

Trattamento del diabete insulino-dipendente ed insorgenza di complicanze vascolari e metaboliche

Sommario

1. RAZIONALE	3
2. OBIETTIVI.....	5
3. METODI	5
3.1 RISORSE DATI.....	5
3.2 DEFINIZIONE DELLA COORTE	5
3.3 DEFINIZIONE DI CASO.....	6
3.4 ANALISI CASO-CONTROLLO NESTED.....	7
3.5 DEFINIZIONE DELL'ESPOSIZIONE.....	7
3.6 COVARIATE.....	8
3.7 ANALISI ECONOMICA	8
3.8 ANALISI STATISTICA	8
3.9 ANALISI DI SENSIBILITA'	9
BIBLIOGRAFIA.....	11

1. RAZIONALE

La maggior sfida nella cura del diabete è rappresentata dalla prevenzione delle complicanze e dei loro esiti per la salute dei pazienti. Esistono numerose evidenze relative a studi a lungo termine che mettono in relazione l'insorgenza delle complicanze del diabete con un inadeguato controllo dei livelli della glicemia plasmatica (1-4).

Nella sua forma più avanzata, il diabete tipo 2, e fin dal suo esordio, il diabete tipo 1, si avvalgono del trattamento con insulina nella forme umana ed analogo, presenti entrambe in preparati con vario spettro di durata d'azione ed insorgenza d'effetto. La molteplicità di formulazioni, di tipo rapido, regolare (o intermedio), lento o ultra-lento, di questo importante presidio terapeutico, è dovuta al fatto che, nella malattia diabetica, riveste grande importanza riuscire a mantenere i livelli della glicemia plasmatica entro limiti fisiologici durante l'intero arco delle 24 ore. Tale obiettivo può essere raggiunto attraverso il trattamento con insulina umana che però impone regimi particolarmente impegnativi che richiedono molta attenzione nei tempi di assunzione in riferimento agli orari dei pasti (5). Questo stretto controllo dei tempi di assunzione dell'insulina umana è difficilmente rispettato dai pazienti per numerose ragioni, tra cui la non adeguata sensibilizzazione all'uso di questi farmaci e gli orari variabili e poco organizzati dei pasti (5,6).

In base a studi randomizzati, gli analoghi delle insuline consentirebbero una maggior flessibilità di impiego rispetto alle insuline umane e quindi, da soli o in associazione ad esse, permetterebbero un miglior controllo della glicemia plasmatica nell'arco della giornata ed in particolare nelle fasi più critiche, come in quella post-prandiale (7-10). A ciò conseguirebbe una riduzione del rischio di sviluppare complicanze vascolari e metaboliche (11,12).

E' utile, pertanto, valutare se quanto emerso nel setting sperimentale sia riproducibile anche nell'applicazione clinica quotidiana su una popolazione più ampia ed eterogenea. A questo scopo stanno acquisendo sempre maggior importanza le ricerche di *real world evidence (RWE)*, le quali offrono un punto di vista dello studio

delle cure farmacologiche aderente al setting reale in relazione sia alla popolazione sottoposta a cura, che alle pratiche cliniche utilizzate. In questo contesto uno studio di Cammarota e collaboratori (13) ha stimato il rischio di complicanze vascolari e metaboliche confrontando l'analogo insulinico glargine con le insuline umane impiegando database amministrativi. Da questo studio osservazionale è emersa una maggiore efficacia dell'analogo glargine per quanto concerne quasi la totalità delle complicanze vascolari e, nel loro complesso, anche delle complicanze metaboliche. Tuttavia, lo studio di Cammarota et al. presenta alcune limitazioni. In primo luogo, l'esclusione dei switchers (pazienti che passano da una formulazione insulinica ad un'altra durante il follow-up) potrebbe aver introdotto un bias di selezione. Infatti, escludendo questi soggetti (ed il loro tempo-persona) potrebbe essere stata introdotta una distorsione della stima di rischio (14). La strategia alternativa è mantenere il tempo persona dei soggetti all'interno dello studio fino al momento del cambio di terapia: in questo modo infatti si possono includere nell'osservazione gli eventuali eventi sviluppati prima di passare all'altra insulina, che potrebbero essere la ragione per cui il cambio ha avuto luogo; oppure, viceversa, si può tenere di conto che i soggetti hanno trascorso del tempo in terapia senza sviluppare l'evento. In secondo luogo, non viene considerato un tempo minimo di follow-up che permetta di valutare una reale plausibilità biologica tra l'impiego di insulina e l'insorgenza dell'evento. Come indicato dagli stessi autori, i diabetici di tipo 1, più giovani e meno gravi, che presumibilmente sono maggiormente esposti all'analogo glargine, potrebbero infatti avere un rischio minore al baseline (confondimento da indicazione) e quindi possedere un follow-up più consistente rispetto a coloro che sono già esposti ad ipoglicemizzanti orali ossia i diabetici di tipo 2. Infine, la presenza di un periodo precedente alla data di entrata nella coorte di un solo anno potrebbe essere causa di *event misclassification*, dove alcuni casi prevalenti potrebbero essere considerati come incidenti. (15)

