Tavolo di lavoro AMD-OSDI-SID

Associazione Medici Diabetologi
Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani
Società Italiana di Diabetologia

RACOMANDAZIONI PER UNA CORRETTA TECNICA INIETTIVA E PER LA PREVENZIONE DELLE LIPODISTROFIE E DEL RISCHIO DI PUNTURE ACCIDENTALI

Sandro Gentile, Annalisa Giancaterini *(AMD)*
Lia Cucco, Giovanni Lo Grasso *(OSDI)*
Francesca Porcellati, Luigi Laviola *(SID)*

1. Una corretta tecnica di iniezione è essenziale per garantire un'ottimale azione dell'insulina e degli altri farmaci iniettabili per la cura del diabete. La corretta tecnica iniettiva prevede la scelta dell'ago, la rotazione delle/nelle sedi di iniezione, la manipolazione e la conservazione dell'insulina, la procedura con cui si inserisce l'ago nella cute, la durata dell'iniezione con l'uso di penne, la manipolazione della cute prima e dopo l'iniezione.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

2. L'insulina deve essere iniettata nel tessuto sottocutaneo integro, evitando l'iniezione intramuscolare che, al contrario, comporta un assorbimento più rapido e un potenziale rischio di ipoglicemia.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

3. L'azione dell'insulina non è influenzata dalla profondità a cui viene iniettata nell'ambito del tessuto sottocutaneo.
(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

4. La scelta della lunghezza dell'ago da iniezione è cruciale per garantire un assorbimento ottimale dell'insulina.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

5. Le iniezioni praticate con un ago 4 mm x 32G causa minore dolore e disagio ai pazienti comportando migliore accettazione ed aderenza alla terapia.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

6. L'iniezione con la penna e l'uso di un ago 4 mm x 32G garantisce un assorbimento ottimale dell'insulina in tutti i pazienti in terapia insulinica, compresi quelli obesi, è più facile da praticare e da insegnare, nella maggior parte dei casi non necessita della tecnica del pizzicotto (o del pizzico o della plica), causa minore ansia e dolore, comportando migliore accettazione ed aderenza alla terapia.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

7. In età pediatrica l'ago più sicuro per tutti i bambini è il 4 mm x 32G, al fine di minimizzare inavvertite iniezioni intramuscolari, che possono provocare fenomeni di variabilità glicemica. Tuttavia in bambini nella fascia di età 2-6 anni, il 4 mm x 32G andrebbe usato applicando la tecnica del pizzicotto.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

8. Gli analoghi ad azione rapida dell'insulina e gli analoghi basali possono essere iniettati in corrispondenza di qualunque sito, perché il loro assorbimento non è sito-dipendente. Invece, l'insulina umana regolare va preferenzialmente iniettata in corrispondenza della superficie addominale, perché in tale sede il suo assorbimento è più rapido e costante.
(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)

9. La rotazione delle/nelle sedi di iniezione su ampie superfici, il non riutilizzo dello stesso ago più volte, la tecnica del pizzicotto e l'angolazione dell'ago a 45° rispetto alla cute – se si utilizzano aghi di lunghezza superiore ai 4 mm – sono fattori essenziali per evitare lesioni cutanee e/o garantire un assorbimento ottimale dell'insulina.
(Livello di prova II, Forza della raccomandazione A)

10. Uno schema di rotazione di comprovata efficacia consiste nel suddividere il sito di iniezione in quadranti, iniettando l'insulina con una sequenza di punture regolarmente distanziate tra loro di almeno 1 cm all'interno di ciascun quadrante, al fine di evitare traumi ripetuti nella stessa sede.
(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)

11. La mancata rotazione delle sedi di iniezione, il riutilizzo più volte dello stesso ago può provocare la formazione di aree di lipodistrofia.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

12. L'iniezione di insulina in aree lipodistrofiche ne modifica la farmacocinetica e la farmacodinamica, provocando assorbimento variabile ed imprevedibile ed influenzando il compenso glicemico.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

13. Nel passaggio dell'iniezione da una zona lipodistrofica ad una zona sana, le dosi di insulina andrebbero monitorate e/o ridotte perché l'assorbimento risulta migliorato. La riduzione della dose insulinica varia da individuo ad individuo e deve essere guidata da un'intensificazione dell'automonitoraggio glicemico.
(Livello della prova II, Forza della Raccomandazione A)

14. È necessaria un'adeguata azione educativa da parte del *team* curante per tutte le persone con diabete che iniziano la terapia iniettiva, anche ripetuta nel tempo.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

15. L'ispezione e la palpazione delle sedi di iniezione va effettuata regolarmente ad ogni visita in tutte le persone con diabete in terapia iniettiva. Va sistematicamente rinforzata l'azione educativa sulla corretta tecnica iniettiva; si deve insegnare e verificare che i pazienti sappiano eseguire l'autopalpazione delle sedi di iniezione.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

16. L'iniezione di insulina praticata con siringa va eseguita sempre con la tecnica del pizzicotto in qualunque sede corporea perché al momento non esistono per la siringa aghi più corti di 8 mm ed il rischio di iniezione intramuscolare è conseguentemente elevato.

(Livello di Prova II, Forza della raccomandazione B)

17. Il personale infermieristico deve essere formato sulle corrette tecniche iniettive sia per l'uso della penna che della siringa.
(Livello di Prova II, Forza della raccomandazione B)

18. In accordo con la Direttiva Europea 2010 e con le norme da essa derivanti adottate negli stati membri, tutte le pratiche iniettive o altre azioni eseguite per la gestione del diabete da personale sanitario in ambienti in cui si presta assistenza (ospedali, aree di emergenza, ambulatori, ambulanze etc.) vanno praticate esclusivamente con dispositivi di sicurezza, per minimizzare il rischio di puntura accidentale e per garantire la tutela della salute degli operatori, dei pazienti e dei loro familiari in tutte le fasi di utilizzo, fino allo smaltimento dei pungenti.
(Livello di Prova I, Forza della raccomandazione A)

19. L'uso domiciliare di aghi o siringhe di sicurezza va previsto anche per speciali popolazioni di persone con diabete portatori di infezioni da AIDS, HBV e HCV.
(Livello di Prova II, Forza della raccomandazione B)

20. In tutti gli ambienti sanitari in cui si utilizzano penne per insulina, devono essere seguite procedure rigorose secondo cui ad ogni paziente deve corrispondere un'unica penna da insulina, per evitare il rischio di trasmissione di infezioni tra diversi pazienti per l'uso della stessa penna pre-riempita.
(Livello di Prova I, Forza della raccomandazione A)

