

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ**  
**ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Συμμόρφωση ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II σε ενέσιμες αγωγές»**

**ΟΝΟΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΦΟΙΤΗΤΗ: Φελέκης Θεόδωρος**  
**Ιατρός-Ειδικός Παθολόγος**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Καθηγήτρια Λαμπαδιάρη Βάϊα**

**Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας – Σακχαρώδη Διαβήτη Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Διαβητολογικό Κέντρο & Μονάδα Έρευνας του Πανεπιστημίου Αθηνών – Πανεπιστημιακό Γ.Ν."Αττικόν"**

**ΑΘΗΝΑ 2021**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Συμμόρφωση ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II σε ενέσιμες αγωγές»**

**Τριμελής επιτροπή**

Λαμπαδιάρη Βάια - Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας – Σακχαρώδη Διαβήτη, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Διαβητολογικό Κέντρο & Μονάδα Έρευνας του Πανεπιστημίου Αθηνών – Πανεπιστημιακό Γ.Ν."Αττικόν"

Τεντολούρης Νικόλαος - Καθηγητής Παθολογίας – Σακχαρώδη Διαβήτη. Διευθυντής Διαβητολογικού Κέντρου, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών & Διαβητολογικό Κέντρο ΓΝΑ "Λαϊκό" – Διευθυντής Σπουδών Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Διαβήτης & Παχυσαρκία»– ΕΚΠΑ

Παπάνας Νικόλαος - Καθηγητής Παθολογίας – Σακχαρώδη Διαβήτη. Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου – Ιατρείου Διαβητικού Ποδιού, Β' Παθολογική Κλινική Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

**ΑΘΗΝΑ 2021**

«Δηλώνω υπευθύνως ότι όλα τα στοιχεία σε αυτήν την εργασία τα απέκτησα, τα επεξεργάστηκα και τα παρουσιάζω σύμφωνα με τους κανόνες και τις αρχές της ακαδημαϊκής δεοντολογίας, καθώς και τους νόμους που διέπουν την έρευνα και την πνευματική ιδιοκτησία. Δηλώνω επίσης υπευθύνως ότι, όπως απαιτείται από αυτούς τους κανόνες, αναφέρομαι και παραπέμπω στις πηγές όλων των στοιχείων που χρησιμοποιώ και τα οποία δεν συνιστούν πρωτότυπη δημιουργία μου»

**Όνομα Επώνυμο**

Θεόδωρος Φελέκης

## Ευχαριστίες

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών – MSc Διαβήτη & Παχυσαρκία – ΕΚΠΑ, Α' Προπαιδευτική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο Γ.Ν. Αθηνών "Λαϊκό" με επιβλέπουσα Καθηγήτρια την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Σακχαρώδη Διαβήτη κα. Λαμπαδιάρη Βαΐα – Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αθηνών "Αττικόν"

Θα ήθελα να ευχαριστήσω από τα βάθη της καρδιάς μου, την επιβλέπουσα καθηγήτρια κα. Λαμπαδιάρη Βαΐα, για την τιμή που μου έκανε, την άρτια επιστημονική και ουσιαστική καθοδήγηση της στην εκπόνηση της διατριβής μου.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα, τον Διευθυντή Σπουδών του Μεταπτυχιακού προγράμματος "Διαβήτη & Παχυσαρκία" – ΕΚΠΑ και μέλος της τριμελούς επιτροπής Καθηγητή Παθολογίας – Σακχαρώδη Διαβήτη κ. Τεντολούρη Νικόλαο, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο ΓΝΑ "Λαϊκό", για την τιμή που μου έκανε να είμαι μέλος ως φοιτητής του μεταπτυχιακού προγράμματος 2019 – 2021, τις γνώσεις που μου μεταλαμπάδευσε και την διαρκή, άοκνη και άριστη συνεργασία μας.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ επίσης τον Καθηγητή Παθολογίας – Σακχαρώδη Διαβήτη κ. Παπάνη Νικόλαο, Β' Παθολογική Κλινική Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης – Υπεύθυνο Διαβητολογικού Κέντρου – Ιατρείου Διαβητικού Ποδιού – Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης, για την τιμή που μου έκανε να είναι μέλος της τριμελούς επιτροπής και για τις πολύτιμες γνώσεις και συμβουλές που μου παρέχει διαχρονικά.

Οφείλω ακόμη ένα ευχαριστώ, στην κα. Αγουρίδου Μαντώ, Κλινική Ψυχολόγο MSc, Επιστημονικό Συνεργάτη της Β' Ψυχιατρικής Κλινικής & Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής – Πανεπιστημιακό Γ.Ν "Αττικόν", για την διάθεση και τις οδηγίες σχετικά με τα ερωτηματολόγια στους ασθενείς.

Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Αβραμίδη Ιάκωβο, Παθολόγο-Διαβητολόγο – Συντονιστή Διευθυντή Παθολογικής Κλινικής & Διαβητολογικού Κέντρου Γ.Ν.Ν.΄΄ Γ.Παπανικολάου΄΄ για την πολύτιμη βοήθεια του στην πρόσβαση μου, στα πλαίσια της μελέτης αυτής, στους ασθενείς του Διαβητολογικού Κέντρου και τις γνώσεις σχετικά με τον Σακχαρώδη Διαβήτη και τη διαχείριση των ασθενών, τα 2 χρόνια της συνεργασίας μας στο Διαβητολογικό Κέντρο του Νοσοκομείου.

Τέλος οφείλω ένα ευχαριστώ, στις κόρες μου, Νικόλ και Μαρκέλλα-Γεωργία και τη σύζυγο μου Αγγελική, που ήταν πάντα δίπλα μου στο όμορφο αυτό ταξίδι της γνώσης, με αγάπη, διαρκή συμπαράσταση, στήριξη και κατανόηση στις πολλές ώρες απουσίας μου.

## Συμμόρφωση ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II σε ενέσιμες αγωγές

### Περίληψη

Η μη συμμόρφωση ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή είναι ένα σημαντικό ιατρικό πρόβλημα παγκοσμίως. Οι λόγοι που το προκαλούν είναι πολλοί και διάφοροι. Ειδικά η συμμόρφωση στις χρόνιες θεραπείες είναι απογοητευτική σε πολλές περιπτώσεις χρόνιων νόσων. Η συμμόρφωση με αντιγλυκαιμικούς παράγοντες στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έχει αποδειχθεί ότι είναι γενικά χαμηλή και ειδικά για τις ενέσιμες θεραπείες. Η μη συμμόρφωση επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως η ανεκτικότητα, αποτελεσματικότητα, οι παρενέργειες, το κόστος των φαρμάκων, η πολυπλοκότητα του θεραπευτικού σχήματος (συχνότητα και οδός χορήγησης, αριθμός επιπρόσθετων παραγόντων στο σχήμα θεραπείας κλπ.) και αλληλεπίδραση παρόχου-ασθενούς. Η συμμόρφωση σε ενέσιμες θεραπείες, όπως η ινσουλίνη ή ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1), είναι πολύ χαμηλή, ειδικά εάν συνταγογραφούνται πολλαπλές ημερήσιες ενέσεις.

Στη μελέτη μας οι ασθενείς που συμμετείχαν ήταν συνολικά 234 με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (108 είναι γυναίκες και 126 άντρες) οι οποίοι βρισκόταν σε φαρμακευτική αγωγή per os (δισκία) με τουλάχιστον έναν αντιγλυκαιμικό παράγοντα με ή χωρίς ενέσιμο παράγοντα. Στους ασθενείς αυτούς έγινε προσθήκη τουλάχιστον ενός ενέσιμου παράγοντα ή/και τροποποίηση του υπάρχοντος. Προέκυψε πως το 9,5% του συνολικού ποσοστού των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με ενέσιμους παράγοντες (είτε ινσουλίνη, είτε ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1) με τη συνταγογράφηση να πραγματοποιείται από άλλους θεράποντες ιατρούς σε per os αγωγή για ορισμένο χρονικό διάστημα. Φαίνεται πως οι σημαντικότεροι λόγοι της διακοπής ή γενικά της μη συμμόρφωσης με την αγωγή ήταν η εμφάνιση παρενεργειών, η δυσκολία της ενέσιμης θεραπείας και τέλος οικονομικοί λόγοι. Αξίζει να σημειωθεί πως η εκπαίδευση των ασθενών από τους θεράποντες ιατρούς μείωσε σημαντικά τα σφάλματα των ασθενών κατά τη χρήση της ινσουλίνης και ανάλογα GLP1, αυξάνοντας τη συμμόρφωση κατά περίπου 20 ποσοστιαίες μονάδες.

**Λέξεις Κλειδιά:** Σακχαρώδης διαβήτης, τύπος II, συμμόρφωση, ενέσιμη θεραπεία, ινσουλίνη, GLP-1.

## **Adherence of patients with type II diabetes to injectable treatments**

### **Summary**

Patients' non-compliance with medication is a major medical problem worldwide. The reasons that cause it are many and varied. Adherence to chronic treatments in particular is frustrating in many cases of chronic diseases. Adherence to antiglycemic agents in patients with diabetes has been shown to be generally low and specific to injectable therapies. Non-compliance is affected by many factors, such as tolerability, efficacy, side effects, cost of drugs, complexity of the treatment regimen (frequency and route of administration, number of additional factors in the treatment regimen, etc.) and provider-patient interaction. Adherence to injectable therapies, such as insulin or glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogues, is very low, especially if multiple daily injections are prescribed.

In our study, a total of 234 patients with type II diabetes (108 women and 126 men) were treated with per os (tablets) with at least one antiglycemic agent with or without an injectable agent. At least one injectable agent was added to these patients and / or the existing one was modified. It was found that 9.5% of the total percentage of patients discontinued treatment with injectable agents (either insulin or glucagon-like peptide 1) with the prescription made by other treating physicians in per os treatment for a certain period of time. It seems that the most important reasons for stopping or generally not complying with the treatment were the occurrence of side effects, the difficulty of the injection treatment and finally financial reasons. It is worth noting that patient education by treating physicians significantly reduced patient errors in the use of insulin and GLP1 analogues, increasing compliance by approximately 20 percentage points. Keywords: Diabetes mellitus, type II, compliance, injection therapy, insulin, GLP-1.

## Περιεχόμενα

Γενικό Μέρος	1
Εισαγωγή	2
Κεφάλαιο 1 <sup>ο</sup>	5
1. Σακχαρώδης Διαβήτης	5
1.1 Εισαγωγή	5
1.2 Ο σακχαρώδης διαβήτης	5
1.3 Ταξινόμηση του σακχαρώδους διαβήτη	6
1.3.1 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	7
1.4 Κριτήρια διαλογής και διάγνωσης	10
1.5 Επιπολασμός και οικονομικές συνέπειες του διαβήτη	12
1.5.1 Επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη	12
1.5.2 Νοσηρότητα και θνησιμότητα	17
1.6 Οικονομικός αντίκτυπος του σακχαρώδη διαβήτη	19
Κεφάλαιο 2 <sup>ο</sup>	22
2. Αντιμετώπιση σακχαρώδους διαβήτη - Φαρμακευτικές αγωγές	22
2.1 Εισαγωγή	22
2.2 Φαρμακολογική θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη	22
2.3 Ινσουλίνη	23
2.4 Ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1)	25
Κεφάλαιο 3 <sup>ο</sup>	29
3. Συμμόρφωση Ασθενών	29
3.1 Εισαγωγή	29
3.2 Παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση	32
3.3 Σακχαρώδης Διαβήτης και Συμμόρφωση Ασθενών στις ενέσιμες θεραπευτικές αγωγές	34
3.3.1 Ινσουλίνη	34
3.3.2 Ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1)	41
3.4 Ενέσιμες Θεραπείες, Κατάθλιψη και Συμμόρφωση	45
Ειδικό Μέρος	48
Κεφάλαιο 4 <sup>ο</sup>	49
4. Στατιστική Ανάλυση	49
4.1 Μέθοδοι	49
4.1.1 Ερωτηματολόγια	49
4.1.2 Πληθυσμός Μελέτης	49
4.1.3 Στατιστική Ανάλυση	51
4.2 Αποτελέσματα	51
4.2.1 Σύγκριση : Ινσουλίνη (βασική) vs ανάλογα GLP1	53
4.2.2 Μελέτη βάσει του ερωτηματολογίου και στοιχείων των ασθενών μέσω ηλεκτρονικής συνταγογράφησης	55
4.2.3 Μορφωτικό Επίπεδο	56
4.2.4 Οικονομική κατάσταση	57
4.2.5 Ηλικία Ασθενών, Φύλο Ασθενών και Συμμόρφωση	60
4.2.6 Ο ρόλος του θεράποντος ιατρού	61
Κεφάλαιο 5 <sup>ο</sup>	63



5. Συμπεράσματα	63
6. Παράρτημα	65
7. Βιβλιογραφία	68

### **Πίνακας Σχημάτων**

Σχήμα 1. Μηχανισμός που εμπλέκεται στην παθογένεση των T1DM και T2DM.	10
Σχήμα 2. Εκτιμώμενος αριθμός διαβητικών ατόμων σε διάφορες περιοχές του κόσμου το 2000 και το 2030 σύμφωνα με τον ΠΟΥ.	14
Σχήμα 3. Οι δέκα κορυφαίες χώρες σε επιπολασμό του διαβήτη (ηλικιακή ομάδα 20-79 ετών) το 2010 και το 2030.	14
Σχήμα 4. Παγκόσμια καταγραφή των διαβητικών ατόμων (20-79 ετών) σε διαφορετικές περιοχές του πλανήτη.	15
Σχήμα 5. Οι δέκα χώρες με το μεγαλύτερο αριθμό διαβητικών ασθενών το 2010 και το 2030.	17
Σχήμα 6. Θνησιμότητα λόγω σακχαρώδη διαβήτη σε διάφορες περιοχές του κόσμου.	20
Σχήμα 7. Βιολογικός ρόλος των GLP-1 και DPP-4.	28
Σχήμα 8. Κατανομή ασθενών που βρίσκονται σε θεραπεία με διάφορα σχήματα ινσουλίνης.	53
Σχήμα 9. Κατανομή ασθενών με βάση την αιτία διακοπής της θεραπείας με ινσουλίνη.	56
Σχήμα 10. Κατανομή παρενεργειών θεραπείας με ανάλογα GLP1.	56
Σχήμα 11. Κατανομή ασθενών με ΣΔΙΙ και κάποια ψυχική διαταραχή.	58
Σχήμα 12. Ηλικία και συμμόρφωση.	59
Σχήμα 13. Κατανομή οικονομικής κατάστασης ασθενών και αίτημα για αλλαγή της αντιγλυκαιμικής θεραπείας.	62
Σχήμα 14. Αύξηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία μετά από παρέμβαση του θεράποντος ιατρού.	62

### **Κατάλογος Πινάκων**

Πίνακας 1. Πίνακας συχνότητων για το φύλο.	50
Πίνακας 2. Πίνακας συχνότητων για την ηλικία.	50
Πίνακας 3. Περιγραφικά μέτρα για την μεταβλητή της ηλικίας.	51
Πίνακας 4. Παρενέργειες ασθενών με θεραπεία με ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1).	52
Πίνακας 5. Ασθενείς με θεραπεία με χρήση ινσουλίνης.	52
Πίνακας 6. Διακοπή θεραπείας ινσουλίνης.	55
Πίνακας 7. Παρενέργειες θεραπείας με ανάλογα GLP1.	55
Πίνακας 8. Άτομα μελέτης με ψυχικές διαταραχές.	57
Πίνακας 9. Μορφωτικό επίπεδο ασθενών.	59

Πίνακας 10. Μορφωτικό επίπεδο ασθενών και αντιμετώπιση παρενεργειών.	59
Πίνακας 11. Ταξινόμηση ασθενών σε ηλικιακές ομάδες και συμμόρφωση.	59
Πίνακας 12. Φύλο και συμμόρφωση.	60
Πίνακας 13. Οικονομική κατάσταση ασθενών και αλλαγή θεραπείας.	61
Πίνακας 14. Αύξηση συμμόρφωσης μετά από παρέμβαση του θεράποντος ιατρού.	62

# Γενικό Μέρος

## Εισαγωγή

Τον 21<sup>ο</sup> αιώνα, ο σακχαρώδης διαβήτης εξαπλώθηκε και συνεχίζει να εξαπλώνεται σαν επιδημία σε όλες τις γωνιές του πλανήτη. Σήμερα, περισσότερα από 390 εκατομμύρια άνθρωποι υποφέρουν από σακχαρώδη διαβήτη και θεωρείται ότι αυτός ο αριθμός μπορεί να φτάσει στην εντυπωσιακή τιμή των 592 εκατομμύριων ασθενών έως το 2035. Ένας τεράστιος αριθμός ατόμων βρίσκεται σε προδιαβητικό στάδιο ή αγνοεί για την ύπαρξη διαβήτη. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι επίσης υπεύθυνος για πολλές επιπλοκές και επηρεάζει σχεδόν όλα όργανα του ανθρώπινου σώματος. Τόσο ο διαβήτης και όσο οι επιπλοκές του δεν ευθύνονται μόνο για νοσηρότητα, αναπηρία και θνησιμότητα αλλά επίσης και για οικονομική επιβάρυνση σε ατομικό, οικογενειακό, κοινοτικό και εθνικό επίπεδο.

Ο σακχαρώδης διαβήτης παρότι αναγνωρίζεται ως σοβαρό ιατρικό πρόβλημα τους δύο τελευταίους αιώνες, εξακολουθεί να αντιπροσωπεύει μια μεγάλη και σημαντική πρόκληση για την ιατρική κοινότητα και φυσικά τους ασθενείς. Η έγκαιρη ανίχνευση και διάγνωσή του καθώς και των προδιαβητικών καταστάσεων προσφέρει μια ευκαιρία για καλύτερη διαχείριση και αποτροπή των επιπτώσεών του. Οι σύγχρονες θεραπείες και η ανακάλυψη νέων φαρμάκων θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες στη διακοπή των καταστροφικών αποτελεσμάτων του διαβήτη και την συνεχή βελτίωση των συνθηκών της ζωής των ασθενών με διαβήτη.

Η καταστροφή των β παγκρεατικών κυττάρων στη περίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη 1 προκαλεί την απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης στο σώμα. Έτσι, ο διαβήτης αυτού του τύπου απαιτεί θεραπεία με χορήγηση ινσουλίνης λίγο μετά την ανίχνευση της νόσου, και στη συνέχεια η θεραπεία με ινσουλίνη πρέπει να συνεχιστεί χωρίς διακοπή για όλη τη ζωή του ασθενούς. Από την άλλη, ο σακχαρώδης διαβήτης 2 προκύπτει από τη μείωση της έκκρισης ινσουλίνης ή την αντίσταση στην ινσουλίνη. Πολλά υπογλυκαιμικά από του στόματος φάρμακα όπως οι σουλφονουρίες, οι διγουανίδες, οι μεγλιτινίδες, θειαζολιδινεδιόνες και οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης

είναι φάρμακα επιλογής για την αντιμετώπιση του διαβήτη αυτού του τύπου, μαζί με την ινσουλίνη. Τα τελευταία χρόνια η εξέλιξη της φαρμακευτικής και ιατρικής επιστήμης μας χάρισε αρκετούς άλλους από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες (αναστολείς DPP-4, αναστολείς SGLT2) αλλά και ενέσιμους παράγοντες (GLP-1 ανάλογα) οι οποίοι προσφέρουν μια ευκαιρία για τη θεραπεία και τη διαχείριση του σακχαρώδη διαβήτη και των επιπλοκών του με ένα καλύτερο τρόπο.

Οι ασθενείς με διαβήτη συνήθως αποτυγχάνουν να αντιμετωπίσουν την υπεργλυκαιμία με μη φαρμακολογικό τρόπο και απαιτούν φαρμακοθεραπεία για τον έλεγχο της νόσου. Η μη συμμόρφωση της λήψης αντιδιαβητικών φαρμάκων οδηγεί σε κακό μακροχρόνιο γλυκαιμικό έλεγχο, που συνδέεται με επιπλοκές που σχετίζονται με τον διαβήτη, μεγαλύτερη χρήση των υπηρεσιών των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης και υψηλότερο κόστος για τον ασθενή και τα συστήματα. Η μη τήρηση και η μη συστηματική χρήση στα ενέσιμα αντιδιαβητικά φάρμακα επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως η ανεκτικότητα, η αποτελεσματικότητα, το κόστος, η πολυπλοκότητα ενός θεραπευτικού σχήματος και η αλληλεπίδραση παρόχου-ασθενούς. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που έχουν συνταγογραφηθεί με ενέσιμες αντιδιαβητικές θεραπείες έχουν εκφράσει ότι αντιμετωπίζουν πρόσθετες δυσκολίες στην έναρξη και τη διατήρηση της θεραπείας που δεν αντιμετωπίζουν ασθενείς που λαμβάνουν μόνο από του στόματος φάρμακα. Αυτό το ζήτημα είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την επιτυχία της θεραπείας και των αποτελεσμάτων.

Η έλλειψη εστίασης στη συμμόρφωση στη θεραπεία είναι μια άδικη συμπεριφορά για τον ίδιο τον ασθενή δεδομένης της σαφούς σχέσης μεταξύ συμπεριφορών υγείας και αποτελεσμάτων υγείας. Παρά την πρόοδο στην υγειονομική περίθαλψη, πολύ συχνά τα οφέλη αυτών των θεραπειών δεν πραγματοποιούνται πλήρως λόγω της μη συμμόρφωσης των ασθενών. Σχεδόν όλες οι ιατρικές και συμπεριφορικές θεραπείες υγείας απαιτούν τουλάχιστον κάποιο βαθμό της συμμόρφωσης στη θεραπεία (π.χ., στα ραντεβού ελέγχου, παρακολούθησης, στη λήψη των φαρμάκων) και πολλές θεραπείες απαιτούν σημαντική αλλαγή

συμπεριφοράς (π.χ. μακροχρόνια απαιτητικά και σύνθετα σχήματα λήψης φαρμάκων, βελτίωση της διατροφής και της σωματικής δραστηριότητας, μείωση στη κατανάλωση αλκοόλ και καπνίσματος).

Ένα βασικό στοιχείο στη διαχείριση της υγειονομικής περίθαλψης είναι τη χρήση συνταγογραφούμενων φαρμάκων. Η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων και τα μακροπρόθεσμα οφέλη τους εξαρτώνται από την τήρηση των οδηγιών του θεράποντα ιατρού και φαρμακοποιού. Η συμμόρφωση ορίζεται ως ο βαθμός στον οποίο οι άνθρωποι ακολουθούν τις οδηγίες που δίνονται για συνταγογραφούμενες θεραπείες.

Στη συγκεκριμένη εργασία θα μελετηθεί η συμμόρφωση ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II σε ενέσιμες αγωγές. Ειδικότερα θα γίνει μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη συμμόρφωση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη σχετικά με τις ενέσιμες θεραπείες. Στη παρούσα μελέτη οι ενέσιμες θεραπείες αφορούν τη χορήγηση ινσουλίνης και ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1), δύο ενέσιμες θεραπείες για το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

## **Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>**

# 1.Σακχαρώδης Διαβήτης

## 1.1 Εισαγωγή

Κατά την τελευταία δεκαετία, είναι προφανές πως ο παγκόσμιος επιπολασμός του διαβήτη αυξάνεται απότομα ως αποτέλεσμα της εξελισσόμενης πανδημίας διαβήτη. Ο σακχαρώδης διαβήτης γίνεται ένα από τα κορυφαία προβλήματα υγείας στο πλανήτη που επηρεάζει τα άτομα όλων των ηλικιών, συμπεριλαμβανομένων παιδιών, νέων, ενήλικων και εγκύων γυναικών. Ο σακχαρώδης διαβήτης και επιπλοκές που προκύπτουν προκαλεί αρκετά σημαντική επιβάρυνση για τα άτομα, καθώς και για τα σύστημα υγειονομικής περίθαλψης [1].

Η λέξη διαβήτης προέρχεται από την Ελληνική λέξη διαβαίνω, χαρακτηρίζοντας έτσι την νοσηρή κατάσταση κατά την οποία το νερό, που ακατάπαυστα λαμβάνει ο άρρωστος για να ικανοποιήσει το έντονο αίσθημα δίψας που έχει, «διαβαίνει», σαν μέσα από ένα σιφώνιο, αναλλοίωτο και καταλήγει στα ούρα, περιγράφοντας την υπερβολικό ούρηση. Ο όρος σακχαρώδης προέρχεται από τη Λατινική και Ελληνική λέξη για το «μέλι», που προστέθηκε αργότερα στο όνομα αυτής της διαταραχής, όταν ήταν γνωστό ότι η γεύση των διαβητικών ούρων είναι γλυκιά. Αυτή η κατάσταση έχει εντοπισθεί από την αρχαιότητα και τα αντίστοιχα παραδοσιακά φαρμακευτικά συστήματα όπως την Αιγυπτιακή ιατρική ή την Αγιουρβεδική ιατρική στην Ινδία [2,3].

## 1.2 Ο σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια ομάδα μεταβολικών διαταραχών πολυάριθμων αιτιολογιών που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία και δυσανεξία στη γλυκόζη. Η κατάσταση προκύπτει από τη μεταβολική διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, του λίπους και των πρωτεϊνών που προκαλείται από την ατελή απελευθέρωση ινσουλίνης, την ατελή δράση της ινσουλίνης ή και τα δύο [1,4]. Η δίψα, η θόλωση της όρασης, η πολυουρία και η απώλεια βάρους είναι τα γενικά

συμπτώματα του σακχαρώδη διαβήτη. Σε σοβαρή διαβητική εξέλιξη, επιπλοκές όπως η κετοξέωση ή υπερωσμωτική μη κετωτική κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε αναποτελεσματικότητα της θεραπείας και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κώματος και θανάτου.

