



Struttura Complessa di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo

Telefono: 0171.616445 (Ambulatorio)
0171.616441-3 (Day Hospital)

Responsabile: Dr. Giorgio Borretta

E-mail: endocrinologia@ospedale.cuneo.it



Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

PROTOCOLLO - BASAL Study

Studio clinico osservazionale multicentrico: insulina basale e compenso glicemico nel paziente diabetico ambulatoriale in basal bolus.

Promotore: **A.M.E. – Associazione Medici Endocrinologi**

Richiedente: **A.O. S. CROCE E CARLE di Cuneo**

Centro Coordinatore: **A.O. S. CROCE E CARLE di Cuneo - S.C. ENDOCRINOLOGIA, DIABETOLOGIA E METABOLISMO**

Principal Investigator: **Dott. Giorgio Borretta**

Titolo dello studio	Basal Study – Studio clinico osservazionale multicentrico: insulina basale e compenso glicemico nel paziente diabetico ambulatoriale in basal bolus.
Titolo dello studio (in lingua inglese)	Basal Study - Observational Multicentric Clinical Study: Basal Insulin And Compensation Glycemic In Diabetic Patients In Basal Bolus Outpatient.
Acronimo	BASAL Study
Codice Studio	OSS 001/2016



Versione e data	Versione 1.0 del 2 dicembre 2015 Versione 1.0 Revisione n. 1.0 del 12 febbraio 2016
Centri partecipanti	30-40 centri, in Italia
Disegno dello Studio	Studio osservazionale, multicentrico, nazionale, non-profit
Scopo dello Studio	<p>Lo studio si propone di valutare, in una popolazione diabetica con abitudini alimentari e stili di vita omogenei, il grado di compenso metabolico (Hba1c) e la sicurezza (incidenza di ipoglicemie maggiori) del trattamento insulinico basal bolus in relazione alla percentuale di insulina basale.</p> <p>I pazienti ambulatoriali affetti da diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2 saranno reclutati consecutivamente secondo i criteri di inclusione ed esclusione.</p> <p>Ogni centro dovrà reclutare tra 20 e 40 soggetti di cui la metà affetti da diabete di tipo 1 (DM 1); i restanti soggetti affetti da diabete di tipo 2 (DM 2).</p>
Razionale studio	<p>Il diabete mellito è una patologia cronica ad alta prevalenza, gravata da complicanze potenzialmente invalidanti. In Italia i costi assistenziali della popolazione diabetica, diretti e indiretti, ammontano a circa il 10% della spesa complessiva per la salute.</p> <p>La spesa per farmaci ipoglicemizzanti è una delle voci di spesa più importanti, anche se inferiore a quella derivante dalla</p>



ospedalizzazione per le complicanze diabetiche.

Negli ultimi anni si sono rese disponibili nuove classi di farmaci ipoglicemizzanti per la terapia del diabete tipo 2, mentre l'insulina resta l'unico trattamento efficace per il diabete tipo 1.

L'insulina è tuttora il più potente farmaco ipoglicemizzante per la cura del diabete mellito. Inoltre il trattamento insulinico rende conto di oltre il 50% della spesa italiana per tutti i farmaci anti diabetici.

Dati recenti riportano che in Italia il 27% dei diabetici è in trattamento insulinico, in associazione o meno ad altri farmaci ipoglicemizzanti, e che un terzo dei quali pratica un regime terapeutico con schema basal bolus. Lo schema basal bolus prevede la somministrazione di insulina rapida ai pasti più una o due somministrazioni giornaliere di insulina basale ed è indicato dalle linee guida correnti come quello più appropriato per la terapia insulinica multi-iniettiva, in quanto riproduce più fedelmente la secrezione insulinica endogena. Le linee-guida diabetologiche nazionali e internazionali raccomandano, per l'avvio della terapia insulinica multi-iniettiva sottocute (schema basal bolus) una ripartizione della dose insulinica totale giornaliera in insulina basale (50%) e insulina rapida ai pasti (50% da ripartire a sua volta in 20-30% a colazione e 30-40% nei restanti due pasti principali). Le linee guida inoltre forniscono indicazioni per la successiva



titolazione delle dosi insuliniche in base all'automonitoraggio glicemico ed al target glicemico da raggiungere.