21. La conservazione dell'insulina in ospedale e a domicilio (penne e flaconi) deve rispettare le indicazioni dei produttori fornite dalle schede tecniche approvate dall'AIFA. Tali indicazioni devono essere oggetto di educazione per i pazienti.
(Livello di Prova II, Forza della raccomandazione B)

PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO DI CONSENSO

Dati ISTAT 2011 indicano che oggi in Italia vi sono circa 3 milioni di persone con diabete (108), a distribuzione regionale differente, maggiore nelle regioni del sud; inoltre, la percentuale di persone con diabete che necessitano di terapia insulinica è significativa, perché la prevalenza del diabete tipo 1 è pari al 5,1%, e il 26,7 % delle persone con diabete tipo 2 pratica una o più iniezioni di insulina al giorno (109). I dati del rapporto ARNO 2011 mostrano come nel corso dell'ultima decade vi sia stato un progressivo incremento d'uso di preparazioni di insulina più moderne e dal profilo farmacocinetico più fisiologico, come gli analoghi rapidi e basali, così come di schemi terapeutici più moderni (110).
Ad onta di questo progresso e di un generale miglioramento della qualità delle cure, i dati degli annali AMD 2012 (110) mostrano come solo il 22,2% dei diabetici tipo1 ed il 43,8% dei diabetici tipo 2 raggiungano i target di HbA1c raccomandati e, viceversa, come i diabetici tipo 2 con valori superiori al 9% siano il 25,7% (109).
Le ragioni del mancato raggiungimento del compenso glicemico dipendono da svariati fattori, ivi comprese le modalità di somministrazione, conservazione e manipolazione dell'insulina che rivestono un ruolo non secondario del percorso di cura. Pertanto, uno degli obiettivi del team curante deve essere quello di garantire il conseguimento di conoscenze ed abilità che guidino nel corretto utilizzo dei farmaci ipoglicemizzanti iniettivi, nella scelta consapevole e nel corretto uso dei dispositivi per iniettarli e nella corretta applicazione di tecniche iniettive da parte delle persone con diabete e dei loro care-givers, al fine di utilizzarne appieno tutte le potenzialità terapeutiche.
Da queste esigenze nasce la realizzazione di questo documento di consenso, che raccoglie tutte le evidenze scientifiche disponibili su questa tematica (incluse quelle non indipendenti), organizzate però secondo criteri gerarchici, e che sot-

tolinea il ruolo fondamentale dell'azione educativa strutturata, finalizzandola all'acquisizione da parte della persona con diabete delle conoscenze e delle abilità necessarie all'autogestione consapevole della malattia (111).
Il criterio di attribuzione Livello della prova e di Forza della raccomandazione è mutuato degli Standard di Cura AMD-SID 2014 (112).

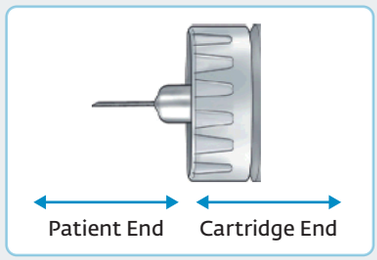
COMMENTO

Per garantire che l'azione dell'insulina iniettata in persone con diabete rispetti i profili di farmacocinetica e farmacodinamica attesi, è necessario che la tecnica di iniezione dell'insulina sia corretta (1-4), evitando errori che ne modifichino l'azione (5-6). Poiché la somministrazione insulinica è un atto quotidiano, esiste il rischio che la persona con diabete, senza un adeguato supporto educativo, tenda ad effettuarla in maniera superficiale e spesso non corretta, contribuendo così ad aumentare la variabilità glicemica (5).
Per un assorbimento ottimale l'insulina deve essere iniettata nel tessuto sottocutaneo e non nel derma o nel muscolo, per cui la scelta della lunghezza dell'ago è cruciale. La lunghezza degli aghi presenti nelle siringhe è maggiore di quello degli aghi per le penne e nella scelta tra siringhe e penne le persone con diabete preferiscono la penna, sebbene sia stato dimostrato che, utilizzando una corretta tecnica iniettiva, l'efficacia e la sicurezza dei due sistemi iniettivi siano paragonabili, consentendo un sovrapponibile controllo glicemico e rischio di complicanze (7-8).
La cute ha uno spessore medio di 2,23 mm nelle braccia, 1,87 nelle cosce, 2,15 nell'addome e 2,41 nei glutei, nei pazienti adulti con diabete (9). In età pediatrica lo spessore della pelle varia da
1,58 mm nel braccio del bambino ai 2,29 mm dei glutei di un adolescente (11).
L'iniezione intramuscolare accidentale provoca frequentemente ipoglicemia (12-16). L'uso di un ago 4 mm x 32G perpendicolare senza pizzicotto riduce al minimo il rischio di iniezione intramuscolare, senza aumento del riflusso dell'insulina dal sito di iniezione (33, 35, 105). L'uso del 4 mm x 32G è adatto a tutti i pazienti in terapia insulinica, compresi quelli obesi, indipendentemente dal BMI (33, 106-107). La tecnica del pizzicotto potrebbe essere comunque necessaria in soggetti particolarmente magri (3, 11, 18-19, 105). Nella transizione da un ago più lungo ad uno più corto potrebbero verificarsi variazioni dell'assorbimento dell'insulina per cui viene raccomandato di intensificare il monitoraggio glicemico (19-20).
Il sottocute ha uno spessore che varia sensibilmente in funzione di genere, sede corporea, indice di massa corporea, età, etnia, morfologia del singolo soggetto con diabete e posizione all'interno dell'area prescelta per l'iniezione (9, 12). Il rischio di iniezione intramuscolare stimato è del 15,3% con aghi da 8 mm, 5,7% con aghi da 6 mm e dello 0,4% con aghi da 4 mm (9).
La rotazione delle/nelle sedi di iniezione su ampie superfici, il non riutilizzo dello stesso ago più volte, la tecnica del pizzicotto e l'angolazione dell'ago a 45° rispetto alla cute – se si utilizzano aghi di lunghezza superiore a 4 mm – sono fattori essenziali per evitare lesioni cutanee e garantire un assorbimento ottimale dell'insulina (6, 10, 17, 21-25).
La migliore farmacocinetica degli analoghi dell'insulina ha consentito di ridurre la variabilità glicemica inter- ed intra-persona, rendendola di più facile gestione da parte del paziente (25). Nonostante tali progressi tecnologici, alcuni fattori di variabilità dell'assorbimento in grado di influenzare l'azione insulinica permangono tutt'ora: esercizio fisico, dose elevata di insulina, mancata attesa dei 10 secondi al termine dell'iniezione e prima di estrarre l'ago dalla cute (una volta che il pistone della penna è arrivato a fine corsa), uso di mix che richiedono una corretta miscelazione (24-25). Altro esempio di come la tecnica iniettiva possa influenzare la farmacocinetica insulinica e di come un'iniezione intramuscolare possa creare inaspettate ipoglicemie, è offerto dall'insulina glargine (26), che basa la lunga durata d'azione sulla possibilità di precipitare nel tessuto sottocutaneo a pH neutro. Qualora iniettata nel tessuto muscolare o in circolo perderebbe tale caratteristica acquistando un'attività biologica sovrapponibile a quella dell'insulina rapida (27) e pertanto potenzialmente in grado di condizionare inaspettati episodi ipoglicemici (25) entro poche ore dalla somministrazione. Anche per l'insulina detemir è necessario osservare la medesima cura ad evitare la somministrazione nel muscolo o in circolo, in quanto solubile e pertanto in grado di acquisire un'attività biologica rapida, seppure ini-