### **1.3 Ταξινόμηση του σακχαρώδους διαβήτη**

Το 1980, Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) δημοσίευσε την ταξινόμηση του σακχαρώδη διαβήτη και στη συνέχεια προχώρησε σε αναθεώρηση το 1985. Η πρώτη έκθεση του ΠΟΥ ονόμασε δύο μεγάλες κατηγορίες του σακχαρώδη διαβήτη. Η πρώτη είναι ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (IDDM) ή διαβήτης τύπου 1 και η δεύτερη ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (NIDDM) ή διαβήτης τύπου 2. Το 1985, η επιτροπή εμπειρογνομόνων του ΠΟΥ συμπεριέλαβε μια ακόμη τάξη, τον σακχαρώδη διαβήτη που σχετίζεται με τον υποσιτισμό, μαζί με του τύπους IDDM και NIDDM, στους οποίους ωστόσο παραλήφθηκαν οι όροι τύπος 1 και 2. Στις εκθέσεις του 1980 και του 1985, ο ΠΟΥ επίσης επισήμανε επιπλέον κατηγορίες διαβήτη όπως το σακχαρώδη διαβήτη άλλων τύπων, το διαβήτη με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη (impaired glucose tolerance, IGT) και το σακχαρώδη διαβήτη κύησης (gestational diabetes mellitus, GDM). Η κατάταξη του 1985 έγινε ευρέως αποδεκτή και χρησιμοποιείται πλέον διεθνώς [1,4,5,6,7].

Η διαγνωστική ετικέτα «σακχαρώδης διαβήτης» θεωρείται ως η παρουσία «υψηλών επιπέδων γλυκόζης» στο αίμα που οφείλεται στην ανεπάρκεια ινσουλίνης, αντίσταση στην ινσουλίνη ή και τα δύο, που μπορεί να οδηγήσουν σε πολλές και ποικίλες επιπλοκές. Αυτή η κατάσταση αναφέρεται ως πολλαπλές διαταραχές διαφορετικών αιτίων και όχι ως μια μοναδική ασθένεια. Αύξηση της γνώσης προς τα αίτια και γεγονότα του σακχαρώδη διαβήτη μας επέτρεψαν να ταξινομήσουμε τον σακχαρώδη διαβήτη σε διαφορετικές μορφές. Επί του παρόντος, με βάση την αιτιολογία ο σακχαρώδης διαβήτης ταξινομείται σε τέσσερις τύπους:

1. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (IDDM)
2. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (NIDDM)



3. Άλλοι τύποι διαβήτη
4. Σακχαρώδης διαβήτης κύησης (GDM)

### **1.3.1 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2**

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (T2DM) είναι επίσης γνωστός ως NIDDM (non-insulin-dependent diabetes mellitus), αποτελεί παράδειγμα της αντίστασης των ιστών προς τη δράση της ινσουλίνης ή της σχετικής μείωσης σε έκκριση ινσουλίνης. Το σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 σχετίζεται με την παχυσαρκία και συνήθως εμφανίζεται αργότερα σε μεγαλύτερες ηλικίες των 40 ετών. Μπορεί να παραμείνει μη ανιχνεύσιμος (ασυμπτωματικός ασθενής) για αρκετά χρόνια, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικές διαβητικές επιπλοκές. Άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη δεν βασίζονται στην ινσουλίνη από εξωγενή πηγή. Αυτός ο τύπος διαβήτη αντιπροσωπεύει το 90-95% του συνόλου των περιπτώσεων σακχαρώδη διαβήτη. Σε αυτή τη μορφή διαβήτη, η κετοξέωση είναι λιγότερο πιθανή αλλά πάντα παραμένει πιθανή [2,6,8,9].

### **Αιτιολογία και παθοφυσιολογία του T2DM**

Ο T2DM είναι μια χαρακτηριστικά πολυπαραγοντική ασθένεια που σχετίζεται με πολλαπλούς γενετικούς παράγοντες και παράγοντες που σχετίζονται με το περιβάλλον.

Το οικογενειακό ιστορικό θεωρείται γενικά ως βασικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση T2DM. Επίσης έχουν αναφερθεί υψηλά ποσοστά αντιστοιχίας μεταξύ των μονοζυγωτικών διδύμων παρά μεταξύ διζυγωτικών. Αυτές οι παρατηρήσεις ξεκάθαρα υποδηλώνουν την εμπλοκή της γενετικής στην εμφάνιση του T2DM. Πρόσφατα, ερευνητές ανακάλυψαν μερικά υποψήφια γονίδια για T2DM αν και για τα περισσότερα από αυτά η σύνδεση με τον ανθρώπινο διαβήτη δεν είναι σίγουρη. Μετάλλαξη πολλών γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων πολλαπλών μορφών γονιδίων της γλυκοκινάσης όπως τα HNF-4-α, HNF-1-β, IPF-1 και NeuroD1 βρέθηκαν

να συσχετίζονται με το διαβήτη των νέων (MODY, maturity-onset diabetes of the young), μια μορφή του T2DM.

### **Περιβαλλοντικοί παράγοντες**

Η φυσική αδράνεια και η ανθυγιεινή διατροφή (κατανάλωση περισσότερου λίπους) είναι οι βασικοί παράγοντες που προκαλούν παχυσαρκία. Η παχυσαρκία (ιδιαίτερα η σπλαχνική παχυσαρκία λίπους) μπορεί να προκαλέσει αντίσταση στην ινσουλίνη. Έτσι, πρόσφατα, έχει αναδειχθεί ως βασική αιτία του T2DM. Η ανεπαρκής κατανάλωση θερμίδων, το κάπνισμα, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ κ.λπ. είναι ανεξάρτητα ζητήματα κινδύνου της παθογένεσης του T2DM [10].

Υπάρχουν τρία μεγάλα προβλήματα που σχετίζονται με τον T2DM που περιλαμβάνουν μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, μειωμένη δράση ινσουλίνης και αυξημένη παραγωγή ηπατικής γλυκόζης. Ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων εμπλέκονται επίσης στην παθογένεση του T2DM. Διαταραχή μεταξύ της σύνδεσης/επικοινωνίας του παγκρέατος, του λιπώδη ιστού, του ήπατος, των σκελετικών μυών και πιθανώς, του κεντρικού νευρικού συστήματος και του εντέρου μπορεί να είναι υπεύθυνη για την αλλοίωση της ομοιόστασης της γλυκόζης στον διαβήτη τύπου 2.

### **Μειωμένη έκκριση ινσουλίνης**

Η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη λόγω μειωμένης απόκρισης στη γλυκόζη στην πρώιμη απελευθέρωση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα και μείωση της περαιτέρω έκκρισης ινσουλίνης μετά την πρόσληψη των γευμάτων είναι υπεύθυνη για την προγευματική υπεργλυκαιμία. Η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης είναι συνήθως προοδευτική και προκαλεί δευτερογενή αποτυχία της λειτουργίας των παγκρεατικών β-κυττάρων ως αποτέλεσμα υπεργλυκαιμίας (τοξικότητα γλυκόζης) και υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα (λιποτοξικότητα).

Τα στοιχεία έχουν δείξει ότι η γλυκοτοξικότητα και η λιπotoξικότητα είναι τα επίκτητα ελαττώματα που μπορεί επίσης να προκαλέσουν μειωμένη έκκριση ινσουλίνης. Η εξέλιξη αυτής της κατάστασης μπορεί να οδηγήσει σε εξασθένηση της λειτουργίας και της μείωσης των β-κυττάρων του παγκρέατος, η οποία μεταβάλλει μακροπρόθεσμα τον έλεγχο της γλυκόζης στο αίμα. Η ηλικία, η αμυλίνη, η μείωση της δράσης της ινκρετίνης, οι εξοζαμίνες και η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στη λειτουργία των β-κυττάρων.

### **Αντίσταση στην ινσουλίνη**

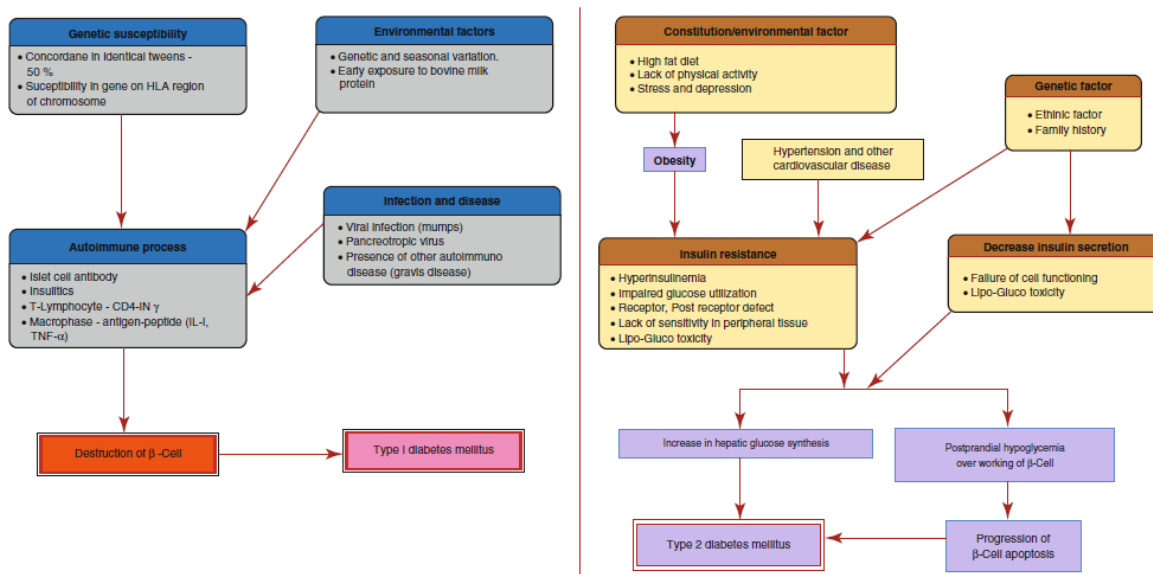
Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μια κατάσταση όταν η ινσουλίνη δεν εμφανίζει αρκετή δράση ιδιαίτερα στη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα παρά την επαρκή συγκέντρωση της στο αίμα. Η απομείωση της δράσης της ινσουλίνης εμφανίζεται κυρίως στο ήπαρ και τους μυς. Γενετικοί παράγοντες και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν σε αυτή τη κατάσταση.

Πολυμορφισμοί γονιδίων που ρυθμίζουν τον υποδοχέα της ινσουλίνης και το υπόστρωμα υποδοχέα ινσουλίνης (Insulin receptorsubstrate, IRS-1) μπορεί να επηρεάσουν άμεσα τα σήματα της ινσουλίνης. Το γονίδιο GLUT2 (εκφραζόμενο σε κύτταρα ήπατος και β-κύτταρα) και το γονίδιο GLUT4 (εκφραζόμενο στο λιπώδη ιστό και σε σκελετικούς μύες) είναι βασικά γονίδια-στόχοι για τη γενετική ευαισθησία του T2DM. Πολυμορφισμοί γονιδίων των β3 αδρενεργικών υποδοχέων και των πρωτεϊνών αποσύνδεσης (Uncouplingprotein, UCP) είναι υπεύθυνοι για την σπλαχνική παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η παχυσαρκία είναι καθοριστικός παράγοντας της αντίστασης στην ινσουλίνη και την ευαισθησία. Φαίνεται ότι η κατανομή του σωματικού λίπους να είναι μια κρίσιμη πτυχή από αυτή την άποψη.

Μακροπρόθεσμα το θετικό ενεργειακό ισοζύγιο ευθύνεται για την αποθήκευση του πλεονάσματος των τριγλυκεριδίων στα λιποκύτταρα και την έκτοπη εναπόθεση τριγλυκεριδίων. Πρόσφατες μελέτες υπογράμμισαν το ρόλο των λιποκυτοκινών

(λεπτίνη, ρεζιστίνη, TNF-α, αδιπονεκτίνη) στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Η γλυκολιποτοξικότητα και η απελευθέρωση των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών επίσης συμμετέχουν σε μια τέτοια διαδικασία [10,11,12].

Τα τρέχοντα στοιχεία έδειξαν ότι η ατελής πρόσληψη γλυκόζης σε θεραπεία με ινσουλίνη, η δυσλειτουργία των λιποκυττάρων ως εκκριτικά όργανα, η δυσλειτουργία των β-κυττάρων και η ηπατική δυσλειτουργία συνδυαστικά προκαλούν Τ2DM. Το οξειδωτικό στρες μπορεί να προκληθεί από την ποικιλία παραγόντων που συμβάλλουν επίσης στην εμφάνιση Τ2DM προκαλώντας δυσλειτουργία των β-κυττάρων και μεταβάλλοντας την επαγόμενη από την ινσουλίνη μεταφορά της γλυκόζης [13,14].



Σχήμα 1. Μηχανισμός που εμπλέκεται στην παθογένεση των T1DM και T2DM.

### 1.4 Κριτήρια διαλογής και διάγνωσης

Στην κλινική παρατήρηση, η διάγνωση του διαβήτη γενικά προκαλείται από πολλά συμπτώματα όπως αυξημένος όγκος ούρων, δίψα, επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις, ξαφνική απώλεια βάρους και, σε σοβαρές περιπτώσεις, υπνηλία και κώμα. Γενικά, ο προσδιορισμός γλυκόζης αίματος / πλάσματος (γλυκόζη πλάσματος

νηστείας, τυχαία γλυκόζη πλάσματος, γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών), από του στόματος δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (OGTT), ή εκτίμηση της αιμοσφαιρίνη A1c (HbA1C) χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του σακχαρώδη διαβήτη. Τα διαγνωστικά κριτήρια διαφέρουν μεταξύ διαφορετικών οργανώσεων.

Ο προσδιορισμός των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα εξακολουθεί να θεωρείται ως βασικός δείκτης για τη διάγνωση διαβήτη. Συνήθως, τα κοινά και χρησιμοποιούμενα ευρέως κριτήρια για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη και του προδιαβήτη προτάθηκαν από τον ΠΟΥ και την ADA.

Τα επίπεδα των συγκεντρώσεων της γλυκόζης πλάσματος αίματος εξακολουθούν να αποτελούν το βασικό κριτήριο για τη διάγνωση διαβήτη. Σε διαγνωσμένο διαβήτη, μόνο η συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος νηστείας δεν αναγνωρίζει σχεδόν το 30% των περιπτώσεων σακχαρώδη διαβήτη. Στη συνέχεια, η από του στόματος δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη είναι χρήσιμη για την ανίχνευση των διαταραχών ανοχής στη γλυκόζη σε ασυμπτωματικά άτομα. Η ADA τροποποίησε τις συστάσεις του 2003 και συμπεριέλαβε την HbA1C για την εκτίμηση του διαβήτη. Ο ΠΟΥ επίσης, στην έκθεση του 2011, πρότεινε ότι η HbA1c μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό τεστ για το σακχαρώδη διαβήτη, αλλά η δοκιμή πρέπει να ακολουθεί την τυπική διαδικασία και τιμή αναφοράς. Η εκτίμηση της A1C είναι ο κυρίαρχος δείκτης για την αξιολόγηση του διαβήτη, που διαδραματίζει επίσης βασικό ρόλο στην παρακολούθηση του. Η εκτίμηση του HbA1C αντανakλά έναν μέσο όρο επιπέδου γλυκόζης στο αίμα για μια περίοδο 2-3 μηνών [1,15-19].

Οι άνθρωποι που έχουν κάποια προβλήματα όπως αδικαιολόγητη κούραση, καύσο ποδιών, κνησμό, επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις, μυρμηγκιασμα και μουδιάσματα, καθυστερημένη επούλωση πληγών, βαλανίτιδα, ανικανότητα και πρόωρο καταρράκτη θα πρέπει επίσης να υποβληθούν σε έλεγχο για σακχαρώδη.

## **1.5 Επιπολασμός και οικονομικές συνέπειες του διαβήτη**

Ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρείται ως η πιο διαδεδομένη χρόνια ασθένεια του κόσμου, και ο διαβητικός πληθυσμός αυξάνεται σε όλο τον κόσμο μαζί με την αύξηση του πληθυσμού, της γήρανσης, της αστικοποίησης και της ρύπανσης. Η αύξηση της παχυσαρκίας και η μειωμένη σωματική δραστηριότητα είναι επίσης σημαντικοί παράγοντες για μια τέτοια κατάσταση. Ο υπολογισμός του επιπολασμού των ανθρώπων που επηρεάζονται από τον διαβήτη και τις επιπλοκές του, στο παρόν και στο μέλλον, είναι ένα απαραίτητο για να προβλεφθεί μια ορθολογική στρατηγική και κατανομή των πόρων για την αντιμετώπισή του. Οι εκτιμήσεις για τη μελλοντική εμφάνιση περιστατικών σακχαρώδη διαβήτη, τον επιπολασμό θανάτων λόγω σακχαρώδη διαβήτη και των επιπλοκών του είναι σημαντικές για τα εθνικά συστήματα υγείας αλλά και συνολικά τη παγκόσμια υγεία. Η έμφαση στην εκπαίδευση του διαβήτη, η επισήμανση σχετικά με το ρόλο του στη καθημερινή ζωή και η προώθηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής είναι απαραίτητα στοιχεία για την αντιμετώπιση των αυξητικών τάσεων επιπολασμού του διαβήτη.

### **1.5.1 Επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη**

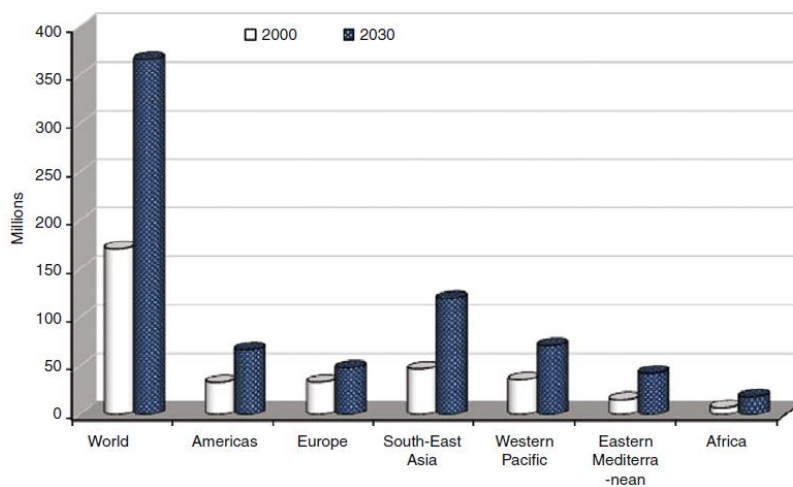
Μια έκθεση του ΠΟΥ υπολόγισε 135 εκατομμύρια ανθρώπους που πάσχουν από διαβήτη το 1998 [20], ενώ, το 2004, μια άλλη έκθεση του ΠΟΥ εκτίμησε 171 εκατομμύρια ανθρώπους που νοσούν από διαβήτη, αριθμοί οι οποίοι εκτιμάται ότι θα αυξηθούν κατά 300 εκατομμύρια έως το 2025 [21]. Το σχήμα 2 αντιπροσωπεύει τον κατά προσέγγιση αριθμό διαβητικών ατόμων σε διάφορες περιοχές του πλανήτη το 2000 και το 2030 σύμφωνα με τον ΠΟΥ. Η έκθεση ανέφερε ότι ο επιπολασμός του διαβήτη θα αυξηθεί από 2,4% το 2000 σε 4,0% το 2030 μεταξύ όλων των ηλικιακών ομάδων. Σύμφωνα με αυτήν την έκθεση, μεταξύ 2000 και 2030, ο συνολικός πληθυσμός του κόσμου θα αυξηθεί κατά 37%, αλλά το επίπεδο των διαβητικών ατόμων θα αυξηθεί κατά 114% [21]. Σύμφωνα με μια έκθεση του ΠΟΥ σχετικά με τις χρόνιες ασθένειες (non communicable diseases, NCD), το 2008, ο επιπολασμός του διαβήτη εκτιμήθηκε ότι ήταν 10% παγκοσμίως σε ενήλικες με ηλικία άνω των 25 ετών [22].

Η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη (International Diabetes Federation, IDF) εκτιμά περιοδικά τον διαβητικό επιπολασμό σε παγκόσμιο επίπεδο. Σύμφωνα με τον IDF Diabetes Atlas, η εκτίμηση του αριθμού των διαβητικών ατόμων ήταν 151 εκατομμύρια το 2000, 194 εκατομμύρια το 2003, 246 εκατομμύρια το 2007, και 285 εκατομμύρια το 2010. Το IDF Diabetes Atlas του 2009 υπολόγισε ότι ο επιπολασμός του διαβήτη θα αυξηθεί στα 438 εκατομμύρια έως το 2030. Η έκθεση εκτιμά επίσης ότι ο επιπολασμός του διαβήτη είναι περίπου 6,4% το 2010, ο οποίος θα αυξηθεί σε 7,7% έως το 2030 (σε άτομα της ηλικιακής ομάδας 20-79 ετών). Σύμφωνα με αυτήν την έκθεση, μεταξύ 2010 και 2030, ο συνολικός πληθυσμός παγκοσμίως θα αυξηθεί κατά 20%, ο αριθμός του ενήλικου πληθυσμού (20–79 έτη) θα αυξηθεί κατά 30%, αλλά η εμφάνιση διαβητικών ατόμων (20-79 ετών) θα καταγράψει μια αύξηση κατά 54%.

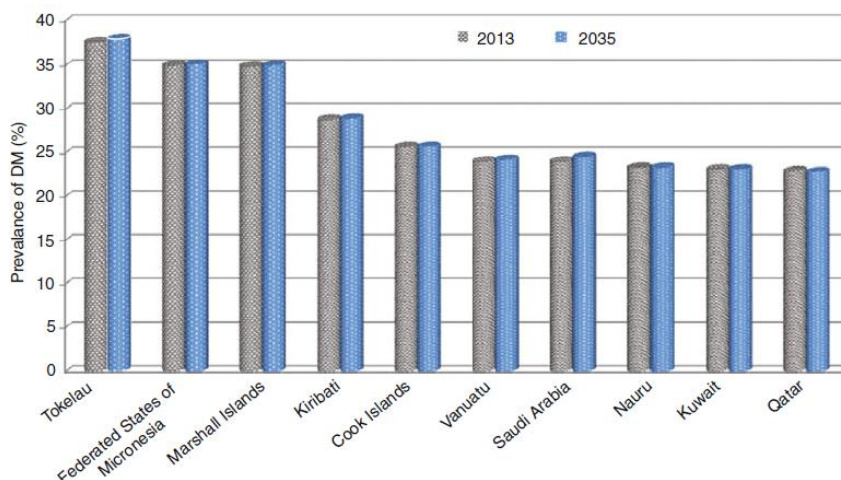
Αν και η έκτη έκδοση του IDF Diabetes Atlas (2013) αναθεώρησε τον αριθμό και έδειξε ότι το πρόβλημα είναι πιο σοβαρό. Το 2013, αναφέρει περίπου 382 εκατομμύρια ανθρώπους να πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, αριθμός που θα φτάσει στο εκπληκτικό ύψος των 592 εκατομμυρίων έως το 2035 (ηλικιακή ομάδα, 20-79 ετών), και ο αριθμός των διαβητικών θα αυξηθεί κατά 55% έως το 2035. Αυτό συνεπάγεται περίπου τρεις νέες περιπτώσεις κάθε 10 δευτερόλεπτα ή περίπου δέκα εκατομμύρια περιπτώσεις διαβήτη ανά έτος. Ο επιπολασμός του T2DM λοιπόν, αυξάνεται τρομερά, και τα άτομα ηλικίας μεταξύ 40 και 59 επηρεάζονται περισσότερο από τη νόσο [23-27].

Περίπου το 80% των διαβητικών ασθενών ζουν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Υφίσταται μια τεράστια ποικιλομορφία στον επιπολασμό του διαβήτη σε διαφορετικές χώρες του κόσμου, με τα υψηλότερα ποσοστά στο πλανήτη να καταγράφονται στο Τοκελάου στη Πολυνησία (37,5% του ενήλικου πληθυσμού), ακολουθούν οι ομόσπονδες πολιτείες της Μικρονησίας (35%), οι Νήσοι Μάρσαλ (34,9%), το Κιριμπάτι (28,8%) και οι Νήσοι Κουκ (25,7%) [26].

Οι αναπτυσσόμενες χώρες αντιμετωπίζουν μια σοβαρή απειλή λόγω του διαβήτη καθώς ο αριθμός των διαβητικών ατόμων θα αυξηθεί κατά 150% τα επόμενα 25 χρόνια. Στις αφρικανικές περιοχές, ο αριθμός των διαβητικών ατόμων θα αυξηθεί κατά 109% στα επόμενα 22 χρόνια. Στη Μέση Ανατολή και τη Βόρεια Αμερική, η τιμή της αύξησης θα είναι 96%. Ωστόσο, στην Ευρώπη θα παρατηρηθεί αύξηση μόνο 22% την ίδια περίοδο. Η Ινδία, η Κίνα και οι ΗΠΑ είναι οι κορυφαίες χώρες σε αριθμό ατόμων με διαβήτη.

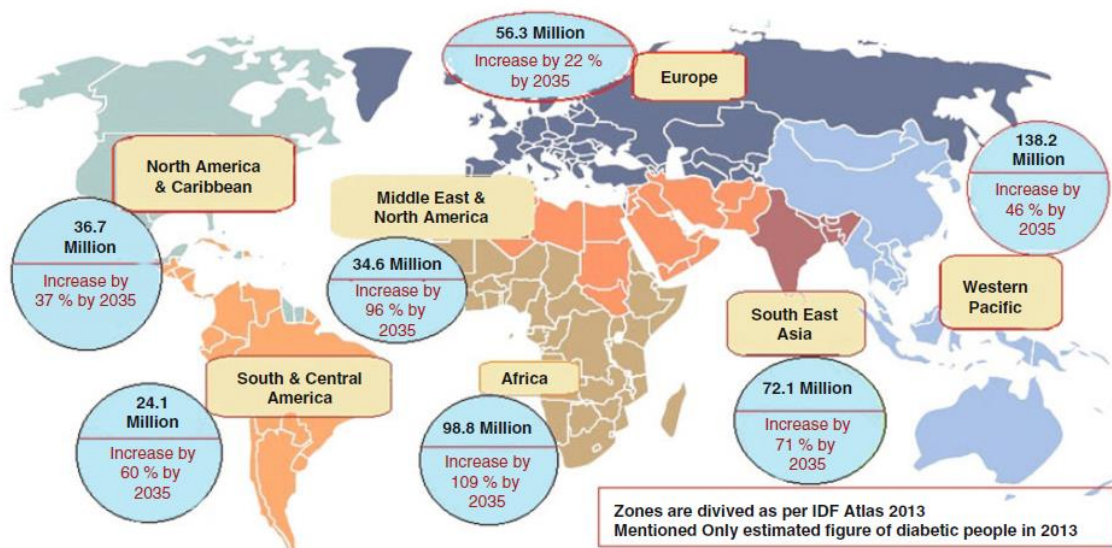


Σχήμα 2. Εκτιμώμενος αριθμός διαβητικών ατόμων σε διάφορες περιοχές του κόσμου το 2000 και το 2030 σύμφωνα με τον ΠΟΥ.



