

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
4. RISULTATI.....	13
BIBLIOGRAFIA (Risultati).....	29

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 1**, 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 terzili 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.

4. RISULTATI

L'applicazione dei criteri di esclusione ha permesso l'identificazione di 6339 soggetti eleggibili per la coorte in studio (**Figura 1**), che hanno accumulato 18819,2 anni-persona. Nel corso del follow-up sono stati identificati 817 eventi relativi a complicanze cardiovascolari o metaboliche, con un tasso di incidenza di 4,3 per 100 anni-persona.

La **Tabella 1** descrive le caratteristiche dei soggetti inclusi nella coorte al baseline. I soggetti, per la maggior parte di sesso femminile (52,5%) e di età superiore ai 56 anni, sono equamente distribuiti nei rispettivi anni di arruolamento al baseline ad eccezione del 2011 dato l'inferiore potenziale tempo di follow-up. Si ricorda che il baseline costituisce la data indice (prima prescrizione di insulina) dello studio rispetto alla quale vengono definite le covariate, mentre l'inizio del tempo a rischio è definito dopo un anno dalla data indice. Come atteso, data la presenza della malattia diabetica, tutte le variabili correlate ad un maggior rischio cardiovascolare presentano valori di prevalenza tendenzialmente più elevati rispetto alla popolazione generale. Anche per quanto concerne la prevalenza delle caratteristiche cliniche tra casi e controlli, queste risultano tendenzialmente più elevate tra i casi rispetto ai controlli. Ciò indica una corretta identificazione dei casi, in particolare gli eventi cardiovascolari. A titolo di esempio, ipertensione e BPCO risultano, rispettivamente, nell'8,0% e del 61,8% dei casi rispetto al 5,5 e 59,5% dei controlli. Analogamente l'uso di aspirina a basse dosi risulta nel 27,3% dei casi rispetto al 22,9% dei controlli. La mancata differenza osservata per le dislipidemie potrebbe ricondursi al maggior impatto quantitativo, nella coorte, del diabete di tipo 2 rispetto a tipo 1 ed al relativo trattamento con ipoglicemizzanti orali e/o ipolipidemizzanti (**Tabella 2**).

Quando l'esposizione viene modellata in base alla tipologia di insulina utilizzata nell'anno precedente la data indice, l'impiego della sola insulina di tipo analogo rispetto all'umana presenta una riduzione non significativa del tasso di complicanze cardiovascolari o metaboliche (OR=0,88; IC 95%: 0,66-1,17). Per contro gli utilizzatori

di entrambe le tipologie di insulina (comprensivi dei *switchers*) presentano un aumento del tasso di incidenza di eventi cardiovascolari o metabolici sempre non significativo (OR=1,20; IC 95%: 0,85-1,70). E' interessante notare come gli utilizzatori passati presentino un OR protettivo rispetto agli utilizzatori correnti di sola insulina umana (**Tabella 3**).

I risultati di seguito descritti si riferiscono alle analisi secondarie. Quando l'esposizione ad insulina viene ulteriormente classificata in base alla durata d'uso, i risultati sono consistenti con l'analisi primaria (**Tabella 4**).

Pur presentando un follow-up medio (i.e. tempo a rischio) di 1,8 anni, un tempo di partecipazione alla coorte inferiore ai due anni avrebbe potuto spiegare la mancanza di effetto del farmaco. Per tale ragione, al fine di considerare la rilevanza del follow-up sull'effetto del trattamento insulinico, l'analisi è stata stratificata in base ai quartili di durata del follow-up. Ad eccezione del sottogruppo con durata compresa tra i 3,88 e 5,57 anni di follow-up, dove l'uso corrente di insulina analogo risulta protettivo rispetto all'insulina umana (OR=0,41; IC 95%: 0,21-0,81), le altre categorie presentano risultati in linea con quanto osservato nell'analisi primaria (**Tabella 5**). L'effetto protettivo dell'insulina analogo osservato in questa analisi è probabilmente da ricondurre a random *variation* data l'inconsistenza con gli altri risultati che, attendibilmente, avrebbero dovuto indicare un trend di riduzione del rischio di incorrere nell'outcome all'aumentare del follow-up. Non è tuttavia da escludere che l'effetto protettivo verso gli eventi microvascolari (**Tabella 6**) si relazioni a dei tempi di insorgenza inferiori come dimostrato dall'analisi stratificata per tipologia di evento.