Esistono tuttavia altre possibili fonti dati per la conduzione di studi di RWE che, grazie alle loro caratteristiche, quali una popolazione target più numerosa, un follow-up più lungo e l'applicazione di un disegno epidemiologico più appropriato, sono in grado di verificare i risultati succitati. Questi archivi contengono i dati individuali

anonimi degli interventi farmacologici e medici e consentono di valutare la dimensione della diffusione delle patologie e le risorse assorbite per la loro cura. Alla luce di queste premesse, sarà condotto uno studio tramite l'impiego dei flussi amministrativi dell'Agenzia Regionale di Sanità (ARS) della Toscana con l'obiettivo di confrontare le insuline umane ed analoghe in termini di rischio vascolare e metabolico associati al loro impiego ed i relativi budget impact.

2. OBIETTIVI

Obiettivo primario: valutare il nesso causale tra l'uso di insulina umana o analoga e l'insorgenza di complicanze vascolari e metaboliche.

Obiettivo secondario: stimare i costi sanitari (i.e. ospedalizzazioni, procedure diagnostiche, trattamenti farmacologici) associati all'impiego di insuline umane ed analoghe.

3. METODI

3.1 RISORSE DATI

Lo studio verrà condotto utilizzando i flussi amministrativi informatizzati dell'ARS, che riguardano una popolazione assistibile di 3667780 unità secondo il dato ISTAT del 2012. Questi ultimi, assieme al registro anagrafico, sono costituiti dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (flusso SDO, dal 1996 al 2012, codificato con il sistema ICD9CM), dal registro mortalità, (dal 1986 al 2012), dalla farmaceutica convenzionata (flusso SPF, dal 2003 al 2012, codificata con il sistema ATC), dalla distribuzione diretta dei farmaci (flusso FED, dal 2003 al 2012, codificata con il sistema ATC), dalle schede di esenzione da patologia (il flusso SEA, codificato con il sistema ICD9CM), dalla specialistica ambulatoriale (codificata con un sistema nazionale). Ogni soggetto è tracciabile nei vari flussi attraverso un codice univoco anonimizzato.

3.2 DEFINIZIONE DELLA COORTE

La coorte in studio sarà composta dai pazienti presenti nei database ARS e residenti in Toscana in trattamento incidente con insulina (codice **ATC**: A10A*, almeno 4 prescrizioni in un anno), nel periodo tra Gennaio 2005 e Dicembre 2011. La data della prima prescrizione in un arco di 365 giorni costituirà la **data di entrata** nella coorte. Saranno esclusi i soggetti che, precedentemente alla data di entrata nella coorte, avranno meno di due anni di presenza nel database ARS, e la registrazione di una delle seguenti diagnosi: tumore (**ICD9CM**: 140*-239*, posizione primaria o secondaria o esenzione), evento vascolare o metabolico (per i codici **ICD9CM** o **ATC** vedi **Appendice 1**; per i criteri di esclusione, per quanto concerne le SDO, i codici verranno impiegati sia in posizione primaria che secondaria o in esenzione). Saranno anche esclusi i soggetti con meno di un anno di follow-up a partire dalla data di entrata. La coorte verrà seguita fino al verificarsi di uno dei seguenti eventi, qualsiasi di questi avvenga per primo: l'insorgenza di complicanze vascolari o metaboliche (**data indice**), la diagnosi di tumore (in posizione primaria o secondaria o esenzione), il decesso, il trasferimento del soggetto (cambio di residenza), la fine di disponibilità dei dati (31 Dicembre 2012).