Σχήμα 3. Οι δέκα κορυφαίες χώρες σε επιπολασμό του διαβήτη (ηλικιακή ομάδα 20-79 ετών) το 2010 και το 2030.





Σχήμα 4. Παγκόσμια καταγραφή των διαβητικών ατόμων (20-79 ετών) σε διαφορετικές περιοχές του πλανήτη.

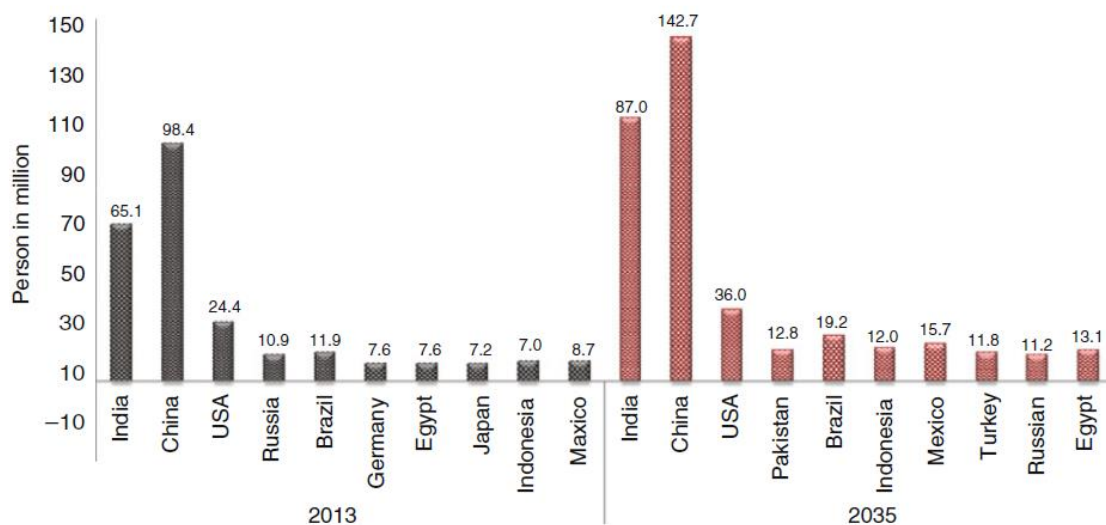
Υπολογίστηκε ότι το 2013, περίπου 65,1 εκατομμύρια άνθρωποι εμφάνισαν διαβήτη στην Ινδία, που θα ξεπεράσει τα 109,0 εκατομμύρια έως το 2035. Στην Κίνα και στις ΗΠΑ, η τιμή ήταν 98,4 εκατομμύρια και 24,4 εκατομμύρια το 2003, αντίστοιχα, αλλά ο αριθμός θα φτάσει πιθανότατα στα 142,7 εκατομμύρια και 29,7 εκατομμύρια έως το 2030 (International Diabetes Federation, 2009). Το σχήμα 3 δείχνει τις δέκα πρώτες χώρες με το μεγαλύτερο αριθμός διαβητικών ατόμων.

Αν και ο T2DM αποτελεί την πλειονότητα των περιπτώσεων διαβήτη, ο T1DM αυξάνεται ταχέως κυρίως στα παιδιά και τους εφήβους σε διάφορα μέρη του κόσμου, και τα στοιχεία δείχνουν επίσης ότι και ο αριθμός του T2DM στα παιδιά αυξάνεται με την αύξηση της παχυσαρκίας. Η συχνότητα εμφάνισης T1DM σε παιδική ηλικία (κυρίως τα παιδιά κάτω των 15 ετών) αυξάνεται σε πολλές χώρες. Αν και υπάρχουν ενδείξεις περιφερειακών και γεωγραφικών ανισοτήτων στις τάσεις, η ετήσια αύξηση είναι περίπου 3% όταν λαμβάνεται ως σύνολο. Επί του παρόντος, εκτιμάται ότι 79.000 παιδιά ετησίως (κάτω των 15 ετών) επηρεάζονται από T1DM παγκοσμίως. Από τον εκτιμώμενο αριθμό 497.000 παιδιών που ζουν με T1DM, το 26% είναι από περιοχές της Ευρώπης. Επίσης, από μελέτες προέκυψε ότι το 0,2% του συνολικού

διαβητικού πληθυσμού των 118 εκατομμύρια διαβητικών ασθενών το 1990 ήταν κάτω των 15 ετών. Ωστόσο, πρόσφατες στατιστικές έδειξαν ότι ο επιπολασμός του T2DM στα παιδιά αυξάνεται. Η εθνικότητα, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία, η διατροφή, η σωματική αδράνεια, το οικογενειακό ιστορικό, η περίοδος κύησης λαμβάνονται υπόψη ως σημαντικοί παράγοντας κινδύνου για T2DM στα παιδιά.

Η διακύμανση στην συχνότητα εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη μεταξύ των δύο φύλων δεν είναι προς το παρόν σημαντική. Οι εκθέσεις προτείνουν ότι 184 εκατομμύρια γυναίκες εμφάνισαν σακχαρώδη διαβήτη το 2013, ενώ ο αριθμός ήταν 198 εκατομμύρια για τους άνδρες. Ωστόσο, αναμενόταν ότι η διακύμανση θα αυξηθεί στα 15 εκατομμύρια έως το 2035 (303 εκατομμύρια άνδρες σε σύγκριση με 288 εκατομμύρια γυναίκες).

Οι επιδράσεις του γρήγορου φαγητού, της σωματικής αδράνειας και του άγχους είναι επίσης ο συντελεστής της εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη. Επί του παρόντος, 246 εκατομμύρια διαβητικοί άνθρωποι ζουν σε αστικές περιοχές, ενώ στις αγροτικές περιοχές ο αριθμός είναι 136 εκατομμύρια. Σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, 181 εκατομμύρια άτομα στις αστικές περιοχές πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, ενώ 122 εκατομμύρια άτομα που έχουν ΣΔΙΙ ζουν σε αγροτικές περιοχές. Μέχρι το 2035, η διακύμανση αναμένεται να επεκταθεί καθώς ο αριθμός θα είναι 347 εκατομμύρια στις αστικές περιοχές και 145 εκατομμύρια σε αγροτικές περιοχές. Εκτιμάται επίσης ότι ένας μεγάλος αριθμός ανθρώπων, σχεδόν 175 εκατομμύρια (46%) δεν γνωρίζουν ακόμη ότι πάσχουν από διαβήτη ή βρίσκονται σε προδιαβητική κατάσταση. Γενικά, τα άτομα με T2DM μπορούν να παραμείνουν χωρίς διάγνωση για αρκετά χρόνια και έτσι αυξάνεται η πιθανότητα να προκληθούν μακροχρόνιες βλάβες από τη νόσο, καθόσον αυτές ήδη ξεκινούν από την περίοδο του προδιαβήτη [26,27].



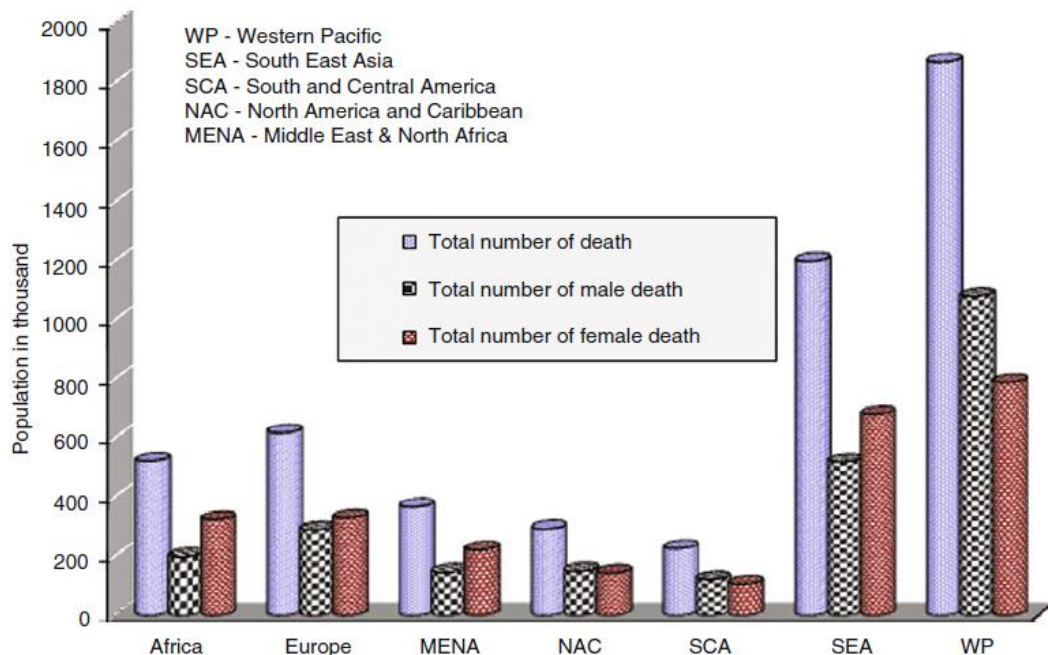
Σχήμα 5. Οι δέκα χώρες με το μεγαλύτερο αριθμό διαβητικών ασθενών το 2010 και το 2030.

### 1.5.2 Νοσηρότητα και θνησιμότητα

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας από τους σημαντικότερους λόγους νόσησης σε νεαρές ηλικίες και θανάτου στα περισσότερα μέρη του κόσμου. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα έχουν ως αποτέλεσμα το θάνατο του 50% ή περισσότερων ατόμων που ζουν με σακχαρώδη διαβήτη ανάλογα με το πληθυσμό. Οι επιπλοκές του διαβήτη είναι κυρίως υπεύθυνες για το θάνατο των ατόμων με διαβήτη. Η αξιολόγηση και τεκμηρίωση του επιπολασμού της θνησιμότητας είναι δύσκολη. Πιστεύεται ότι αν και η θνησιμότητα λόγω του διαβήτη είναι υψηλότερη, υποτιμήθηκε καθώς η ευθεία σύνδεση μεταξύ των θανάτων και του διαβήτη απουσιάζει. Πάνω από το ένα τρίτο των χωρών σε όλο τον κόσμο δεν έχουν κατάλληλες στατιστικές θνησιμότητας που σχετίζονται με το διαβήτη. Επιπλέον τα στατιστικά στοιχεία της νοσηρότητας βασίζονται συχνά σε αναφορές νοσοκομείων που φέρουν πιθανότητα προκατάληψης με τρόπο που μόνο διαβητικοί ασθενείς με μέτριες έως σοβαρές επιπλοκές θα έρθουν στο νοσοκομείο και πιθανώς ένα μεγαλύτερο ποσοστό διαβητικών ατόμων με χαμηλή νοσηρότητα δε θα καταγραφεί καν [25,26,28,29].

Ο ΠΟΥ κατέγραψε το 2008, 57 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως. Από αυτούς, τα 36 εκατομμύρια (63%) θάνατοι σχετίζονται κυρίως με χρόνια νοσήματα, καρδιαγγειακά νοσήματα, σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια αναπνευστική ασθένεια και καρκίνο. Η πλειονότητα αυτών των θανάτων (σχεδόν 80%) παρατηρείται σε χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα. Μια έκθεση για τα χρόνια νοσήματα αναφέρει ότι σε παγκόσμιο επίπεδο καταγράφηκε μια αύξηση 15% των θανάτων λόγω των χρόνιων νοσημάτων μεταξύ 2010 και 2020 (44 εκατομμύρια θάνατοι). Αυτή η έκθεση πρότεινε επίσης ότι ο διαβήτης είναι υπεύθυνος για το 4% των θανάτων λόγω χρόνιων νοσημάτων [22]. Αν και οι αριθμοί αυτοί μπορεί να μην αντιπροσωπεύουν την πραγματική κατάσταση αφού ένας μεγάλος αριθμός θανάτων προκλήθηκε από καρδιαγγειακές παθήσεις, άλλες ασθένειες στην πραγματικότητα σχετίζονται με επιπλοκές του διαβήτη. Πρόσφατες στατιστικές δείχνουν ότι περίπου 5,1 εκατομμύρια άνθρωποι (20-79 ετών) πέθαναν παγκοσμίως λόγω αιτιών που σχετίζονται με τον διαβήτη το 2013, δηλαδή περίπου το 8,4% της θνησιμότητας όλων των αιτιών στον κόσμο σε άτομα 20–79 ετών. Περίπου το 48% των θανάτων λόγω διαβήτη αναφέρονται σε άτομα (<60 ετών). Μέγιστος αριθμός θανάτων που σχετίζεται με τον διαβήτη και τις επιπλοκές του αναμένεται να λάβει χώρα σε χώρες με μεγάλους πληθυσμούς καθώς εκεί ζει ο μεγαλύτερος αριθμός διαβητικών ασθενών (χώρες όπως η Ινδία, η Κίνα, οι ΗΠΑ και η Ρωσία).

Μεγαλύτερος αριθμός γυναικών σε σχέση με άνδρες εκτιμάται ότι πεθαίνουν λόγω αιτιών που σχετίζονται με τον διαβήτη, φτάνοντας έως και το ένα τέταρτο όλων των θανάτων σε μεσήλικες γυναίκες σε μερικά σημεία του πλανήτη. Τα τρέχοντα στατιστικά στοιχεία του IDF δείχνουν ότι περίπου το 2013 αύξηση του ποσοστού θανάτων κατά 11% οφείλεται σε σακχαρώδη διαβήτη από τον αριθμό των θανάτων για το έτος 2011 [27]. Υπολογίστηκε ότι το 2013, κάθε 6 δευτερόλεπτα ένα άτομο πέθαινε λόγω σακχαρώδη διαβήτη. Σχήμα 6 αντιπροσωπεύει τα δεδομένα σχετικά με τη θνησιμότητα του διαβήτη στις διάφορες περιοχές του κόσμου σύμφωνα με τον IDF το 2010.



Σχήμα 6. Θνησιμότητα λόγω σακχαρώδη διαβήτη σε διάφορες περιοχές του κόσμου.

### 1.6 Οικονομικός αντίκτυπος του σακχαρώδη διαβήτη

Ο διαβήτης επιφέρει τεράστια οικονομική επιβάρυνση σε κάθε άτομο, οικογένεια, κοινωνία και σύστημα υγειονομικής περίθαλψης ενός έθνους και θεωρείται ένα από τα πιο ακριβά προβλήματα της υγειονομικής περίθαλψης. Τα έξοδα για σακχαρώδη διαβήτη υπολογίζονται ως άμεσες και έμμεσες δαπάνες. Οι άμεσες δαπάνες αντιπροσωπεύουν τα ιατρικά έξοδα για τη μακροπρόθεσμη φροντίδα του διαβήτη και των επιπλοκών του, και τα έμμεσα κόστη περιλαμβάνουν μηχανισμούς αντιμετώπισης, απώλεια παραγωγικότητας και κόστος της αξίας της ζωής, η οποία επηρεάζει μεμονωμένα άτομα, οικογένεια και έθνη και είναι άπειρο [30].

Οι δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης για διαβήτη και οι επιπλοκές αυξάνονται με μεγάλο ρυθμό. Εκτιμήθηκε ότι το 2010 περίπου το 11,6% των συνολικών παγκόσμιων δαπανών αφορούσε τη διαχείριση του διαβήτη και των επιπλοκών του.

Περίπου το 80% από τις 216 χώρες που αναφέρονται από στο IDF Diabetes Atlas (2009) ξοδεύει το 5–13% των συνολικών δαπανών υγειονομικής περίθαλψης για σακχαρώδη διαβήτη. Εκτιμήθηκε ότι παγκόσμιες δαπάνες για υγειονομική περίθαλψη για τη θεραπεία και / ή την αποτροπή του σακχαρώδη διαβήτη και των επιπλοκών του ήταν περίπου 376 δισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ το 2010 και έως το 2030, προβλέπεται να υπερβεί 490 δισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ. Οι μέσες εκτιμώμενες δαπάνες για τον διαβήτη ήταν το 2010, 703 δολάρια ΗΠΑ ανά άτομο παγκοσμίως (International Diabetes Federation 2009). Η έκτη έκδοση του IDF Diabetes Atlas ανέφερε ότι περίπου 548 δισεκατομμύρια δολάρια δαπανήθηκαν για τη θεραπεία του διαβήτη και διαχείριση επιπλοκών του το 2013 (11% του συνόλου που δαπανήθηκε παγκοσμίως), το οποίο και αναμένεται να φθάσει τα 627 δισεκατομμύρια δολάρια έως το 2035. Προσδιορίστηκε ότι 1.437 USD ανά διαβητικό άτομο (κατά μέσο όρο) δαπανήθηκε παγκοσμίως λόγω του σακχαρώδη διαβήτη [27].

Οι κατανομές πόρων δεν πραγματοποιούνται ομοιόμορφα για τη φροντίδα του διαβήτη σε διαφορετικές περιοχές (χώρες / πολιτείες), ηλικίες και ομάδες φύλου. Καθώς ο επιπολασμός του διαβήτη αυξάνεται με την ηλικία, οι παγκόσμιες στατιστικές έδειξαν ότι περισσότερο από τα τρία τέταρτα των συνολικών δαπανών, δαπανούνται για σχετικά ηλικιωμένα άτομα (50 και 80 ετών). Το 2010, μεγάλο ποσοστό δαπανών απαιτήθηκε για τις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες για τη φροντίδα του διαβήτη. Οι δαπάνες για τον διαβήτη επίσης δεν κατανέμονται ομοιόμορφα σε διάφορες χώρες και περιοχές. Οι οικονομικά πλούσιες χώρες του κόσμου ξόδεψαν τεράστιο ποσοστό (>80%) των συνολικών εκτιμώμενων παγκόσμιων δαπανών για σακχαρώδη διαβήτη, ενώ περισσότερος αριθμός διαβητικών ανθρώπων (περίπου 70%) ζει σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, αλλά οι χώρες αυτές δαπάνησαν πολύ μικρότερο ποσοστό.

Το 2010 υπολογίστηκε ότι οι ΗΠΑ δαπάνησαν 198 δισεκατομμύρια δολάρια (52,7% παγκόσμιων δαπανών) το 2010, ενώ η Ινδία με το μεγαλύτερο ποσοστό διαβητικών ατόμων μόνο 2,8 δισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ (λιγότερο από 1% του συνόλου των δαπανών). Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, οι καθαρές ζημιές το 2007 στο εθνικό εισόδημα στην Κίνα από το σακχαρώδη διαβήτη και τα καρδιαγγειακά νοσήματα ήταν 557,7 δισεκατομμύρια, ενώ μεταξύ 2005 και 2015 ήταν 303,2 δισεκατομμύρια στη Ρωσία, 236,6 δισεκατομμύρια στην Ινδία, και 49,2 δισεκατομμύρια στη Βραζιλία. Η American Diabetes Association εκτίμησε ότι το 2007, η οικονομία των ΗΠΑ έχασε 58 δισεκατομμύρια δολάρια, που ισοδυναμεί με περίπου το ήμισυ των σχετιζόμενων με τον διαβήτη άμεσων δαπανών υγειονομικής περίθαλψης. Εκτιμήθηκε επίσης ότι το κόστος υγειονομικής περίθαλψης που σχετίζεται με τον διαβήτη κυμαίνεται από 2,5 έως 15,0% του ετήσιου προϋπολογισμού των χωρών για την υγειονομική περίθαλψη, αλλά σε χώρες με υψηλό επιπολασμό, αυτό μπορεί να αυξηθεί έως και 40,0% επίσης [25,26].

## **Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>**

### **2. Αντιμετώπιση σακχαρώδους διαβήτη - Φαρμακευτικές αγωγές**

#### **2.1 Εισαγωγή**

Ο σακχαρώδης διαβήτης αναγνωρίζεται ως ένα εξαιρετικά σοβαρό ιατρικό πρόβλημα τους δύο τελευταίους αιώνες, αλλά εξακολουθεί να αντιπροσωπεύει μια μεγάλη ιατρική πρόκληση. Η έγκαιρη ανίχνευση τόσο του σακχαρώδη διαβήτη όσο και των καταστάσεων προδιαβήτη, προσφέρει μια ευκαιρία για καλύτερη διαχείριση και αποτροπή των συνεπειών της νόσου. Οι σύγχρονες θεραπείες και η ανακάλυψη νέων φαρμάκων θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στη διακοπή της καταστροφικής πορείας και τη διαρκή βελτίωση των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, πέρα από τις φαρμακολογικές προσεγγίσεις είναι απαραίτητες και μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις και θεωρούνται ως κλειδί στη στρατηγική για τη διατήρηση της υγείας και ενός υψηλού επιπέδου ποιότητας ζωής.

#### **2.2 Φαρμακολογική θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη**

Στο T1DM τα παγκρεατικά β-κύτταρα καταστρέφονται, γεγονός το οποίο προκαλεί απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης στο σώμα. Έτσι, ο T1DM απαιτεί θεραπεία ινσουλίνης λίγο μετά την ανίχνευση της νόσου, και στη συνέχεια η θεραπεία με ινσουλίνη πρέπει να συνεχιστεί χωρίς διακοπή για όλη τη ζωή του ασθενούς. Από την άλλη, ο T2DM προκύπτει από τη μείωση της έκκρισης ινσουλίνης ή την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Πολλοί υπογλυκαιμικοί από του στόματος παράγοντες όπως οι σουλφονουλιδες, οι διγουανίδες, οι μεγλιτινίδες, οι



θειαζολιδινεδιόνες και οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης είναι φάρμακα επιλογής για την αντιμετώπιση του T2DM μαζί με την ινσουλίνη. Αλλά τα τελευταία χρόνια, η πρόοδος της φαρμακευτικής και ιατρικής επιστήμης έδωσε πολλούς νέους από του στόματος, αντιγλυκαιμικούς (αναστολείς DPP-4, αναστολείς SGLT2) και ενέσιμους παράγοντες ( ανάλογα GLP-1 ) για τη θεραπεία του T2DM, οι οποίοι προσφέρουν επιπλέον δυνατότητες στη θεραπεία / διαχείριση του σακχαρώδη διαβήτη και τις επιπλοκές του με ένα καλύτερο τρόπο.

Τα διαθέσιμα αντιδιαβητικά φάρμακα σήμερα ταξινομούνται ως:

#### **Ενέσιμοι αντιδιαβητικοί παράγοντες**

- Ινσουλίνη
- Ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1): Exenatide, liraglutide, Dulaglutide, Lixisenatide και Semaglutide\*( αναμένεται η επίσημη κυκλοφορία στη χώρα μας)

#### **Από του στόματος χορηγούμενοι υπογλυκαιμικοί παράγοντες**

- Σουλφονουριές: α) Σουλφονουριές πρώτης γενιάς: Τολβουταμίδη, χλωροπροπαμίδιο και ακετοεξαμίδιο β) Σουλφονουριές δεύτερης γενιάς: Γλιμεπιρίδη, γλιβενκλαμίδη, γλικλαζίδη και γλιπιζίδη
- Μεγλιτινίδες: Ρεπαγλινίδη και νατεγλινίδη
- Διγουανίδια: μετφορμίνη
- Θειαζολιδινεδιόνες: πιογλιταζόνη.
- Αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης: Acarbose,
- Αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4) : Σιταγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, βιλνταγλιπτίνη, λιναγλιπτίνη και αλογλιπτίνη.
- Αναστολείς των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης (sodium-coupled glucose transporters, SGLTs): Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin.

### **2.3 Ινσουλίνη**

Η θεραπεία με ινσουλίνη είναι ο βασικός παράγοντας για τη διαχείριση όχι μόνο του T1DM αλλά και του T2DM. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, η ινσουλίνη και ανάλογα ινσουλίνης θεωρούνται ως μια μοναδική στρατηγική θεραπείας, ενώ σε άτομα με διαβήτη τύπου 2, η ινσουλίνη χρησιμοποιείται παράλληλα με άλλους υπογλυκαιμικούς παράγοντες. Η ινσουλίνη μπορεί να χορηγηθεί μέσω ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής οδού, αλλά συνήθως και μακροχρόνια θεραπεία προτιμά την υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης.

Σήμερα στην αγορά διατίθενται διάφορα παρασκευάσματα ινσουλίνης που είναι προϊόντα διάφορα βιοτεχνολογικών διαδικασιών και τεχνικών. Τα σκευάσματα αυτά διαθέτουν διαφορετικά χαρακτηριστικά που μπορεί να είναι η διαλυτότητα, η συγκέντρωση, ο χρόνος έναρξης δράσης και η διάρκεια των αποτελεσμάτων τους.

Σε μια συνηθισμένη στρατηγική θεραπείας, οι ενέσεις ινσουλίνης χορηγούνται μία ή δύο φορές την ημέρα. Περίπου τα 2/3 της συνολικής ημερήσιας δόσης χορηγούνται πριν από το πρωινό φαγητό και το υπόλοιπο 1/3 πριν από το δείπνο. Μια εντατική θεραπεία ινσουλίνης, περιλαμβάνει χορήγηση ινσουλίνης  $\geq$  τρεις φορές / ημέρα μέσω έγχυσης, εξωτερικής αντλίας ή στυλό. Η δόση της ινσουλίνης προσαρμόζεται σύμφωνα το επίπεδο της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα.

Η ινσουλίνη απορροφάται ταχύτατα από την κοιλιακή περιοχή και λιγότερο γρήγορα από τα χέρια, το μηρό και τον γλουτό. Ενδείκνυται η ένεση της ινσουλίνης να γίνεται διαρκώς σε μία μόνο ορισμένη περιοχή αντί να χορηγείται σε διαφορετικές περιοχές του σώματος, αφού αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα τη διαφορετική απορρόφηση σε καθημερινή βάση. Η άσκηση διεγείρει το ρυθμός απορρόφησης από το σημείο της ένεσης.

Αρκετές νέες τεχνικές όπως ένα τεχνητό πάγκρεας, η από του στόματος χορηγούμενη ινσουλίνη, η εισπνεόμενη ινσουλίνη, η διαδερμική χορήγηση ινσουλίνης

με τη μορφή patches και ενδορινική χορήγηση ινσουλίνης βρίσκονται στο στάδιο έρευνας και μελέτης για τη χορήγηση της ινσουλίνης εκτός από την υποδόρια οδό.

