουσιάζουν το συνολικό κόστος των φαρμάκων/τρίμηνο και το κόστος των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία/τρίμηνο πριν και μετά την προσθήκη του SIT. Το σταθερό κόστος περιλάμβανε το κόστος 50 ταινίων (€2.01) για ανάλυση σακχάρου αίματος, βελόνες lancet (€0.27)/ δίμηνο,

κόστος αναλύσεων αίματος και επισκέψεις στον γιατρό. Στις 3 κατηγορίες ήταν το ίδιο πριν και μετά την προσθήκη του SIT γι' αυτό δεν υπολογίστηκε. Το κόστος νοσηλείας του υπογλυκαιμικού επεισοδίου υπολογίστηκε και ήταν κατά μέσο όρο €522.45/ ημέρα νοσηλείας στο νοσοκομείο.

Πίνακας26: Το συνολικό κόστος φαρμάκων / τρίμηνο και το κόστος των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία / τρίμηνο πριν και μετά την αλλαγή στην κατηγορία SIT+MET (N=40)

	SIT+MET			
	Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή	
	Mean	SD	Mean	SD
Κόστος φαρμάκων/Τρίμηνο	5.99	0.71	56.21	0.48
Κόστος υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία/Τρίμηνο	39.18	139.36	0.00	0.00
Ολικό κόστος/Τρίμηνο	45.17	139.37	56.21	0.48
Ολικό κόστος/Χρόνο	180.68	557.46	224.86	1.92

Πίνακας27: Το συνολικό κόστος φαρμάκων / τρίμηνο και το κόστος των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία / τρίμηνο πριν και μετά την αλλαγή στην κατηγορία SIT+SUL (N=30)

	SIT+SUL			
	Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή	
	Mean	SD	Mean	SD
Κόστος φαρμάκων / Τρίμηνο	6.19	0.85	55.60	0.51
Κόστος υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία/ Τρίμηνο	0.00	0.00	0.00	0.00
Ολικό κόστος / Τρίμηνο	6.19	0.85	55.60	0.51
Ολικό κόστος / Χρόνο	24.75	3.40	222.39	2.05

Πίνακας28: Το συνολικό κόστος φαρμάκων / τρίμηνο και το κόστος των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία / τρίμηνο πριν και μετά την αλλαγή στην κατηγορία SIT+MET+SUL (N=30)

	SIT+SUL+MET			
	Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή	
	Mean	SD	Mean	SD
Κόστος φαρμάκων / Τρίμηνο	6.48	0.67	59.28	0.67
Κόστος υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία/ Τρίμηνο	34.83	132.55	0.00	0.00
Ολικό κόστος / Τρίμηνο	41.31	132.61	59.28	0.67
Ολικό κόστος / Χρόνο	165.24	530.42	237.14	2.68

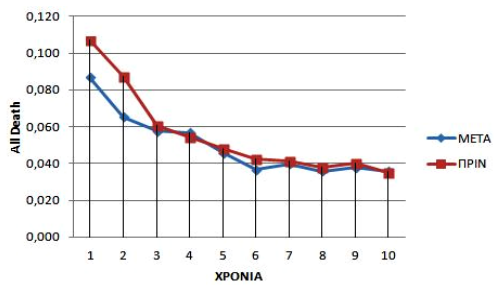
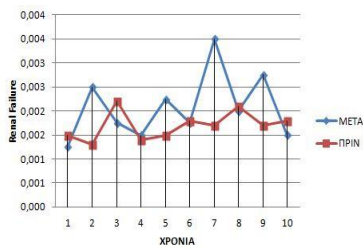
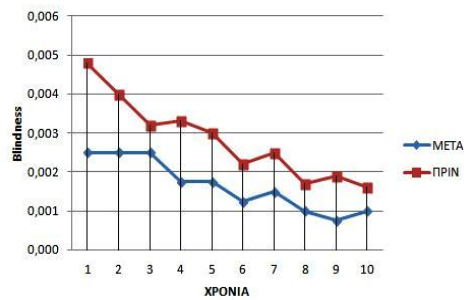
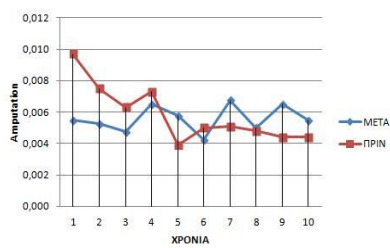
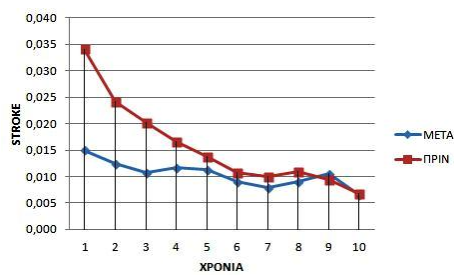
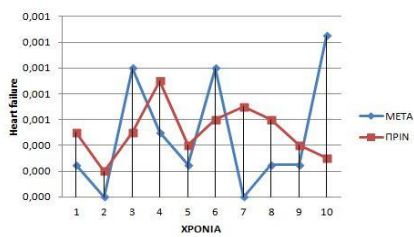
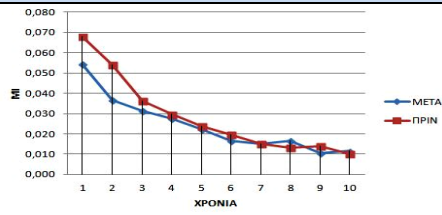
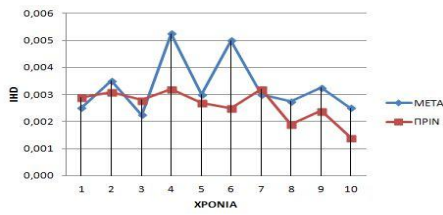
Ο Πίνακας 29 παρουσιάζει τα αποτελέσματα μετά τη χρήση του μοντέλου προσομοίωσης UKPDS Outcomes Model του University of Oxford. Παρουσιάζει το προσδόκιμο ζωής, τα ολικά ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής (QALYs) και το ολικό κόστος των επιπλοκών με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% confidence intervals). Η κατηγορία SIT+MET παρουσίασε τα καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά το προσδόκιμο ζωής (8.9 χρόνια) και τα ολικά ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής (6.6 QALYs). Είχε όμως το πιο μεγάλο ολικό κόστος επιπλοκών (€54021.78).

Πίνακας 29: Προσδόκιμο ζωής, ολικά ποιοτικά σταθμισμένα χρόνια ζωής QALY, ολικό κόστος επιπλοκών πριν και μετά την προσθήκη του sitagliptin στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν metformin και glibenclamide ή glimepiride.

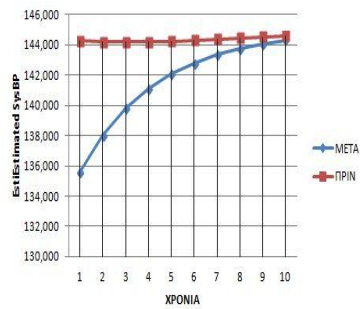
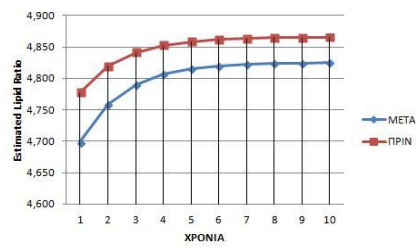
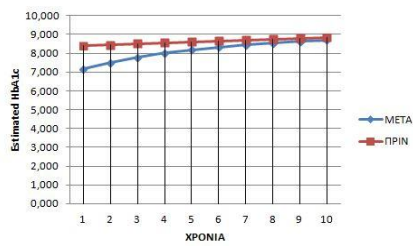
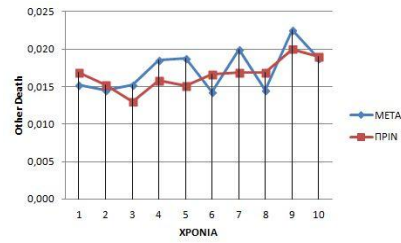
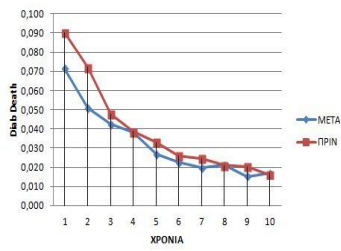
	N	Life expectancy	95% CI		Total QALYs	95% CI		Total cost of complications	95% CI	
			Lower	Upper		Lower	Upper		Lower	Upper
<u>Πριν την αλλαγή</u>										
MET+SUL	100	8.1	7.2	9.1	6.0	5.3	6.7	45910.43	32185.25	59635.61
<u>Μετά την αλλαγή</u>										
SIT+MET	40	8.9	7.9	9.9	6.6	5.9	7.3	54021.78	39076.58	68966.98
SIT+SUL	30	7.4	6.5	8.3	5.5	4.9	6.2	34022.80	22450.71	45594.89
SIT+MET+SUL	30	8.5	7.5	9.5	6.2	5.5	6.9	51583.00	36118.68	67047.32
QALYs=Quality adjusted life Years, 95% CI=95% confidence intervals										

Τα Διαγράμματα 1α, 1β, 2α, 2β, 3α, 3β παρουσιάζουν το ποσοστό εκδήλωσης (event rate) για κάθε έτος προσομοίωσης για τα πρώτα 10 χρόνια για ισχαιμική καρδιοπάθεια (IHD - Ischaemic heart disease), έμφραγμα μυοκαρδίου (MI-myocardial infarction), χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (Chronic heart failure), ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (stroke), ακρωτηριασμό (amputation), τύφλωσης στο ένα μάτι (blind in one eye), νεφρικής ανεπάρκειας (renal failure), θάνατος ανεξάρτητου αιτιολογίας (All death), θάνατος σχετιζόμενος με το διαβήτη (diab death), θάνατος άλλης αιτιολογίας εκτός του διαβήτη (other death), εκτίμηση για lipid ratio (mmol/l), SysBP, και HbA1c. Το μοντέλο προέβλεπε μικρότερο ποσοστό εκδήλωσης MI για το SIT+MET έναντι του MET+SUL για τα πρώτα 5 χρόνια προσομοίωσης. Για το SIT+SUL το μοντέλο προέβλεπε μεγαλύτερο ποσοστό εκδήλωσης MI για τα πρώτα 5 χρόνια προσομοίωσης και ίδιο ποσοστό εκδήλωσης θανάτου σχετιζόμενο με το διαβήτη σε σχέση με το MET+SUL. Για το SIT+MET+SUL το μοντέλο προέβλεπε μικρότερο ποσοστό εκδήλωσης IHD για τα πρώτα 4.5 χρόνια προσομοίωσης και ίδιο ποσοστό εκδήλωσης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου για τα πρώτα 2 χρόνια προσομοίωσης με το MET+SUL.

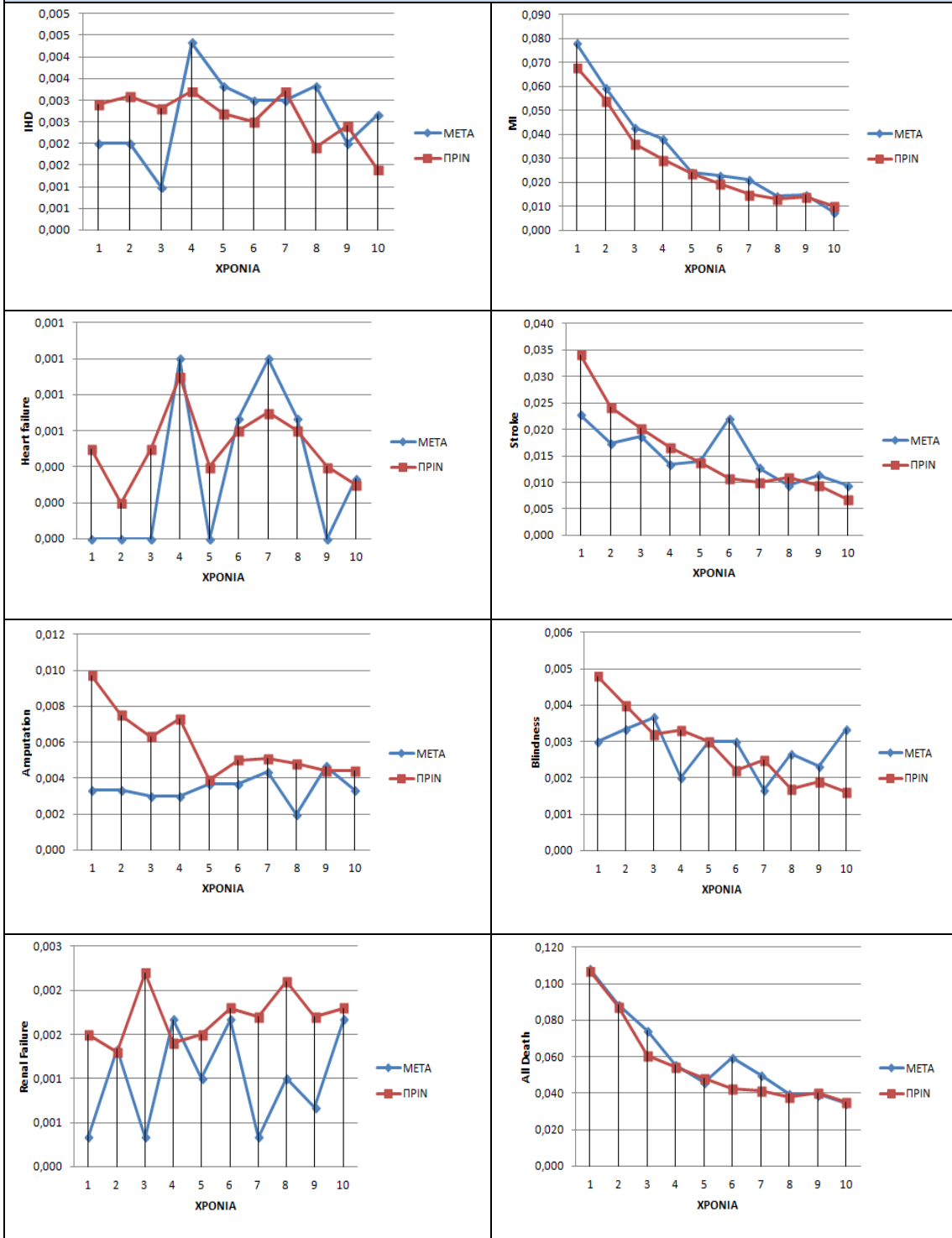
Διαγράμματα 1α: Το ποσοστό εκδήλωσης/έτος προσομοίωσης για SIT+ MET



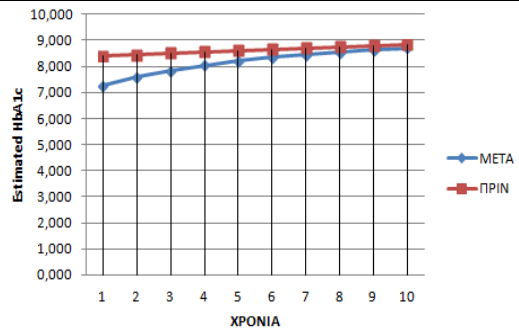
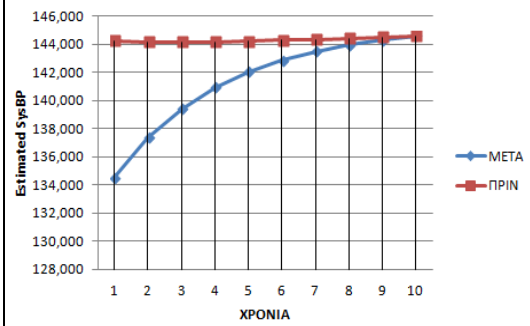
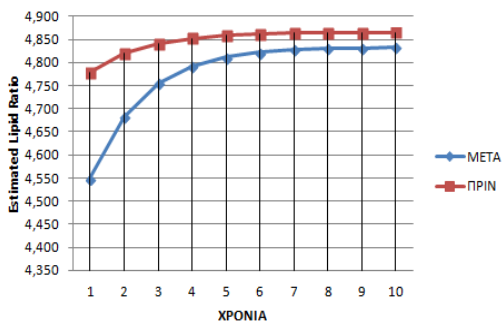
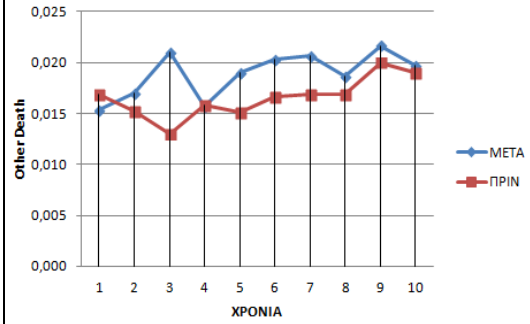
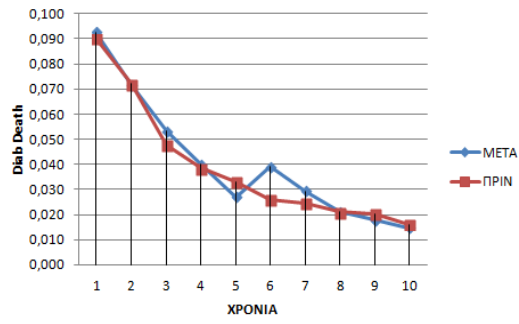
Διαγράμματα 1β: Το ποσοστό εκδήλωσης/έτος προσομοίωσης για SIT+MET



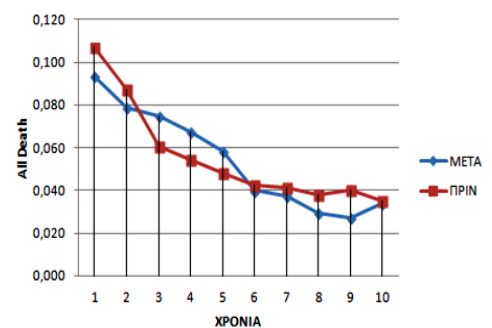
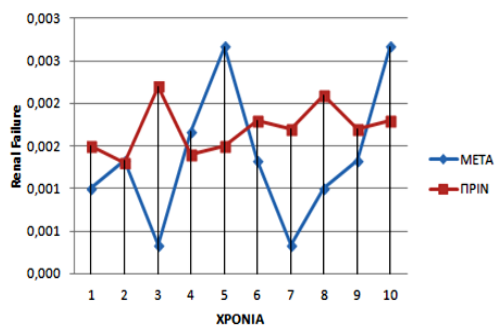
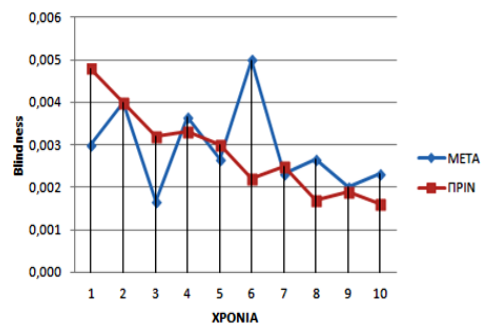
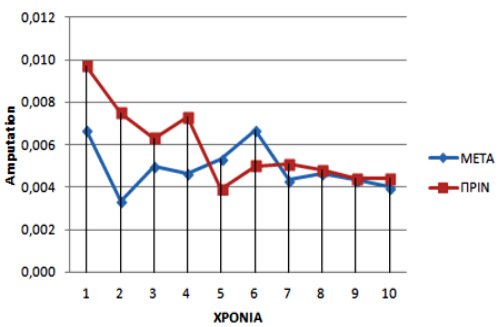
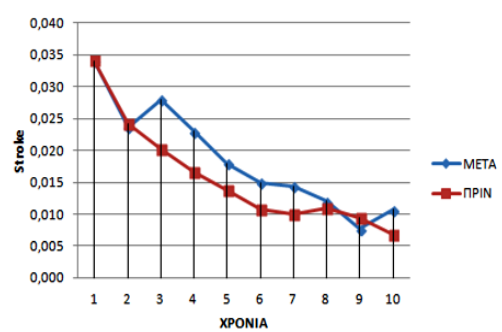
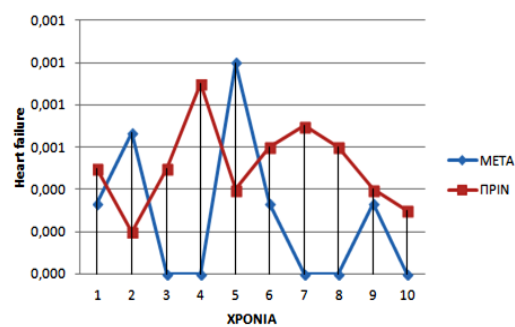
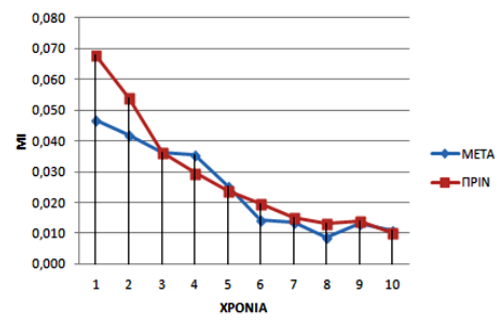
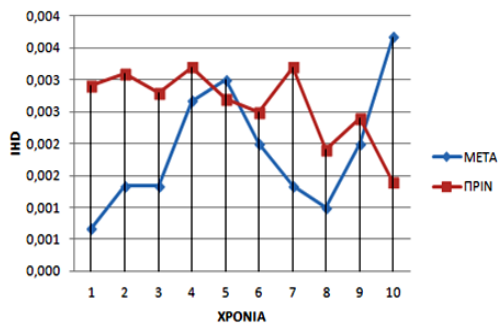
Διαγράμματα 2α: Το ποσοστό εκδήλωσης/έτος προσομοίωσης για SIT+SUL



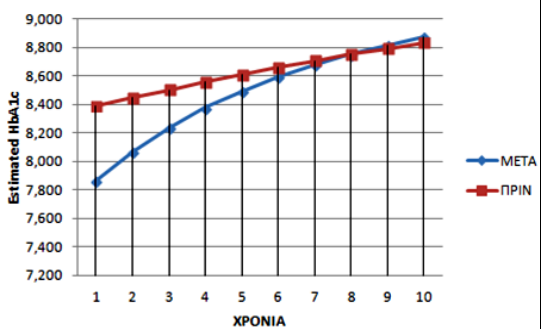
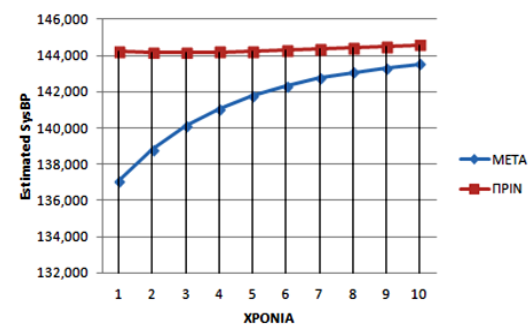
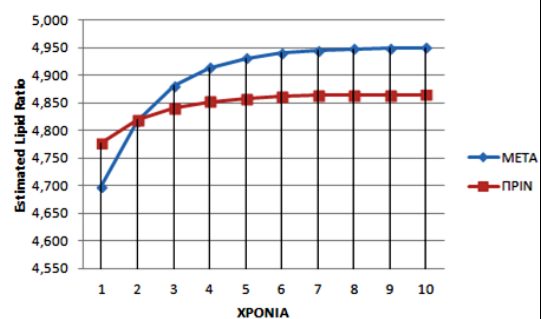
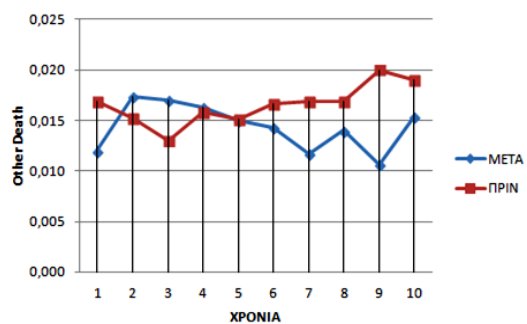
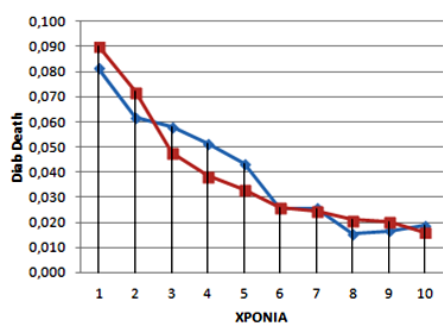
Διαγράμματα 2β: Το ποσοστό εκδήλωσης/έτος προσομοίωσης για SIT+SUL



Διαγράμματα 3α: Το ποσοστό εκδήλωσης/έτος προσομοίωσης για SIT+MET+SUL



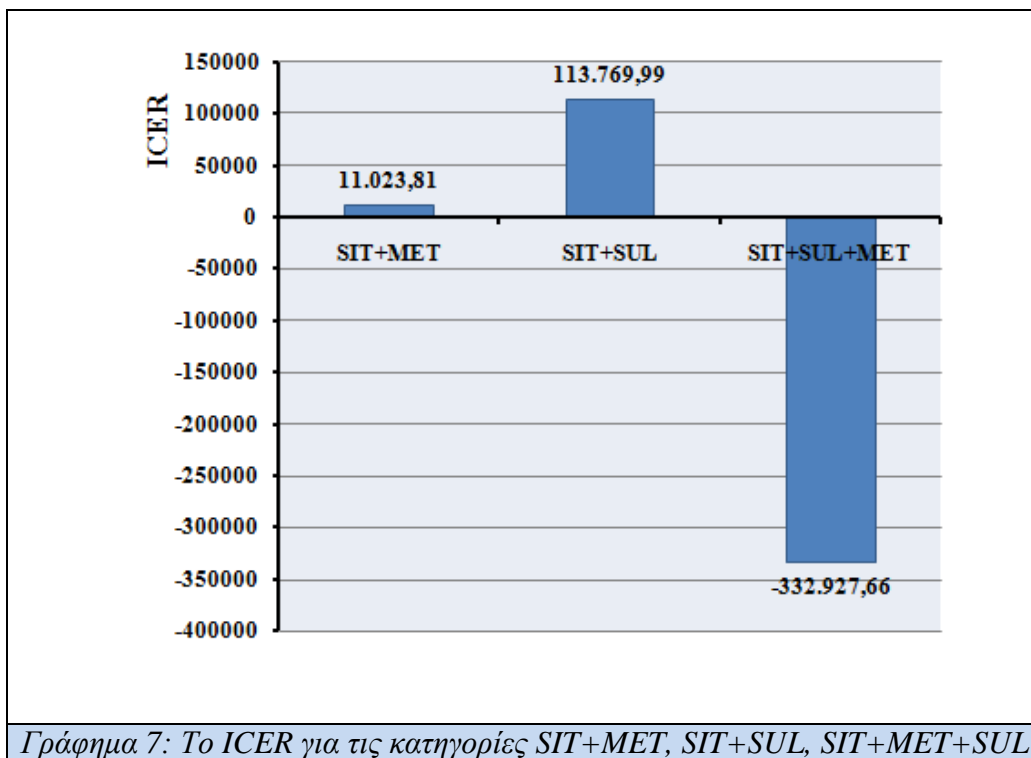
Διαγράμματα 3β: Το ποσοστό εκδήλωσης/έτος προσομοίωσης για SIT+MET+SUL

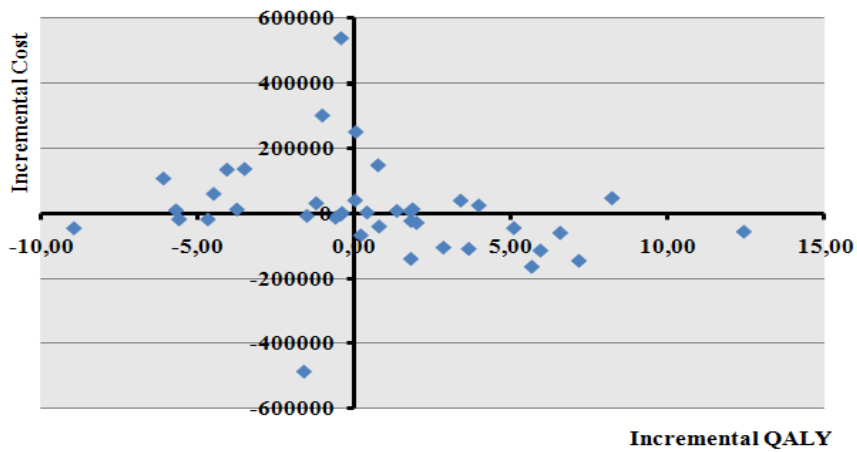


4.1.4 Οριακός ή επιπρόσθετος λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio - ICER).