I risultati di questo studio dimostrano, sostanzialmente, come l'impiego di insulina di tipo umano o analogo non presentino differenze in termini di efficacia nella riduzione dell'incidenza complessiva di eventi cardiovascolari e metabolici. Tuttavia un effetto protettivo è presente per gli analoghi negli eventi microvascolari rispetto all'insulina umana.

Studi precedenti, condotti sia su end-point “surrogati” (i.e. disglicemie) che end-point forti (i.e., infarto al miocardio), hanno riportato risultati contraddittori. Da un lato, numerose meta-analisi di clinical trial hanno dimostrato come non vi sia differenza di rischio di disglicemia tra l’uso delle insuline di tipo analogo rispetto alle umane (Siebenhofer, Plank et al. 2004; Horvath, Jeitler et al. 2007), se non per la riduzione del rischio di ipoglicemia notturna.(Monami, Marchionni et al. 2008; Monami, Marchionni et al. 2009) Dall’altro, alcuni clinical trial (Lindholm, McEwen et al. 1999; Annuzzi, Del Prato et al. 2001) e studi osservazionali,(Cammarota, Falconio et al. 2013; Rathmann and Kostev 2013; Cammarota, Bruzzese et al. 2014) sembrano suggerire un chiaro effetto protettivo degli analoghi sia verso gli eventi metabolici che i cardiovascolari. Relativamente agli stessi studi osservazionali ad oggi disponibili, questi mostrano chiare differenze nei risultati ottenuti. Nello specifico, Cammarota e Rathmann dimostrano un forte effetto di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari e metabolici (circa il 40% in meno), rispetto ad Hall (Hall, McMahon et al. 2012) e collaboratori che invece individuano un effetto protettivo per i soli eventi microvascolari ed alcuna associazione con gli eventi cardiovascolari maggiori.

Le differenze di risultato tra questi studi sono probabilmente da ricondurre ad un differente approccio metodologico. Infatti, entrambi gli studi di Cammarota, escludendo i *switcher* dalla coorte in studio potrebbero aver introdotto un *selection bias*, sottostimando sia la presenza dei casi in una delle categorie esposte, sia i loro relativi tempi-persona. Stesso approccio viene impiegato da Rathmann e collaboratori i quali ottengono risultati del tutto simili agli studi di Cammarota. Il razionale del *selection bias* si fonda, come menzionato nell’introduzione, nell’esclusione degli eventi cardiovascolari e metabolici in coloro che passano da un regime insulinico all’altro (es.: uso di insulina umana ad uso di insulina di tipo analogo) durante il follow-up, i quali incidono sul numeratore nel calcolo delle rispettive incidenze, oltre a sottostimare i denominatori poiché i tempi-persona di questi soggetti non sono considerati.

Infine, sia gli studi di Cammarota che Rathmann riportano risultati non coerenti con quelli di numerosi clinical trial, pur riferendosi ad esiti non completamente sovrapponibili (disglicemie vs. dislipidemie ed eventi cardiovascolari maggiori). Peraltro, gli altri studi osservazionali (Juhaeri, Gao et al. 2009; Hall, McMahon et al. 2012) condotti in tale contesto con un approccio che non esclude i *switcher* riportano risultati in linea con quelli da noi ottenuti.

