



Complicanze metaboliche, micro- e macrovascolari del diabete: insulina umana vs analoghi

Giuseppe Roberto

XXIV Seminario Nazionale di Farmacoepidemiologia

Roma, 14-15 dicembre 2015

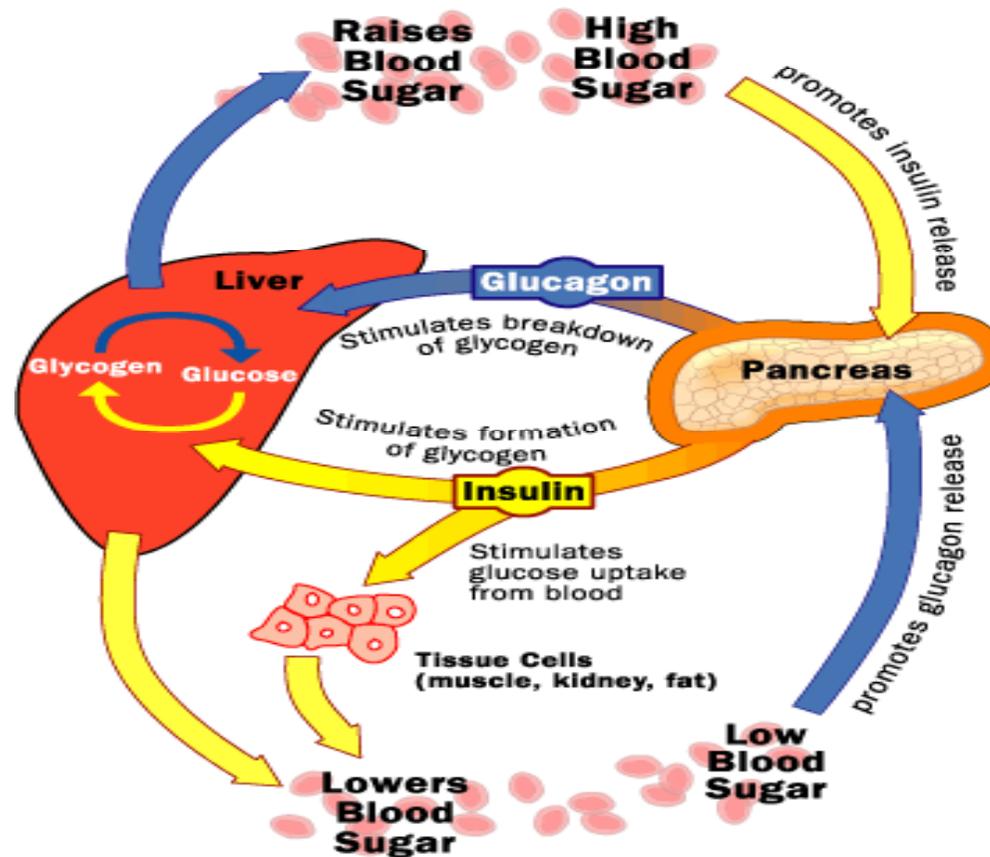
Dichiarazione di conflitto d'interesse:

- Questo studio è stato finanziato in maniera incondizionata dalla *Ely-Lilly* che non ha avuto alcun ruolo nel disegno dello studio, nell'analisi dei dati e nella discussione dei risultati
- Lo studio è stato svolto nel rispetto del codice di condotta dell'European Network of Centers for Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology (ENCePP) ed il è registrato e pubblicamente consultabile nel registro degli studi osservazionali ENCePP