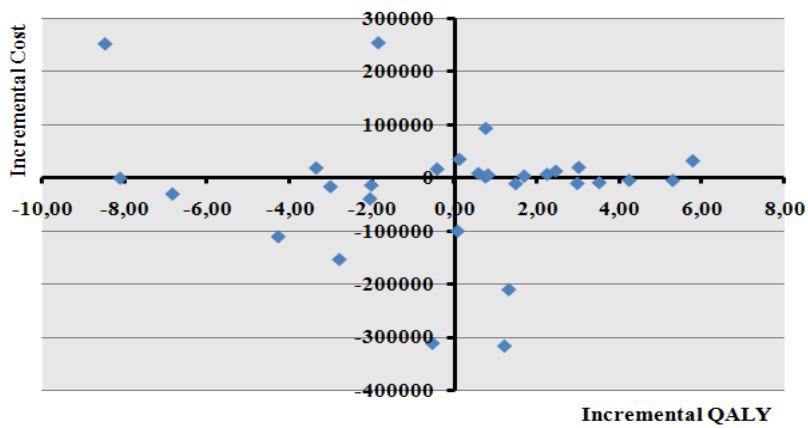
Στα παρακάτω σχήματα δίνονται τα διάγραμμα διασποράς των Incremental Cost και Incremental QALY για τις τρεις κατηγορίες ασθενών SIT+MET, SIT+SUL, SIT+MET+SUL (Γραφήματα 8, 9). Το ICER για τις τρεις κατηγορίες ασθενών SIT+MET, SIT+SUL, SIT+MET+SUL ήταν €11,023.81/QALY, €113,769.99/QALY και €-332,927.66/QALY αντίστοιχα (Γράφημα 7). Δηλαδή η οικονομική αξιολόγηση σε όρους κόστους- αποτελεσματικότητας έδειξε ότι ήταν οικονομικά αποτελεσματικές οι κατηγορίες των θεραπευτικών σχημάτων με SIT+MET και SIT+MET+SUL. Αυτές οι δυο κατηγορίες είχαν ICER κάτω από τα θεωρητικά αποδεκτά όρια του NICE που φαίνεται να βασίζονται σε ICER κάτω από το £20000/QALY.¹⁶³

Το συμπέρασμα είναι ότι καλύτερο (από του στόματος) θεραπευτικό σχήμα για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2 που προκύπτει μετά την οικονομική αξιολόγηση της σιταγλιπτίνης ως προσθήκη στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν δυγουανίδιο (metformin) και σουλφοηλουρία (glibenclamide ή glimepiride) στα πλαίσια του Συστήματος Υγείας της Κύπρου ήταν το θεραπευτικό σχήμα SIT+MET+SUL με ICER ίσο με €-332,927.66/QALY.

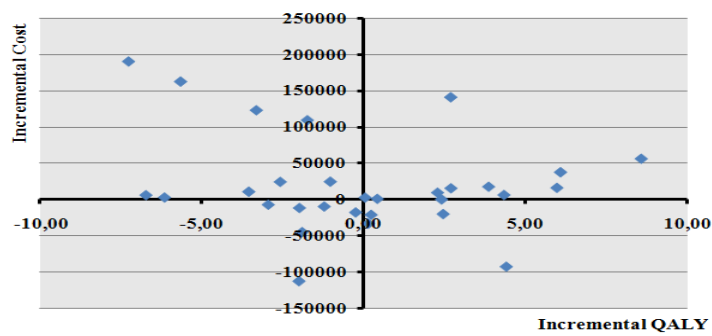




Γράφημα 8: Πλάνο κόστους – αποτελεσματικότητας - ICER για SIT+MET



Γράφημα 9: Πλάνο κόστους – αποτελεσματικότητας - ICER για SIT+SUL



Γράφημα 10: Πλάνο κόστους – αποτελεσματικότητας - ICER για SIT+MET+SUL

4.2 Η ινσουλίνη glargine ως αντικατάσταση της Insulin isophaneNPH.

4.2.1 Δημογραφικά

Αυτή η ενότητα παρέχει μια επισκόπηση των χαρακτηριστικών των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα. Συνολικά 44 ασθενείς συμμετείχαν στην έρευνα. Στην κατηγορία Glargine + Actrapid/Humulin R το 85.19% ήταν άντρες ενώ στην κατηγορία Glargine + Glulisine το 64.71% ήταν γυναίκες. Όπως αναμενόταν η πλειοψηφία του δείγματος ήταν άνω των 50 χρονών. Το 88.89% και 100% των ασθενών ήταν πάνω από 50 χρονών στις κατηγορίες Glargine + Actrapid/Humulin R και Glargine + Glulisine αντίστοιχα (Πίνακας 30).

Πίνακας 30: Η κατανομή του δείγματος σε σχέση με το φύλο και την ηλικία (N=44)

		Isoph+Actrap/HumR/Glul ⇔			
		Glargine + Actrapid/Humulin R (N=27)		Glargine + Glulisine (N=17)	
		Αριθμός	%	Αριθμός	%
Φύλο	Γυναίκα	4	14.81	11	64.71
	Άντρας	23	85.19	6	35.29
Ηλικία	40-49	3	11.11	0	0
	50-59	4	14.81	4	23.53
	60-69	7	25.93	8	47.06
	>70	13	48.15	5	29.41

Η προσθήκη της ινσουλίνης glargine σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έγινε σύμφωνα με το ισχύον πρωτόκολλο θεραπείας των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών του Υπουργείου Υγείας της Κύπρου.¹⁵⁰

Στον Πίνακα 31 παρουσιάζεται η κατανομή των 44 ασθενών του δείγματος στους διάφορους θεραπευτικούς συνδυασμούς. Για στατιστικούς λόγους, η έρευνα εξετάσε μετά από ομαδοποιήσεις τις αλλαγές των θεραπευτικών σχημάτων από μια γενική κατηγορία (πριν) σε δυο γενικές κατηγορίες (μετά). Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν metformin και ινσουλίνη Actrapid/Humulin R ή ινσουλίνη Glulisine και η δόση τους διατηρήθηκε σταθερή για τους 3 μήνες πριν και μετά την αλλαγή των θεραπευτικών σχημάτων των ινσουλινών. Υπήρχε μη-εκπροσώπηση των ασθενών που έλαβαν μόνο glargine μετά προσθήκη της ινσουλίνης glargine ως αντικατάσταση μιας ενδιάμεσου

δράσης ινσουλίνης (ισοφανικής ινσουλίνης NPH). Έτσι έγινε σύγκριση μόνο της Glarg+Actrap/HumR και Glarg+Glul.

Πίνακας 31: Η ινσουλίνη glargine ως αντικατάσταση στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν ινσουλίνη Isophane (N=44)

				Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)
Θεραπευτικό σχήμα πριν την αλλαγή					
Γενική κατηγορία					
	Insulin Isophane	+	Insulin Actrapid/Humulin R ή Insulin Glulisine	44	100
Υποκατηγορίες					
1	Insulin Isophane	+	Insulin Actrapid/Humulin R	27	61.36
2	Insulin Isophane	+	Insulin Glulisine	17	38.64
Θεραπευτικό σχήμα μετά την αλλαγή					
Γενικές κατηγορίες					
1	Insulin Glargine	+	Insulin Actrapid/Humulin R	27	61.36
2	Insulin Glargine	+	Insulin Glulisine	17	38.64
3	Insulin Glargine			0	0

4.2.2 Χαρακτηριστικά του δείγματος κατά τη διάγνωση του διαβήτη

Συνολικά τα χαρακτηριστικά του δείγματος κατά τη διάγνωση του διαβήτη των δυο κατηγοριών ήταν παρόμοια σε σχέση με την ηλικία κατά τη διάγνωση του διαβήτη, τη διάρκεια σε έτη από τη διάγνωση, το βάρος σε κιλά, το ύψος σε μέτρα, το ΔΜΣ (Πίνακας 32).

Πίνακας 32: Χαρακτηριστικά του δείγματος κατά τη διάγνωση του Διαβήτη (N=44)

	Isoph+Actrap/HumR/Glul ⇔			
	Glargine + Actrapid/Humulin R (N=27)		Glargine + Glulisine (N=17)	
	Mean	SD	Mean	SD
Ηλικία σε έτη κατά τη διάγνωση του διαβήτη	55.15	10.92	53.47	9.89
Διάρκεια σε έτη από τη διάγνωση του διαβήτη	9.26	1.57	10.18	3.12
Βάρος σε κιλά κατά τη διάγνωση του διαβήτη	84.30	6.35	80.62	8.62
Ύψος σε μέτρα κατά τη διάγνωση του διαβήτη	163.37	4.81	164.29	6.86
Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), <i>Body mass index (BMI)</i> κατά τη διάγνωση του διαβήτη	31.59	2.14	29.90	3.02

Είχαν διαγνωστεί με κοιλιακή μαρμαρυγή το 7.41% των ασθενών που λάμβαναν Glargine + Actrapid/Humulin R έναντι 5.88% των ασθενών που λάμβαναν Glargine + Glulisine. Με περιφερική αγγειακή νόσο είχαν διαγνωστεί το 18.52% των ασθενών που λάμβαναν Glargine+Actrapid/Humulin R έναντι 17.65% των ασθενών που λάμβαναν Glargine+Glulisine. Ενεργοί καπνιστές ήταν το 33.33% των ασθενών που λάμβαναν Glargine+Actrapid/Humulin R, ενώ το 76.47% των ασθενών που λάμβαναν Glargine+Glulisine δεν ήταν ποτέ καπνιστές (Πίνακας 33).

Πίνακας 33: Παράγοντες κινδύνου κατά τη διάγνωση του διαβήτη τύπου 2 (N=44)

		Isoph+Actrap/HumR/Glul ⇔			
		Glargine + Actrapid/Humulin R (N=27)		Glargine + Glulisine (N=17)	
		N	%	N	%
Atrial Fib.	Κοιλιακή Μαρμαρυγή (atrial fibrillation)	2	7.41	1	5.88
PVD	Περιφερική Αγγειακή Νόσος (peripheral vascular disease)	5	18.52	3	17.65
Κατάσταση ως προς το κάπνισμα	Ποτέ καπνιστής	5	18.52	13	76.47
	Πρώην καπνιστής	13	48.15	2	11.76
	Ενεργός καπνιστής	9	33.33	2	11.76

Στον Πίνακα 34 παρουσιάζονται διάφοροι δείκτες κατά την χρονική στιγμή της διάγνωσης του διαβήτη τύπου 2 στους 44 ασθενείς του δείγματος. Κατά τη διάγνωση υπήρχε μια σχετική διαφορά στον γλυκαιμικό έλεγχο του σακχάρου. Ο μέσος όρος ± η τυπική απόκλιση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c (%) κατά την διάγνωση ήταν 8.7 ± 1.74 και 7.75 ± 1.65 για τις κατηγορίες ασθενών που λάμβαναν μετά την έρευνα Glargine+Actrapid/Humulin R και Glargine+Glulisine αντίστοιχα (Πίνακας 34).

Πίνακας 34: Δείκτες κατά τη διάγνωση του διαβήτη τύπου 2 (N=44)

		Isoph+Actrap/HumR/Glul ⇔			
		Glargine + Actrapid/Humulin R (N=27)		Glargine + Glulisine (N=17)	
		Mean	SD	Mean	SD
Chol (mg/dl)	Ολική Χοληστερόλη Total cholesterol (mg/dl)	182.44	41.57	204.59	27.55
Chol (mmol/l)	Ολική Χοληστερόλη Total cholesterol (mmol/l)	4.73	1.08	5.30	0.71
TG (mg/dl)	Τριγλυκερίδια	145.15	59.57	188.59	84.74
HDL (mg/dl)	HDL-χοληστερόλη (mg/dl) HDL cholesterol	42.37	10.92	45.71	8.27
HDL (mmol/l)	HDL-χοληστερόλη HDL cholesterol (mmol/l)	1.10	0.28	1.18	0.21
LDL (mg/dl)	LDL-χοληστερόλη (mg/dl) LDL cholesterol	104.63	35.64	116.00	31.64
DIASTOLIC (mmHg)	Διαστολική αρτηριακή πίεση Diastolic blood pressure (mmHg)	82.07	8.64	83.24	7.69
Sys BP (mmHg)	Συστολική αρτηριακή πίεση Systolic blood pressure (mm Hg)	140.37	18.96	142.35	22.23
HbA1c (%)	Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c (%)	8.70	1.74	7.75	1.65
GLUCOSE (mg/dl)	Fasting glucose Πρωινό σάκχαρο(mg/dl)	162.56	49.08	159.59	58.73

4.2.3 Πριν και μετά τη λήψη του Glargine

Στον Πίνακα 35 παρουσιάζονται οι επτά επιπλοκές που σχετίζονται με το διαβήτη τύπου 2, που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο UKPDS. Ισχαιμικής καρδιοπάθειας είχαν διαγνωστεί 8 άτομα από την κατηγορία Glarg+Actrap/HumR και μέσο όρο 7 χρόνια από την πρώτη διάγνωση.

Πίνακας 35: Ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση του χρόνου σε χρόνια από την πρώτη διάγνωση της ύπαρξης επτά επιπλοκών που σχετίζονται με το διαβήτη τύπου 2 κατά τη χρονική στιγμή της αλλαγής του φαρμάκου (N=44)

	Isoph+Actrap/HumR/Glul ⇔					
	Glargine + Actrapid/Humulin R (N=27)			Glargine + Glulisine (N=17)		
Χρόνος σε χρόνια από την πρώτη διάγνωση ή το πρώτο επεισόδιο	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Ισχαιμικής καρδιόπαθειας (Ischaemic heart disease)	8	7	4.60	3	8	1.00
Χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (Chronic heart failure)	0	0	0	0	0	0
Ακρωτηριασμό (Amputation)	0	0	0	0	0	0
Τύφλωσης στο ένα μάτι (Blind in one eye)	5	3.60	2.07	4	3.50	1.29
Νεφρικής ανεπάρκειας (Renal failure)	7	5.29	1.38	0	0	0
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (Stroke)	2	6.50	0.71	0	0	0
Έμφραγμα μυοκαρδίου (Myocardial infarction)	6	8.17	3.43	2	8.50	0.71

Ο Πίνακας 36 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης ANOVA που έγινε για τον έλεγχο των διαφορών του βάρους και διαφόρων παραγόντων κινδύνου πριν και μετά την προσθήκη του φάρμακου Glargine στην κατηγορία Glarg+Actrap/HumR . Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά πριν και μετά την προσθήκη του φάρμακου Glargine όσον αφορά το βάρος, το δείκτη μάζας σώματος, την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, την HDL-χοληστερόλη και τη διαστολική αρτηριακή πίεση. Ωστόσο υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με την LDL-χοληστερόλη ($p=0.024$), την συστολική αρτηριακή πίεση ($p=0.003$), τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c ($p=0.001$), και το πρωινό σάκχαρο ($p=0.005$) (Πίνακας 36).

Πίνακας 36: Μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις του βάρους και διαφόρων παραγόντων κινδύνου των ασθενών πριν και μετά τη λήψη του Glargine στην κατηγορία Glarg+Actrap/HumR (N=27)

		Isoph+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glargine + Actrapid/Humulin R (N=27)				
		ΠΙΠΙΝ / ΜΕΤΑ				p-value
		ΠΙΠΙΝ		ΜΕΤΑ		
		Mean	SD	Mean	SD	
Βάρος (Kg)	Βάρος (Kg)	84.48	6.46	84.11	6.35	0.833
Δείκτης Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ.) Body mass index (BMI)	Δ.Μ.Σ ($\frac{\text{Kg}}{\text{m}^2}$)	31.66	2.16	31.52	2.15	0.817
Ολική Χοληστερόλη Total cholesterol (mg/dl)	Chol (mg/dl)	186.67	44.24	165.78	33.50	0.056
Ολική Χοληστερόλη Total cholesterol (mmol/l)	Chol (mmol/l)	4.84	1.15	4.29	0.87	0.056
Τριγλυκερίδια	TG (mg/dl)	178.67	83.97	157.26	64.10	0.297
HDL-χοληστερόλη (mg/dl) HDL cholesterol	HDL (mg/dl)	37.33	7.27	40.89	10.25	0.148
HDL-χοληστερόλη HDL cholesterol (mmol/l)	HDL (mmol/l)	0.97	0.19	1.06	0.27	0.148
LDL-χοληστερόλη (mg/dl) LDL cholesterol	LDL (mg/dl)	101.37	26.36	85.37	24.34	0.024
Διαστολική αρτηριακή πίεση Diastolic blood pressure (mmHg)	Diast BP (mmHg)	84.19	7.76	81.59	4.17	0.132
Συστολική αρτηριακή πίεση Systolic blood pressure (mm Hg)	Sys BP (mmHg)	146.89	16.23	135.37	10.28	0.003
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c (%)	HbA1c (%)	8.94	1.64	7.46	1.28	0.001
Fasting glucose Πρωινό σάκχαρο(mg/dl)	Glucose (mg/dl)	180.89	60.28	133.85	57.90	0.005

Η ανάλυση ANOVA του βάρους και των διαφόρων παραγόντων κινδύνου των ασθενών πριν και μετά τη λήψη του Glargine στην κατηγορία Glargine + Glulisine έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τη διαστολική ($p=0.026$) και την συστολική αρτηριακή πίεση ($p=0.015$) και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c ($p=0.011$) (Πίνακα 37).

Πίνακας 37: Τα αποτελέσματα της ανάλυσης ANOVA. Μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις του βάρους και διαφόρων παραγόντων κινδύνου των ασθενών πριν και μετά τη λήψη του Glargine στην κατηγορία Glargine + Glulisine (N=17)

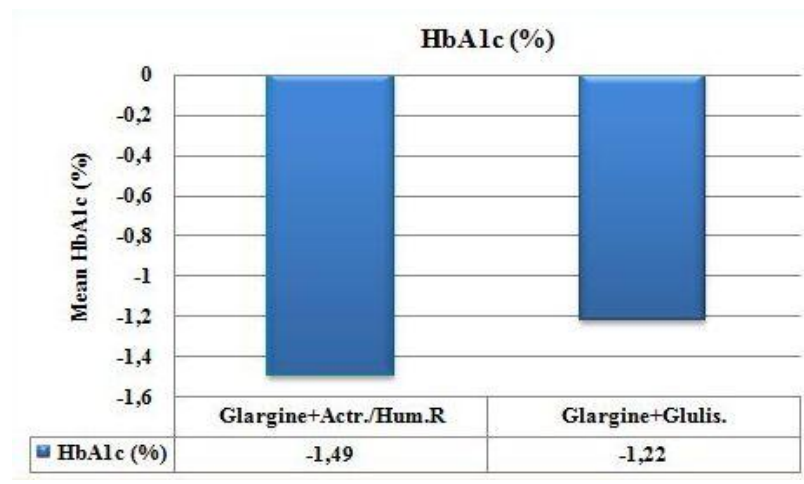
	Isoph+Actrap/HumR/Glul ⇔				
	Glargine + Glulisine (N=17)				
	ΠΙΝ / META				p-value
	ΠΙΝ		META		
Mean	SD	Mean	SD		
Βάρος (Kg)	80.59	8.70	80.65	8.81	0.984
Δ.Μ.Σ ($\frac{\text{Kg}}{\text{m}^2}$)	29.89	2.93	29.92	3.19	0.971
Chol (mg/dl)	194.06	24.42	178.94	22.86	0.072
Chol (mmol/l)	5.03	0.63	4.64	0.59	0.072
TG (mg/dl)	190.94	104.66	171.65	69.74	0.532
HDL (mg/dl)	43.59	8.85	42.53	9.07	0.733
HDL (mmol/l)	1.13	0.23	1.10	0.23	0.733
LDL(mg/dl)	110.88	24.97	96.65	24.65	0.104
Diast BP (mmHg)	83.82	5.16	80.00	4.33	0.026
Sys BP (mmHg)	137.06	16.11	125.29	9.92	0.015
HbA1c (%)	8.68	1.45	7.41	1.28	0.011
Glucose (mg/dl)	166.35	60.81	128.76	54.75	0.067

Στον Πίνακα 38 παρουσιάζεται ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση της μείωσης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c και του πρωινού σακχάρου. Η κατηγορία των ασθενών που λάμβαναν Glargine+Actr./Hum.R είχε την μεγαλύτερη μείωση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c και στο πρωινό σάκχαρο (Γραφήματα 11, 12).

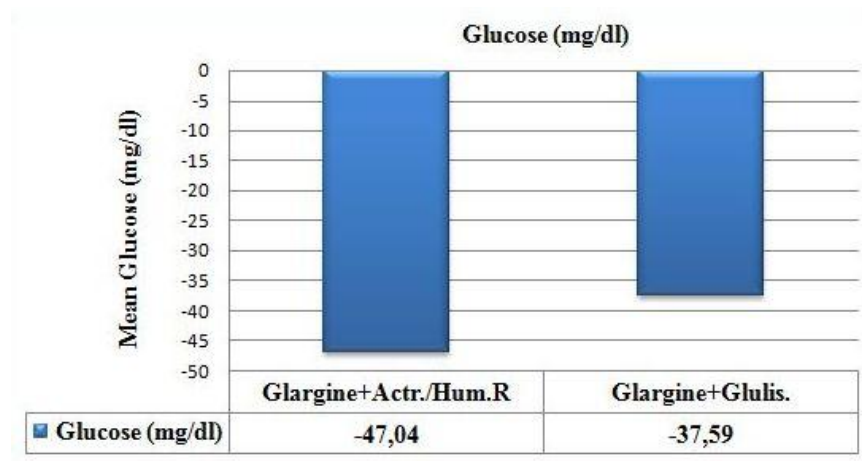
Πίνακα 38: Οι μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις των μειώσεων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c και του πρωινού σακχάρου, με την προσθήκη του φαρμάκου Glargine

	Μειώσεις με την προσθήκη του φαρμάκου Glargine					
	Isoph+Actrap/HumR/Glul⇔					
	Glargine+Actr./Hum.R (N=27)			Glargine+Glulis. (N=17)		
	Mean	SD	p value	Mean	SD	p value
HbA1c (%)	1.49	0.70	0.001	1.22	0.52	0.011
Glucose (mg/dl)	47.04	84.46	0.005	37.59	63.43	0.067

Isoph+Actrap/HumR/Glul ⇔



Γράφημα 11: Οι μέσοι όροι της μείωσης της HbA1c



Γράφημα 12: Οι μέσοι όροι της μείωσης του πρωινού σακχάρου

Οι Πίνακες 39 και 40 παρουσιάζουν την κατάσταση των ασθενών ως προς το κάπνισμα πριν και μετά την προσθήκη του Glargine στις δυο κατηγορίες ασθενών (Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul). Διαπιστώνεται ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς το κάπνισμα πριν και μετά την προσθήκη του Glargine.