Per quanto concerne l'analisi economica, i pazienti ritenuti eleggibili per l'inclusione nella coorte in studio risultano 5643. Si ricorda che le stime di costo si riferiscono all'anno successivo alla definizione dell'esposizione. In **Tabella 7** è riportato il costo grezzo (non aggiustato per le covariate) stratificato per anno e fonte di costo (SDO: schede di dimissione ospedaliera; SPF: farmaceutica convenzionata; SPA: procedure ambulatoriali; FED: farmaci ad erogazione diretta) al fine di considerare l'impatto della variazione dei costi nel corso del follow-up. Sia dall'analisi grezza che dall'analisi multivariata che include il periodo di calendario (anno di entrata nella coorte) come modificatore d'effetto e le stesse covariate impiegate per l'analisi degli esiti clinici, non riporta alcuna differenza in termine di costo complessivo in relazione all'impiego delle diverse tipologie di insulina. A nostra conoscenza gli studi prodotti in questo ambito non sono numerosi, tuttavia questi risultati sono in linea con quanto ottenuto per gli esiti clinici oltre ad essere coerenti con le analisi ad oggi disponibili. (Gundgaard, Christensen et al. 2010; Reaney, Cypriak et al. 2012)

Figura 1. Flow chart dello studio

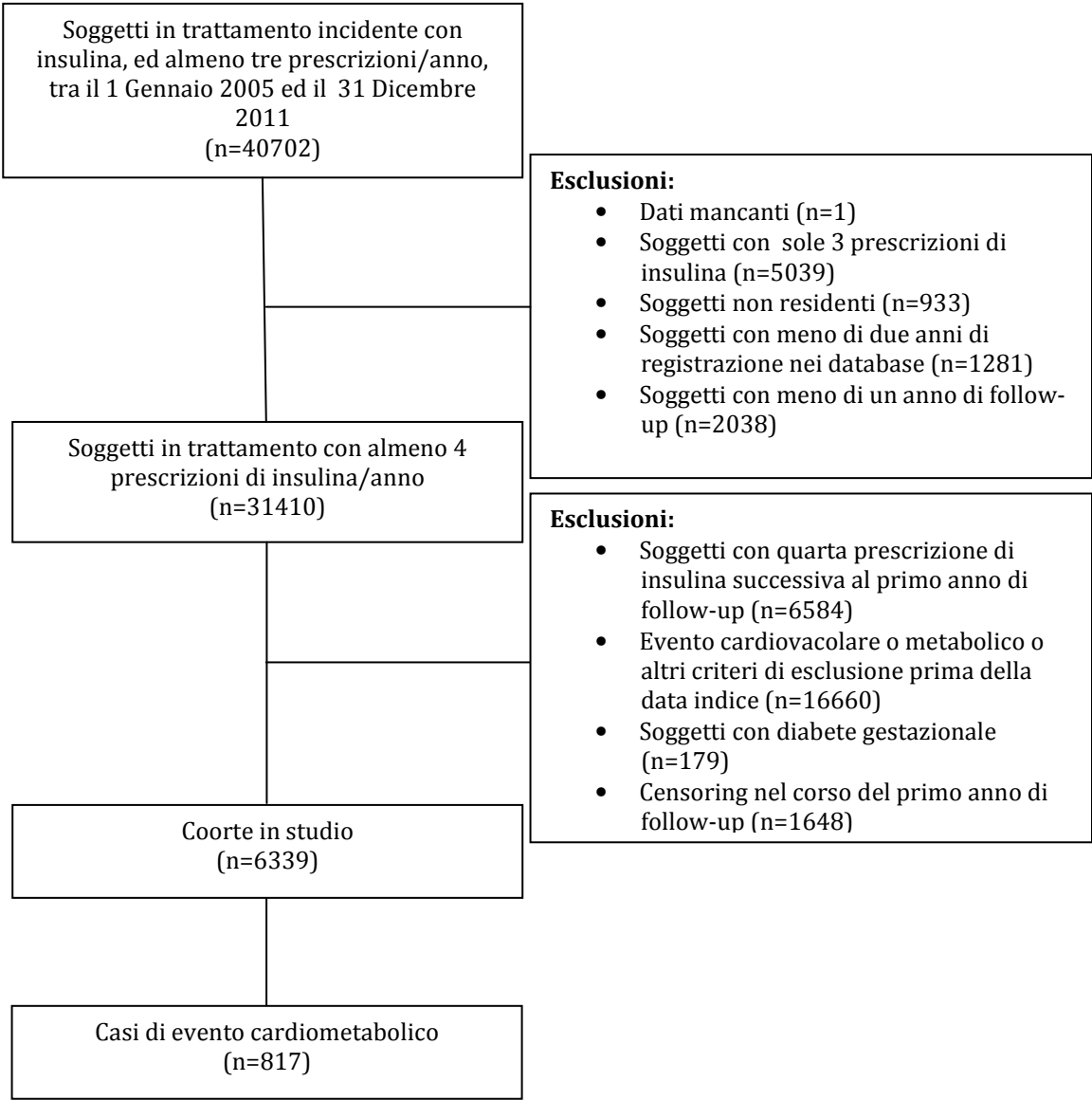


Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti al baseline

Variabile	n (%)*
Età (anni)	
0	4 (0,1)
1-5	40 (0,6)
6-10	41 (0,6)
11-15	45 (0,7)
16-20	54 (0,9)
21-25	77 (1,2)
26-30	130 (2,1)
31-35	217 (3,4)
36-40	274 (4,3)
41-45	347 (5,5)
46-50	489 (7,7)
51-55	582 (9,2)
56-60	759 (12,0)
61-65	792 (12,5)
66-70	789 (12,4)