<http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=6780>

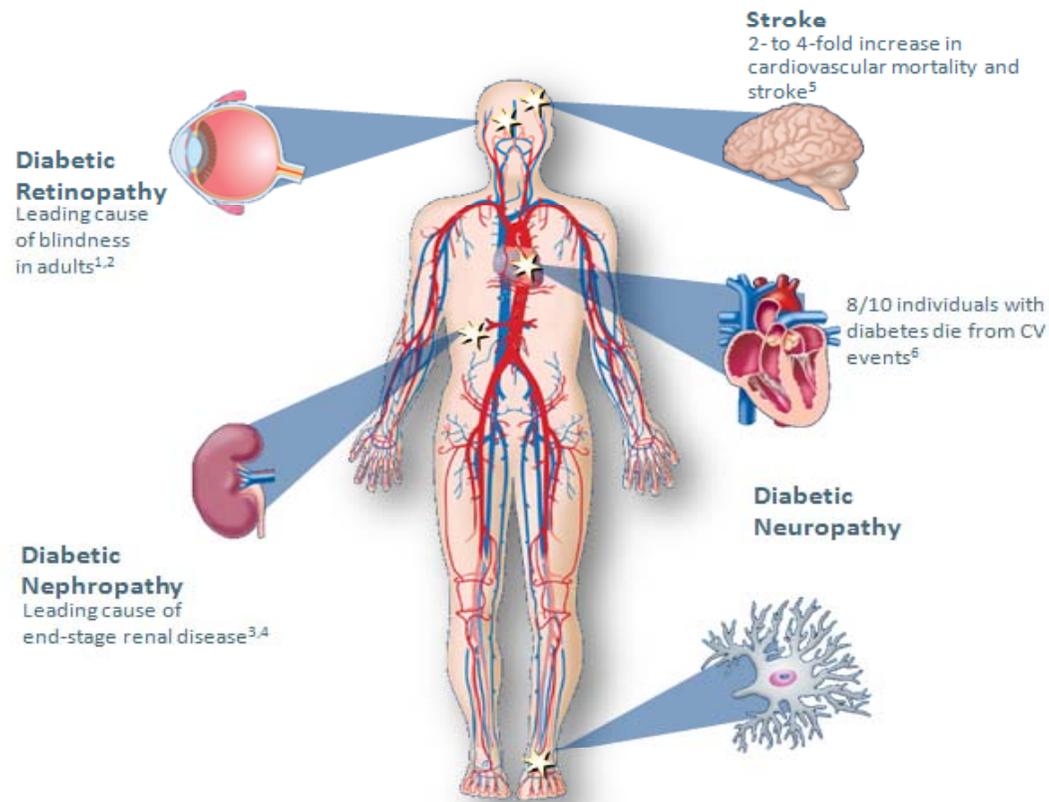
Contesto

- Il diabete mellito è una malattia metabolica cronica che si manifesta attraverso una condizione di elevata glicemia secondaria a un deficit della secrezione d'insulina e/o ad un ridotto effetto di questo ormone sui tessuti bersaglio



Contesto

- Entrambe le forme di diabete, tipo 1 e 2, si associano le *complicanze acute di tipo metabolico* (chetoacidosi e l'iperosmolarità iperglicemica) e quelle *a lungo termine di tipo microvascolare* (retinopatia, nefropatia, neuropatia diabetica) e *macrovascolare* (ictus, infarto, malattia coronarica)



The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1993, by the Massachusetts Medical Society

Volume 329

SEPTEMBER 30, 1993

Number 14

THE EFFECT OF INTENSIVE TREATMENT OF DIABETES ON THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF LONG-TERM COMPLICATIONS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP*

Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)

*UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group**



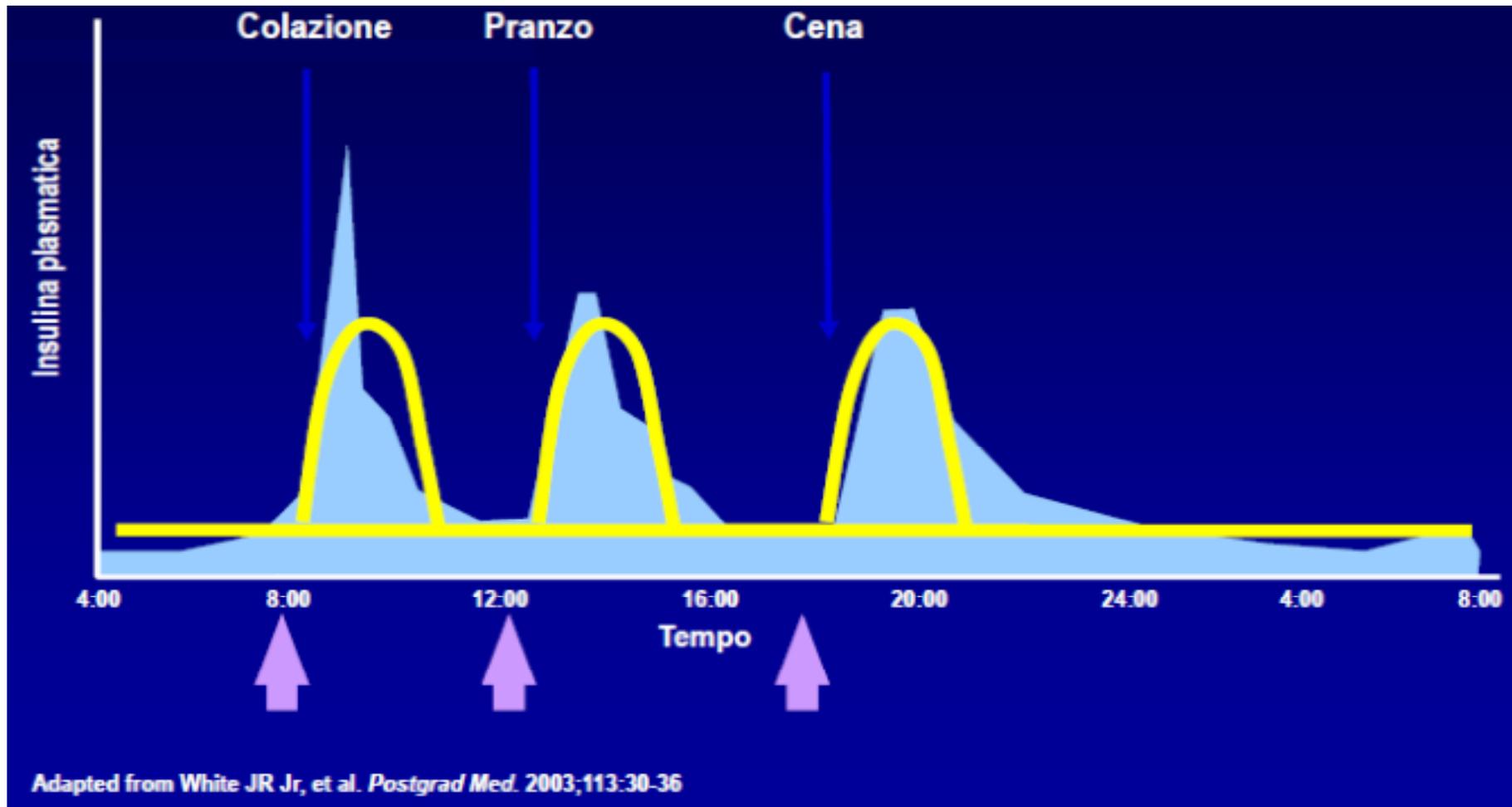
ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità
www.ars.toscana.it

Diversi RCT hanno dimostrato che lo stretto controllo glicemico riduce il rischio di complicanze del diabete a lungo termine, in particolare di tipo microvascolare e metabolico



L'insulina nel trattamento del diabete

- La somministrazione d'insulina esogena nel trattamento del diabete ha l'obiettivo di riprodurre al meglio la secrezione basale e post-prandiale fisiologica di questo ormone



Insulina umana e analoghi

Le insuline a disposizione per il trattamento del diabete si dividono in *umane* e *analoghi*

Entrambe son disponibili in preparati con vario spettro di durata ed insorgenza d'azione (ultrarapida, rapida, intermedia, lenta, ultralenta)

Vantaggi degli analoghi rispetto all'umana:

- Profilo farmacocinetico favorevole e più simile alla secrezione fisiologica,
- Minori fluttuazioni della glicemia post-pandriale
- Maggiore flessibilità di impiego
- Minore rischio d'ipoglicemia, principalmente notturna
- Riduzione dell'Hb1Ac
- Effetto favorevole sul peso