Πίνακας 39: Κατάσταση των ασθενών ως προς το κάπνισμα πριν και μετά την προσθήκη του Glargine (N=27)

		Isoph+Actrap/HumR/Glul ⇔				p-value
		Glargine+Actrapid/HumR (N=27)				
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
		N	%	N	%	
Κατάσταση ως προς το κάπνισμα	Ποτέ καπνιστής	5	18.52	4	14.81	0.702
	Πρώην καπνιστής	13	48.15	11	40.74	
	Ενεργός καπνιστής	9	33.33	12	44.44	
Pearson Chi-Square						

Πίνακας 40: Κατάσταση των ασθενών ως προς το κάπνισμα πριν και μετά την προσθήκη του Glargine(N=17)

		Isoph+Actrap/HumR/Glul ⇔				p-value
		Glargine+Glulisine (N=17)				
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
		N	%	N	%	
Κατάσταση ως προς το κάπνισμα	Ποτέ καπνιστής	13	76.47	13	76.47	1.000
	Πρώην καπνιστής	2	11.76	2	11.76	
	Ενεργός καπνιστής	2	11.76	2	11.76	
Pearson Chi-Square						

Οι Πίνακες 41 και 42 παρουσιάζουν τον ολικό αριθμό υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του Glargine. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τον ολικό αριθμό υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες.

Πίνακας41: Ολικός αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες (πριν και μετά την προσθήκη) στην κατηγορία Glarg+Actrap/HumR (N=27)

		Isoph+Actrap/HumR/Glul ⇔				p-value
		Glargine+Actrapid/Humulin R (N=27)				
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων		N	%	N	%	
Ολικός αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες	0	15	55.56	18	66.66	0.229
	1	2	7.41	7	25.93	
	2	5	18.52	2	7.41	
	3	1	3.70	0	0	
	4	1	3.70	0	0	
	5	1	3.70	0	0	
	6	1	3.70	0	0	
	7	1	3.70	0	0	
Pearson Chi-Square						

Πίνακας42 : Ολικός αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες (πριν και μετά την προσθήκη) στην κατηγορία Glarg+Glul (N=17)

		Isoph+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glargine+Glulisine (N=17)				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων		N	%	N	%	
Ολικός αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες	0	10	58.82	12	70.59	0.536
	1	4	23.53	4	23.53	
	2	1	5.88	1	5.88	
	3	2	11.76	0	0	
Pearson Chi-Square						

Οι Πίνακες 43 και 44 παρουσιάζουν τον αριθμό των νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του Glargine. Ο αριθμός των νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες δεν διέφερε στις δυο κατηγορίες (Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul).

Πίνακας43: Αριθμός νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες (πριν και μετά την προσθήκη) στην κατηγορία Glarg+Actrap/HumR (N=27)

		Isoph+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glarg+Actrap/HumR (N=27)				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων		N	%	N	%	
Αριθμός νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες	0	18	66.67	24	88.89	0.069
	1	5	18.52	3	11.11	
	2	4	14.81	0	0	
Pearson Chi-Square						

Πίνακας 44: Αριθμός νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες (πριν και μετά την προσθήκη) στην κατηγορία Glarg+Glul (N=17)

		Isoph+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glargine+Glulisine (N=17)				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων		N	%	N	%	
Αριθμός νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες	0	14	82.35	17	100	0.070
	1	3	17.65	0	0	
Pearson Chi-Square						

Οι Πίνακες 45 και 46 παρουσιάζουν τον αριθμό των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του Glargine. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στον αριθμό των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες στις δυο κατηγορίες (Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul).

Πίνακας 45: Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες (πριν και μετά την προσθήκη) στην κατηγορία Glarg+Actrap/HumR (N=27)

		Isoph+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glarg+Actrap/HumR (N=27)				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων		N	%	N	%	
Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες	0	25	92.59	27	100	0.150
	1	2	7.41	0	0	
Pearson Chi-Square						

Πίνακας 46 : Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες (πριν και μετά την προσθήκη) στην κατηγορία Glarg+Glul (N=17)

		Isoph+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glarg+Glul (N=17)				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων		N	%	N	%	
Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες	0	15	88.24	17	100	0.145
	1	2	11.76	0	0	
Pearson Chi-Square						

Οι Πίνακες 47 και 48 παρουσιάζουν το συνολικό κόστος των φαρμάκων/τρίμηνο και το κόστος των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία/τρίμηνο πριν και μετά την προσθήκη του glargine. Το σταθερό κόστος περιλάμβανε το κόστος 200 ταινιών/δίμηνο (€8.04) για ανάλυση σακχάρου αίματος και βελόνες lancet 30G for Glycaemic Self-test (€1.08)/δίμηνο, Needles for insulin Pen 31Gx8mm (€4.32/100), κόστος αναλύσεων αίματος και επισκέψεων στους γιατρούς. Στις δυο κατηγορίες

ήταν το ίδιο πριν και μετά την προσθήκη του Glargine γι' αυτό δεν συμπεριλήφθηκε. Το κόστος νοσηλείας του υπογλυκαιμικού επεισοδίου υπολογίστηκε και ήταν κατά μέσο όρο €522.45/ ημέρα νοσηλείας στο νοσοκομείο.

Πίνακας 47: Το συνολικό κόστος φαρμάκων/ τρίμηνο και το κόστος των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία/ τρίμηνο πριν και μετά την αλλαγή στην κατηγορία Glarg+Actrap/HumR (N=27)

	Isoph+Actrap/HumR/Glul ⇔			
	Glargine+Actrapid/Humulin R (N=27)			
	Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή	
	Mean	SD	Mean	SD
Κόστος φαρμάκων/Τρίμηνο	54.17	8.96	123.24	28.05
Κόστος υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία/Τρίμηνο	38.70	139.43	0.00	0.00
Ολικό κόστος/Τρίμηνο	92.87	140.48	123.24	28.05
Ολικό κόστος/Χρόνο	371.47	561.94	492.97	112.20

Πίνακας 48: Το συνολικό κόστος φαρμάκων/ τρίμηνο και το κόστος των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία/ τρίμηνο πριν και μετά την αλλαγή στην κατηγορία Glargine+Glulisine (N=17)

	Isoph+Actrap/HumR/Glul ⇔			
	Glargine+Glulisine (N=17)			
	Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή	
	Mean	SD	Mean	SD
Κόστος φαρμάκων/Τρίμηνο	76.00	32.46	172.73	72.63
Κόστος υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία/Τρίμηνο	61.46	173.51	0.00	0.00
Ολικό κόστος/Τρίμηνο	137.46	177.81	172.73	72.63
Ολικό κόστος/Χρόνο	549.86	711.24	690.93	290.50

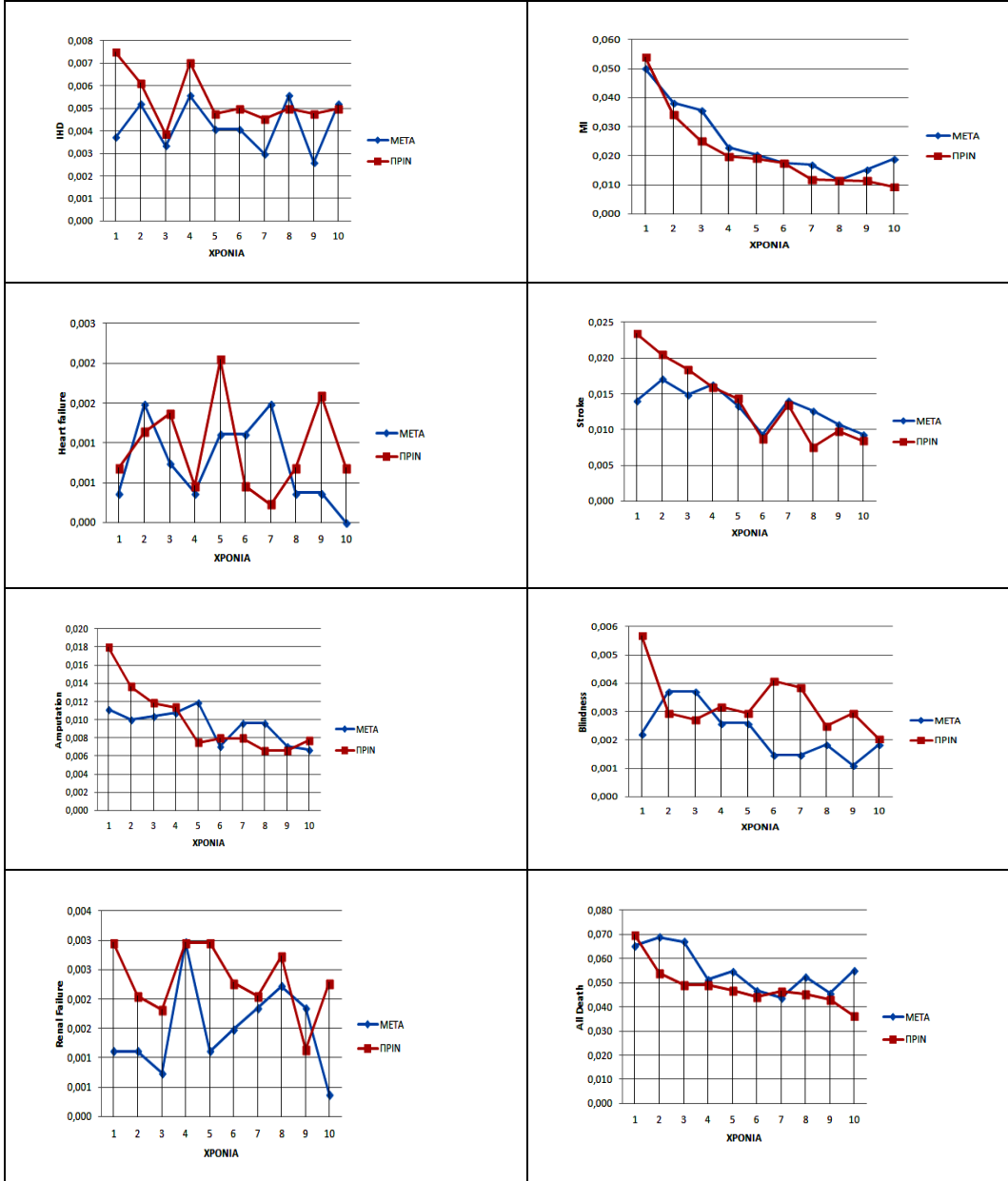
Ο Πίνακας 49 παρουσιάζει τα αποτελέσματα μετά τη χρήση του μοντέλου προσομοίωσης UKPDS Outcomes Model του University of Oxford πριν και μετά την προσθήκη του Glargine στις δυο κατηγορίες (Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul). Παρουσιάζει το προσδόκιμο ζωής, τα ολικά ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής (QALYs) και το ολικό κόστος των επιπλοκών με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% confidence intervals). Η κατηγορία Glarg+Glul παρουσίασε τα καλύτερα αποτελέσματα με προσδόκιμο ζωής 10.5 χρόνια, 7.9 ολικά ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής (QALYs) και το ολικό κόστος επιπλοκών ήταν €15556.13.

Πίνακας 49: Προσδόκιμο ζωής, ολικά ποιοτικά σταθμισμένα χρόνια ζωής QALY, ολικό κόστος επιπλοκών πριν και μετά την αλλαγή στις δυο κατηγορίες (Glargine+Actrapid/Humulin, Glargine+Glulisine).

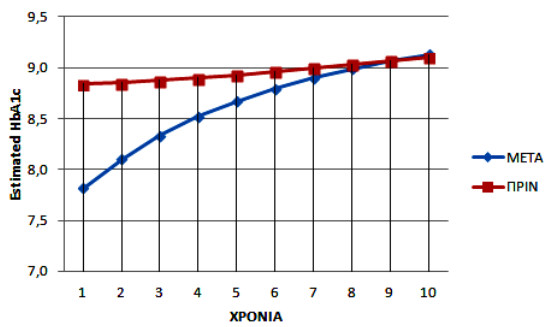
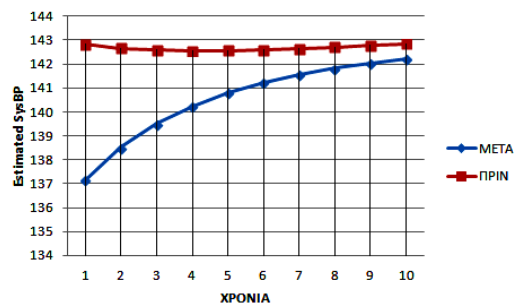
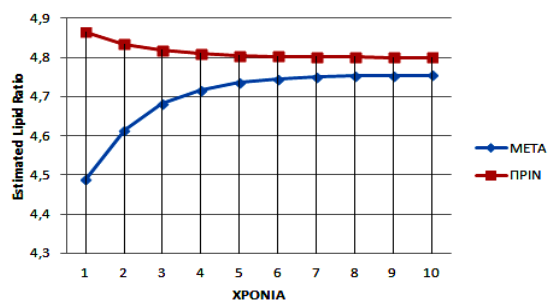
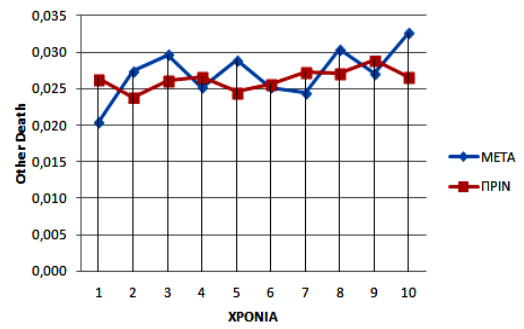
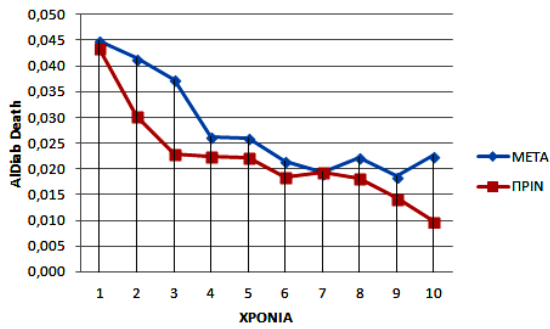
	N	Life expectancy	95% CI		Total QALYs	95% CI		Total cost of complications	95% CI	
			Lower	Upper		Lower	Upper		Lower	Upper
Πριν την αλλαγή										
Isoph+Actrap/HumR	44	9.0	8.0	10.1	6.6	5.9	7.4	45694.13	27770.99	63617.27
Μετά την αλλαγή										
Glarg+Actrap/HumR	27	8.4	7.2	9.6	6.2	5.3	7.0	65008.75	36822.79	93194.71
Glarg+Glul	17	10.5	9.4	11.6	7.9	7.0	8.7	15556.13	9736.57	21375.69
Glarg=Insulin Glargine, Isoph=Insulin Isophane, Actrap/HumR=Insulin Actrapid/Humulin R, Glul=Insulin Glulisine										

Τα Διαγράμματα 4α, 4β, 5α, 5β παρουσιάζουν το ποσοστό εκδήλωσης (event rate) για κάθε έτος προσομοίωσης για τα πρώτα 10 χρόνια για ισχαιμική καρδιοπάθεια (IHD - Ischaemic heart disease), έμφραγμα μυοκαρδίου (MI- myocardial infarction), χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (Chronic heart failure), ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (stroke), ακρωτηριασμό (amputation), τύφλωσης στο ένα μάτι (blind in one eye), νεφρικής ανεπάρκειας (renal failure), θάνατος ανεξάρτητου αιτιολογίας (All death), θάνατος σχετιζόμενος με το διαβήτη (diab death), θάνατος άλλης αιτιολογίας εκτός του διαβήτη (other death), εκτίμηση για lipid ratio (mmol/l), SysBP, και HbA1c. Το μοντέλο προέβλεπε μικρότερο ποσοστό εκδήλωσης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, νεφρικής ανεπάρκειας και ακρωτηριασμού για το Glarg+Actrap/HumR έναντι του Isoph+Actrap/HumR/Glul για τα πρώτα 4 χρόνια προσομοίωσης. Αντίθετα όμως είχε μεγαλύτερο ποσοστό εκδήλωσης θανάτου σχετιζόμενου με το διαβήτη για τα πρώτα 7 χρόνια προσομοίωσης έναντι του Isoph+Actrap/HumR/Glul. Για το Glarg+Glul το μοντέλο προέβλεπε μικρότερο ποσοστό εκδήλωσης MI και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου για τα πρώτα περίπου 6 χρόνια προσομοίωσης. Επίσης προέβλεπε για το Glarg+Glul μικρότερο ποσοστό εκδήλωσης θανάτου σχετιζόμενου με το διαβήτη για τα πρώτα 10 χρόνια προσομοίωσης έναντι του Isoph+Actrap/HumR/Glul.

Διαγράμματα 4α: Το ποσοστό εκδήλωσης/έτος προσομοίωσης για Glarg+Actrap/HumR



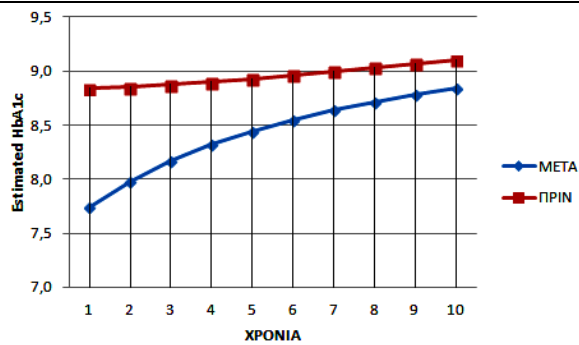
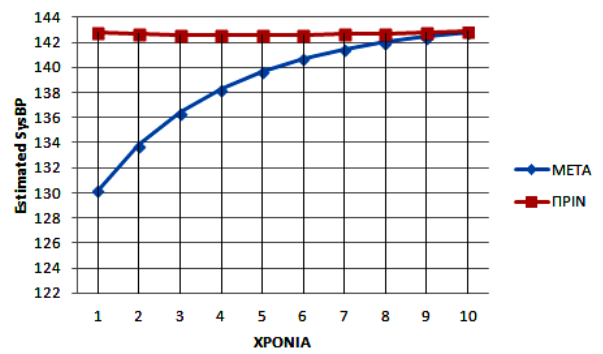
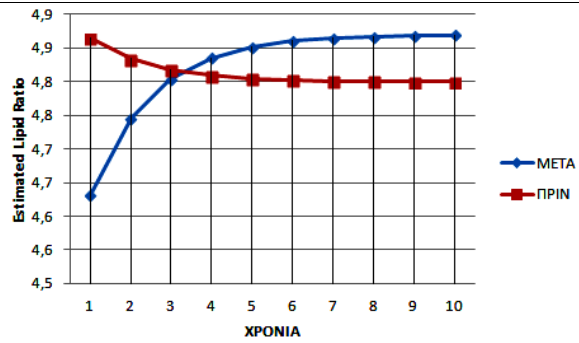
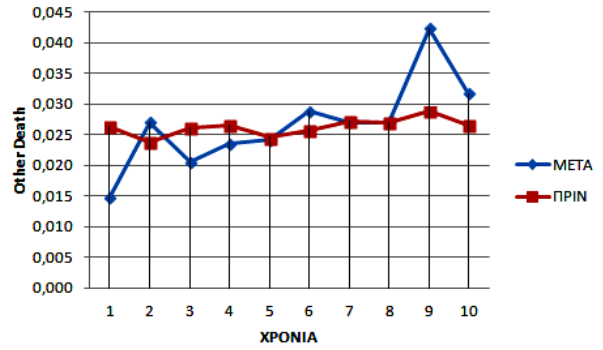
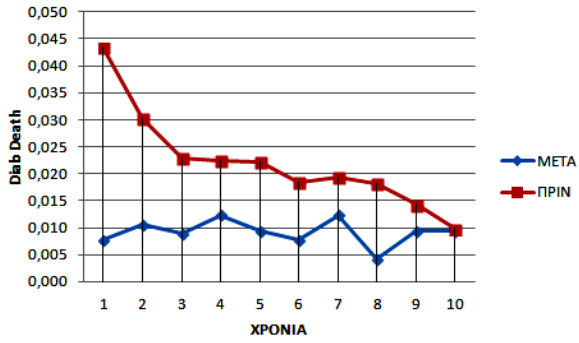
Διαγράμματα 4β: Το ποσοστό εκδήλωσης/έτος προσομοίωσης για Glarg+Actrap/HumR



Διαγράμματα 5α: Το ποσοστό εκδήλωσης/έτος προσομοίωσης για Glarg+Glul



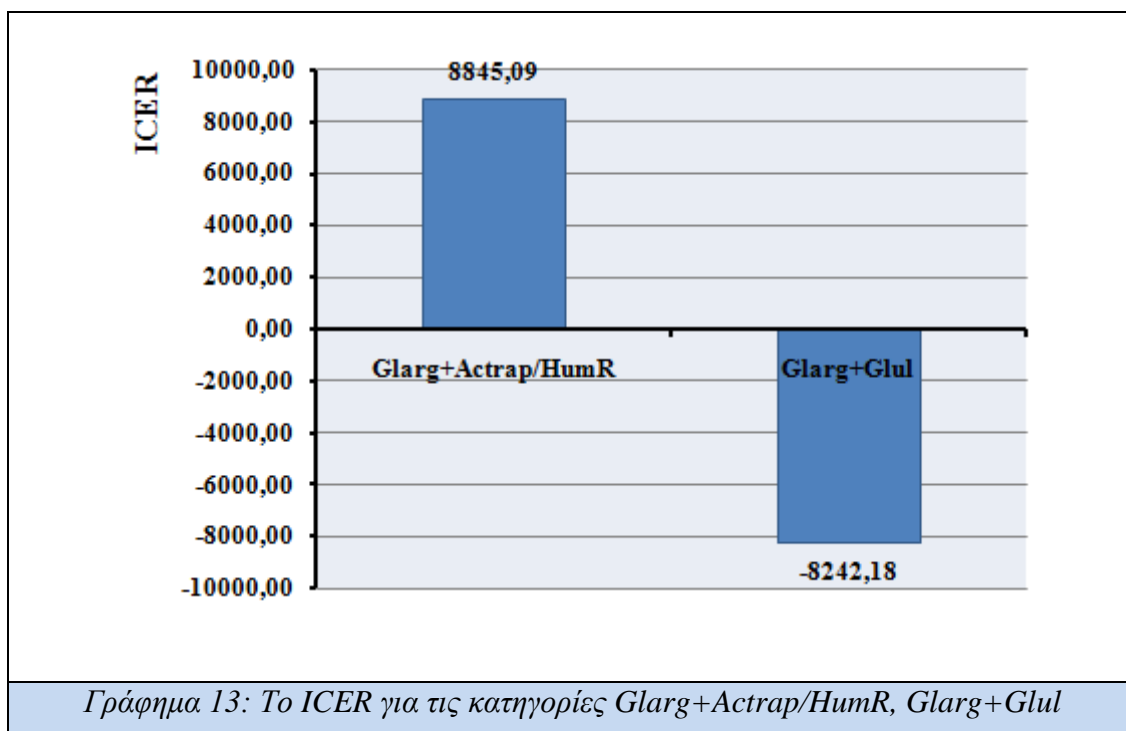
Διαγράμματα 5β: Το ποσοστό εκδήλωσης/έτος προσομοίωσης για Glarg+Glul