Η υπογλυκαιμία, η αύξηση σωματικού βάρους, η αλλεργική αντίδραση, οι λοιμώξεις, ο πόνος από την ένεση στο σημείο χορήγησης, η λιποατροφία, το οίδημα ινσουλίνης, η λιποϋπερτροφία, και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι συχνά προβλήματα που σχετίζονται με την ένεση της ινσουλίνης [31-35].

#### **2.4 Ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1)**

Οι ινκρετίνες είναι μια ομάδα γαστρεντερικών ορμονών που έχουν σημαντική επίδραση στη συντήρηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Το γλυκαγονόμορφοπεπτιδίο-1 (GLP-1) και το γλυκοζο-εξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πολυπεπτιδίο (GIP) αναγνωρίζονται ως δύο από τις κυριότερες ορμόνες ινκρετίνης. Σε απόκριση σε υδατάνθρακες και γεύματα που περιέχουν λιπίδια, το GIP και το GLP-1 εκκρίνονται από το έντερο και παίζουν βασικό ρόλο στη διέγερση της απελευθέρωσης ινσουλίνης από το πάγκρεας. Το GLP-1 υπάρχει σε δύο διαφορετικές μοριακές μορφές στη κυκλοφορία, το GLP-1 (7-37) και το GLP-1-amide(7-36), αν και το τελευταίο είναι πιο άφθονο στην κυκλοφορία μετά την πρόσληψη τροφής. Η κύρια πηγή του GLP-1 είναι τα εντεροενδοκρινικά L κύτταρα. Τόσο το GIP όσο και το GLP-1 δεσμεύονται στους υποδοχείς GPCR, όπως τον υποδοχέα GIP (GIPR) και τον υποδοχέα GLP-1 (GLP-1R).

Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του επιπέδου του cAMP στα β-κύτταρα, διεγείροντας έτσι την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη απελευθέρωση ινσουλίνης. Το GIPR εκφράζεται κυρίως σε παγκρεατικά β-κύτταρα, στο λιπώδη ιστό και στο ΚΝΣ αλλά σε μικρότερο βαθμό. Αντιθέτως, ο GLP-1R εκφράζεται σε παγκρεατικό α και β-κύτταρα και σε πολλούς άλλους ιστούς όπως το ΚΝΣ, τη καρδιά, τους νεφρούς, του πνεύμονες και στο γαστρεντερικό σωλήνα.

Η σηματοδότηση του υποδοχέα της ινκρετίνης σχετίζεται επίσης με την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA), την έναρξη της μεταγραφής γονιδίων, την αύξηση της βιοσύνθεσης της ινσουλίνης και τη διέγερση του πολλαπλασιασμού β-κυττάρων. Η ενεργοποίηση των GLP-1R και GIPR ενισχύει και αυξάνει την αντίσταση στην απόπτωση και αυξημένη επιβίωση των β-κυττάρων. Το GLP-1 περιορίζει επίσης την έκκριση γλυκαγόνης, τη γαστρική κένωση, τη πρόσληψη τροφής και προκαλεί την απομάκρυνση της γλυκόζης μέσω νευρικών μηχανισμών. Τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 έχουν σαφώς αμβλυνοθείσα εκκριτική δράση της ινκρετίνης, η οποία μπορεί να είναι υπεύθυνη για μειωμένη απελευθέρωση ινσουλίνης έως και 60%.

Το α-κύτταρο στο πάγκρεας ρυθμίζουν προς τα κάτω την έκκριση γλυκαγόνης μέσω της αύξησης του συστήματος της ινκρετίνης. Έτσι, μπορεί να προταθεί ότι η απενεργοποίηση του άξονα ινκρετίνης σε διαβητικό ασθενή τύπου 2 μπορεί να οδηγήσει σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

Το GIP βρέθηκε ότι είναι σχετικά αναποτελεσματικό στη διέγερση απελευθέρωσης ινσουλίνης σε άτομα με T2DM, ενώ ο GLP-1 αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης και στα διαβητικά και στα μη διαβητικά άτομα και προωθεί ομοίωση της γλυκόζης πέρα από την ενίσχυση της απελευθέρωσης ινσουλίνης. Έτσι, τα GLP και GLP-1 ανάλογα χρησιμοποιούνται ως θεραπευτικοί παράγοντες [36,37].

Οι τρέχουσες έρευνες έχουν δείξει τη σημασία του GLP-1 και του αγωνιστή του GLP-1R στη διαχείριση του T2DM. Η πολύ σύντομη ημιζωή (1,5 min) είναι ο κύριος περιορισμός των ενδογενών GLP-1. Η διπεπτιδυλο πεπτιδάση-4 (Dipeptidylpeptidase-4, DPP-4) προκαλεί πρωτεολυτική ταχύτατη αποικοδόμηση του GLP-1, από την ενεργή μορφή GLP-1 (7–36) στην ανενεργό μορφή GLP-1 (9–36). Η βραχυπρόθεσμη ενδοφλέβια χορήγηση GLP-1 μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ωστόσο, τέτοια μέτρα είναι χρήσιμα μόνο κατά τον έλεγχο της διαβητικής κατάστασης βραχυπρόθεσμα.

Η εξενατίδη, η λιραγλουτίδη, η ντουλαγλουτίδη και η λιξισενατίδη, είναι οι παραδείγματα ανάλογων του GLP-1R που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του T2DM[37,38].

Η εξενατίδη, ένα συνθετικό ανάλογο της εξενδίνης-4, εγκρίθηκε από τον FDA και Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) το 2005 και το 2006, αντίστοιχα. Η εξενδίνη-4 ανακαλύφθηκε ότι είναι ένα βιολογικά ενεργό πεπτίδιο 39 αμινοξέων από δηλητήριο της σαύρας *Heloderma suscum*, που έχει ομολογία κατά 53% με το ανθρώπινο GLP-1. Η εξενατίδη και η εξενατίδη LAR (παρατεταμένης κυκλοφορίας) είναι οι κοινές διαθέσιμες φόρμες για T2DM. Η εξενατίδη είναι ένας αγωνιστής GLP-1R βραχείας δράσης, που χορηγείται σε δόσεις των 5-10 μg με ειδικό στυλό χορήγησης, δύο φορές την ημέρα πριν από τα γεύματα. Η θεραπεία με εξενατίδη βρέθηκε ότι μειώνει το HbA1c, τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα μετά από γεύμα και το σωματικό βάρος [37,38,39].

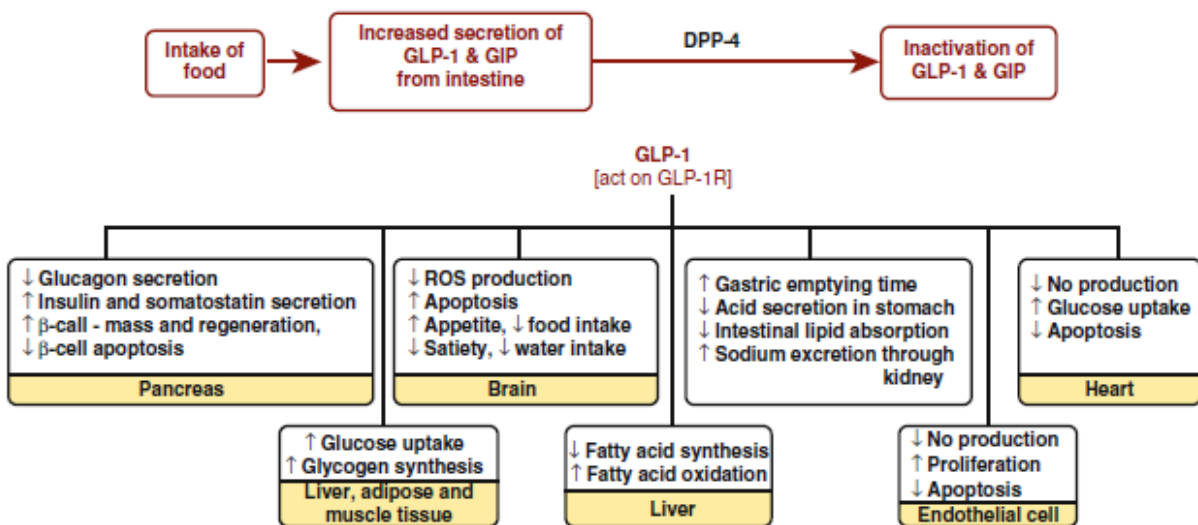
Η λιραγλουτίδη είναι ένα ακυλιωμένο ανάλογο του GLP-1. Εγκρίθηκε από την ΕΕ, την Ιαπωνία και την USFDA το 2009 και το 2010. Η λιραγλουτίδη είναι ένα μακράς διάρκειας φάρμακο GLP-1R και χορηγείται υποδορίως μια φορά την ημέρα. Μειώνει τα προγευματικά και μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και το σωματικό βάρος, χωρίς τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας [37,39,40].

Γενικά, οι αγωνιστές GLP-1R δεν είναι υπεύθυνοι για υπογλυκαιμία από μόνοι τους, αλλά όταν συγχρηγοούνται με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα όπως οι σουλφονουλουρίες, όπου μπορεί να υπάρχει κίνδυνος υπογλυκαιμίας. Η ναυτία και ο έμετος είναι η συνήθης ανεπιθύμητη ενέργεια αυτών των φαρμάκων.

Πλέον υπάρχουν αρκετά άλλα φάρμακα όπως η λιξισενατίδη (lixisenatide) (αγωνιστής ανθρώπινου GLP-1R) που αναπτύχθηκε από την SanofiAventis με άδεια

από την ZealandPharma. Η αβιγλουτίδη αναπτύχθηκε από την GlaxoSmithKline και η ντουλαγλουτίδη (μακράς δράσης) που αναπτύχθηκε από την EliLilly [39].

Οι τρέχουσες έρευνες τόνισαν επίσης τη θετική επίδραση των αγωνιστών GLP-1 και σε αρκετές μακροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη. Οι GLP-1 αγωνιστές μπορεί να αποτρέψουν την καρδιαγγειακή νόσο, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τη περιφερική αρτηριακή νόσο και τη στεφανιαία νόσο, μέσω των διακριτών επιδράσεων στον εγκέφαλο, τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και την καρδιά. Έμμεσα, οι GLP-1 αγωνιστές παράγουν επίσης ένα θετικό αποτέλεσμα μέσω της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης, της φλεγμονής και του μεταβολισμού των λιπιδίων. Μπορούν επίσης να μειώσουν το οξειδωτικό στρες και μπορεί να εμπλέκονται στον έλεγχο της παχυσαρκίας ή της πρόσληψης υπερβολικής τροφής (σχήμα 7) [36,41, 42,43].



Σχήμα 7. Βιολογικός ρόλος των GLP-1 και DPP-4.

## Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>

### 3. Συμμόρφωση Ασθενών

#### 3.1 Εισαγωγή

Ως συμμόρφωση σε μια φαρμακευτική αγωγή από Π.Ο.Υ. καθορίζεται ο βαθμός στον οποίο η συμπεριφορά του ατόμου αντιστοιχεί στις συμφωνημένες συστάσεις από ένα πάροχο υγείας [44]. Αν και οι όροι συμμόρφωση και υπακοή χρησιμοποιούνται συνώνυμα η συμμόρφωση διαφέρει από την υπακοή. Η συμμόρφωση είναι ο βαθμός στον οποίο η συμπεριφορά του ασθενούς ταιριάζει τη συμβουλή του παρόχου υγείας [45]. Η υπακοή συνεπάγεται την υπακοή του ασθενούς στην εξουσία του γιατρού [46-48] ενώ η συμμόρφωση δηλώνει ότι το ο ασθενής και ο γιατρός συνεργάζονται για τη βελτίωση της υγείας του ασθενούς ενσωματώνοντας την ιατρική γνώμη του ειδικού και το τρόπο ζωής του ασθενούς, τις αξίες και προτιμήσεις του για τη παρεχόμενη φροντίδα [49-51].

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η φαρμακευτική συμμόρφωση περιλαμβάνει τη λήψη του σωστού φαρμάκου, τη σωστή στιγμή, στη σωστή δόση και για το απαιτούμενο χρονικό διάστημα όπως και την τήρηση ενός διαιτητικού προγράμματος ή την πραγματοποίηση αλλαγών στον τρόπο ζωής [52].

Υπάρχουν διάφοροι τύποι μη συμμόρφωσης. Ο πρώτος τύπος μη συμμόρφωσης είναι γνωστή ως πρωτογενή μη συμμόρφωση, στην οποία γίνεται

συνταγογράφηση ενός φαρμάκου από τους αρμόδιους παρόχους, αλλά το φάρμακο ποτέ δε χρησιμοποιείται. Αυτός ο τύπος συνήθως ονομάζεται μη εκπλήρωση της συμμόρφωσης [53].

Ένας δεύτερος τύπος μη συμμόρφωσης ονομάζεται nonpersistence όπου κάποιοι ασθενείς αποφασίζουν να σταματήσουν να λαμβάνουν ένα φάρμακο μετά την έναρξη της λήψης του, χωρίς να σας συμβουλευτούν έναν επαγγελματία υγείας. Η περίπτωση αυτή είναι σπάνια σκόπιμη και συμβαίνει όταν οι ασθενείς και οι πάροχοι υγείας έχουν εσφαλμένη επικοινωνία σχετικά με τα θεραπευτικά σχέδια.

Η ακούσια μη τήρηση προκύπτει από την ικανότητα και τους περιορισμένους πόρους που εμποδίζουν τους ασθενείς να εφαρμόσουν τις αποφάσεις για την παρακολούθηση των συστάσεων θεραπείας (π.χ. προβλήματα πρόσβασης σε συνταγές, κόστος κ.λπ.) και μερικές φορές περιλαμβάνει μεμονωμένους περιορισμούς (π.χ. προβλήματα στο να θυμάται ένας ασθενής να πάρει τη δόση του φαρμάκου κ.λπ.).

Ενώ η εσκεμμένη μη συμμόρφωση προκύπτει από τις πεποιθήσεις, τις στάσεις και τις προσδοκίες που επηρεάζουν το κίνητρο των ασθενών να ξεκινήσουν και να επιμείνουν στο θεραπευτικό σχήμα [54].

Ένας τρίτος τύπος μη συμμόρφωσης είναι γνωστός ως nonconforming. Αυτός ο τύπος περιλαμβάνει μια ποικιλία τρόπων με τους οποίους τα φάρμακα δεν λαμβάνονται σύμφωνα με τις οδηγίες, με αυτή η συμπεριφορά να κυμαίνεται από παράλειψη δόσεων, λήψη φαρμάκων σε εσφαλμένες ώρες ή σε εσφαλμένες δόσεις, εώς ακόμη και λήψη περισσότερων από τα προβλεπόμενα.

Ο βαθμός συμμόρφωσης αναφέρεται συνήθως ως το ποσοστό των συνταγογραφούμενων δόσεων του φαρμάκου που πραγματικά έλαβε ο ασθενής σε



μια καθορισμένη περίοδο [55]. Η έκταση/ο βαθμός της μη συμμόρφωσης ποικίλλει ευρέως, και σε διάφορες μελέτες έχει καταγραφεί από μόλις 10% έως και 92% [56].

Εκτενής ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αποκαλύπτει ότι στις ανεπτυγμένες χώρες ο μέσος όρος συμμόρφωσης στις θεραπείες είναι 50% [57,58]. Περίπου το ήμισυ αυτού του ποσοστού της μη συμμόρφωσης είναι εκ προθέσεως, ενώ το υπόλοιπο συμβαίνει επειδή οι ασθενείς είτε αγνοούν να πάρουν τα φάρμακα όπως συνταγογραφούνται ή το σχήμα είναι πολύ περίπλοκο [59]. Τα ποσοστά συμμόρφωσης είναι συνήθως υψηλότερα σε ασθενείς με οξείες καταστάσεις, σε σύγκριση με αυτούς με χρόνιες παθήσεις [60-62]. Οι μελέτες αποκαλύπτουν ότι ασθενείς με χρόνια νοσήματα λαμβάνουν μόνο ~ 50% των φαρμάκων που συνταγογραφούνται για αυτές τις νόσους [63,64].

Οι συνέπειες της μη συμμόρφωσης είναι σπατάλη φαρμάκων, εξέλιξη της νόσου, μειωμένες λειτουργικές ικανότητες, χαμηλότερη ποιότητα ζωής, αυξημένη χρήση ιατρικών πόρων, επισκέψεις σε νοσοκομεία και νοσηλεία σε νοσοκομεία [64,65]. Παράλληλα οικονομικές μελέτες αποκαλύπτουν ότι η κακή και η φτωχή συμμόρφωση των συνταγογραφούμενων θεραπειών μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές συνέπειες στην υγεία. Για παράδειγμα σε μια μελέτη, αποδείχθηκε ότι ο κίνδυνος της νοσηλείας ήταν υπερδιπλάσιος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, υπερχοληστερολαιμία, υπέρταση ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που δεν τηρούσαν τις συνταγογραφούμενες θεραπείες σε σύγκριση με γενικό πληθυσμό [80]. Μελέτες που διεξήχθησαν μεταξύ ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια έχουν δείξει ότι έχουν φτωχή συμμόρφωση της φαρμακευτικής θεραπείας και η διαχείριση της ασθένειας τους οδηγεί σε επείγουσα νοσηλεία [67,68]. Η μη συμμόρφωση προς τη φαρμακευτική αγωγή μπορεί να έχει αρνητικές συνέπειες όχι μόνο για τον ασθενή αλλά και για τον πάροχο, τον ιατρό, ακόμη και τους ερευνητές που εργάζονται για να καθιερώσουν την αξία της φαρμακευτικής αγωγής στον πληθυσμό-στόχο. Η πιθανή επιβάρυνση των αποτελεσμάτων της μη συμμόρφωσης στη λήψη των φαρμάκων στους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης είναι ένα

σημαντικό ζήτημα για τη δημόσια υγεία [69,70]. Ως εκ τούτου, βοηθώντας τους ανθρώπους κατάλληλα να ακολουθήσουν σωστά και πιστά μια φαρμακευτική αγωγή θα είχε ως αποτέλεσμα την μείωση κινδύνου σοβαρών υποτροπών, αντοχής στα αντιβιοτικά και αποτροπή νοσηλείων.

### **3.2 Παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση**

Η μη συμμόρφωση είναι ένα πολύ κοινό φαινόμενο συμπεριφοράς σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα. Η πολυπλοκότητα της συμμόρφωσης είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μιας σειράς παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των απόψεων και χαρακτηριστικών των ασθενών, των χαρακτηριστικών της νόσου, κοινωνικών πλαισίων, θεμάτων πρόσβασης και υπηρεσιών [71-73].

Στα εμπόδια της αποτελεσματικής χρήσης των φαρμάκων περιλαμβάνονται συγκεκριμένα η κακή επικοινωνία παρόχου-ασθενούς, η ανεπαρκής γνώση για ένα φάρμακο και τη χρήση του, η μη αναγνώριση και η αποδοχή για την ανάγκη της θεραπείας, ο φόβος για τις δυσμενείς επιπτώσεις και παρενέργειες του φαρμάκου, τα μακροχρόνια φαρμακευτικά σχήματα, τα σύνθετα σχήματα που απαιτούν πολλά φάρμακα με ποικίλα προγράμματα δοσολογίας [74], εμπόδια κόστους και πρόσβασης [75,76].

Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι η μη συμμόρφωση των ασθενών ποικίλλει μεταξύ και εντός ατόμων, καθώς και κατά τη διάρκεια του χρόνου, συνιστώμενες συμπεριφορές και τις ασθένειες [77]. Η συμμόρφωση στη φαρμακοθεραπεία ποικίλλει ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα των ασθενών. Στα παιδιά, η συμμόρφωση στη φαρμακευτική θεραπεία επηρεάζεται λόγω της εξάρτησής τους από έναν ενήλικα φροντιστή. Η βιβλιογραφία σχετικά με τη συμμόρφωση σε ηλικιωμένους οι ασθενείς αναφέρουν ότι τα ποσοστά συμμόρφωσης κυμαίνονται περίπου από 38% - 57%, με μέσο ποσοστό μικρότερο από 45% [78,79]. Ένας κύριος λόγος για τη μη

συμμόρφωση είναι η μεγάλη ασυμφωνία ασθενή γιατρού που οδηγεί σε μειωμένη ικανοποίηση του ασθενούς [80-85]. Μελέτες αναφέρουν ότι το 40-60% των ασθενών δεν μπόρεσαν να αναφέρουν/επαναλάβουν σωστά τι οι γιατροί τους περίμεναν από αυτούς 10-80 λεπτά αφότου τους είχαν δοθεί οι πληροφορίες [86,87]. Ακόμη μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι κατά τη συνέντευξη πάνω από το 60% των ασθενών αμέσως μετά την επίσκεψή τους στο γιατρό τους παρανόησαν τις οδηγίες σχετικά με τα συνταγογραφούμενα φάρμακα [88].

Η μη συμμόρφωση μπορεί επίσης να παρατηρηθεί όταν η φαρμακευτική αγωγή είναι περίπλοκη, που θα μπορούσε να περιλαμβάνει χορήγηση του φαρμάκου ακατάλληλη χρονική στιγμή, ή χορήγηση πολλών φαρμάκων συχνά ή ασυνήθιστες ώρες κατά τη διάρκεια της ημέρας. Αυτοί οι παράγοντες συμπεριφοράς των ασθενών μπορεί να γίνουν αντιληπτοί ή όχι από τον θεράποντα ιατρό και στα αποτελέσματα με μειωμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι περισσότερες αποκλίσεις στη λήψη φαρμάκων συμβαίνουν ως παράλειψη δόσεων (αντί για προσθήκες) ή καθυστερήσεις στο χρονοδιάγραμμα των δόσεων [89,90].

Οι ασθενείς που συχνότερα δεν συμμορφώνονται είναι αυτοί που πάσχουν από χρόνια νοσήματα, όπως η υπέρταση, όπου δεν έχουν ακόμη δυσάρεστα συμπτώματα και χωρίς αυστηρή συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή. Οι εκτιμήσεις της μη συμμόρφωσης στη λήψη των φαρμάκων δείχνουν ότι το ποσοστό μη συμμόρφωσης είναι μεγαλύτερο όταν οι ασθενείς δεν έχουν συμπτώματα [88]. 77% των ασθενών παρουσίασαν υψηλά επίπεδα βαθμού συμμόρφωσης με το θεραπευτικό σχήμα τους όταν η θεραπεία σχεδιάστηκε για να θεραπεύσει μια ασθένεια και μόνο το 63% των ασθενών συμμορφώθηκε όταν η θεραπεία είχε ως στόχο την πρόληψη. Ωστόσο, όταν η φαρμακευτική αγωγή έπρεπε να ληφθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, τα ποσοστά συμμόρφωσης μειώθηκαν δραματικά σε περίπου 50% και για τις δύο περιπτώσεις, πρόληψης ή θεραπείας.

Ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τη συμμόρφωση είναι η ικανότητα τους ανάγνωσης και κατανόησης των οδηγιών της φαρμακευτικής αγωγής

από τον ασθενή. Ασθενείς με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο μπορεί να έχουν δυσκολία στην κατανόηση των οδηγιών. Αυτό τελικά οδηγεί σε μειωμένη συμμόρφωση και κακή διαχείριση της φαρμακευτικής αγωγής [91]. Το φύλο, η προσωπικότητα και πολιτισμικοί παράγοντες μπορεί επηρεάζουν τα ποσοστά συμμόρφωσης. Για παράδειγμα, οι γυναίκες μπορούν να ακολουθούν καλύτερα και πιστότερα τις θεραπευτικές τους αγωγές από τους άνδρες. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για φάρμακα που αντιμετωπίζουν καταστάσεις που σχετίζονται με τη συμπεριφορική υγεία, όπως αντικαταθλιπτικά φάρμακα [93]. Αντιθέτως ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι κανένα από τα κοινά δημογραφικά στοιχεία – παράγοντες, όπως η ηλικία, η οικογενειακή κατάσταση, το να ζει κάποιος μόνος του, το φύλο, η φυλή, το εισόδημα, το επάγγελμα, εξάρτηση από άλλα άτομα, η νοημοσύνη, το επίπεδο εκπαίδευσης ή το είδος της προσωπικότητας έχει συσχετιστεί με τη μη συμμόρφωση [93].

### **3.3 Σακχαρώδης Διαβήτης και Συμμόρφωση Ασθενών στις ενέσιμες θεραπευτικές αγωγές**

#### **3.3.1 Ινσουλίνη**

Η συμμόρφωση της θεραπείας με ινσουλίνη και γενικά τους αντιγλυκαιμικούς παράγοντες σχετίζεται με τον ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο ενός ασθενούς. Η θεραπεία με ινσουλίνη, που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1922, ενδείκνυται πάντα για τον αυτοάνοσο διαβήτη τύπου 1. Η θεραπεία με ινσουλίνη στον διαβήτη τύπου 2 ενδείκνυται στο περιβάλλον της κετοξέωσης, σε οξεία ιατρικά συμβάντα, σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση, σε παρουσία ταυτόχρονης νόσος ή σε χρόνια θεραπεία με στεροειδή, στον λανθάνων αυτοάνοσο διαβήτη, σε συμπτώματα υπεργλυκαιμίας, αποτυχία θεραπείας με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες για το διαβήτη λόγω αντενδείξεων ή ανεπιθύμητων ενεργειών, στο κακό γλυκαιμικό έλεγχο με τροποποίηση του τρόπου ζωής και στη θεραπεία με μη ινσουλινοειδή παράγοντες και κατά την εγκυμοσύνη [94]. Τα ανάλογα ινσουλίνης προσφέρουν μακρύτερες ή μικρότερες χρονικές περιόδους δράσης για να μιμούνται στενότερα την κανονική έκκριση είτε κατά τη διάρκεια της νύχτας είτε ως απόκριση στα γεύματα [95]. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η βασική χορήγηση ινσουλίνης ξεκινά συνήθως σε μία

μόνο ημερήσια δόση και τιτλοποιείται για να επιτύχει στόχους γλυκόζης χωρίς υπογλυκαιμία [96].