La terapia insulinica secondo schema basal bolus è quindi rivolta a pazienti diabetici di tipo 1 e di tipo 2, adeguatamente educati all'autogestione del diabete. In particolare i candidati alla terapia hanno ricevuto indicazioni riguardo alle abitudini alimentari ed allo stile di vita più appropriati, sono stati addestrati all'automonitoraggio glicemico, alla pratica iniettiva ed alla autogestione delle dosi insuliniche.

Ai pazienti viene consigliato di seguire una dieta mediterranea, con apporto equilibrato dei vari nutrienti e di carboidrati, mantenendo per quanto possibile regolare l'orario dei pasti. Compatibilmente con le comorbidità eventualmente presenti, i pazienti vengono istruiti a svolgere un'attività fisica aerobica moderata e costante, al fine di migliorare il controllo glicemico e favorire il mantenimento di un peso corporeo ottimale.

I pazienti sono inoltre sottoposti ad uno specifico addestramento alla somministrazione multipla giornaliera delle dosi insuliniche, con l'utilizzo di devices specifici e con un'adeguata rotazione dei siti iniettivi a livello cutaneo.

Parallelamente, i pazienti avviati al trattamento insulinico basal bolus sono istruiti all'automonitoraggio glicemico capillare (4-6 misurazioni/die) ed alla autogestione delle dosi insuliniche, in particolare di quelle somministrate in coincidenza dei pasti sulla base di glicemia capillare, apporto calorico programmato ed



attività fisica prevista. I soggetti diabetici sono inoltre informati dell'importanza di rispettare l'orario delle iniezioni, legati ai pasti per le insuline rapide ed indipendente da essi per la insulina basale.

Il paziente avviato al trattamento insulinico basal bolus è infine addestrato al riconoscimento dei sintomi di ipoglicemia ed alla sua autocorrezione attraverso somministrazione di zucchero secondo le modalità raccomandate dalle linee guida (regola del 15).

Questa formazione, propedeutica al trattamento con schema insulinico basal bolus, viene fornita dal team diabetologico medico-infermieristico all'avvio del trattamento, con successivi periodici rinforzi terapeutici.

Le linee-guida inoltre consigliano l'impiego di analoghi dell'insulina sia per il tipo basale sia per quello prandiale che consentono di ottenere un profilo farmaco-dinamico assai più simile a quello della secrezione fisiologica di insulina (6-9 pag 87 SI). A parità di efficacia l'impiego di analoghi della insulina riduce sensibilmente il rischi di ipoglicemie rispetto alla insulina ricombinante; pertanto il costo più elevato è controbilanciato da un rapporto costo/beneficio favorevole (26 SI).

Benchè le linee guida forniscano indicazioni circa l'avvio della terapia basal bolus e la successiva titolazione in base al target glicemico, mancano tuttavia evidenze in letteratura su quale sia la ripartizione tra insulina basale ed analogo rapido nella