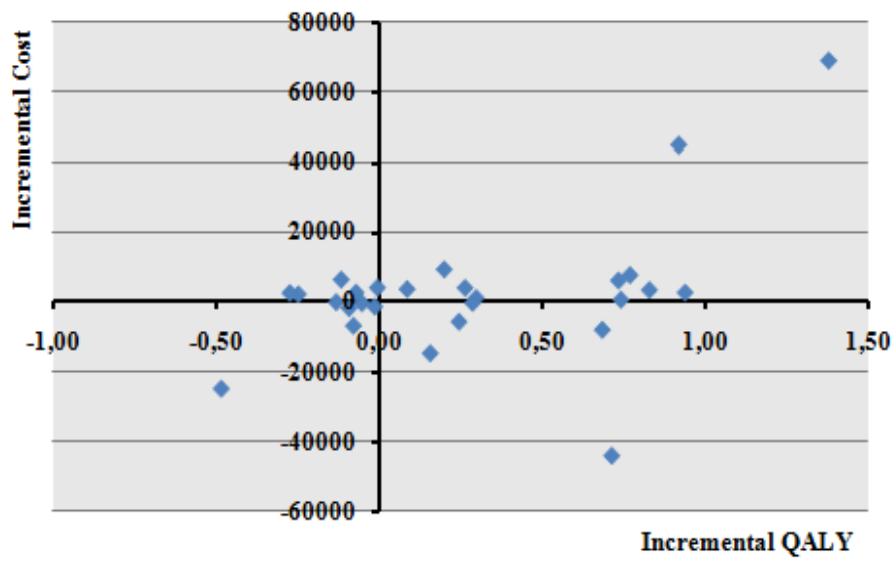


4.2.4 Οριακός ή επιπρόσθετος λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio - ICER)

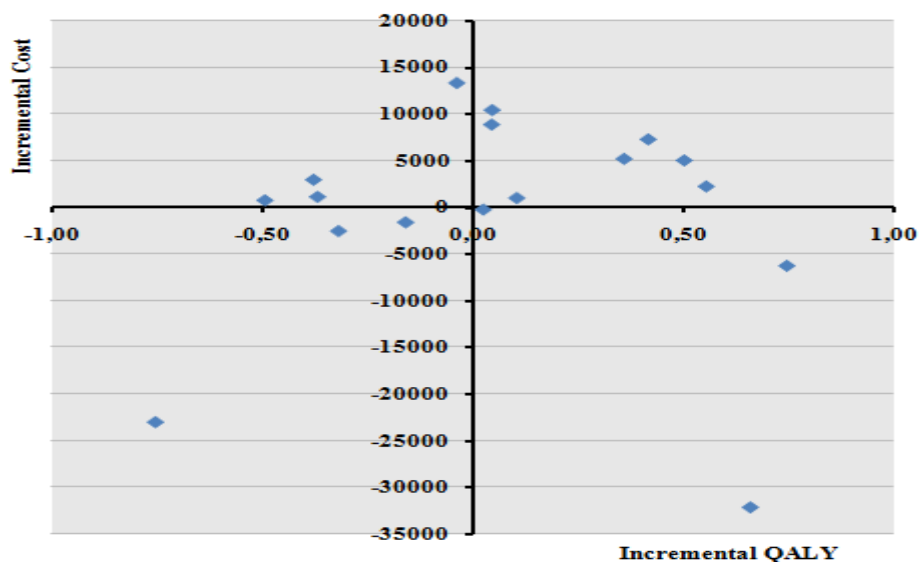
Στα παρακάτω σχήματα δίνονται τα διαγράμματα διασποράς των Incremental Cost και Incremental QALY για τις δυο κατηγορίες ασθενών Glarg+Actrap/HumR και Glarg+Glul (Γραφήματα 14, 15). Το ICER για τις δυο κατηγορίες ασθενών Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul ήταν €8845.09/QALY, και €-8242.18/QALY αντίστοιχα (Γράφημα 13). Δηλαδή η οικονομική αξιολόγηση σε όρους κόστους-αποτελεσματικότητας έδειξε ότι ήταν οικονομικά αποτελεσματικές και οι δυο κατηγορίες θεραπευτικών σχημάτων Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul. Και οι δυο κατηγορίες είχαν ICER πολύ κάτω από τα θεωρητικά αποδεκτά όρια του NICE που φαίνεται να βασίζονται σε ICER κάτω από το £20000/QALY.¹⁶³

Το συμπέρασμα είναι ότι καλύτερο θεραπευτικό σχήμα ινσουλίνης για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2 που προκύπτει μετά την οικονομική αξιολόγηση της ινσουλίνης glargine (μακράς δράσης ινσουλίνης) ως αντικατάσταση μιας ενδιάμεσου δράσης ινσουλίνης, ισοφανικής ινσουλίνης NPH, στα πλαίσια του Συστήματος Υγείας της Κύπρου, ήταν το θεραπευτικό σχήμα Glarg +Glul με ICER ίσο με €-8242.18/QALY (έγινε σύγκριση μόνο της Glarg+Actrap/HumR και Glarg+Glul).





Γράφημα 14: Πλάνο κόστους – αποτελεσματικότητας - ICER για *Isoph+Actrap/HumR/Glul* ⇔ *Glargine + Actrapid/Humulin R* (N=27)



Γράφημα 15: Πλάνο κόστους – αποτελεσματικότητας - ICER για *Isoph+Actrap/HumR/Glul* ⇔ *Glargine + Glulisine* (N=17)

4.3 Η ινσουλίνη glargine ως αντικατάσταση της διφασικής ισοφανικής ινσουλίνης 30/70

4.3.1 Δημογραφικά

Αυτή η ενότητα παρέχει μια επισκόπηση των χαρακτηριστικών των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα. Συνολικά 56 ασθενείς συμμετείχαν στην έρευνα.

Στην κατηγορία Glarg+Actrap/HumR το 50% ήταν άντρες. Στην κατηγορία Glarg+Actrap/HumR το 87.5% ήταν γυναίκες, ενώ στην κατηγορία Glarg το 85% ήταν άντρες. Όπως αναμενόταν η πλειοψηφία του δείγματος ήταν άνω των 50 χρονών. Το 95%, 100% και 85% των ασθενών ήταν πάνω από 50 χρονών στις κατηγορίες Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul και Glarg αντίστοιχα (Πίνακας 50).

Πίνακας50: Η κατανομή του δείγματος σε σχέση με το φύλο και την ηλικία

		Glargine+ Actr./Hum.R		Glargine+ Glulis.		Glargine	
		Αριθμός	%	Αριθμός	%	Αριθμός	%
Φύλο	Γυναίκα	10	50	14	87.5	3	15
	Άντρας	10	50	2	12.5	17	85
Ηλικία	30-39	0	0	0	0	2	10
	40-49	1	5	0	0	1	5
	50-59	4	20	6	37.5	5	25
	60-69	13	65	6	37.5	9	45
	>70	2	10	4	25	3	15

Η προσθήκη του glargine σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έγινε σύμφωνα με το ισχύον πρωτόκολλο θεραπείας των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών του Υπουργείου Υγείας της Κύπρου.¹⁵⁰

Στον Πίνακα 51 παρουσιάζεται η κατανομή των 56 ασθενών του δείγματος στους διάφορους θεραπευτικούς συνδυασμούς. Για στατιστικούς λόγους, η έρευνα εξέτασε μετά από ομαδοποιήσεις τις αλλαγές των θεραπευτικών σχημάτων από μια γενική κατηγορία (πριν) σε τρεις γενικές κατηγορίες (μετά). Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν metformin και ινσουλίνη Actrapid/Humulin R ή ινσουλίνη Glulisine και η δόση τους διατηρήθηκε σταθερή για τους 3 μήνες πριν και μετά την αλλαγή των θεραπευτικών σχημάτων των ινσουλινών.

Πίνακας 51: Η ινσουλίνη glargine ως αντικατάσταση στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν Insuline Iso 70% & Neu 30% (N=56)

				Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)
Θεραπευτικό σχήμα πριν την αλλαγή					
Γενική κατηγορία					
	<u>Insuline Iso 70% & Neu 30%</u> (Mixtard)	+	Insulin Actrapid/Humulin R ή Insulin Glulisine	56	100
Υποκατηγορίες					
1	<u>Insuline Iso 70% & Neu 30%</u> (Mixtard)			20	35.71
2	<u>Insuline Iso 70% & Neu 30%</u> (Mixtard)	+	Insulin Actrapid/Humulin R	20	35.71
3	<u>Insuline Iso 70% & Neu 30%</u> (Mixtard))	+	Insulin Glulisine	16	28.58
Θεραπευτικό σχήμα μετά την αλλαγή					
Γενικές κατηγορίες					
1	Insulin Glargine	+	Insulin Actrapid/Humulin R	20	35.71
2	Insulin Glargine	+	Insulin Glulisine	16	28.58
3	Insulin Glargine			20	35.71

4.3.2 Χαρακτηριστικά του δείγματος κατά τη διάγνωση του διαβήτη

Συνολικά τα χαρακτηριστικά του δείγματος κατά τη διάγνωση του διαβήτη των τριών κατηγοριών ήταν παρόμοια σε σχέση με την ηλικία κατά τη διάγνωση του διαβήτη, τη διάρκεια σε έτη από τη διάγνωση, το βάρος σε κιλά κατά τη διάγνωση, το ύψος σε μέτρα κατά τη διάγνωση, το ΔΜΣ (Πίνακας 52).

Πίνακας 52: Χαρακτηριστικά του δείγματος κατά τη διάγνωση του Διαβήτη

	Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔					
	Glargine+ Actr./Hum.R (N=20)		Glargine+ Glulis. (N=16)		Glargine (N=20)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Ηλικία σε έτη κατά τη διάγνωση του διαβήτη	52.20	7.88	53.00	8.83	49.50	10.38
Διάρκεια σε έτη από τη διάγνωση του διαβήτη	10.30	4.10	8.69	0.86	9.45	0.81
Βάρος σε κιλά κατά τη διάγνωση του διαβήτη	85.18	8.85	84.50	5.58	92.35	11.45
Ύψος σε μέτρα κατά τη διάγνωση του διαβήτη	164.40	5.55	161.06	5.14	168.30	4.43
Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), <i>Body mass index (BMI)</i> κατά τη διάγνωση του διαβήτη	31.53	3.02	32.55	0.88	32.60	3.90

Είχαν διαγνωστεί με κολπική μαρμαρυγή και περιφερική αγγειακή νόσο το 10% των ασθενών που λάμβαναν Glarg. Ενεργοί καπνιστές ήταν το 60% των ασθενών που λάμβαναν Glarg έναντι 35% των ασθενών που λάμβαναν Glarg+Actrap/HumR. Πρώην καπνιστές ήταν το 30% των ασθενών που λάμβαναν Glarg+Actrap/HumR. Το 66.66% και 15% των ασθενών που λάμβαναν Glarg+Glul και Glarg δεν ήταν ποτέ καπνιστές (Πίνακας 53).

Πίνακας 53: Παράγοντες κινδύνου κατά τη διάγνωση του διαβήτη τύπου 2 (N=56)

		Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔					
		Glargine+ Actr./Hum.R (N=20)		Glargine+ Glulis. (N=16)		Glargine (N=20)	
		N	%	N	%	N	%
Atrial Fib.	Κολπική Μαρμαρυγή	0	0	0	0	2	10
PVD	Περιφερική Αγγειακή Νόσος	4	20	0	0	2	10
Κατάσταση ως προς το κάπνισμα	Ποτέ καπνιστής	7	35.0	10	66.66	3	15.0
	Πρώην καπνιστής	6	30.0	3	20.0	5	25.0
	Ενεργός καπνιστής	7	35.0	2	13.33	12	60.0

Στον Πίνακα 54 παρουσιάζονται διάφοροι δείκτες κατά τη διάγνωση του διαβήτη τύπου 2 στους 56 ασθενείς του δείγματος κατά την χρονική στιγμή της διάγνωσης του διαβήτη. Κατά τη διάγνωση υπήρχε μια σχετική διαφορά στον γλυκαιμικό έλεγχο του σακχάρου. Ο μέσος όρος \pm η τυπική απόκλιση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c (%) κατά τη διάγνωση του διαβήτη τύπου 2 ήταν 8.03 ± 1.25 , 8.14 ± 1.97 και 8.22 ± 1.11 για τις κατηγορίες ασθενών που λάμβαναν μετά στην έρευνα

Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul και Glarg αντίστοιχα. Οι ανάλογες τιμές του πρωινού σακχάρου (mg/dl) ήταν 179.85 ± 92.06 , 148.63 ± 71.15 και 158.85 ± 45.42 αντίστοιχα.

Πίνακας 54: Δείκτες κατά τη διάγνωση του διαβήτη τύπου 2 (N=56)

		Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔					
		Glargine+ Actr./Hum.R (N=20)		Glargine+ Glulis. (N=16)		Glargine (N=20)	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Chol (mg/dl)	Ολική Χοληστερόλη Total cholesterol (mg/dl)	201.05	58.71	192.81	29.53	168.20	36.24
Chol (mmol/l)	Ολική Χοληστερόλη Total cholesterol (mmol/l)	5.21	1.52	5.00	0.77	4.36	0.94
TG (mg/dl)	Τριγλυκερίδια	182.85	93.90	174.94	66.22	206.30	122.75
HDL (mg/dl)	HDL-χοληστερόλη (mg/dl) HDL cholesterol	41.85	5.60	42.75	10.56	42.30	14.76
HDL (mmol/l)	HDL-χοληστερόλη HDL cholesterol (mmol/l)	1.08	0.15	1.11	0.27	1.10	0.38
LDL (mg/dl)	LDL-χοληστερόλη (mg/dl) LDL cholesterol	116.50	48.40	112.81	29.14	106.15	45.48
DIASTOLIC (mmHg)	Διαστολική αρτηριακή πίεση Diastolic blood pressure (mmHg)	83.60	6.55	86.56	5.07	84.35	7.85
Sys BP (mmHg)	Συστολική αρτηριακή πίεση Systolic blood pressure (mm Hg)	142.25	14.82	144.38	15.90	146.85	16.72
HbA1c (%)	Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c (%)	8.03	1.25	8.14	1.97	8.22	1.11
GLUCOSE (mg/dl)	Fasting glucose Πρωινό σάκχαρο(mg/dl)	179.85	92.06	148.63	71.15	158.85	45.42

4.3.3 Πριν και μετά τη λήψη του Glargine

Στον Πίνακα 55 παρουσιάζονται οι επτά επιπλοκές που σχετίζονται με το διαβήτη τύπου 2, που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο UKPDS. Παρουσιάζονται ο χρόνος σε χρόνια από την πρώτη διάγνωση ή το πρώτο επεισόδιο των επτά επιπλοκών κατά τη χρονική στιγμή της αλλαγής του φαρμάκου.

Πίνακας 55: Ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση του χρόνου σε χρόνια από την πρώτη διάγνωση της ύπαρξης επτά επιπλοκών που σχετίζονται με το διαβήτη τύπου 2 κατά τη χρονική στιγμή της αλλαγής του φαρμάκου (N=56)

Χρόνος σε χρόνια από την πρώτη διάγνωση ή το πρώτο επεισόδιο	Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔								
	Glargine+ Actr./Hum.R (N=20)			Glargine+Glulis. (N=16)			Glargine (N=20)		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Ισχαιμικής καρδιοπάθειας	10	6.40	1.65	10	6	2.71	7	6.29	2.93
Χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας	2	3.50	0.71	0	0	0	3	7.67	3.21
Ακρωτηριασμό	0	0	0	0	0	0	2	3.50	0.71
Τύφλωσης στο ένα μάτι	2	6.50	0.71	0	0	0	0	0	0
Νεφρικής ανεπάρκειας	4	4.50	1.29	0	0	0	3	4.67	0.58
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο	0	0	0	0	0	0	2	3.00	1.41
Έμφραγμα μυοκαρδίου	2	7.50	0.71	2	8.50	0.71	5	4.40	1.14

Ο Πίνακας 56 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης ANOVA που έγινε για τον έλεγχο των διαφορών του βάρους και διαφόρων παραγόντων κινδύνου πριν και μετά την προσθήκη του φάρμακου glargine στον συνδυασμό Glarg+Actrap/HumR. Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσο αφορά το βάρος, το δείκτης μάζας σώματος, τα τριγλυκερίδια και την HDL-χοληστερόλη. Ωστόσο υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ολική χοληστερόλη ($p=0.044$), την LDL-χοληστερόλη ($p<0.003$), την διαστολική ($p<0.001$), την συστολική αρτηριακή πίεση ($p<0.001$), τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c ($p<0.001$) και το πρωινό σάκχαρο ($p=0.004$). Ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση της μείωσης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ήταν 1.47 ± 1.12 , και του πρωινού σακχάρου ήταν 51.55 ± 67.42 (Πίνακας 59).

Πίνακας 56: Μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις του βάρους και διαφόρων παραγόντων κινδύνου των ασθενών πριν και μετά τη λήψη του Glarg+Actrap/HumR (N=20)

		Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glargine+Actr./Hum.R (N=20)				p-value
		ΠΙΠΙΝ / META				
		ΠΙΠΙΝ		META		
		Mean	SD	Mean	SD	
Βάρος (Kg)	Βάρος (Kg)	85.45	9.21	84.90	8.71	0.847
Δείκτης Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ.) Body mass index (BMI)	Δ.Μ.Σ ($\frac{Kg}{m^2}$)	31.63	3.12	31.44	3.00	0.839
Ολική Χοληστερόλη Total cholesterol (mg/dl)	Chol (mg/dl)	169.40	39.55	147.90	23.89	0.044
Ολική Χοληστερόλη Total cholesterol (mmol/l)	Chol (mmol/l)	4.39	1.02	3.83	0.62	0.044
Τριγλυκερίδια	TG (mg/dl)	181.50	54.35	158.40	85.48	0.314
HDL-χοληστερόλη (mg/dl) HDL cholesterol	HDL (mg/dl)	46.25	30.37	39.95	9.85	0.383
HDL-χοληστερόλη HDL cholesterol (mmol/l)	HDL (mmol/l)	1.20	0.79	1.03	0.26	0.383
LDL-χοληστερόλη (mg/dl) LDL cholesterol	LDL (mg/dl)	101.55	37.56	73.00	15.78	0.003
Διαστολική αρτηριακή πίεση Diastolic blood pressure (mmHg)	Diast BP (mmHg)	85.70	4.33	80.25	3.43	<0.001
Συστολική αρτηριακή πίεση Systolic blood pressure (mm Hg)	Sys BP (mmHg)	146.25	13.85	131.50	9.05	<0.001
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c (%)	HbA1c (%)	8.62	1.12	7.19	0.93	<0.001
Fasting glucose Πρωινό σάκχαρο(mg/dl)	Glucose (mg/dl)	191.10	57.32	139.55	47.66	0.004

Η ανάλυση ANOVA του βάρους και των διαφόρων παραγόντων κινδύνου των ασθενών πριν και μετά τη λήψη του glargine στην κατηγορία Glarg+Glul έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τη συστολική αρτηριακή πίεση ($p<0.001$), τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c ($p=0.001$), και το πρωινό σάκχαρο ($p=0.005$) (Πίνακας 57). Ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση της μείωσης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c ήταν 1.75 ± 1.64 και του πρωινού σακχάρου ήταν 42.94 ± 57.41 (Πίνακας 59).

Πίνακας 57: Τα αποτελέσματα της ανάλυσης ANOVA. Μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις του βάρους και διαφόρων παραγόντων κινδύνου των ασθενών πριν και μετά τη λήψη του glargine στην κατηγορία Glarg+Glul (N=16)

	Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇨				
	Glargine+Glulis. (N=16)				
	ΠΙΠΙΝ / ΜΕΤΑ				p-value
	ΠΙΠΙΝ		ΜΕΤΑ		
Mean	SD	Mean	SD		
Βάρος (Kg)	84.69	5.79	84.31	5.53	0.853
Δ.Μ.Σ ($\frac{\text{Kg}}{\text{m}^2}$)	32.62	0.86	32.48	0.92	0.666
Chol (mg/dl)	182.69	22.75	172.94	32.00	0.328
Chol (mmol/l)	4.73	0.59	4.48	0.83	0.328
TG (mg/dl)	170.94	65.66	151.00	49.17	0.339
HDL (mg/dl)	40.31	12.15	44.56	7.62	0.245
HDL (mmol/l)	1.04	0.31	1.15	0.20	0.245
LDL(mg/dl)	98.75	23.48	96.94	28.84	0.847
Diast BP (mmHg)	82.50	19.83	77.19	6.05	0.314
Sys BP (mmHg)	150.00	14.61	129.88	10.14	<0.001
HbA1c (%)	8.43	1.56	6.68	0.94	0.001
Glucose (mg/dl)	143.31	50.48	100.38	24.29	0.005

Η ανάλυση ANOVA του βάρους και των διαφόρων παραγόντων κινδύνου των ασθενών πριν και μετά τη λήψη του glargine στην κατηγορία Glarg έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τη διαστολική ($p=0.042$) και τη συστολική αρτηριακή πίεση ($p=0.011$), τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c ($p=0.003$), και το πρωινό σάκχαρο ($p=0.009$) (Πίνακας 58). Ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση της μείωσης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c ήταν 1.08 ± 0.71 , και του πρωινού σακχάρου 38.95 ± 46.84 . (Πίνακας 59).

Πίνακας 58: Μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις του βάρους και διαφόρων παραγόντων κινδύνου των ασθενών πριν και μετά τη λήψη του glargine στην κατηγορία Glarg (N=20)

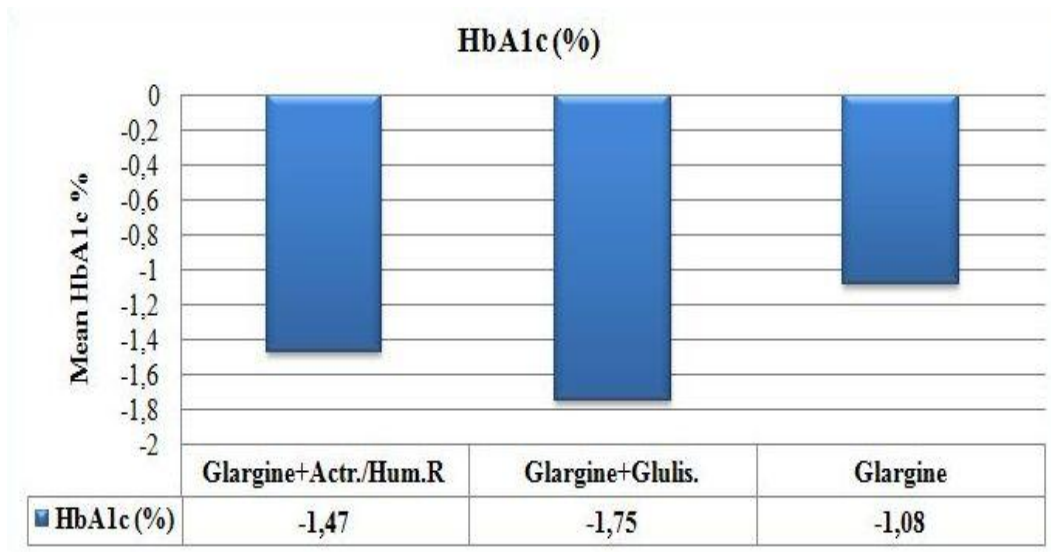
Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔					
Glargine (N=20)					
ΠΙΠΙΝ/META					p-value
ΠΙΠΙΝ		META			
Mean	SD	Mean	SD		
Βάρος (Kg)	93.00	12.00	91.70	11.15	
Δ.Μ.Σ ($\frac{Kg}{m^2}$)	32.83	4.04	32.38	3.84	0.723
Chol (mg/dl)	178.75	44.83	158.10	35.54	0.115
Chol (mmol/l)	4.63	1.16	4.10	0.92	0.115
TG (mg/dl)	219.35	191.32	167.70	91.16	0.283
HDL (mg/dl)	42.15	11.05	43.85	10.28	0.617
HDL (mmol/l)	1.09	0.29	1.14	0.27	0.617
LDL (mg/dl)	99.50	40.24	87.55	23.93	0.261
Diast BP (mmHg)	86.00	6.20	81.60	6.97	0.042
Sys BP (mmHg)	145.75	15.50	134.75	9.80	0.011
HbA1c (%)	8.49	1.06	7.41	1.10	0.003
Glucose (mg/dl)	171.65	57.07	132.70	26.15	0.009

Στον Πίνακα 59 παρουσιάζεται ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση της μείωσης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c και του πρωινού σακχάρου. Η κατηγορία των ασθενών που λάμβαναν Glarg+Actrap/HumR είχε τη μεγαλύτερη μείωση στο πρωινό σάκχαρο, ενώ οι ασθενείς που λάμβαναν Glarg+Glul είχαν τη μεγαλύτερη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c (Γραφήματα 16, 17).