Σε σύγκριση με την ινσουλίνη NPH, τα ανάλογα ινσουλίνης μακράς δράσης έχουν χαμηλότερη συχνότητα υπογλυκαιμίας [97]. Ωστόσο, εάν το κόστος είναι ανησυχητικό, η ινσουλίνη NPH είναι μια λογική επιλογή για τη βασική ινσουλίνη [98]. Τα ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης, που εισήχθησαν τη δεκαετία του 1990, έχουν ταχύτερη έναρξη και βραχύτερη διάρκεια δράσης από την ανθρώπινη μάζα. Ωστόσο, εξακολουθούν να παρέχουν μόνο μια εκτίμηση της φυσιολογικής απελευθέρωσης ινσουλίνης [94]. Σε σύγκριση με την ινσουλίνη ουδέτερης πρωταμίνης Hagedorn (ινσουλίνη NPH), τα ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης προσφέρουν βελτιωμένο έλεγχο των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης, μειωμένη συχνότητα νυκτερινής υπογλυκαιμίας και αυξημένη ευελιξία [98]. Τα ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης συνιστώνται σε ενέσεις ινσουλίνης πολλαπλών δόσεων ή σε θεραπεία με αντλία ινσουλίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Αν και ο γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να επιτευχθεί στα δύο τρίτα των ασθενών που λαμβάνουν ινσουλίνη μακράς δράσης και μετφορμίνη, απαιτείται εντατική χορήγηση ινσουλίνης για τους υπόλοιπους ασθενείς [95].

Η αύξηση της δράσης της ινσουλίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τους γλυκαιμικούς στόχους, τις διατροφικές συνήθειες, τον τρόπο ζωής και τις προτιμήσεις των ασθενών. Η βασική ινσουλίνη ακολουθείται από προσθήκη ινσουλίνης γεύματος εάν η μεταγευματική γλυκόζη παραμένει αυξημένη. Σε όλα τα ακολουθούμενα πρωτόκολλα η χορήγηση της ινσουλίνης πραγματοποιείται ενέσιμα.

Η χορήγηση της ινσουλίνης – φυσικά και άλλων ενέσιμων αντιγλυκαιμικών παραγόντων – με μη ενέσιμο τρόπο αποτελεί τόσο έναν από τους στόχους της επιστημονικής κοινότητας που ασχολείται με το διαβήτη αλλά και από τους ασθενείς που ταλαιπωρούνται πέρα από τη νόσο και από τη καθημερινή ενέσιμη χορήγηση

της ινσουλίνης. Σήμερα συνεχίζονται οι προσπάθειες για τη βελτίωση της θεραπείας με ινσουλίνη και, συνεπώς, για την αύξηση της συμμόρφωσης προς τα θεραπευτικά σχήματα. Η εισπνεόμενη ανθρώπινη ινσουλίνη είναι διαθέσιμη και προσφέρει σύστημα παράδοσης χωρίς βελόνες. Διατίθενται περισσότερο συμπυκνωμένα παρασκευάσματα ινσουλίνης (glargineU-300 και degludecU-200) και μπορεί να επιτρέψουν καλύτερη απορρόφηση όταν οι ασθενείς χρειάζονται υψηλότερες δόσεις ινσουλίνης U-100 [99]. Οι αντλίες ινσουλίνης ενισχύουν και βελτιώνουν τη συμμόρφωση και μπορεί να οδηγήσουν σε χαμηλότερες δόσεις ινσουλίνης. Ωστόσο, το κόστος και η τεχνολογία είναι περιορισμοί για χρήση σε όλους τους ασθενείς. Αναπτύσσονται νέοι τύποι ινσουλίνης, τρόποι χορήγησης της και στρατηγικές θεραπείας για τη βελτίωση της φροντίδας των ασθενών με διαβήτη.

### **Εμπόδια στη Συμμόρφωση των Ασθενών στη Θεραπεία με Ινσουλίνη**

Η American Diabetes Association κατηγοριοποιεί τα εμπόδια στη συμμόρφωση :

- ως εμπόδια που οφείλονται στους ασθενείς,
- εμπόδια που οφείλονται στα φάρμακα
- εμπόδια – παράγοντες του συστήματος

Τα εμπόδια που οφείλονται στους ασθενείς περιλαμβάνουν δυσκολία στη μνήμη για λήψη των φαρμάκων από το γιατρό ή την παραλαβή τους από το φαρμακείο, τη δυσκολία στη μνήμη να χρησιμοποιήσουν τα φάρμακα, εμπόδια που σχετίζονται με το φόβο λήψης των φαρμάκων, κατάθλιψη ή πεπιοιθήσεις υγείας σχετικά με φάρμακα. Η πολυπλοκότητα του θεραπευτικού σχήματος, η πολλαπλή ημερήσια δοσολογία των φαρμάκων, το κόστος και οι παρενέργειες είναι όλοι οι παράγοντες της φαρμακευτικής αγωγής που μπορεί να αποτελούν εμπόδια στη συμμόρφωση. Οι παράγοντες του συστήματος περιλαμβάνουν ανεπαρκή παρακολούθηση και υποστήριξη [100].

Μια μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2014 εξέτασε τα πιθανά εμπόδια στη συμμόρφωση στη χορήγηση της ινσουλίνης. Οι συμμετέχοντες περιελάμβαναν 251 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και 257 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Για να ανακαλυφθούν τα αντιληπτά εμπόδια, οι παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή και τα φάρμακα συμπληρώθηκε ένα ερωτηματολόγιο από κάθε συμμετέχοντα. Συνολικά, τα πιο κοινά εμπόδια που εντοπίστηκαν από ασθενείς με διαβήτη (τύπου 1 ή τύπου 2) ήταν οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (90,2%), ο φόβος της υπογλυκαιμίας (87,4%), οι ενέσεις είναι χρονοβόρες (63,2%), παρέμβαση στη σωματική δραστηριότητα (61,6%) και έλλειψη κατάλληλων οδηγιών για την ένεση (59,6%) [101].

Σε σύγκριση με ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 εξέφρασαν περισσότερη ανησυχία σχετικά με τις ενέσεις ινσουλίνης που παρεμβαίνουν στις καθημερινές δραστηριότητες, τον προγραμματισμό γευμάτων και τη σωματική δραστηριότητα. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ανέφεραν υψηλότερη συχνότητα αντίδρασης στο σημείο της ένεσης, αύξηση βάρους και λησμονούν να κάνουν την ένεση. Περισσότεροι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 δήλωσαν ότι η χρήση πολλών φαρμάκων και ημέρες με ασθένεια παρεμβαίνουν στην συμμόρφωση τους στη θεραπεία με ινσουλίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 περιέγραψαν περισσότερη αμηχανία που σχετίζεται με τις ενέσεις ινσουλίνης. Περισσότεροι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ανέφεραν ότι πιστεύουν ότι η ινσουλίνη έχει συνολική αρνητική επίδραση στην υγεία τους και ότι αισθάνονται χειρότερα μετά τη λήψη ινσουλίνης [101].

Το 2014, η Cochrane Collaboration επανεξέτασε μια ερώτηση σχετικά με τα αποτελέσματα των μελετών υψηλής ποιότητας που εξετάζουν τη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή. Η ενημέρωση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι λόγω των ποικίλων παρεμβάσεων και των χαρακτηριστικών της μελέτης, δεν υπάρχει συνέπεια όσον αφορά τις μεθόδους για τη βελτίωση της συμμόρφωσης. Οι συγγραφείς ζήτησαν να διεξαχθεί έρευνα υψηλής ποιότητας για την καλύτερη ενημέρωση των

προσπαθειών για τη βελτίωση της συμμόρφωσης [102]. Πιο συγκεκριμένα θεραπείες σχετικές με το διαβήτη τύπου 2, μια ενημέρωση του 2009 σε μια ανασκόπηση της Cochrane, η οποία εξέτασε τις παρεμβάσεις που στόχευαν στη βελτίωση της θεραπευτικής αγωγής, έδειξε μόνο μια μικρή επίδραση στα αποτελέσματα, χωρίς δεδομένα σχετικά με τη νοσηρότητα, τη θνησιμότητα ή την ποιότητα ζωής. Οι παρεμβάσεις που εξετάστηκαν περιελάμβαναν εκείνες που καθοδηγούνται από νοσηλευτικό προσωπικό ή το φαρμακοποιό, εκπαιδευτικές παρεμβάσεις και αλλαγές στη δοσολογία και τη συχνότητα των φαρμάκων [103].

Μια μελέτη του 2015 έδειξε μείωση της HbA1C κατά 0,57% σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν ινσουλίνη [104]. Σε αυτούς τους ασθενείς δόθηκε ένα εξατομικευμένο σχέδιο φαρμακο-θεραπευτικής φροντίδας από έναν φαρμακοποιό, καθώς και ένα πρωτόκολλο εκπαίδευσης για τη διατροφή. Το πρωτόκολλο εκπαίδευσης κάλυψε θέματα όπως επιπλοκές, αλλαγές στον τρόπο ζωής, παρακολούθηση των ποδιών και παρακολούθηση της γλυκόζης. Αυτή η μελέτη έδειξε βελτιωμένη συμμόρφωση, που προσδιορίστηκε τόσο από το ερωτηματολόγιο Morisky-Green όσο και από το ερωτηματολόγιο συμμόρφωσης στα φάρμακα (Adherence to Medicines Questionnaire). Οι Farsaeietal. [101] διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2 που ταξινομήθηκαν ως χαμηλής συμμόρφωσης μέσω της κλίμακας συμμόρφωσης Morisky Medication ανέφεραν ότι οι ενέσεις ήταν χρονοβόρες, προκαλούσαν αμηχανία, μετά από μια ένεση αισθανόταν άσχημα, λησμονούσαν να κάνουν την ένεση, ανέφεραν υπογλυκαιμία, υψηλό κόστος, αύξηση βάρους, ανεπάρκεια ινσουλίνης και δυσκολίες με την προετοιμασία της ένεσης ως παράγοντες που σχετίζονται σημαντικά με τη συμμόρφωση.

Μια άλλη μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2013 έδειξε 0,16% μεγαλύτερη μείωση της HbA1C σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν θεραπεία με ινσουλίνη, οι οποίοι συμμετείχαν σε εκπαιδευτικό πρόγραμμα σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν εκπαιδευτική παρέμβαση. Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα έχει επτά ενότητες:

1. λήψη φαρμάκων,



2. τεχνική ένεσης ινσουλίνης,
3. παρακολούθηση γλυκόζης αίματος,
4. δίαιτα,
5. άσκηση,
6. πρόληψη υπογλυκαιμίας και
7. πρόληψη επιπλοκών

Η συμμόρφωση σύμφωνα με τη Morisky Medication Adherence Scale βελτιώθηκε περισσότερο στην ομάδα παρέμβασης [105].

Η μελέτη IDO του 2011, με 526 συμμετέχοντες, εξέτασε την επίδραση μιας τηλεφωνικής παρέμβασης στη βελτίωση της συμμόρφωσης στη χρήση της ινσουλίνης. Πραγματοποιήθηκαν 10 τηλεφωνικές κλήσεις κάθε 4-6 εβδομάδες για 1 έτος με εστίαση στη φαρμακευτική αγωγή και στη συμμόρφωση σε αυτή και στην αλλαγή του τρόπου ζωής, από εκπαιδευτικούς υγείας. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, η ομάδα παρέμβασης παρουσίασε μείωση της HbA1C 0,23% [106].

Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει τη συμμόρφωση στη θεραπεία κατά τη χρήση μιας συσκευής πένας ινσουλίνης σε σύγκριση με τα φιαλίδια και τις σύριγγες. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι, εκτός από το ότι προτιμώνται από τους ασθενείς, οι συσκευές πένας ινσουλίνης σχετίζονται με βελτιωμένη συμμόρφωση[127]. Μια μετα-ανάλυση που εστιάζει στη συμμόρφωση σε παιδιατρικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι παρεμβάσεις που έχουν μεγαλύτερη επίδραση στη HbA1C είναι αυτές που στοχεύουν σε διάφορα συστατικά, όπως κοινωνικές και συμπεριφορικές παρεμβάσεις. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι χρειάζονται περισσότερα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα, καθώς και πιο εκλεπτυσμένες παρεμβάσεις [108].

Γενικά η καθυστερημένη εισαγωγή ή αναποτελεσματική θεραπεία με ινσουλίνη συμβάλλει στον κακό γλυκαιμικό έλεγχο και θέτει τους ασθενείς σε κίνδυνο

επιπλοκών [94]. Αν και υπάρχει μεγάλη ποσότητα πληροφοριών σχετικά με τους φραγμούς των ασθενών στη θεραπεία με ινσουλίνη, υπάρχει μια συντριπτική ποσότητα δεδομένων σχετικά με τις παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση αυτών των φραγμών ή ακόμη και που στοχεύουν στη βελτίωση της συμμόρφωσης στην ινσουλίνη γενικά. Όπως αναφέρεται σε όλη τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για την αντιμετώπιση αυτής της ανησυχίας καθώς συνεχίζουμε να κάνουμε βήματα για τη βελτίωση της φροντίδας των ασθενών στον τομέα της διαχείρισης του διαβήτη. Ωστόσο, ένας παράγοντας είναι επιτακτική ανάγκη να ενθαρρυνθεί η συμμόρφωση και ο επακόλουθος γλυκαιμικός έλεγχος, και δεν είναι άλλος από τη συμμετοχή των ασθενών στη διαδικασία λήψης αποφάσεων [109]. Η εκπαίδευση και η ενδυνάμωση μέσω της κοινής λήψης αποφάσεων επιτρέπουν την παρουσίαση και εξέταση των προτιμήσεων των ασθενών και στη συνέχεια τη δημιουργία του καλύτερου εξατομικευμένου σχεδίου θεραπείας για κάθε ασθενή.

Οι περισσότεροι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (T2D) τελικά θα απαιτούν θεραπεία με ινσουλίνη [110]. Γενικά, η συμμόρφωση στη θεραπεία με ινσουλίνη έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα των ασθενών, συμπεριλαμβανομένου του βελτιωμένου γλυκαιμικού ελέγχου, [111] μειωμένη χρήση πόρων [112] και μειωμένη θνησιμότητα [113]. Ωστόσο, σε μια πολυεθνική έρευνα ατόμων που έχουν διαγνωστεί με διαβήτη και έλαβαν θεραπεία με ινσουλίνη, το ένα τρίτο (33,2%) των ασθενών ανέφεραν ότι δεν είχαν συμμορφωθεί στη θεραπεία τους με ινσουλίνη για τουλάχιστον 1 ημέρα τον προηγούμενο μήνα [114]. Πιο πρόσφατα, μια έρευνα που μελέτησε τη συμμόρφωση χρησιμοποιώντας μια πένα χορήγησης διαπίστωσε ότι το 100% των ασθενών που συνταγογραφήθηκε για εφαρμογή πολλαπλών ημερήσιων ενέσεων είχαν τουλάχιστον 1 απόκλιση από τη λήψη ινσουλίνης σύμφωνα με τη συνταγή για χρονικό διάστημα 1 μηνός και τα ποσοστά αυτά της μη συμμόρφωσης κυμάνθηκαν από 24% για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ινσουλίνη bolus έως 36% για ασθενείς που έλαβαν βασική ινσουλίνη [115].

Μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη συμμόρφωση με τα φάρμακα και το κόστος υγειονομικής περίθαλψης μεταξύ των ασθενών με T2D διαπίστωσε ότι, σε γενικές γραμμές, η βελτίωση στη συμμόρφωση στη λήψη ινσουλίνης οδήγησε σε μειωμένο κόστος υγειονομικής περίθαλψης [116].

### **3.3.2 Ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1)**

Τα τελευταία 10 χρόνια, ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1) έχουν εμφανιστεί ως εναλλακτικές λύσεις έναντι της χρήσης της βασικής ινσουλίνης. Αυτά είναι μιμητικά της ινκρετίνης που αναπαράγουν τα αποτελέσματα του ενδογενούς πεπτιδίου-1 που μοιάζει με γλυκαγόνη και, ως εκ τούτου, διεγείρουν την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση παγκρεατικής ινσουλίνης και καταστέλλουν το παγκρεατικό γλυκαγόνο. Επίσης, μειώνουν την προγευματική και μεταγευματική γλυκαιμία και προκαλούν κορεσμό επιβραδύνοντας τη γαστρική εκκένωση. Οι ευρωπαϊκές και αμερικανικές κατευθυντήριες γραμμές για τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με T2DM απαριθμούν τους GLP1 ως εναλλακτικές λύσεις στην ινσουλίνη για εντατικοποίηση της θεραπείας σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά φάρμακα (OADs) [117].

Επί του παρόντος, έχουν εγκριθεί διάφορα ανάλογα των GLP1 για τη θεραπεία του T2DM από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων ή / και την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ: εξενατίδη, λιραγλουτίδη, αλμπιγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη και σεμαγλουτίδη.

Τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έδειξαν ότι η θεραπεία με GLP1 μειώνει την αιμοσφαιρίνη A1c (HbA1c) και το σωματικό βάρος, βελτιώνει τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και σπάνια προκαλεί υπογλυκαιμικά συμβάντα [118-120]. Βελτίωση των καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο έχει επίσης δειχθεί σε πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες [121-

123]. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την κατηγορία αυτή φαρμάκων είναι γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως ναυτία και έμετος.

Αυτά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων μελετών υποδηλώνουν ότι, με τους GLP1, θα πρέπει να υπάρχουν λιγότερα εμπόδια στην εντατικοποίηση της θεραπείας, ιδιαίτερα λόγω της απουσίας τιτλοποίησης φαρμάκου και παρακολούθησης της γλυκόζης στο αίμα. Η συμμόρφωση και η επιμονή στη θεραπεία είναι πιθανό να βελτιωθούν λόγω λιγότερων χρονοβόρων προγραμμάτων, λιγότερων υπογλυκαιμικών παρενεργειών και μεγαλύτερης απώλειας βάρους, έτσι ώστε, κατά συνέπεια, ο γλυκαιμικός έλεγχος να βελτιωθεί. Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι, όπως και με άλλες θεραπευτικές τάξεις αντιδιαβητικών φαρμάκων, υπάρχει ένα σημαντικό χάσμα μεταξύ των αποτελεσμάτων που επιτεύχθηκαν σε τυχαιοποιημένες μελέτες και εκείνων που επιτεύχθηκαν σε πραγματικές μελέτες.

Μια πρόσφατη σύγκριση δεδομένων από τυχαιοποιημένες μελέτες και μια βάση δεδομένων ιατρικών αρχείων, στην οποία η HbA1c κυμάνθηκε από 8,34-8,41%, έδειξε ότι η μέση μεταβολή στη HbA1c ήταν -1,30% στις τυχαιοποιημένες μελέτες, αλλά μόνο -0,52% σε πραγματικά- παγκόσμια δεδομένα [124]. Περίπου τα τρία τέταρτα της ασυμφωνίας αποδόθηκαν στα ποσοστά συμμόρφωσης των ασθενών, τα οποία ήταν 29% στην ανάλυση του πραγματικού κόσμου και 95% στις τυχαιοποιημένες μελέτες [124].

Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς που εγγράφονται σε τυχαιοποιημένες μελέτες συχνά δεν είναι αντιπροσωπευτικοί των πραγματικών πληθυσμών, αλλά, αντίθετα, τείνουν να είναι ιδιαίτερα επιλεγμένοι (λιγότερες συννοσηρότητες, μεγαλύτερη και καλύτερη συμμόρφωση). Σε μια πρόσφατη ανάλυση, για παράδειγμα, μόνο το 48,0% των πραγματικών ασθενών στο US Diabetes Collaborative Registry πληρούσε τα κύρια κριτήρια για συμπερίληψη στη μελέτη Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) [125]. Δεδομένου ότι αυτά τα κριτήρια σχεδιάστηκαν για

να επιλέξουν ασθενείς με πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, το άλλο 52% των ασθενών ήταν επιλέξιμοι για συνταγογράφηση λιραγλουτίδης, αλλά δεν είχαν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Επιπλέον, σε περιβάλλον κλινικής περίθαλψης στη βόρεια Δανία, οι χρήστες της λιραγλουτίδης δεν μοιάζουν με ασθενείς που περιλαμβάνονται στις δοκιμές LEAD (Lower Educational Attainment Decision Aid), με σχεδόν τρεις στους τέσσερις να ταξινομούνται ως μη επιλέξιμοι για τυχαιοποιημένες μελέτες [126]. Σε μια ακόμη μελέτη, οι ασθενείς που εγγράφηκαν σε δοκιμές T2DM που καταγράφηκαν στο Clinical Trials.gov βρέθηκαν, κατά μέσο όρο, ότι ήταν νεότεροι και είχαν χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI) και υψηλότερα επίπεδα HbA1c από τον πληθυσμό ασθενών με T2DM που περιγράφεται στο NHANES [127].

### **Συμμόρφωση**

Τα ποσοστά συμμόρφωσης ποικίλλουν για τα σημαντικά τους GLP1 [128-131]. Οι μεταβολές πιθανότατα οφείλονται σε διαφορές στους πληθυσμούς ασθενών, αν και αυτές δεν είναι πάντα εμφανείς στις δημοσιεύσεις που συναντάμε στη βιβλιογραφία.

Πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να αξιολογήσουν παράγοντες που επηρεάζουν την συμμόρφωση [132]. Σε πειράματα που σχεδιάστηκαν για την αξιολόγηση της σχετικής σημασίας των χαρακτηριστικών των θεραπειών GLP1-RA, τη συχνότητα δοσολογίας και το τύπο του συστήματος χορήγησης προέκυψαν ως σημαντικής σημασίας σε ασθενείς με T2DM [133,134]. Όταν η αποτελεσματικότητα θεωρήθηκε παρόμοια, οι ασθενείς προτιμούσαν ένα προφίλ δοσολογίας μια φορά την εβδομάδα με ένα στυλό μίας χρήσης ή συσκευή αυτόματης έγχυσης από ένα σχήμα δοσολογίας μια φορά την ημέρα με ένα στυλό πολλαπλών χρήσεων [134]. Επίσης, οι ασθενείς πίστευαν ότι ένα πρόγραμμα δοσολογίας μια φορά την εβδομάδα θα είχε ως αποτέλεσμα λιγότερες χαμένες δόσεις από ένα πρόγραμμα δοσολογίας μια φορά την ημέρα και, επομένως, υψηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης [134].

Σύμφωνα με αυτά τα συγκεκριμένα δεδομένα, σε πραγματικές μελέτες, απλούστερες δοσολογίες φαίνεται να οδηγούν σε υψηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης. Τα ισχυρότερα δεδομένα για την υποστήριξη αυτής της υπόθεσης προέρχονται από μελέτες που συγκρίνουν την συμμόρφωση στην εξενατίδη. Σε μια αναδρομική μελέτη στις ΗΠΑ (2012-2013) [135], η συμμόρφωση ήταν 48,6% στην ομάδα εξενατίδης χορήγησης μία φορά την εβδομάδα και 30,3% στην ομάδα εξενατίδης δύο φορές την ημέρα (n = 4586).

Μετά την προσαρμογή στην ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, οι πιθανότητες επίτευξης των ποσοστών συμμόρφωσης  $\geq 80\%$  ήταν σημαντικά υψηλότερες με την εξενατίδη μία φορά την εβδομάδα από ό,τι με την εξενατίδη δύο φορές την ημέρα. Ομοίως, σε μια πρόσφατη μελέτη, το 43,2% των ασθενών με T2DM ηλικίας >65 ετών που έλαβαν εξενατίδη μία φορά την εβδομάδα είχαν καλύτερη συμμόρφωση σε σύγκριση με το 39,0% αυτών που έλαβαν εξενατίδη δύο φορές την ημέρα[131].

Παρόλο που αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το σκεύασμα χορήγησης μία φορά την εβδομάδα οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι ένας ασθενής που παραλείπει μια δόση σε ένα σχήμα μία φορά την εβδομάδα έχει οδηγίες να κάνει την ένεση την επόμενη μέρα και να συνεχίσει το αρχικό πρόγραμμα των ενέσεων, ένας ασθενής σε ένα σκεύασμα με σχήμα δύο φορές την ημέρα που χάνει μια δόση κάνει ακριβώς αυτό. Έτσι, με το σχήμα μία φορά την εβδομάδα, η χαμένη ημέρα είναι ουσιαστικά αόρατη ενώ, με το σχήμα δύο φορές την ημέρα, όλες οι χαμένες δόσεις μετρούν[136].

Ο έλεγχος της επίδρασης του συστήματος χορήγησης στην συμμόρφωση είναι πιο δύσκολος, καθώς, επί του παρόντος, κάθε σύστημα παράδοσης σχετίζεται με διαφορετικό φάρμακο. Έτσι, τα δεδομένα συμμόρφωσης που συγκρίνουν τη ντουλαγλουτίδη μία φορά την εβδομάδα, που παρέχονται με προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας ή σύριγγα και την εξενατίδη μία φορά την εβδομάδα, η οποία απαιτεί ανασύσταση (στην Ευρώπη) και παράδοση με στυλό ή σύριγγα, είναι πιθανό να αντικατοπτρίζουν τις διαφορές στο σύστημα παράδοσης καθώς και τις διαφορές στην

αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα. Πράγματι, όταν μια ανάλυση των δεδομένων βάσεων δεδομένων της έρευνας Truven Health Market Scan στις ΗΠΑ (2014-2015) μελέτησε την εξαμήνη συμμόρφωση της θεραπείας με ντουλαγλουτίδη μία φορά την εβδομάδα και εξενατίδη μία φορά την εβδομάδα σε 2415 ζευγάρια ασθενών [128], το ποσοστό συμμόρφωσης ήταν 54,2% με ντουλαγλουτίδη έναντι 37,9% με εξενατίδη.