Obiettivo dello studio

Confrontare l'efficacia degli *analoghi* dell'*insulina* versus *insuline umane* nel ridurre il *rischio di complicanze microvascolari, macrovascolari e metaboliche* a lungo termine nei pazienti diabetici trattati nella pratica clinica reale

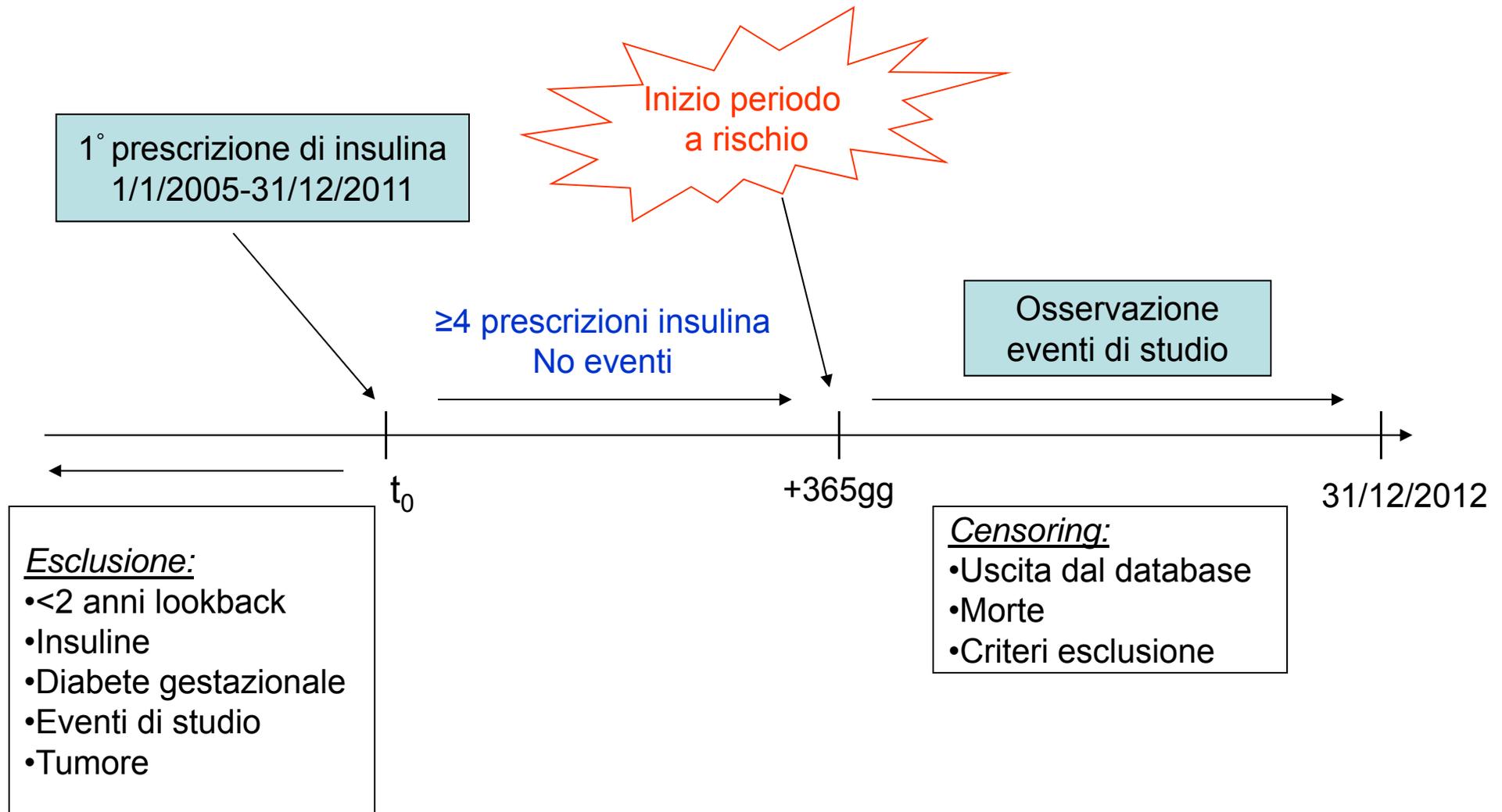
Fonte dati

Sono stati utilizzati i dati sanitario-amministrativi informatizzati della regione Toscana riguardanti una popolazione assistibile di circa 3,5 milioni soggetti