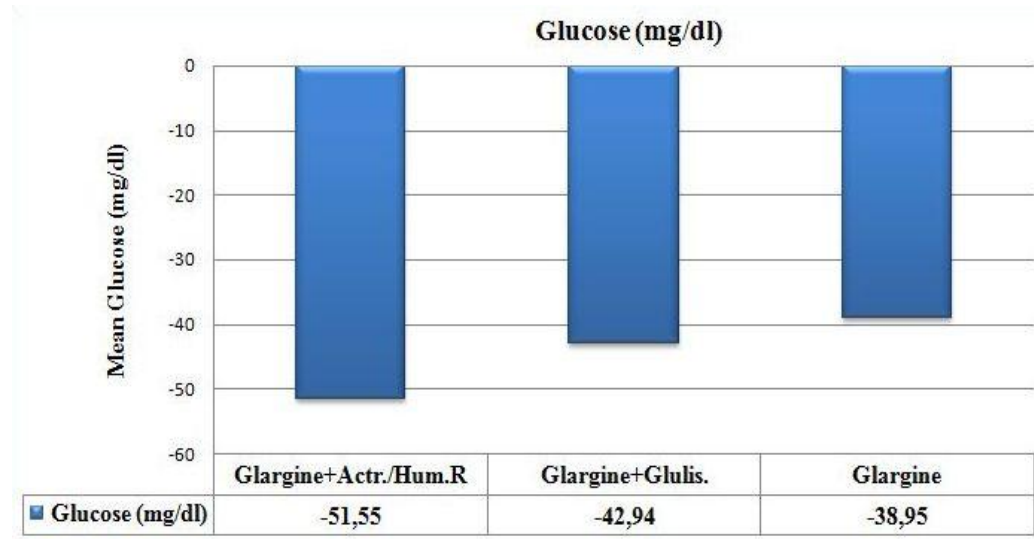
Πίνακα 59: Οι μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις των μειώσεων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c και του πρωινού σακχάρου, με την προσθήκη του φαρμάκου Glargine

Μειώσεις με την προσθήκη του φαρμάκου Glargine									
Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔									
	Glargine+ Actr./Hum.R (N=20)			Glargine+Glulis. (N=16)			Glargine (N=20)		
	Mean	SD	p value	Mean	SD	p value	Mean	SD	p value
HbA1c (%)	1.47	1.12	<0.001	1.75	1.64	0.001	1.08	0.71	0.003
Glucose (mg/dl)	51.55	67.42	0.004	42.94	57.41	0.005	38.95	46.84	0.009

Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔



Γράφημα 16: Οι μέσοι όροι της μείωσης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης



Γράφημα 17: Οι μέσοι όροι της μείωσης του πρωινού σάκχαρου

Οι Πίνακες 60, 61 και 62 παρουσιάζουν την κατάσταση των ασθενών ως προς το κάπνισμα πριν και μετά την προσθήκη του glargine στις τρεις κατηγορίες ασθενών (Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul και Glarg). Διαπιστώνεται ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς το κάπνισμα πριν και μετά την προσθήκη του glargine.

Πίνακας 60: Κατάσταση των ασθενών ως προς το κάπνισμα πριν και μετά την προσθήκη του glargine στην κατηγορία ασθενών Glarg+Actrap/HumR (N=20)

		Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glargine+Actr./Hum.R (N=20)				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
		N	%	N	%	
Κατάσταση ως προς το κάπνισμα	Ποτέ καπνιστής	7	35	7	35	1.000
	Πρώην καπνιστής	6	30	6	30	
	Ενεργός καπνιστής	7	35	7	35	
Pearson Chi-Square						

Πίνακας 61: Κατάσταση των ασθενών ως προς το κάπνισμα πριν και μετά την προσθήκη του glargine στην κατηγορία ασθενών Glarg+Glul (N=16)

		Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glargine+Glulis. (N=16)				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
		N	%	N	%	
Κατάσταση ως προς το κάπνισμα	Ποτέ καπνιστής	11	68.75	11	68.75	0.992
	Πρώην καπνιστής	3	18.75	3	18.75	
	Ενεργός καπνιστής	2	12.50	2	12.50	
Pearson Chi-Square						

Πίνακας 62: Κατάσταση των ασθενών ως προς το κάπνισμα πριν και μετά την προσθήκη του glargine στην κατηγορία ασθενών Glarg (N=20)

		Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glargine (N=20)				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
		N	%	N	%	
Κατάσταση ως προς το κάπνισμα	Ποτέ καπνιστής	3	15	3	15	1.000
	Πρώην καπνιστής	5	25	5	25	
	Ενεργός καπνιστής	12	60	12	60	
Pearson Chi-Square						

Οι Πίνακες 63, 64 και 65 παρουσιάζουν τον ολικό αριθμό υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του glargine στις τρεις κατηγορίες ασθενών (Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul και Glarg). Διαπιστώνεται ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τον ολικό αριθμό υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

Πίνακας63 : Ολικός αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του glargine στην κατηγορία ασθενών Glarg+Actrap/HumR (N=20)

		Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glargine+Actr./Hum.R (N=20)				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων		N	%	N	%	
Ολικός αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες	0	18	90	20	100	0.349
	1	1	5	0	0	
	2	1	5	0	0	
Pearson Chi-Square						

Πίνακας64 : Ολικός αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του glargine στην κατηγορία ασθενών στην κατηγορία Glarg+Glul (N=16)

		Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glargine+Glulis. (N=16)				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων		N	%	N	%	
Ολικός αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες	0	14	87.50	15	93.75	0.386
	1	0	0	1	6.25	
	2	1	6.25	0	0	
	3	1	6.25	0	0	
Pearson Chi-Square						

Πίνακας65: Ολικός αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του glargine στην κατηγορία ασθενών Glarg (N=20)

		Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glargine (N=20)				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων		N	%	N	%	
Ολικός αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες	0	17	85	18	90	0.501
	1	1	5	2	10	
	2	1	5	0	0	
	3	1	5	0	0	
Pearson Chi-Square						

Οι Πίνακες 66, 67 και 68 παρουσιάζουν τον αριθμό των νυχτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του glargine στις τρεις κατηγορίες ασθενών (Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul και Glarg).

Διαπιστώνεται ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τον αριθμό των νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

Πίνακας 66: Αριθμός νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του glargine στην κατηγορία ασθενών Glarg+Actrap/HumR (N=20)

	Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων	Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glargine+Actr./Hum.R (N=20)				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
		N	%	N	%	
Αριθμός νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες	0	20	100	20	100	N/A-
Pearson Chi-Square						

Πίνακας 67: Αριθμός νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του glargine στην κατηγορία ασθενών στην κατηγορία Glarg+Glul (N=16)

	Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων	Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glargine+Glulis. (N=16)				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
		N	%	N	%	
Αριθμός νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες	0	15	93.75	16	100	0.310
	1	1	6.25	0	0	
Pearson Chi-Square						

Πίνακας 68: Αριθμός νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του glargine στην κατηγορία ασθενών στην κατηγορία Glarg (N=20)

	Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων	Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glargine (N=20)				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
		N	%	N	%	
Αριθμός νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες	0	19	95	20	100	0.311
	1	1	5	0	0	
Pearson Chi-Square						

Οι Πίνακες 69, 70 και 71 παρουσιάζουν τον αριθμό των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του glargine. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στον αριθμό των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία στις τρεις κατηγορίες (Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul και Glarg).

Πίνακας 69: Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του glargine στην κατηγορία ασθενών Glarg+Actrap/HumR (N=20)

		Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glargine+Actr./Hum.R (N=20)				<i>p-value</i>
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων		N	%	N	%	
Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες	0	20	100	20	100	N/A
Pearson Chi-Square						

Πίνακας 70: Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του glargine στην κατηγορία ασθενών Glarg+Glul (N=16)

		Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glargine+Glulis. (N=16)				<i>p-value</i>
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων		N	%	N	%	
Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες	0	16	100	16	100	N/A
Pearson Chi-Square						

Πίνακας 71: Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του glargine στην κατηγορία ασθενών στην κατηγορία (N=20)

		Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇨ Glargine (N=20)				p-value
		Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή		
Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων		N	%	N	%	
Αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία τους τελευταίους τρεις μήνες	0	19	95	20	100	0.311
	1	1	5	0	0	
Pearson Chi-Square						

Οι Πίνακες 72, 73, 74 παρουσιάζουν το συνολικό κόστος των φαρμάκων/ τρίμηνο και το κόστος των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία/ τρίμηνο πριν και μετά την προσθήκη του glargine. Το σταθερό κόστος περιλάμβανε το κόστος 200 ταινιών/δίμηνο (€8.04) για ανάλυση σακχάρου αίματος και βελόνες lancet 30G for Glycaemic Self-test (€1.08)/δίμηνο, Needles for insulin Pen 31Gx8mm (€4.32/100), κόστος αναλύσεων αίματος και επισκέψεων στους γιατρούς. Στις τρεις κατηγορίες ήταν το ίδιο πριν και μετά την προσθήκη του glargine γι' αυτό δεν συμπεριλήφθηκε. Το κόστος νοσηλείας του υπογλυκαιμικού επεισοδίου υπολογίστηκε και ήταν κατά μέσο όρο €522.45/ημέρα νοσηλείας στο νοσοκομείο.

Πίνακας 72: Το συνολικό κόστος φαρμάκων / τρίμηνο και το κόστος των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία / τρίμηνο πριν και μετά την αλλαγή στην κατηγορία Glargine+Actr./Hum.R (N=20)

	Glargine+Actr./Hum.R (N=20)			
	Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή	
	Mean	SD	Mean	SD
Κόστος φαρμάκων/Τρίμηνο	69.03	24.69	145.20	58.15
Κόστος υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία/Τρίμηνο	0.00	0.00	0.00	0.00
Ολικό κόστος/Τρίμηνο	69.03	24.69	145.20	58.15
Ολικό κόστος/Χρόνο	276.10	98.76	580.79	232.59

Πίνακας 73: Το συνολικό κόστος φαρμάκων/ τρίμηνο και το κόστος των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία/ τρίμηνο πριν και μετά την αλλαγή στην κατηγορία Glargine+Glulis. (N=16)

	Glargine+Glulis. (N=16)			
	Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή	
	Mean	SD	Mean	SD
Κόστος φαρμάκων / Τρίμηνο	73.10	31.08	148.28	62.82
Κόστος υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία/ Τρίμηνο	0.00	0.00	0.00	0.00
Ολικό κόστος / Τρίμηνο	73.10	31.08	148.28	62.82
Ολικό κόστος / Χρόνο	292.40	124.33	593.12	251.27

Πίνακας 74: Το συνολικό κόστος φαρμάκων/ τρίμηνο και το κόστος των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία/ τρίμηνο πριν και μετά την αλλαγή στην κατηγορία Glargine (N=20)

	Glargine (N=20)			
	Πριν την αλλαγή		Μετά την αλλαγή	
	Mean	SD	Mean	SD
Κόστος φαρμάκων/Τρίμηνο	34.61	10.64	80.47	26.21
Κόστος υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία/Τρίμηνο	26.12	116.82	0.00	0.00
Ολικό κόστος/Τρίμηνο	60.74	119.28	80.47	26.21
Ολικό κόστος/Χρόνο	242.94	477.14	321.86	104.86

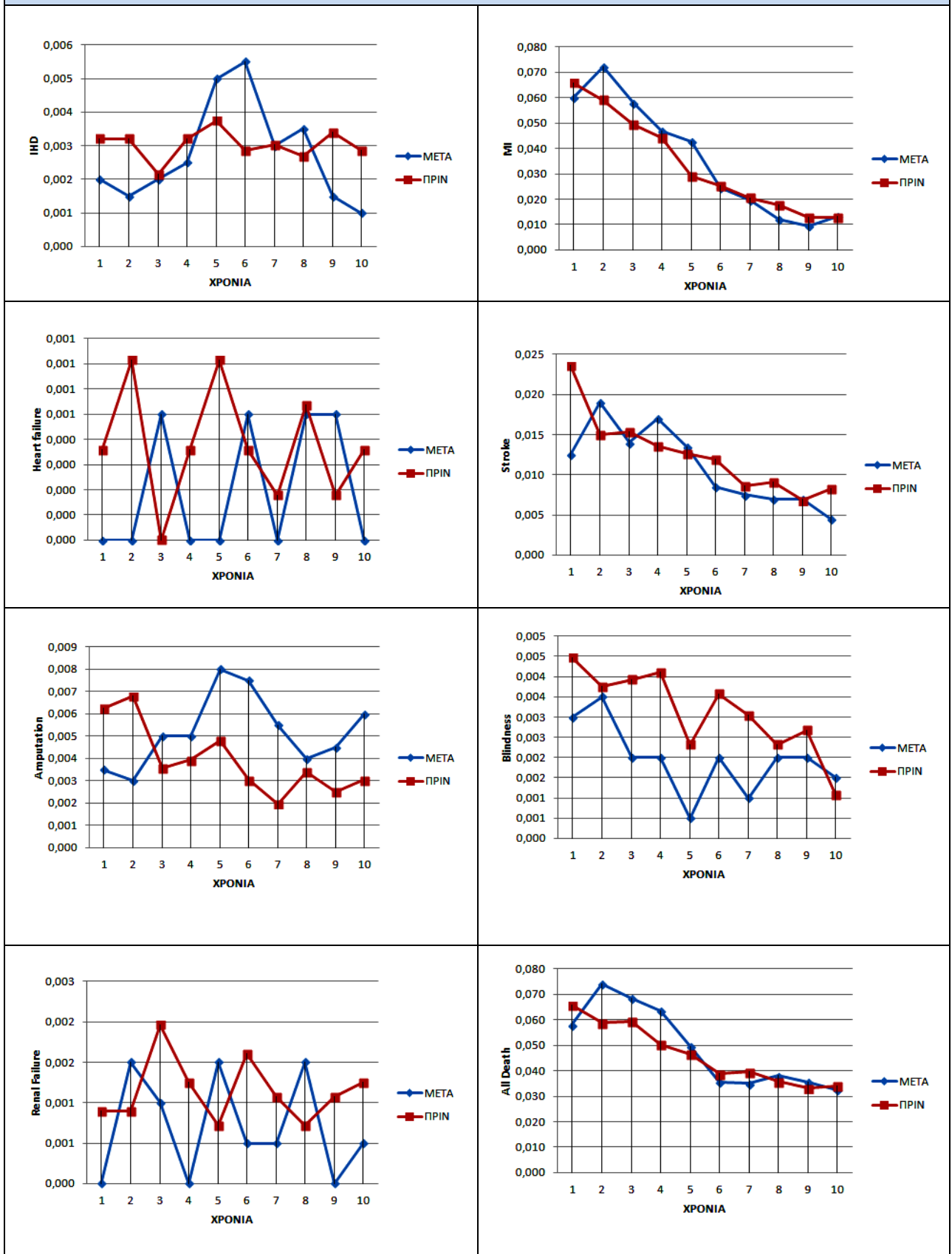
Ο Πίνακας 75 παρουσιάζει τα αποτελέσματα μετά τη χρήση του μοντέλου προσομοίωσης UKPDS Outcomes Model του University of Oxford πριν και μετά την προσθήκη του Glargine στις τρεις κατηγορίες (Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul και Glarg). Παρουσιάζει το προσδόκιμο ζωής, τα ολικά ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής (QALYs) και το ολικό κόστος των επιπλοκών με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% confidence intervals). Η κατηγορία Glarg παρουσίασε το καλύτερο προσδόκιμο ζωής 10.4 χρόνια. Οι κατηγορίες Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul είχαν 7.8 ολικά ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής (QALYs). Η κατηγορία Glarg+Actrap/HumR είχε το ψηλότερο ολικό κόστος επιπλοκών (€48980.29)

Πίνακας 29: Προσδόκιμο ζωής, ολικά ποιοτικά σταθμισμένα χρόνια ζωής QALY, ολικό κόστος επιπλοκών πριν και μετά την προσθήκη του *glargine* στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul

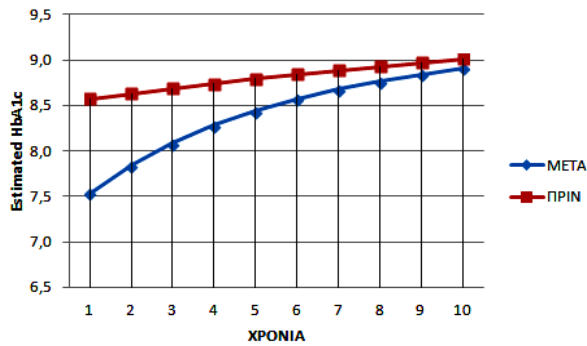
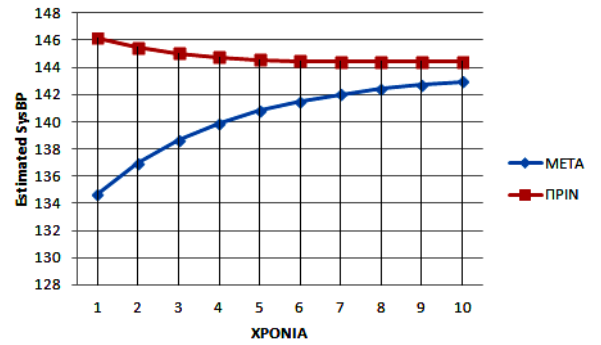
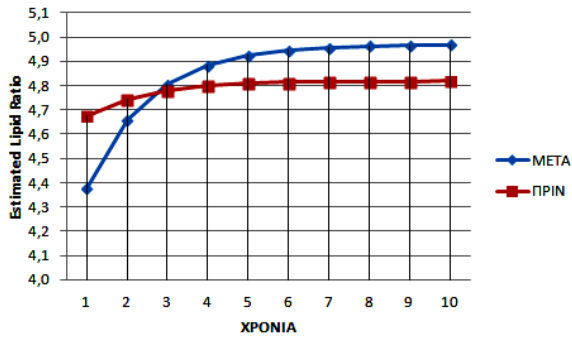
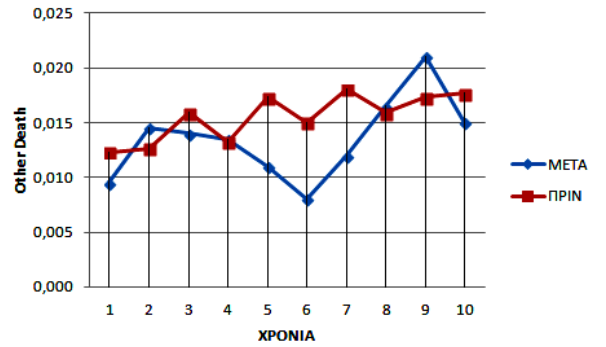
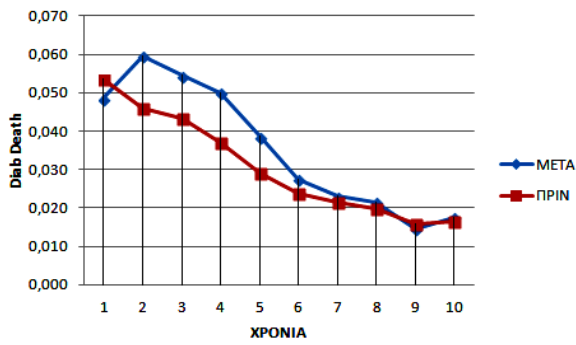
	N	Life expectancy	95% CI		Total QALYs	95% CI		Total cost of complications	95% CI	
			Lower	Upper		Lower	Upper		Lower	Upper
Πριν την αλλαγή										
Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul	56	9.6	8.4	10.8	7.2	6.4	8.0	35836.52	24934.74	46738.30
Μετά την αλλαγή										
Glarg+Actrap/Hum.R	20	9.1	8.0	10.3	6.9	6.1	7.7	48980.29	35432.47	62528.12
Glarg+ Glul	16	10.3	9.0	11.7	7.8	6.8	8.7	18806.26	13523.32	24089.21
Glarg	20	10.4	9.1	11.7	7.8	6.9	8.7	34937.38	18840.80	51033.97
Glarg = Insulin Glargine, Isoph = Insulin Isophane, Actrap/Hum.R = Insulin Actrapid/Humulin R, Glulis = Insulin Glulisine, Iso 70%+Neu 30% = Insuline Iso 70% & Neu 30% (Mixtard)										

Τα Διαγράμματα 6α, 6β, 7α, 7β, 8α, 8β παρουσιάζουν το ποσοστό εκδήλωσης (event rate) για κάθε έτος προσομοίωσης για τα πρώτα 10 χρόνια για ισχαιμική καρδιοπάθεια (IHD), έμφραγμα μυοκαρδίου (MI), χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (Chronic heart failure), ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (stroke), ακρωτηριασμό (amputation), τύφλωσης στο ένα μάτι (blind in one eye), νεφρικής ανεπάρκειας (renal failure), θάνατος ανεξάρτητου αιτιολογίας (All death), θάνατος σχετιζόμενος με το διαβήτη (diab death), θάνατος άλλης αιτιολογίας εκτός του διαβήτη (other death), εκτίμηση για lipid ratio (mmol/l), SysBP, και HbA1c. Το μοντέλο προέβλεπε αρχικά μικρότερο ποσοστό εκδήλωσης MI και θανάτου σχετιζόμενου με το διαβήτη για το Glarg+Actrap/HumR έναντι του Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul για το πρώτο εξάμηνο προσομοίωσης και μετά μεγαλύτερο ποσοστό εκδήλωσης για τα επόμενα 5.5 χρόνια προσομοίωσης. Αντίθετα όμως το Glarg+Glul είχε μικροτερο ποσοστό εκδήλωσης MI για τα πρώτα 4.5 χρόνια προσομοίωσης έναντι του Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul. Για το Glarg το μοντέλο προέβλεπε μικρότερο ποσοστό εκδήλωσης MI, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και τύφλωσης στο ένα μάτι για τα πρώτα 5, 6 και 7.5 χρόνια προσομοίωσης αντίστοιχα. Επίσης προέβλεπε για το Glarg μικρότερο ποσοστό εκδήλωσης θανάτου σχετιζόμενου με το διαβήτη για τα πρώτα 6 χρόνια προσομοίωσης έναντι του Iso70%-Neu30%+ Actrap/HumR/Glul.

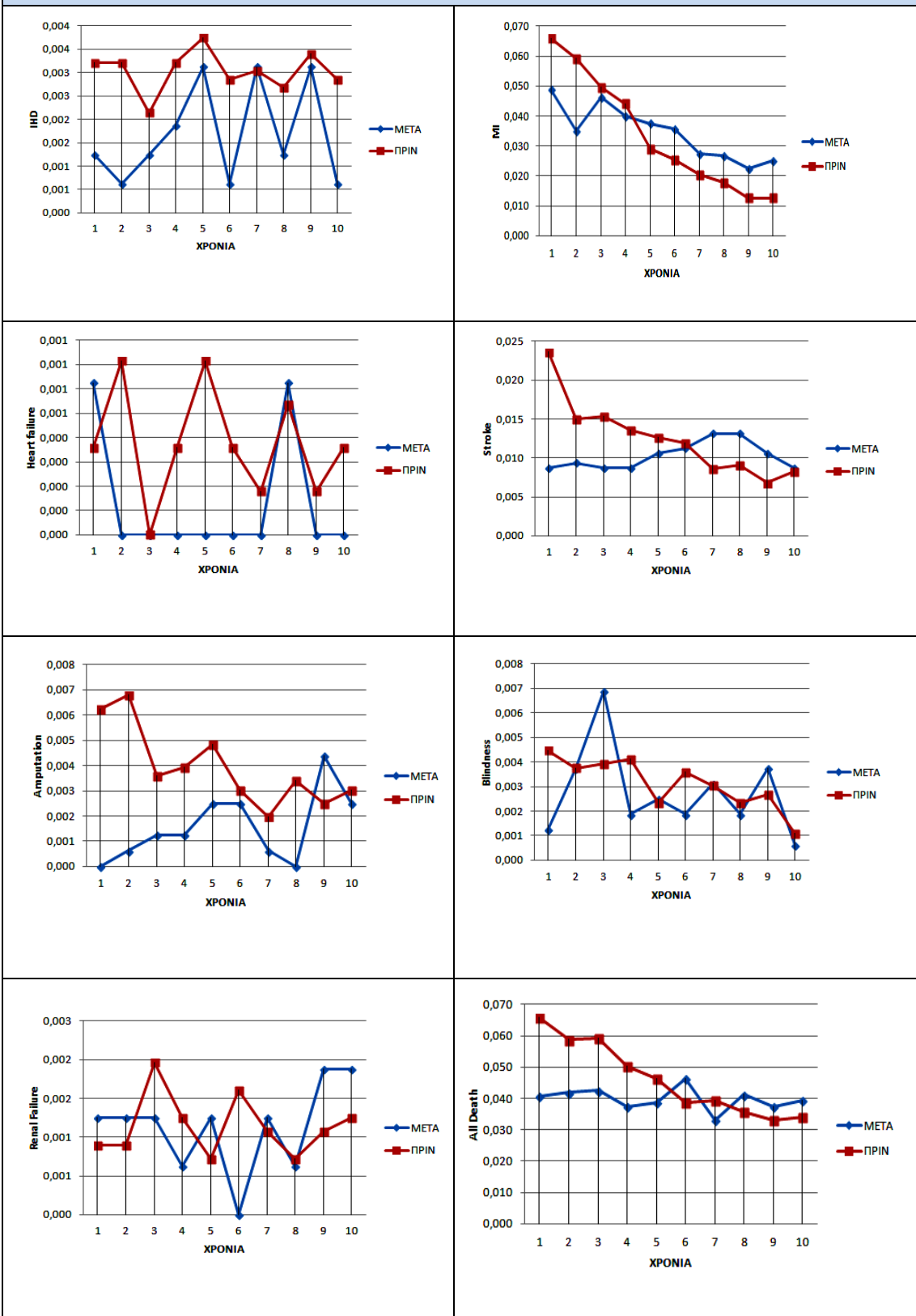
Διαγράμματα βα: Το ποσοστό εκδήλωσης/έτος προσομοίωσης για Glargine+Actr./Hum.R (N=20)