zialmente rallentata dal binding con l'albumina (28-30). Non sono ancora disponibili dati relativi all'analogo ad azione ritardo degludec di più recente commercializzazione.
È stato dimostrato che l'assorbimento dell'insulina non varia in funzione della profondità raggiunta nel sottocute (32-34, 39-40), inoltre l'utilizzo di specifici siti di iniezione per tipologia di preparazione insulinica vale solo per le insuline umane (1-3). Infatti nel caso della insulina umana regolare, viene raccomandato di utilizzare la stessa regione anatomica per le iniezioni alla stessa ora del giorno, iniettando l'insulina con una sequenza di punture regolarmente distanziate tra loro di almeno 1 cm all'interno di ciascuna regione, al fine di evitare traumi ripetuti nello stesso punto. Per l'insulina umana l'addome è il sito migliore per le iniezioni associate ai pasti (19) perché in tale sede l'assorbimento è più rapido e costante.
La scelta del dispositivo per la somministrazione di insulina, in particolare la lunghezza dell'ago, si rivela un fattore in grado di condizionare il corretto assorbimento del farmaco, sia che si utilizzi la penna che la siringa. Oggi nel nostro paese non sono in commercio siringhe per la somministrazione dell'insulina con aghi di lunghezza inferiore a 8 mm ed il loro utilizzo aumenta il rischio di iniezioni intramuscolari se non vengono praticate con la corretta tecnica del pizzicotto e/o con angolazione dell'ago posto a 45° rispetto alla cute (3, 16, 21). Per tale motivo è da preferire l'utilizzo di penne con ago 4 mm x 32G per minimizzare il rischio di iniezione intramuscolare. Anche il diametro (G) e l'affilatura dell'ago sono fattori importanti per l'accettazione ed il gradimento dei pazienti (31-39). Le iniezioni di insulina praticate con un ago 4 mm x 32G e con opportuna affilatura causano minore dolore e disagio e sono preferiti dai pazienti, dando un equivalente controllo glicemico rispetto al 5 mm x 31G e l'8 mm x 31G mm, sia in pazienti obesi che in pazienti non obesi e ne garantiscono una migliore accettazione e aderenza alla terapia (33, 38, 41).
Una delle più comuni complicanze nella terapia iniettiva con insulina è lo sviluppo di lipodistrofia, possibile anche con sistemi di infusione continua di insulina (6, 42-44, 46). La sua esatta eziologia non è del tutto chiara, anche se vari fattori causali vengono chiamati in causa, come traumi ripetuti da iniezioni fatte in zone molto circoscritte, riutilizzo dell'ago, alti dosaggi di insulina che agirebbero sul tessuto adiposo come fattore di crescita (17, 45). Fra tutti i pazienti che riutilizzano l'ago il 70% sviluppa lipodistrofie, 84% per i DM1 (6).
Le lipodistrofie sono molto diffuse: Vardar e Kizilci (46) riferiscono una prevalenza del 48.8% in una popolazione turca di 215 soggetti in terapia insulinica da almeno 2 anni; per Hauner et al. (47) la prevalenza è del 28,7% in 233 pazienti con Diabete tipo 1. Più recentemente Blanco et al. (6) hanno documentato che il 64,4% dei pazienti indagati presentava lipodistrofie, con una forte relazione con la inadeguata rotazione dei siti. Inoltre il 39,1% dei pazienti con lipoipertofia mostrava inspiegabili ipoglicemie e il 49,1% aveva ampia variabilità glicemica. Diversi studi mostrano che l'assorbimento dell'insulina iniettata in aree lipodistrofiche può essere ritardato o diventare imprevedibile (48-51), rappresentando un potenziale fattore di peggioramento del compenso glicemico (51-59). Una corretta rotazione dei siti è un fattore critico nella prevenzione delle lipodistrofie: riduce la variabilità glicemica, il rischio di ipoglicemia e il consumo di insulina (6). È importante diagnosticare le lipodistrofie, educare il paziente con semplici e pratiche regole su come prevenirle: usare superfici per l'iniezione più grandi, ruotare tra e nei siti, non riutilizzare l'ago per penna o la siringa (3, 6, 18, 57). Poiché il rischio di iniezioni intramuscolari con un ago 4 mm x 32G è il più basso rispetto ad aghi più lunghi, l'utilizzo di questo ago permette un'iniezione più sicura in tutti i siti di iniezione, in zone più ampie garantendo una migliore rotazione dei siti (9).
La raccomandazione di un uso strettamente individuale (61-62) per le penne è legata alla documentata aspirazione di materiale biologico nel contenitore di insulina della penna (63-64), quando a fine iniezione cessa la pressione sul pistone e si determina un meccanismo di aspirazione. La quantità di materiale biologico aspirato configura un rischio diverso ed indipendente dal riutilizzo dello stesso ago ed è di entità più che sufficiente alla trasmissione di agenti patogeni, che sono oltre 20, anche se i più frequenti sono HCV, HBV e HIV (65-69). La Food and Drug Administration (FDA) ha emesso degli alert contro la somministrazione di insulina a più persone attraverso la stessa penna (68-69).
Per consentirne la tracciabilità, tutte le penne in uso presso strutture sanitarie devono essere catalogate e inventariate dal farmacista prima che il personale sanitario le utilizzi. Ogni penna in uso nelle strutture sanitarie deve essere inoltre etichettata con i dati del paziente a cui è destinata e deve recare l'indicazione della data di inizio di impiego e della

scadenza segnalata dal produttore e deve essere conservata con modalità idonee (come tutti gli altri farmaci in uso) dal personale del reparto e non dal paziente (70-73).
L'utilizzo di pungenti (aghi e lancette pungidito) è di competenza del personale sanitario e solamente ai pazienti non critici ed esperti nell'autosomministrazione d'insulina e dell'autocontrollo glicemico, ne è consentito l'uso diretto, concordandone le modalità con l'équipe, definendo anche le modalità del corretto smaltimento del materiale utilizzato (74-76).
Pratiche corrette per la minimizzazione del rischio impongono l'utilizzo di aghi per penna e siringhe provvisti di dispositivi di sicurezza e derivano non solo dalla letteratura scientifica (77-79) ma soprattutto da norme legislative emanate in materia di sicurezza.
La norma ISO 23908 (80), altre disposizioni normative e la recente Cochrane Collaboration Initiative (81-82) definiscono le caratteristiche necessarie per descrivere i devices di sicurezza (Tabella 1); la sicurezza deve essere garantita sia per il lato paziente (punta dell'ago) che per quello di inserzione nella cartuccia. Infatti, è stato calcolato che circa il 10% delle punture accidentali con aghi da penna avviene proprio dalla parte della cartuccia (83-84).