71-75	695 (11,0)
76-80	517 (8,2)
81-85	311 (4,9)
86+	176 (2,8)
Sesso, F	3330 (52,5)
Anno inizio insulina	
2005	975 (15,4)
2006	898 (14,2)
2007	961 (15,2)
2008	960 (15,1)
2009	1048 (16,5)
2010	939 (14,8)
2011	558 (8,8)
Durata del follow-up (media \pm DS)	45 \pm 1,9
Comorbosità	
Iperensione	3272 (51,6)
Dislipidemia	1713 (27,0)
Gotta	299 (4,7)

Variabile	n (%)*
BPCO	346 (5,5)
Farmacoterapia	
Altri farmaci per il diabete	
Metformina	2852 (45,0)
Sulfaniluree	2002 (31,6)
Tiazolidindioni	381 (6,0)
Combinazioni fisse	2383 (37,6)
Incretine	74 (1,2)
Altri ipoglicemizzanti orali	935 (14,7)
Aspirina a basse dosi	1308 (20,6)

*se non altrimenti specificato

Tabella 2: Caratteristiche dei casi e dei rispettivi controlli

Variabile	Casi (n=817)	Controlli (n=2291)
Età (anni)		
1-5	7 (0,9)	7 (0,3)
6-10	12 (1,5)	5 (0,2)
11-15	10 (1,2)	11 (0,5)
16-20	3 (0,4)	3 (0,1)
21-25	3 (0,4)	1 (0,0)
26-30	3 (0,4)	6 (0,3)
31-35	8 (1,0)	20 (0,9)
36-40	15 (1,8)	44 (1,9)
41-45	27 (3,3)	77 (3,4)
46-50	27 (3,3)	80 (3,5)
51-55	48 (5,9)	144 (6,3)
56-60	99 (12,1)	297 (13,0)
61-65	105 (12,9)	314 (13,7)
66-70	124 (15,2)	372 (16,2)
71-75	144 (17,6)	431 (18,8)
76-80	96 (11,8)	267 (11,7)
81-85	55 (6,7)	138 (6,0)
86+	31 (3,8)	74 (3,2)
Sesso, F	439 (53,7)	1251 (54,6)
Anno inizio insulina		
2005	206 (25,2)	577 (25,2)
2006	163 (20,0)	461 (20,1)
2007	166 (20,3)	464 (20,3)
2008	123 (15,1)	346 (15,1)
2009	95 (11,6)	265 (11,6)
2010	53 (6,5)	148 (6,5)
2011	11 (1,3)	30 (1,3)
Durata del follow-up (media±DS)*	1,8 (1,4)	1,8 (1,4)
Comorbidità		
Ipertensione	505 (61,8)	1360 (59,4)
Dislipidemia	232 (28,4)	658 (28,7)
Gotta	55 (6,7)	131 (5,7)