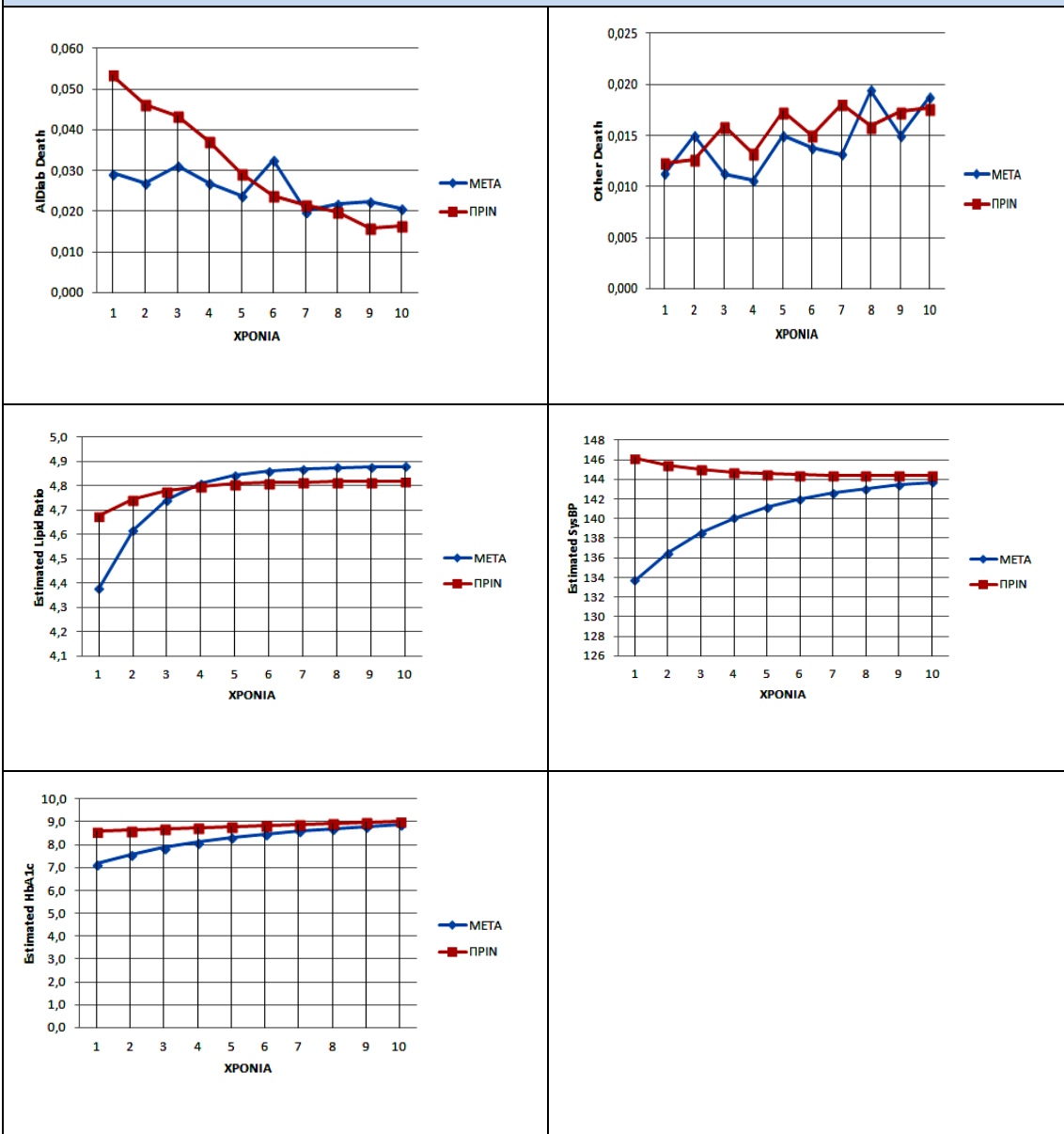
Διαγράμματα ββ: Το ποσοστό εκδήλωσης/έτος προσομοίωσης για Glargine+Actr./Hum.R (N=20)



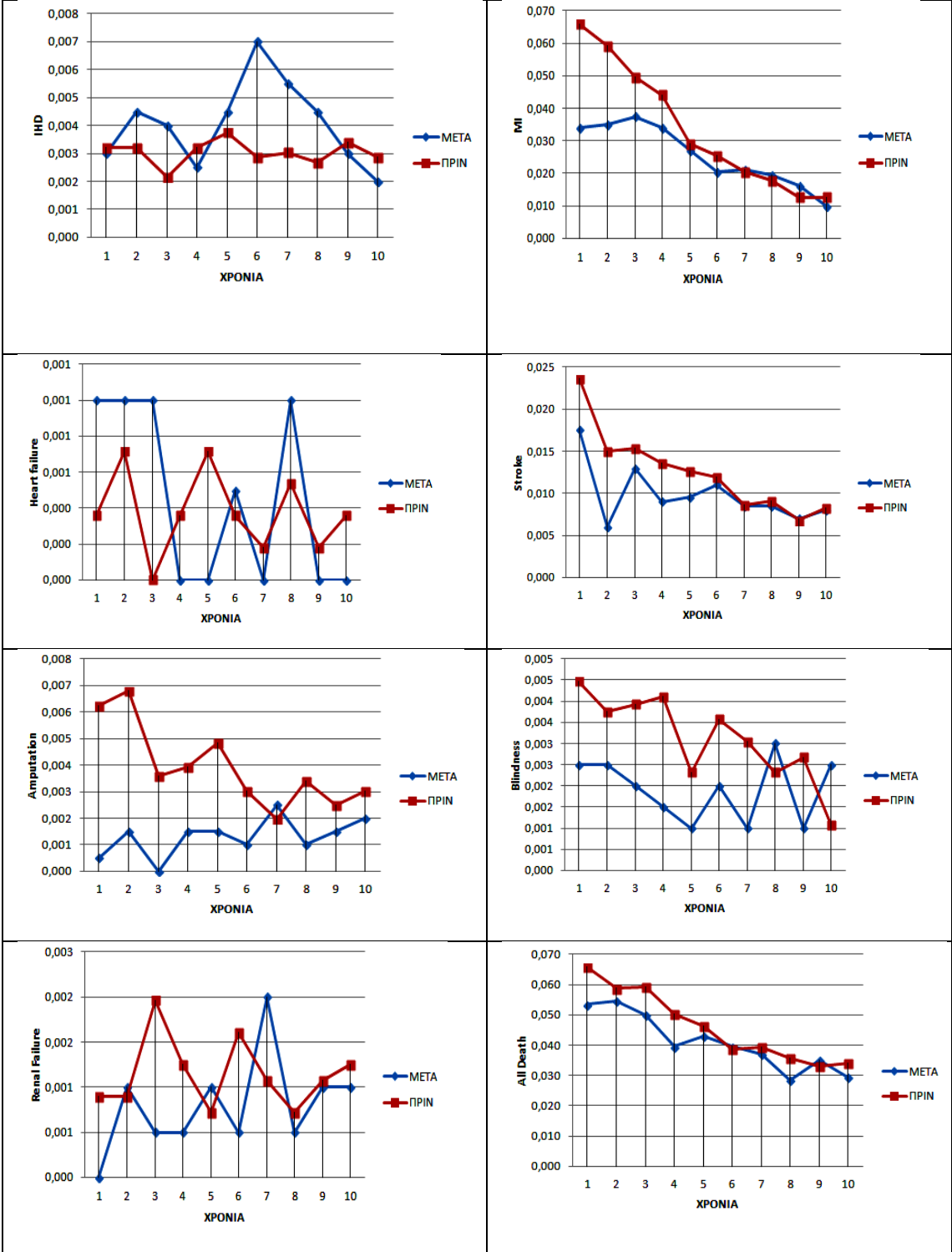
Διαγράμματα 7α: Το ποσοστό εκδήλωσης/έτος προσομοίωσης για Glarg+Glul (N=16)



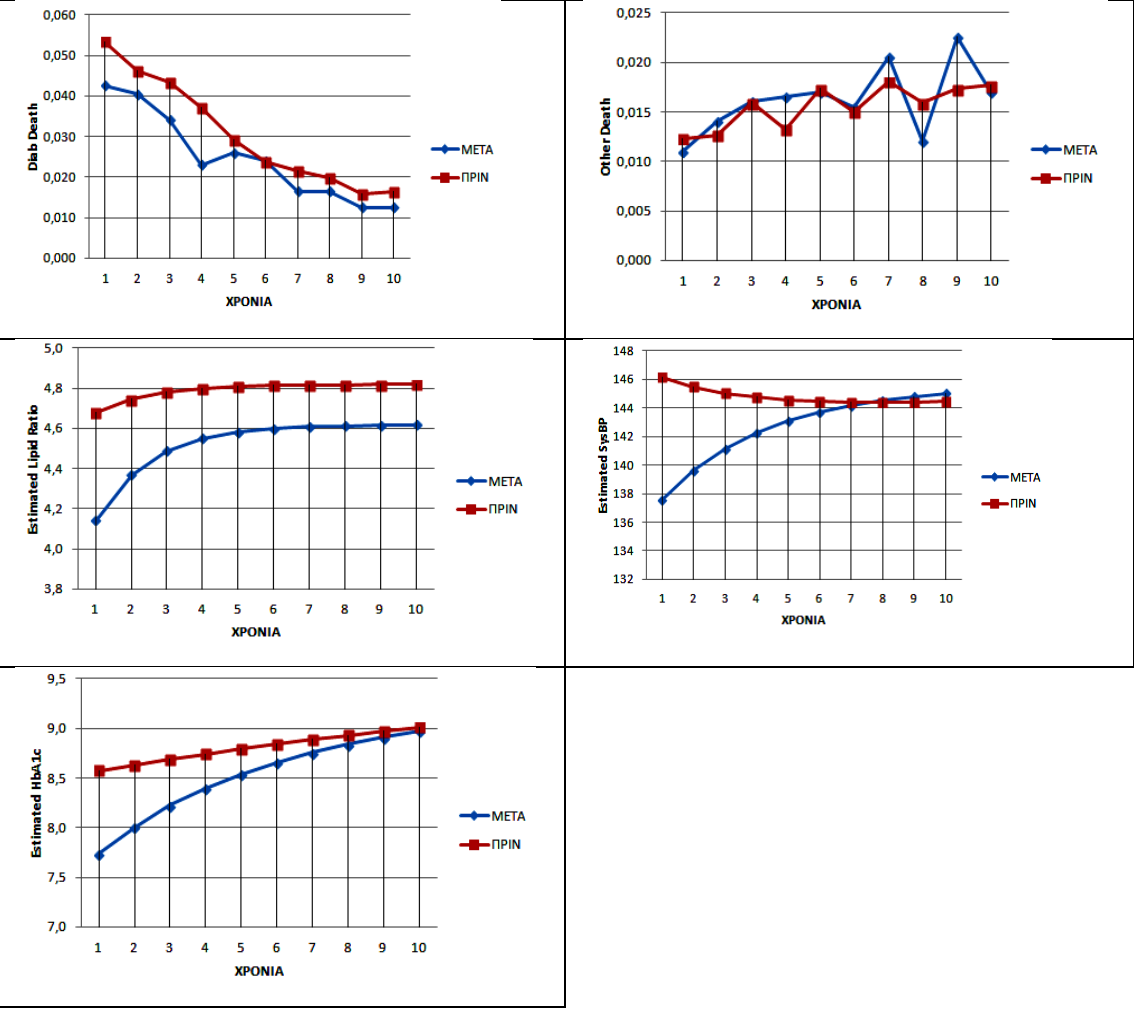
Διαγράμματα 7β: Το ποσοστό εκδήλωσης/έτος προσομοίωσης για Glarg+Glul (N=16)



Διαγράμματα 8α: Το ποσοστό εκδήλωσης/έτος προσομοίωσης για Glarg (N=20)



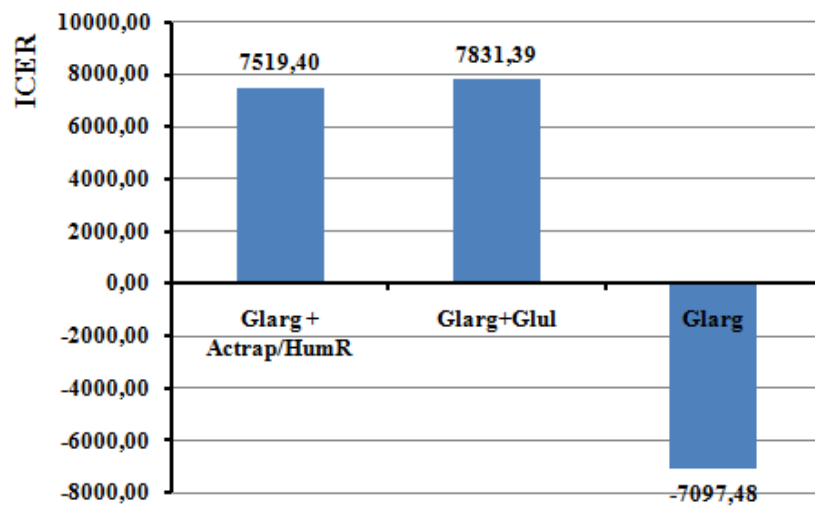
Διαγράμματα 8β: Το ποσοστό εκδήλωσης/έτος προσομοίωσης για Glarg (N=20)



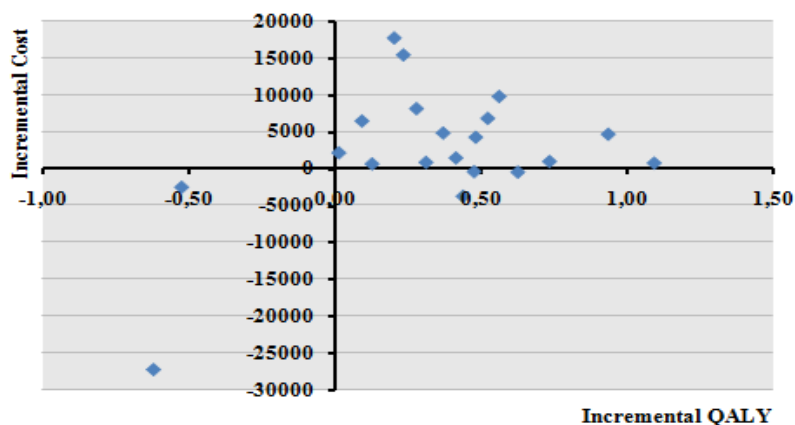
4.2.4 Οριακός ή επιπρόσθετος λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio - ICER)

Στα παρακάτω σχήματα δίνονται τα διαγράμματα διασποράς των Incremental Cost και Incremental QALY για τις τρεις κατηγορίες ασθενών Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul και Glarg (Γραφήματα 19, 20, 21). Το ICER για τις τρεις κατηγορίες ασθενών Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul και Glarg ήταν €7519.40/QALY, €7831.39/QALY και €-7097.48/QALY αντίστοιχα (Γράφημα 18). Δηλαδή η οικονομική αξιολόγηση σε όρους κόστους- αποτελεσματικότητας έδειξε ότι ήταν οικονομικά αποτελεσματικές και οι τρεις κατηγορίες ασθενών Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul και Glarg. Και οι τρεις κατηγορίες είχαν ICER πολύ κάτω από τα θεωρητικά αποδεκτά όρια του NICE που φαίνεται να βασίζονται σε ICER κάτω από το £20000/QALY.¹⁶³

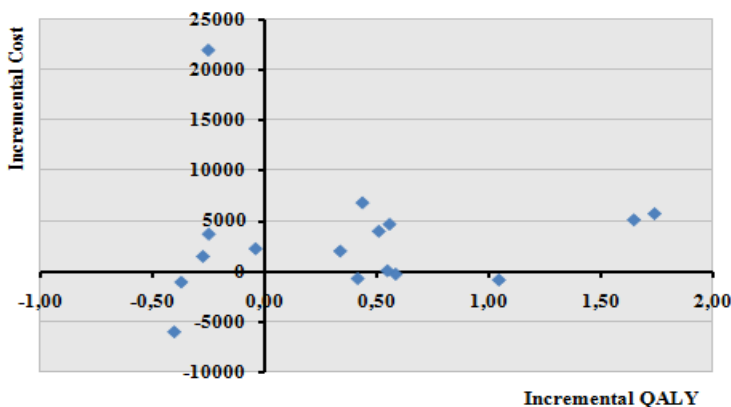
Το συμπέρασμα είναι ότι καλύτερο θεραπευτικό σχήμα ινσουλίνης για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2 που προκύπτει μετά την οικονομική αξιολόγηση της ινσουλίνης glargine (μακράς δράσης ινσουλίνης) ως αντικατάσταση μιας ενδιάμεσου δράσης ινσουλίνης, διαφασικής ισοφανικής ινσουλίνης 30/70, στα πλαίσια του Συστήματος Υγείας της Κύπρου, ήταν το θεραπευτικό σχήμα Glargine με ICER ίσο με €-7097.48/QALY.



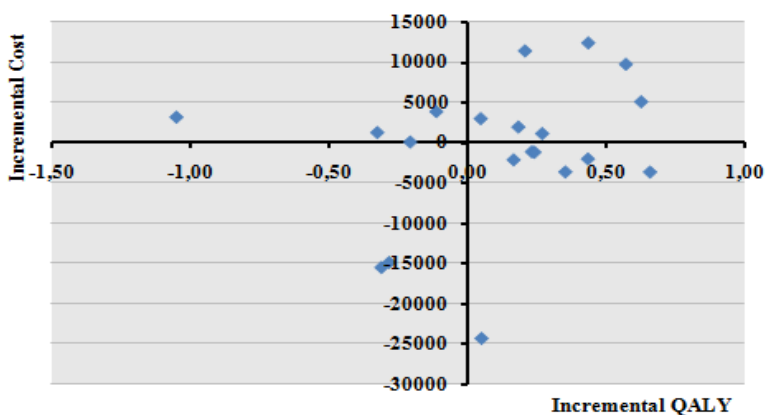
Γράφημα 18: Το ICER για τις κατηγορίες Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul, Glarg



Γράφημα 19: Πλάνο κόστους – αποτελεσματικότητα - ICER για Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glargine+Actr./Hum.R (N=20)



Γράφημα 20: Πλάνο κόστους – αποτελεσματικότητα - ICER για Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glargine+Glulis. (N=16)



Γράφημα 21: Πλάνο κόστους – αποτελεσματικότητα - ICER για Iso70%-Neu30%+Actrap/HumR/Glul ⇔ Glargine (N=20)

5. Συζήτηση – Εισηγήσεις -Συμπεράσματα

5.1 Συζήτηση

5.1.1 Δυνατότητες και περιορισμοί της έρευνας

Για να διαπιστωθεί αν τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ήταν σχετικά με τον πληθυσμό των ασθενών με ΣΔ2, ήταν αναγκαίο να εξεταστεί αν το δείγμα της μελέτης ήταν αντιπροσωπευτικό. Τα χαρακτηριστικά του δείγματος της έρευνας δείχνουν ότι οι διαφορετικοί τύποι των ασθενών με ΣΔ2 αντιπροσωπεύονταν στο δείγμα (ηλικία, φύλο, διάρκεια σε έτη από τη διάγνωση του διαβήτη, βάρος, ύψος, παχυσαρκία (ΔΜΣ)). Έγινε τυχαιοποιημένη συλλογή δεδομένων από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών που είχαν οι δυο γιατροί κατά τη διάρκεια του 2013. Στο δείγμα όπως αναμενόταν υπήρχε μια υπο-εκπροσώπηση στις ηλικίες κάτω των 50 χρόνων που αυτό αντικατοπτρίζει την επιδημιολογία της ασθένειας.^{13,15}

Περιγράφηκαν οι παράγοντες κινδύνου κατά τη διάγνωση του ΣΔ2 όπως η κατάσταση ως προς το κάπνισμα και η ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής και περιφερικής αγγειακής νόσου. Έγινε περιγραφή του δείγματος τόσο κατά τη διάγνωση, όσο και κατά τη χρονική στιγμή τριών μηνών πριν και τριών μηνών μετά την αλλαγή του φαρμάκου. Το δείγμα εξετάστηκε σε σχέση με διάφορους παράγοντες κινδύνου του ΣΔ2 όπως το βάρος, την αρτηριακή πίεση, τη διαταραχή των λιπιδίων, πρωινό σάκχαρο, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c και την κατάσταση σε σχέση με το κάπνισμα.

Διερευνήθηκε ο χρόνος σε χρόνια από την πρώτη διάγνωση της ύπαρξης επτά επιπλοκών που σχετίζονται με το διαβήτη τύπου 2 κατά τη χρονική στιγμή της αλλαγής του φαρμάκου (ισχαιμικής καρδιοπάθειας, χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, ακρωτηριασμό, τύφλωσης στο ένα μάτι, νεφρικής ανεπάρκειας, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου)

Ήταν αντιπροσωπευτικό το δείγμα της έρευνας σε σχέση με τους πιθανούς συνδυασμούς των υπό εξέταση φαρμάκων. Φάνηκε ότι υπήρχε μη εκπροσώπηση των ασθενών που έλαβαν μόνο glargine μετά την προσθήκη της ινσουλίνης glargine ως αντικατάσταση μιας ενδιάμεσου δράσης ινσουλίνης (ισοφανικής ινσουλίνης NPH). Έτσι έγινε σύγκριση μόνο της Glarg+Actrap/HumR και Glarg+Glul. Αυτό συνδέεται με το γεγονός ότι έγινε τυχαιοποιημένη συλλογή δεδομένων από τους ιατρικούς

φακέλους των ασθενών και ότι δεν υπήρχε μεροληψία από πλευράς των γιατρών σε σχέση με τα αποτελέσματα της έρευνας.

Επιπλέον, ένας άλλος περιορισμός της μελέτης είναι ότι μια διαχρονική σχεδίαση, η οποία διερευνά κατά τη διάρκεια μιας πιο μεγάλης χρονικής περιόδου με τη βοήθεια μιας σειράς παρατηρήσεων των συμμετεχόντων στη μελέτη, θα ήταν πιο κατάλληλη για το σκοπό της μελέτης αυτής και της εξαγωγής πιο αξιόπιστων αποτελεσμάτων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτή είναι η πρώτη μελέτη τέτοιου είδους στην Κύπρο. Αυτό σημαίνει ότι η συζήτηση έπρεπε να βασιστεί σε μελέτες που έγιναν σε άλλες χώρες. Η σύγκριση αυτή θα πρέπει να εξεταστεί με προσοχή, λόγω των διαφορετικών συστημάτων υγείας και των διαφορετικών συνταγογραφικών συνηθειών των γιατρών. Παρόλα αυτά η μελέτη αυτή ανοίγει την οδό για περαιτέρω έρευνα και για έναρξη συγκριτικών μελετών οικονομικής αξιολόγησης στον ΣΔ2 στην Κύπρο.

Η χρονική στιγμή της χορήγησης της ινσουλίνης glargine μπορεί να επηρεάσει πραγματικά την αποτελεσματικότητά της.^{125,165-7} Η μελέτη αυτή δεν εξέτασε την επίδραση της χρονικής στιγμής της χορήγησης της glargine στο αποτέλεσμα, γιατί όλοι οι ασθενείς λάμβαναν την glargine το βράδυ πριν τον ύπνο.

5.1.2 Το sitagliptin ως προσθήκη στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν metformin και σουλφοηλουρία

Ο πρώτος γενικός σκοπός της μελέτης ήταν η οικονομική αξιολόγηση σε όρους κόστους- αποτελεσματικότητας του sitagliptin ως προσθήκη στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν δυγουανίδιο (metformin) και σουλφοηλουρία (glibenclamide ή glimepiride). Αυτό το τμήμα του κεφαλαίου ασχολείται με τα ευρήματα που αφορούν την επίτευξη του σκοπού αυτού.

Η οικονομική αξιολόγηση σε όρους κόστους- αποτελεσματικότητας έδειξε ότι ήταν οικονομικά αποτελεσματικές σε σχέση με το MET+SUL, οι κατηγορίες θεραπευτικών σχημάτων με SIT+MET και SIT+MET+SUL. Αυτές οι δυο κατηγορίες είχαν ICER κάτω από τα θεωρητικά αποδεκτά όρια του NICE.¹⁶³ Το σημείο που προσθέτει αυτή η έρευνα είναι ότι είναι η πρώτη φορά που καταδεικνύεται ότι η θεραπεία με SIT+MET+SUL είχε πιο ευνοϊκή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με την θεραπεία με SIT+MET. Η κατηγορία SIT+SUL δεν ήταν οικονομικά αποτελεσματική σε σχέση με το MET+SUL. Μια πρόσφατη έρευνα σε έξι ευρωπαϊκές χώρες έδειξε επίσης ότι η προσθήκη sitagliptin είχε καλύτερη

εξοικονόμηση κόστους και πιο ευνοϊκή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με την προσθήκη σουλφονυλουρίας, σε ασθενείς με ΣΔ2 που δεν ρυθμιζόνταν με metformin.¹⁰⁹

Η κατηγορία των ασθενών που λάμβαναν SIT+MET+SUL είχαν τη μεγαλύτερη μείωση στο πρωινό σάκχαρο και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c. Η κατηγορία των ασθενών που λάμβαναν SIT+MET είχαν τη μεγαλύτερη μείωση στη συστολική αρτηριακή πίεση ενώ όσοι λάμβαναν SIT+SUL στη διαστολική αρτηριακή πίεση. Και οι τρεις κατηγορίες (SIT+SUL, SIT+MET και SIT+MET+SUL) είχαν μείωση του πρωινού σακχάρου και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c σε σχέση με το MET+SUL. Τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με άλλες μελέτες.^{107,110-3}

Άλλες μελέτες έχουν καταγράψει απώλεια βάρους μετά από την προσθήκη SIT σε σχέση με την SUL¹¹⁰ ή μέτρια αύξηση του βάρους των ασθενών σε σύγκριση με placebo.¹¹¹ Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δεν έδειξαν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την αύξηση ή απώλεια βάρους μετά την προσθήκη του SIT.

