COLLANA EDITORIALE AMD
AGGIORNAMENTI 2017

Coordinatore Scientifico:
Alberto De Micheli

Unmet needs della TERAPIA INSULINICA

L'iniezione d'insulina, ovvero un problema dimenticato

Sandro Gentile, Giuseppina Guarino, Giampiero Marino, Felice Strollo

AMD ASSOCIAZIONE MEDICI DIABETOLOGI
1974 ANNO DI FONDAZIONE

PACINI EDITORE MEDICINA

COLLANA EDITORIALE AMD
AGGIORNAMENTI 2017

Coordinatore Scientifico:
Alberto De Micheli

Unmet needs della
TERAPIA INSULINICA

L'iniezione d'insulina, ovvero un problema dimenticato

Sandro Gentile, Giuseppina Guarino, Giampiero Marino, Felice Strollo

AMD ASSOCIAZIONE MEDICI DIABETOLOGI
1974 ANNO DI FONDAZIONE

PACINI EDITORE MEDICINA

Gli schemi e i disegni sono stati concessi liberamente da Becton Dickinson Italia S.p.A. Le fotografie, quando non recano esplicita indicazione della fonte che ne ha autorizzato l'uso, sono tratte dall'archivio personale di Sandro Gentile.

© Copyright 2017 by Pacini Editore Srl – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico
Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca 1
56121 Pisa
www.pacinieditore.it
info@pacinieditore.it

Fotolito e Stampa
Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.
Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org

INDICE

Capitolo Primo
Introduzione: Hot spots e messa a fuoco della problematica
A. De Micheli 4

Capitolo Secondo
L'iniezione d'insulina. Anatomia della pelle, principali errori nelle tecniche iniettive, ricadute cliniche e scelta dell'ago
S. Gentile, F. Strollo 7

Appendice 21

Capitolo Terzo
L'iniezione d'insulina in area lipodistrofica: cause e conseguenze cliniche
S. Gentile, G. Guarino, F. Strollo 22

Capitolo Quarto
Tecniche iniettive, dispositivi, esecuzione dell'iniezione e insuline concentrate: quale impatto sui risultati clinici e sull'aderenza alla terapia
S. Gentile, G. Marino, F. Strollo 30

Capitolo Quinto
Costi indotti dalle lipodistrofie e principi di trattamento
S. Gentile, G. Guarino, G. Marino, F. Strollo 42

Appendice 47

Capitolo Sesto
Conclusioni
S. Gentile 49

Appendice 50

Capitolo Settimo
Consensus AMD-OSDI sulle tecniche iniettive nel soggetto diabetico
Gruppo Intersocietario AMD-OSDI sulle tecniche iniettive 57

1. INTRODUZIONE: HOT SPOTS E MESSA A FUOCO DELLA PROBLEMATICA

Alberto De Micheli
ACISMOM, Genova

I farmaci non funzionano nei pazienti che non li prendono (Everett Koop C, MD, 1916-2013) [1].
L'aforisma è semplice e indiscutibile nella sua sinteticità. Tuttavia va integrato con un avverbio: "bene". E questo apre tematiche troppo spesso trascurate nella pratica quotidiana, magari perché ritenute di scarsa importanza di fronte alla meraviglia di farmaci sempre più sofisticati, prodotti con tecnologie avanzate, sempre più mirati a livello molecolare e oggi anche genetico, con la nascita e la rapida diffusione in ogni disciplina medica della cosiddetta medicina di precisione [2].
Eppure anche il farmaco più innovativo e perfetto può non funzionare o essere comunque meno efficace di quanto potrebbe o essere addirittura pericoloso, se cibi o farmaci diversi interferiscono sul suo assorbimento dal canale alimentare, se altre sostanze ne influenzano il metabolismo, se viene iniettato per la via o nella sede sbagliata.
In questa prospettiva la somministrazione terapeutica dell'insulina è particolarmente critica. L'insulina è un farmaco di precisione *ante litteram*, la cui efficacia è influenzata giorno dopo giorno, anzi ora dopo ora, da variabili diverse, e talora non prevedibili, dell'individuo e della sua vita: sovrappeso, insulino-resistenza, alimentazione, attività fisica, stress psico-fisico, malattie intercorrenti.
In questo contesto il poter contare su un assorbimento costante, prevedibile e riproducibile del farmaco è nodale.
Certamente in oltre novant'anni sono stati fatti grandissimi progressi nella sintesi di insuline sempre più purificate, efficaci, con cinetiche modificate e adatte a diverse situazioni di vita e di patologia (Tab. I) [3], e anche nelle tecniche di iniezione: da aghi e siringhe da sterilizzare e riutilizzare a dispositivi monouso, a penne ricaricabili, a penne usa e getta (oggi utilizzate da almeno il 60% dei pazienti trattati con insulina), a microinfusori sempre più sofisticati. Va osservato tuttavia che il problema della tecnica di iniezione è stato in parte scotomizzato, nell'ambito di un progresso farmacologico sempre più veloce, in cui quasi pareva che la qualità del farmaco, innegabilmente migliorata anche per la riproducibilità dell'assorbimento nel singolo soggetto, potesse rendere sempre più trascurabili i problemi legati a una corretta tecnica di iniezione.
Nella presente monografia si presenta una revisione delle problematiche dell'iniezione di insulina aggiornata al momento attuale, evidenziando sia quanto è superato, sia quanto va invece ancora ricordato e sottolineato per rendere veramente efficace, e nel maggior numero di soggetti possibile, il trattamento insulinico. Vengono anche evidenziate problematiche emergenti come quelle delle insuline ad alta concentrazione.
L'obiettivo è clinico e operativo, ma adeguatamente sostanziato dalle più recenti acquisizioni scientifiche sul tema e i singoli capitoli della monografia approfondiscono con accuratezza ogni aspetto problematico della terapia iniettiva insulinica.
Una buona conoscenza dell'anatomia funzionale e della vascolarizzazione della cute e del sottocute è la base indispensabile per comprendere la necessità di tecniche accurate per la somministrazione di insulina. Da qui la necessità di aghi di lunghezza ben definita e di

TABELLA I. Il progresso dell'insulina.

Anno	Problema	Soluzione
1921	Produzione industriale	Lilly, Nordisk (Novo Nordisk)
Inizio anni '30	Somministrazioni multiple	Azione prolungata: insulina protamina
1946	Miscibilità delle insuline	Insulina zinco protamina NPH
Metà anni '50	Maggiori opzioni per l'aggiustamento delle dosi	Insulina lenta senza zinco
Primi anni '70	Impurità dell'insulina estrattiva, resistenze, allergie	Monocomponenti
Anni '80	Ulteriore purificazione	Insuline umane ricombinanti
1996, 2000, 2004	Insuline più fisiologiche prandiali	Lyspro, Aspart, Glulisine
2000, 2005	Insuline più fisiologiche basali	Glargine, Levemir
2014	Scade il brevetto di glargine	Insuline biosimilari
2016	Perfezionamento dei profili farmacocinetici	Nuovi analoghi, insuline concentrate

tecniche iniettive e inclinazioni diverse in relazione a essa. Gli aghi corti rimangono sempre la scelta più indicata e la scelta dell'ago adatto deve essere personalizzata dal diabetologo secondo criteri di appropriatezza, non lasciata ad altri professionisti o addirittura all'accettazione di quanto disponibile sulla base delle forniture correnti.

Oltre alla scelta dell'ago appropriato, che non deve essere troppo lungo e spesso, altri errori sono alla base delle più comuni complicanze locali dell'iniezione di insulina, la lipoipertrofia e la lipoatrofia; quest'ultima è ormai più rara, grazie alla maggiore purificazione delle insuline, oggi prive di impurità molecolari fortemente immunogeniche. I più comuni errori sono, in primo luogo, la mancata rotazione delle sedi di insulina e il riutilizzo dello stesso ago più volte, quindi l'uso di insulina fredda e ad alte dosi singole. L'attenzione alle tecniche di iniezione assume particolare rilievo, anche perché studi *ad hoc* hanno evidenziato l'efficacia clinica di interventi mirati alla loro correzione [4].

La lipoipertrofia, responsabile di un assorbimento erratico dell'insulina, e quindi di instabilità e variabilità glicemiche non spiegabili con altre cause, si può presentare con aspetti diversi, che talora sfuggono a una semplice ispezione e vanno ricercati con tecnica adeguata. I principali fattori di rischio associati alla lipoipertrofia sono clinici, come il livello di HbA_{1c}, la dose quotidiana di insulina, l'ipoglicemia e la variabilità glicemica inspiegabili, la presenza di complicanze del diabete; ma anche sociali, quali condizioni di vita disagevoli o stato civile, oppure legati alle tecniche iniettive, quali la lunghezza dell'ago (mm), il gauge (G), il riutilizzo dell'ago, la mancata rotazione dei siti di iniezione [5].

Un'anamnesi mirata può essere un'ottima guida per il diabetologo.

La rotazione sistematica delle sedi di iniezione rimane la tecnica preventiva più efficace, purtroppo talora trascurata per disattenzione, mentre il riutilizzo degli aghi è più frequente di quanto comunemente si immagini. La ricca iconografia del capitolo dedicato sarà certamente utile al lettore, anche se diabetologo esperto, ma certamente una tecnica di ricerca e valutazione *ad hoc*, come quella presentata nel capitolo 3, è indispensabile.

Nuove prospettive per un'ulteriore riduzione dei fenomeni di lipoipertrofia sono aperte dalle insuline a elevata concentrazione, che riducono il volume totale iniettato a parità di dose di insulina somministrata.

La scorretta somministrazione di insulina, con le sue conseguenze cliniche, comporta naturalmente anche dei costi. Basti ricordare che le ipoglicemie sono molto più frequenti in soggetti con lipoipertrofia (36%) che in soggetti senza (6%) e, per converso, il 92% dei pazienti con ipoglicemia imprevedibile e il 93% di quelli con ampia e incontrollabile variabilità glicemica presentano lipoipertrofia [6]. È noto che le ipoglicemie severe

hanno un impatto non irrilevante sotto il profilo clinico, sociale, economico e dell'aderenza. Inoltre possono indurre morte aritmica improvvisa o danno cerebrale letale da deprivazione cerebrale di glucosio. Ripetuti episodi ipoglicemici, specie severi, inducono un aumento del rischio cardiovascolare, di demenza e mortalità per ogni causa [7]. L'ipoglicemia grave comporta noti costi in termini di ricoveri e perdite di giornate lavorative [8]. Inoltre il cattivo assorbimento nelle zone di lipoipertrofia comporta facilmente un incremento delle dosi di insulina a parità di efficacia, con il conseguente aumento dei costi. Più semplicemente l'instabilità glicemica da errori di somministrazione comporta aumentato consumo di materiali per autocontrollo, aumento della frequenza di visite specialistiche evitabili, disagio quotidiano per il paziente.

L'ultima parte della monografia è dedicata alla terapia. Per le lipoipertrofie la prima cura è evitare la somministrazione di insulina nelle zone interessate e iniettare correttamente in altre zone; ciò determina una lenta (3-6 mesi) remissione del fenomeno. Le soluzioni chirurgiche sono eccezionali e sporadicamente descritte in letteratura, mentre occorre diffidare da promesse di facili e rapide soluzioni di dermocosmesi e chirurgia estetica.

Per le rare lipoipotrofie, oggi in parte riemergenti negli utilizzatori di microinfusori, le possibilità terapeutiche suggerite sono su base aneddotica e non prodotto di studi controllati su casistiche ampie. Sono state suggerite la miscelazione di glucocorticoidi con l'insulina (purtroppo con le inevitabili conseguenze metaboliche) o l'utilizzo di soluzioni al 4% di petrolato di cromolina. Altre soluzioni possibili sono le vie alternative di somministrazione di insulina come la via nasale.

La monografia è completata dalla ristampa della Consensus 2015 AMD-OSDI sulle tecniche iniettive nel soggetto diabetico, una guida per tutte le figure professionali che si fanno carico della cura del diabete, già a molti nota per la sua rigorosa ed essenziale chiarezza.

Il messaggio della monografia è semplice ed essenziale. La prescrizione dei presidi corretti, l'attenta educazione iniziale dei pazienti a una corretta tecnica iniettiva, il suo "rinforzo" periodico, l'addestramento dei pazienti a riconoscere ed evitare le aree lipodistrofiche, il controllo sistematico delle aree di iniezione da parte del personale sanitario, la rieducazione e verifica periodica dei pazienti che presentano lipodistrofie sono azioni quotidiane che semplicemente non vanno dimenticate. Forse valgono di più di molte costose innovazioni terapeutiche e comunque sono imprescindibili anche per la loro efficacia. Talora purtroppo il giusto entusiasmo scientifico per la novità trascura semplici ma indispensabili regole quotidiane.

Poche azioni terapeutiche destinate al miglioramento del controllo glicemico delle persone diabetiche consentono di raggiungere obiettivi tanto evidenti e con costi praticamente inesistenti, come la correzione degli errori quotidiani fatti sistematicamente per lungo tempo dai pazienti e purtroppo spesso "dimenticati" dai diabetologi.

Bibliografia

1. Osterberg L, Blaschke T. *Adherence to medication*. N Engl J Med 2005;353:487-97.
2. Scheen AJ. *Precision medicine: the future in diabetes care?* Diabetes Res Clin Pract 2016;117:12-21.
3. Greene JA, Riggs KR. *Why is there no generic insulin? Historical origins of a modern problem*. N Engl J Med 2015;372:1171-5.
4. Grassi G, Scuntero P, Trepiccioni R, et al. *Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control*. J Clin Transl Endocrinol 2014;1:145-50.
5. Strollo F, Guarino G, Armentano V, et al. *On behalf of AMD-OSDI Italian Study Group on Injection Techniques. Unexplained hypoglycaemia and large glycaemic variability: skin lipohypertrophy as a predictive sign*. Diabetes Res Open J 2016;2:24-32.
6. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, et al. *Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes*. Diabetes Metab 2013;39:445-53.
7. Goto A, Arah OA, Goto M, et al. *Severe hypoglycemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis*. BMJ 2013;347:f4533.
8. Rapporto Arno 2015. https://www.cineca.it/it/content/rapporto-arno.

2. L'INIEZIONE D'INSULINA. ANATOMIA DELLA PELLE, PRINCIPALI ERRORI NELLE TECNICHE INIETTIVE, RICADUTE CLINICHE E SCELTA DELL'AGO

Sandro Gentile[1], Felice Strollo[2]

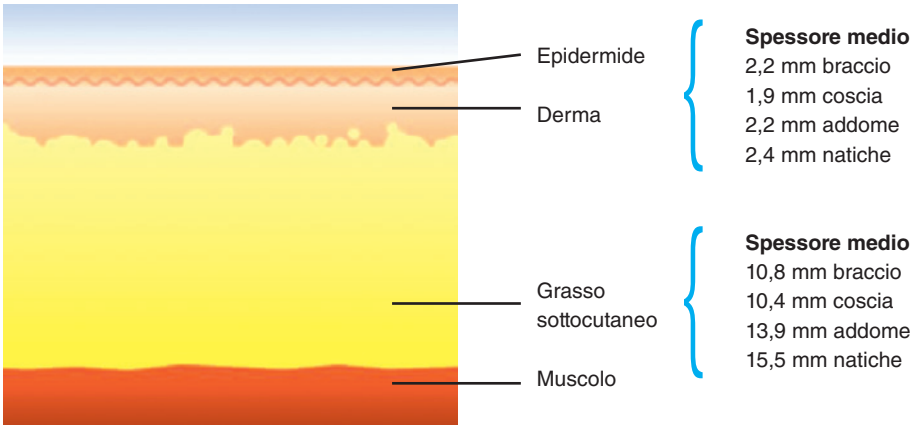
[1] Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; [2] Centro per la Terapia Multidisciplinare del Diabete, San Raffaele Termini, Roma

Premessa: anatomia funzionale di cute e sottocute

Lo spessore della pelle (epidermide + derma) varia da 1,9 a 2,4 mm a seconda del distretto corporeo, indipendentemente da sesso, età, conformazione corporea (BMI) e razza. Lo spessore del tessuto grasso sottocutaneo medio in soggetti caucasici di peso medio è piuttosto variabile in funzione del distretto corporeo, dell'età, del sesso, del BMI e della razza [1]. Nei soggetti orientali (indiani, coreani, cinesi) tende a essere più sottile [2] (Fig. 1).

La pelle (epidermide + derma) ha una vascolarizzazione scarsa che non garantisce un assorbimento omogeneo e costante dell'insulina, mentre il tessuto adiposo sottocutaneo possiede una migliore vascolarizzazione che consente all'insulina un ottimale deposito e assorbimento, specie nelle forme ad assorbimento ritardato o che necessitano di un cambiamento del pH

FIGURA 1. Rappresentazione schematica di epidermide, derma, grasso sottocutaneo e tessuto muscolare.



per essere rilasciate in modo lento e uniforme. È inoltre ben distensibile per poter accogliere il volume d'insulina iniettata (Fig. 2).

FIGURA 2. L'iniezione di insulina realizza un'area di deposito che si fa spazio nel tessuto adiposo sottocutaneo.

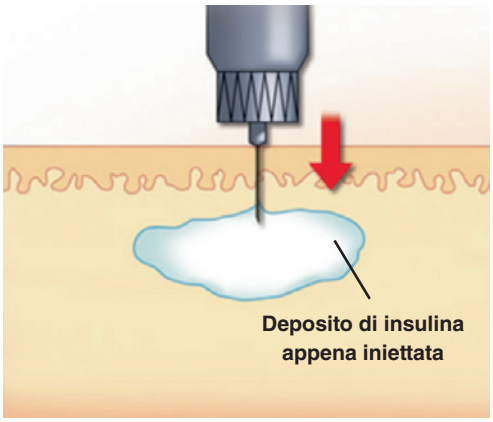
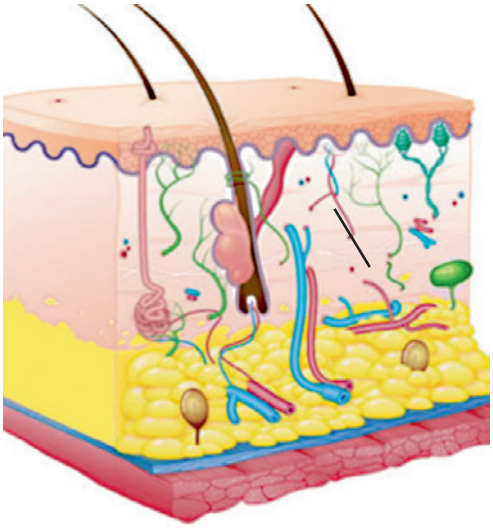


FIGURA 3. Rappresentazione schematica della cute, del sottocutaneo e del tessuto muscolare sottostante. È ben visibile la differente vascolarizzazione di cute e sottocute.



Il tessuto muscolare ha una vascolarizzazione molto ricca che determina un assorbimento piuttosto rapido e poco uniforme dell'insulina ad azione rapida e modifica la farmacocinetica dell'insulina glargine, trasformandone l'azione da lenta in molto rapida, con prevedibili rischi di ipoglicemia anche grave (Fig. 3).

Indicazioni su come e quando angolare l'ago rispetto alla cute e come realizzare il *pinching*

1. Gli aghi corti (4-5 mm) vanno inseriti nella pelle con un angolo di 90°.
2. In soggetti magri o bambini anche aghi da 5 mm potrebbero arrivare al tessuto muscolare sottocutaneo in distretti come braccia o gambe, per cui è raccomandata la tecnica del pizzicotto (*pinching*) o l'uso di aghi da 4 mm.
3. Nei soggetti particolarmente magri e nei bambini può essere necessario l'inserimento a 45°.
4. I pazienti che utilizzano penne con aghi da 6 e 8 mm o siringhe con aghi 12,7 mm devono inserire l'ago a 45° in una plica di pelle sollevata delicatamente con l'altra mano: questo significa che possono usare solo aree corporee limitate, a cui possono accedere con entrambe le mani. Sarebbe opportuno che tali sistemi fossero eliminati e sostituiti da penne con aghi da 4 mm.
5. La manovra del *pinching* (pizzicotto) va fatta delicatamente, evitando di sollevare con la pelle anche il tessuto muscolare sottostante (Figg. 4, 5).

La scelta dell'ago è cruciale per evitare che l'insulina venga iniettata nel muscolo e non nel tessuto sottocutaneo (Fig. 6).

FIGURA 4. Esempi di come angolare l'ago a 90° o a 45° rispetto al piano della pelle.

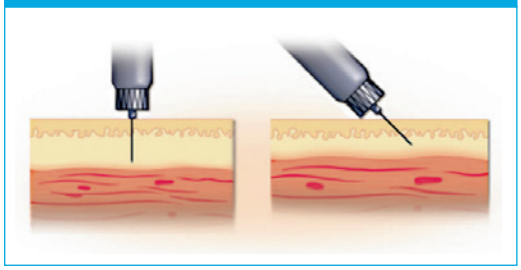


FIGURA 5. Esempi di *pinching* delicato e corretto (sinistra) o vigoroso e scorretto perché solleva anche tessuto muscolare (destra).

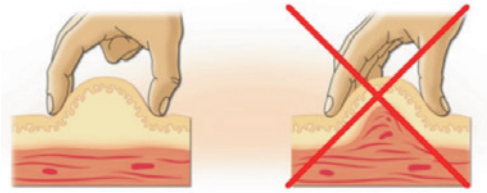
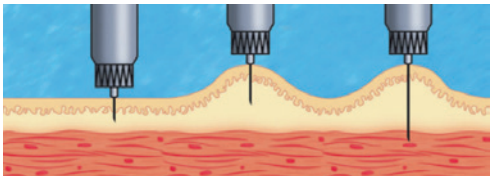


FIGURA 6. Dalla lunghezza dell'ago e dalla scelta della sede corporea per fare l'iniezione d'insulina dipenderà se l'insulina verrà iniettata in modo opportuno, anche con la manovra del *pinching*.



Key message

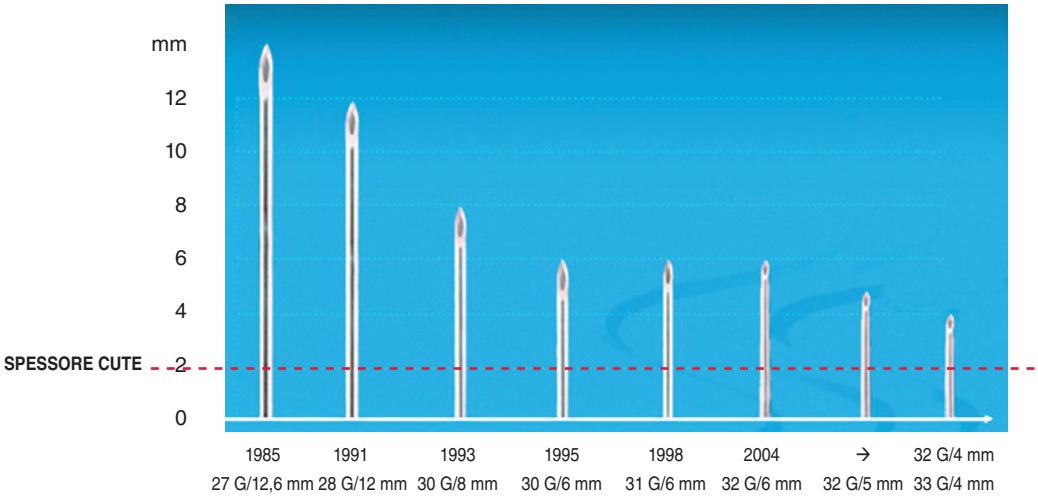
- Per un assorbimento ottimale, l'insulina deve essere iniettata nel tessuto sottocutaneo, per cui la scelta della lunghezza dell'ago è cruciale
- L'iniezione intramuscolare accidentale provoca frequentemente ipoglicemia
- L'uso di un ago 4 mm x 32 G perpendicolare [2] senza pizzicotto riduce al minimo il rischio di iniezione intramuscolare [3]

Forza della raccomandazione A, Livello di Evidenza 2

Credenze

Molti pazienti e anche molti medici, purtroppo, credono che – specie in soggetti obesi – sia necessario l'uso di aghi più lunghi per consentire un assorbimento ottimale dell'insulina, specie quando iniettata in voluminosi depositi di grasso come l'addome. Nulla di più falso perché l'insulina viene assorbita nel medesimo modo, indipendentemente dalla profondità a

FIGURA 7. Evoluzione tecnologica di spessore (Gauge)/lunghezza degli aghi da penna insulinica.



cui viene iniettata, purché nel tessuto grasso sottocutaneo [4] (Fig. 7).