In particolare sono stati considerati i flussi:

- ANAG, anagrafe degli assistibili
- SDO, schede di dimissione ospedaliera
- FED, farmaci ad erogazione diretta e per conto
- SPF, farmaceutica territoriale
- Registro di mortalità

Selezione della coorte e disegno di studio



Definizione dei casi

Durante il periodo a rischio sono stati individuati tutti gli eventi :

- macrovascolari (malattie cardiovascolari, disordini vascolari periferici, patologie cerebrovascolari)
- microvascolari (nefropatia neuropatia, retinopatia)
- metabolici (iperglicemia, ipoglicemia)

Gli eventi erano individuati attraverso diagnosi, procedure o farmaci

La prima data identificata in uno dei tre domini di dati era considerata la data indice

Analisi caso controllo nested

La coorte di studio è stata analizzata con il metodo caso controllo nested

Per ogni caso, fino a 3 controlli selezionati in maniera random tra tutti i pazienti a rischio alla data indice del caso

Criteri di appaiamento:

- Durata di follow-up
- Classe di età quinquennale
- Sesso
- Mese e anno di entrata nella coorte

Definizione dell'esposizione

Uso corrente: almeno una prescrizione di insulina nei 365 giorni precedenti la data indice

Uso passato:
>365 giorni precedenti la data indice senza prescrizioni di insulina

Variabile di esposizione:

1. Uso corrente di insulina umana
2. Uso corrente di insulina analogo
3. Uso corrente di umana e analogo
4. Uso passato

Analisi statistica

I valori di Odds Ratio (OR) e intervalli di confidenza al 95% sono stati stimati attraverso un modello di regressione logistica condizionale

L'uso corrente di insulina umana era la categoria di riferimento per tutte le analisi

Le seguenti covariate, misurate al baseline, sono state utilizzate per l'aggiustamento:

- ipertensione
- dislipidemia
- gotta
- BPCO
- altri farmaci per il diabete
- Aspirina a base dosi

Risultati

- Coorte di studio totale pari a 6342 nuovi utilizzatori di insulina (55.5% donne, età media 50.9)
- Durata media di follow-up 4.5 anni (SD: 1.9) per un totale di 18.827,2 persone-anno.
- 818 casi totali corrispondenti ad un tasso d'incidenza pari a 4.3/100 anni-persona.
 - macrovascolari n=573, 70%
 - microvascolari n=170, 20.8%
 - metabolici (n=75, 9.2%)

Risultati: analisi primaria

	Cases (n=818)	Controls (n=2291)	Odds Ratio (CI 95%)	
			Crude	Adjusted*
Current use				
Human insulin	95 (11.6%)	248 (10.8%)	Ref.	Ref.
Insulin analogues	540 (66.0%)	1490 (65.0%)	0.91 (0.69-1.21)	0.88 (0.66-1.17)
Mixed use	106 (13.0%)	240 (10.5%)	1.21(0.87-1.70)	1.20 (0.85-1.68)
Past use	77 (9.4%)	313 (13.7%)	0.67 (0.47-0.96)	0.65 (0.45-0.94)

Types of insulin include long, intermediate and fast-acting insulin

Abbreviations: CI, confidence intervals

Current use: within 365 days prior to or on the index date; past use: exposure at any time between cohort entry and 366 days before the index date