Ο ολικός αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες πριν και μετά την προσθήκη του SIT διέφερε μόνο στην κατηγορία SIT+MET ($p<0.001$). Το 52.5% των ασθενών πριν αλλάξουν θεραπεία και λάβουν SIT+MET είχαν τουλάχιστο ένα υπογλυκαιμικό επεισόδιο τους τελευταίους τρεις μήνες. Μετά που έλαβαν SIT+MET κανένας εκ των 40 ασθενών δεν είχε υπογλυκαιμικό επεισόδιο για τρεις μήνες. Ο αριθμός των νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων τους τελευταίους τρεις μήνες διέφερε μόνο στην κατηγορία SIT+MET ($p=0.001$). Το 32.5% των ασθενών πριν αλλάξουν θεραπεία και λάβουν SIT+MET είχαν τουλάχιστο ένα υπογλυκαιμικό επεισόδιο τους τελευταίους τρεις μήνες. Μετά που έλαβαν SIT+MET κανένας εκ των 40 ασθενών δεν είχαν υπογλυκαιμικό επεισόδιο για τρεις μήνες. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις η μελέτη αυτή δεν έδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τον ολικό αριθμό υπογλυκαιμικών επεισοδίων, τον αριθμό των νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων και τον αριθμό των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία πριν και μετά την αλλαγή των θεραπευτικών σχημάτων. Μείωση της συχνότητας εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων καταγράφηκε και σε άλλες έρευνες.^{110,112} Η κατηγορία SIT+MET παρουσίασε τα καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά το προσδόκιμο ζωής και τα ολικά ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής. Είχε όμως το πιο μεγάλο ολικό κόστος επιπλοκών.

Το καλύτερο (από του στόματος) θεραπευτικό σχήμα για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2 που προκύπτει μετά την οικονομική αξιολόγηση της σιταγλιπτίνης ως προσθήκη στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν δυγουανίδιο (metformin) και σουλφοηλουρία (glibenclamide ή glimepiride) στα πλαίσια του Συστήματος Υγείας της Κύπρου ήταν η SIT+MET+SUL με ICER ίσο με €-332928/QALY. Το σημείο που προσθέτει αυτή η έρευνα είναι ότι είναι η πρώτη φορά που καταδεικνύεται ότι η θεραπεία με SIT+MET+SUL είχε πιο ευνοϊκή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με την θεραπεία με SIT+MET.

5.1.3 Η ινσουλίνη glargine ως αντικατάσταση της ισοφανικής ινσουλίνης NPH

Ο δεύτερος γενικός σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η οικονομική αξιολόγηση σε όρους κόστους- αποτελεσματικότητας της ινσουλίνης glargine (μακράς δράσης ινσουλίνης) ως αντικατάσταση μιας ενδιάμεσου δράσης ινσουλίνης (ισοφανικής ινσουλίνης NPH). Λόγω μη εκπροσώπησης των ασθενών που έλαβαν μόνο glargine στο δείγμα μετά την προσθήκη της ινσουλίνης glargine, έγινε σύγκριση μόνο της Glarg+Actrap/HumR και Glarg+Glul.

Η οικονομική αξιολόγηση σε όρους κόστους- αποτελεσματικότητας έδειξε ότι ήταν οικονομικά αποτελεσματικές και οι δυο θεραπείες (Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul) έναντι της ενδιάμεσου δράσης ινσουλίνης, ισοφανικής ινσουλίνης NPH. Και οι δυο κατηγορίες είχαν ICER πολύ κάτω από τα θεωρητικά αποδεκτά όρια του NICE.¹⁶³ Έτσι η ινσουλίνη glargine (Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul) ως αντικατάσταση της NPH ήταν οικονομικά αποτελεσματική. Το αποτέλεσμα αυτό είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα άλλων επιστημονικών ερευνών.^{114,118,122,123,138,141}

Και οι δυο θεραπείες (Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul) κατέγραψαν μείωση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c και του πρωινού σακχάρου έναντι της ισοφανικής ινσουλίνης NPH. Η κατηγορία των ασθενών που λάμβαναν Glargine+Actr./Hum.R είχε τη μεγαλύτερη μείωση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c και στο πρωινό σάκχαρο. Είχε όμως το μεγαλύτερο ολικό κόστος επιπλοκών.

Άλλες έρευνες κατέγραψαν καλύτερο υπογλυκαιμικό έλεγχο με την ινσουλίνη Glargine,^{115,119,125} και σε άλλες παρόμοιο μεταξύ Glargine και NPH.^{121,130,139,140}

Η επίδραση στο σωματικό βάρος της ινσουλίνης glargine και της ινσουλίνης NPH φαίνεται να διαφέρει στις διάφορες έρευνες. Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής ήταν σύμφωνα με άλλες έρευνες που έδειξαν ότι δεν υπήρχε σημαντική αλλαγή στο βάρος των ασθενών.^{137,142,138} Σε άλλες έρευνες καταγράφηκε ότι η ινσουλίνη glargine προκαλεί μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους από ότι η ινσουλίνη NPH,¹³³ και σε άλλες ότι η ινσουλίνη glargine προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση του σωματικού βάρους σε σχέση με την ινσουλίνη NPH.^{136,139} Αντίθετα άλλες έρευνες κατέγραψαν μείωση του βάρους.¹³⁹

Η μελέτη αυτή δεν έδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τον ολικό αριθμό υπογλυκαιμικών επεισοδίων, τον αριθμό των νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων και τον αριθμό των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία πριν και μετά την αλλαγή των θεραπευτικών σχημάτων. Συγκρίσιμα ή χαμηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμιών καταγράφηκαν σε άλλες μελέτες.^{115,118-21,125,128-30,140}

Η κατηγορία Glarg+Glul παρουσίασε τα καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με το προσδόκιμο ζωής, τα ολικά ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής (QALYs) και το ολικό κόστος των επιπλοκών. Η μείωση των μακροχρόνιων επιπλοκών, μείωση της θνησιμότητας και των συναφών δαπανών αναφέρεται και σε άλλες έρευνες.¹¹⁵

Το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα ινσουλίνης για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2 που προκύπτει μετά την οικονομική αξιολόγηση της ινσουλίνης glargine ως αντικατάσταση μιας ενδιάμεσου δράσης ινσουλίνης, ισοφανικής ινσουλίνης NPH, στα πλαίσια του Συστήματος Υγείας της Κύπρου, ήταν το θεραπευτικό σχήμα Glarg +Glul με ICER ίσο με €-8242.18/QALY (έγινε σύγκριση μόνο της Glarg+Actrap/HumR και Glarg+Glul).

5.1.4 Η ινσουλίνη glargine ως αντικατάσταση της διφασικής ισοφανικής ινσουλίνης 30/70

Ο τρίτος γενικός σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η οικονομική αξιολόγηση σε όρους κόστους- αποτελεσματικότητας της ινσουλίνης glargine ως αντικατάσταση μιας ενδιάμεσου δράσης ινσουλίνης (διφασικής ισοφανικής ινσουλίνης 30/70).

Η οικονομική αξιολόγηση σε όρους κόστους- αποτελεσματικότητας έδειξε ότι ήταν οικονομικά αποτελεσματικές και οι τρεις κατηγορίες θεραπευτικών σχημάτων

(Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul και Glarg) σε σχέση με την ινσουλίνη 30/70. Πιο οικονομικά αποτελεσματική θεραπεία βρέθηκε η Glarg. Και οι τρεις κατηγορίες είχαν ICER πολύ κάτω από τα θεωρητικά αποδεκτά όρια του NICE.¹⁶³ Το αποτέλεσμα αυτό είναι στην ίδια γραμμή με τα αποτελέσματα άλλων μελετών.¹¹⁶

Και οι τρεις θεραπείες (Glarg+Actrap/HumR, Glarg+Glul, Glarg) κατέγραψαν μείωση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c και του πρωινού σακχάρου έναντι της ινσουλίνης 70/30. Η κατηγορία των ασθενών που λάμβαναν Glarg+Actrap/HumR είχε τη μεγαλύτερη μείωση στο πρωινό σάκχαρο, ενώ οι ασθενείς που λάμβαναν Glarg+Glul είχαν τη μεγαλύτερη μείωση τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c. Καλύτερος υπογλυκαιμικός έλεγχος καταγράφηκε και σε άλλες έρευνες.¹⁴²⁻⁵

Όπως τα αποτελέσματα μιας έρευνας στο Ηνωμένο Βασίλειο σε 345 ασθενείς με ΣΔ2,¹⁴² έτσι και η μελέτη αυτή δεν έδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την αύξηση ή απώλεια βάρους μετά την προσθήκη glargine.

Η μελέτη αυτή δεν έδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τον ολικό αριθμό υπογλυκαιμικών επεισοδίων, τον αριθμό των νυχτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων, τον αριθμό των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία πριν και μετά την αλλαγή των θεραπευτικών σχημάτων. Αντίθετα άλλες έρευνες κατέγραψαν χαμηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμιών μετά την προσθήκη glargine σε σχέση με την ινσουλίνη 70/30.¹⁴³⁻⁴

Το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα ινσουλίνης για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2 που προκύπτει μετά την οικονομική αξιολόγηση της ινσουλίνης glargine (μακράς δράσης ινσουλίνης) ως αντικατάσταση μιας ενδιάμεσου δράσης ινσουλίνης, διφασικής ισοφανικής ινσουλίνης 30/70, στα πλαίσια του Συστήματος Υγείας της Κύπρου, ήταν το θεραπευτικό σχήμα Glargine με ICER ίσο με €-7097.48/QALY.

5.1.5 Μοντέλα προσομοίωσης

Ο πρωταρχικός στόχος της διαχείρισης του διαβήτη είναι η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, προκειμένου να αποφευχθούν απειλητικές για τη ζωή του ασθενή μεταβολικές επιπλοκές και να μειωθούν οι κίνδυνοι της νοσηρότητας και θνησιμότητας που σχετίζεται με την ανάπτυξη μακροπρόθεσμων επιπλοκών του διαβήτη.

Τα μοντέλα προσομοίωσης σε υπολογιστή χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο τόσο στην προσομοίωση της εξέλιξης της νόσου του ΣΔ2, όσο και για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων των διαφόρων θεραπευτικών στρατηγικών. Η εκτίμηση της μελλοντικής παρουσίας των επιπλοκών που σχετίζονται με το διαβήτη στα διάφορα θεραπευτικά σχήματα είναι πολύ χρήσιμη για τους λειτουργούς υγείας στην καθημερινή ιατρική πρακτική καθώς και για την λήψη αποφάσεων πολιτικής.¹¹⁸

Με τη μελέτη των γραφικών παραστάσεων των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων σχετικά με το ποσοστό εκδήλωσης (event rate) για κάθε έτος προσομοίωσης (για τα πρώτα 10 χρόνια) για ισχαιμική καρδιοπάθεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ακρωτηριασμό, τύφλωσης στο ένα μάτι, νεφρικής ανεπάρκειας, θάνατος ανεξάρτητου αιτιολογίας, θάνατος σχετιζόμενος με το διαβήτη, θάνατος άλλης αιτιολογίας εκτός του διαβήτη, εκτίμηση για lipid ratio (mmol/l), SysBP, και HbA1c εξάγονται πάμπολλα συμπεράσματα χρήσιμα για τον ιατρό που ασχολείται με τον ΣΔ2. Τα συμπεράσματα αυτά που σχετίζονται με την κάθε υπό εξέταση θεραπεία θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πρακτική προς όφελος των διαβητικών ασθενών.

5.1.6 Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας

Αποτελέσματα των οικονομικών αναλύσεων άλλων χώρων δεν μπορεί να μεταφερθούν σε συνθήκες άλλης χώρας, λόγω του ότι υπάρχουν διαφορές στην θεραπευτική πρακτική και στο κόστος. Ωστόσο, οι αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν σε άλλες χώρες μπορούν να παρέχουν μια ένδειξη της σχέσης μεταξύ κόστους και των αποτελεσμάτων.¹⁷⁰

Η μελέτη έδειξε ότι το κόστος ενός φαρμακευτικού προϊόντος από μόνο του δεν μπορεί να αποτελέσει κριτήριο επιλογής για την εισαγωγή του ή όχι σε ένα Σύστημα Υγείας. Στην οικονομική αξιολόγηση της κάθε θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το κόστος των ανεπιθύμητων ενεργειών και των μελλοντικών επιπλοκών του ασθενή.

Οι αξιολογήσεις τεχνολογιών υγείας θα πρέπει να παρέχουν επαρκείς πληροφορίες έτσι ώστε να επιτρέπει σε ανεξάρτητους αναλυτές και τους φορείς χάραξης πολιτικής να αξιολογούν κριτικά την εγκυρότητα των εκτιμήσεων του κόστους και της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων που μελετήθηκαν.

Η ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας είναι ιδιαίτερα κατάλληλη για την αναγνώριση μεταξύ ενός συνόλου, των πιο οικονομικά αποδοτικών παρεμβάσεων που μπορεί να χρησιμοποιηθούν από φορείς λήψης αποφάσεων για τη βελτίωση της απόδοση των συστημάτων υγείας τους.¹⁷¹

5.2 Εισηγήσεις για μελλοντική έρευνα

Θα ήταν χρήσιμο οι μελλοντικές μελέτες να κατευθύνονται προς την εξέταση του κόστους, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλεια μακροπρόθεσμα, των θεραπευτικών σχημάτων που εξέτασε η έρευνα αυτή. Έτσι θα ξεφύγουμε από την σφαίρα του μοντέλου προσομοίωση και να γίνει ανάλυση μακροπρόθεσμων πραγματικών δεδομένων. Έτσι θα γίνει επαλήθευση ή μη των ευρημάτων της έρευνας αυτής. Θα είναι ενδιαφέρον να διαφανεί η δυνατότητα θεραπευτικών σχημάτων για πιο έντονο γλυκαιμικό έλεγχο, αν συσχετίζονται με μία σημαντική επιβράδυνση της εξέλιξης των επιπλοκών του ΣΔ2 και βελτιώνουν μακροπρόθεσμα τα ποσοστά επιβίωσης. Μια διαχρονική σχεδίαση έρευνας, η οποία διερευνά κατά τη διάρκεια μιας πιο μεγάλης χρονικής περιόδου με τη βοήθεια μιας σειράς παρατηρήσεων των συμμετεχόντων στη μελέτη, θα ήταν πιο κατάλληλη.

Επίσης, η διενέργεια μελετών οικονομικής αξιολόγησης σχετικά με την χρονική στιγμή της χορήγησης των φαρμάκων του ΣΔ2, θα κατεδείκνυε ποιος είναι ο πιο οικονομικά αποτελεσματικός χρόνος χορήγησης. Ακόμα η εξέταση όλων των δυνατών συνδυασμών των φαρμάκων του ΣΔ2 που διατίθενται σήμερα στην Κύπρο θα ήταν χρήσιμο για την ανάπτυξη κατευθυντήριων γραμμών που να εισηγούνται θεραπευτικές επιλογές προς όφελος των ασθενών.

5.3 Εισηγήσεις για την κλινική πρακτική

Η χρήση μοντέλων προσομοίωσης θα μπορούσε να εισαχθεί ως βασικό συστατικό της θεραπευτικής διαδικασίας λήψης αποφάσεων των ιατρών των ασθενών με ΣΔ2. Τα συμπεράσματα από τη μελέτη των γραφικών παραστάσεων των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων σχετικά με το ποσοστό εκδήλωσης (event rate) διαφόρων επιπλοκών του ΣΔ2 για κάθε έτος προσομοίωσης που σχετίζονται με την κάθε υπό εξέταση θεραπεία θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πρακτική προς όφελος των διαβητικών ασθενών.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής θα μπορούσαν να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων και στη συνταγογράφηση, προκειμένου

να παρέχουν καλύτερη ποιότητα της περίθαλψης των ασθενών με ΣΔ2 με μικρότερο μακροπρόθεσμο κόστος. Θα μπορούσαν να προτιμούνται τα θεραπευτικά σχήματα που η μελέτη αυτή έδειξε ότι ήταν οικονομικά αποτελεσματικά.

5.4 Συμπέρασμα

Η μελέτη έδειξε ότι οι θεραπείες με SIT+MET και SIT+MET+SUL σε σχέση με τη θεραπεία με MET+SUL και όλοι οι συνδυασμοί της ινσουλίνης glargine που εξετάστηκαν, ως αντικατάσταση της ινσουλίνης NPH ή της ινσουλίνης 30/70 ήταν οικονομικά αποτελεσματικοί. Όλες οι οικονομικά αποτελεσματικές θεραπείες παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c και του πρωινού σακχάρου έναντι των προηγούμενων θεραπειών. Το σημείο που προσθέτει αυτή η έρευνα είναι ότι είναι η πρώτη φορά που καταδεικνύεται ότι θεραπεία με SIT+MET+SUL είχε πιο ευνοϊκή σχέση κόστους- αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με την θεραπεία με SIT+MET. Το SIT+MET παρουσίασε μείωση του ολικού αριθμού υπογλυκαιμικών επεισοδίων και του αριθμού των νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων έναντι του MET+SUL. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την αύξηση ή απώλεια βάρους, τον ολικό αριθμό υπογλυκαιμικών επεισοδίων, τον αριθμό των νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων, τον αριθμό των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που χρειάστηκαν νοσηλεία πριν και μετά την αλλαγή όλων των υπόλοιπων θεραπευτικών σχημάτων.

6. Βιβλιογραφία

1. World Health Organization. Diabetes. Fact sheet No 312. September 2012.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes atlas. 5th ed. Brussels: IDF publications; 2012.
3. Schimitt-Koopmann I, Schwenkglenks M, Spinass GA, Szucs TD. Direct medical costs of type 2 diabetes and its complications in Switzerland. *Eur J Public Health*. 2004;14(1):3-9.
4. Jonsson B, CODE-2 Advisory Board. Revealing the cost of type II diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002;45(7):S5-12.
5. Hauber A, Gale EA. The market in diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(2):247-52.
6. Powers AC. Diabetes mellitus. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 2152-80.
7. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*. 2010;464(7293):1293-300.
8. Jun HS, Yoon JW. A new look at viruses in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19(1):8-31.
9. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2006;367(9513):847-58.
10. Adeghate E, Schattner P, Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1084:1-29.
11. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med*. 2010;363(24):2339-50.
12. Radzeviciene L, Ostrauskas R. Smoking habits and the risk of type 2 diabetes: a case-control study. *Diabetes Metab*. 2009;35(3):192-7.
13. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, Tillil H, Shapiro ET, Beebe C, *et al*. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1988;318(19):1231-9.
14. Gastaldelli A. Role of beta-cell dysfunction, ectopic fat accumulation and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93 Suppl 1:S60-5.
15. Coates VE. Monitoring diabetic control. *J Clin Nurs*. 1994;3(5):263-9.

16. Hariri S, Yoon PW, Qureshi N, Valdez R, Scheuner MT, Khoury MJ. Family history of type 2 diabetes: a population-based screening tool for prevention? *Genet Med*. 2006;8(2):102-8.
17. Valdez R, Yoon PW, Liu T, Khoury MJ. Family history and prevalence of diabetes in the U.S. population: the 6-year results from the National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2004). *Diabetes Care*. 2007;30(10):2517-22.
18. Bazzano LA, Serdula M, Liu S. Prevention of type 2 diabetes by diet and lifestyle modification. *J Am Coll Nutr*. 2005;24(5):310-9.
19. Claassen L, Henneman L, Janssens AC, Wijdenes-Pijl M, Qureshi N, Walter FM, *et al*. Using family history information to promote healthy lifestyles and prevent diseases; a discussion of the evidence. *BMC Public Health*. 2010;10:248.
20. Herder C, Roden M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(6):679-92.
21. Lemieux S, Després JP. Metabolic complications of visceral obesity: contribution to the aetiology of type 2 diabetes and implications for prevention and treatment. *Diabete Metab*. 1994;20(4):375-93.
22. Ridderstråle M, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, Nilsson PM, Cederholm J; Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register (NDR). Obesity and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results from Swedish National Diabetes Register. *J Intern Med*. 2006;259(3):314-22.
23. Hermansen K, Mortensen LS, Hermansen ML. Combining insulins with oral antidiabetic agents: effect on hyperglycemic control, markers of cardiovascular risk and disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):561-74.
24. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(1):199-201.
25. Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002;90(5A):3G-10G.
26. Battisti WP, Palmisano J, Keane WE. Dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. Relationships between lipids, kidney disease and cardiovascular disease. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(9):1174-81.
27. Haffner SM; American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S68-71.

28. Lehto S, Rönnemaa T, Haffner SM, Pyörälä K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes*. 1997;46(8):1354-9.
29. Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke*. 1996;27(1):63-8.
30. Cho NH, Chan JC, Jang HC, Lim S, Kim HL, Choi SH. Cigarette smoking is an independent risk factor for type 2 diabetes: a four-year community-based prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(5):679-85.
31. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(11):1887-98.
32. 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(7258):405-12.
33. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18(2):258-68.
34. Standl E, Balletshofer B, Dahl B, Weichenhain B, Stiegler H, Hörmann A, *et al*. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia*. 1996;39(12):1540-5.
35. Groeneveld Y, Petri H, Hermans J, Springer MP. Relationship between blood glucose level and mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med*. 1999;16(1):2-13.
36. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, *et al*. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998;316(7134):823-8.
37. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1162-7.
38. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1998;21(7):1167-72.
39. Gerich JE. The importance of tight glycemic control. *Am J Med*. 2005;118(Suppl 9A):7S-11S.

40. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HA, Holman RR. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia*. 2006;49(8):1761-9.
41. Bo S, Ciccone G, Gancia R, Rosato R, Grassi G, Merletti F, *et al*. Mortality within the first 10 years of the disease in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(1):8-12.
42. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34.
43. Kannel WB. The Framingham Study: its 50-year legacy and future promise. *J Atheroscler Thromb*. 2000;6(2):60-6.
44. Rius Riu F, Salinas Vert I, Lucas Martin A, Romero González R, Sanmarti Sala A. A prospective study of cardiovascular disease in patients with Type 2 diabetes. 6.3 years of follow-up. *J Diabetes Complications*. 2003;17(5):235-42.
45. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care*. 1999;22(2):233-40.
46. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, *et al*. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
47. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(3):312-8.
48. Sander D, Sander K, Poppert H. Review: Stroke in type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2008;8(5):222-9.
49. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, *et al*. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103(1):163-82.
50. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1036-42.

51. Prado dos Santos V, Rabelo da Silveira D, Augusto Caffaro R. Risk factor for primary major amputation in diabetic patients. *Sao Paulo Med J.* 2006;124(2):66-70.
52. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care.* 1998;21(5):855-9.
53. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(12):3333-41.
54. Agarwal AK, Singh M, Arya V, Garga U, Singh VP, Jain V. Prevalence of peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus and its correlation with coronary artery disease and its risk factors. *JAPI.* 2012;60:28-32.
55. Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, et al. Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modeling. *Health Technol Assess.* 2007;11(17):iii-iv, ix-xi, 1-125.
56. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM; UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(11):1631-40.
57. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Stamler J, Klag MJ. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA.* 1997;278(23):2069-74.
58. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes.* 2006;55(6):1832-9.
59. Björk S. The cost of diabetes and diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001;54 Suppl 1:S13-8.
60. O'Brien JA, Shomphe LA, Kavanagh PL, Raggio G, Caro JJ. Direct medical costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes care.* 1998;21(7):1122-8.
61. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C; CODE-2 Advisory Board. Assessing the impact of complications on the costs of type II diabetes. *Diabetologia.* 2002;45(7):S13-7.
62. Evans JM, MacDonald TM, Leese GP, Ruta DA, Morris AD. Impact of type 1 and type 2 diabetes on patterns and costs of drug prescribing: a population-based study. *Diabetes Care.* 2000;23(6):770-4.

63. Rathmann W, Haastert B, Roseman JM, Gries FA, Giani G. Prescription drug use and costs among diabetic patients in primary health care practices in Germany. *Diabetes Care*. 1998;21(3):389-97.
64. Brändle M, Zhou H, Smith BR, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, et al. The direct medical cost of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2300-4.
65. Caro JJ, Ward AJ, O'Brien JA. Lifetime costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care*. 2002;25(3):476-81.
66. Brown JB, Pedula KL, Bakst AW. The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 1999;159(16):1873-80.
67. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 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(9131):837-53.
68. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UK Prospective Diabetes Study VIII: study design, progress and performance. *Diabetologia*. 1991;34:877-90.
69. CDC Diabetes Cost-effectiveness Group. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA*. 2002;287(19):2542-51.
70. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193-203.
71. Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins today and beyond. *Lancet*. 2001;358(9283):739-46.
72. Hsia SH, Davidson MB. Established therapies for diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2002;18 Suppl 1:s13-21.
73. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2004;64(12):1339-58.
74. Diamant M, Heine RJ. Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: current clinical evidence. *Drugs*. 2003;63(13):1373-405.
75. Hussein Z, Wentworth JM, Nankervis AJ, Proietto J, Colman PG. Effectiveness and side effects of thiazolidinediones of type 2 diabetes: real-life experience from a tertiary hospital. *Med J Aust*. 2004;181(10):536-9.