Percezione del paziente

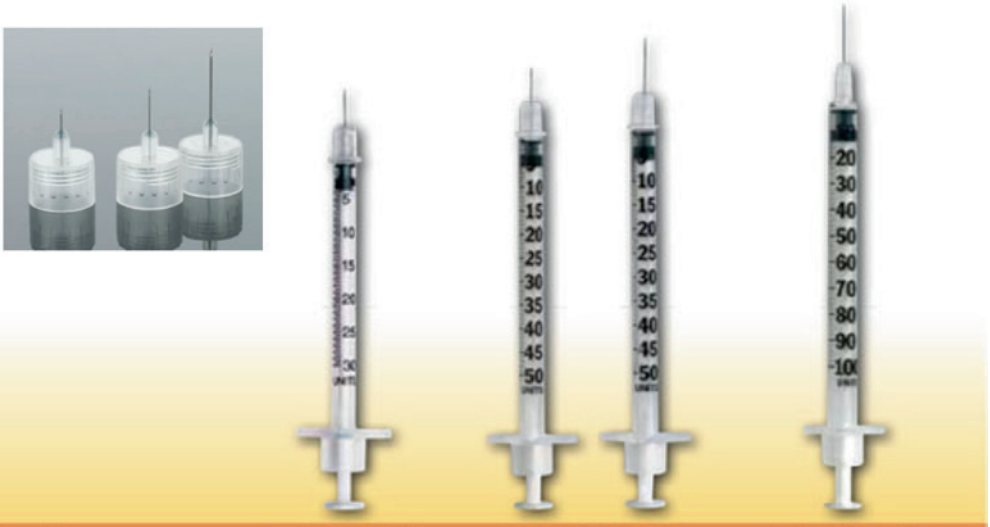
Non sono disponibili aghi da siringa di lunghezza inferiore a 8 mm, mentre gli aghi da penna per insulina arrivano a misure pari alla metà, per cui la percezione e la preferenza dei pazienti è decisamente spostata a favore delle penne con aghi corti, rispetto alle siringhe [5 6]. La ragione di questa preferenza risiede nel fatto che gli aghi da penna sono significativamente più corti di quelli da siringa (Fig. 8) e aghi più sottili e corti sono meno dolorosi [6]. Oltre a questo elemento, non trascurabile, esistono una serie di vantaggi e svantaggi nell'uso di ciascun sistema iniettivo che sono sintetizzati nella Tabella II.

Oltre alla lunghezza dell'ago, contribuiscono a minimizzare il dolore dell'iniezione, lo spessore, l'affilatura e la lubrificazione, tutti elementi che facilitano la penetrazione e la riduzione della forza necessaria per l'inserimento dell'ago nella pelle [8] (Fig. 9).

L'affilatura della punta dell'ago su tre piani è stata di recente ulteriormente perfezionata.

Uno studio del 2012 valuta una differente punta dell'ago a 5 sfaccettature (5B) nelle misure 32 G x 4 mm, 31 G x 5 mm e 8 mm, rispetto a un equivalente ago a 3 sfaccettature (3B), considerando un test sulla forza di penetrazione così come l'accettazione, il dolore e la preferenza dei pazienti (Fig. 10) [9]. Test preclinici in questo studio hanno dimostrato una significativa riduzione della forza di penetrazione del 23% con l'ago 5B *vs* l'ago 3B (Fig. 11) [9-12]. Questo dimostra che un ago con geometria della punta innovativa può supportare una migliore accettazione della terapia iniettiva. Nella scelta dell'ago ottimale per il paziente, oltre alla lunghezza certificata, va valutata la geometria della punta tecnologicamente innovativa, ugualmente certificata, per garantire una minor forza di penetrazione nella pelle, che a sua volta ha una ricaduta diretta sul confort dell'iniezione, minimizzando il dolore [9-12].

FIGURA 8. Confronto tra lunghezza degli aghi da siringa per insulina e degli aghi da penna (vedi anche Figura 7 del paragrafo precedente).



Capacità	0,3 ml = 30 unità	0,5 ml = 50 unità	1 ml = 100 unità
Lunghezza dell'ago	8 mm	8 mm o 12,7 mm	12,7 mm
Incrementi scala	1/2 unità alla volta	1 unità alla volta	2 unità alla volta

TABELLA II. Problematiche e limiti di penne e siringhe da insulina.

Siringhe	Penne
Limiti delle siringhe La precisione della dose d'insulina aspirata dipende da: • visibilità e spaziatura della scala in UI della siringa • capacità della siringa in cc • tenuta del gommino interno • spazio morto all'interno della siringa	**Limiti delle penne per insulina** La precisione della dose d'insulina iniettata dipende da: • compatibilità dell'ago con la penna • utilizzo dell'ago una sola volta • rispetto della procedura di iniezione da parte del paziente
Altre problematiche: • l'ago è più lungo di quello della penna e può iniettare l'insulina in muscolo • quando si inietta l'insulina, l'ago è già deformato perché ha già forato il gommino del flacone d'insulina e causa dolore e irritazione locale • punture ripetute del gommino del flacone d'insulina mettono a rischio la sterilità del contenuto	**Altre problematiche:** • l'ago riutilizzato più volte si deforma provocando dolore e irritazione locale • esistono aghi non compatibili con tutte le penne che possono rendere imprecisa o critica l'iniezione di una dose prestabilita di insulina • aghi autocover o autoprotetti dopo l'uso assicurano uno smaltimento più sicuro

FIGURA 9. Tecnologie a confronto nella riduzione dello spessore dell'ago a beneficio di un maggior diametro interno per migliorare la velocità di flusso interno all'ago senza indebolirlo.

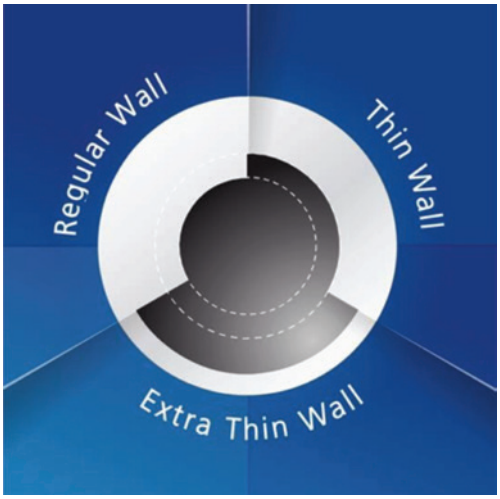
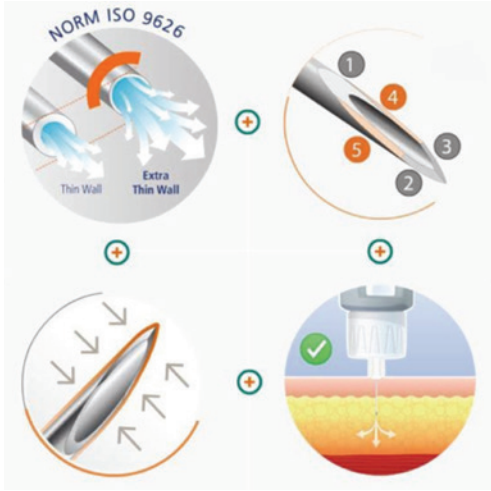


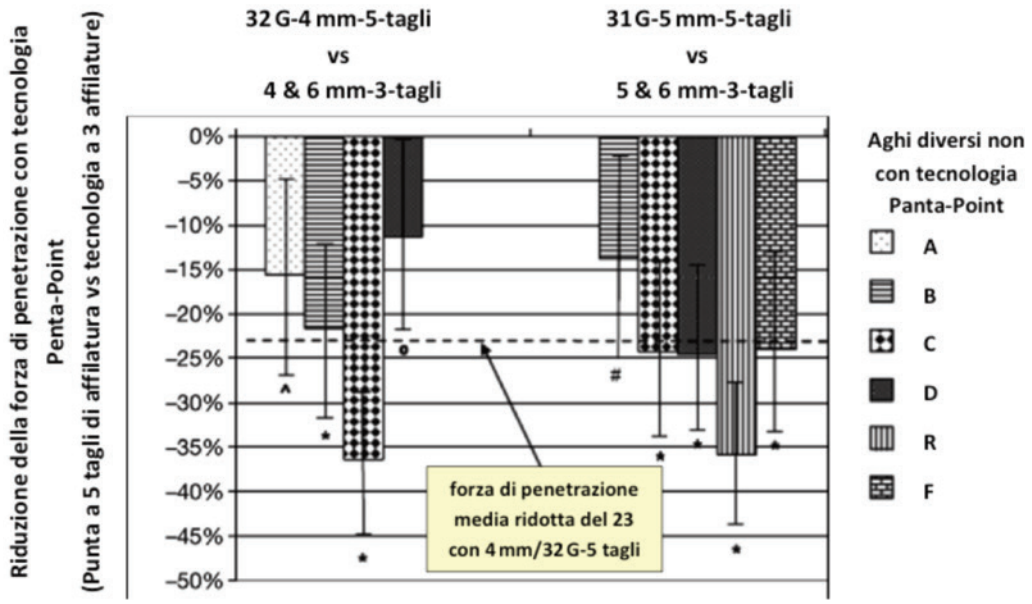
FIGURA 10. Punta dell'ago a 5 sfaccettature per ridurre forza di penetrazione e dolore e nel contempo migliorare l'accettazione e la preferenza dei pazienti.



Compatibilità ago-penna

Nel 2012 sono state pubblicate le *New 2012 Editions for ISO 11608-1 and ISO 11608-2 on Needle-based injection systems for medical use* [13], essenzialmente indirizzate a fornire indicazioni per facilitare la penetrazione dell'ago nella pelle (e quindi a ridurre la forza di pressione sul pistone della penna), ma anche a descri-

FIGURA 11. La riduzione della forza di penetrazione nella pelle di aghi da 4 mm/G32 realizzati con tecnologia Penta-Point (a 5 sfaccettature) e geometria della punta ottomizzata è inferiore in media del 23% rispetto ad altri aghi di varia lunghezza con soli 3 piani di affilatura (da Hirsch et al., 2012, mod.) [9].



vere le caratteristiche strutturali e la compatibilità degli aghi per insulina con le diverse penne disponibili in commercio, utili a garantire l'adattabilità dell'ago alla filettatura della penna. Esistono infatti aghi con innesto a baionetta adatti solo per penne fabbricate dallo stesso produttore, largamente impiegate a livello ospedaliero ma poco o niente presenti nella distribuzione sul territorio e aghi con filettatura compatibile con tutte le penne esistenti.

Le informazioni riguardanti la compatibilità tra filettatura e/o innesto diverso dell'ago sulla penna sono in genere fornite dai produttori e non sono disponibili evidenze scientifiche validate e indipendenti su questo aspetto. Va detto però che una filettatura completa a 360° potrebbe garantire una tenuta migliore rispetto a una interrotta per l'attacco a baionetta dell'ago, quando si usi un ago senza innesto a baionetta. Queste caratteristiche appaiono tutt'altro che irrilevanti, specie quando vengono iniettati ampi volumi di insulina ed è necessaria una maggiore pressione per fare fluire l'insulina nel sottocutaneo, cose che dipendono, come abbiamo visto, dalla lun-

Key message

Aghi corti, sottili, realizzati con geometria della punta ottimizzata, siliconati:

- consentono una penetrazione più facile e meno dolorosa nei tessuti
- riducono la forza necessaria per iniettare l'insulina
- sono più graditi ai pazienti

Forza della raccomandazione B, Livello di Evidenza 2

FIGURA 12. Attacco a baionetta (o a innesto) e con filettatura discontinua (a sinistra), rispetto ad altra penna con filettatura tradizionale (a destra).

ghezza e dal calibro (esterno e interno) dell'ago, dalla lubrificazione interna e dall'affilatura della punta (Fig. 12).

Principali errori nella tecnica iniettiva

Un'appropriata tecnica iniettiva è essenziale per ottenere un ottimale effetto dell'insulina. Le lipodistrofie, includenti lipoipertrofia (LH) e lipoatrofia (LA) – queste ultime sono di gran lunga meno frequenti –, rappresentano la principale complicanza della terapia iniettiva.

Le LH si presentano solitamente come aree addensate e di consistenza gommosa, sporgenti sulla superfice cutanea, posizionate nella sede in cui vengono costantemente praticate le iniezioni di insulina. Esistono una serie di varianti di tali lesioni poco o male visibili e percepibili solo a un'attenta palpazione.

Le attuali linee guida nazionali su come eseguire correttamente l'iniezione d'insulina [3 14 15] indicano anche quali sono i principali errori [4 16] che portano alla loro formazione:

1. mancata rotazione delle sedi di insulina;
2. riutilizzo ripetuto dello stesso ago (Fig. 13);

FIGURA 13. Alterazioni della punta di un ago utilizzato fino a 6 volte, in grado di provocare microlesioni nel punto di iniezione.

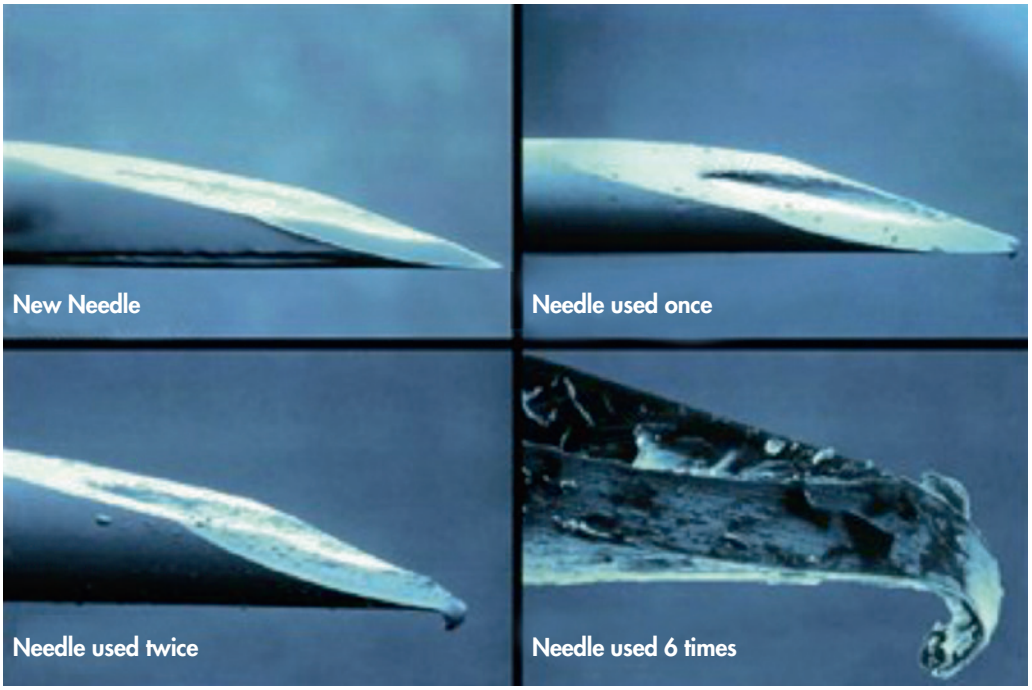
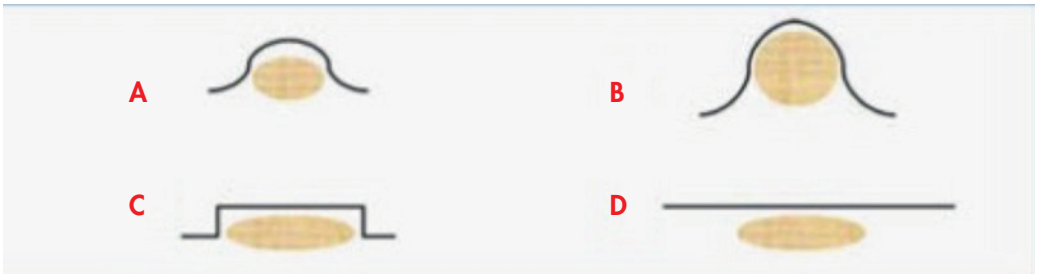


FIGURA 14. Rappresentazione schematica e caratteristiche clinico-morfologiche identificative dei tipi più frequenti di lipo-ipertrofia.



Tipo	Definizione	Ben visibilità	Palpabilità	Consistenza
A	Piccoli noduli	Facilmente evidente di profilo con luce tangenziale	Facile	Duro-elastica
B	Grandi noduli	Visibile di profilo, meglio con luce tangenziale	Facile	Duro-elastica
C	Piastrone duro-elastico	Visibile con difficoltà	Non facile/meglio definibile con *pinching*	Generalmente morbida
D	Nodulo molle	Non visibile	Difficile da distinguere/meglio con palpazione più vigorosa e/o *pinching*	Generalmente elastica

3. uso di insulina fredda;
4. alte dosi di insulina;
5. aghi troppo lunghi e spessi.

Ciascuna di queste cause concorre alla formazione di aree di pelle sede di grave sofferenza tissutale, fino alla formazione di lipodistrofie (Figg. 14-19).

La corretta rotazione delle sedi d'iniezione prevede che sia utilizzata tutta la pelle di ciascuna area di iniezione, distanziando di un dito una puntura dall'altra e procedendo sistematicamente a utilizzare tutta la superficie di un'area prima di passare ad altra area (Fig. 20).

Un sistema pratico che aiuta il paziente a meglio memorizzare questo concetto è quello di disegnare a scopo didattico direttamente sulla pelle del paziente una quadrettatura che indichi l'utilizzo sistematico di ogni quadrato per le varie iniezioni (Fig. 21).

Altro tipo di lesione molto frequente nei siti d'iniezione è la presenza di ecchimosi, provocate certamente dalla ripetitività con cui le iniezioni vengono fatte, senza cambiare sede (Fig. 22) e, verosimilmente, dalla forza con cui viene premuta la penna sulla pelle all'atto dell'iniezione (Fig. 23).

FIGURA 15. Evidenti segni di iniezioni eseguite ripetutamente in una sede molto ristretta di cute (ingrandimento nel riquadro a destra).

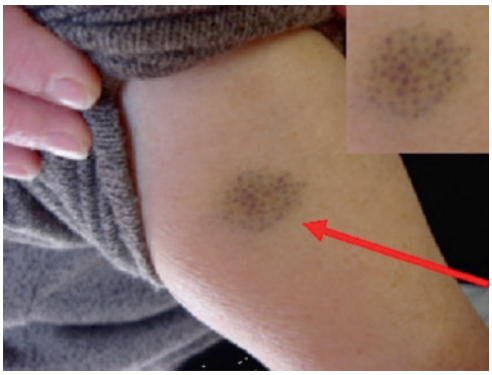


FIGURA 16. Esempi di noduli lipoipertrofici ben visibili in sedi consuete o del tutto errate (a-b: terzo distale del braccio; c: radice della coscia; d: terzo distale di entrambe le cosce; e: terzo prossimale dell'avambraccio).

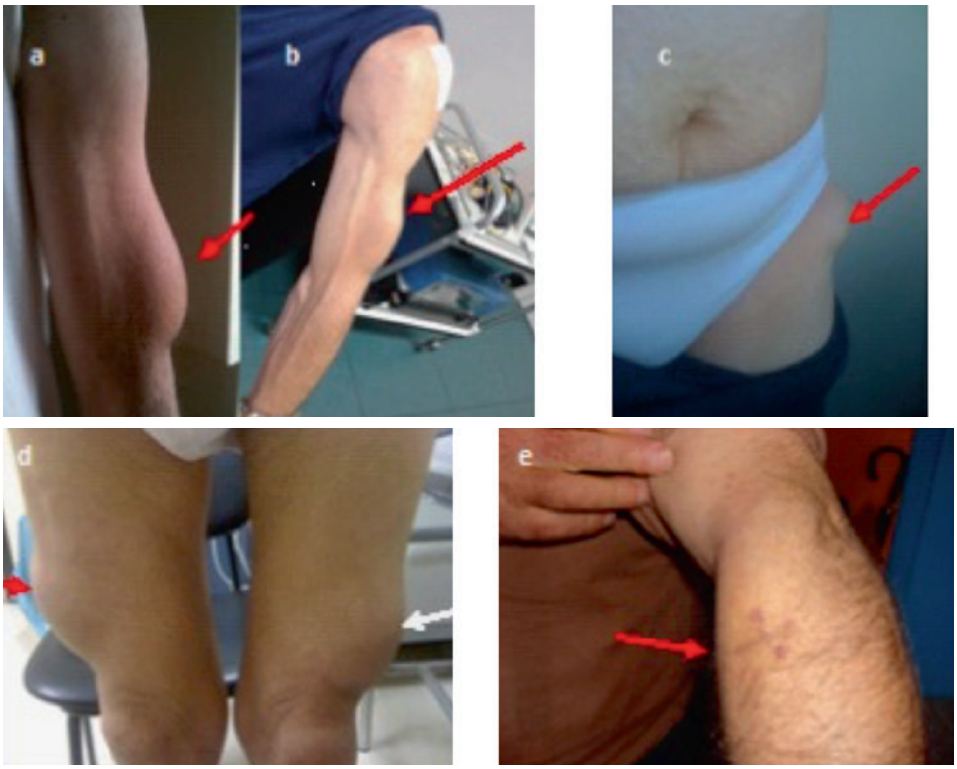


FIGURA 17. Pannello sinistro: addome modestamente espanso che simula una "normale" modesta adiposità. Nel pannello destro è evidente l'ispessimento della pelle, come da piastrone sottocutaneo ipertrofico piano ed esteso e ben evidenziato dal confronto mediante *pinching* con pelle circostante sana e molto meno spessa.