Tabella 1. Definizioni e riferimenti della norma ISO dei dispositivi di sicurezza

Definizione di dispositivo di sicurezza[1]
• Secondo la legge italiana e gli standard internazionali (105), il dispositivo di sicurezza deve essere in grado di proteggere le mani dell'operatore durante e al termine della procedura per la quale il dispositivo stesso è utilizzato e di assicurare un'azione protettiva permanente nelle fasi di raccolta e smaltimento definitivo. (ISO 23908:2011; 4.1.2)
Entrambe le estremità dell'ago devono essere protette. (ISO 23908:2011; 4.1.2) 
• Il meccanismo di protezione deve essere attivabile in modo automatico da parte dell'operatore (innesco attivo o passivo) e, comunque, con una sola mano. (ISO 23908:2011; 4.1.1- 4.1.4- 4.2)
• Le mani dell'operatore devono sempre trovarsi dietro la parte acuminata del dispositivo. (ISO 23908:2011; 4.1.4)
• L'attivazione del meccanismo di protezione deve essere più precoce possibile. (ISO 23908:2011; 4.2)
• Il dispositivo deve essere affidabile, facile da utilizzare ed intuitivo. (ISO 23908:2011; 4.1.3)

• Il meccanismo di protezione deve creare una barriera efficace, permanente ed irreversibile tra la parte acuminata del dispositivo e l'operatore. (ISO 23908:2011; 4.3)
• Il meccanismo di protezione non può essere disattivato e deve assicurare la sua funzione protettiva anche durante e dopo lo smaltimento. (ISO 23908:2011; 4.1.2-5.3.2)
• Il dispositivo deve essere dotato di un segnale (udibile e/o visibile) che consenta di verificare l'avvenuta attivazione del meccanismo di protezione. (ISO 23908:2011; 4.1.3)
• L'utilizzo del dispositivo non deve generare rischi addizionali per la sicurezza (es. rischio di esposizione mucocutanea). (ISO 23908:2011; 4.1.5)
• Il dispositivo non deve in alcun modo compromettere la qualità dell'intervento e la sicurezza del paziente. (ISO 23908:2011; 4.1.5)

L'aspirazione dell'insulina con siringhe dalle penne precaricate è sconsigliata dai produttori stessi, in quanto non esistono prove che questa pratica garantisca il prelievo di dosi corrette di insulina e perché i due sistemi iniettivi sono stati progettati per un uso diverso da questa procedura, come specificato nelle schede tecniche; questa prassi è consentita solo in caso di emergenza o di mancato funzionamento della penna (85-87). Va tenuto presente che il prelievo di insulina da una cartuccia o da una penna con una siringa determina la formazione di bolle d'aria, il che può causare un errore di prelievo della dose successiva se la penna viene riutilizzata, con evidenti ricadute cliniche. La raccomandazione di non aspirare insulina dalla cartuccia della penna, salvo casi di emergenza, derivano dalla schede tecniche di prodotto approvare AIFA e da un alert dell'Institute of Safe Medication Practices Canadese nel 2008 (84).

EDUCAZIONE

La terapia insulinica è un trattamento quotidiano e duraturo, per cui esiste il rischio che la persona con diabete – senza un adeguato e costante supporto educativo – tenda nel tempo a praticarla in modo disinvolto e spesso scorretto, contribuendo così ad aumentare la variabilità glicemica con il conseguente rischio di un peggioramento del controllo glicemico (5).
L'importanza di un'adeguata educazione sulle tecniche di iniezione da parte degli operatori sanitari è intuitiva, tuttavia va rilevato che l'azione educativa risulta spesso carente (4), dato per altro avvalorato dalla frequenza di lesioni cutanee dovute ad errata tecnica iniettive (6, 24, 46-47, 55).
Il team curante deve favorire l'empowerment della persona con diabete rendendola capace di prendere quotidianamente decisioni strettamente correlate con la terapia. In particolare, l'auto- somministrazione dell'insulina richiede l'acquisizione delle abilità necessarie a garantire l'esecuzione dell'iniezione con tecnica corretta (88-90).
Il paziente deve comprendere sia la relazione esistente tra un'appropriata tecnica iniettiva e il buon controllo glicemico (90-92), sia le alterazioni di farmacocinetica dell'insulina che si realizzano in caso di tecnica iniettiva errata ed il conseguente rischio che tali alterazioni facilitino l'insorgenza o accelerino l'evoluzione delle complicanze del diabete (5-6, 9-10).
Tutti i pazienti che iniziano la terapia iniettiva per la cura del diabete devono essere adeguatamente istruiti sulle corrette tecniche iniettive e l'azione educativa non deve essere limitata all'inizio della terapia ma costante, con rinforzi

periodici per tutto il follow-up successivo (3, 18, 31, 53-55, 60). L'azione educativa deve essere periodicamente rinforzata e il personale sanitario deve procedere periodicamente e sistematicamente all'ispezione e alla palpazione delle sedi di iniezione in tutti le persone con diabete in terapia iniettiva (3, 35, 60, 78, 92-94), specie in presenza di episodi ipoglicemici inspiegabili (6). L'azione educativa deve enfatizzare le conseguenze negative delle iniezioni di insulina intramuscolare o in aree di lipodistrofia e deve istruire la persona con diabete al riconoscimento delle lipodistrofie stesse (60, 70, 93-96).

Va insegnato alla persona con diabete che la frequenza dell'autocontrollo glicemico va intensificata quando si passi dall'uso di aghi più lunghi ad aghi più corti e quando si inizia ad utilizzare aree di cute sana rispetto al precedente utilizzo di aree lipodistrofiche (3-6, 51-52).

L'educare all'autogestione della malattia diabetica in ospedale è un compito difficile e impegnativo (97-101).