3.3 DEFINIZIONE DI CASO

Durante il follow-up verranno catturati i casi di complicanza vascolare o metabolica in base ai codici riportati in **Appendice 1**. Dato che un caso potrà essere identificato sia attraverso i codici ICD9CM, utilizzati per le diagnosi e le procedure svolte durante il ricovero, che i codici ATC per i farmaci, il primo tra questi eventi costituirà la **data indice** nello studio. I casi che presenteranno più di un codice (es.: un trattamento farmacologico precedente alla codifica di una diagnosi), in base ai criteri temporali indicati in Appendice, verranno considerati come casi "certi" mentre quelli con un singolo codice come casi "probabili".

ARS sta attualmente conducendo uno studio di validazione di un algoritmo di identificazione delle complicanze diabetiche, all'interno di un progetto di AGENAS; se lo studio di validazione verrà concluso in tempi utili, sarà possibile includere il suo

algoritmo nella presente analisi (vedi anche paragrafo sull'**ANALISI DI SENSIBILITA'**).

3.4 ANALISI CASO-CONTROLLO NESTED

Ogni caso verrà appaiato a 10 controlli casualmente selezionati nella coorte in base al sesso, età (± 5 anni), anno e mese di entrata nella coorte, durata del follow-up. Un caso, attraverso il proprio tempo-persona accumulato durante il follow-up potrà essere un controllo di un altro caso. La data indice dei controlli sarà la stessa del caso a cui saranno appaiati. L'approccio caso-controllo nested garantirà la definizione dell'esposizione in maniera tempo-dipendente: l'esposizione è definita in base ai risk set formati dai casi ed i rispettivi controlli (tempi-persona) appaiati. Inoltre questo approccio, dal punto di vista computazionale faciliterà la definizione delle categorie di esposizione (insulina umana, analogo ed entrambe per i switchers) e risulterà maggiormente efficiente.

3.5 DEFINIZIONE DELL'ESPOSIZIONE

A partire dalla data di entrata fino alla data indice dello studio verranno individuate tutte le prescrizioni di insulina. L'esposizione ad insulina (umana ed analogo) sarà identificata in una finestra temporale di uso 'corrente', quando la prescrizione risulterà nei 180 giorni precedenti alla data indice, o 'passato' a partire dal 181esimo giorno dalla data indice. Saranno adottate quattro definizioni di esposizione: la prima riguarderà la succitata *recency of use* (uso corrente o passato di insulina); la seconda il tipo di insulina impiegato tra gli utilizzatori correnti (insulina umana, analogo (long, intermedio o rapido) o entrambe (switching tra le insuline a lunga durata d'azione)) durante l'intero follow-up; la terza il tipo di insulina impiegato tra gli utilizzatori correnti (insulina umana, analogo (rapido) o entrambe (switching)) durante l'intero follow-up; la quarta, sempre tra gli utilizzatori correnti, riguarderà l'impiego della specifica insulina in termini di durata. Quest'ultima verrà calcolata dividendo la quantità di insulina presente in ciascuna prescrizione per le Dosi Definite Die (DDD), sì riportate dall'OMS (vedi http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). I cut-off che

definiranno la durata dell'esposizione a insulina saranno calcolati in base ai terzi o quartili evinti dalla popolazione dei controlli in quanto rappresentativa della popolazione generale.

3.6 COVARIATE

Saranno considerate, come fattori di confondimento le variabili in grado di influenzare sia la probabilità di utilizzo delle diverse insuline che l'insorgenza delle complicanze diabetiche. Le covariate, definite al baseline, che saranno impiegate nell'analisi multivariata, sono menzionate nell'Appendice 1.

3.7 ANALISI ECONOMICA

La coorte precedentemente definita sarà impiegata per valutare il budget impact delle due diverse tipologie di insulina. Per garantire un periodo omogeneo di osservazione per la stima dei costi, i pazienti saranno categorizzati a partire dalla data di ingresso nello studio (**data indice** per questa analisi), in utilizzatori di insulina umana o analogo o entrambe, per l'intero primo anno di follow-up. L'anno successivo sarà impiegato per stimare i costi associati alle tre diverse modalità di trattamento. In questo caso l'appaiamento dei pazienti sarà effettuato al baseline e saranno adottate, ove possibile le medesime analisi di sensibilità inerenti lo studio di *effectiveness* caso-controllo nested.

Nello specifico, saranno valorizzate le seguenti voci di costo:

- farmaci prescritti per trattamento del diabete e delle comorbidità;
- ricoveri per qualsiasi causa;
- visite specialistiche;
- analisi di laboratorio.