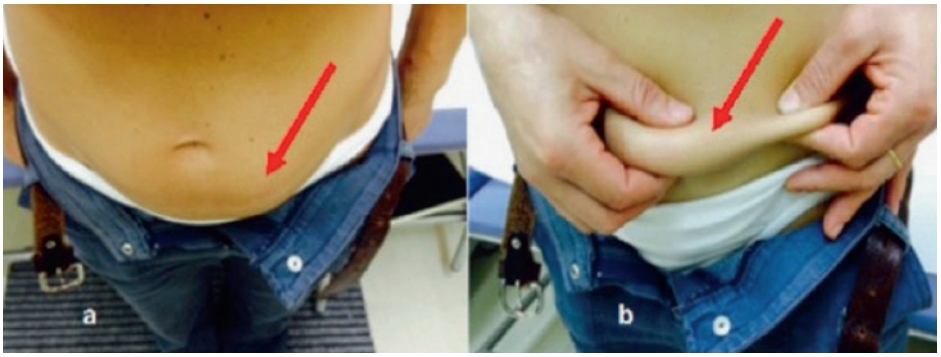


FIGURA 18. Esempio di *pinching* che evidenzia pelle lipo-ipertrofica ispessita rispetto a pelle sottile sana circostante alla lesione lipo-ipertrofica.

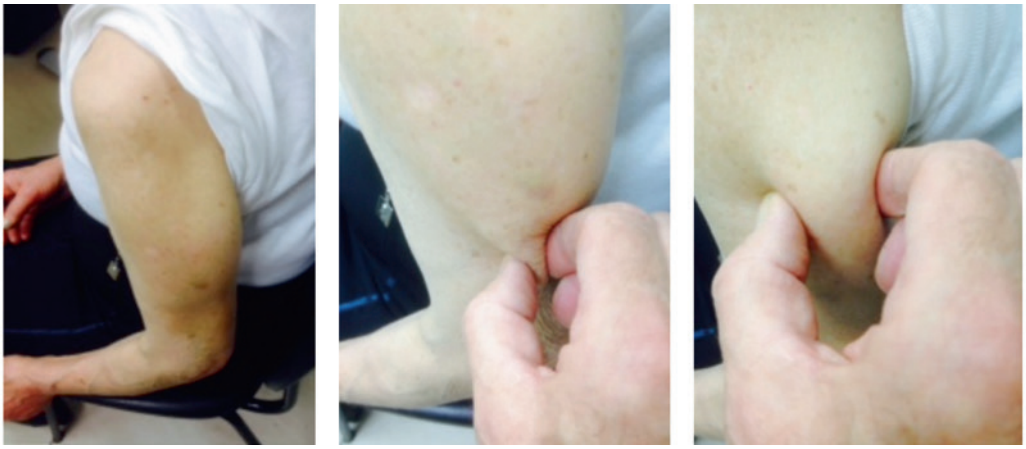


FIGURA 19. A sinistra, scansioni ecografiche di piastrone lipodistrofico del piano sottocutaneo, di variabile spessore (da 2 a 6 volte in più rispetto al normale): nello schema a destra è indicata la sede delle alterazioni evidenziate ecograficamente.

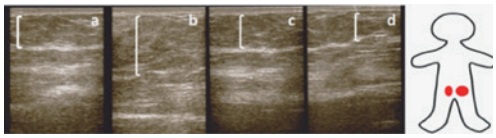
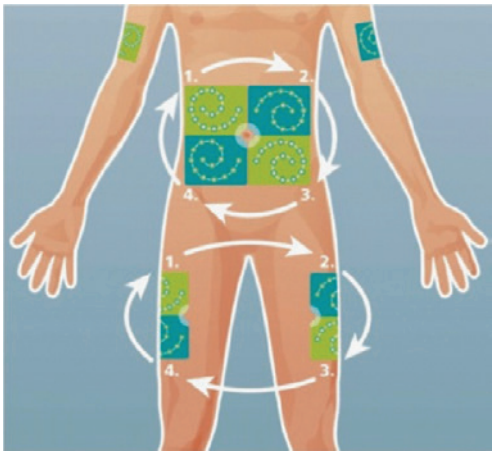


FIGURA 20. Rappresentazione schematica delle aree corporee dove iniettare l'insulina, utilizzando tutta la superficie di ciascuna area, procedendo con un movimento circolare e distanziando ciascuna iniezione di almeno un dito dalla successiva.



Le lipoipertrofie (LH) potrebbero risentire, oltre che dei fattori locali e dei microtraumi ripetuti già enumerati, dell'effetto diretto dell'insulina, quale fattore di crescita; tuttavia altri fattori vengono chiamati in causa, come basso livello socio-economico, sesso femminile, elevato BMI, durata del diabete, durata della terapia insulinica e elevato dosaggio d'insulina [17]. Alla microscopia elettronica nelle aree lipo-ipertrofiche sono presenti adipociti giganti accanto a piccoli adipociti, accompagnati da una più fitta trama di fibrina (Figg. 24, 25).

Anche la continua infusione di insulina come avviene per gli utilizzatori di microinfusore insulinico (CSII), specie se non si attua una corretta rotazione delle sedi in cui viene posizionato l'a-

FIGURA 21. Esempio di quadrettatura disegnata direttamente sulle pelle del paziente per facilitare il ricordo di come utilizzare tutta la superficie dell'area destinata alle iniezioni. A destra è visibile, cerchiata, una sede errata di iniezione.

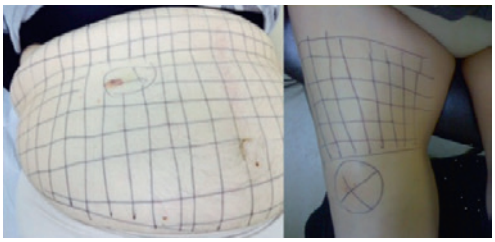


FIGURA 22. Esempio di ecchimosi nelle sedi di iniezione dell'insulina.

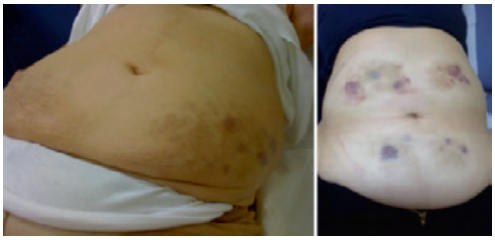


FIGURA 23. A sinistra è evidente la pressione esercitata all'atto dell'iniezione, considerando quanto la penna si inserisce profondamente nel grasso addominale; a destra la pressione è più moderata.

FIGURA 24. Mega-adipociti insieme a micro-adipociti e fitta trama di fibrina (pannello in alto a sinistra), rispetto ad adipociti normali (in alto a destra); in basso dettaglio di un mega-adipocita (a sinistra) e fini goccioline lipidiche sulla sua superficie nel riquadro a destra (da Fujikura et al., 2005, mod.) [18].

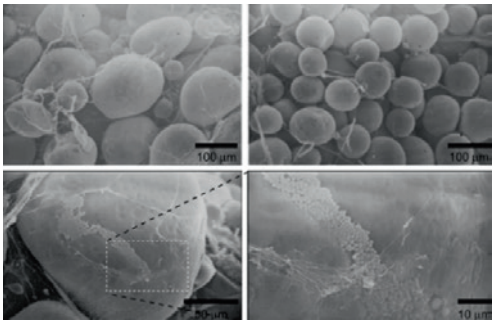
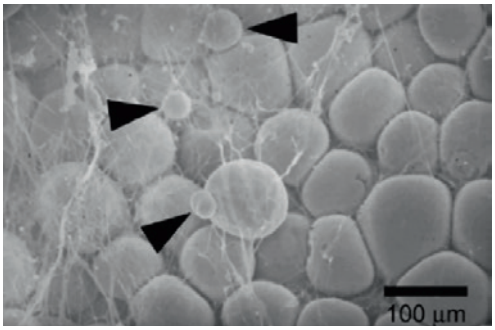


FIGURA 25. Stessa immagine di mega-adipociti e pochi micro-adipociti e fitta trama di fibrina dell'immagine precedente ma a maggiore ingrandimento (da Fujikura et al., 2005, mod.) [18].



go, può provocare la formazione di aree lipodistrofiche (Fig. 26) e la cosa è particolarmente delicata per gli utilizzatori di CSII per la scelta delle aree di pelle libere da LH.

Lipoatrofie

Le lipoatrofie (LA) sono diventate molto più rare delle LH da quando sono state meno usate o abbandonate preparazioni insuliniche estrattive

FIGURA 26. Immagini di LH in utilizzatori di CSII.

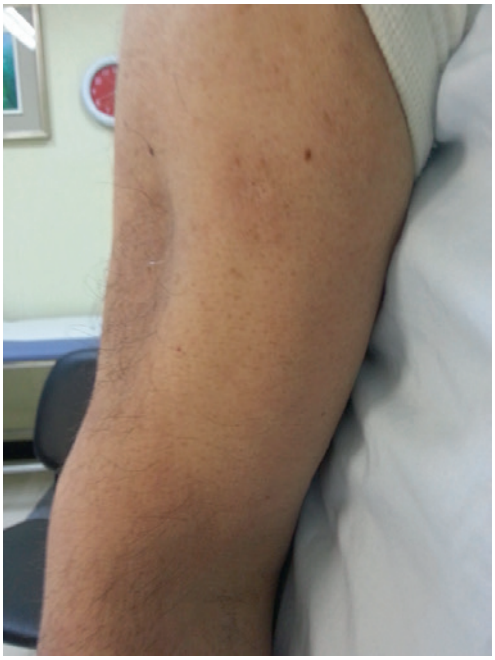
o umane ricombinanti. Infatti le LA sono dovute verosimilmente alla presenza d'impurità molecolari fortemente immunogeniche, per cui la reazione immuno-allergica prodotta nel sito di iniezione provocava l'atrofia del tessuto adiposo sottocutaneo [4].

Più di recente Saberi et al. [19] hanno pubblicato una meta-analisi descrittiva di 560 casi di lipoatrofia, osservata dopo somministrazione di analoghi dell'insulina: aspart 52,5%, detemir 12,5%; detemir + aspart 10%; Novomix 30/70 7,5%; glulisine 17,5%. Nel 95% dei casi si trattava di diabete tipo 1 e 87% dei casi erano utilizzatori di microinfusore insulinico. Nella maggioranza degli studi citati erano riscontrabili le stigmate di una reazione immuno-allergica per la presenza locale di cellule infiammatorie reattive e di anticorpi anti-insulina (Figg. 27, 28).

Key message

- Le lipoatrofie (LA) non sono scomparse con l'abbandono dei preparati insulinici estrattivi o d'insulina umana ricombinante ma sono ancora riscontrabili, specie in persone con diabete tipo 1, utilizzatori di microinfusore.
- Al momento sono stati pubblicati 560 casi di LA in utilizzatori di analoghi insulinici, specie aspart (52,5% dei casi).

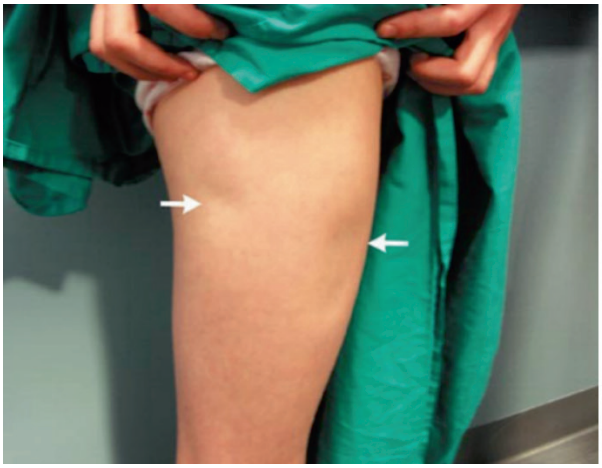
FIGURA 27. Lipoatrofia in persona con diabete tipo 1 che per anni ha praticato insulina prima estrattiva e poi umana sempre nella stessa sede.

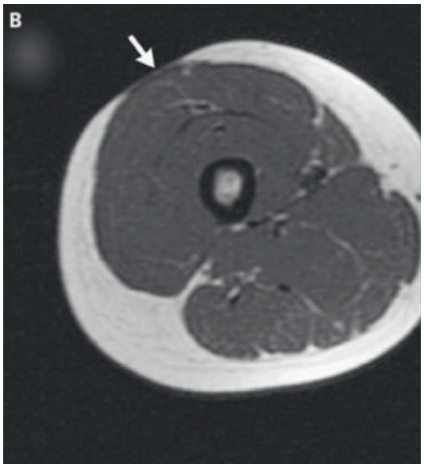


Bibliografia

1. Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, et al. *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;26:1519-30.
2. Strollo R, Gentile S. *The new indian injection technique recommendations in a general context: an opportunity to realize a critical appraisal on guidelines and recommendations with respect to real life*. Diabetes Ther 2017; in press.
3. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, et al. *New insulin delivery recommendations*. Mayo Clin Proc 2016;91:1231-55.
4. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, et al. *Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes*. Diabetes Metab 2013;39:445-53.
5. De Coninck C, Frid A, Gaspar R, et al. *Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey*. J Diabetes 2010;2:168-79.
6. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, et al. *Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: population parameters and injection practices*. Mayo Clin Proc 2016;91:1212-23.
7. Boulton AJ, Del Prato S. *Regulation of medical devices used in diabetology in Europe: time for reform?* Diabetologia 2012;55:2295-7.
8. Normativa Type A EN ISO 11608-2:2000. www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:11608:-2:ed-2:v1:en.

FIGURA 28. Lipoatrofia sulla coscia (2 aree, rispettivamente anteriore e posteriore, evidenziate dalla freccia), confermata dalla scansione (TAC) trasversale in cui la freccia evidenzia la mancanza di tessuto adiposo sottocutaneo in corrispondenza della LA visibile sulla cute.





9 Hirsch L, Gibney M, Berube J, et al. *Impact of a modified needle tip geometry on penetration force as well as acceptability, preference, and perceived pain in subjects with diabetes*. J Diabetes Sci Technol 2012;6:328-35.

10 Aronson R, Bailey T, Hirsch L, et al. *Advances in insulin injection research influences patient adherence*. US Endocrinology 2013;9:114-8.

11 Aronson R. *The role of comfort and discomfort in insulin therapy*. Diab Thec Therap 2012;14:741-7.

12 Aronson R, Gibney MA, Oza K, et al. *Insulin pen needles: effects of extra-thin wall needle technology on preference, confidence, and other patient ratings*. Clin Ther 2013;35:923-33.

13 ISO 11608-3:2000, *Pen-injectors for medical use – Part 3: Finished cartridges – Requirements and test methods*. ISO 11608-4:2006, *Pen-injectors for medical use – Part 4: Requirements and test methods for electronic and electromechanical pen-injectors*. ISO 11608-5, 2011 Draft, *Needle-based injection systems for medical use – Requirements and test methods – Part 5: Automated functions*. ISO 11608-3 is due to be revised soon. www.iso.org/iso/iso_catalogue/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=52526.

14 Gentile S, Grassi G, Armentano V, et al. *AMD-OSDI Consensus on Injection Techniques for People with Diabetes Mellitus*. MED Clin Rev 2016;2:25. www.imedpub.com.

15 *Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2016*. www.standarditaliani.it.

16 Strollo F, Guarino G, Armentano V, et al.; on behalf of AMD-OSDI Italian Study Group on Injection Techniques. *Unexplained hypoglycaemia and large glycaemic variability: skin lipohypertrophy as a predictive sign*. Diabetes Res Open J 2016;2:24-32.

17 Gentile S, Strollo F, De Rosa N, et al. *Injection-related local side effects in the treatment of diabetes mellitus: a methodological approach and possible solutions. Consensus Statement of AMD-OSDI Study Group on Injection Technique*. Diabetic Complications 2016. www.smgebooks.com. Creative Commons Attribution 4.0. http://www.smgebooks.com/diabetic-complications/chapters/DC-16-04.pdf.

18 Fujikura J, Fujimoto M, Yasue S, et al. *Insulin-induced lipohypertrophy: report of a case with histopathology*. Endocr J 2005;52:623-28.

19 Saberi S, Esfandiari NH, Mark P, et al. *Detemir plus aspart and glulisine induced lipoatrophy: 2015 literature review and report of a new case*. Clin Diabetes Endocrinol 2015;1:10.

APPENDICE

Study Name & Author(s)	***Impact of a modified needle tip geometry on penetration force as well as acceptability, preference, and perceived pain in subjects with diabetes*** LJ Hirsch, M Gibney, J Berube, J Manocchio
Source & Issue Date	Journal of Diabetes Science and Technology 2012;6:328-35
Abstract	Molteplici fattori impattano sul dolore delle iniezioni sottocutanee di insulina, incluse le caratteristiche dei dispositivi iniettivi. Questo studio valuta una differente punta dell'ago a 5 sfaccettature (5B) nelle misure 32 G x 4 mm, 31 G x 5 mm e 8 mm, rispetto a un equivalente ago a 3 sfaccettature (3B), considerando un test sulla forza di penetrazione così come l'accettazione, il dolore e la preferenza dei pazienti.
Design & Method	Studio prospettico, in 3 parti, 2 Centri - I soggetti idonei erano maschi o femmine, 18-75 anni, tipo 1 o tipo 2, utilizzatori di penne con aghi BD 4, 5 o 8 mm almeno 1x/d per più di 2 mesi. **Test preclinici sulla forza di penetrazione** • È stata valutata la forza di penetrazione applicata a un ago per attraversare uno strato di pelle sintetica utilizzando il macchinario *Instron Universal Testing Machine* • Sono stati effettuati 9 inserimenti a una velocità costante ed è stata registrata la forza di penetrazione massima • Gli aghi sono stati divisi in 3 gruppi, 3B *vs* 5B: (1) 32 G x 4 mm e 6 mm – (2) 31 G x 5-6 mm e (3) 31 G x 8 mm **Accettabilità, dolore e preferenza** **Parte 1 (visita 1). 5B *vs* BD 3B, in cieco** **Parte 2. Home use – 5B equivalente *vs* ago abitualmente usato** **Parte 3. Visita 2 – 5B *vs* 3B e relativi competitors (informato)**
Conclusions	• Questo studio ha validato il design dell'ago a 5 sfaccettature in soggetti insulino-trattati • Test preclinici hanno dimostrato una significativa riduzione della forza di penetrazione del 23% con l'ago 5B *vs* l'ago 3B • Nonostante questa differenza non sia stata percepita negli inserimenti "in cieco", quando i soggetti sono stati informati sulla modifica di design, hanno riportato significativamente maggiore comfort, inserimento più semplice, e minor dolore dopo l'uso domestico L'ago a 5 sfaccettature può supportare una migliore accettazione della terapia iniettiva, anche se sono necessari ulteriori studi.

Summary da Hirsch et al. 2013 [9]

3. L'INIEZIONE D'INSULINA IN AREA LIPODISTROFICA: CAUSE E CONSEGUENZE CLINICHE

Sandro Gentile[1], Giuseppina Guarino[1], Felice Strollo[2]
[1] *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli;* [2] *Centro per la Terapia Multidisciplinare del Diabete, San Raffaele Termini, Roma*

Abbiamo visto nel capitolo precedente che le lipoipertrofie (LH) sono di gran lunga più frequenti delle lipoatrofie (LA) e dalla valutazione del quadro fisiopatologico che sottende la formazione di queste ultime, unitamente all'uso sempre meno frequente di insuline estrattive (praticamente in disuso), premiscelate o umane (meno usate del passato), ne comprendiamo il perché.
Risulta anche chiaro che le modalità di presentazione delle LH sono variabili e può accadere che a un osservatore poco esperto o frettoloso possano sfuggire, specie quando si tratti di piccoli noduli non sporgenti sul piano cutaneo o di piastroni piani e diffusi. Questa è verosimilmente una delle motivazioni per cui in letteratura sono presenti ampie variazioni di frequenza delle LH nelle varie casistiche. Di recente, il nostro gruppo ha affrontato questo problema e ha raccolto dati molto difformi tra loro, come descritto nella Tabella I [1]. Come risulta evidente, una così ampia variabilità di prevalenza che va dal 3,6% di Hauner [2] al 64% di Blanco [3], riflette la fondata possibilità di errori nella metodologia di rilievo delle LH. Dall'esame della letteratura è praticamente impossibile ricavare informazioni sulla metodologia diagnostica delle LH, perché quasi mai descritta dagli autori, anche se in taluni lavori viene impiegata la metodica ultrasonografica, che va considerata il *golden standard*, utile

TABELLA I. Variabilità di prevalenza di LH tra i vari autori.

Anno di pubblicazione	Prevalenza (%)	Autori	Diabete tipo 1 o 2
1996	31,0	Seyoum [14]	1 + 2
1996	28,7	Hauner [2]	1
2000	34,5	Partanen [3]	1
2001	27,1	Raile [4]	1
2002	48,0	Kordonouri [5]	1
2007	48,8	Vardar [6]	1 + 2
2011	14,5	Hajheydari [7]	1 + 2
2002	57,0	Teft [8]	1 + 2
2013	64,0	Blanco [9]	1 + 2
2014	49,0	Grassi [10]	1 + 2
1988	28,0	McNally [11]	2
1996	3,6	Hauner [2]	2

TABELLA II. Risultati dell'identificazione di LH di varia forma, dimensione, consistenza e sede ottenuti da personale addestrato e non addestrato. Le lesioni LH erano state preventivamente identificate da osservatori esterni mediante ultrasonografia.

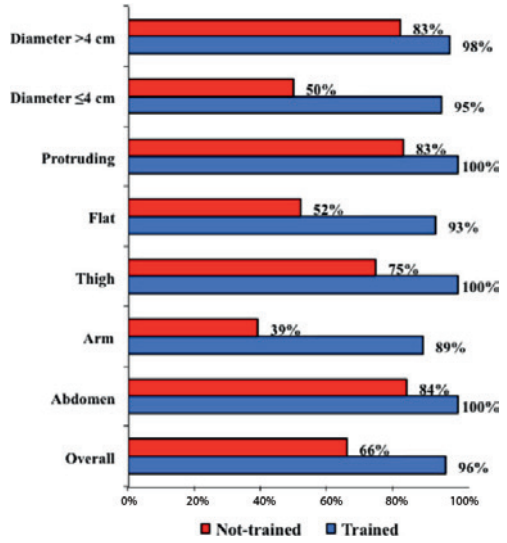
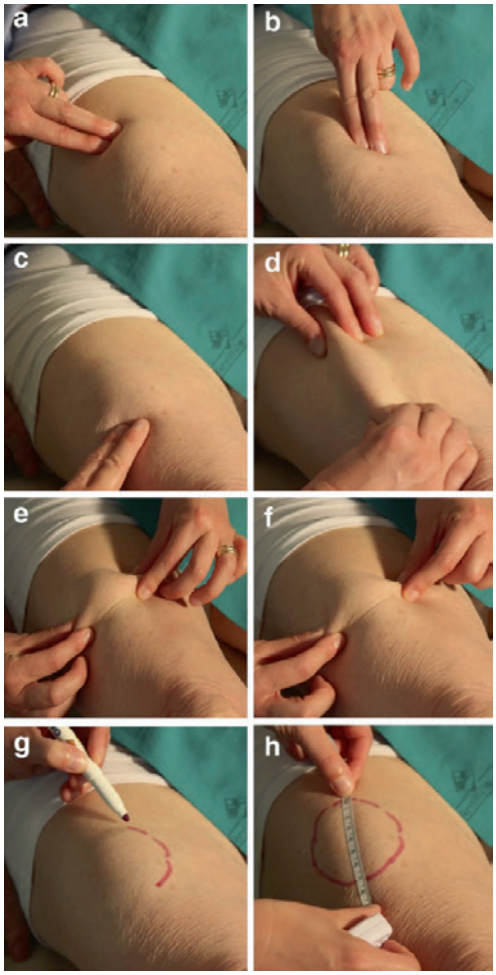


FIGURA 1. Tecnica per identificare le LH. Le immagini mostrano ripetuti passaggi mediante palpazione verticale, orizzontale e poi con movimenti circolari (a-c). Infine mediante *pinching* (d-f) e demarcazione dell'area LH con pennarello dermografico (g) è possibile anche definire le dimensioni della lesione (h).



per studi scientifici ma non certo impiegabile nella routine clinica.