Il ricovero non è il momento più idoneo all'impostazione di un programma educativo organico sulla malattia diabetica. Tuttavia, un intervento educativo su alcuni aspetti essenziali, quali le modalità di iniezione dell'insulina e i principi dell'autocontrollo, deve essere fornito al diabetico prima della dimissione (101).

I pazienti ospedalizzati sono sofferenti, stressati e inoltre si trovano in un ambiente che spesso non favorisce l'apprendimento. Durante la degenza è tuttavia necessario fornire un'educazione di base, con informazioni sufficienti a rendere il paziente in grado di non correre rischi al rientro al proprio domicilio. Le persone con diabete di nuova diagnosi e quelli che hanno iniziato il trattamento insulinico o l'autocontrollo della glicemia devono essere addestrati in modo da garantirne una gestione sicura in ambiente extra-ospedaliero e avviati, al momento della dimissione, al servizio diabetologico anche per la programmazione di un regolare follow-up (101). Il ruolo della terapia educazionale nelle persone con diabete ospedalizzato è stata oggetto di una pubblicazione (98) nella quale si è osservato come il tasso di ri-ospedalizzazione a 30 giorni fosse ridotto in modo statisticamente significativo nei pazienti che avevano ricevuto una terapia educazionale e tale dato rimaneva significativo anche dopo correzione per fattori sociodemografici e per fattori patologia correlati.

Il personale sanitario deve essere formato all'uso dei diversi dispositivi per l'iniezione di insulina, inclusi aghi e siringhe di sicurezza, alle corrette tecniche iniettive e ad adottare tutte le procedure necessarie per minimizzare il rischio di punture accidentali (70, 102-104).

ADDENDUM: RACCOMANDAZIONE SUI SITI DI INIEZIONE DELLE INSULINE BASALI

Studi clinici consentono di affermare che non vi è alcuna differenza clinicamente rilevante nell'assorbimento di insulina glargine se iniettata in sede addominale, in regione deltoidea o nella
coscia (113). L'iniezione sottocutanea di glargine in regione deltoidea, nella coscia o in volontari sani non ha determinato variazioni di assorbimento e biodisponibilità, infatti confronti statistici di T75% e radioattività addome di residua dopo 24 ore dalla somministrazione non hanno indicato una differenza significativa di assorbimento tra i vari siti di iniezione (114). Le indicazioni fornite dall'EMA e quelle della scheda tecnica del produttore relative a insulina detemir indicano chiaramente che questa preparazione insulinica può essere somministrata mediante iniezione sottocutanea nella parete addominale, nelle cosce, nella parte superiore delle braccia, nelle spalle o nelle natiche (115), raccomandando di usare se possibile sempre lo stesso sito e non di preferirne uno in particolare (116). Infatti, la biodisponibilità assoluta è di 64, 59, e 65% dopo somministrazione sottocute in addome, coscia e deltoide, rispettivamente; AUCinf, AUC0-5h e Cmax sono significativamente più elevati (approssimativamente il 10%, 35% e 20% rispettivamente) dopo iniezione s.c. in addome o deltoide, rispetto alla coscia. Le differenze osservate indicano che, come per altre preparazioni di insulina, i soggetti trattati con insulina detemir devono essere avvisati di ruotare i siti di iniezione all'interno della stessa regione del corpo (116).

Dati di farmacocinetica recenti, relativi a insulina degludec consentono di utilizzare indifferentemente tutti i siti di iniezione perché non vi sono differenze di assorbimento e biodisponibilità sito-dipendenti (117).

BIBLIOGRAFIA

1. Thow J, Home P. Insulin injection technique. Br Med J 301: 3-4, 1990.
2. Diabetes Care in the UK. The First UK Injection Technique Recommendations, 2nd Edition 2002. www.trend-uk.or g/.
3. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G, Liersch J, et al. New injection recommendations for patients with diabetes. Diabetes Metab 36: S3-18, 2010.
4. De Coninck C, Frid A, Gaspar R, Hicks D, Hirsch L, Kreugel G, et al. Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. J Diabetes 2010 Sep; 2: 168-179.
5. Frid A, Linden B. W here do lean diabetics inject their insulin? A study using computed tomography. Br Med J 292: 1638, 1986.
6. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. Diab Metab 39(5): 445-463, 2013.
7. Jørgensen JO, Flyvbjerg A, Jørgensen JT, Sørensen HH, Johansen BR, Christiansen JS. NPH insulin administration by means of a pen injector. Diabet Med 5(6): 574-576, 1988.
8. Korytkowski M1, Bell D, Jacobsen C, Suwannasari R; FlexPen Study Team. A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus. Clin Ther 2003 Nov; 25(11): 2836-2848.
9. Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, Hirsch LJ. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. Curr Med Res Opin 2010 Jun; 26(6): 1519-1530.
10. Thow JC, Coulthard A, Home PD. Insulin injection site tissue depths and localization of a simulated insulin bolus using a novel air contrast ultrasonographic technique in insulin treated diabetic subjects. Diabetic Medicine 9: 915-920, 1992.
11. Lo Presti D, Ingegnosi C, Strauss K. Skin and subcutaneous thikness at injecting sites in children with diabetes: ultrasound findings and recommendations for giving injection. Pediatr Diabetes 2012 Nov; 13(7): 525-533.
12. Birkebaek NH, Johansen A, Solvig J. Cutis/subcutis thickness at insulin injections and localization of simulated insulin boluses in children with type 1 diabetes mellitus: need for individualization of injection technique? Diabet Med 15: 965-971, 1998.
13. Tubiana-Rufi N, Belarbi N, Du Pasquier-Fediaevsky L, Polak M, KakouB,Leridon L, Hassan M, Czernichow P. Short needles reduce the risk of intramuscular injections in children with type 1 diabetes. Diabetes Care 22: 1621-1625, 1999.
14. Polak M, Beregszaszi M, Belarbi N, Benali K, Hassan M, Czernichow P, Tubiana-Rufi N. Subcutaneous or intramuscular injections of insulin in children: are we injecting where we think we are? Diabetes Care 19: 1434-1436, 1996.
15. Vaag A, Handberg A, Lauritzen M, Henriksen JE, Pedersen KD, Beck-Nielsen H. Variation in absorption of NPH insulin due to intramuscular injection. Diabetes Care 1990 Jan; 13(1): 74-76.
16. Smith CP, Sargent MA, W ilson BPM, Price DA. Subcutaneous or intramuscular insulin injections. Arch Dis Childhood 66: 879-882, 1991.
17. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. Am J Clin Dermatol 4: 661-667, 2003.
18. American Diabetes Association Position Statements. Insulin administration. Diabetes Care 27: S106-7, 2004. http://care.diabetesjournals.org/content/27/suppl_1/s15.full.pdf+html.
19. NICE clinical Guidelines 15. Methods of delivering insulin. In: Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. 2004 http://www.nice.org.uk/guidanc e/cg15.
20. Jamal R, Ross SA, Parkes JL, Pardo S, Ginsberg BH. Role of injection technique in use of insulin pens: prospective evaluation of a 31-gauge, 8-mm insulin pen needle. Endocr Pract 1999 Sep-Oct; 5(5): 245-250.
21. Hofman PL, Lawton SA, Peart JM, Holt JA, Jefferies CA, Robinson E, Cutfield W S. An angled insertion technique using 6-mm needles markedly reduces the risk of intramuscular injections in children and adolescents. Diabet Med 24: 1400-1405, 2007.