Συνολικά, αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι τα ποσοστά συμμόρφωσης είναι χαμηλά (<60%) και παραμένουν σημαντικό πρόβλημα με τις ενέσιμες θεραπείες στην καθημερινή πρακτική. Συνεπώς, συνεχίζονται οι πρωτοβουλίες που βασίζονται στη βιομηχανία για την ανάπτυξη σκευασμάτων με λιγότερο δυσκίνητα χρονοδιαγράμματα και ευκολότερα συστήματα παράδοσης και περιλαμβάνουν συνεχή υποδόρια συστήματα χορήγησης για την αντικατάσταση ημερήσιων και εβδομαδιαίων ενέσεων με μικροσκοπικές υποδόριες αντλίες που παρέχουν φάρμακα συνεχώς για αρκετούς μήνες[137], καθώς και σκευάσματα χορήγησης από του στόματος [138]. Η κύρια διαφορά μεταξύ των υποδόριων μικροαντλιών και των σκευασμάτων χορήγησης από του στόματος είναι ότι το πρώτο θα λύσει πλήρως το ζήτημα της έλλειψης συμμόρφωσης, αφού μόλις εμφυτευτεί η συσκευή, το φάρμακο θα παραδίδεται χωρίς να απαιτείται παρέμβαση του ασθενούς. Ωστόσο, τέτοιες πρωτοβουλίες θα πρέπει να συμπληρωθούν με τη συνεχή επικοινωνία ιατρού-ασθενούς, την επίγνωση τυχόν πιθανών κοινωνικοοικονομικών φραγμών (κόστος φαρμακευτικής αγωγής) και την ενθάρρυνση της αυτό-φροντίδας, καθώς και την τήρηση οδηγιών πρόσληψης τροφής, φυσικής δραστηριότητας και του προτεινόμενου προγράμματος των επισκέψεων στο γιατρό [132].

### **3.4 Ενέσιμες Θεραπείες, Κατάθλιψη και Συμμόρφωση**

Σε αρκετές μελέτες, ο διαβήτης και τα συμπτώματα κατάθλιψης φαίνεται να έχουν μια αμφίδρομη σχέση [139]. Και οι δύο είναι παράγοντες κινδύνου που προκαλούν ο ένας τον άλλο και ενισχύουν επίσης ο ένας τον άλλο. Ως εκ τούτου, τα άτομα με διαβήτη έχουν διπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν κατάθλιψη σε σύγκριση με άτομα χωρίς διαβήτη [140,141]. Συγκεκριμένα, μεταξύ των ασθενών με διαβήτη, η

συναισθηματική δυσφορία (συμπεριλαμβανομένης των συμπτωμάτων κατάθλιψης) παρατηρείται συχνότερα στις γυναίκες παρά στους άνδρες [142,143]. Περίπου το 80% των ασθενών με διαβήτη είναι πιο πιθανό να έχουν επανεμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων [144].

Επιπλέον, οι χρησιμοποιούμενες θεραπείες έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην κατάθλιψη [145-148]. Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, ο βαθμός των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μεταξύ των ασθενών με διαβήτη διαφέρει ανάλογα με το είδος της θεραπείας για τον διαβήτη. Μελέτες που επικεντρώθηκαν στην κατάθλιψη και τα συναισθηματικά προβλήματα των ασθενών με διαβήτη έδειξαν ότι διαφορετικές συναισθηματικές διαταραχές εξαρτώνται από το είδος της θεραπείας για τον διαβήτη τύπου 2 [143]. Σε μια άλλη μελέτη, τα αποτελέσματα επίσης διέφεραν ως προς τον τύπο της θεραπείας του διαβήτη [149]. Επιπλέον, σε μια μελέτη από τον Black μεταξύ Μεξικανών Αμερικανών της τρίτης ηλικίας με διαβήτη, ο τύπος θεραπείας για το διαβήτη τύπου 2 συσχετίστηκε με συμπτώματα κατάθλιψης [150]. Η μελέτη από τον Hermanns έδειξε τη διαφορά στην αναλογία των ατόμων με διαβήτη τύπου 1 και 2 χωρίς θεραπεία ινσουλίνης και όσων είχαν διαβήτη τύπου 2 με θεραπεία ινσουλίνης που διαγνώστηκαν με κλινική και υποκλινική κατάθλιψη [151].

Επιπλοκές που σχετίζονται με τον διαβήτη αποτελούν σημαντικές αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας. Βέλτιστα αποτελέσματα στον διαβήτη απαιτούν επιμελή και καθημερινή αυτοδιαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της υγιεινής διατροφής, της άσκησης, και τακτική παρακολούθηση της γλυκόζης [152-154]. Μια ολοκληρωμένη θεραπεία περιλαμβάνει τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής, φαρμακολογικό έλεγχο της υπεργλυκαιμίας, της υπέρτασης, της υπερλιπιδαιμίας και προληπτική φροντίδα σε πολλά επίπεδα. Η κατάθλιψη επηρεάζει όχι μόνο τη διάθεση αλλά διακυβεύει και τη συνέπεια στη θεραπεία [155,156]. Μεταξύ των διαβητικών ασθενών, η κατάθλιψη είναι δύο φορές συχνότερα σε σύγκριση με άτομα χωρίς διαβήτη [157,158]. Όταν η κατάθλιψη συνοδεύει διαβήτη, υπάρχουν ενδείξεις φτωχότερου γλυκαιμικού ελέγχου, μειωμένη φυσική δραστηριότητα, υψηλότερη



παχυσαρκία και δυνητικά περισσότερες επιπλοκές [159–64]. Υπάρχουν επίσης αποδεικτικά στοιχεία ότι η κατάθλιψη σχετίζεται με μειωμένη συμμόρφωση των από του στόματος υπογλυκαιμικών θεραπειών[159].

Επίσης, έχει παρατηρηθεί πως η θεραπεία με ινσουλίνη φαίνεται να είναι λιγότερο δημοφιλής σε σύγκριση με από τα από του στόματος υπογλυκαιμικά φάρμακα. Περίπου το 25% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη είναι απρόθυμοι να λάβουν ινσουλίνη ακόμα και ως επιλογή «έσχατης ανάγκης», λόγω της ενέσιμης μορφής της θεραπείας [165]. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί βιώνουν σημαντικές ψυχολογικές διαταραχές με τη μετάβαση από του στόματος λαμβανόμενα αντιδιαβητικά φάρμακα στην ινσουλίνη, δηλαδή σε ενέσιμη θεραπεία. Επιπλέον, καταθλιπτικά συμπτώματα παρατηρούνται συχνότερα σε ασθενείς που έχουν ημερησίως υψηλότερη ποσοτικά και συχνότερη χρήση ινσουλίνης [166]. Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει θετική συσχέτιση [167-168], ενώ άλλες μελέτες έχουν το αντίθετο αποτέλεσμα [170-172]. Μια μελέτη έδειξε πως ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που είχαν συνταγογραφηθεί με ινσουλίνη συνδέονται με καταθλιπτικά σύνδρομα [173]. Για χρήστες ινσουλίνης, η προσεκτική παρακολούθηση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων πρέπει να ενσωματωθεί στη διαχείριση της νόσου. Εντατικοποιημένα ψυχολογικά και εκπαιδευτικά προγράμματα θα πρέπει να εφαρμόζονται για την πρόληψη καταθλιπτικών ασθενειών μετά την έναρξη θεραπείας με ινσουλίνη. Τέλος, μια συγχρονική μελέτη έδειξε πως τα καταθλιπτικά συμπτώματα συνδέονται πιο έντονα με τη χρησιμοποιούμενη θεραπεία του διαβήτη σε άνδρες ασθενείς παρά σε γυναίκες ασθενείς [174]. Οι ενέσιες ινσουλίνης συσχετίστηκαν με καταθλιπτικά συμπτώματα σε άνδρες ασθενείς με διαβήτη. Επομένως, οι γιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τον κίνδυνο των ασθενών με διαβήτη να αναπτύξουν συμπτώματα κατάθλιψης ανάλογα με το φύλο και το είδος της θεραπείας του διαβήτη.

# Ειδικό Μέρος

## Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>

### 4. Στατιστική Ανάλυση

#### 4.1 Μέθοδοι

##### 4.1.1 Ερωτηματολόγια

Η μελέτη μας συνιστά μια ποιοτική έρευνα που βασίστηκε σε ένα ερωτηματολόγιο, το οποίο προέκυψε από τη βιβλιογραφία και τις προτάσεις επιλεγμένων επαγγελματιών του κλάδου. Το ερωτηματολόγιο δόθηκε και συμπληρώθηκε από ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, με στόχο μελετηθεί η συμμόρφωσή τους στη χρήση ενέσιμων θεραπειών και ειδικότερα στη θεραπεία με ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1). Μελετήθηκε η μετάβαση των ασθενών από τη θεραπεία με per os αντιγλυκαιμικούς παράγοντες σε ενέσιμους παράγοντες, ή η τροποποίηση του υπάρχοντος ενέσιμου ή, και η προσθήκη επιπλέον ενέσιμου σκευάσματος.

Κατά τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων, οι συμμετέχοντες διατήρησαν την ανωνυμία τους. Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν διατηρήθηκαν απόρρητα και εμπιστευτικά και χρησιμοποιήθηκαν **μόνο για τους σκοπούς τους παρούσας έρευνας.**

##### 4.1.2 Πληθυσμός Μελέτης – Κριτήρια Αποκλεισμού

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είναι 234 συνολικά, οι οποίοι συμπλήρωσαν και υπέβαλαν το ερωτηματολόγιο δια ζώσης. Τα δημογραφικά στοιχεία του δείγματος τους μελέτης τους φαίνονται συνολικά στον παρακάτω πίνακα και εμφανίζονται ως ποσοστά επί του συνόλου.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είναι από το διαβητολογικό κέντρο Γ.Ν Παπανικολάου Θεσσαλονίκης. Οι ασθενείς βρίσκονται σε φαρμακευτική αγωγή per os (δισκία) με τουλάχιστον έναν αντιγλυκαιμικό παράγοντα με ή χωρίς ενέσιμο παράγοντα. Στους ασθενείς έγινε προσθήκη τουλάχιστον ενός ενέσιμου παράγοντα ή/και τροποποίηση του υπάρχοντος. Από τους ασθενείς οι 108 είναι γυναίκες και οι 126 άντρες. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν για 12 μήνες.

Τα κριτήρια αποκλεισμού συμμετοχής από τη μελέτη είναι τα ακόλουθα :

1. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου Ι – Ινσουλινοεξαρτώμενος Διαβήτης
2. Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης
3. Χρόνια Νεφρική Νόσος τελικού σταδίου – αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς

#### Συνολικά

- 48 ασθενείς βρισκόταν σε αγωγή με ινσουλίνη (βασική με ή χωρίς γευματική – basal plus σχήμα), από τους οποίους οι 14 σε βασική μαζί με γευματική ινσουλίνη.
- 118 ασθενείς βρισκόταν σε αγωγή με GLP-1 ανάλογο
- 68 ασθενείς βρισκόταν σε αγωγή με GLP-1 ανάλογο και ινσουλίνη (10 εκ των οποίων βασική plus – γευματική ινσουλίνη).

Πίνακας 1. Πίνακας συχνοτήτων για το φύλο.

	<b>Frequency</b>	<b>Percent</b>	<b>Cumulative Percent</b>
Άρρεν	126	53,8	53,8
Θήλυ	108	46,2	100,0
Total	234	100,0	

Πίνακας 2. Πίνακας συχνοτήτων για την ηλικία.

	<b>Frequency</b>	<b>Percent</b>	<b>Cumulative Percent</b>
≤ 41	2	0,9	0,9
42 – 47	5	2,1	3,0
48 – 53	18	7,7	10,7

54 – 59	35	15,0	25,6
60 – 65	44	18,8	44,4
66 – 71	54	23,1	67,5
72 – 77	39	16,7	84,2
78 – 83	28	12,0	96,2
84 – 89	9	3,8	100,0
Total	234	100,0	

Πίνακας 3. Περιγραφικά μέτρα για την μεταβλητή τους ηλικίας

Περιγραφικά μέτρα για την μεταβλητή τους ηλικίας	
Μέσος	66,56
Τυπικό σφάλμα	0,66
Κατάσταση	69,00
Διάμεση τιμή	68,00
Πρώτο τεταρτημόριο	59,00
Τρίτο τεταρτημόριο	74,00
Διακύμανση	102,61
Τυπική απόκλιση	10,13
Κύρτωση	-0,44
Ασυμμετρία	-0,18
Περιοχή	50,00
Ελάχιστο	39,00
Μέγιστο	89,00
Άθροισμα	15575,00
Πλήθος	234,00

#### 4.1.3 Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση τους μελέτη τους είναι απλά περιγραφική. Η περιγραφική ανάλυση αφορά τους αντίστοιχες ποιοτικές μεταβλητές που παρουσιάζονται με τη συχνότητά τους και ως ποσοστό επί τοις εκατό (%). Κάποια από τα αποτελέσματα που προέκυψαν φαίνονται διαγραμματικά για την καλύτερη

κατανόηση των αποτελεσμάτων. Τους οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το λογισμικό Microsoft Excel 2007.

#### 4.2 Αποτελέσματα

Από τον πίνακα 1 προκύπτει πως οι ασθενείς που έλαβαν τους φαρμακευτικές αγωγές ανά φύλο 126 ήταν άνδρες(54%) και 108 γυναίκες(46%). Οι ηλικίες των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 2, όπου έχουν ταξινομηθεί ανά ηλικιακές ομάδες. Οι περισσότεροι από τους συμμετέχοντες ανήκουν στην ηλικιακή ομάδα 66-71 έτη. Τα ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1) που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη τους ήταν η λιραγλουτιδη, ντουλαγλουτιδη, η εξενατίδη και η λισιξενατίδη. Να σημειωθεί πως στη παρούσα μελέτη δε περιέχονται ασθενείς με αγωγή με σεμαγλουτίδη, καθώς η μελέτη ολοκληρώθηκε πριν από την επίσημη κυκλοφορία του φαρμάκου αυτού στην Ελλάδα.

Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1) και για την ακρίβεια λιραγλουτιδη, ντουλαγλουτιδη, εξενατίδη και λισιξενατίδη ποσοστό 26% εμφάνισε ναυτία με ή χωρίς διάρροια ή δυσκοιλιότητα. Από στοιχεία των SPS των φαρμάκων (λιραγλουτιδη & ντουλαγλουτιδη) και συνδυαστικά τα SPS προκύπτει 25% των ασθενών να εμφανίζουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα. Να σημειωθεί πως τα δυο αυτά φάρμακα αντιπροσωπεύουν το 98% των GLP-1 στην Ελληνικά αγορά για το 2020 [139].

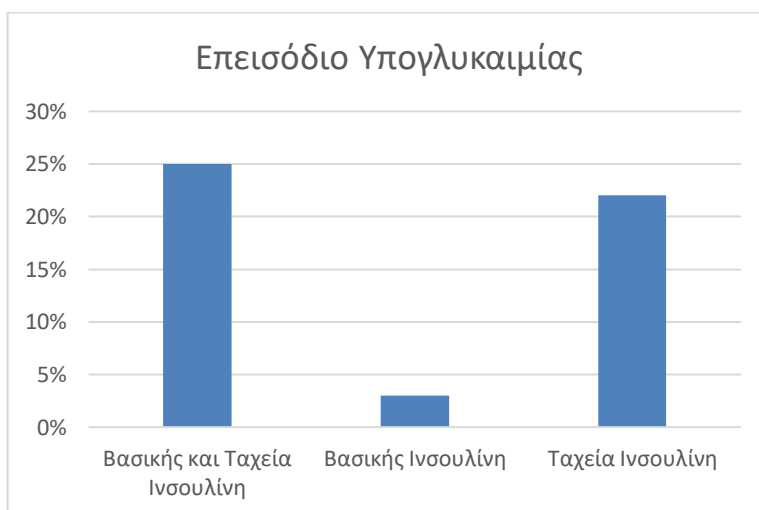
Πίνακας 4. Παρενέργειες ασθενών με θεραπεία με ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1).

Θεραπεία / Παρενέργεια	Ναυτία / Διάρροια / Δυσκοιλιότητα	Τοπική Αντίδραση
Παράγοντας GLP-1	26%	1,7%

Οι ασθενείς που έκαναν χρήση ινσουλίνης (βασική ή συνδυασμό βασικής και ταχείας), ποσοστό τους τάξης του 25% είχε ένα τουλάχιστον επεισόδιο υπογλυκαιμίας με συχνότητα ανά δύο μήνες. Αξίζει να αναφερθεί πως ποσοστό 3% αυτών των ασθενών έκανε χρήση βασικής ινσουλίνης μόνο, ενώ 22% ασθενών έκανε χρήση και ταχείας ινσουλίνης.

Πίνακας 5. Ασθενείς με θεραπεία με χρήση ινσουλίνης.

Θεραπεία	Επεισόδιο Υπογλυκαιμίας
Βασικής και Ταχεία Ινσουλίνη	25%
Βασικής Ινσουλίνη	3%
Ταχεία Ινσουλίνη	22%



Σχήμα 8. Κατανομή ασθενών που βρίσκονται σε θεραπεία με διάφορα σχήματα ινσουλίνης.

Ποσοστό 22% των ασθενών που έκανε χρήση ινσουλίνης έκανε λάθος στη τιπλοποίηση τους ινσουλίνης. Το ποσοστό λάθους μειώθηκε σε 3% μετά από μία επιπλέον επίσκεψη στο θεράπων ιατρό ή κατόπιν τηλεφωνικών οδηγιών από τον θεράπων ιατρό.

Ποσοστό 9,5% ασθενών (26 ασθενείς) ακύρωσε τουλάχιστον ένα ραντεβού με το θεράποντα ιατρό, με τη συνταγογράφηση να πραγματοποιείται από τους ιατρούς (στοιχεία, μέσω αδείας ασθενών, από ΗΔΙΚΑ – e-syntagografisi).

Από τα παραπάνω προκύπτει πως οι ασθενείς με ενέσιμη θεραπεία με ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1, παρουσίασαν παρενέργειες (ποσοστό 28%) . Από τα δεδομένα προκύπτει πως η αιτία διακοπής ήταν μάλλον η εμφάνιση παρενεργειών (ναυτία με ή χωρίς διάρροια). Η εμφάνιση παρενεργειών φαίνεται ότι αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα για τη διακοπή μιας ενέσιμης αντιγλυκαιμικής θεραπείας στη μελέτη τους και μπορεί να μελετηθεί περαιτέρω.

Από σύνολο των ασθενών με δική του πρωτοβουλία και χωρίς να συμβουλευτούν τους θεράποντες ιατρούς 4% είτε σταμάτησε τη λήψη των φαρμάκων είτε εκτέλεσε μερικώς τους συνταγές που τους είχαν συνταγογραφηθεί. Τα αίτια είναι οικονομικοί λόγοι.

Περίπου το 1/5 των ασθενών που έκαναν χρήση ινσουλίνης έκαναν κάποιο λάθος στο ποσό της χρησιμοποιούμενης ινσουλίνης. Η εκπαίδευση του ασθενούς από το θεράπων ιατρό ελάττωσε το ποσοστό λάθους - μειώθηκε σε 3%-φανερώνοντας τη σημασία της εκπαίδευσης στη βελτίωση τη συμμόρφωσης τους ενέσιμες και όχι μόνο θεραπείες.

Τέλος, ένα ποσοστό 13,6%( 32 άτομα) από το σύνολο των ασθενών τη μελέτης (στο τέλος της 12μηνιας μελέτης), άλλαξε θεραπεία από ενέσιμη μορφή, σε per os φάρμακα (συνήθως σουλφονουλουρίες). Γεγονός που συνεπάγεται την άρνηση και δυσαρέσκεια των ασθενών, σε ένα σημαντικό ποσοστό, απέναντι τους ενέσιμες θεραπείες.

#### **4.2.1 Σύγκριση : Ινσουλίνη (βασική) vs ανάλογα GLP1**



### Ομάδα Ινσουλίνης

Από την ομάδα των ασθενών με θεραπεία ινσουλίνης – συνολικά 48 άτομα – 29 άτομα (60%) ζήτησε διακοπή τους ενέσιμης θεραπείας με ινσουλίνη. Σε συνολικά 4 ασθενείς έγινε διακοπή τους ενέσιμης θεραπείας ινσουλίνης και συνταγογραφήθηκε per os αγωγή με σουλφονουλουρίες. Από τα 29 άτομα που ζήτησαν διακοπή και αλλαγή θεραπείας, ποσοστό 68% ανέφερε φόβο επεισοδίου υπογλυκαιμίας και φόβο στη ένεση. Τους, 8 άτομα (17%) ανέφεραν πολυπλοκότητα τους χρήσης τους ένεσης και 2 άτομα ανέφεραν αύξηση σωματικού βάρους (4%).

### Ομάδα ανάλογων GLP-1

Από την ομάδα των ασθενών, δηλαδή 118 άτομα, με θεραπεία με ανάλογα GLP-1, 33 άτομα ζήτησαν διακοπή κυρίως λόγω ενοχλήσεων στο γαστρεντερικό σύστημα που περιλάμβανε συμπτώματα ναυτίας και έμετο. Ειδικότερα, 31 άτομα είχαν συμπτώματα στο γαστρεντερικό σύστημα και 2 άτομα είχαν τοπική αντίδραση στο σημείο ένεσης. Από τα 33 αυτά άτομα που ζήτησαν διακοπή τους θεραπείας στα 19 διακόπηκε η θεραπεία με ανάλογα GLP-1. Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί πως 60 άτομα τους ομάδας θεραπείας με ανάλογα GLP-1 η χορήγηση ήταν σε εβδομαδιαία βάση και σε 58 άτομα σε ημερήσια βάση. Από τα 58 άτομα με ημερήσια χορήγηση, τα 46 θεώρησαν θετική τη μετάβαση σε εβδομαδιαία χορήγηση.

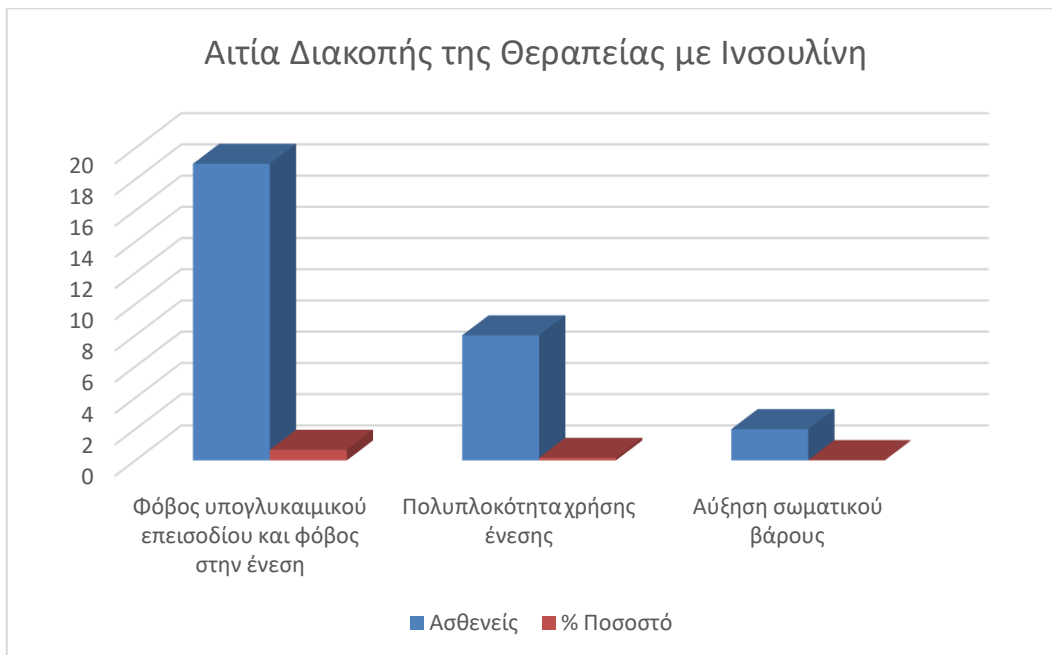
Πίνακας 6. Διακοπή θεραπείας ινσουλίνης.

Αιτία Διακοπής Θεραπείας	Ασθενείς	% Ποσοστό
Φόβος υπογλυκαιμικού επεισοδίου και φόβος στην ένεση	19	68%
Πολυπλοκότητα χρήσης ένεσης	8	17%
Αύξηση σωματικού βάρους	2	2%

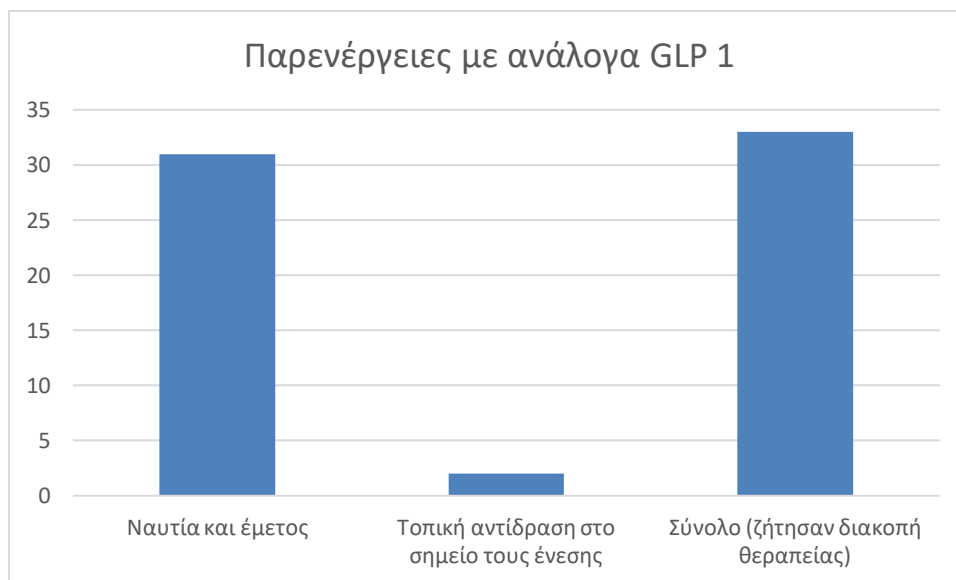
Πίνακας 7. Παρενέργειες θεραπείας με ανάλογα GLP1.

Παρενέργεια	Ασθενείς
Ναυτία και έμετος	31

Τοπική αντίδραση στο σημείο τους ένεσης	2
Σύνολο (ζήτησαν διακοπή θεραπείας)	33



Σχήμα 9. Κατανομή ασθενών με βάση την αιτία διακοπής της θεραπείας με ινσουλίνη.



Σχήμα 10. Κατανομή παρενεργειών θεραπείας με ανάλογα GLP-1.