Il nostro gruppo ha dimostrato che confrontando il giudizio diagnostico di operatori sanitari esperti, confrontati con operatori inesperti, esiste una rilevante e significativa differenza nella capacità di riconoscimento delle LH, direttamente proporzionale alla forma, alle dimensioni e alla sede in cui erano collocate (Tab. II) [12].

La dimostrazione dell'importanza dell'esperienza degli operatori nella ricerca delle LH ci ha indotti a descrivere un metodo per la ricerca di tali lesioni [12], basato sull'osservazione a luce diretta e tangenziale alla cute, nella palpazione superficiale e profonda, più volte nella stessa sede, prima verticale, poi orizzontale, infine con movimento circolare, e nell'uso della manovra del pizzicotto (*pinching*), come è visibile nella Figura 1.

Un aspetto di non secondaria importanza è rappresentato dalla percezione dei pazienti del significato delle lesioni cutanee complicanti le iniezioni d'insulina praticate con metodologia scorretta. Infatti la maggior parte dei pazienti continua a iniettare l'insulina nelle aree lipodistrofiche per una serie di fattori che includono abitudine, carente azione educativa, denerva-

zione dell'area prescelta e quindi preferenza per assenza di dolore da puntura [13]. Addirittura molti dimenticano se qualcuno o chi abbia insegnato loro come e dove praticare l'iniezione di insulina. È evidente che le carenze educative a tal riguardo sono enormi, come altrettanto colpevole è il rilievo di una così elevata frequenza di LH riscontrate da molti autori. La loro presenza è di per sé la prova tangibile che quei pazienti non sono stati educati in modo adeguato, né hanno ricevuto rinforzi educativi, né – cosa ancora più grave – i loro siti di iniezione sono stati sistematicamente controllati dal team diabetologico [14].

La presenza di lesioni lipodistrofiche rappresenta non solo un inestetismo, ma è anche fonte di una imprevedibile variabilità glicemica e di inspiegabili crisi ipoglicemiche. La variabilità glicemica può dipendere, oltre che da implicita e "fisiologica" variabilità farmacocinetica e farmacodinamica delle varie preparazioni insuliniche, anche da incongrua attività fisica, da variazioni dell'apporto alimentare, da disturbi dell'assorbimento e della motilità intestinale, da farmaci iperglicemizzanti (steroidi prima di tutti) o da assorbimento erratico e disomogeneo, come nel caso di iniezione in area lipoipertrofica [3]. Dati sperimentali dimostrano inequivocabilmente questa osservazione sul campo [15] (Figg. 2-4). Anche la scelta di aghi di differente lunghezza può favorire l'iniezione d'insulina nel tessuto muscolare e provocare violente e inaspettate ipoglicemie, tanto se l'iniezione avviene in aree di LH, dove l'insulina resta come imprigionata, fuoriuscendone in modo imprevedibile, quanto in aree LA, in cui, per carenza di tessuto adiposo sottocutaneo, l'insulina finisce direttamente nel muscolo [13] (Tab. III).

Le conseguenze di questi eventi incidono pesantemente sulla qualità di vita dei pazienti e sulla loro aderenza alla terapia. È infatti noto che la paura dell'ipoglicemia induce moltissimi

FIGURA 2. Ampia variabilità glicemica in diabetico tipo 1 avvezzo a iniettare l'insulina in noduli liodistrofici.

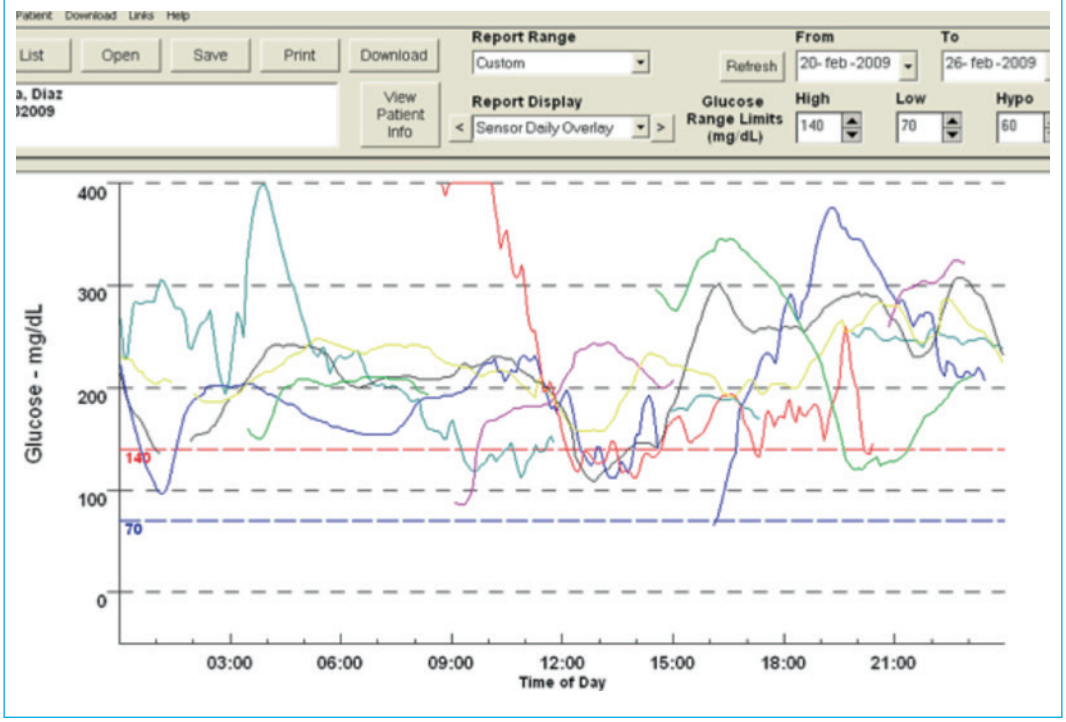
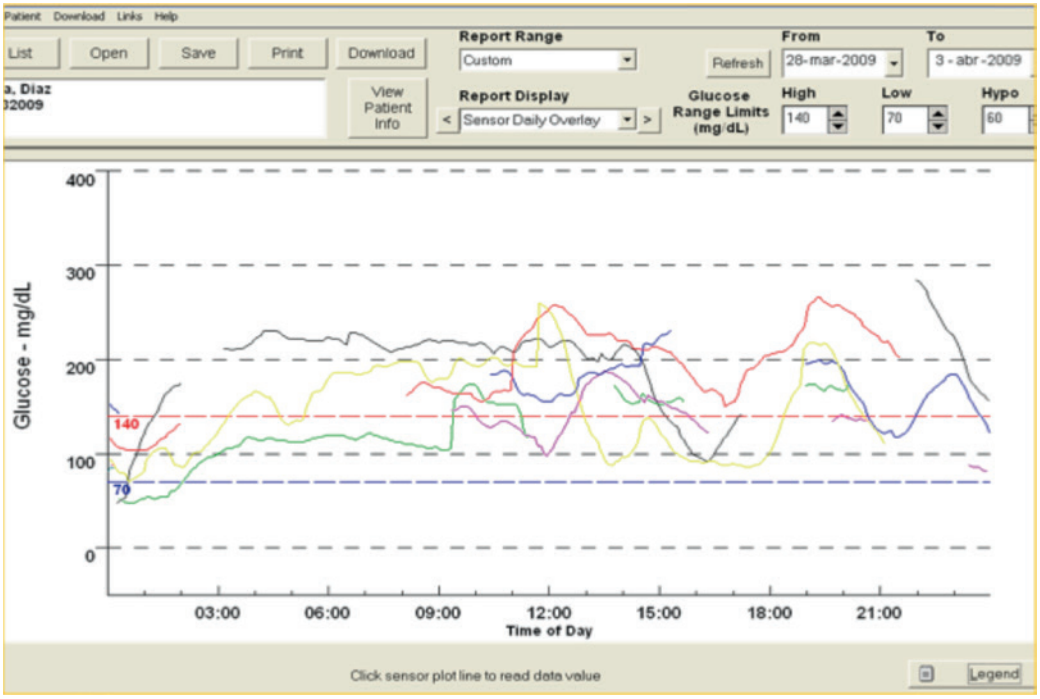


FIGURA 3. Evidente riduzione della variabilità glicemica nello stesso soggetto della Figura 2, dopo rieducazione a una corretta tecnica iniettiva.

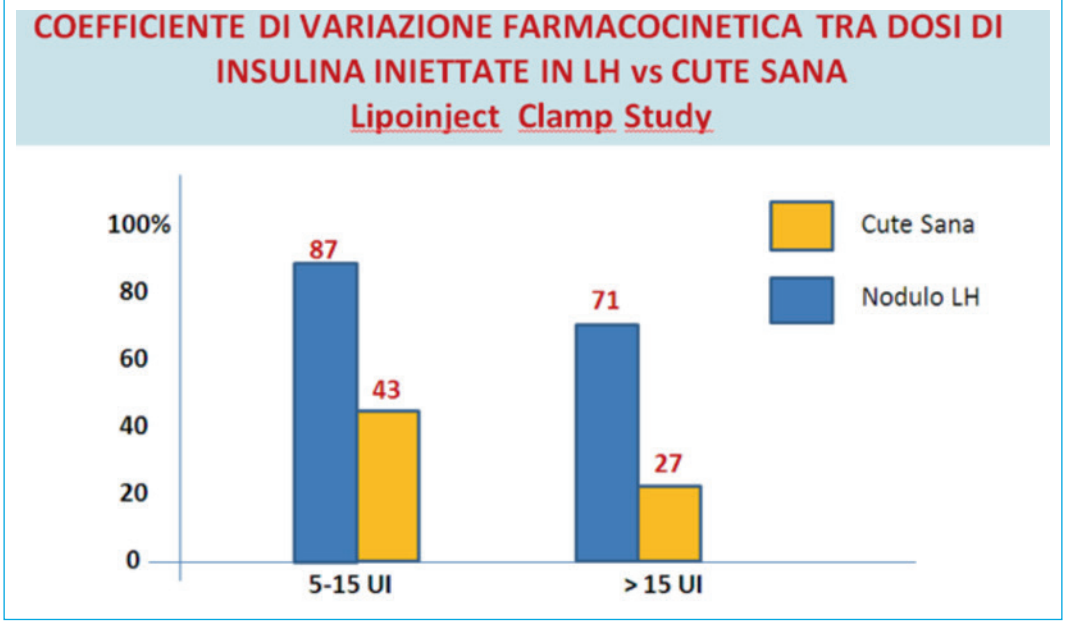


pazienti ad autoridurre le dosi e/o le somministrazioni di insulina, specie nelle ore serali o notturne. Oltre a ciò, ne consegue un cattivo controllo metabolico con notevole incremento delle complicanze.

Un elemento ulteriore, indicativo di ispessimento lipodistrofico sottocutaneo non visibile o sfuggito alla palpazione, è la fuoriuscita di una o più goccioline di insulina al termine dell'iniezione anche perché a fine iniezione non si è atteso il tempo di 10 o più secondi, mantenendo pressato il pistone della penna a fine corsa. La causa della risalita di insulina attraverso il foro di entrata dell'ago, dopo che questo è stato ritirato, dipende dall'ispessimento del tessuto per l'ipertrofia degli adipociti e per l'aumento della fibrosi, tipiche caratteristiche della lipodistrofia. Il volume d'insulina iniettato, specie se elevato, contribuisce ad accentuare il fenomeno della fuoriuscita di insulina a fine iniezione [13] (Figg. 5, 6). Da quanto preso in esame si evince che la scelta dell'ago è di fondamentale importanza affinché l'insulina raggiunga il tessuto grasso sottocutaneo e questa scelta è particolarmente delicata in soggetti magri e/o in adolescenti e bambini. Nella Figura 6 viene schematizzata la possibilità che la punta dell'ago raggiunga il tessuto muscolare in rapporto alla sua lunghezza e alla sede corporea.

Un aspetto della modalità di esecuzione dell'iniezione d'insulina poco considerato riguarda l'ergonomicità e la facilità d'uso della penna utilizzata. Soggetti anziani con patologie articolari e in condizioni di defedamento potrebbero incontrare notevoli difficoltà a maneggiare penne poco ergonomiche o a esercitare una vigorosa pressione sul pistone della penna.

FIGURA 4. Coefficiente di variazione farmacocinetica dell'insulina iniettata in nodulo lipodistrofico e in cute sana (da Famula et al., EASD, Stoccolma 2015, mod.).



Key message

- In linea con le raccomandazioni degli Standard di Cura Italiani 2016, l'ago da preferire in tutti i soggetti (adulti o adolescenti, grassi i magri) è quello da 4 mm/32 G [16].

Forza della raccomandazione B, Livello di Evidenza

Ipoglicemia e ampia variabilità glicemica inspiegabili

I principali effetti metabolici legati a errata tecnica iniettiva sono, come abbiamo visto, ipoglicemie e variabilità glicemica imprevedibili e apparentemente incontrollabili. Nella maggior parte di queste evenienze, è possibile identificare la causa di un episodio di ipoglicemia (HYPO) o di un'ampia variabilità glicemica (VG) dovute a variazioni alimentari, alterazioni gastrointestinali, attività fisica incongrua, errori di somministrazione di insulina, assunzione occasionale di farmaci che influenzano i livelli glicemici, eventi traumatici, chirurgia e altre cause identificabili: resta tuttavia una quota non irrilevante di soggetti in cui non è possibile risalire alla spiegazione di tali fenomeni.

TABELLA III. Rischio teorico calcolato di iniezione intramuscolare in rapporto alla lunghezza dell'ago, come rischio di ipoglicemia non spiegabile con variazioni alimentari, esercizio fisico incongruo o altre cause frequenti di ipoglicemia.

Lunghezza dell'ago (mm)	Iniezione intramuscolare (%)
12,7	45,3
8,0	15,1
6,0	6,2
5,0	2,0
4,0	0,4

FIGURA 5. A fine iniezione, non va ridotta la pressione sul pistone della penna prima di estrarre questa dalla cute, per un periodo di 10 o di 20 secondi (a seconda del volume iniettato), per consentire a tutta la dose programmata di insulina di penetrare nel sottocutaneo.

FIGURA 6. Risalita dell'insulina al termine dell'iniezione per anelasticità e fibrosi del tessuto sottocutaneo lipodistrofico e fibroso. Il pannello di destra mostra anche un certo rigonfiamento della pelle in superficie.

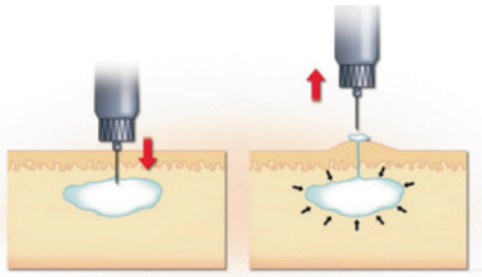
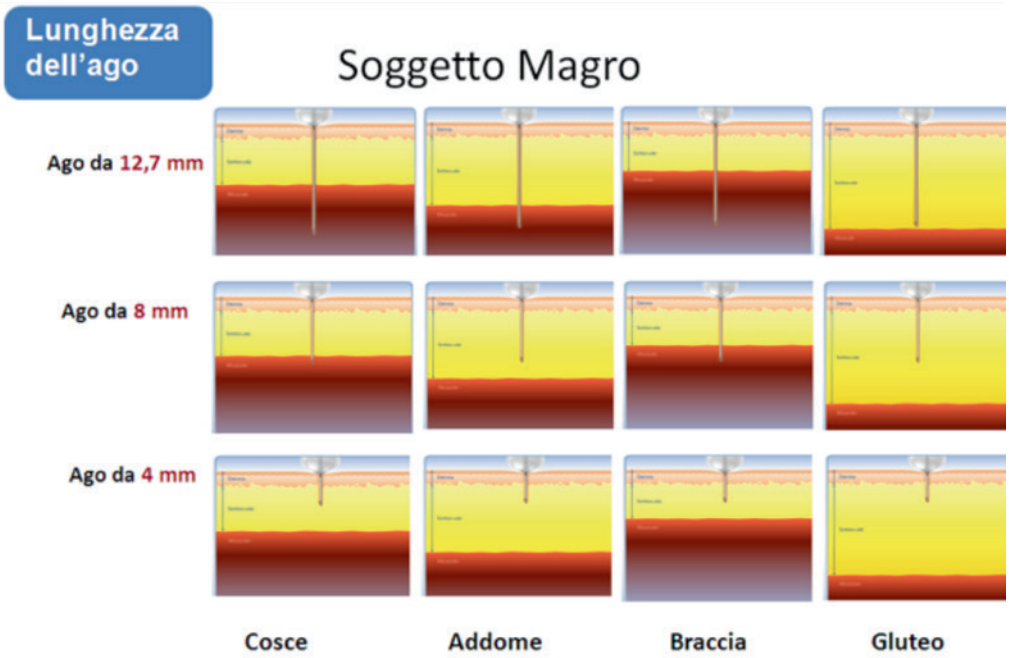


FIGURA 7. Rappresentazione schematica della possibilità che aghi di varia lunghezza raggiungano il muscolo in diverse sedi corporee di un soggetto magro.



In una recente indagine condotta dal nostro gruppo [17] su 3710 diabetici insulino-trattati consecutivi, utilizzatori di penne, esenti da patologie infiammatorie o degenerative e non trattati con farmaci attivi sui valori glicemici, il 62% aveva presentato ipoglicemie severe (SH; glicemia < 50 mg/dl) o non severe (NSH; 50 > glicemia < 70 mg/dl) negli ultimi 3 mesi. Dopo aver escluso soggetti con HYPO o VG spiegabili, restavano 387 soggetti (16,8%) con HYPO/VG inspiegabili (294 presentavano entrambi i fenomeni, 23 solo HYPO e 70 solo VG). In questi ultimi sono state ricercate alterazioni cutanee nelle sedi di iniezione, tipo lipoipertrofie (LH), che sono state ritrovate in 298 su 387 soggetti (77%), significativamente associate a HYPO/VG inspiegabili (Tab. IV).

L'analisi multivariata di tutti i fattori associati alla contemporanea presenza di LH e di HYPO/VG inspiegabili ha consentito di selezionare come significativamente rilevanti elevata lunghezza e calibro dell'ago, elevata dose (volume iniettato) d'insulina/die, elevato valore di HbA_{1c}, presenza di complicanze cardiovascolari, riutilizzo dell'ago, mancata rotazione delle sedi di iniezione, vita da single senza caregivers.

L'insegnamento che deriva da questi dati è che tutte le volte che un medico ha davanti un diabetico insulino-trattato e che presenta episodi più o meno gravi di ipoglicemia o un'ampia variabilità glicemica deve controllare le sedi di iniezione alla ricerca di eventuali lipoipertrofie, perché pochi ma fondamentali cambiamenti nella modalità di iniezione dell'insulina possono risolvere rapidamente e brillantemente i problemi di quel paziente e migliorarne la qualità di vita, come documentato dallo studio di Grassi et al. [10].

Key message

- In diabetici insulino-trattati che presentano frequenti episodi di ipoglicemia e ampia variabilità glicemica inspiegabili vanno sempre ricercate lipoipertofie nelle sedi di iniezioni e, se riscontrate, vanno prescritti:
  1. uso di agi corti, da 4 mm/32 G da non riutilizzare;
  2. rotazione sistematica delle sedi di iniezione, evitando le LH;
  3. riduzione di volumi iniettati ridotti ad esempio mediante uso di analoghi rapidi U-200 UI/ml;
  4. autocontrollo più razionale perché probabilmente bisognerà ridurre del 10-15% le dosi totali di insulina, meglio assorbite se iniettata in pelle sana.

Forza della raccomandazione B, Livello di Evidenza 2

Bibliografia

1. Gentile S, Strollo F, Guarino G, et al. *Factors hindering correct identification of unapparent lipohypertrophy*. J Diabetes Metab Disord Control 2016;3:00065.
2. Hauner H, Stockamp B, Haastert B. *Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1996;104:106-10.
3. Partanen T, Rissanen A. *Insulin injection practices*. Pract Diabetes Int 2000;17:252-54.
4. Raile K, Noelle V, Schawarz H. *Insulin antibodies are associated with lipoatrophy but also with lipohypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001;109:393-96.

TABELLA IV. Associazione tra HYPO e VG inspiegabili rispetto alla presenza o all'assenza di lipodistrofie cutanee nei siti di iniezione (χ^2 test; p < 0,0001).

		HYPO/VG		
Lipoipertrofie		Sì	No	Totale
	Sì	287 (74,2%)	11 (2,8%)	298
	No	7 (1,8%)	82 (21,2%)	89
	Totale	294	94	387

5 Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. *Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes*. Diabetes Care 2002;25:634.

6 Vardar B, Kizilci S. *Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors*. Diabetes Res Clin Pract 2007;77:231-6.

7 Hajheydari Z, Kashi Z, Akha O, et al. *Frequency of lipodystrophy induced by recombinant human insulin*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011;15:1196-201.

8 Teft G. *Lipohypertrophy: patient awareness and implications for practice*. 2002. www.findsarticle.com.

9 Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, et al. *Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes*. Diabetes Metab 2013;39:445-53.

10 Grassi G, Scuntero P, Trepiccioni R, et al. *Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control*. J Clin Transl Endocrinol 2014;1:145-50.

11 McNally PG, Jowett NI, Kurinczuk JJ, et al. *Lipohypertrophy and lipoatrophy complicating treatment with highly purified bovine and porcine insulin*. Postgrad Med J 1988;64:850-3.

12 Gentile S, Guarino G, Giancaterini A, et al.; AMD-OSDI Italian Injection Technique Study Group. *A suitable palpation technique allows to identify skin lipohypertrophic lesions in insulin-treated people with diabetes*. Springerplus 2016;5:563.

13 Gentile S, Strollo F, De Rosa N, et al. *Injection-related local side effects in the treatment of diabetes mellitus: a methodological approach and possible solutions. consensus statement of AMD-OSDI Study Group on Injection Technique*. Diabetic Complications 2016. www.smgebooks.com. Creative Commons Attribution 4.0. www.smgebooks.com/diabetic-complications/chapters/DC-16-04.pd.

14 Seyoum B, Abdulkadir J. *Systematic inspection of insulin injection sites for local complications related to incorrect injection technique*. Trop Dr 1996;26:159-61.

15 Gentile S, Agrusta M, Guarino G, et al. *Metabolic consequence of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes*. Acta Diabetol 2011;48:121-5.

16 *Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2016*. www.standarditaliani.it.

17 Strollo F, Guarino G, Armentano A, et al. *On behalf of AMD-OSDI Italian Study Group on Injection Techniques. Unexplained hypoglycaemia and large glycaemic variability: skin lipohypertrophy as a predictive sign*. Diabetes Res Open J 2016;2:24-32.