22. Strauss K, Hannet I, McGonigle J, ParkesJ, Ginsberg B, Jamal R, Frid A. Ultra-short (5 mm) insulin needles: trial results and clinical recommendations. Pract Diabetes Int 16: 218-222, 1999.
23. Hofman PL, Derraik JG, Pinto TE, Tregurtha S, Faherty A, Peart JM, Drury PL, Robinson E, Tehranchi R, Donsmark M, Cutfield W S. Defining the ideal injection techniques when using 5-mm needles in children and adults. Diabetes Care 2010 Sep; 33(9): 1940-1944.
24. Strauss K, De Gols H, Hannet I, Partanen TM, Frid A. A Pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes. Pract Diab Int 19(3): 71-76, 2002.
25. Guerci B, Sauvanet JP. Subcutaneous insulin: pharmacokinetic variability and glycemic variability. Diabetes Metab 31(4): 4S7-4S24, 2005.
26. Karges B, Boehm BO, Karges W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. Diabet Med 22: 1444-1445, 2005.
27. Mudaliar S, Mohideen P, Deutsch R, C Iaraldi Tp, Armstrong D, K Im B, Sha X, H Enry Rr. Intravenous Glargine and Regular Insulin Have Similar Effects on Endogenous Glucose Output and Peripheral Activation/Deactivation Kinetic Profiles, Diabetes Care 25: 1597-1602, 2002.
28. Rossetti P, Porcellati F, Busciantella Ricci N, Candeloro P, Cioli P, Bolli GB, Fanelli CG. "Different brain responses to hypoglycemia induced by equipotent doses of the long-acting insulin analog detemir and human regular insulin in humans", Diabetes 57: 746-756, 2008.
29. Tschritter O, Hennige AM, Preiss H, Porubska K, Schäfer SA, Lutzenberger W, Machicao F, Birbaumer N. Fritsche A, Häring AH. Cerebrocortical beta activity in overweight humans responds to insulin detemir PLoS One 2007 Nov 21; 2(11): e1196.
30. Hallschmid M, Jauch-Chara K, Korn O, Mölle M, Rasch B, Born J, Schultes B, Kern W. Euglycemic infusion of insulin detemir compared with human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects Diabetes 2010 Apr; 59(4): 1101-1107.
31. Hansen B, Matytsina I. Insulin administration: selecting the appropriate needle and individualizing the injection technique. Expert Opin Drug Deliv 2011 Oct; 8 (10): 1395-1406.
32. Kreugel G, Beijer HJM, Kerstens MN, Maaten JC, Sluiter W J, Boot BS. Influence of needle size for subcutaneous insulin administration on metabolic control and patient acceptance. European Diabetes Nursing 4(2): 51-55, 2007.
33. Hirsch GJ, Michael A. Gibney, Albanese J, Qu S, Kassler-Taub K, Klaff LJ, Bailey TS. Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm x 32G insulin pen needle in adults with diabetes. Current Medical Research & Opinion Vol. 26, No. 6, 2010, 1531-1541.
34. Schwartz S, Hassman D, Shelmet J, Sievers R, W einstein R, Liang J, Lyness W. A multicenter, open-label, randomized, two-period crossover trial comparing glycemic control, satisfaction, and preference achieved with a31 gauge x 6 mm needle versus a 29 gauge x 12.7 mm needle in obese patients with diabetes mellitus. Clin Ther 2004 Oct; 26(10): 1663-1678.
35. Birkebaek NH, Solvig J, Hansen B, Jorgensen C, Smedegaard J, Christiansen JS. A 4-mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic children and adults. Diabetes Care 31: e65, 2008.
36. Mc Grath PA. Evaluating a child's pain. J Pain Symptom Manage 4: 198-214, 1989.
37. Egekvist H, Bjerring P, Arendt-Nielsen L. Pain and mechanical injury of human skin following needle insertions. Eur J Pain 3: 41-49, 1999.
38. Aronson R. The role of comfort and discomfort in insulin therapy. Diabetes Technol Ther 14(8): 741-747, 2012.
39. Kreugel G, Keers JC, Kerstens MN, W olffenbuttel BH. Randomized trial on the influence of the length of two insulin pen needles on glycemic control and patient preference in obese patients with diabetes. Diabetes Technol Ther 13(7): 737-741, 2011.
40. Frid A, Linde B. Intraregional Differences in the Absorption of Unmodified Insulin From the Abdominal W all. Diabetic Medicine, Vol. 9, Issue 3, April 1992, pp. 236-239.