3.8 ANALISI STATISTICA

Il tasso di incidenza ($\times 10000$) delle complicanze diabetiche sarà calcolato dividendo il numero degli eventi per il tempo persona cumulato durante il follow-up da ciascun paziente.

Attraverso un modello logistico condizionale verranno stimati gli Odds Ratio (OR) ed i relativi Intervalli di Confidenza al 95% (IC 95%) per ciascuna categoria di esposizione. Utilizzando un disegno caso-controllo nested, dove la definizione dell'esposizione risulta tempo-dipendente, gli OR possono essere considerati degli stimatori affidabili dei Rate Ratio. La categoria di riferimento per le analisi sarà in, primo luogo, l'utilizzo passato di insulina. Successivamente i modelli saranno stimati considerando l'uso di insulina umana, il cui rischio atteso dovrebbe essere più elevato in base alla letteratura (vedi paragrafo "**RAZIONALE**"), come categoria di riferimento. Tutti i modelli saranno aggiustati, al baseline, per i confondenti menzionati in Appendice.

Per quanto concerne l'analisi economica verranno impiegati modelli di regressione lineare multipla (o altri in base alla forma della distribuzione) aggiustati per i confondenti elencati in Appendice 1 (vedi anche paragrafo **ANALISI DI SENSIBILITA'**).

3.9 ANALISI DI SENSIBILITA'

Al fine di dimostrare la robustezza dei risultati ottenuti verranno condotte sei analisi di sensibilità. La prima testerà l'accuratezza della definizione dell'evento: i modelli multivariati saranno quindi ricalcolati restringendo i casi a quelli definiti come "certi". La seconda analisi di sensibilità esaminerà il grado di sensibilità degli eventi selezionati applicando l'algoritmo MATRICE sia come criterio di esclusione che per definire i casi incidenti alternativamente ai codici presenti in Appendice. La terza analisi di sensibilità valuterà la definizione di *recency of use*, modificando la finestra d'uso corrente, e di conseguenza l'uso passato, tra 1 anno e 90 giorni prima della data indice. La quarta analisi di sensibilità valuterà l'impatto della categoria "switchers", riclassificando i soggetti come utilizzatori di analogo o umano se i 2/3 del periodo di follow-up saranno occupati dall'una o dall'altra tipologia di formulazione. La quinta analisi di sensibilità valuterà l'impatto della lunghezza del follow-up relativamente all'associazione tra esposizione ed evento. Le analisi verranno quindi condotte stratificando per terzili di follow-up. La sesta analisi di sensibilità valuterà l'impatto

del confondimento da indicazione che caratterizza gli studi osservazionali data l'assenza di randomizzazione. A tal scopo i casi saranno appaiati ai controlli tramite il Propensity Score (PS) tradizionale e *High dimensional* (HdPS) calcolati al baseline (16-18). Dal momento che i dati disponibili per la stima del propensity score al 1 gennaio 2005 risalgono a due soli anni di prescrizioni (2003 e 2004), e questo può risultare in un profilo di rischio stimato in modo insufficiente, la stessa analisi verrà ripetuta restringendosi ai soli casi reclutati dopo il 1/1/2007, in modo che PS tradizionale ed HdPS possano essere stimato su 4 anni di prescrizioni. Le covariate presenti in Appendice 1 saranno impiegate per il calcolo del PS tradizionale. Come è noto, l'HdPS sarà stimato costruendo un vettore di covariate che utilizzerà ogni informazione presente nei database ARS. Quarta e quinta analisi di sensibilità saranno impiegate anche per lo studio sull'impatto economico.

BIBLIOGRAFIA

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-986
2. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group (2005) Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643– 2653
3. UKPDS Group (1998) Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359(15):1577-1589
5. Uy J, Fogelfeld L, Guerra Y (2012) Cumulative clinical experience with use of insulin lispro: critical appraisal, role in therapy, and patient considerations. *Diabetes Metab Syndr Obes* 5:1-10
6. Annuzzi G, Del Prato S, Arcari R et al (2001) Preprandial combination of lispro and NPH insulin improves overall blood glucose control in type 1 diabetic patients: a multicenter randomized crossover trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 11:168-175
7. Lindholm A, McEwen J, Riis AP (1999) Improved postprandial glycemic control with insulin aspart. A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22:801-805
8. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K (2004) Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2363-2368
9. Hirsch IB (2005) Insulin analogues. *N Engl J Med* 352:174–183
10. Gough SC (2007) A review of human and analogue insulin trials. *Diabetes Res Clin Pract* 77: 1–15
11. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M (2000) Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 23:1830-1834
12. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Pfützner A, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R (1997) Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes* 46:265-270
13. Cammarota S, Bruzzese D, Catapano AL, Citarella A, De Luca L, Manzoli L, Masulli M, Menditto E, Mezzetti A, Riegler S, Putignano D, Tragni E, Novellino E, Riccardi G (2013) Lower incidence of macrovascular complications in patients on insulin glargine versus those on basal human insulins: A population-based cohort study in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. doi:p11: S0939-4753(13)00090-2
14. Suissa S, Azoulay L (2013) Metformin and the risk of cancer: time-related biases in observational studies. *Diabetes Care* 35:2665-2673
15. Ray WA (2003) Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol* 158:915-920.
16. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA (2009) High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology* 20:512-522