4. TECNICHE INIETTIVE, DISPOSITIVI, ESECUZIONE DELL'INIEZIONE E INSULINE CONCENTRATE: QUALE IMPATTO SUI RISULTATI CLINICI E SULL'ADERENZA ALLA TERAPIA

Sandro Gentile[1], Giampiero Marino[1], Felice Strollo[2]
[1] Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; [2] Centro per la Terapia Multidisciplinare del Diabete, San Raffaele Termini, Roma

Premessa

La terapia insulinica, insieme a salutari norme di vita, rappresenta l'unica terapia possibile per il diabete mellito tipo 1 (T1DM) e il trattamento più "fisiologico" del diabete tipo 2 (T2DM), specie in fase tardiva o di *secondary failure* agli ipoglicemizzanti orali.

Perché l'insulina svolga efficacemente il suo ruolo, rispettando la farmacocinetica e la farmacodinamica, sono necessari schemi terapeutici adeguati alle molteplici esigenze delle varie tipologie di pazienti, è indispensabile una corretta tecnica iniettiva ed è inoltre necessaria una completa adesione alla terapia da parte della persona diabetica.

Su ciascuno di questi punti esistono evidenze che indicherebbero problemi derivanti da fattori clinici, organizzativi e legati alle caratteristiche individuali dei diabetici, come livello di educazione, paure, pregiudizi, capacità di apprendimento delle tecniche iniettive e capacità d'uso degli strumenti per iniettare l'insulina. Negli ultimi anni sempre più la letteratura scientifica mette in correlazione le tecniche e i dispositivi iniettivi, l'esecuzione e il vissuto esperienziale dell'iniezione con le difficoltà ad aderire o mantenere aderenza alla terapia nel tempo e conseguentemente a ottenere i risultati clinici attesi.

Scopo di questo capitolo è raccogliere ed esaminare l'impatto che le differenti tecniche iniettive, i vari dispositivi e l'introduzione delle insuline concentrate possono svolgere nel migliorare la tecnica di esecuzione e l'esperienza soggettiva dell'iniezione e come questi aspetti possano influire sull'accuratezza nella somministrazione e sull'aderenza alla terapia. A completamento di tale disamina saranno illustrati anche i dati preliminari sugli effetti metabolici e sul gradimento di Lispro U-200 presentati al 21° Congresso Nazionale AMD.

Tecniche iniettive e dispositivi

È certo che, rispetto all'uso di siringhe e flaconi, lo sviluppo di penne rappresenti un indubbio miglioramento tecnologico che consente sia una maggiore *aderenza* del paziente e una più alta flessibilità [1 2], che una maggiore precisione, facilità d'uso, soddisfazione e una migliore qualità della vita [3 5]. La preferenza per le penne è stata verificata sia da pazienti ricoverati [6], che dal personale sanitario [7 8]. Al pari con questo orientamento è cresciuto l'uso nel mondo di dispositivi a penna per l'iniezione di insulina che dovreb-

be aver raggiunto complessivamente all'incirca il 60% dei diabetici insulino-trattati.
Le ragioni di tutto ciò sono intuitive e si configurano nel fatto che le penne sono più vantaggiose per i pazienti sia per quanto riguarda la gestione pratica (ad es. trasporto e utilizzo), che per l'accuratezza della dose; inoltre sembrano anche essere associate a una minore esperienza di dolore durante l'iniezione, a causa del minor calibro degli aghi che generalmente vengono utilizzati con esse rispetto all'ago della siringa [1].
Questo successo è stato raggiunto anche grazie ai progressi tecnologici non solo nella realizzazione di aghi sempre più corti e sottili, ma anche per la produzione di penne dalle caratteristiche sempre migliori. Proprio su questo ultimo punto vale la pena di richiamare una serie di considerazioni.
Gli elementi chiave per ottenere i migliori risultati clinici e guadagnare la massima aderenza degli utilizzatori sono rappresentati da:

1. accuratezza e ripetibilità della dose;
2. facilità di utilizzo;
3. preferenza dei pazienti.

È disponibile una ricca letteratura su questi tre aspetti, derivanti da specifici studi, disegnati come trials clinici, ed esistono esperienze in *real life* che descrivono in modo meno categorico quanto avviene di fatto.
Va anche precisato che la diffusione delle penne può essere considerata un ulteriore indicatore di preferenza da parte sia dei medici, che dei pazienti. Più specificamente, i dispositivi più utilizzati in Italia sono KwikPen® (KP), SoloStar® (SS) e FlexPen® (FP). Tutti e tre sono utilizzati sia per analoghi rapidi, che per analoghi basali. Inoltre KP è utilizzato, oltre che per la somministrazione dell'anaglogo Lispro, anche per le premiscelate e per la più recente Abasaglar®; SS è impiegata anche per Toujeo®. Un'ulteriore penna utilizzata per Degludec® è FlexTouch®, ma per ora viene impiegata da un minor numero di pazienti. Quella che in assoluto viene maggiormente utilizzata per numero di pazienti, per tipologia di preparazioni insuliniche e per "anzianità di servizio" è la KwikPen®. A questo maggior utilizzo concorre in modo assolutamente rilevante anche il fatto che, essendo utilizzata sia per gli analoghi rapidi, che per quelli basali, totalizza una frequenza di utilizzo complessivo molto alta e diffusa.
Diverse esperienze hanno evidenziato come le caratteristiche meccaniche delle penne e le specifiche degli aghi (lunghezza e calibro) possano condizionare l'accuratezza della dose [9 12] e la forza di iniezione [13 16] delle penne stesse, influenzando quindi anche la facilità di utilizzo e il comfort del paziente che pratica l'autosomministrazione dell'insulina [17 19]. Infine, sia diversi studi sperimentali, che dati di pratica clinica hanno suggerito come aspetti del design industriale che possono influenzare l'ergonomia della penna siano in grado di influire in maniera importante sulle dinamiche della forza di iniezione, che sono misure obiettive della fluidità dell'azione e della forza necessarie per praticare un'iniezione, e quindi anche sull'esperienza diretta del paziente nel momento in cui si somministra insulina, consentendo una migliore aderenza al trattamento [10 14 21 22].
Recentemente è stato ulteriormente oggetto di studio il confronto tra l'accuratezza della dose, la facilità di utilizzo e la preferenza da parte del paziente per le penne pre-riempite KwikPen®, SoloStar®, FlexPen® in 100 soggetti diabetici senza precedente esperienza d'uso di penne [23]. L'accuratezza della dose è stata valutata con iniezioni simulate attraverso un applicatore per le tre dosi specificate (10-15-20 U). Le penne pre-riempite sono state utilizzate con gli aghi raccomandati dalle case produttrici: BD Ultrafine* 31 G 5 mm per KP e SS, Novofine 32 G 6 mm per FP. Le penne erano settate per eseguire le iniezioni di insulina con tre diverse velocità di erogazione, 10 U/s, 15 U/s e 20 U/s. Le misurazioni sono state raccolte automaticamente dal sistema di misura semi-automatico.
Mediante sistemi di precisione sono state valutate la forza d'iniezione, la precisione e l'accuratezza di erogazione. Ogni paziente ha utilizzato ciascuna penna tre volte per ogni dose specifica per quella sequenza. La valutazione di gradimento dei pazienti è stata fatta mediante questionario a punteggio. Tutte le penne testate hanno mostrato un'erogazione della dose più bassa rispetto alla dose teorica programmata, e per tutte e tre l'accuratezza media era massima per la dose di insulina più alta rispetto alle dosi inferiori. KP e FP hanno rivelato un'accuratezza mediamente

elevata e simile tra loro per tutti i diversi dosaggi e significativamente più elevata rispetto alla penna SS. Circa la ripetibilità dell'errore della dose, KP e FP hanno mostrato valori simili e più bassi rispetto alla penna SS per qualsiasi dose testata.
L'analisi del questionario di gradimento ha fatto rilevare quanto segue: per l'end-point primario "facilità di spingere per iniettare la mia dose" una percentuale significativamente maggiore di individui ha indicato la penna KP rispetto alle altre due (71,2%; 95% IC = 66,7-77,6% – $p < 0,05$ *vs* FP e SS). Una maggioranza statisticamente significativa di pazienti, tra coloro che hanno chiaramente espresso una preferenza per uno dei tre *device*, preferisce la KP anche per i parametri secondari "facilità di impugnatura quando premo per iniettare" (68,5%; 95% IC = 62,6-73,5% – $p < 0,05$ *vs* FP e SS), "facilità di utilizzo quando sono in un luogo pubblico" (70,2%; 95% IC = 65,3-76,8% – $p < 0,05$ *vs* FP e SS), e "facilità di utilizzo complessiva" (73,3%; 95% IC = 68,9-79,4% – $p < 0,05$ *vs* FP e SS).
Dati sperimentali derivati da studi di ingegneria che comparano penne per insulina, con differenti combinazioni di quantità della dose, velocità della dose e tipo di aghi utilizzati, possono fornire un giudizio più completo e più oggettivo relativamente alle reali caratteristiche tecniche delle penne stesse.
Gli studi clinici che valutano i giudizi riportati dai pazienti relativamente all'esperienza di utilizzo del *device* possono evidenziarne le criticità d'uso e la preferenza. La combinazione di dati da questi due tipi di esperienze, dando un quadro più completo, può essere di supporto al medico nella scelta del *device* ottimale per rispondere alle esigenze di uno specifico paziente.
Sebbene tutte le penne, come da standard produttivi, presentino una certificazione ISO per quanto riguarda accuratezza e ripetibilità della dose, lo studio di comparazione di Tenore [23] ha evidenziato differenze significative tra i vari *device* con KwikPen e FlexPen®, che sono risultate simili per quanto riguarda questi due parametri ma superiori per entrambi rispetto a SoloStar®.
Oltre ai dati ingegneristici, lo studio di comparazione di Tenore [23] riporta anche i risultati della valutazione delle penne da parte dei pazienti in accordo a diverse voci di facilità di utilizzo, contenute nel questionario.
Una maggioranza statisticamente significativa di pazienti ha preferito la KP rispetto alle altre per tutte le voci di facilità di utilizzo analizzate. Questa preferenza permane anche quando si considerino tutte queste voci in un unico indicatore composito che tiene conto dello score più alto per ogni singola voce.
Sebbene la valutazione della forza di iniezione non fosse lo scopo dello studio (e pertanto non siano state eseguite apposite misurazioni), possiamo ipotizzare che la risposta favorevole per KP, relativamente all'end-point primario "facilità di spingere per iniettare la mia dose", sia legata primariamente al fatto che KP è più morbida e richiede una forza di iniezione inferiore a FP [13].
Dall'analisi dei singoli item del questionario, sembra inoltre che KwikPen® possa meglio contribuire a un miglioramento della qualità della vita del paziente. Infatti è la penna che ha ottenuto il punteggio più alto per la voce "facilità di utilizzo quando sono in un luogo pubblico". Questa voce chiaramente esprime l'attitudine del paziente a condividere la propria condizione con le persone che incontra nella sua vita (anche a far presente la malattia in un luogo pubblico) e quindi poter fornire uno strumento che semplifica la gestione di uno dei momenti più cruciali di questa condivisione, ossia l'iniezione di insulina, può costituire un importante aiuto per migliorare la qualità della vita.
KP rimane la penna di scelta anche quando viene fatta la domanda diretta a quei pazienti che avevano chiaramente espresso una evidente preferenza per una penna rispetto alle altre due, sulla base delle loro risposte al questionario.
Questi risultati possono far concludere che KP è la penna preferita dalla maggioranza dei pazienti al loro primo approccio alle penne per insulina.
Pur con le limitazioni legate alla sua struttura di studio di simulazione, questa esperienza ha un importante punto di forza nella consistenza dei risultati rispetto a precedenti analisi che riportavano la preferenza dei pazienti per KwikPen® rispetto a FlexPen® e alla terapia tradizionale con siringhe; non sono disponibili invece precedenti comparazioni tra KP e SS. Uno studio di simulazione condotto da Ignaut et al. [13], attraverso iniezioni con differenti dosi di insulina in un applicatore, ha mostrato come una maggioranza statisticamente significativa di

pazienti preferiva KP (89%; 95% = IC 84-93%) rispetto a FP.
La KP veniva anche preferita rispetto all'iniezione con flacone e siringhe per quanto riguarda qualità e stile del *device*, discrezione e convenienza, uso in pubblico, facilità di apprendimento e utilizzo, affidabilità nell'erogazione della dose e grado di soddisfazione generale [22].
Il design e le performance di KP rispetto a FP sono stati valutati in uno studio ingegneristico di Benchmark [22] che analizzava la forza di spinta media e la variabilità della forza di spinta per due differenti dosaggi (30 U e 60 U) e due differenti velocità di iniezione (10 U/s e 6,6 U/s). KP ha mostrato valori staticamente più bassi rispetto a FP per quanto riguarda la forza richiesta per l'iniezione e la variabilità della forza stessa tra diverse iniezioni. Inoltre l'accuratezza della dose, sebbene in maniera non statisticamente significativa, è risultata più alta in un numero maggiore di soggetti che utilizzavano KP rispetto a quelli che utilizzavano FP.
Rispetto agli studi sopra-citati, questo studio aggiunge un elemento di originalità e di ulteriore valore a queste esperienze per il fatto che analizza dati ingegneristici e di preferenza del paziente per tutti e tre i tipi di penne pre-riempite.
Infine i risultati del questionario possono suggerire anche dei risvolti in termini di controllo metabolico. Varie esperienze hanno mostrato in passato come l'introduzione delle penne abbia incrementato l'aderenza terapeutica e questo si sia poi tradotto in un miglioramento del controllo metabolico rispetto alle siringhe. In particolare lo studio di Schwartz et al. [24] ha evidenziato che l'utilizzo di KwikPen® era associato a un miglioramento del controllo glicemico rispetto alle siringhe. I pazienti che hanno partecipato allo studio hanno evidenziato un elevato livello di preferenza per KP nelle voci legate alla facilità di utilizzo e accettazione, elementi che sono alla base dell'aderenza terapeutica e quindi è possibile ipotizzare che KP possa avere dei vantaggi anche in termini di controllo metabolico.
Questo studio ha delle limitazioni intrinseche alla sua natura e comuni a questo tipo di esperienze. Infatti, la simulazione è cosa diversa dall'autoiniezione e, pur rappresentando un elemento di valutazione metodologicamente corretto, resta pur sempre una simulazione, anche se relativo alla scelta di dosaggi in un range che rispecchia in maniera più adeguata la realtà della terapia insulinica in Italia e quindi di maggior interesse per la pratica clinica.

Esecuzione dell'iniezione e insuline concentrate

L'uso corretto dei dispositivi iniettivi *device* rimane un problema aperto in quanto malgrado il passaggio alle penne abbia portato sicuramente un grandissimo vantaggio nella gestione, accuratezza e adesione alla terapia, sussistono alcune problematiche nell'esecuzione dell'iniezione, che diventano ancor più rilevanti nei pazienti in regime Basal-Bolus e Basal-plus, laddove il numero di iniezioni si fa considerevole.
Le insuline concentrate, introdotte solo recentemente sul mercato Italiano, potrebbero contribuire a rendere più semplice l'esecuzione dell'iniezione e, di conseguenza, potrebbero influire positivamente sull'accuratezza dell'esecuzione e sul miglioramento dell'esperienza dell'iniezione, favorendo l'aderenza al trattamento, e di riflesso influire positivamente sul controllo metabolico.
Un nostro studio, presentato al XXI Congresso nazionale AMD, ha proposto come scopo quello di stabilire se il passaggio da insulina U100 a una concentrata U200 possa portare benefici in termini di gradimento del paziente, di semplicità nell'esecuzione dell'iniezione e nell'aderenza alla terapia insulinica.

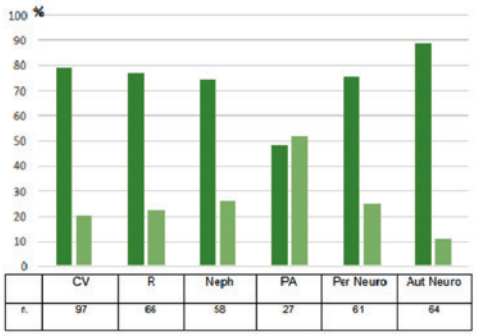
Esecuzione dell'iniezione, volume iniettato e lipoipertrofie

Tra le problematiche collegate a una non corretta esecuzione dell'iniezione, le lipoipertrofie sono tra quelle più conosciute. Esse sono aree di tessuto ispessite che possono crescere e svilupparsi nel tempo nello strato adiposo sottocutaneo dove viene iniettata ripetutamente l'insulina. Le lipoipertrofie causano un assorbimento imprevedibile dell'insulina e questo può dar luogo a uno scarso controllo quotidiano, a livelli glicemici più elevati e al bisogno di maggiori quantità di insulina [38].
Una serie di dati clinici e metanalitici definiscono il profilo del diabetico soggetto alle LH [25 28], come evidenziato dall'analisi multivariata riportata di seguito, tratta da nostri dati recenti [29]. I dati presentati in Tabella I e riferiti a una nostra

TABELLA I. Analisi multivariate dei fattori significativamente associati alla formazione di lipoipertofie nelle sedi di iniezione d'insulina.

	OR (95% IC)	p
Età (anni)	0,91 (0,76-1,10)	0,338
Diabete tipo 1 (%)	0,84 (0,39-1,80)	0,656
HbA_{1c} (%)	2,00 (1,85-2,19)	< 0,001
Durata nota del diabete (anni)	1,07 (0,80-1,44)	0,627
Dose di insulina (IU/die)	2,88 (2,56-2,99)	< 0,001
Ipoglicemia/variabilità glicemica inspiegabile	4,85 (4,02-5,30)	< 0,0001
Complicanze del diabete	2,99 (2,34-3,51)	< 0,001
Condizioni di vita disagevoli	3,15 (2,89-3,58)	< 0,001
Stato civile	3,22 (2,97-3,69)	< 0,001
Lunghezza dell'ago (mm)	2,98 (2,56-2,25)	< 0,001
Gauge (G)	3,56 (2,60-3,78)	< 0,001
Riutilizzo dell'ago	3,78 (3,06-4,12)	< 0,01
Mancata rotazione dei siti di iniezione	4,22 (3,78-4,86)	< 0,01

FIGURA 1. Tassi di complicanze in soggetti con (barre verde scuro) o senza (barre verde chiaro). Il 57% ha più di una complicanza e il 32% più di due complicanze. Tutte le differenze erano statisticamente significative (p < 0,001), fatta eccezione per la PA. Hypos/GV (Hypos = ipoglicemia/GV = variabilità glicemica inspiegabile).



Complicanze: CV = cardio cerebrovascolare; R = retinopatia; Neph = nefropatia; PA = arteriopatia periferica; Per Neuro = neuropatia periferica; Aut Neuro = neuropatia autonomica.

recente esperienza [29] sottolineano come vi sia una significativa relazione tra elevate dosi di insulina e rischio di lipodistrofia.

Tra i fattori che si associano significativamente alla presenza di lipoipertrofie vanno tenuti ben presenti sia la lunghezza che lo spessore dell'ago, ma non va sottovalutata la dose totale di insulina, che poi si traduce in volume iniettato sottocute quotidianamente. Questo aspetto è di particolare interesse perché del tutto recentemente si è resa disponibile insulina Lispro U-200, che mantiene esattamente lo stesso profilo farmacocinetico della Lispro U-100, ma in un volume dimezzato [30]. È molto semplice valutare come un ipotetico soggetto che pratichi 30 unità/die di Lispro U-100 dimezzi, nel momento in cui passa all'utilizzo di Lispro U-200, il volume d'insulina iniettata sottocute giornalmente, realizzando un notevole vantaggio in termini di forza da esercitare sul pistone della penna al momento dell'iniezione e quindi di maneggevolezza e facilità d'uso. Tutti questi aspetti possono giocare un ruolo positivo nel migliorare l'esperienza del paziente durante l'iniezione (Figg. 2, 3).

FIGURA 2. Relazione tra lunghezza dell'ago e presenza di lipoipertofie; * p < 0,01.

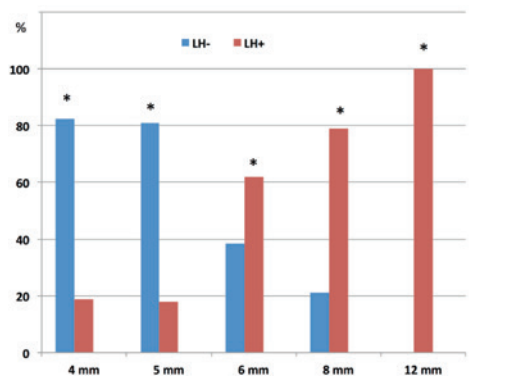


FIGURA 3. Relazione tra gauge dell'ago e presenza di lipoipertofie; * p < 0,01.

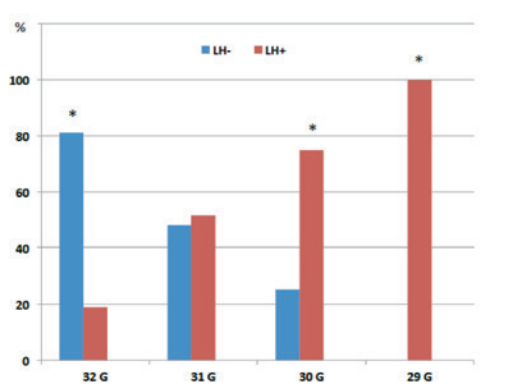
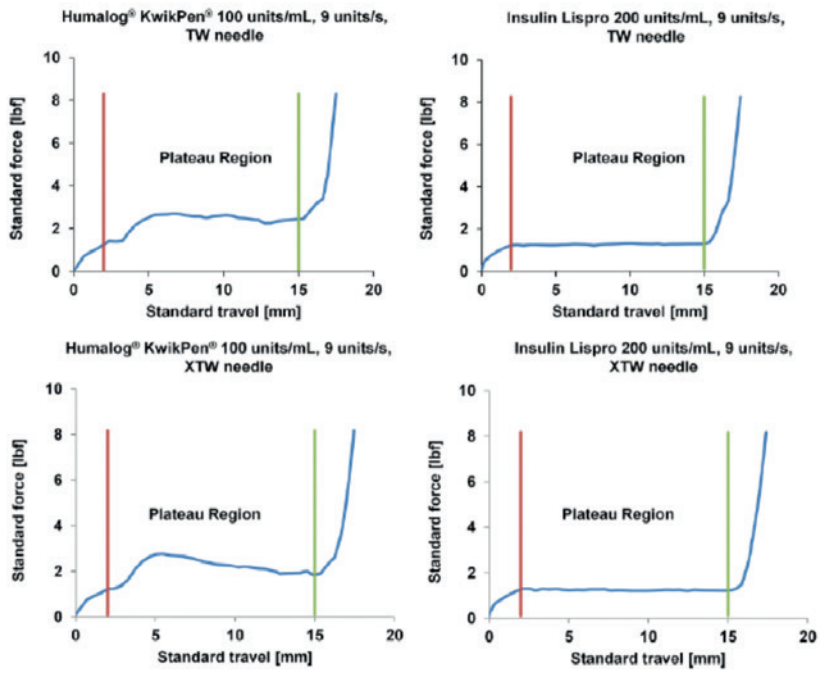


FIGURA 4. Confronto tra schemi rappresentativi della forza di scorrimento utilizzando Kwickpen© con dose di 30 di insulina iniettata a velocità di 9 UI/secondo mediante ago con tecnologia *ThinWall* (TW) ed *Extra Thin Wall* (XTW). Vengono confrontate preparazioni insuliniche a concentrazione U-100 e U-200 (da Rees et al. 2015, mod.) [31].