41. Hirsch L, Gibney M, Berube J, Manocchio J. Impact of a Modified Needle Tip Geometry on Penetration Force as well as Acceptability, Preference, and Perceived Pain in Subjects with Diabetes. Journal of Diabetes Science and Technology, Vol. 6, Issue 2, March 2012.
42. Radermecker RP, Piérard GE, Scheen AJ. Lipodystrophy reactions to insulin: effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs. Am J Clin Dermatol 8(1): 21-28, 2007.
43. Griffin ME, Feder A, Tamborlane W V. Lipoatrophy associated with lispro insulin in insulin pump therapy: an old complication, a new cause? Diabetes Care 24(1): 174, 2001.
44. Ampudia-Blasco FJ, Hasbum B, Carmena R. A new case of lipoathrophy with lispro insulin in insulin pump therapy: is there any insulin preparation free of complications? Diabetes Care 26(3): 953-954, 2003.
45. Thow JC, Johnson AB, Marsden S, Taylor R, Home PH. Morphology of palpably abnormal injection sites and effects on absorption of isophane (NPH) insulin. Diabetic Med 7: 795, 1990.
46. Vardar B. Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. Diabetes Res Clin Pract 77: 231-236, 2007.
47. Hauner H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. Exp Clin Endocrinol Diabetes 104: 106-110, 1996.
48. Holstein A, Stege H, Kovacs P. Lipoatrophy associated with the use of insulin analogues: a new case associated with the use of insulin glargine and review of the literature. Expert Opin Drug Saf 9: 225-231, 2010.
49. Johansson U, Amsberg S, Hannerz L, W redling R, Adamson U, Arnqvist HJ, et al. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. Diabetes Care 28: 2025-2027, 2005.
50. Young RJ, Hannan W J, Frier BM, Steel JM, Duncan LJ. Diabetic lipohy-pertrophy delays insulin absorption. Diabetes Care 7: 479-480, 1984.
51. Chowdhury TA, Escudier V. Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. Br Med J 327: 383-384, 2003.
52. W allymahmed ME, Littler P, Clegg C, Haqqani MT, MacFarlane IA. Nodules of fibro-collagenous scar tissue induced by subcutaneous insulin injections: a cause of poor diabetic control. Postgrad Med J 80(950): 732-733, 2004.
53. Robertson C. Physiologic insulin replacement in type 2 diabetes: optimizing postprandial glucose control. Diabetes Educ 32(3): 423-432, 2006.
54. Gentile S, Agrusta M, Guarino G, Carbone L, Cavallaro V, Carucci I, Strollo F. Metabolic consequences of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes. Acta Diabetol 2011 Jun; 48(2): 121-125.
55. Heinemann L. Insulin Absorption from Lipodystrophic Areas: A (Neglected) Source of Trouble for Insulin Therapy? J Diabetes Sci Technol 4(3): 750-753, 2010.
56. Alemzadeh R, Loppnow C, Parton E, Kirby M. Glucose sensor evaluation of glycemic instability in pediatric type 1 diabetes mellitus. Diabetes Technol Ther 5(2): 167-173, 2003.
57. De Meijer PHEM, Lutterman JA, van Lier HJJ, van't Laar A. The variability of the absorption of subcutaneously injected insulin; effect of injection technique and relation with brittleness. Diabetic Med 7: 499-505, 1990.
58. Overland J, Molyneaux L, Tewari S, Fatouros R, Melville P, Foote D, et al. Lipohypertrophy: does it matter in daily life? A study using a continuous glucose monitoring system. Diab Obes Metab 11: 460-463, 2009.
59. Saez-de Ibarra L, Gallego F. Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients; role of educational intervention. Pract Diab Int 15: 9-11, 1998.
60. Grassi G, Scuntero P, Trepiccioni R, Marubbi F, Strauss K. Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. J Clin Trnslational Endocrinol 1: 145-150, 2014.
61. MacIntosh OC, Sernyk S. Maintenance of sterility in multidose vials. N S Med Bull 46(9): 189, 1967.
62. Insulin Pens Must Never Be Used for More than One Person: http://www.cdc.gov/injectionsafety/clinical-reminders/insulin- pens.html.
63. Floch JPL, Lange F, Herbreteau C, Perlemuter L. Biologic material in needles and cartridges after insulin injection with a pen in diabetic patients. Diabetes Care 21: 1502-1504, 1998.

64. Herdman ML, Larck C, Schliesser SH, Jelic TM. Biological contamination of insulin pens in a hospital setting. Am J Health- System Pharmacy 70(14): 1244-1248, 2013.
65. Williams IT, Perz JF, Bell BP. Viral hepatitis transmission in ambulatory health care settings. Clin Infect Dis 38(11): 1592-8, 2004.
66. ISMP-Institute for Safe Medication Practices- Madicationed Safety Alert. Considering insulin pens for routine hospital use? May 8, 2008. http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20080508.asp.
67. Muscarella LF. Risk of Infections Associated with the Reuse of Insulin Pens; http://endoscopereprocessing.com/2014/03/risk-infections-associated-reuse-single-patient-insulin-pens/.
68. Food and Drug Administration. Insulin pens and insulin cartridges must not be shared; accessed 2014 Jan 20 www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnounc ements/ucm149546.htm.
69. Food and Drug Administration. Don't share insulin pens between patients: accessed 2014 Jan 20; www.accessdata.fda.gov/psn/printerfull.cfm?id=126.
70. Costigliola V, Frid A, Letondeur C, Strauss K. Needlestick injuries in European nurses in diabetes. Diabetes Metab 2012 Jan; 38(Suppl 1): S9-14. doi: 10.1016/S1262-3636(12)70976-X.
71. Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna. Direzione Sanità e politiche sociali: Linee di indirizzo e criteri d'uso dei dispositivi medici con meccanismo di sicurezza per la prevenzione di ferite da taglio o da puntura. Settembre 2013. http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/DM _lines_TAGLIENTI.pdf.
72. Puro V, De Carli G, Segata A. et al. per SIROH. Aggiornamenti in tema di epidemiologia delle malattie infettive occupazionali trasmesse per via ematica. G Ital Med Lav Erg 32(3): 235-239, 2010.
73. Christensen EA, Mordhorst CH, Jepsen OB. Assessment of risk of microbial contamination by use of multidose containers of injectable products. J Hosp Infect 1992 Apr; 20(4): 301-304.
74. Jagger J, Perry J, Gomaa A, Phillips EK. The impact of U.S. policies to protect healthcare workers from bloodborne pathogens: the critical role of safety-engineered devices. J Infect Public Health 1(2): 62-71, 2008.
75. Jagger J, Perry J, Phillips E K, Parker G. Moving The Sharps Safety Agenda Forward in the United States: Consensus Statement and Call to Action 2010. International Healthcare Worker Safety Center, University of Virginia http://www.healthsystem.virginia.edu/pub/epinet/Cons ensusStatementOnSharpsInjuryPrevention.pdf.
76. Brussels, 8 March 2010. New legislation to reduce injuries for 3.5 million healthcare workers in Europe http://ec.europa.eu/employment_s ocial/ds w/public/displayRec ord.do?id=5136.
77. Edition World Health Organization 2011. Available on the WHO web site (www.who.int) WHO Patient Safety Curriculum Guide Multi-professional. http://www.who.int/patientsafety/educ ation/curriculum/en/.
78. Standard DDD World Health Organization; Defined Daily Dose in Canadian Drug Utilization and Cost Analyses. The Patented Medicine Prices Review Board, Ottawa 2010. http://www.pmprb- cepmb.gc.ca/CMFiles/Publications/Analytical%20 Studies/NPDUIS-WHO-DDD-e.pdf.
79. Bruno A et al. L'Iperglicemia in ospedale; Pacini Editore, Pisa 2008; n/a: 1-56.
80. Norma UNI EN ISO 23908. http://store.uni.com/magento-1.4.0.1/index.php/norme/root-categorie-ics/11/11-040/11-040-25/en- iso-23908-2011.html.
81. Linee di indirizzo e criteri d'uso dei dispositivi medici con meccanismo di sicurezza per la prevenzione di ferite da taglio o da punta. Settembre 2013. Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali Emilia-Romagna 2015 http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/rapporti/DM_linee_TAGLIENTI_2015.
82. Lavoie MC, Verbeek JH, Pahwa M Devices for preventing percutaneous exposure injuries caused by needles in healthcare personnel (Review) The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2014, Issue 3 http://www.thecochranelibrary.com.
83. Gruppo di Studio PHASE, Prevenzione dell'esposizione occupazionale al rischio biologico derivante da lesione percutanea accidentale (puntura, ferita, taglio) nel settore ospedaliero e sanitario. Compendio tecnico e raccomandazioni per il recepimento e l'attuazione in Italia della Direttiva 2010/32/UE del Consiglio dell'Unione Europea 2012 https://www.medicocompetente.it/files/documenti/622-La-prevenzione-delle-punture-accidentali.pdf.