## **Ομάδα GLP-1 και βασικής ινσουλίνης (με ή χωρίς γευματική)**

Από τα 68 άτομα τα 45 εξέφρασαν δυσaréσκεια για την αγωγή λόγω φόβου υπογλυκαιμίας, τους πολυπλοκότητας του σχήματος και λόγω γαστρεντερικών διαταραχών. 54 άτομα της ομάδας έκαναν χρήση ινσουλίνης και ανάλογου GLP-1 σε ξεχωριστές πένες και 14 άτομα ινσουλίνη και ανάλογου GLP-1 με μια ένεση. Από τα 54 άτομα με διαφορετικές πένες 26 λάμβαναν βασική ινσουλίνη και είχαν εβδομαδιαία χορήγηση ανάλογου GLP1 παράγοντα και 28 βασική ινσουλίνη και ημερήσια χορήγηση ανάλογου GLP1 παράγοντα. Από τα 28 αυτά άτομα τα 24 έκριναν θετικά τη μετάβαση σε εβδομαδιαία χορήγηση GLP 1 ανάλογου (ποσοστό 85%).

### **4.2.2 Μελέτη βάσει του ερωτηματολογίου και στοιχείων των ασθενών μέσω ηλεκτρονικής συνταγογράφησης**

Με βάση τα στοιχεία περίπου το 4,7% του πληθυσμού πάσχει από κατάθλιψη, 2 τους 10 άντρες και 7 τους 10 γυναίκες, από αυτό το ποσοστό του 4,7%. ( Δελτίο τύπου Ελληνικής Στατιστικής Αρχής-2016/ Μελέτη έτους 2014).

Από τα 234 άτομα της μελέτης τα 22 άτομα (ποσοστό 9,3%) έχουν διαγνωστεί με κατάθλιψη και αγωγή. 59 άτομα έχουν διαγνωστεί με αγχώδη διαταραχή, φοβίες κ.α., ενώ βρίσκεται σε περιστασιακή χρήση αγχολυτικών φαρμάκων. Συνεπώς, από τα 234 άτομα της μελέτης, και αφαιρώντας τα 22 άτομα με διαγνωσμένη κατάθλιψη, δηλαδή 212 άτομα, τα 59 έχουν αγχώδη σύνδρομο, ήτοι ποσοστό 27,83%. Άρα, συνολικά 81 (59 και 22) άτομα έχουν κάποια διαταραχή τους ψυχικής τους υγείας. Από αυτά τα άτομα, τα 49 διαμαρτυρήθηκαν για παρενέργειες, υπερβολική σωματοποίηση συμπτωμάτων και προχώρησαν σε παράβλεψη ένεσης και λάθη στην τιτλοποίηση τους ινσουλίνης.

Από τα 107 άτομα των 3 αρχικών ομάδων που ζήτησαν αλλαγή ενέσιμης αγωγής, 12 ξέχασαν να λάβουν κάποιο δισκίο τους τελευταίες 2 εβδομάδες και 57 ξέχασαν ή παράβλεψαν ή διέκοψαν από μόνοι τους την ενέσιμη αγωγή.

Πίνακας 8. Άτομα μελέτης με ψυχικές διαταραχές.

Ψυχική Διαταραχή	Ασθενείς
Κατάθλιψη (υπό αγωγή)	22
Αγχώδη διαταραχή (περιστασιακή αγωγή)	59
Σύνολο	81



Σχήμα 11. Κατανομή ασθενών με ΣΔΙΙ και κάποια ψυχική διαταραχή.

### Ινσουλίνη – Τιτλοποίηση – Μη ευγλυκαιμία

Η ομάδα ινσουλίνης (με ή χωρίς GLP1) αποτελούνταν από 116 άτομα και 24 άτομα βρισκόταν σε σχήμα θεραπείας και με ταχείας δράσης ινσουλίνης.

92 άτομα βρισκόταν σε σχήμα θεραπείας με βασική ινσουλίνη με ή χωρίς GLP-1. Από αυτά, 3 άτομα εμφάνισαν ήπια υπογλυκαιμία και 25 άτομα έκαναν λάθος

στην τιτλοποίηση με παραμονή σε υπεργλυκαιμία μετά το πρώτο ραντεβού(27,1%). Με την πραγματοποίηση επιπλέον ραντεβού– επισκέψεων στο ιατρείο (1 έως 2 επισκέψεις) τα άτομα σε υπογλυκαιμία μηδενίστηκαν και τα άτομα με λάθος στη τιτλοποίηση ήταν 2, ήτοι ποσοστό 3,26%.

Στη υποομάδα με βασική και ταχείας δράσης ινσουλίνη με ή χωρίς θεραπεία με ανάλογα GLP-1, από τα 24 άτομα της ομάδας, 8 άτομα εμφάνισαν ένα τουλάχιστον επεισόδιο υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια τους ημέρας(ποσοστό 33%). Ωστόσο, με τη πραγματοποίηση επιπλέον ραντεβού – επισκέψεων στο ιατρείο και πρόσθετες οδηγίες τα άτομα αυτά περιορίστηκαν στα 5 (ποσοστό 21%)

#### **4.2.3 Μορφωτικό Επίπεδο**

Από 234 άτομα της μελέτης, 100 άτομα ήταν τριτοβάθμιας εκπαίδευσης και 134 δευτεροβάθμιας ή βασικής εκπαίδευσης. Από τους ασθενείς τριτοβάθμιας εκπαίδευσης 84 (84%) πέτυχαν σωστή τιτλοποίηση ινσουλίνης ή αντιμετώπισαν τις παρενέργειες της χρήσης ινσουλίνης / GLP-1 και οι 16 (16%) όχι.

Από τους 134 ασθενείς δευτεροβάθμιας ή υποχρεωτικής εκπαίδευσης 59 άτομα(44%) πραγματοποίησαν κάποιο λάθος στην εφαρμογή τους αγωγής.

Ωστόσο, από τα 100 με τριτοβάθμια εκπαίδευση, τα 38 (38%) δήλωσαν ότι η ενέσιμη αγωγή περιορίζει τη δραστηριότητα τους – κυρίως τους επαγγελματικές τους δραστηριότητες, ενώ από τους 134 δευτεροβάθμιας ή βασικής εκπαίδευσης, 41 (31%) άτομα δήλωσαν περιορισμό στην καθημερινή τους δραστηριότητα.

Πίνακας 9. Μορφωτικό επίπεδο ασθενών.

Μορφωτικό Επίπεδο	Ασθενείς
-------------------	----------

Τριτοβάθμια εκπαίδευση	100
Δευτεροβάθμια ή βασική εκπαίδευση	134

Πίνακας 10. Μορφωτικό επίπεδο ασθενών και αντιμετώπιση παρενεργειών.

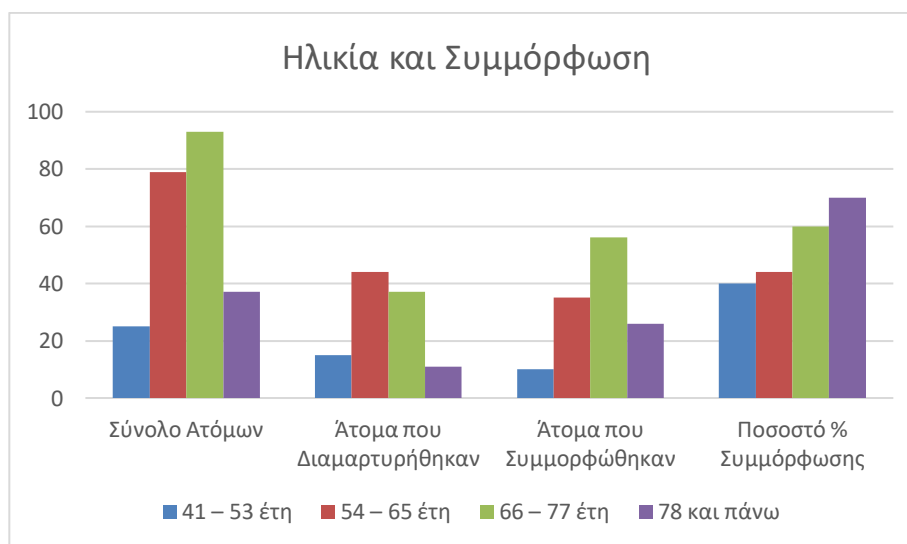
Μορφωτικό Επίπεδο	Αντιμετώπιση Παρενεργειών / Λάθος στη θεραπεία (άτομα)
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	16
Δευτεροβάθμια ή βασική εκπαίδευση	59

#### 4.2.4 Ηλικία Ασθενών, Φύλο Ασθενών και Συμμόρφωση

Οι ασθενείς της μελέτης ταξινομήθηκαν σε τέσσερις ηλικιακές ομάδες όπως φαίνεται στο πίνακα 11 (σχήμα 12).

Πίνακας 11. Ταξινόμηση ασθενών σε ηλικιακές ομάδες και συμμόρφωση.

Ηλικιακή Ομάδα (έτη)	Σύνολο Ατόμων	Άτομα που Διαμαρτυρήθηκαν	Άτομα που Συμμορφώθηκαν	Ποσοστό % Συμμόρφωσης
41 – 53 έτη	25	15	10	40
54 – 65 έτη	79	44	35	44
66 – 77 έτη	93	37	56	60
78 και πάνω	37	11	26	70



Σχήμα 12. Ηλικία και συμμόρφωση.

Από τα παραπάνω δεδομένα προκύπτει πως η συμμόρφωση των ασθενών αυξάνει παράλληλα με την αύξηση τους ηλικίας των ασθενών. Η τάση αυτή δείχνει πως οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς έχουν καλύτερη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή που τους χορηγείται. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι βρίσκονται σε απόλυτη συμφωνία με τα δεδομένα τους βιβλιογραφίας, δηλαδή ότι η συμμόρφωση έχει παράλληλη αυξητική καταγραφή με την αύξηση τους ηλικίας των ασθενών [175].

Από τη μελέτη τους, προκύπτει πως οι γυναίκες έχουν καλύτερη συμμόρφωση από τους άντρες (πίνακας 12). Εξάλλου και η διεθνής βιβλιογραφία επιβεβαιώνει το εύρημά τους [176].

Πίνακας 12. Φύλο και συμμόρφωση.

Φύλο	Σύνολο Ατόμων	Άτομα που Διαμαρτυρήθηκαν	Άτομα που Συμμορφώθηκαν	Ποσοστό % Συμμόρφωσης
Άνδρες	128	58	70	46%
Γυναίκες	108	49	59	54%

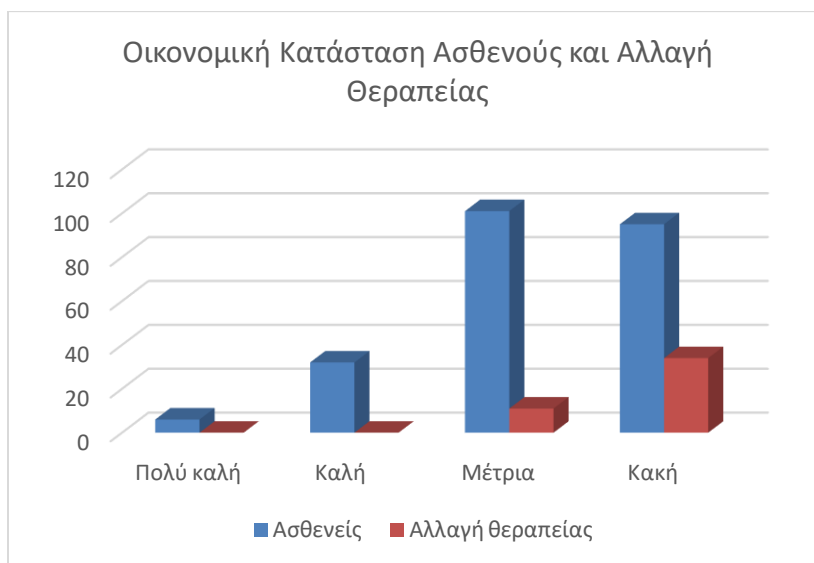
#### 4.2.5 Οικονομική κατάσταση

Από 234 άτομα της μελέτης, τα 6 ανέφεραν πολύ καλή οικονομική κατάσταση, τα 32 καλή, τα 101 μέτρια και 95 κακή. Αξίζει, να αναφερθεί πως από τα 95 άτομα που ανέφεραν κακή οικονομική κατάσταση, τα 34 ζήτησαν τροποποίηση τους θεραπειάς τους λόγω κόστους.

Πίνακας 13. Οικονομική κατάσταση ασθενών και αλλαγή θεραπείας.

Οικονομική Κατάσταση	Ασθενείς	Αλλαγή θεραπείας
Πολύ καλή	6	-
Καλή	32	-
Μέτρια	101	11
Κακή	95	34

Αξίζει να αναφερθεί πως από μια έρευνα στην Ελλάδα το 2011 προέκυψε πως η κατάργηση της συμμετοχής του ασθενούς στο κόστος των per os αντιδιαβητικών φαρμάκων θα είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της συμμόρφωσης περίπου κατά 31% [177].



Σχήμα 13. Κατανομή οικονομικής κατάστασης ασθενών και αίτημα για αλλαγή της αντιγλυκαιμικής θεραπείας.

#### 4.2.6 Ο ρόλος του θεράποντος ιατρού

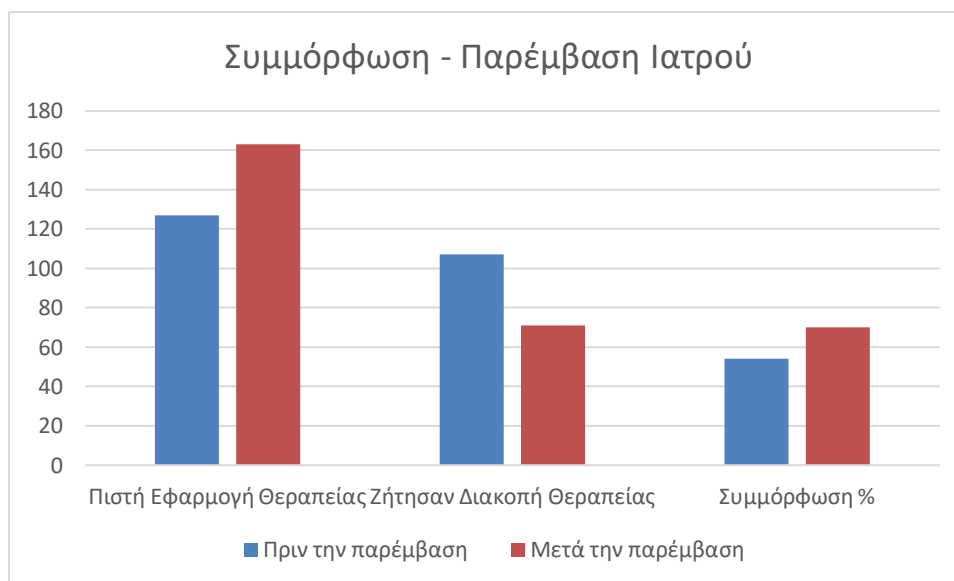
Στη μελέτη μας προέκυψε πως η συμμόρφωση των ασθενών στις ενέσιμες θεραπείες αυξήθηκε σημαντικά μετά από εντατικοποίηση της παρέμβασης του γιατρού. Ειδικότερα, οι παρεμβάσεις αυτές περιλαμβάνουν επιπλέον ραντεβού στο ιατρείο (συνήθως 1 ή 2 επισκέψεις), τηλεφωνική επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό, διατροφικό πλάνο, την καλύτερη κατανόηση του θεραπευτικού στόχου, εξήγηση των παρενεργειών της θεραπείας της θεραπείας, κάτι το οποίο προκύπτει και από τη βιβλιογραφία [178-180]. Στη μελέτη μας από τα 234 άτομα, τα 127 αρχικά ακολουθούσαν πιστά τη θεραπεία ενώ 107 ζήτησαν διακοπή της θεραπείας. Έπειτα από τις παραπάνω παρεμβάσεις τα άτομα που ακολουθούσαν πιστά τη θεραπεία



είναι 163. Συνεπώς, οι συγκεκριμένες παρεμβάσεις αύξησαν σημαντικά τη συμμόρφωση.

Πίνακας 14. Αύξηση συμμόρφωσης μετά από παρέμβαση του θεράποντος ιατρού.

	Πιστή Εφαρμογή Θεραπείας	Ζήτησαν Διακοπή Θεραπείας	Συμμόρφωση %
Πριν την παρέμβαση	127	107	54
Μετά την παρέμβαση	163	71	70



Σχήμα 14. Αύξηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία μετά από παρέμβαση του θεράποντος ιατρού.

## Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup>

### 5. Συμπεράσματα

Στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε συμμετείχαν 234 άτομα με ΣΔ II, οι οποίοι βρίσκονται σε φαρμακευτική αγωγή με τουλάχιστον έναν αντιγλυκαιμικό παράγοντα. Να σημειωθεί πως ποσοστό 35% των ασθενών είχε κάποια μορφή ψυχικής διαταραχής. Η μελέτη περιείχε τρεις διαφορετικές ομάδες ανάλογα με την ενέσιμη φαρμακευτική αγωγή :

- ινσουλίνη (βασική με ή χωρίς γευματική – basal plus σχήμα),
- με GLP-1 ανάλογο και
- με GLP-1 ανάλογο και ινσουλίνη( βασική με ή χωρίς γευματική)

Τα ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1) που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη μας ήταν η λιραγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη, η εξενατίδη και η λισιξενατίδη. Για τα φάρμακα αυτά επιβεβαιώθηκαν οι γνωστές και συνήθεις παρενέργειες της θεραπείας, τα γαστρεντερικά συμπτώματα, ναυτία και έμετος, οι οποίες αποτέλεσαν και σημαντική αιτία διακοπής τους. Η εμφάνιση παρενεργειών φαίνεται ότι αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα για τη διακοπή μιας ενέσιμης αντιγλυκαιμικής θεραπείας στη μελέτη μας.

Στην ομάδα των ασθενών με χρήση ινσουλίνης διαπιστώθηκε πως το 25% είχε ένα επεισόδιο υπογλυκαιμίας και 22% των ασθενών πραγματοποίησε κάποιο λάθος στην τιτλοποίηση της ινσουλίνης. Από την ομάδα ασθενών το 60% ζήτησε διακοπή της ενέσιμης θεραπείας με ινσουλίνη. Οι σημαντικότεροι παράγοντες ήταν ο φόβος επεισοδίου υπογλυκαιμίας και φόβο στη ένεση (68%) και η πολυπλοκότητα της ένεσης (17%). Αξίζει να σημειωθεί πως το 84% των ασθενών στην ομάδα της ινσουλίνης ήταν τριτοβάθμιας εκπαίδευσης και πέτυχε σωστή τιτλοποίηση ινσουλίνης ενώ το 16% όχι.

Συνολικά, από τους 134 ασθενείς δευτεροβάθμιας ή υποχρεωτικής εκπαίδευσης το 44% πραγματοποίησε κάποιο λάθος στην εφαρμογή της αγωγής. Το 38% και το 31% των ασθενών τριτοβάθμιας εκπαίδευσης και δευτεροβάθμιας ή βασικής εκπαίδευσης, αντίστοιχα, ανέφερε ότι η ενέσιμη αγωγή περιορίζει τις καθημερινές του δραστηριότητες.

Επίσης, από τη μελέτη παρατηρήθηκε η τάση που παρατηρείται και στη βιβλιογραφία παγκοσμίως, ότι η αύξηση της ηλικίας συμβάλει στη καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών, όπως και το γεγονός ότι οι γυναίκες έχουν καλύτερη

συμμόρφωση στις θεραπείες. Τέλος, η κακή οικονομική κατάσταση αποτελεί σημαντικό παράγοντα τροποποίησης της θεραπείας τους λόγω κόστους.

Με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία και από τη μελέτη μας προκύπτει πως η συμμόρφωση αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο, το οποίο χρήζει ιδιαίτερης και επιτακτικής προσοχής των θεραπόντων ιατρών των συστημάτων υγείας. Όπως και συνολικά στη διεθνή βιβλιογραφία, έτσι και στη μελέτη μας υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ συμμόρφωσης και ηλικίας, φύλου, μορφωτικού επιπέδου, οικονομικής κατάστασης, γνώσης των επιπλοκών και ψυχικών διαταραχών των ασθενών.

Παρόλο που υπάρχει μεγάλη ποσότητα πληροφοριών σχετικά με τα εμπόδια των ασθενών στις ενέσιμες θεραπείες στο ΣΔΙΙ, υπάρχει ταυτόχρονα και μια πληθώρα δεδομένων για παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση αυτών των εμποδίων, που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στη βελτίωση της συμμόρφωσης. Όπως αναφέρεται σε όλη τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, χρειάζεται να δοθεί μεγαλύτερη προσοχή και περισσότερη επιμονή στον τομέα αυτό, έτσι ώστε η βελτίωση της φροντίδας των ασθενών και η καλύτερη διαχείριση του διαβήτη να έχει πιο καλά και πιο απτά, τόσο βραχυπρόθεσμα, όσο και μακροπρόθεσμα οφέλη.

## 6. Παράρτημα

### Ερωτηματολόγιο

- Ημερομηνία: .....
- Ονοματεπώνυμο:.....Τηλέφωνο.....
- Φύλο: Άντρας  Γυναίκα
- Ηλικία: .....έτη • Επίπεδο Εκπαίδευσης: .....
- Οικογενειακή κατάσταση: .....
- Μένω με: Γονείς  Σύζυγο  Σύζυγο και παιδιά  Σύντροφο

Μόνος  Άλλο.....

• Παιδιά: ΝΑΙ , Αν ναι, πόσα;.....

ΟΧΙ

• Επάγγελμα: .....

• Οικονομική κατάσταση: Κακή  Μέτρια  Καλή  Πολύ καλή

• Τύπος Διαβήτη: Τύπος I  Τύπος II  Έτερος τύπος

• Ηλικία Έναρξης Διαβήτη: ..... Ύψος: ..... Βάρος: .....

• BMI: ..... W/H: .....

• Επιπέδα Γλυκοζυλιωμένης Αιμοσφαιρίνης (HbA1c):

.....

• Φάρμακα για τον διαβήτη:

.....

• Χρήση ινσουλίνης: ΝΑΙ  ΟΧΙ

• Άλλες ενέσιμες αγωγές: ΝΑΙ  ΟΧΙ

• Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη: ΝΑΙ  ΟΧΙ

• Επιπλοκές εξαιτίας του

διαβήτη:.....

.....

• Άλλα προβλήματα Σωματικής υγείας: (πχ αρτηριακή υπέρταση, έλκος κλπ).....

.....

• Ιστορικό Ψυχικής νόσου: ΝΑΙ , Αν ναι, τι διάγνωση;.....

ΟΧΙ

• Αγωγή με ψυχιατρικά φάρμακα :

.....

.....

.....

• Οικογενειακό ιστορικό ψυχικής νόσου: ΝΑΙ  ΟΧΙ

• **Κάπνισμα:** ΝΑΙ  Αν **ναι**, τι πόσα τσιγάρα την ημέρα;..... **Ηλικία Έναρξης:**

.....

ΟΧΙ

• **Αλκοόλ:** ΝΑΙ  Αν **ναι**, πόσα ποτά την ημέρα: ..... την εβδομάδα:..... τον μήνα.....

ΟΧΙ

• **Η θεραπεία επελέγη με βάση:** Ιατρικούς λόγους  Οικονομικούς λόγους

τον βαθμό συνεργασιμότητας  Οικονομικούς λόγους

Άλλο:.....

	<b>ΝΑΙ</b>	<b>ΟΧΙ</b>		
1. Υπάρχουν φορές που ξεχνάτε να πάρετε τα φάρμακά σας για τον διαβήτη ;	.....	.....		
2. Τις τελευταίες 2 εβδομάδες, υπήρχαν μέρες που δεν πήρατε φάρμακά σας για τον διαβήτη;	.....	.....		
3. Έχετε ποτέ μειώσει ή διακόψει τη φαρμακευτική σας αγωγή χωρίς να το πείτε στο γιατρό σας, επειδή νιώθατε χειρότερα όταν τα παίρνατε;	.....	.....		
4. Όταν ταξιδεύετε ή φεύγετε από το σπίτι, υπάρχουν φορές που ξεχνάτε να πάρετε τα φάρμακά σας μαζί σας;	.....	.....		
5. Πήρατε τα φάρμακά σας για τον διαβήτη χθες;	.....	.....		
6. Όταν νιώθετε ότι το σάκχαρό σας βρίσκεται υπό έλεγχο, υπάρχουν φορές που σταματάτε να παίρνετε τα φάρμακά σας για τον διαβήτη;	.....	.....		
7. Η καθημερινή λήψη των φαρμάκων είναι κουραστική για κάποιους ανθρώπους. Έχετε νιώσει ποτέ δυσαρεστημένοι ή κουρασμένοι για το γεγονός ότι πρέπει να τηρείτε με συνέπεια το θεραπευτικό σας πλάνο για το διαβήτη;	.....	.....		
8. Πόσο συχνά έχετε δυσκολία στο να θυμάστε να πάρετε όλα τα φάρμακά σας για τον διαβήτη;				
<b>Ποτέ/Σπάνια</b>	<b>Μια στο τόσο</b>	<b>Μερικές φορές</b>	<b>Συνήθως</b>	<b>Πάντα</b>

## **7. Βιβλιογραφία**

[1] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications (part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus). Report of a WHO consultation. Geneva: Department of Noncommunicable Disease Surveillance, WHO; 1999a. p. 1–59.

[2] Scobie IN. Atlas of diabetes mellitus. 3rd ed. London: Informa Healthcare; 2007.

[3] Anjana RM, Ali MK, Pradeepa R, et al. The need for obtaining accurate nationwide estimates of diabetes prevalence in India – Rationale for a national study on diabetes. Indian J Med Res. 2011;133:369–80.

- [4] World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: WHO Document Production Services; 2006. p. 1–38.
- [5] Davis SN. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
- [6] Tripathi KD. Essentials of medical pharmacology. 6th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Ltd.; 2008.
- [7] World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy (WHO/NMH/MND/13.2). Geneva: WHO; 2013.
- [8] Mohan H. Textbook of pathology. 4th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2003.
- [9] New Zealand Guidelines Group. Management of type 2 diabetes. Terrace, December 2006.
- [10] Kaku K. Pathophysiology of type 2 diabetes and its treatment policy. Japan Med Assoc J. 2010;53:41–6.
- [11] Scheen AJ. Pathophysiology of type 2 diabetes. Acta Clin Belg. 2003;58:335–41.
- [12] DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Med Clin North Am. 2004;88:787–835.
- [13] Homsy MFA, Lukic ML. An update on the pathogenesis of diabetes mellitus. Inter J Diabetes Metab. 1993;1:1–12.
- [14] Lin Y, Sun Z. Current views on type 2 diabetes. J Endocrinol. 2010;204:1–11.
- [15] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2013. Diabetes Care. 2013b;36(supply 1):S11–66.
- [16] American Diabetes Association. Standard medical care in diabetes – 2014. Diabetes Care. 2014;37(supply 1):S14–79.