Esperienza dell'iniezione

Nei pazienti l'esperienza dell'iniezione può influire in maniera più o meno positiva sulla tecnica dell'iniezione; un esempio è rappresentato dall'influenza che il dolore provato nel sito d'iniezione può avere sul tempo necessario a fare l'iniezione in maniera accurata e completa. Questi due aspetti, spesso non tenuti in considerazione, possono però influire sull'accettazione e sull'aderenza alla terapia. Infatti, come consigliato da tutte le case produttrici, alla fine dell'iniezione è necessario attendere alcuni secondi (da 5 a 10, in base al dispositivo e alla dose utilizzati) per evitare una perdita di unità di insulina. Il dolore nel sito di iniezione, la routine e la numerosità delle iniezioni che un paziente in terapia iniettiva intensiva esegue ogni giorno e per tutta la vita potrebbero indurre a terminare anticipatamente l'iniezione, con il rischio di iniettare un quantitativo inferiore di insulina rispetto a quanto prescritto, conducendo così un non adeguato controllo metabolico.
Ad oggi i dati relativi alla correlazione tra quantità di liquido iniettato e dolore nel sito di iniezione non sono disponibili, ma è possibile ipotizzarne una relazione. Il nostro studio [31] cerca di indagare la correlazione tra volume iniettato e dolore percepito.

Alterazioni muscolo-scheletriche e iniezioni

Un altro aspetto spesso dimenticato o non adeguatamente indagato al momento della prescrizione della terapia insulinica è costituito dalle alterazioni muscoloscheletriche che coinvolgono gli arti delle persone con diabete, in maniera nettamente superiore rispetto alle persone senza diabete. Infatti, il 66% dei pazienti con diabete tipo 1 dopo molti anni di malattia presenta una qualche forma di alterazione muscoloscheletrica alle mani [32] e i pazienti con T1DM e T2DM, in trattamento insulinico, mostrano risultati peggiori rispetto ai controlli non diabetici di pari età nei test di destrezza manuale JHFT (*Jebsen-Taylor hand-function test*) e MEP (*motoric performance series*) [33].
Nel diabete mellito, sia tipo 1 che 2, il coinvolgimento delle strutture articolari è molto più frequente di quanto osservato nella popolazione generale di pari età ed è correlato primariamente alla durata della malattia o al livello di controllo metabolico: 1) cheiroatropatia diabetica o *limited joint mobility* è presente nell'8-50% delle persone con diabete (0-26% persone senza diabete); 2) la tenosinovite del flessore può essere trovata nel 10-15% dei pazienti con diabete *vs* 1% dei soggetti non diabetici; 3) la sindrome del tunnel carpale è riportata nell'11-26% dei pazienti con diabete.
Se a questo si aggiunge anche il fattore età, le problematiche articolari rappresentano problema frequente, che può influire in maniera negativa sulla capacità di impugnare e spingere lo stantuffo con la forza necessaria.
Sarebbe quindi opportuno verificare le capacità articolari prima di prescrivere una terapia insulinica e scegliere il *device* più idoneo per le caratteristiche e le specifiche difficoltà del paziente.

Riassumendo, quindi, è possibile identificare alcune problematiche correlate alle tecniche iniettive e all'esecuzione dell'iniezione, oltre alle **lipodistrofie**, quali: 1) **problematiche articolari**; 2) **dolore nel sito d'iniezione; 3) accuratezza dell'iniezione** (correlata alla durata dell'iniezione), che potrebbero influire negativamente sull'aderenza, sul corretto controllo metabolico e sul livello di soddisfazione per la terapia e per il *device*.

Key message

- Oltre agli errori di tecnica iniettiva noti, vanno considerati aspetti nuovi che possono ridurre l'aderenza alla terapia, inducendo a praticare un'iniezione frettolosa e incompleta e, quindi, potenzialmente, un peggiore controllo metabolico:
  1. dolore nel sito di iniezione;
  2. cattiva gestione della penna per alterazioni muscolo-scheletriche articolari, frequenti nei diabetici (tipo 1 e 2);
  3. età avanzata, a causa delle alterazioni ossee e di destrezza manuale più frequenti in quest'età.

Forza della raccomandazione B, Livello di Evidenza 2

Risultati di uno studio sull'insulina concentrata Lispro U-200

Le insuline concentrate potrebbero influire positivamente sull'accuratezza dell'esecuzione e sul miglioramento dell'esperienza dell'iniezione, favorendo così l'aderenza al trattamento; conseguentemente potrebbero anche influire positivamente sul controllo metabolico.

Recentemente si è resa disponibile insulina Lispro U-200 che mantiene esattamente lo stesso profilo farmacocinetico di Lispro U-100 (Fig. 5), ma permette di offrire le stesse unità di insulina nella metà del volume di liquido.

È importante chiarire un concetto chiave relativamente alla farmacocinetica delle insuline concentrate e la bio-equivalenza, cioè che una formulazione concentrata non necessariamente è bio-equivalente alla formulazione a concentrazione inferiore.

Sul mercato recentemente sono state introdotte due formulazione concentrate: Lispro U-200 e Glargine U-300. Nel caso di Lispro U-200, trattandosi di una molecola con lo stesso profilo farmacocinetico di Lispro U-100 ma a diversa concentrazione, non deve essere modificata la dose nel passaggio dall'una all'altra formulazione, quindi bio-equivalenza corrisponde al concetto di dose-equivalenza [30].

La situazione è diversa invece nel caso di Glargine U-300 (Toujeo®) che, come riportato nella RCP dello stesso produttore, non è bioequivalente a Glargine 100 U/ml: "l'insulina Glargine 100 U/ml e Toujeo non sono bio-equivalenti e non sono direttamente intercambiabili".

L'RCP di Toujeo riporta:

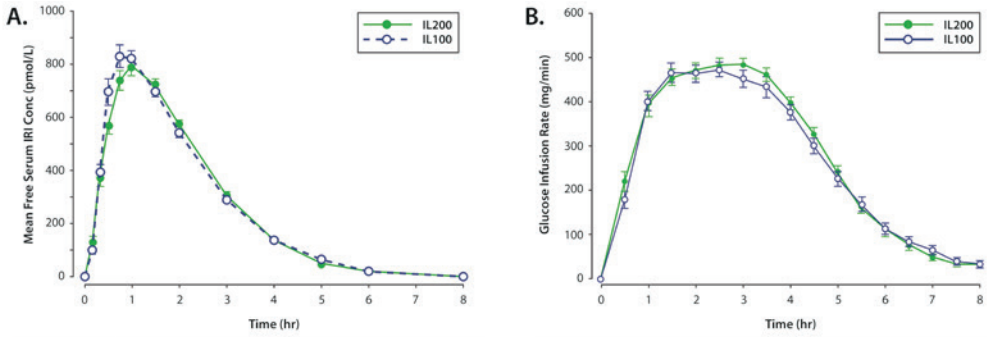
"Quando si passa da insulina Glargine 100 U/ml a Toujeo®, ciò può essere effettuato sulla base di unità per unità, ma una dose più alta di Toujeo® (approssimativamente 10-18%) potrebbe essere necessaria per raggiungere gli intervalli prefissati per i livelli di glicemia. Quando si passa da Toujeo® a insulina Glargine 100 U/ml, la dose dovrebbe essere ridotta (approssimativamente del 20%) per ridurre il rischio di ipoglicemia" [36].

Inoltre, sempre lo stesso produttore raccomanda di attuare controlli metabolici frequenti nel periodo del passaggio da un tipo di insulina all'altro e nelle prime settimane successive, raccomandazione invece non contemplata nella RCP del produttore di Lispro U-200.

Quindi, per usare un linguaggio meno tecnico e più adatto al clinico, nel caso di Glargine U-300 il concetto di bio-equivalenza non è sovrapponibile a quello di dose-equivalenza.

Un aspetto interessante da approfondire è quello dell'impatto che le insuline concentrate bioequivalenti, come Lispro U-200, potrebbero avere sull'aderenza e, quindi, sul controllo glicemico, attraverso il miglioramento dell'esecuzione e dell'esperienza d'iniezione del paziente con diabete.

FIGURA 5. Profilo farmacocinetico di Lispro U-200 e U-100, perfettamente sovrapponibili.



Data shown as arithmetic mean + - SE of concentrations at nominal sampling times.

Lines represent the overallLOESS smooth per treatment; symbols represent the LOESS smooth values (+ - SE) of glucose infusion rates at 30-minute intervals which were chosen for better graphic representation.

Dati preliminari sugli effetti metabolici e sul gradimento di Lispro U-200 di 148 diabeti tipo 2 ambulatoriali consecutivi sono stati presentati al 21° Congresso Nazionale AMD [35]; 47% M, età 60,2 ± 10%, HbA_{1c} 7,6 ± 1,1%, durata diabete 8 ± 6a, BMI 28,5 ± 3,5 kg/m^2, 47% con LH, che usavano aghi da 6-8 mm/31 G nel 44%, 5 mm/32 G nel 46%, 10% 4 mm/32 G, AR 30 ± 6 UI/die sono stati rieducati alla corretta tecnica iniettiva e all'uso di aghi 4 mm/32 G, attuando una costante rotazione dei siti e passando dall'uso di Lispro U-100 a Lispro U-200.
Sono stati rivalutati dopo 3 mesi, compilando un questionario di 8 domande sul gradimento (QG) del passaggio a U-200. A T3: abbiamo osservato riduzione di ipoglicemie gravi del 97% e lievi nell'86%; HbA_{1c} 7,3 ± 09%, ns; BMI -2% ns; VG 169 ± 34 T0 *vs* 140 ± 18 mg/dl a T3, $p < 0,01$; 46% dei pazienti ha ridotto la dose di U-200 del 5%, mentre nei restanti è rimasta invariata; non vi è stata variazione delle LH, visto il breve follow-up, ma risultano migliorati il compenso e ridotte le ipoglicemie sia in presenza che in assenza di LH.
Circa il Q, 15,5% usava altro *device*; 97% ha confermato il gradimento per il *device* U-200;

TABELLA II. Questionario sul grado di soddisfazione circa l'uso di KwikPen® e sul passaggio da Lispro U-100 a U-200. Il questionario è stato preventivamente validato su 20 soggetti.

QUESTIONARIO D&IU-200SQ (per U-200)

Device & Insulin U-200 Satisfaction Questionnaire (D&IU-200SQ)

Le domande qui di seguito riguardano la cura del diabete e in particolare la nuova penna e la nuova insulina U-200 più concentrata, ma con gli stessi effetti sulla glicemia di quella che usavi prima. Prego, rispondi a tutte le domande barrando il numero che più si avvicina al tuo pensiero o indicando SI o NO alle domande 2 e 8. GRAZIE!!

1. Quanto sei soddisfatto della nuova penna per Insulina U-200 che hai iniziato a usare?

molto soddisfatto 6 5 4 3 2 1 0 molto insoddisfatto

2. In precedenza usavi la stessa penna ma con insulina U-100? *(spunta la risposta esatta)* No |__| Sì |__|

3. Quanto sei soddisfatto della riduzione del volume di insulina che inietti con U-200?

molto soddisfatto 6 5 4 3 2 1 0 molto insoddisfatto

4. Quanto credi che la nuova insulina U-200 ti aiuti a migliorare le tue glicemie?

molto 6 5 4 3 2 1 0 per niente

5. Quanto sei d'accordo con la seguente affermazione: "Iniettare l'insulina in un volume dimezzato con U-200 provoca meno dolore/fastidio"

molto 6 5 4 3 2 1 0 per niente

6. Quanto sei d'accordo con la seguente affermazione: "Iniettare l'insulina U-200 richiede meno forza"?

molto 6 5 4 3 2 1 0 per niente

7. Il passaggio da insulina U-100 a U-200 ha reso necessario diminuire le dosi totali di rapida?

(spunta la risposta esatta) No |__| Sì |__|

8. Quanto sei d'accordo con la seguente affermazione: "L'uso della nuova penna e dell'insulina U-200 ha reso più facile fare l'iniezione di insulina"?

molto 6 5 4 3 2 1 0 per niente

TABELLA III. Risultati in % del questionario di gradimento Questionario D&IU-200SQ.

	Pazienti insulino-trattati n. 148								
Quesito n.	Punteggio al questionario (%)								
1	6	5	4	3	2	1	0	No	Sì
2	63	64	13	3	-	-	-		
3	-	-	-	-	-	-	-	15,9	84,1
4	64	28	17	4	-	-	-		
5	60	22	21	10	-	-	-		
6	78	31	6	-	-	-	-		
7	-	-	-	-	-	-	-	78,6	21,4
8	47	52	11	3	-	-	-		

il 97,4% è soddisfatto della riduzione di volume iniettato, per diminuzione del fastidio locale (92%), dolore locale (100%), forza da esercitare sul pistone della penna (100%) e ritiene che U-200 faciliti l'iniezione (97%); il 21,3% dichiara di aver ridotto la dose. Degni di nota sono due aspetti che potrebbero contribuire a migliorare l'aderenza: i) il 100% dei pazienti, seppure con intensità diversa, sostiene di provare minor dolore con un volume ridotto e ancora il 100% afferma che è necessaria minor forza per iniettare Lispro U-200 (Tabb. II, III).

Questi dati, seppur preliminari e su casistica ridotta, offrono un contributo favorevole per eliminare/ridurre le criticità che determinano minore aderenza alla terapia. Iniettare insulina con minor dolore ed esercitando minor forza certamente può favorire una maggiore aderenza, rendere più facile l'esecuzione dell'iniezione e migliorane l'accuratezza perché il paziente, anche con problematiche muscolo-scheletriche, riesce meglio a iniettare per intero la dose [34].

Anche la riduzione della dose iniettata è probabilmente frutto di un'iniezione più facile da eseguire e meno dolorosa, ancora una volta perché verosimilmente il paziente riesce a iniettare tutta la dose, senza tirar via precocemente la penna.

In conclusione, una serie di elementi possono contribuire al raggiungimento di un miglior controllo del diabete e di una miglior qualità di vita dei diabetici insulino-trattati.

Rischi derivanti da un utilizzo non corretto del *device*

Una pratica scorretta, purtroppo molto diffusa ma difficilmente quantificabile, è rappresentata dalla pessima abitudine di aspirare insulina contenuta in una penna con una siringa. A prescindere dal fatto che i produttori raccomandano di evitare questa manovra, perché evidentemente non vi è certezza della dose aspirata, vi è poi il rischio di creare bolle d'aria nel contenitore di insulina della penna e inoltre esiste il fondato rischio che, se quella penna viene utilizzata direttamente per iniettare insulina anche dopo che ne sia stata aspirata una parte con una siringa, la depressione provocata dall'aspirazione possa determinare una cospicua imprecisione della dose programmata mediante il cursore a vite della penna. Anche quando venga usato il pistone della penna per spingere l'insulina all'interno di una siringa, si compie un'azione scorretta sia per l'imprecisione della dose così selezionata, sia perché, se l'insulina trasferita dalla penna alla siringa proviene da una penna già usata per un paziente e quella inserita in siringa è destinata ad altro paziente, è molto probabile la trasmissione di uno dei 23 agenti infettivi trasmissibili da uomo a uomo, cosa per altro vietata dalla legge sulla sicurezza [37].

Fin qui abbiano ragionato pensando a insulina U-100 ma, nel caso in cui il trasferimento avvenisse da una penna con insulina U-200 a una una siringa tarata a 100 U/ml, verrebbe aspirata in siringa una dose doppia di insulina con un

evidente elevato rischio di ipoglicemia. Anche in questo caso tale manovra è vietata dalla legge e in aggiunta si configura un caso di imperizia, negligenza e imprudenza, con tutte le relative conseguenze medico-legali.

Conclusioni

Le tecniche e i dispositivi, il modo con cui si esegue l'iniezione e il vissuto esperienziale del paziente stesso hanno un ruolo importante nella aderenza alla terapia insulinica.
Il progresso scientifico e tecnologico mettono a disposizione *device* sempre più precisi, accurati e maneggevoli che possono aiutare il paziente ad avere un approccio con la terapia più semplice, gradevole e sicuro.
Infatti, il riscontro di minor dolore nel sito d'iniezione e della minor forza necessaria per eseguire l'iniezione, verificatisi con Lispro U-200, possono rendere più semplice e piacevole l'esperienza d'iniezione insulinica, migliorando l'aderenza del paziente e l'accuratezza dell'iniezione stessa, con possibili benefici anche sul controllo glicemico.

Key message

- Qualità di vita e aderenza alla terapia possono essere migliorate grazie alla tecnologia dei *device* e a nuove formulazioni insuliniche.
- Lispro U-200 è analogo rapido concentrato, che mantiene farmacocinetica e farmacodinamica invariate, ma volume di liquido dimezzato e potenziale riduzione di fastidio/dolore locali e utilizza un *device* affidabile e preciso.
  Il suo uso può migliorare:
  1. l'aderenza al trattamento
  2. l'accuratezza nella somministrazione.

  Il suo uso può ridurre:
  1. i costi per effetti collaterali acuti come le ipoglicemie;
  2. le complicanze croniche (ad es. per un peggior compenso dovuto a bassa aderenza a dosi e numero di iniezioni/die).
- Nel paziente diabetico in terapia multiiniettiva a 4 iniezioni al giorno è inoltre importante considerare che per 365 iniezioni di basale all'anno ve ne sono almeno altre 1095 di analogo rapido, per cui la riduzione del volume iniettato rappresenta un cospicuo vantaggio per il rischio di lipoipertrofia, anche e soprattutto per il numero di iniezioni di analogo rapido.

Bibliografia

1. Lee WC, Balu S, Cobden D, et al. *Medication adherence and the associated health-economic impact among patients with type 2 diabetes mellitus converting to insulin pen therapy: an analysis of third-party managed care claims data*. Clin Ther 2006;28:1712-25; discussion 1710-1.
2. Summers KH, Szeinbach SL, Lenox SM. *Preference for insulin delivery systems among current insulin users and nonusers*. Clin Ther 2004;26:1498-505.
3. Bastian MD, Wolters NE, Bright DR. *Insulin pens vs vials and syringes: differences in clinical and economic outcomes*. Consult Pharm 2011;26:426-9.
4. Dang DK, Lee J. *Analysis of symposium articles on insulin pen devices and alternative insulin delivery methods*. J Diabetes Sci Technol 2010;4:558-61.
5. Siegmund T. *Analysis of patient satisfaction with a prefilled insulin injection device in patients with type 1 and type 2 diabetes*. J Diabetes Sci Technol 2011;5:1235-7.
6. Perfetti R. *Reusable and disposable insulin pens for the treatment of diabetes: understanding the global differences in user preference and an evaluation of inpatient insulin pen use*. Diabetes Technol Ther 2010;(Suppl 1):S79-85.
7. Davis EM, Bebee A, Crawford L, et al. *Nurse satisfaction using insulin pens in hospitalized patients*. Diabetes Educ 2009;35:799-809.
8. Veronesi G, Poerio CS, Braus A, et al. *Determinants of nurse satisfaction using insulin pen devices with safety needles: an exploratory factor analysis*. Clin Diab Endocrinol 2015;1:15.
9. Bohannon NJ. *Insulin delivery using pen devices. Simple-to-use tools may help young and old alike*. Postgrad Med 1999;106:57-8, 61-4, 68.
10. Toraishi K, Yuizono Y, Nakamura N, et al. *Force requirements and insulin delivery profiles of four injection devices*. Diabetes Technol Ther 2005;7:629-35.
11. Pfützner A, Reimer T, Hohberg C, et al. *Prefilled insulin device with reduced injection force: patient perception and accuracy*. Curr Med Res Opin 2008;24:2545-9.
12. Hänel H, Weise A, Sun W, et al. *Differences in the dose accuracy of insulin pens*. J Diabetes Sci Technol 2008;2:478-81.
13. Ignaut DA, Opincar M, Lenox S. *FlexPen and KwikPen prefilled insulin devices: a labora-*

tory evaluation of ergonomic and injection force characteristics. J Diabetes Sci Technol 2008;2:533-7.

14 Clarke A, Spollett G. *Dose accuracy and injection force dynamics of a novel disposable insulin pen*. Expert opin Drug Deliv 2007;4:165-74.

15 Rissler J, Jørgensen C, Rye Hansen M, et al. *Evaluation of the injection force dynamics of a modified prefilled insulin pen*. Expert Opin Pharmacother 2008;9:2217-22.

16 Asakura T, Seino H, Kageyama M, et al. *Evaluation of injection force of three insulin delivery pens*. Expert Opin Pharmacother 2009;10:1389-93.

17 Owens DR. *Study to compare the injection force required for the following insulin pen devices: Lilly disposable en, Novo FlexPen, and Solostar*. J Diabetes SCI Tech 2007;1:A134.

18 Korytkowski M, Bell D, Jacobsen C, et al.; 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;25:2836-48.

19 Molife C, Lee LJ, Shi L, et al. *Assessment of patient-reported outcomes of insulin pen devices versus conventional vial and syringe*. Diabetes Technol Ther 2009;11:529-38.

20 Ignaut DA, Schwartz SL, Sarwat S, et al. *Comparative device assessments: Humalog KwikPen compared with vial and syringe and FlexPen*. Diabetes Educ 2009;35:789-98.

21 Liepmann D. *Analysis: actuation force requirements for glucose pens*. Diabetes Technol Ther 2005;7:636-7.

22 Ignaut DA, Opincar MR, Clark PE, et al. *Engineering study comparing injection force and dose accuracy between two prefilled insulin injection pens*. Curr Med Res Opin 2009;25:2829-33.

23 Tenore GC. *Accuratezza della dose, facilità d'uso e preferenza del paziente: risultati di uno studio di simulazione che ha comparato tre penne preriempite con analoghi rapidi dell'insulina*. Beyond Glycemia 2016. http://www.beyondglycemia.com/la-rivista/articolo/accuratezza-della-dose-facilita-d-uso-e-preferenza-del-paziente-risultati-di-uno-studio-di-simulazione-che-ha-comparato-.aspx?sKey=gian%20carlo%20tenore.

24 Schwartz SL, Ignaut DA, Bodie JN. *Humalog(®) KwikPen™: an insulin-injecting pen designed for ease of use*. Expert Rev Med Devices 2010;7:735-43.

25 Strauss K, DeGols H, Hannet I, et al. *A pan-european epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes*. Practical Diabetes Int 2002;19:71-6.

26 Hofman PL, Derraik JG, Pinto TE, et al. *Defining the ideal injection techniques when using 5-mm needles in children and adults*. Diabetes Care 2010;33:1940-4.

27 Vaag A, Damgaard Pedersen K, Lauritzen M, et al. *Intramuscular versus subcutaneous injection of unmodified insulin; consequences for blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus*. Diabet Med 1990;7:335-42.

28 Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, et al. *Prevalence and incidence of hypoglycaemia in 532,542 people with type 2 diabetes on oral therapies and insulin: a systematic review and meta-analysis of population based studies*. PLoS One 2015;10:e0126427.