84. ISMP-Institute for Safe Medication Practices-Madicationed Safety Alert. Considering insulin pens for routine hospital use? May 8, 2008. http://www.ismp.org/newsletters/acutec are/articles/20080508.as.
85. Eli Lilly. Humalog (riassunto delle caratteristiche del prodotto). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000088/W C500050332.pd.
86. Sanofi Aventis. Apidra: riassunto delle caratteristiche del prodotto. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000557/W C500025250.pdf.
87. Nordisk Novorapid Flexpen (riassunto delle caratteristiche del prodotto). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000258/W C500030372.pdf.
88. Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff NP, de Valk HW, Rutten GE. Long-term effects of self-management education for patients with Type 2 diabetes taking maximal oral hypoglycaemic therapy: a randomized trial in primary care. Diabet Med 21(5): 491-496, 2004.
89. Healy SJ, Black D, Harris C, et al. Inpatient Diabetes Education Is Associated With Less Frequent Hospital Readmission Among Patients With Poor Glycemic Control. Diabetes Care 36: 2960-2967, 2013.
90. Brusaferro S, Calligaris L, Farneti F, Gubian F, Londero C, Baldo V. Educational programmes and sharps injuries in health care workers. Occup Med (Lond). 2009 Oct; 59(7): 512-514. doi: 10.1093/occmed/kqp112. Epub 2009 Aug 25.
91. Robertson C. Physiologic insulin replacement in type 2 diabetes: optimizing postprandial glucose control. Diabetes Educ 32(3): 423-432, 2006.
92. Diabetes UK. Diabetes Annual Care Review: checklist. www.diebetes.org.uk/manage/annual.htm.
93. Saez-de Ibarra, Gallego F. Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients: role of educational intervention. Pract Diab Int 15(1): 9-11, 1998.
94. Hofman PL, Derraik JG, Pinto TE, Tregurtha S, Faherty A, Peart JM, Drury PL, Robinson E, Tehranchi R, Donsmark M, Cutfield W S. Defining the ideal injection techniques when using 5-mm needles in children and adults. Diabetes Care. 2010 Sep; 33(9): 1940-1944.
95. Seyoum B, Abdulkadir J. Systematic inspection of insulin injection sites for local complications related to incorrect injection technique. Trop Doct 26: 159-161, 1996.
96. Hauner H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. Exp Clin Endocrinol Diabetes 104(2): 106-110, 1996.
97. American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes 2014. Diabetes Care 37: S14-S80, 2014.
98. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsh IB. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care 27: 553-591, 2004.
99. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 97: 16-38, 2012.
100. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care 32: 1119-1131, 2009.
101. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito SID-AMD 2014; www.aemmedi.it.
102. Annersten M, Willman A. Performing subcutaneous injections: a literature review. Worldviews Evid Based Nurs 2(3): 122-130, 2005.
103. Partanen T, Rissanen A. Insulin injection practices. Pract Diabetes Int 17(8): 252-254, 2000.
104. Jagger J, Perry J, Gomaa A, Phillips EK. The impact of U.S. policies to protect healthcare workers from blood borne pathogens: The critical role of safety-engineered devices. J Infect Pub Health 1: 62-71, 2008.
105. Hirsch L, Byron K, Gibney M. Intramuscular Risk at Insulin Injection Sites-Measurement of the Distance from Skin to Muscle and Rationale for Shorter-Length Needles for Subcutaneous Insulin Therapy. Diabetes Technology & Therapeutics, Vol. 16, No. 12, 2014.
106. Bergenstal RM, Strock ES, Peremislov D, Gibney MA, Parvu V, Hirsch LJ. Safety and Efficacy of Insulin Therapy Delivered via a 4mm Pen Needle in Obese Patients With Diabetes. Mayo Clin Proc March 90(3): 329-338, 2015.

107. Hirsch LJ, Gibney MA, Lingzhi L, Bèrubé J. Glycemic control, reported pain and leakage with a 4mm x 32 G pen needle in obese and non-obese adults with diabetes: a post hoc analysis. Current Medical Research & Opinion, Vol. 28, No. 8, 2012, 1-7.
108. Il Diabete in Italia Anni 2000-2011. Istat 2012 http://www.istat.it/it/archivio/71090.
109. Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in Italia (2004-2011) Gli Annali AMD 2012. http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2012/Annali%202012.pdf.
110. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2011 Volume XVII - Collana "Rapporti ARNO" Cineca - Dipartimento SISS – Sanità. file:///C:/Documents%20and%20Settings/Administrator/Documenti/Downloads/RapportoARNO2011.pdf.
111. Raccomandazioni di trattamento assistenziale in campo diabetologico - Le position statement OSDI 2011/2012 Somministrazione di Insulina: Aspetti Tecnici ed Educativi http://www.os di.it/Uploads /Raccomandazioni/Raccomandazioni_01.pdf.
112. Standard italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD 2014; www.aemmedi.it; http://www.standarditaliani.it/.
113. LANTUS® (insulin glargine [rDNA origin] injection) solution for subcutaneous injection. Prescribing Information. http://products.sanofi.us/lantus/lantus.html#s ection-3.
114. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Tinbergen JP, Kurzhals R. Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. Diabetes Care 2000 Jun; 23(6): 813-819.
115. Documento di sintesi EMA destinato al pubblico. ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports.
116. SCIENTIFIC DISCUSSION This module reflects the initial scientific discussion for the approval of Levemir. For information on changes after approval please refer to module 8.
117. Nosek L, Coester HV, Roepstorf C, Thomsen HF, Kristensen NR, Haahr H, Heise T. Glucose- lowering effect of insulin degludec is independent of subcutaneous injection region. Clin Drug Investig 34: 673-679, 2014.