- [17] World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO; 1999b. p. 1–29.
- [18] Reinauer H, Home PD, Kanagasabapathy AS, Heuck C. Laboratory diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2002.
- [19] Indian Council of Medical Research. Guideline for management of type 2 diabetes. New Delhi: Indian Council of Medical Research; 2005.
- [20] King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025. *Diabetes Care*. 1998;21:1414–31.
- [21] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1047–53.
- [22] World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. Geneva : World Health Organization; 2011.
- [23] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 1<sup>st</sup> ed. Brussels: IDF Executive Office; 2000.
- [24] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 2<sup>nd</sup> ed. Brussels: IDF Executive Office; 2003.
- [25] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 3<sup>rd</sup> ed. Brussels: IDF Executive Office; 2006.
- [26] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 4<sup>th</sup> ed. Brussels: IDF Executive Office; 2009.
- [27] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 6<sup>th</sup> ed. Brussels: IDF Executive Office; 2013.
- [28] Rao SS, Disraeli P, Mcgregor T. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am Fam Physician*. 2004;69:1961–8.
- [29] Schianca GPC, Rossi A, Sainaghi PP, Maduli E, Bartoli E. The significance of impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2003;26:1333–7.
- [30] Siegel K, Narayan KMV. The Unite for Diabetes campaign: Overcoming constraints to find a global policy solution. *Glob Health*. 2008;4:3.



- [31] Yadav S, Prakash A. Insulin therapy. *Indian Pediatr.* 2006;43:863–72.
- [32] Joshi SR, Parikh RM, Das AK. Insulin – history, biochemistry, physiology and pharmacology. *J Assoc Phys India.* 2007;55:19–25.
- [33] Richard F, Michelle CA, Luigi CX, et al. *Lippincott's illustrated reviews: pharmacology.* 4th ed. Baltimore:Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- [34] Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology.* New York: Mc-Grew Hill; 2012.
- [35] Azad SS, Isenovic ER, Yaturu S, Mousa SA. Insulin therapy for diabetes. In: Mauso K, editor. *Type 2 Diabetes.* Croatia: Intech; 2013.
- [36] Seino Y, Yabe D. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1: incretin actions beyond the pancreas. *J Diab Invest.* 2013;4:108–30.
- [37] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagonlike peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.*2006;368:1696–705.
- [38] Thompson A, Kanamarlapudi V. Type 2 diabetes mellitus and glucagon like peptide-1 receptor signaling. *Clin ExperPharmacol.* 2013;3:1–18.
- [39] Gupta V. Glucagon-like peptide-1 analogues: an overview. *Indian J EndocrinolMetab.* 2013;17:413–21.
- [40] Vilsboll T, Brock B, Perrild H, et al. Liraglutide, a oncedaily human GLP-1 analogue, improves pancreatic B-cell function and arginine-stimulated insulin secretion during hyperglycaemia in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2008;25(2):152–6.
- [41] Lambert L. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a new approach to type 2 diabetes management. *S AfrFamPract.* 2013;55:511–4.
- [42] Goyal S, Kumar S. Role of glucagon-like peptide-1 in vascular endothelial dysfunction. *Indian J Exp Biol.*2010;48:61–9.
- [43] Dailey MJ, Moran TH. Glucagon-like peptide 1 and appetite. *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24:85–91.

- [44] Dobbels F, Van Damme-Lombaert R, Vanhaecke J, De Geest S. Growing pains: non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005 Jun;9(3):381-390.
- [45] Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest* 2006 Jul;130(1 Suppl):65S-72S.
- [46] Agras WS. Understanding compliance with the medical regimen: the scope of the problem and a theoretical perspective. *Arthritis Care Res* 1989 Sep;2(3):S2-S7.
- [47] Noble LM. Doctor–patient communication and adherence to treatment. In: Myers LB, Midence K, eds. *Adherence to treatment in medical conditions* Harwood Academic Publishers, 1998.p.51–82.
- [48] Carr AJ, Donovan JL. Why doctors and patients disagree. *Br J Rheumatol* 1998 Jan;37(1):1-4.
- [49] Spiro H. Compliance, adherence, and hope. *J Clin Gastroenterol* 2001 Jan;32(1):5.
- [50] Di Matteo MR. Adherence to treatment. In: Feldman MD, Christensen JF, eds. *Behavioral medicine in primary care. A practical guide.* Stamford, Connecticut: Appleton and Lange, 1997.p.136–140.
- [51] Roter DL, Hall JA, Merisca R, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care* 1998 Aug;36(8):1138-1161.
- [52] Sabaté E, editor., ed. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action.* Geneva, Switzerland: WorldHealthOrganization; 2003.
- [53] Gellad WF, Grenard J, McGlynn EA. A review of barriers to medication adherence: A framework for driving policy options.
- [54] Horne R, Weinman J, Barber N, Elliott RA, Morgan M. Concordance, adherence and compliance in medicine taking: a conceptual map and research priorities. London, National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation NCCSDO; 2005.
- [55] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005 Aug;353(5):487-497.

- [56] Grahame-Smith DG, Aronson JK. Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 3rd Edition. Oxford University Press, USA. 2002.
- [57] World Health Organization. 2003. Adherence to long term therapies: evidence for action.
- [58] Carter S, Taylor D, Levenson R. 2005. A question of choice- compliance in medicine taking. From compliance to concordance. 3rd ed. London: Medicines Partnership.
- [59] Ley P. Communicating with patients: improving communication, satisfaction and compliance. Cheltenham, Stanley Thornes Pub Ltd. 1997.
- [60] Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. JAMA 2002 Jul;288(4):462-467.
- [61] Cramer J, Rosenheck R, Kirk G, Krol W, Krystal J; VA Naltrexone Study Group 425. Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes. Value Health 2003 Sep-Oct;6(5):566-573.
- [62] Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. JAMA 2002 Dec;288(22):2880-2883.
- [63] Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. Arch Intern Med 1990 Apr;150(4):841-845.
- [64] Sullivan S, Kreling D, Hazlet T. Noncompliance with medication regimens and subsequent hospitalizations: A literature analysis and cost of hospitalization estimate. J Res Pharmaceut Econ 1990;2:19-33.
- [65] Anon. Poor medication adherence increases healthcare costs. Pharmaco Economics and Outcomes News. 2005;480:5.
- [66] Anon. Poor medication adherence increases healthcare costs. Pharmaco Economics and Outcomes News. 2005;480:5.
- [67] Fusco L, Incalzi RA, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med 1995 Mar;98(3):272-277.

- [68] Garcia-Aymerich J, Barreiro E, Farrero E, Marrades RM, Morera J, Anto JM. Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study). *Eur Respir J* 2000 Dec;16(6):1037- 1042.
- [69] Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005 Jun;43(6):521-530.
- [70] National Council on Patient Information and Education. Enhancing prescription medicine adherence: a national action plan. August 2007.
- [71] Haynes RB, McKibbin KA, Kanani R. Systematic review of randomized trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet* 1996 Aug;348(9024):383-386.
- [72] Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. *BMJ* 2002 Jun;324(7350):1350.
- [73] Cox K, Stevenson F, Britten N, Dundar Y. A Systematic Review of Communication between Patients and Health Providers about Medicine taking and Prescribing. GKT Concordance Unit, Kings College, 2003.
- [74] Leupkar RV. Patient adherence: A "risk factor" for cardiovascular disease. The Framington Study. *JAMA* 1971;215:1617-1625.
- [75] Tarn DM, Heritage J, Paterniti DA, Hays RD, Kravitz RL, Wenger NS. Physician communication when prescribing new medications. *Arch Intern Med* 2006 Sep;166(17):1855-1862.
- [76] Rodondi N, Peng T, Karter AJ, Bauer DC, Vittinghoff E, Tang S, et al. Therapy modifications in response to poorly controlled hypertension, dyslipidemia, and diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2006 Apr;144(7):475-484.
- [77] Sewitch MJ, Dobkin PL, Bernatsky S, Baron M, Starr M, Cohen M, et al. Medication non-adherence in women with fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)* 2004 May;43(5):648-654.
- [78] Sackett DL, Snow JC. The magnitude of compliance and non compliance. IN Haynes NRB, Taylor DW, Sackett DL, eds. *Compliance in Health Care*. Baltimore: John Hopkins University Press; 1979:11-22.

- [79] Dunbar J. Issues in assessment. In: Cohen NSJ. ed. *New directions in Patient Compliance*. New York: Lexington Books, 1979.p.41-57.
- [80] Haynes RB, Taylor DW, Snow JC, Sackett DL. Annotated and indexed bibliography on compliance with therapeutic and preventive regimens. In: Haynes RB, Taylor DC, Sackett DL, eds. *Compliance in health care*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1979.p.337–474.
- [81] Francis V, Korsch BM, Morris MJ. Gaps in doctor-patient communication. Patients' response to medical advice. *N Engl J Med* 1969 Mar;280(10):535-540.
- [82] Sherbourne CD, Hays RD, Ordway L, DiMatteo MR, Kravitz RL. Antecedents of adherence to medical recommendations: results from the Medical Outcomes Study. *J Behav Med* 1992 Oct;15(5):447-468.
- [83] Wurtemberger G, Hutter BO. Health-related quality of life, psychological adjustment and compliance to treatment in patients on domiciliary liquid oxygen. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000 Jun;55(3):216-224.
- [84] Oermann CM, Swank PR, Sockrider MM. Validation of an instrument measuring patient satisfaction with chest physiotherapy techniques in cystic fibrosis. *Chest* 2000 Jul;118(1):92-97.
- [85] Weingarten SR, Stone E, Green A, Pelter M, Nessim S, Huang H, et al. A study of patient satisfaction and adherence to preventive care practice guidelines. *Am J Med* 1995 Dec;99(6):590-596.
- [86] Svarstad B. Physician-patient communication and patient conformity with medical advice. In: Mechanic D, ed. *The Growth of Bureaucratic Medicine*. New York: John Wiley & Sons Inc; 1976.
- [87] Ley PN, Spellman MS. *Communication with the Patient*. London: Staples Press; 1967.
- [88] Meichenbaum D, Turk DC. *Facilitating Treatment Adherence: A Practitioner's Guidebook*. New York: Plenum Publishing Corp; 1987.
- [89] Burnier M. Long-term compliance with antihypertensive therapy: another facet of chronotherapeutics in hypertension. *Blood Press Monit* 2000;5(Suppl 1):S31-S34.

- [90] Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997 Oct;20(10):1512-1517.
- [91] Praska JL, Kripalani S, Seright AL, Jacobson TA. Identifying and assisting low-literacy patients with medication use: a survey of community pharmacies. *Ann Pharmacother* 2005 Sep;39(9):1441-1445.
- [92] Ward A, Morgan W. Adherence patterns of health in men and women enrolled in an adult exercise program. *J Cardiac Rehabil.* 1984;4:143-152.
- [93] Ley P. Doctor-patient communication: some quantitative estimates of the role of cognitive factors in non-compliance. *JHypertensSuppl* 1985 Apr;3(1):S51-S55.
- [94] Cahn A, Miccoli R, Dardano A, Del Prato S. New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:638–652
- [95] Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2014;311:2315–2325
- [96] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2016: executive summary. *EndocrPract*2016;22:84–113
- [97]Ridderstråle M, Jensen MM, Gjesing RP, Niskanen L. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with NPH insulin in people with type 2 diabetes in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. *J Med Econ* 2013;16:468–478
- [98]Rys P, Pankiewicz O, Łach K, Kwaskowski A, Skrzekowska-Baran I, Malecki MT. Efficacy and safety comparison of rapid-acting insulin aspart and regular human insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab*2011;37:190–200
- [99] American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7 in *Standards of Care in Diabetes—2016*. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl.1):S52–S59
- [100] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2016: abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes* 2016;34:3–21

- [101] Farsaei S, Radfar M, Heydari Z, Abbasi F, Qorbani M. Insulin adherence in patients with diabetes: risk factors for injection omission. *Prim Care Diabetes* 2014;8:338–345
- [102] Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD000011.
- [103] Vermeire EI, Wens J, Van Royen P, Biot Y, Hearnshaw H, Lindenmeyer A. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003638
- [104] Cani C, Lopes L, Queiroz M, Nery M. Improvement in medication adherence and self-management of diabetes with a clinical pharmacy program: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes undergoing insulin therapy at a teaching hospital. *Clinics* 2015;70:102–106
- [105] Guo XH, Ji LN, Lu JM, et al. Efficacy of structured education in patients with type 2 diabetes mellitus receiving insulin treatment. *J Diabetes* 2014;6:290–297
- [106] Walker EA, Shmukler C, Ullman R, Blanco E, Scollan-Koliopoulus M, Cohen HW. Results of a successful telephonic intervention to improve diabetes control in urban adults: a randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34:2–7
- [107] Meece J. Effect of insulin pen devices on the management of diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1076–1082
- [108] Hood KK, Rohan JM, Peterson CM, Drotar D. Interventions with adherence-promoting components in pediatric type 1 diabetes: meta-analysis of their impact on glycemic control. *Diabetes Care* 2010;33:1658–1664
- [109] Rodriguez-Gutierrez R, Lipska KJ, McCoy RG. Intensive glycemic control in type 2 diabetes mellitus—a balancing act of latent benefit and avoidable harm: a teachable moment. *JAMA Intern Med* 2016;176:300–301
- [110] Home P, Riddle M, Cefalu WT, et al. Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges? *Diabetes Care*. 2014;37(6):1499-508.
- [111] Cani CG, Lopes L da SG, Queiroz M, Nery M. Improvement in medication adherence and self-management of diabetes with a clinical pharmacy program: a

randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes undergoing insulin therapy at a teaching hospital. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(2):102-06.

[111] Perez-Nieves M, Boye KS, Kiljanski J, Cao D, Lage MJ. Adherence to basal insulin therapy among people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of costs and patient outcomes. *Diabetes Ther*. 2018;9(3):1099-111.

[113] Bundrick Harrison L, Lingvay I. Appointment and medication nonadherence is associated with increased mortality in insulin-treated type 2 diabetes. *Evid Based Med*. 2013;18(3):112-13.

[114] Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger P-M. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med*. 2012;29(5):682-89.

[115] Munshi MN, Slyne C, Greenberg JM, et al. Nonadherence to insulin therapy detected by bluetooth-enabled pen cap is associated with poor glycemic control. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1129-31.

[116] Kennedy-Martin T, Boye KS, Peng X. Cost of medication adherence and persistence in type 2 diabetes mellitus: a literature review. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1103-17.

[117] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140–9.

[118] Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010;375:2234–43.

[119] Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and Safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care* 2015;38:2241–9.

[120] Broglio F, Mannucci E, Napoli R, Nicolucci A, Purrello F, Nikonova E, et al. Beneficial effect of lixisenatide after 76 weeks of treatment in patients with type 2



diabetes mellitus: a meta-analysis from the GetGoalprogramme. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:248–56.

[121] Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Sema-glutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44.

[122] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22.

[123] Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D’Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Harmony Outcomes committees and investigatorsAlbiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519–29.

[124] Carls GS, Tuttle E, Tan RD, Huynh J, Yee J, Edelman SV, et al. Understanding the gap between efficacy in randomized controlled trials and effectiveness in real-world use of GLP-1 RA and DPP-4 therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:1469–78.

[125] Arnold SV, Inzucchi SE, Tang F, McGuire DK, Mehta SN, Maddox TM, et al. Real-world use and modeled impact of glucose-lowering therapies evaluated in recent cardiovascular outcomes trials: An NCDR(R) Research to Practice project. *Eur J Prev Cardiology* 2017;24:1637–45.

[126] Knudsen JS, Thomsen RW, Pottegaard A, Knop FK, Sørensen HT. Differences between randomized clinical trial patients and real-world initiators of the glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide. *Diabetes Care* 2018;41:133–5.

[127] He Z, Wang S, Borhanian E, Weng C. Assessing the collective population representativeness of related type 2 diabetes trials by combining public data from ClinicalTrials.gov and NHANES. *Stud Health Technol Inform* 2015;216:569–73.

[128] Alatorre C, Fernandez Lando L, Yu M, Brown K, Montejano L, Juneau P, et al. Treatment patterns in patients with type 2 diabetes mellitus treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: higher adherence and persistence with dulaglutide

compared with once-weekly exenatide and liraglutide. *Diabetes ObesMetab*2017;19:953–61.

[129] Pelletier EM, Pawaskar M, Smith PJ, Best JH, Chapman RH. Economic outcomes of exenatide vs liraglutide in type 2 diabetes patients in the United States: results from a retrospective claims database analysis. *J Med Econ* 2012;15:1039–50.

[130] Qiao Q, Ouwens MJ, Grandy S, Johnsson K, Kostev K. Adherence to GLP-1 receptor agonist therapy administered by once-daily or once-weekly injection in patients with type 2 diabetes in Germany. *Diabetes MetabSyndrObes*2016;9:201–5.

[131] Nguyen H, Dufour R, Caldwell-Tarr A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) therapy adherence for patients with type 2 diabetes in a medicare population. *Adv Ther*2017;34:658–73.

[132] Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization, Geneva, 2003.

[133] Gelhorn HL, Poon JL, Davies EW, Paczkowski R, Curtis SE, Boye KS. Evaluating preferences for profiles of GLP-1 receptor agonists among injection-naive type 2 diabetes patients in the UK. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:1611–22. Dovepress.

[134] Qin L, Chen S, Flood E, Shaunik A, Romero B, de la Cruz M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment attributes important to injection-naive patients with type 2 diabetes mellitus: a multinational preference study. *Diabetes Ther*2017;8:321–34.

[135] Johnston SS, Nguyen H, Felber E, Cappell K, Nelson JK, Chu BC, et al. Retrospective study of adherence to glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Adv Ther*2014;31:1119–33.

[136] Mody R, Huang Q, Yu M, Zhao R, Patel H, Grabner M, et al. Adherence, persistence, glycemic control and costs among patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with liraglutide or exenatide QW at 12 months follow-up in a US real-world setting. *Diabetes ObesMetab* 2018. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13603> [Epub ahead of print].

- [137] Henry RR, Rosenstock J, Logan D, Alessi T, Luskey K, Baron MA. Continuous subcutaneous delivery of exenatide via ITCA 650 leads to sustained glycemic control and weight loss for 48 weeks in metformin-treated subjects with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014;28:393–8.
- [138] Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1460–70.
- [139] Renn, B.N.; Feliciano, L.; Segal, D.L. The bidirectional relationship of depression and diabetes: A systematic review. *Clin. Psychol. Rev.* 2011, 31, 1239–1246.
- [140] Nichols, G.A.; Brown, J.B. Unadjusted and adjusted prevalence of diagnosed depression in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26, 744–749.
- [141] Anderson, R.J.; Freedland, K.E.; Clouse, R.E.; Lustman, P.J. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2001, 24, 1069–1078.
- [142] Jeon, H.S.; Cho, Y.M.; Hong, M.G. Depression, anxiety and its association on diabetes mellitus patients. *J. Korean Acad. Fam. Med.* 1996, 17, 83–90.
- [143] Delahanty, L.M.; Grant, R.W.; Wittenberg, E.; Bosch, J.L.; Wexler, D.J.; Cagliero, E.; Meigs, J.B. Association of diabetes-related emotional distress with diabetes treatment in primary care patients with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2007, 24, 48–54.
- [144] Katon, W.J. The comorbidity of diabetes mellitus and depression. *Am. J. Med.* 2008, 121, S8–S15.
- [145] Rubin, R.R.; Peyrot, M. Psychological issues and treatments for people with diabetes. *J. Clin. Psychol.* 2001, 57, 457–478.
- [146] Odegard, P.S.; Capoccia, K. Medication taking and diabetes. *Diabetes Educ.* 2007, 33, 1014–1029.
- [147] Noh, J.H.; Park, J.K.; Lee, H.J.; Kwon, S.K.; Lee, S.H.; Park, J.H.; Ko, K.S.; Rhee, B.D.; Lim, K.H.; Kim, D.J. Depressive symptoms of type 2 diabetics treated

with insulin compared to diabetics taking oral anti-diabetic drugs: A Korean study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005, 69, 243–248.

[148] Golden, S.H.; Lazo, M.; Carnethon, M.; Bertoni, A.G.; Schreiner, P.J.; Diez Roux, A.V.; Lee, H.B.; Lyketsos, C. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* 2008, 299, 2751–2759.

[149] Welch, G.W.; Jacobson, A.M.; Polonsky, W.H. The Problem Areas in Diabetes Scale: An evaluation of its clinical utility. *Diabetes Care* 1997, 20, 760–766.

[150] Black, S.A. Increased health burden associated with comorbid depression in older diabetic Mexican Americans. Results from the Hispanic Established Population for the Epidemiologic Study of the Elderly survey. *Diabetes Care* 1999, 22, 56–64.

[151] Hermanns, N.; Kulzer, B.; Krichbaum, M.; Kubiak, T.; Haak, T. How to screen for depression and emotional problems in patients with diabetes: comparison of screening characteristics of depression questionnaires, measurement of diabetes-specific emotional problems and standard clinical assessment. *Diabetologia* 2006, 49, 469–477.

[152] American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S15–S35, 2004

[153] Glasgow RE, Funnell MM, Bonomi AE, Davis C, Beckham V, Wagner EH: Selfmanagement aspects of the improving chronic illness care breakthrough series: implementation with diabetes and heart failure teams. *Ann Behav Med* 24:80–87, 2002

[154] Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM: Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 25:1159–1171, 2002

[155] Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, Berry S, Greenfield S, Ware J: The functioning and wellbeing of depressed patients: results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 262:914–919, 1989

[156] Carney C: Diabetes mellitus and major depressive disorder: an overview of prevalence, complications, and treatment. *Depress Anxiety* 7:149–157, 1998

- [157] Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ: The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 24:1069–1078, 2001
- [158] Caruso LB, Silliman RA, Demissie S, Greenfield S, Wagner EH: What can we do to improve physical function in older persons with type 2 diabetes? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55:M372–M377, 2000
- [159] de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ: Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 63:619–630, 2001
- [160] Katon W, Von Korff M, Ciechanowski P, Russo J, Lin E, Simon G, Ludman E, Walker E, Bush T, Young B: Behavioral and clinical factors associated with depression among persons with diabetes. *Diabetes Care* 27:914–920, 2004
- [161] Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE: Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 23:934–942, 2000
- [162] Egede LE, Zheng D: Independent factors associated with major depressive disorder in a national sample of individuals with diabetes. *Diabetes Care* 26:104–111, 2003
- [163] Penninx BW, Rejeski WJ, Pandya J, Miller ME, Di Bari M, Applegate WB, Pahor M: Exercise and depressive symptoms: a comparison of aerobic and resistance exercise effects on emotional and physical function in older persons with high and low depressive symptomatology. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 57:P124–P132, 2002.
- [164] Holmes-Truscott E, Skinner TC, Pouwer F, *et al.* Explaining psychological insulin resistance in adults with non-insulin-treated type 2 diabetes: The roles of diabetes distress and current medication concerns. Results from Diabetes MILES–Australia. *Prim Care Diabetes* 2016;10:75–82.
- [165] Surwit RS, van Tilburg MA, Parekh PI, *et al.* Treatment regimen determines the relationship between depression and glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:78–80.

- [166] Noh JH, Park JK, Lee HJ, *et al.* Depressive symptoms of type 2 diabetics treated with insulin compared to diabetics taking oral anti-diabetic drugs: a Korean study. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:243–8.
- [167] Li C, Ford ES, Strine TW, *et al.* Prevalence of depression among U.S. adults with diabetes: findings from the 2006 behavioral risk factor surveillance system. *Diabetes Care* 2008;31:105–7.
- [168] Al-Amer RM, Sobeh MM, Zayed AA, *et al.* Depression among adults with diabetes in Jordan: risk factors and relationship to blood sugar control. *J Diabetes Complications* 2011;25:247–52.
- [169] Bell RA, Smith SL, Arcury TA, *et al.* Prevalence and correlates of depressive symptoms among rural older African Americans, Native Americans, and whites with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:823–9.
- [170] Katon W, von Korff M, Ciechanowski P, *et al.* Behavioral and clinical factors associated with depression among individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:914–20.
- [171] Mikailiūkštienė A, Juozulynas A, Narkauskaitė L, *et al.* Quality of life in relation to social and disease factors in patients with type 2 diabetes in Lithuania. *Med Sci Monit* 2013;19:165–74.
- [172] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, *et al.* Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008–12.
- [173] Xiaosu Bai, Zhiming Liu, Zhisen Li, Dwen Yan, The association between insulin therapy and depression in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis, *BMJ Open* 2018;8:e020062.
- [174] Hyeon Ji Lee 1,2 ,Jieun Jang 1,2, Sang Ah Lee 3 , Sarah Soyeon Oh 1,2 and Eun-Cheol Park Association between the Type of Diabetes Treatment and Depressive Symptoms among Patients with Diabetes: A Cross-Sectional Study of Korea Community Health Surveys Data, 2011–2016, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16, 4441.

- [175] CD Sherbourne, RD Hays, L Ordway, M R DiMatteo, R L Kravitz, Antecedents of adherence to medical recommendations: results from the Medical Outcomes Study, *J Behav Med*, 1992, 15(5):447-68, doi: 10.1007/BF00844941.
- [176] Mark Peyrot , Richard R Rubin, Davida F Kruger, Luther B Travis Correlates of insulin injection omission, *Diabetes Care*, 2010 33(2):240-5, doi: 10.2337/dc09-1348.
- [177] Athanasakis K, Skroumpelos AG, Tsiantou V, Milona K, Kyriopoulos J. Abolishing coinsurance for oral antihyperglycemic agents: effects on social insurance budgets. *Am J Manag Care* 2011; 17: 130-5.
- [178] *Gulliford MC, Ashworth M, Robotham D, Mohiddin A.* Achievement of metabolic targets for diabetes by English primary care practices under a new system of incentives. *Diabet Med* 2007; 24: 505-11.
- [179] *Chan JC, Gagliardino JJ, Baik SH, et al.* Multifaceted determinants for achieving glycemic control: the International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). *Diabetes Care* 2009; 32: 227-33.
- [180] *Peyrot M, Rubin RR.* Behavioral and psychosocial interventions in diabetes: a conceptual review. *Diabetes Care* 2007; 30: 2433-40.