Variabile	Casi (n=817)	Controlli (n=2291)
BPCO	65 (8,0)	126 (5,5)
Farmacoterapia		
Altri farmaci per il diabete		
Metformina	378 (46,3)	1024 (44,7)
Sulfaniluree	289 (35,4)	764 (33,3)
Tiazolidindioni	39 (4,8)	110 (4,8)
Combinazioni fisse antidiabetici	358 (43,8)	982 (42,9)
Incretine	4 (0,5)	13 (0,6)
Altri ipoglicemizzanti orali	125 (15,3)	338 (14,8)
Aspirina a basse dosi	223 (27,3)	524 (22,9)

*inizio del periodo di osservazione: prima prescrizione di insulina (t0) più 365 giorni.

Tabella 3. Tipologia di insulina e rischio di eventi cardiovascolari e metabolici

	Casi (n=817)	Controlli (n=2291)	Odds Ratio (IC 95%)	
			Grezzo	Aggiustato
Uso corrente				
Insulina umana	95 (11,6%)	265 (11,6%)	Rif.	Rif.
Insulina analogo	539 (66,0%)	1506 (65,7%)	0,91 (0,69-1,21)	0,88 (0,66-1,17)
Insulina umana ed analogo (switching)	105 (12,9%)	217 (9,5%)	1,21 (0,87-1,70)	1,20 (0,85-1,68)
Uso passato	78 (9,5)	303 (13,2%)	0,67 (0,47-0,96)	0,65 (0,45-0,94)

Le tipologie di insulina comprendono il long, intermediate o fast per quanto concerne la durata d'azione; uso recente: 365 giorni precedenti (e comprensivi) la data indice

Tabella 4. Combinazione di insuline e rischio di eventi cardiovascolari e metabolici

	Casi (n=817)	Controlli (n=2291)	Odds Ratio (IC 95%)	
			Grezzo	Aggiustato
Uso corrente				
Insulina umana	95 (11,6%)	265 (11,6%)	Rif.	Rif.
Insulina analalogo fast acting	148 (18,1%)	400 (17,5%)	0,962 (0,700-1,324)	0,932 (0,676-1,286)
Insulina analogo intermediate/long acting	119 (14,6%)	369 (16,1%)	0,852 (0,607-1,197)	0,791 (0,558-1,121)
Insulina analogo fast e intermediate/long acting	272 (33,3%)	737 (32,2%)	0,901 (0,668-1,216)	0,870 (0,642-1,177)
Insulina umana intermediate/long acting e analogo fast acting	44 (5,4%)	92 (4,0%)	1,293 (0,836-1,999)	1,248 (0,802-1,943)
Insulina umana e analogo intermediate/long e fast acting	53 (6,5%)	110 (4,8%)	1,157 (0,763-1,756)	1,159 (0,760-1,768)
Insulina umana fast acting e analogo intermedio o long acting	8 (1,0%)	15 (0,7%)	1,103 (0,415-2,933)	1,117 (0,417-2,988)
Uso passato	78 (9,5%)	303 (13,2%)	0,664 (0,462-0,954)	0,646 (0,447-0,934)

Tabella 5.. Tipologia di insulina e rischio di eventi cardiovascolari e metabolici: analisi stratificata per durata di follow-up.