pratica clinica corrente; in particolare non è noto se la ripartizione tra dose di insulina basale ed analogo rapido ai pasti sia influenzata dal tipo di diabete (1 e 2). Il DM1 ed il DM2 sono le due forme prevalenti di malattia (complessivamente > 98%) ma presentano tra loro importanti differenze dal punto di vista fisiopatologico, soprattutto in termini di insulino sensibilità e di insulino secrezione residua, potenzialmente influenti sul fabbisogno terapeutico di insulina. Nel DM2 infatti, a differenza del DM1 in cui la secrezione beta cellulare è largamente compromessa, il decadimento della secrezione insulinica endogena è graduale; inoltre il DM2 si caratterizza frequentemente per una spiccata insulino resistenza, specie nei soggetti sovrappeso, ovvero nell'80% dei casi. Di conseguenza il fabbisogno insulinico dei soggetti con DM2 è tendenzialmente + elevato rispetto ai pazienti con DM1. Le evidenze a favore della ripartizione della dose insulinica giornaliera al 50% di insulina basale sul compenso metabolico nel DM sono limitate: la quasi totalità degli studi ha valutato gli effetti di tale ripartizione in casistiche di diabetici ospedalizzati al momento della conversione della terapia insulinica endovena in quella sottocute. Mancano dati su pazienti ambulatoriali. Una recente survey tedesca sulle dosi medie di trattamento insulinico riporta una dose giornaliera media di insulina basale di 0.3-0.4 U/kg, senza però precisi riferimenti allo stato di



	compenso metabolico ed al tipo di DM.
Durata studio	Inizio dello studio: 15 marzo 2016. Durata reclutamento pazienti: 6 mesi (15 marzo 2016 al 30 settembre 2016). Fine dello studio: 15 marzo 2017.
Criteri di inclusione	<ul style="list-style-type: none">- Diabetici (di tipo 1 e tipo 2) ambulatoriali.- Età adulti (età ≥ 20 e ≤ 80 anni).- Pazienti in trattamento insulinico basal bolus (insulina basale + almeno 2 somministrazioni di analogo rapido ai pasti) da almeno sei mesi.- Numero abituale di pasti giornalieri: 3.- Insuline basali: glargine, detemir e degludec.- Firma del consenso informato.
Criteri di esclusione	<ul style="list-style-type: none">- Ricovero ospedaliero negli ultimi sei mesi.- Terapia steroidea e/o oncologica negli ultimi sei mesi.- Ramadan negli ultimi sei mesi.- Grave insufficienza epatica o renale (eGFR < 30 ml/min).



	<ul style="list-style-type: none">- Associazione di altri farmaci ipoglicemizzanti (diversi da insulina) ad eccezione di Metformina. - Stato di gravidanza/allattamento. - Pazienti interdetti.
Trattamento	<p>La natura osservazionale dello studio non prevede nessun tipo di trattamento.</p> <p>I farmaci sono prescritti nelle indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia; la prescrizione dei farmaci o delle terapie in esame è parte della normale pratica clinica.</p> <p>La decisione di prescrivere il farmaco al singolo soggetto è del tutto indipendente da quella di includere il soggetto stesso nello studio.</p> <p>Le procedure diagnostiche e valutative corrispondono alla pratica clinica corrente.</p>
Obiettivi	<p>Obiettivo Primario:</p> <ul style="list-style-type: none">- Valutare il grado di compenso metabolico (Hba1c), in funzione della quota percentuale di insulina basale:



	<p>confronto tra pazienti con DM1 e DM2.</p> <p>Obiettivo Secondario:</p> <ul style="list-style-type: none">- Valutare la sicurezza (incidenza di ipoglicemie maggiori) del trattamento insulinico basal bolus, in relazione alla percentuale di insulina basale: confronto tra pazienti con DM1 e DM2.
Numero di soggetti	Ogni centro dovrà reclutare tra 20 e 40 soggetti di cui la metà affetti da diabete di tipo 1 (DM 1); i restanti soggetti affetti da diabete di tipo 2 (DM 2). Totale soggetti reclutati: 1000.
Raccolta Dati (Scheda di Raccolta Dati in allegato)	<p>Codice centro.</p> <p>Codice paziente.</p> <p>Dati anagrafici del paziente.</p> <p>Parametri (peso, altezza).</p> <p>Nazionalità.</p> <p>Tipologia di diabete: 1 o 2.</p> <p>Durata della malattia espressa in anni.</p> <p>Dose insulina basale giornaliera.</p> <p>Dose insulina rapida + basale giornaliera.</p> <p>Tipo di insulina basale (degludec, detemir, glargine).</p>