76. Lee NJ, Norris SL, Thakurta S. Efficacy and harms of the hypoglycemic agent pramlintide in diabetes mellitus. *Ann Fam Med*. 2010;8(6):542-9.
77. Mikhail N. Exenatide: a novel approach for treatment of type 2 diabetes. *South Med J*. 2006;99(11):1271-9.
78. Perry CM. Liraglutide: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2011;71(17):2347-73.
79. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-705.
80. Ahrén B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin – diabetes control and potential adverse events. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(4):487-98.
81. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2010;123(3 Suppl):S12-8.
82. Nolan JJ. Consensus guidelines, algorithms and care of the individual patient with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2010;53(7):1247-9.
83. Bergenstal RM, Bailey CJ, Kendall DM. Type 2 diabetes: assessing the relative risks and benefits of glucose-lowering medications. *Am J Med*. 2010;123(4):374.e9-18.
84. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2007;147(6):386-99.
85. Nyenwe EA, Jerkins TW, Umpierrez GE, Kitabchi AE. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2011;60(1):1-23.
86. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79.
87. Joint Formulary Committee. British National Formulary. 64th edition. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2012.
88. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων. Εθνικό Συνταγολόγιο 2007. Αθήνα: ΕΟΦ; 2007.
89. Ahrén B. Use of DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010;3:31-41.

90. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
91. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359 (15):1577-89.
92. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes melitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999;281(21):2005-12.
93. Riddle MC. Timely initiation of basal insulin. *Am J Med*. 2004;116 Suppl 3A:3S-9S.
94. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, Stolk RP, Valk GD. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD003418.
95. Ohkudo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, *et al*. Intensive insuline therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28(2):103-17.
96. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Tinbergen JP, Kurzhals R. Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care*. 2000;23(6):813-9.
97. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes*. 2000;49(12):2142-8.
98. Luzio SD, Beck P, Owens DR. Comparison of the subcutaneous absorption of insulin glargine (Lantus) and NPH insulin in patients with Type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2003;35(7):434-8.
99. International Diabetes Federation. Clinical guidelines task force. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: IDF publications; 2012.
100. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(3):221-8.

101. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28(1):154-63.
102. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, *et al*. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
103. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(2):194-206.
104. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Treatment regimens with insulin analogues and haemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92(1):1-10.
105. Levin P. The cost-effectiveness of insulin glargine vs. neutral protamine Hagedorn insulin in type 2 diabetes: a focus on health economics. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10 Suppl 2:66-75.
106. Massi-Benedetti M. Changing targets in the treatment of type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2006;22 Suppl 2:S5-13.
107. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Therapeutic Review. Economic evaluation: Third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and sulfonylurea combination therapy. CanadianOttawa:The Agency; 2010.
108. Klarenbach S, Cameron C, Singh S, Ur E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *CMAJ*. 2011;183(16):E1213-20.
109. Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, *et al*. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10 Suppl 1:43-55.
110. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, *et al*. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(2):160-8.
111. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P; Sitagliptin Study 035 group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor,

- sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(5):733-45.
112. Van Staa T, Abenhaim L, Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):735-41.
 113. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G, Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2638-43.
 114. Brändle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness and cost-utility of insulin glargine compared with NPH insulin based on a 10-year simulation of long-term complications with the Diabetes Mellitus Model in patients with type 2 diabetes in Switzerland. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45(4):203-20.
 115. Masion-Bergemann S, Huppertz E, Jacobs LD, Müller E, Walleser S. Improved glycemic control with decreased hypoglycemia prevents long-term complications in type 2 diabetes patients: long-term simulation analysis using the “diabetes mellitus model”. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005;43(6):271-81.
 116. Janka HU, Hög B. Economic evaluation of the treatment of type 2 diabetes with insulin glargine based on the LAPTOP trial. *Eur J Health Econ.* 2008;9(2):165-70.
 117. Janka HU, Hessel F, Walzer S, Mä Lier E. Insulin glargine added to therapy with oral antidiabetic agents improves glycemic control and reduces long-term complications in patients with type 2 diabetes a simulation with the Diabetes Mellitus Model (DMM). *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45(12):623-30.
 118. Bullano MF, Al-Zakwani IS, Fisher MD, Menditto L, Willey VJ. Differences in hypoglycemia event rates and associated cost-consequence in patients initiated on long-acting and intermediate-acting insulin products. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(2):291-8.
 119. Rhoads GG, Dain MP, Zhang Q, Kennedy L. Two-year glycaemic control and healthcare expenditures following initiation of insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(8):711-7.
 120. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé JP, Hramiak I, *et al.* Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral

- protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. *Diabetologia*. 2009;52(9):1778-88.
121. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005613.
122. Grima DT, Thompson MF, Sauriol L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(3):253-66.
123. McEwan P, Poole CD, Tetlow T, Holmes P, Currie CJ. Evaluation of the cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes in the UK. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(Suppl 1):S21-S31.
124. Bullano MF, Fisher MD, Grochulski WD, Menditto L, Willey VJ. Hypoglycemic events and glycosylated hemoglobin values in patients with type 2 diabetes melitus newly initiated on insulin glargine or premixed insulin combination products. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(24):2473-82.
125. Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M; HOE 901/300s Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1130-6.
126. Lansang CM, Kennety L. Insulin glargine: A basal insulin for the management of diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2007;2(5):573-85.
127. Pan CY, Sinnassamy P, Chung KD, Kim KW; LEAD Study Investigators Group. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian Type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76(1):111-8.
128. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3080-6.
129. HOE 901/2004 Study Investigators Group. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2003;20(7):545-51.
130. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(4):950-5.

131. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemen M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2003;35(3):189-96.
132. Eliaszewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, *et al.* Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res.* 2006;37(4):495-501.
133. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care.* 2001;24(4):631-6.
134. Clissold R, Clissold S. Insulin glargine in the management of diabetes mellitus: an evidence-based assessment of its clinical efficacy and economic value. *Core Evid.* 2007;2(2):89-110.
135. Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26 Suppl 3:S18-24.
136. Gerstein HC, Yale JF, Harris SB, Issa M, Stewart JA, Dempsey E. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabet Med.* 2006;23(7):736-42.
137. Schreiber SA, Haak T. Insulin glargine benefits patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic treatment: an observational study of everyday practice in 12216 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(1):31-8.
138. Sharplin P, Gordon J, Peters JR, Tetlow AP, Longman AJ, McEwan P. Improved glycaemic control by switching from insulin NPH to insulin glargine: a retrospective observational study. *Cardiovasc Diabetol.* 2009;8:3.
139. Bazzano LA, Lee LJ, Shi L, Reynolds K, Jackson JA, Fonseca V. Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med.* 2008;25(8):924-32.
140. McEwan P, Tetlow AP, Holmes P, Poole CD, Currie CJ. The relative cost effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin in the UK in people with type 2 diabetes. *Value Health.* 2006;9(6):A227-8.

141. Brändle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycaemic control in Switzerland. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011;49(3):217-30.
142. Sharplin P, Gordon J, Peters JR, Tetlow AP, Longman AJ, McEwan P. Switching from premixed insulin to glargine-based insulin regimen improves glycaemic control in patients with type 1 or type 2 diabetes: a retrospective primary-care-based analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2009;8:9.
143. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(2):254-9.
144. Janka HU, Plewe G, Busch K. Combination of oral antidiabetic agents with basal insulin versus premixed insulin alone in randomized elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(2):182-8.
145. Hammer H, Klinge A. Patients with type 2 diabetes inadequately controlled on premixed insulin: effect of initiating insulin glargine plus oral antidiabetic agents on glycaemic control in daily practice. *Int J Clin Pract.* 2007;61(12):2009-18.
146. Tunis SL, Sauriol L, Minshall ME. Cost-effectiveness of insulin glargine plus oral antidiabetes drugs compared with premixed insulin alone in patients with type 2 diabetes mellitus in Canada. *Appl Health Econ Health Policy.* 2010;8(4):267-80.
147. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457-71.
148. Lu CJ, Sun Y, Muo CH, Chen RC, Chen PC, Hsu CY. Risk of stroke with thiazolidinediones: A ten-year nationwide population-based cohort study. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(2):145-51.
149. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, *et al.* A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes model (UKPDS no. 68). *Diabetologia.* 2004;47(10):1747-59.
150. Υπουργείο Υγείας. Συνεδρία Επιτροπής Φαρμάκων 11/4/2006. Θέμα: Κατευθυντήριες γραμμές για τη χορήγηση της ινσουλίνης Glargine. Λευκωσία, 11 Απριλίου 2006.

151. Υπουργείο Υγείας. Φαρμακευτικές Υπηρεσίες. Χορήγηση αντιδιαβητικών φαρμάκων της κατηγορίας των γλιπτινών και ινσουλίνης glargine από τα κρατικά νοσηλευτήρια. Πρωτόκολλο χορήγησης του φαρμάκου sitagliptin από τα κρατικά νοσηλευτήρια. Λευκωσία, 9 Σεπτεμβρίου 2013.
152. Adler AI. UKPDS-modelling of cardiovascular risk assessment and lifetime simulation of outcomes. *Diabet Med.* 2008;25 Suppl 2:41-6.
153. Mount Hood 4 Modeling Group. Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1638-46.
154. Gao L, Zhao FL, Li SC. Cost-utility analysis of liraglutide versus glimepiride as add-on to metformin in type 2 diabetes patients in China. *Int J Technol Assess Health Care.* 2012;28(4):436-44.
155. Genuth S. The UKPDS and its global impact. *Diabet Med.* 2008;25 Suppl 2:57-62.
156. Kathari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil HA, *et al.* UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke.* 2002;33(7):1776-81.
157. Folland S, Goodman AC, Stano M. Economic Efficiency and Cost-Benefit Analysis. In: *The Economics of Health and Health Care.* 6th Edition. 2010. Boston: Prentice Hall; 2010. p. 64 – 82.
158. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* 3rd Edition. Oxford: Oxford University Press; 2005.
159. Anderson JP, bush JW, Chen M, Dolenc D. Policy space areas and properties of benefit-cost/utility analysis. *JAMA.* 1986;255(6):794-5.
160. Black WC. The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Making.* 1990;10(3):212-4.
161. Towse A. What is NICE's threshold? An external view. In: Devlin N, Towse A. editors. *Cost effectiveness thresholds: economic and ethical issues.* London: King's Fund/ Office for Health Economics; 2002.
162. Dakin H, Devlin N, Feng Y, Rice N, O'Neil P, Parkin D. Centre for Health Economics. The University of York. The influence of cost-effectiveness and other factors on NICE decisions. CHE Research Paper 93. York: 2013.
163. NICE. Incorporating health economics. *Methods for development of public*

health guidance. 3rd ed. London: NICE; 2012 [Chapter 6] [cited 2014 Jul 25]. Available from: <http://www.nice.org.uk/article/PMG4/chapter/6-Incorporating-health-economics>.

164. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010;14(36):1-248.
165. Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU; 4001Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138(12):952-9.
166. Tarride JE, Hopkins R, Blackhouse G, Bowen JM, Bischof M, *et al*. A review of methods used in long-term cost-effectiveness models of diabetes mellitus treatment. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(4):255-77.
167. Sandl E, Maxeiner S, Raptis S; HOE901/4009Study Group. Once-daily insulin glargine administration in the morning compared to bedtime in combination with morning glimepiride in patients with type 2 diabetes: an assessment of treatment flexibility. *Horm Metab Res*. 2006;38(3):172-7.
168. Howitt D, Cramer D. Στατιστική με το SPSS 13. Με εφαρμογές στην ψυχολογία και τις κοινωνικές επιστήμες. 1^η εκδ. Αθήνα: Κλειδάριθμος; 2006.
169. Landau S, Everitt BS. A handbook of statistical analysis using SPSS. Florida: Chapman & Hall/CRC Press LLC; 2004.
170. National Board of Health, Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment. Type 2 diabetes. Health Technology Assessment of screening, diagnosis and treatment. :Danish Health Technology Assessment ;2005; 7(1).39p.
171. World Health Organization; Tan-Torres Edejer T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans DB, *et al*. editors. Making choices in health. Who guide to cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organization;2003. 84p.

7. Παραρτήματα

Εγκρίθηκε η διεξαγωγή της έρευνας από: α) την Επιστημονική Επιτροπή Προώθησης Ερευνών του Υπουργείου Υγείας, β) την Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου, γ) τον Επίτροπο Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων και δ) το University of Oxford για τη χρήση του UKPDS Outcomes Model.



**ΚΥΠΡΙΑΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ**

Αρ. φακ: 5.34.01.7.5Ε
Αρ. τηλ: 22605738
Αρ. φαξ: 22772263
Email: igiorgiou@moh.gov.cy

Αρ. Πρωτοκόλλου: 0072/2012

16 Ιανουαρίου 2013

Ιωάννου Σάββας
Φιλίας 2
5380 Δερύνεια

Θέμα: Αίτημα για την παραχώρηση άδειας διεξαγωγής έρευνας

Έχω οδηγίες να αναφερθώ στο αίτημα σας για παραχώρηση άδειας διεξαγωγής της έρευνας με τίτλο «Η οικονομική αξιολόγηση α) της σιταγλιπτινής ως προσθήκη στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν μεταφορμίνη, γλιμπενκλαμίδη ή γλιμεπιριδία και β) της ινσουλίνης glargine ως αντικατάσταση μιας ενδιάμεσου δράσης ινσουλίνης (ισοφανικής ινσουλίνης NPH ή διφασικής ισοφανικής ινσουλίνης) στο σύστημα υγείας στη Κύπρο» που υποβλήθηκε στην γραμματεία της επιτροπής με ημερομηνία 22/11/2012 και να σας πληροφορήσω ότι η Επιστημονική Επιτροπή Προώθησης Ερευνών του Υπουργείου Υγείας μετά από επανεξέταση της έρευνας σας σε σύσκεψη της στις 7 Ιανουαρίου 2013 έχει εγκρίνει το αίτημα σας.

Νοείτε ότι θα πρέπει να προβείτε σε ενημέρωση των προϊσταμένων των τμημάτων /υπηρεσιών για την διεξαγωγή της σχετικής έρευνας. Επισημαίνεται ότι σε καμία περίπτωση δεν θα πρέπει να διαταράσσετε η ομαλή λειτουργία των τμημάτων όπου θα διεξαχθεί η έρευνα.

Παράκληση όπως σε κατοπινό στάδιο υποβάλετε ενδιάμεση έκθεση συμπληρώνοντας κατάλληλα το επισυνημμένο έντυπο «Παρακολούθηση Έρευνας από την Επιστημονική Επιτροπή Προώθησης Ερευνών» στο οποίο αναφέρεται η εξέλιξη και το στάδιο στο οποίο βρίσκεται η εργασία σας.

Επίσης, με την ολοκλήρωση της έρευνας σας θα πρέπει να παραδώσετε στην γραμματεία της επιτροπής τα ακόλουθα:

- Αντίγραφα ολοκληρωμένης έρευνας σε ηλεκτρονική και έντυπη μορφή



Υπουργείο Υγείας 1448 Λευκωσία
Τηλ: 22605738 φαξ: 22772263 Ιστοσελίδα: <http://www.moh.gov.cy>

- γραπτή συγκατάθεση σας για την Διαχείριση των αποτελεσμάτων της έρευνας από το Υπουργείο Υγείας.
- περίληψη της έρευνας σε συγκεκριμένη μορφή καθώς και τα στοιχεία επικοινωνίας σας τα οποία θα αναρτούνται στην ιστοσελίδα του Υπουργείου Υγείας

Με Εκτίμηση,

(Ειρήνη Γεωργίου)
για Γενικό Διευθυντή
Υπουργείου Υγείας

Κοιν: ΠΛΥ
Αν. Διευθυντή ΙΥ&ΥΔΥ
Διευθυντή Φαρμακευτικών Υπηρεσιών



Υπουργείο Υγείας 1448 Λευκωσία
Τηλ: 22605738 φαξ:22772263 Ιστοσελίδα:<http://www.moh.gov.cy>



ΚΥΠΡΙΑΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ ΚΥΠΡΟΥ

Αρ. Φακ.: ΕΕΒΚ ΕΠ 2012.01.95
Αρ. Τηλ.: 22809038/039
Αρ. Φαξ: 22353878

14 Νοεμβρίου 2012

Κύριο Ιωάννου Σάββα
Φιλίας 2
5380 Δερύνεια

Αξιότιμε κύριε Σάββα,

Θέμα: «Η οικονομική αξιολόγηση α) της σιταγλιπτίνης ως προσθήκη στα θεραπευτικά στήματα που περιέχουν μετφορμίνη, γλιμπενκλαμίδη ή γλιμεπιρίδη και β) της ινσουλίνης glargine ως αντικατάσταση μιας ενδιάμεσου δράσης ινσουλίνης στο σύστημα υγείας της Κύπρου»

Αναφέρομαι στην επιστολή σας ημερομηνίας 08 Νοεμβρίου 2012 (μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου) για το πιο πάνω θέμα και επιθυμώ να σας πληροφορήσω τα ακόλουθα:

2. Από την μελέτη του περιεχομένου των εγγράφων που έχετε καταθέσει (καλυπτική επιστολή, τελική δήλωση θέματος διατριβής Ανοικτού Πανεπιστημίου Κύπρου, έντυπο συγκατάθεσης και UKPDS outcomes model user manual) που αφορούν την πιο πάνω έρευνα, έχω την γνώμη ότι η εν λόγω έρευνα σας δεν εμπίπτει στη σφαίρα αρμοδιοτήτων της Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής Κύπρου για βιοηθική αξιολόγηση.

3. Σας ευχόμαστε κάθε επιτυχία στη διεξαγωγή της έρευνας σας.

Με εκτίμηση

Δρ. Μιχάλης Βασιλάκης
Πρόεδρος
Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής Κύπρου



ΚΥΠΡΙΑΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



ΓΡΑΦΕΙΟ ΕΠΙΤΡΟΠΟΥ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ
ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΧΑΡΑΚΤΗΡΑ

Αρ. Φακ.: 3.28.75
Αρ. Τηλ. : 22818303

20 Νοεμβρίου 2012

Κύριο Σάββα Ιωάννου
Φιλίας 2
5380 Δερύνεια

Γνωστοποίηση σύστασης και λειτουργίας Αρχείου / Έναρξης Επεξεργασίας μεταπτυχιακής έρευνας του φοιτητή κύριου Σάββα Ιωάννου στο Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου με θέμα «Η οικονομική αξιολόγηση α) της σιταγλιπίνης ως προσθήκη στα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν μετφορμίνη, γλιμπενκλαμίδη ή γλιμεπιρίδη και β) της ινσουλίνης glargine ως αντικατάσταση μιας ενδιάμεσου δράσης ινσουλίνης στο σύστημα υγείας της Κύπρου».

Αναφέρομαι στη Γνωστοποίηση που υποβάλατε στο Γραφείο Επιτρόπου Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα με ημερομηνία 16.11.2012 με το ηλεκτρονικό μήνυμα σας στις 18.11.2012, που αφορά το πιο πάνω Αρχείο και σας πληροφορώ ότι φαίνεται να είναι σύμφωνη με τις διατάξεις των περί Επεξεργασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα (Προστασία του Ατόμου) Νόμων του 2001 (Ν. 138(I)/2001 όπως τροποποιήθηκε με τους Ν. 37(I)/2003 και Ν. 105(I)/2012, στο εξής «ο Νόμος»), και, ως εκ τούτου, έχει καταχωριστεί στο Μητρώο Αρχείων και Επεξεργασιών που τηρεί ο Επίτροπος δυνάμει των διατάξεων των άρθρων 7(4) και 24(1)(α) του Νόμου. Το πιο πάνω Μητρώο είναι προσβάσιμο στο κοινό, σύμφωνα με το άρθρο 24(2) του Νόμου.

(Μάριος Παπαχριστοδούλου)
για Επίτροπο Προστασίας Δεδομένων
Προσωπικού Χαρακτήρα

ΜΠστπ

Software Licence Agreement

Between

THE CHANCELLOR, MASTERS & SCHOLARS OF THE UNIVERSITY OF OXFORD whose administrative address is University Offices, Wellington Square, Oxford OX1 2JD ("the University")

and

Open University of Cyprus whose address is PO Box 12794, 2252 Nicosia, Cyprus ("the Licensee")

This Agreement records the terms of the arrangement under which the Licensee may use the software known as the UKPDS Outcomes Model, version 1.2.1 ("the Software").

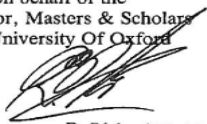
In consideration of the University granting the Licensee a non-exclusive, non-transferable, licence to use the Software, the Licensee agrees to the following conditions:

1. The Licensee shall have the right to use the Software solely for the non-commercial in-house research purposes described in Schedule 1 on computers owned, and leased by, and located on the Licensee's main site.
2. The Software is released on an "as is" basis. This means that there is no warranty as to functioning, performance, or effect on hardware or other software, express or implied. The University disclaims all implied warranties of merchantability, satisfactory quality or fitness for any particular purpose and accepts no responsibility for any mathematical or technical limitations of the Software. The Licensee will be wholly responsible for the use to which the Software is put, and will indemnify the University against all and any costs, claims, demands or liabilities consequent upon or arising out of the use of the Software.
3. The liability of the Licensee or the University for breach of the Agreement, or arising in any way out of this Agreement, will not extend to any incidental or consequential damages or loss of profits. In any event, the maximum liability of one party to the other for any loss or damage whatsoever arising under or otherwise in connection with this Agreement or its subject matter shall not exceed £50,000.
4. The Software, including any updates, additions, and modifications, is, and shall remain, the property and copyright of the University. The Licensee shall have no right, title, or interest in the Software except as expressly given in this Agreement. The University reserves the right to distribute the Software to third parties.
5. All credits and copyright notices printed on the Software or any accompanying documentation will be left in place. The Licensee will include an acknowledgment of *UKPDS Outcomes Model, University of Oxford*, in any publication or other works referring to the Software.
6. Under no circumstances shall the Licensee disclose the Software, in whole or in part, to third parties, unless prior written permission is granted by the University. The Licensee will not make the Software available to third parties via a computer network. The Licensee

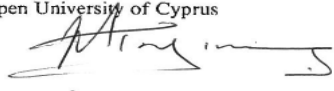
shall inform all users that the Software is confidential and must not be disclosed to third parties. This article shall survive termination of the Agreement.

7. This Agreement is governed by and to be construed in accordance with the laws of England and the English Courts shall have exclusive jurisdiction to resolve any disputes that may arise out of or in connection with this Agreement.
8. In the event that the Licensee, its employees, or persons acting on its behalf breach any provision of this Agreement, the University shall have the right to terminate this Agreement with immediate effect upon notice to the Licensee. Upon termination, the Licensee agrees to cease using the Software and to return the original Software to the University immediately, to promptly destroy all copies of the Software (exact or modified) in its possession or under its control, and to send to the University a signed statement that all such copies have been destroyed.
9. This Agreement is not transferable, and no party may purport to assign it (in whole or in part) without the prior written consent of the other.
10. This Agreement may be changed only if both parties agree to the proposed changes in writing.

For and on behalf of the
Chancellor, Masters & Scholars
Of The University Of Oxford

Name: 
Position: Dr Richard Liwicki
Deputy Director
Research Services
University of Oxford
Date: 14/11/12

Accepted and Agreed on behalf of
Open University of Cyprus


Name: Dr. MICHAEL TALIAS
Position: Lecturer Healthcare
Management Programs
Date: 19/11/12

Schedule 1

. Title: "The economic evaluation of a) sitagliptin as an addition to regimens containing metformin, glibenclamide or glimepiride and b) insulin glargine (long-acting insulin) as replacing an intermediate-acting insulin (neutral protamine Hagedorn (NPH) Insulin or biphasic isophane insulin 30/70) in the Health System in Cyprus".

The first objective of the survey is to evaluate the cost-effectiveness of oral regimens for the treatment of type 2 diabetes, after the economic evaluation of sitagliptin as an addition to regimens containing biguanide (metformin), sulphonylurea (glibenclamide or glimepiride) within the Health System in Cyprus.

The second objective is to evaluate the cost-effectiveness of the insulin regimens for the treatment of type 2 diabetes, after the economic evaluation of insulin glargine (long-acting insulin) as a replacement for an intermediate-acting insulin (NPH insulin or biphasic isophane

insulin 30/70) within the Health System in Cyprus.

The sample in my survey will be 100 patients on a sitagliptin regimen and 100 patients on insulin glargine. In the case of each therapy I will apply the UKPDS Outcomes Model just before, and three months after, the addition of sitagliptin and the replacement of the intermediate-acting insulin with insulin glargine.

I would like to inform you that my survey will not be sponsored. It will be conducted independently.

The main purpose of the intended outcomes will be to estimate Life Expectancy, Quality Adjusted Life Expectancy and the costs of complications for all the above regimens in order to compare them.

The outcomes will be used only for my MSc dissertation. The research will be conducted for an MSc thesis (dissertation) only.