Durata del follow-up (anni, quartili)		Casi (n=817)	Controlli (n=2291)	Odds Ratio (IC 95%)	
				Grezzo	Aggiustato
1,00-3,88	Uso corrente				
	Insulina umana	23 (11,2%)	54 (9,4%)	Rif.	Rif.
	Insulina analogo	152 (73,8%)	424 (73,7%)	0,724 (0,392-1,338)	0,679 (0,362-1,274)
	Insulina umana ed analogo (switching)	19 (9,2%)	45 (7,8%)	0,842 (0,390-1,816)	0,866 (0,397-1,888)
	Uso passato	12 (5,8%)	52 (9,0%)	0,436 (0,176-1,079)	0,433 (0,173-1,086)
3,89-5,57	Uso corrente				
	Insulina umana	20 (9,9%)	30 (5,3%)	Rif.	Rif.
	Insulina analogo	155 (76,4%)	440 (77,3%)	0,467 (0,245-0,890)	0,413 (0,211-0,807)
	Insulina umana ed analogo (switching)	13 (6,4%)	29 (5,1%)	0,653 (0,270-1,576)	0,570 (0,226-1,434)
	Uso passato	15 (7,4%)	70 (12,3%)	0,280 (0,121-2,649)	0,243 (0,100-0,588)
5,58-6,80	Uso corrente				
	Insulina umana	13 (6,4%)	55 (9,6%)	Rif.	Rif.
	Insulina analogo	135 (66,2%)	370 (64,9%)	1,483 (0,759-2,898)	1,344 (0,676-2,670)
	Insulina umana ed analogo (switching)	29 (14,2%)	46 (8,1%)	2,230 (1,047-4,752)	2,232 (1,025-4,860)
	Uso passato	27 (13,2%)	99 (17,4%)	1,164 (0,535-2,532)	0,990 (0,441-2,224)
6,81-7,99	Uso corrente				

Durata del follow-up (anni, quartili)		Casi (n=817)	Controlli (n=2291)	Odds Ratio (IC 95%)	
				Grezzo	Aggiustato
	Insulina umana	39 (19,1%)	126 (21,8%)	Rif.	Rif.
	Insulina analogo	97 (47,5%)	272 (47,1%)	1,073 (0,687-1,676)	1,038 (0,659-1,633)
	Insulina umana ed analogo (switching)	44 (21,6%)	97 (16,8%)	1,310 (0,786-2,183)	1,285 (0,762-2,167)
	Uso passato	24 (11,8%)	82 (14,2%)	0,899 (0,500-1,618)	0,921 (0,505-1,677)

Tabella 6. Tipologia di insulina e rischio di eventi cardiovascolari e metabolici: analisi per tipologia di esito

Tipologia esito		Casi (n=817)	Controlli (n=2291)	Odds Ratio (IC 95%)	
				Grezzo	Aggiustato
MACROVASCOLARE	Uso corrente				
	Insulina umana	64 (11,2%)	185 (11,2%)	Rif.	Rif.
	Insulina analogo	386 (67,4%)	1061 (64,3%)	1,063 (0,759-1,489)	1,000 (0,710-1,409)
	Insulina umana ed analogo (switching)	71 (12,4%)	171 (10,4%)	1,359 (0,907-2,036)	1,327 (0,879-2,003)
	Uso passato	52 (9,1%)	232 (14,1%)	0,683 (0,441-1,058)	0,644 (0,412-1,007)
MICROVASCOLARE	Uso corrente				
	Insulina umana	26 (15,3%)	54 (10,7%)	Rif.	Rif.
	Insulina analogo	104 (61,2%)	329 (66,6%)	0,598 (0,342-1,043)	0,550 (0,309-0,980)
	Insulina umana ed analogo (switching)	22 (12,9%)	51 (10,3%)	0,839 (0,422-1,668)	0,831 (0,411-1,680)
	Uso passato	18 (10,6%)	60 (12,3%)	0,563 (0,270-1,175)	0,568 (0,266-1,215)
METABOLICO	Uso corrente				
	Insulina umana	5 (6,7%)	10 (6,8%)	Rif.	Rif.
	Insulina analogo	50 (66,7%)	100 (67,6%)	0,903 (0,277-2,941)	0,878 (0,247-3,121)
	Insulina umana ed analogo (switching)	13 (17,3%)	18 (12,2%)	1,283 (0,335-4,910)	1,143 (0,289-4,517)
	Uso passato	7 (9,3%)	20 (13,5%)	1,125 (0,263-4,819)	1,136 (0,249-5,173)