	<p>Assunzione di Metformina.</p> <p>Dose totale giornaliera di Metformina.</p> <p>Hba1c %.</p> <p>Creatinina mg/dl.</p> <p>Numero ipoglicemie maggiori (< 40 mg% ml o che abbiano richiesto l'intervento di terzi) negli ultimi 3 mesi.</p>
Study management	<p>I dati verranno raccolti dai Centri tramite una Scheda di Raccolta Dati su supporto cartaceo e file excel.</p> <p>I dati vengono raccolti una sola volta alla visita iniziale.</p>
Metodi statistici	<p>Lo studio è osservazionale, multicentrico, condotto su diabetici di tipo 1 e 2, trattati con insulina secondo schema basal-bolus.</p> <p>E' stato calcolato che sia necessario arruolare 1000 pazienti con una differenza stimata di 0.5% di HbA1c, ponendo l'errore alfa al 5% e l'errore beta a 0.80.</p> <p>Sarà eseguita un'analisi di correlazione tra i livelli assoluti e percentuali di insulina basale e HbA1c, aggiustata per i vari fattori interferenti quali BMI, età, durata di malattia, assunzione di metformina.</p> <p>Sarà inoltre valutata la correlazione tra il dosaggio di insulina basale e l'incidenza di ipoglicemie maggiori.</p> <p>Inoltre sarà effettuata un'analisi per sottogruppi in base a tipo di DM.</p> <p>Le variabili categoriche saranno espresse come numero di osservazioni e percentuale sul totale dei casi. Le differenze tra</p>



	<p>variabili categoriche saranno esaminate con il test χ^2 od il test di Fisher, quando appropriati.</p> <p>Le variabili continue saranno inizialmente testate per normalità con il test W di Shapiro-Wilks e, in accordo ai risultati, i dati saranno espresso come media \pm SD o come mediana e range interquartile.</p> <p>Le variabili con distribuzione gaussiana verranno comparate con test T di Student. La variabili con distribuzione non normale saranno comparate con il test U di Mann-Whitney.</p> <p>Una analisi di regressione multipla sarà effettuata per valutare l'associazione tra livelli di insulina e HbA1c, aggiustati per età, durata di malattia, BMI, sesso, nazionalità, assunzione di metformina.</p> <p>Il livello di significatività statistica sarà per $P < 0.05$.</p>
Bibliografia	<ol style="list-style-type: none">1. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2015 Vol. XXIII. http://osservatorioarno.cineca.org.2. http://www.standarditaliani.it/file/allegati/STANDARD_2014_May07_15.pdf.3. AACE/ACE Diabetes Guidelines, <i>Endocr Pract.</i> 2015;21 (Suppl 1).4. Heinemann L, Heise T, Wahl LC, et al. Prandial glycaemia after a carbohydrate-rich meal in type I diabetic patients: using the rapid acting insulin analogue [Lys(B28), Pro(B29)] human



- insulin. *Diabet Med* 1996;13:625-629.
5. Lindholm A, McEwen J, Riis AP. Improved postprandial glycemic control with insulin aspart. A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:801-805.
6. Rave K, Klein O, Frick AD, Becker RH. Advantage of premeal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1812-1817.
7. Losek I, Roggen K, Heinemann I, et al. Insulin aspart has a shorter duration of action than human insulin over a wide dose-range. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2012.
8. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, et al. Cost effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on metaanalysis results of four clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1729 1746.
9. Laubner K, Molz K, Kerner W, et al. Daily insulin doses and injection frequencies of Neutral Protamine. Hagedorn (NPH) insulin, insulin detemir and glargine in type 1 and type 2 diabetes.: a multicenter analysis of 51964 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Metab Res Rev* 2013 Dec 3.