17. Rassen JA, Avorn J, Schneeweiss S (2010) Multivariate-adjusted pharmacoepidemiologic analyses of confidential information pooled from multiple health care utilization databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 19:848-857
18. Patrick AR, Schneeweiss S, Brookhart MA, Glynn RJ, Rothman KJ, Avorn J, Stürmer T (2011) The implications of propensity score variable selection strategies in pharmacoepidemiology: an empirical illustration. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 20:551-559.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti al baseline

Variabile	n (%)*
Età	
Sesso, F	
Durata del follow-up (media±DS)	
Comorbosità	
Ipertensione	
Dislipidemia	
Gotta	
BPCO	
Farmacoterapia	
Altri farmaci per il diabete	
Metformina	
Sulfaniluree	
Tiazolidindioni	
Combinazioni fisse	
Incretine	
Altri ipoglicemizzanti orali	
Aspirina a basse dosi	

*se non altrimenti specificato

Tabella 2: Caratteristiche dei casi e dei controlli

Variabile	Casi (n=)	Controlli (n=)
Età		
Sesso, F		
Durata del follow-up (media±DS)		
Comorbidità		
Ipertensione		
Dislipidemia		
Gotta		
BPCO		
Farmacoterapia		
Altri farmaci per il diabete		
Metformina		
Sulfaniluree		
Tiazolidindioni		
Combinazioni fisse		
Integrine		
Altri ipoglicemizzanti orali		
Aspirina a basse dosi		

Tabella 2. Tipologia di insulina e rischio di eventi cardiovascolari e metabolici

	Casi (n=)	Controlli (n=)	Odds Ratio (IC 95%)	
			Crudo	Aggiustato
Insulina umana	()	()	()	()
Insulina analogo*	()	()	()	()
Insulina umana ed analogo (switching)	()	()	()	()

*long, intermediate o fast

Appendice A

Emendamenti al protocollo

Pagina 6: I soggetti con almeno 3 prescrizioni di insulina durante il primo anno di follow-up saranno ritenuti eleggibili per l'inclusione nella coorte. La **data di entrata** sarà quindi definita dalla prima prescrizione (t_0) di insulina mentre il tempo a rischio verrà calcolato a partire da $t_0 + 365$ giorni.

Pagina 6, riga : e le donne con diabete gestazionale, identificate tramite i soggetti di sesso femminile che hanno utilizzato insulina per nove mesi.

Pagina 7: ogni caso verrà appaiato, nel proprio risk set, a 3 controlli.

Pagina 7, 8: l'esposizione all'uso di insulina verrà classificato in base alle seguenti finestre temporali di esposizione: 'uso corrente' se la prescrizione di insulina cadrà nell'arco dei 365 giorni precedenti alla data indice, 'uso passato' se la prescrizione di insulina cadrà a partire dal 366esimo giorno precedente alla data indice ed escludendo l'utilizzo corrente. Verranno quindi impiegate tre differenti definizioni di esposizione, le cui categorie saranno mutuamente esclusive, all'interno degli utilizzatori correnti: la prima confronterà le insuline di tipo umano (rapide, intermedie o a lunga durata d'azione), analogo (rapide, intermedie o a lunga durata d'azione) o l'impiego di entrambe (switchers); nella seconda l'esposizione alle differenti tipologie di insulina sarà così categorizzata: umano (qualsiasi tipologia), analogo rapido, analogo intermedio/lunga durata d'azione, analogo rapido con analogo intermedio/ lunga durata d'azione, analogo rapido con umano intermedio/lunga durata d'azione, analogo intermedio/lunga durata d'azione con umano intermedio/lunga durata d'azione. L'impiego delle sole insuline umane sarà la reference category per ogni analisi.