29 Strollo F, Guarino G, Armentano V, et al., on behalf of AMD-OSDI Italian Study Group on Injection Techniques. *Unexplained hypoglycaemia and large glycaemic variability: skin lipohypertrophy as a predictive sign*. Diabetes Res Open J 2016;2:24-32. http://dx.doi.org/10.17140/DROJ-2-126.

30 AIFA, Nota informativa importante su Humalog KwikPen (25/05/2016). http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-humalog-kwikpen-25052016.

31 Rees TM, Lennartz AH, Ignaut DA. *A comparison of glide force characteristics between 2 prefilled insulin lispro pens*. J Diabetes Sci Technol 2015;9:316-9.

32 Larkin ME, Barnie A, Braffett BH, et al. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Musculoskeletal complications in type 1 diabetes*. Diabetes Care 2014;37:1863-9.

33 Pfützner J, Hellhammer J, Musholt P, et al. *Evaluation of dexterity in insulin-treated patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus*. J Diabetes Sci Technol 2011;5:158-65.

34 Papanas N, Maltezos E. *The diabetic hand: a forgotten complication?* J Diabetes Complications 2010;24:154-62.

35 Fusco A, Colarusso S, Piscopo M, et al. *Contributo della riduzione di volume di insulina iniettata in diabetici tipo 2 insulino-trattati con e senza lipodistrofie (da Lispro U-100 a U-200): effetti metabolici e percezione dei pazienti*. Poster XXI Congresso Nazionale AMD, Napoli 2017.

36 AIFA, Riassunto delle caratteristiche del prodotto Toujeo® U-300/ml. http://www.siditalia.it/jdownloads/Schede_Farmaci/toujeo.pdf.

37 Sonoki K, Yoshinari M, Iwase M, et al. *Regurgitation of blood into insulin cartridges in the pen-like injectors*. Diabetes Care 2001;24:603-4.

38 Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, et al. *Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes*. Diabetes Metab 2013;39:445-53.

5. COSTI INDOTTI DALLE LIPODISTROFIE E PRINCIPI DI TRATTAMENTO

Sandro Gentile[1], Giuseppina Guarino[1], Giampiero Marino[1], Felice Strollo[2]
[1]*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli;* [2] *Centro per la Terapia Multidisciplinare del Diabete, San Raffaele Termini, Roma*

Costi

L'immagine emblematica pubblicata dal *New England Journal of Medicine* nel 2012 [1] di lipoipertrofia (LH) mostruosa di un diabetico tipo 1, che da 31 anni pervicacemente iniettava l'insulina sempre nella stessa sede (Fig. 1), rende molto efficacemente l'idea di quale danno tessutale possa essere provocato da carenze educative, ma non dà l'idea delle ricadute cliniche che ne derivano. Ci riferiamo all'ampia variabilità glicemica e alle ipoglicemie incontrollate che si associano a questa complicanza locale della terapia insulinica; in particolare, le ipoglicemie sono molto più frequenti in soggetti con LH (36%), che in soggetti senza (6%) [2] e viceversa il 92% dei pazienti con ipoglicemia imprevedibile e il 93% di quelli con ampia e incontrollabile variabilità glicemica hanno LH [2]. Le ipoglicemie, specie se severe, hanno un impatto non irrilevante sul profilo clinico, sociale, economico e dell'aderenza. Le ipoglicemie, oltre a creare una condizione fisica sgradevole, possono indurre morte aritmica improvvisa o danno cerebrale letale da deprivazione cerebrale di glucosio [3]. Ripetuti episodi ipoglicemici, specie severi, inducono un elevato rischio cardiovascolare [4], demenza [5 6] e un'elevata mortalità per tutte le cause [7].

FIGURA 1. Lipoipertrofie "mostruose" in un caso pubblicato sul N Eng J Med nel 2012 (mod.) [1].

L'ipoglicemia (HYPO) è anche un forte induttore di costi sia diretti che indiretti. Più in dettaglio, fino a un terzo delle persone con una lunga storia di diabete tipo 1 (T1DM) e un quinto di quelle con diabete tipo 2 (T2DM) trattate con insulina hanno uno o più episodi all'anno di ipoglicemia grave [8 9]. Ciò genera un elevato carico economico sia in termini diretti (> 3000 € per ogni accesso in emergenza in ospedale) che di costi indiretti (soprattutto per la perdita di giornate lavorative dei pazienti o dei propri parenti [10 11].

Inoltre, da un punto di vista sociale, diversi studi suggeriscono che HYPO può interferire pesantemente sulla qualità di vita (QoL) in termini di efficienza di guida, prestazioni lavorative, svago [12] e in tal modo influenzare negativamente l'umore e la percezione del proprio benessere [13 14].

Inoltre le HYPO sono di gran lunga i fattori più forti nell'ostacolare il buon controllo metabolico in pazienti insulino-trattati [15 16]. La paura dell'i-

poglicemia impatta pesantemente sull'aderenza alla terapia e induce comportamenti scorretti come salto dei pasti, salto/riduzione delle dosi di insulina [17]. Tutto ciò si riflette sul compenso glicemico che peggiora e sulla variabilità glicemica che diventa ampia e incontrollabile [18].
Da tutto questo deriva una forte associazione tra pazienti portatori di lipoipertrofia, cattivo controllo metabolico e più alta frequenza di complicanze micro e macro-vascolari [19].
È noto che la pratica di iniettare l'insulina in aree lipodistrifiche comporta la necessità di incrementare le dosi ed è stato stimato che, ad esempio, in Spagna questo solo fatto comporta una spesa aggiuntiva annua di 122 milioni di euro. Il rapporto Arno 2015 [20] e i dati ISTAT sullo stato di salute del Paese chiariscono molto bene la frequenza significativamente maggiore di ricoveri ospedalieri in emergenza o per complicanze croniche, di prestazioni mediche specialistiche e non, nei soggetti diabetici, specie se scompensati, il maggior ricorso a prestazioni di laboratorio e/o a esami strumentali per costi difficilmente calcolabili, ma certamente superiori da 2 a 4 volte rispetto a soggetti diabetici in buon controllo metabolico.

Key message

- La presenza di lipodistrofie cutanee nelle aree di iniezione dell'insulina rappresenta la documentata carenza educativa all'inizio della terapia insulinica e durante il successivo follow-up.
- Le ampie variazioni glicemiche e le gravi ipoglicemie inspiegabili sono la conseguenza di una cattiva tecnica iniettiva e sono legate alla presenza di lipodistrofie.
- I costi sanitari e sociali che derivano dai punti precedenti sono molto elevati per numero e durata di ricoveri da complicanze, per accessi in emergenza e per prestazioni sanitarie e farmaci e per perdita di giornate di lavoro dei pazienti e/o dei loro familiari.
- Le lipodistrofie sono evitabili mettendo in campo competenza e metodologia, senza impegno di risorse aggiuntive, ma ottimizzando quelle già esistenti.

Principi di trattamento

Lipoipertofie (LH)

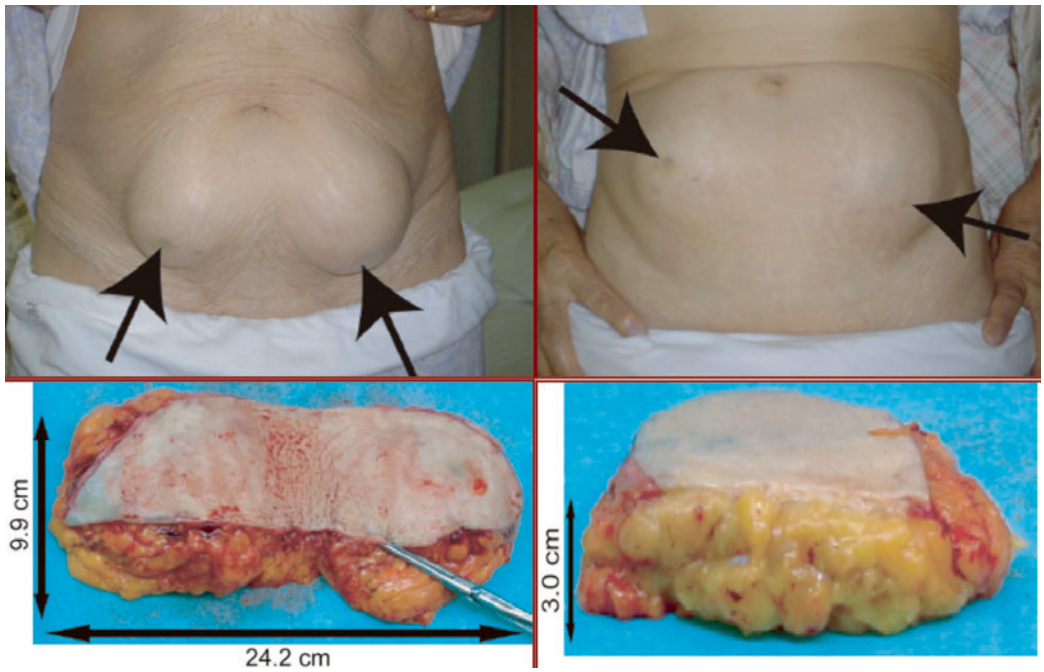
La migliore forma di trattamento delle LH è rappresentata dalla prevenzione, attraverso un'adeguata formazione dei pazienti insulino-trattati sia nel momento in cui iniziano l'insulina, sia periodicamente per la verifica delle conoscenze e abilità circa le tecniche iniettive, sia per il sistematico controllo delle sedi di iniezione.
Tuttavia, il riscontro frequente di LH indica chiaramente che l'attività educativa sulle tecniche iniettive è molto carente. Anche l'analisi del mercato di vendita italiano degli aghi da penna, in cui il 67% circa è rappresentato da aghi da 6-8 mm, è indicativo di una scarsa conoscenza dei principi di una corretta tecnica iniettiva da parte dei prescrittori, che invece prevedrebbe l'uso di aghi da 4 mm/32 G in tutti i diabetici insulino-trattati (Tab. I).

TABELLA I. Dati di vendita 2014 forniti da INS Health SPA (IMS) di Milano, in deroga all'art. 3 "Diritti" delle Condizioni Generali per la fornitura di ricerche di mercato e servizi correlate di IMS S.p.A e concessi da Becton Dickinson, Italia.

Aghi monouso per penna	%
4 mm	10,9
5 mm	17,2
6 mm	34,0
8 mm	36,7
12,7 mm	1,2

In letteratura sono descritti pochi e singoli casi di chirurgia per il trattamento delle LH come quello pubblicato nel 2005 da Fujikura et al. [22] (Fig. 2) o mediante liposuzione, descritta da Brun et al. nel 2007 [23].
Tuttavia, si tratta di casi isolati e non di una prassi consolidata. Infatti il trattamento di scelta è rappresentato da una corretta tecnica iniettiva che attui una costante rotazione di siti di iniezione, con aghi da 4 mm/32 G, utilizzati una sola volta e con insulina tenuta a temperatura ambiente per evitare crio-traumi, evitando di utilizzare le aree di cute interessate da LH, duroni e noduli.
Queste poche e semplici misure consentono di ottimizzate il controllo glicemico, riducendo si-

FIGURA 2. Voluminose lipoipertrofie addominali trattate chirurgicamente (da Fujikura et al. 2005, mod.) [22].



gnificativamente i livelli di glicata e il dosaggio di insulina e, soprattutto, eliminando i rischio di ipoglicemie inspiegabili e di un'ampia variabilità glicemica [2 24 25]. Anzi, va raccomandato ai pazienti di attuare per il primo periodo un autocontrollo più attento e frequente, quando si abbandoni la pratica di iniettare insulina in aree lipodistrofiche e si attui una corretta tecnica iniettiva, proprio per adattare la titolazione dell'insulina alle ridotte esigenze [2]. Anche questa riduzione del dosaggio insulinico, se considerata su ampia scala, rappresenta un notevole risparmio di risorse.

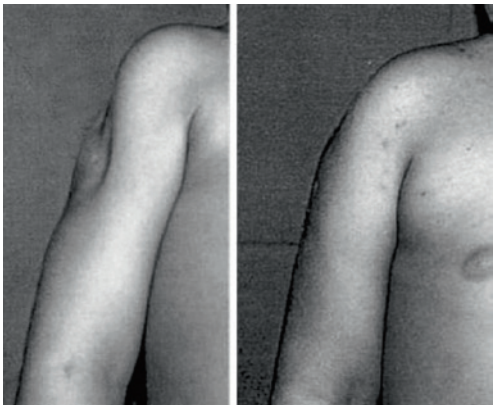
Data l'attuale, diffusa tendenza a consultare i siti web alla ricerca di rimedi contro gli inestetismi dovuti a LH, è possibile reperire numerosi siti che offrono rimedi di tipo dermocosmetico, liposuzione, chirurgia estetica, che in verità possono risultare inutili e possono presentare margini di rischio come per ogni pratica chirurgica, anche minima. Tutto questo non è necessario perché nell'arco di alcuni mesi le aree lipodistrofiche tendono a scomparire, se si evita accuratamente di iniettarvi insulina. Il tempo necessario per la loro regressione è in genere di 3-6 mesi, ma dipende essenzialmente dalle dimensioni delle LH e da un reale e persistente risparmio dalle punture, cosa che spesso i pazienti non riescono a fare perché l'iniezione su LH non è dolorosa (per denervazione da ripetuti microtraumi) ed è difficile perdere le cattive abitudini.

Lipoipotrofie

Anche se la frequenza di queste lesioni è decisamente inferiore alle LH, sono descritti in letteratura nuovi casi da analoghi moderni dell'insulina, specie in diabetici tipo 1 e frequentemente in utilizzatori di microinfusore (vedi capitolo II).

La letteratura offre una serie di possibilità terapeutiche – per la verità attuate in singoli casi e non su casistiche ampie –, che sono rappresentate dall'uso di miscele glucocorticoidi all'insulina, all'atto dell'iniezione [26 27], per la capacità di indurre differenziazione degli adipociti e per

FIGURA 3. Risoluzione chirurgica di ampia area lipoipotrofica in un adolescente diabetico tipo 1 (da Ramos e Farias, 2006, mod.) [26].



Key message

- Il trattamento delle lipodistrofie è basato sulla prevenzione:
  1. educazione dei pazienti a una corretta tecnica iniettiva;
  2. addestramento dei pazienti a riconoscere ed evitare le aree lopodistrofiche;
  3. controllo sistematico delle aree di iniezione da parte del personale sanitario;
  4. rieducazione e verifica periodica dei pazienti che presentino lipodistrofie;
  5. terapie diverse restano di scarso significato e solo in casi particolari si può ricorrere alla chirurgia.

le proprietà immuno-modulanti. Tuttavia questa pratica peggiora il compenso glicemico, rendendo le glicemie più alte e variabili e determina un più alto fabbisogno insulinico, per cui è stata abbandonata.
Un altro tentativo è stato fatto con l'uso di soluzioni al 4% di petrolato di cromolina, dimostratosi tuttavia solo parzialmente efficace sulle aree lipoiportofiche [28 29]. Ulteriori tentativi sono stati fatti con insulina jet o spray nasale, ma restano casi isolati e non seguiti da altri tentativi.
Infine è descritto un caso di chirurgia ricostruttiva di un'ampia lipoatrofia in un adolescente tipo 1 (Fig. 3) [30].
In sporadici casi estremi è stata tentata anche la somministrazione di insulina intraperitoneale con sistema *diaport*, ma questa pratica non è raccomandata su ampia scala.

Bibliografia

1. Landau S. *Images in clinical medicine. Insulin-induced lipohypertrophy*. N Engl J Med 2012;366:9.
2. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, et al. *Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes*. Diabetes Metab 2013;39:445-53.
3. Cryer PE. *The barrier of hypoglycemia in diabetes*. Diabetes 2008;57:316976.
4. Goto A, Arah OA, Goto M, et al. *Severe hypoglycemia and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis with bias analysis*. BMJ 2013;347:f4533.
5. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. *Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus*. JAMA 2009;301:1565-72.
6. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. *Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus*. JAMA Intern Med 2013;173:1300-6.
7. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, et al. *Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study*. Diabetes Care 2013;36:894-900.
8. Leiter LA, Yale J-F, Chiasson J-L, et al. *Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management*. Can J Diabetes 2005;29:186-92.
9. Amiel SA, Dixon T, Mann R, et al. *Hypoglycaemia in type 2 diabetes*. Diabet Med 2008;25: 245-54.
10. Leese GP, Wang J, Broomhall J, et al. *Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use*. Diabetes Care 2003;26:1176-80.
11. Willis WD, Diago-Cabezudo JI, Madec-Hily A, et al. *Medical resource use, disturbance of daily life and burden of hypoglycemia in insulin-treated patients with diabetes: results from a European online survey*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2013;13:123-30.
12. Graveling AJ, Frier BM. *Hypoglycaemia: an overview*. Prim Care Diabetes 2009;3:131-9.

13 Barendse S, Singh H, Frier BM, et al. *The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in type 2 diabetes: a narrative review*. Diabet Med 2012;29:293-302.

14 Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S, et al. *Clinical and socio-economic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:45-53.

15 Cryer PE. *The barrier of hypoglycemia in diabetes*. Diabetes 2008;57:3169-76.

16 Briscoe VJ, Davis SN. *Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and management*. Clin Diabetes 2006;24:115-21.

17 Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. *Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia*. Diabetes Care 2005;28:1245-9.

18 Barnett AH, Cradock S, Fisher M, et al. *Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes*. Int J Clin Pract 2010;64:1121-9.

19 Strollo F, Guarino G, Armentano V, et al. *On behalf of AMD-OSDI Italian Study Group on Injection Techniques. Unexplained hypoglycaemia and large glycaemic variability: skin lipohypertrophy as a predictive sign*. Diabetes Res Open J 2016;2:24-32.

20 *Rapporto Arno 2015*. https://www.cineca.it/it/content/rapporto-arno.

21 *Annuario Statistico Italiano 2014-ISTAT*. http://www.istat.it/it/files/2014/11/Asi-2014.pdf.

22 Fujikura J, Fujimoto M, Yasue S, et al. *Insulin-induced lipohypertrophy: report of case with histopathology*. Endocr J 2005;52:623-8.

23 Brun A, Comparin JP, Voulliaume D, et al. *Insulin-induced lipohypertrophy treated by liposuction*. Ann Chir Plast Esthet 2007;52:218-21.

24 Grassi G, Scuntero P, Trepiccioni R, et al. *Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control*. J Clin Transl Endocrinol 2014;1:145-50.

25 Frid AH, Kreugel G, Grassi G, et al. *New Insulin Delivery Recommendations*. Mayo Clin Proc 2016;91:1231-55.

26 Ramos AJS, Farias MA. *Human insulin-induced lipoatrophy: a successful treatment with glucocorticoid*. Diabetes Care 2006;29:926-7.

27 Swelheim HT, Westerlaken C, van Pinxteren-Nagler E, et al. *Lipoatrophy in a girl with type 1 diabetes mellitus: beneficial effect of treatment with a glucocorticoid added to an insulin analog*. Diabetes Care 2012;35:e2.

28 Phua EJ, Lopez X, Ramus J, et al. *Cromoyln Sodium for Insulin-Indueced lipoatrophy: Old Drug, New Use*. Diabetes Care 2013;36:e204-5.

29 Niinikoski H, Nanto-Salonen K, Ruusu P, et al. *Insuliinhoiden lapsille ainheuttama lipoatrofia*. Duodecim 2010;126:1328-32.

30 Lopez X, Castells M, Ricker A, et al. *Human insulin analog-induced lipoatrophy*. Diabetes Care 2008;31:442-4.

APPENDICE: I consigli del Farmacista

Come conservare l'insulina

Dottoressa, devo tenere l'insulina in frigo e prenderla ogni volta che faccio l'iniezione per poi rimettervela?

L'insulina va conservata in frigorifero a 4-8°C, ma quella di uso quotidiano, una volta presa dal frigo, va tenuta a temperatura ambiente, lontano da fonti di calore o dalla luce diretta del sole. Può tenerla a temperatura non superiore a 30°C e utilizzarla per 28 giorni.
Va assolutamente evitato di prendere e rimettere l'insulina dal frigo a ogni iniezione o, peggio ancora, va evitato di scaldarla quando viene prelevata dal frigo.

Perché non va iniettata l'insulina fredda?

Dottore, perché non si devono fare le iniezioni con insulina presa direttamente dal frigorifero?

Perché l'insulina fredda provoca dolore e bruciore nella pelle, il che indica una sofferenza dei tessuti in cui viene iniettata.

Tutto ciò provoca a sua volta un cattivo assorbimento dell'insulina.

Perché non va scaldata l'insulina se è fredda di frigorifero?

6. CONCLUSIONI

Sandro Gentile
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Poche azioni terapeutiche destinate al miglioramento del controllo glicemico delle persone diabetiche possono consentire di raggiungere obiettivi tanto eclatanti come la correzione degli errori fatti sistematicamente e per lungo tempo dai pazienti, all'atto dell'iniezione di insulina.
In verità questi errori sono frutto di una carente azione educativa, sia al momento di intraprendere il trattamento insulinico, sia di una mancata, regolare verifica della tecnica iniettiva seguita dal paziente lungo il follow-up di questa malattia cronica.
Basta che il team di cura si renda conto che al di là di prescrivere schemi insulinici corretti e di usare insuline moderne, è necessario che la farmacocinetica dell'insulina possa esprimersi in modo corrispondente a quanto teoricamente è atteso: in altre parole, è necessario insegnare ai pazienti che l'insulina va iniettata nel posto giusto, con l'ago giusto e in modo giusto.
Deve diventare routine la verifica sistematica delle sedi d'iniezione a ogni controllo ambulatoriale; deve entrare nella penna del medico la precisa prescrizione di lunghezza e spessore dell'ago; deve essere sistematicamente insegnato (e non solo spiegato frettolosamente) come fare correttamente l'iniezione d'insulina e come fare l'autopalpazione dei siti di iniezione per evitare aree ispessite, dure, anelastiche e ipertrofiche di pelle.
Deve essere condivisa un'azione educativa con i farmacisti su queste tematiche e devono entrare nelle commissioni delle gare che decidono le caratteristiche dei lotti da acquisire non solo esperti di taglio di spesa, ma anche persone competenti che conoscano il valore di queste conoscenze e le ricadute sulla salute e sul benessere dei cittadini che hanno incontrato nel loro destino il diabete e su come l'utilizzo di strumenti iniettivi adeguati consenta un enorme risparmio su costi diretti e indiretti.
È sempre una sorpresa per il paziente scoprire – magari dopo anni di errori non cercati e non corretti – che le sedi di iniezione sono varie e non solo e sempre le stesse ed è stupefacente l'effetto che ha sul miglioramento del compenso e sulla percezione di una qualità di vita decisamente migliore, con un solo, semplice cambiamento da un ago troppo lungo a uno corto o iniziando a ruotare le sedi di iniezione, evitando aree ispessite o lipodistrofiche.
Per realizzare tutto questo basta poco: una presa di coscienza di tutto il bagaglio di conoscenze sulle tecniche iniettive, troppo spesso dimenticate, da parte del team curante e la volontà di porre rimedio a una inadeguatezza professionale nata al momento in cui ogni singolo diabetico si trova di fronte una penna, un ago e la propria condizione per cui dovrà fare per tutta la vita anche quattro iniezioni al giorno, 1460 all'anno e non avrà nessuno accanto per aiutarlo se non, forse, la voce e il viso delle persone che gli hanno insegnato realmente come fare!
Per la prima volta, da quando esistono gli Standard di Cura AMD-SID, è stato inserito accanto alle altre raccomandazioni anche un paragrafo sulle corrette tecniche iniettive e questo è un fatto sintomatico di quanto le società scientifiche credano nell'importanza di questo tema e quanto vogliano che tutte le figure professionali impegnate nella cura del diabete ne facciano tesoro.
Il lavoro di due anni del Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI* sulle tecniche iniettive si conclude con questo volumetto che sintetizza tutte le conoscenze e i passi avanti fatti a beneficio del miglioramento delle cure e della qualità di vita delle persone diabetiche.