*adjusted for all variables in Table 1



Risultati: analisi secondaria

		Odds Ratio (IC 95%)			
Event type		Cases (n=818)	Controls (n=2291)	Crude	Adjusted*
MACROVASCOLAR	Current use				
	Human insulin	64 (11.2%)	185 (11.2%)	Ref.	Ref.
	Insulin analogue	386 (67.4%)	1061 (64.3%)	1.06 (0.76-1.49)	1.00 (0.71-1.41)
	Mixed use	71 (12.4%)	171 (10.4%)	1.36 (0.91-2.04)	1.33 (0.88-2.00)
	Past use	52 (9.1%)	232 (14.1%)	0.68 (0.44-1.06)	0.65 (0.41-1.01)
MICROVASCOLAR	Current use				
	Human insulin	26 (15.3%)	53 (10.7%)	Ref.	Ref.
	Insulin analogue	104 (61.2%)	329 (66.6%)	0.60 (0.34-1.04)	0.55 (0.31-0.98)
	Mixed use	22 (12.9%)	51 (10.3%)	0.84 (0.42-1.67)	0.83 (0.41-1.68)
	Past use	18 (10.6%)	61 (12.3%)	0.56 (0.27-1.18)	0.57 (0.27-1.22)
METABOLIC	Current use				
	Human insulin	5 (6.7%)	10 (6.8%)	Ref.	Ref.
	Insulin analogue	50 (66.7%)	100 (67.6%)	0.90 (0.28-2.94)	0.88 (0.25-3.12)
	Mixed use	13 (17.3%)	18 (12.2%)	1.28 (0.36-4.91)	1.14 (0.29-4.52)
	Past use	7 (9.3%)	20 (13.5%)	1.13 (0.26-4.82)	1.14 (0.25-5.17)

Types of insulin include long, intermediate and fast-acting insulin

Abbreviations: CI, confidence intervals

Current use: within 365 days prior to or on the index date; past use: exposure at any time between cohort entry and 366 days before the index date

*adjusted for all variables in Table 1

Analisi di sensibilità

- Solo casi “certi” (i.e. almeno due condizioni tra diagnosi, procedure e prescrizioni)
- “Uso misto” riclassificato in “insulina umana” o “analogo” se $\geq 2/3$ delle prescrizioni riguardavano uno dei due tipi d’insulina
- Aggiustamento per numero di misurazioni di HbA1c tra inizio follow-up e data indice
- Esclusione dei pazienti con diabete tipo 1
- Propensity Score (PS) matched analisi utilizzando le variabili misurate al baseline

Tutte le analisi di sensibilità concordavano con l’analisi primaria

Discussione

- I risultati suggeriscono l'assenza di una differenza significativa di efficacia tra analoghi dell'insulina e insulina umana nella prevenzione delle complicanze del diabete
- Si osserva tuttavia una riduzione del rischio dei soli eventi microvascolari, che appare in linea con le minori fluttuazioni glicemiche attese dalla terapia con analoghi
- Precedenti studi osservazionali hanno riportato risultati eterogenei probabilmente a causa di differenze di tipo metodologico (selezione coorte, definizione outcome, metodo di analisi)
- Ulteriori studi sono necessari per confermare questi risultati

Punti di forza

- 1) analisi della coorte con metodo caso-controllo nested:
 - permette di stabilire l'esposizione in maniera tempo-dipendente
 - l'OR costituisce una stima "unbiased" del IRR

- 2) Selezione di soggetti con rischio di base simile (≥ 4 prescrizioni nel primo anno)

- 3) Analisi di sensibilità in accordo con l'analisi primaria

Limiti

- 1) Casi non validati
- 2) Possibile bias d'indicazione (diabete tipo 1/2)
- 3) Numero insufficiente di complicanze metaboliche a causa della fonte di dati utilizzata (SDO)

Conclusioni

- I risultati ottenuti suggeriscono l'assenza di una differenza significativa di efficacia degli analoghi dell'insulina nella prevenzione delle complicanze del diabete
- L'evidenza circa una plausibile riduzione delle complicanze microvascolari, se confermata da ulteriori studi, potrà essere utilizzata dai clinici al momento della scelta del trattamento insulinico sulla base delle caratteristiche del paziente