	Anno ingresso nella coorte	U	A	U+A
SDO	2005	784	793	584
	2006	943	894	464
	2007	738	724	498
	2008	1027	816	830
	2009	758	904	2038
	2010	1996	842	215
p-value spesa SDO		ref	0.999	0.150
SPA	2005	332	351	329
	2006	425	398	507
	2007	391	448	391
	2008	386	391	278
	2009	324	368	299
	2010	383	427	272
p-value spesa SPA		ref	0.884	0.549
SPF	2005	744	828	705
	2006	751	748	631
	2007	798	697	697
	2008	687	680	866
	2009	636	633	495
	2010	600	632	478
p-value spesa SPF		<i>il modello non converge</i>		
FED	2005	148	244	151
	2006	195	259	109

	2007	203	297	132
	2008	406	334	340
	2009	193	327	98
	2010	759	398	140
p-value spesa FED		ref.	0.490	0.274
overall	2005	2008	2216	1768
	2006	2314	2299	1710
	2007	2130	2165	1718
	2008	2506	2220	2314
	2009	1910	2233	2930
	2010	3739	2299	1106
p-value spesa overall		ref.	0.380	0.434

Tabella 7. Costo procapite associato all'impiego di insulina unama (U), analogo (A) o entrambe (U+A) per anno di entrata nella coorte.

BIBLIOGRAFIA (Risultati)

- Annuzzi, G., S. Del Prato, 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**(3): 168-175.
- Cammarota, S., D. Bruzzese, et al. (2014). "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 **24**(1): 10-17.
- Cammarota, S., L. M. Falconio, et al. (2013). "Lower rate of cardiovascular complications in patients on bolus insulin analogues: a retrospective population-based cohort study." PLoS One **8**(11): e79762.
- Gundgaard, J., T. E. Christensen, et al. (2010). "Direct healthcare costs of patients with type 2 diabetes using long-acting insulin analogues or NPH insulin in a basal insulin-only regimen." Prim Care Diabetes **4**(3): 165-172.
- Hall, G. C., A. D. McMahon, et al. (2012). "Observational study of the association of first insulin type in uncontrolled type 2 diabetes with macrovascular and microvascular disease." PLoS One **7**(11): e49908.
- Horvath, K., K. Jeitler, et al. (2007). "Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus." Cochrane Database Syst Rev(2): CD005613.
- Juhaeri, J., S. Gao, et al. (2009). "Incidence rates of heart failure, stroke, and acute myocardial infarction among Type 2 diabetic patients using insulin glargine and other insulin." Pharmacoepidemiol Drug Saf **18**(6): 497-503.
- Lindholm, A., J. McEwen, et al. (1999). "Improved postprandial glycemic control with insulin aspart. A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes." Diabetes Care **22**(5): 801-805.
- Monami, M., N. Marchionni, et al. (2008). "Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis." Diabetes Res Clin Pract **81**(2): 184-189.
- Monami, M., N. Marchionni, et al. (2009). "Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis." Diabetes Obes Metab **11**(4): 372-378.
- Rathmann, W. and K. Kostev (2013). "Lower incidence of recorded cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes using insulin aspart vs. those on human regular insulin: observational evidence from general practices." Diabetes Obes Metab **15**(4): 358-363.
- Reaney, M., K. Cypryk, et al. (2012). "Resource utilisation and clinical data before and after switching between short-acting human insulin and rapid-acting insulin analogues in patients with type 2 diabetes: the SWING study." Diabetes Res Clin Pract **97**(2): 231-241.

Siebenhofer, A., J. Plank, et al. (2004). "Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus." Cochrane Database Syst Rev(4): CD003287.

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, sempre in maniera mutuamente esclusiva: 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; le restanti combinazioni (es.: *switchers* da umano rapido a analogo rapido oppure con analogo umano ed analogo rapido ed analogo a lunga ed intermedia durata d'azione) costituiranno un'unica categoria. L'impiego delle sole insuline umane sarà la *reference category* per tutte le analisi,