Nota: tutte le attività del Gruppo sono scaricabili dal sito AMD (www.aemmedi.it), sezione Gruppi intersocietari.

APPENDICE

Gruppo di Studio Inter-Societario AMD-OSDI

AMD ASSOCIAZIONE MEDICI DIABETOLOGI 1974

OSDI Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani

Terapia Insulinica

Corretta Tecnica Iniettiva

Raccomandazione iniziale per terapia iniettiva per insulina e altri farmaci iniettivi

1. L'insulina e i GLP1-RA vanno iniettati nel sottocute integro, evitando spazi intradermici e muscolari, cicatrici e zone lipodistrofiche.
2. Va attuata una costante rotazione delle aree di iniezione e in ogni area va attuata una ulteriore rotazione, distanziando le iniezioni di almeno 1 cm (un dito trasverso); ciascuna area iniettiva va riutilizzata non prima di 4 settimane.
3. Una volta terminata l'iniezione e prima di estrarre l'ago, il paziente deve contare lentamente almeno fino a 10 per evitare iniezioni incomplete. Per volumi più elevati è consigliato contare fino a 20

Livello di prova della raccomandazione III, forza C

TECNICA INIETTIVA PER L'INSULINA

Una corretta tecnica iniettiva rende l'assorbimento dell'insulina regolare e prevedibile, rispettandone la farmaco-cinetica

L'iniezione di insulina in aree lipodistrofiche provoca assorbimento imprevedibile, ipoglicemie inaspettate, variabilità glicemica inspiegabile e cattivo compenso glicemico

Fattori che influenzano una corretta tecnica iniettiva

1. **Scelta dell'Ago**
   - Preferire aghi corti da 4 mm
   - Evitare aghi più lunghi

2. **Perché Aghi corti**
   - Sono meno dolorosi, più efficaci e più sicuri

3. **Perhé Aghi sottili**
   - Sono meno dolorosi e meglio accetti ai pazienti

Livello di prova della raccomandazione III, forza C

Lo strato più superficiale della cute (epidermide + derma) è stabilmente spesso circa 2 mm, mentre il sottocutaneo varia in relazione a sesso, età, BMI, tipologia dell'individuo.

Nei soggetti magri lo spessore di cute e sottocute generalmente non supera i 6 mm, specie nelle cosce e nella regione deltoidea

L' ago da 4 mm:

1. non supera mai lo spessore di cute e sottocute in nessuna sede di iniezione e non penetra nel muscolo
2. non necessita della manovra del pizzicotto
3. è ugualmente utile nelle varie tipologie di soggetti

→ nel Normopeso / nell'Obeso / nel Sottopeso e nel Bambino

Solo in soggetti particolarmente magri o nei bambini molto piccoli può essere utile la manovra del pizzicotto

Livello di prova della raccomandazione III, forza C

Come manipolare l'insulina

Risospensione insulina premiscelata

1. Insuline NPH e Premiscelate (torbide) vanno agitate prima dell'uso fino ad ottenere una soluzione omogeneamente bianco-latte. *A2*
2. Il metodo EBM prevede il «rolling» orizzontale della cartuccia o della penna fra le mani per 10 volte e per 5 secondi, poi ribaltamento per 10 volte e per 10 secondi a temperatura ambiente. *A2*
3. Controllare visivamente che l'insulina sia sufficientemente mescolata dopo ogni ribaltamento, e ripetere la procedura se non appare uniformemente bianca e lattescente. *A2*
4. Evitare un'agitazione troppo vigorosa per non produrre bolle o schiuma, interferendo così con l'accuratezza delle dosi da prelevare.
5. Evitare di esporre l'insulina al calore diretto, luce o eccessiva agitazione. *A2*

Come conservare l'insulina

1. Conservare l'insulina non in uso, in frigorifero dove il congelamento è improbabile che si verifichi. *A2*
2. Dopo l'uso iniziale l'insulina *(penna, cartuccia o flacone)* deve essere conservata a temperatura ambiente (15-30° C) per un massimo di trenta giorni o secondo le indicazioni del Produttore, entro la data di scadenza. *A2*
3. Per le insuline pre-mix e per alcune insuline più recenti possono variare le istruzioni per la conservazione, per cui i pazienti dovrebbero controllare le raccomandazioni del Produttore. *A2*
4. Se la temperatura ambiente supera 30° C l'insulina già in uso deve essere conservata in frigorifero. *A2*
5. L'insulina tenuta a temperatura ambiente può essere riscaldata prima dell'uso facendola rotolare tra le mani. *A2*

12

Sedi di iniezione

ADULTI

- Addome entro i seguenti confini: 1 cm sopra sinfisi pubica, 1 cm al di sotto delle costole , 1 cm di distanza dall'ombelico e lateralmente sui fianchi
- parte laterale superiore delle cosce.
- parte laterale di glutei e fianchi
- Faccia posteriore del braccio

BAMBINI

- Tutto l'addome, tenendosi a due dita (dell'adulto) dall'ombelico.
- parte laterale superiore delle cosce.
- parte laterale glutei e fianchi
- Faccia posteriore del braccio

9

Sedi di iniezione

GRAVIDANZA

- Primo trimestre: le donne dovrebbero essere rassicurate che non è necessario alcun cambiamento nel sito di somministrazione o della tecnica. B2
- Secondo trimestre: possono essere usate le parti laterali dell'addome per iniettare l'insulina, rimanendo lontano dalla zona sovrastante il feto. B2
- Terzo trimestre: l'insulina può essere iniettata nell'addome, utilizzando la plica. Pazienti apprensive possono utilizzare la coscia, la parte superiore del braccio o parte laterale dell'addome. B2

PAZIENTI CON CSII

- Addome, evitando le prominenze ossee e l'ombelico
- parte laterale superiore delle cosce
- parte laterale glutei e fianchi
- faccia posteriore del braccio

10

Tipo di ago e Tecnica di iniezione negli adulti

1. L'ago da 4 mm è il più sicuro per gli adulti, indipendentemente da età, sesso e BMI. Se i pazienti utilizzano un ago >4 mm (o se si presume che la distanza tra superficie cutanea e muscolo sia inferiore alla lunghezza dell' ago) va utilizzata la manovra del pizzicotto per evitare iniezioni IM. Solo negli adulti molto magri (BMI ≤19) l'ago va inserito perpendicolarmente utilizzando la manovra del pizzicotto. *A1*
2. L'ago della siringa più corto attualmente disponibile è da 6 mm e se usato in adulti magri o normopeso deve essere utilizzata la manovra del pizzicotto. *A1*
3. L'ago 4 millimetri può essere utilizzato in modo sicuro ed efficace in tutti i pazienti obesi. Anche se il 4 mm è l'ago di scelta per questi pazienti, un ago da 5 mm è essere considerato altrettanto sicuro. *A1*
4. Le donne in gravidanza affette da diabete (di qualsiasi tipo) devono utilizzare un ago 4 millimetri. *B2*

Tipo di ago /cannula in pazienti con microinfusore

1. Per tutti i pazienti con CSII si dovrebbe considerare l'ago / cannula più corto a disposizione, per ridurre al minimo il rischio di infusione IM. I bambini e le persone molto magre possono avere bisogno di utilizzare la plica cutanea per evitare l'inserimento IM. *B2*
2. In pazienti con CSII deve essere considerato il diametro ago / cannula più piccolo per ridurre il dolore ed il fallimento dell'inserimento. *B2*
3. In pazienti con CSII che iniziano una gravidanza potrebbero rendersi necessarie modifiche del set d'infusione, del sito d'inserzione e della frequenza del cambio *B3*

Sito di iniezione

E' raccomandata la regolare rotazione delle sedi di iniezione dell'insulina

Per non iniettare l'insulina in noduli lipodistrofici il paziente deve guardare e palpare attentamente la pelle prima dell'iniezione

La sede di iniezione non va massaggiata nè prima nè dopo la puntura, per non aumenta la velocità di assorbimento dell'insulina

Non riutilizzare lo stesso ago già usato (*maggiore dolore e rischio di lipodistrofia*)

1. L'iniezione ripetuta nello stesso punto e con lo stesso ago è causa di lipodistrofia e di conseguente alterazione della cinetica di assorbimento dell'insulina
2. I noduli lipodistrofici sono aree fibrotiche che rendono la cessione dell'insulina in circolo imprevedibile, causando ipoglicemie imprevedibili e variabilità glcemica inspiegabile
3. Non è necessario nessun trattamento farmacologico o di chirurgia estetica per eliminare noduli lipodistrofici di media grandezza: basta evitare di iniettarvi l'insulina

Livello di prova della raccomandazione III, forza C

Tipo di ago e Tecnica di iniezione nei bambini

1. L'ago da 4 mm è considerato il più sicuro per adulti e bambini, indipendentemente da età, sesso e BMI. Inserito perpendicolarmente ha lunghezza sufficiente per raggiungere lo strato sottocutaneo, con un basso rischio di iniezione intramuscolare o intradermica. Solo nei bambini molto piccoli (< 6 anni) anche se inserito perpendicolarmente va sempre utilizzata la manovra del pizzicotto. *A1*
2. L'ago della siringa più corto attualmente disponibile è da 6 mm e se usato in bambini (> 6 anni) o adolescenti, deve sempre essere sempre utilizzata la manovra del pizzicotto. *A1*
3. La tecnica di angolare a 45° un ago da 6 mm è altrettanto sicura della manovra del pizzicotto in bambini di età >6 anni, perché la sua penetrazione non supera i 4 mm. *A1*
4. Aghi ≥ 5 millimetri dovrebbero sempre essere sostituiti con quelli da 4 mm e se ciò non fosse possibile si deve sempre utilizzare la manovra del pizzicotto *A1*

Dove va iniettata l'insulina?

1 su tutto l'addome tranne vicino all'ombelico

2 sulla faccia anteriore delle cosce

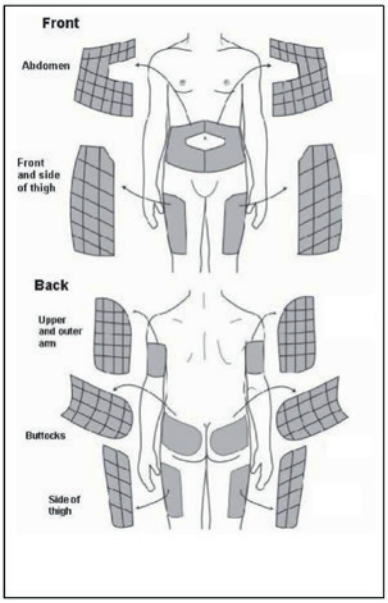
3 sulla faccia posteriore delle braccia

4 sui glutei

5 sulla faccia laterale delle cosce:

in ogni quadrante, utilizzare ogni centimetro quadrato una sola volta, fino a usarli tutti e poi ricominciare

ruotare costantemente, usando tutti i quadranti



Perché ruotare sempre le sedi d'iniezione?

Perché la mancata rotazione, insieme al ripetuto utilizzo dello stesso ago, all'uso di aghi lunghi e d'insulina fredda, favorisce la formazione di noduli sottopelle o sporgenti, le *lipoipertrofie* che, oltre a essere antiestetiche, provocano un alterato assorbimento dell'insulina con conseguenti livelli di glicemia inspiegabilmente variabili (da valori bassi a valori molto elevati) e spesso crisi di ipoglicemia improvvise e anche gravi.

7. CONSENSUS AMD-OSDI SULLE TECNICHE INIETTIVE NEL SOGGETTO DIABETICO

Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI sulle tecniche iniettive

In un volumetto dedicato alle corrette tecniche iniettive, alle principali complicanze prodotte dalle iniezioni d'insulina per errori o cattivo utilizzo degli strumenti di alta tecnologia oggi disponibili non poteva mancare la ristampa delle *Raccomandazioni* prodotte dal Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI sulle tecniche iniettive, oggi pubblicate anche in inglese su *Medical & Clinical Reviews* 2016 [1] e, per la prima volta, sugli Standard di cura AMD-SID 2016 [2].

Questo documento rappresenta una semplice guida per tutte le figure professionali che si fanno carico della cura del diabete. Senza conoscere, applicare e coinvolgere i pazienti in questo percorso di conoscenza si possono realizzare una serie di errori, con gravi ripercussioni sulla salute delle persone diabetiche e sulla loro qualità di vita, e si sperperano risorse allocabili altrimenti e in modo più appropriato.

Viceversa, applicando sistematicamente i principi contenuti in queste raccomandazioni, è stupefacente come con un impegno professionale minimo e praticamente senza impiego di risorse aggiuntive si possono raggiungere risultati clinici impensabili e brillanti.

Queste raccomandazioni, come le slide riprodotte in Appendice, sono anche liberamente scaricabili dal sito istituzionale AMD (www.aemmedi.it).

Mi corre l'obbligo di ringraziare sentitamente tutti i componenti del Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI che si sono avvicendati nel corso degli ultimi tre anni e che in parte compaiono nella pagina successiva, senza il cui contributo non sarebbe stato possibile produrre tante nuove conoscenze e realizzare le *Raccomandazioni sulle tecniche iniettive*, su cui si basa quanto raccolto in questo volumetto.

Attuali componenti del Gruppo di Studio

AMD

Stefano De Riu (Nocera Inferiore, SA)
Nicoletta De Rosa (Casoria, NA)
Giorgio Grassi (Torino)
Gabriella Garrapa (Fano, PU)
Laura Tonutti (Udine)
Amodio Botta (Avellino)
Felice Strollo (Roma)

OSDI

Katja Speese, presidente OSDI (Rovereto, TN)
Lia Cucco (Pescara)
Maria Tersa Branca (Lecce)

Sandro Gentile (Napoli), coordinatore del Gruppo di Studio

Consensus AMD-OSDI sulle tecniche iniettive nel soggetto diabetico

a cura del Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI sulle tecniche iniettive 2015

Coordinatore
Sandro Gentile (AMD)

Componenti
Lia Cucco (OSDI)
Nicoletta De Rosa (AMD)
Giorgio Grassi (AMD)
Carlo Lalli (AMD)
Giovanni Lo Grasso (OSDI)
Maria Teresa Marcone (AMD)
Maurizio Sudano (AMD)

Consulenti esterni
Luigi Gentile (AMD)
Annalisa Giancaterini (AMD)
Patrizio Tatti (AMD)
Laura Tonutti (AMD)

Referente CDN AMD
Vincenzo Armentano

Segreteria@aemmedi.it e www.osdi.it

Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI sulle tecniche iniettive 2015

Giorgio Grassi

Teresa Anna Maria Marcone

Maurizio Sudano

Carlo Lalli

Nicoletta De Rosa

Lia Cucco

Giovanni Lo Grasso

Patrizio Tatti

Luigi Gentile

Laura Tonutti

Annalisa Giancaterini

Vincenzo Armentano

Sandro Gentile

Perché un documento di consenso sulle tecniche iniettive

Dati ISTAT 2011 indicano che in Italia vi sono circa 3 milioni di persone diabetiche [1], a distribuzione regionale differente, maggiore nelle regioni del Sud, e con prevalenza di diabete tipo 1 di 5,1%. 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 analoghi rapidi e basali, così come di schemi terapeutici più moderni [3]. A onta di questo progresso e di un generale miglioramento della qualità delle cure, i dati degli annali AMD 2012 [3] mostrano come solo il 22,2% dei diabetici tipo 1 e il 43,8% dei diabetici tipo 2 raggiungano valori di HbA_{1c} al di sotto del 7% e, viceversa, come diabetici tipo 2 con valori superiori al 9% siano il 25,7%.

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 nel percorso di cura. Pertanto, uno degli obiettivi del team curante deve essere quello di garantire il conseguimento di conoscenze e abilità che guidino nel corretto utilizzo dei farmaci ipoglicemizzanti iniettivi, 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.

Per poter garantire tutto ciò si è reso necessario raccogliere tutte le evidenze scientifiche disponibili su questa tematica e organizzarle secondo criteri gerarchici; occupa un ruolo fondamentale un'azione educativa strutturata, finalizzata all'acquisizione da parte della persona con diabete delle conoscenze e delle abilità necessarie all'autogestione consapevole della malattia [4].

Da queste esigenze nasce la realizzazione del documento di consenso sulle tecniche iniettive.

Bibliografia

1. *Il diabete in Italia anni 2000-2011*. Istat 2012. http://www.istat.it/it/archivio/71090.
2. *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.
3. Osservatorio ARNO Diabete. *Il profilo assistenziale della popolazione con diabete*. Rapporto 2011, vol. XVII – Collana "Rapporti ARNO" Cineca – Dipartimento SISS – Sanità. file:///C:/Documents%20and%20Settings/Administrator/Documenti/Downloads/RapportoARNO2011.pdf.
4. *Raccomandazioni di trattamento assistenziale in campo diabetologico. Le position statement OSDI 2011/2012 Somministrazione di insulina: aspetti tecnici ed educativi*. http://www.osdi.it/Uploads/Raccomandazioni/Raccomandazioni_01.pdf.

Tecnica iniettiva

Raccomandazioni

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 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 invece comporta un assorbimento più rapido e il 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 rotazione delle sedi di iniezione su ampie superfici, il non riutilizzo dello stesso ago più volte, la tecnica del pizzicotto e l'angolazio-

ne dell'ago a 45° rispetto alla cute – se si utilizzano aghi di lunghezza superiore ai 4 mm, indipendentemente dalla sede – sono fattori essenziali per garantire un assorbimento ottimale dell'insulina ed evitare lesioni cutanee.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

5. 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 circa 2 cm all'interno di ciascun quadrante, al fine di evitare traumi ripetuti nella stessa sede.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

6. Gli analoghi rapidi dell'insulina possono essere iniettati in qualunque sito di iniezione, perché il loro assorbimento non è sito-dipendente. Invece l'insulina umana regolare va preferenzialmente iniettata nell'addome, perché in tale sede il suo assorbimento è più rapido e stabile.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

7. La mancata rotazione delle sedi di iniezione, il riutilizzo più volte dello stesso ago e l'uso di alcune preparazioni insuliniche può provocare la formazione di aree di lipodistrofia.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

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

9. Le iniezioni praticate con aghi più corti e più sottili causano minore dolore e disagio nei pazienti e ne garantiscono una migliore accettazione e aderenza alla terapia.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

10. L'iniezione con la penna e l'uso di aghi più corti e più sottili garantisce un assorbimento ottimale dell'insulina anche in soggetti magri e in bambini, è più facile da praticare e da insegnare, non necessita della tecnica del pizzicotto (o della plica), causa minore paura e dolore e garantisce una migliore accettazione e aderenza alla terapia.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

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

12. Nel passaggio dell'iniezione da una zona lipodistrofica a una zona sana le dosi di insulina vanno solitamente ridotte perché ne migliora l'assorbimento. La riduzione della dose insulinica varia da individuo a individuo e deve essere guidata da un'intensificazione dell'automonitoraggio glicemico.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

13. È necessaria un'adeguata azione educativa da parte del team curante per tutti i pazienti che iniziano la terapia iniettiva per la cura del diabete, ripetuta nel tempo.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

14. L'ispezione e la palpazione delle sedi di iniezione va effettuata sistematicamente in tutti i pazienti diabetici in terapia iniettiva e va sistematicamente rinforzata l'azione educativa sulla corretta tecnica iniettiva sia insegnando, sia verificando che i pazienti sappiano fare l'autopalpazione delle sedi di iniezione.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

Commento

Per garantire che l'azione dell'insulina iniettata in persone diabetiche rispetti i profili di farmacocinetica e farmacodinamica teorici, garantendo un effetto biologico prevedibile, è necessario che la tecnica di iniezione dell'insulina sia corretta [1 4], libera da errori che ne modifichino l'azione [5 6]. Poiché la terapia insulinica è un trattamento quotidiano, esiste il rischio che nel tempo la persona diabetica tenda a praticarla in modo disinvolto e spesso scorretto, contribuendo così ad aumentare la variabilità glicemica senza un adeguato supporto educativo [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 delle siringhe è maggiore di quella per le penne e nella scelta tra siringhe e penne i diabetici preferiscono la penna, sebbene sia stato dimostrato che, utilizzando una corretta tecnica iniettiva, l'efficacia e la sicurezza dei due sistemi iniettivi sono sovrapponibili, consentendo uguale 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; 2,41 nei glutei, tanto in soggetti magri che in bambini [9 11]. L'iniezione intramuscolare accidentale provoca frequentemente ipoglicemia [11 15]. Per tale motivo, anche iniettando a 90° senza pizzico, l'uso di un ago corto (4 mm) riduce il rischio di iniezione intramuscolare e non fa aumentare il riflusso dell'insulina [12 17]. L'uso di un ago da 4 mm è adatto per adulti, indipendentemente dal BMI [5], così come per bambini e adolescenti [13 14 19] (la tecnica del pizzico potrebbe essere necessaria in soggetti particolarmente magri) [18]. Nella transizione da un ago più lungo a 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, tipo di diabete, morfologia del singolo soggetto diabetico, e insieme alla pressione esercitata durante l'iniezione [3 6 9] determina un rischio di iniezione intramuscolare stimato 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 21 23].

La rotazione delle 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 6 mm – sono fattori essenziali per garantire un assorbimento ottimale dell'insulina ed evitare lesioni cutanee [6 10 17 24 25].

Con l'avvento degli analoghi dell'insulina si è ridotta la variabilità inter-personale o, nella stessa persona, l'assorbimento è più prevedibile e quindi di più facile gestione da parte del paziente [25]. Nonostante i progressi tecnologici che hanno reso disponibili gli analoghi dell'insulina, alcuni fattori di variabilità del suo assorbimento e della sua azione permangono tutt'ora: esercizio fisico, ormoni contro-regolatori, dose elevata di insulina, mancata attesa dei 10 secondi al termine dell'iniezione e prima di estrarre l'ago dalla pelle (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 influire sulla farmacocinetica dell'insulina è offerto da glargine [26], che basa la propria lunga durata d'azione sul fatto che precipita a pH7 nel tessuto sottocutaneo, mentre se iniettata nel muscolo viene assorbita più rapidamente, provocando inaspettati episodi ipoglicemici [25].

È stato dimostrato che l'assorbimento dell'insulina non varia in funzione della profondità raggiunta nel sottocute, per cui l'utilizzo di specifici siti di iniezione per tipologia di preparazione insulinica vale solo per le insuline umane [1 3]. In quest'ultimo caso, 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 circa 2 cm all'interno di ciascuna regione, al fine di evitare traumi ripetuti nella stessa sede. L'addome è il sito migliore per le iniezioni associate ai pasti [19].

La scelta del dispositivo per la somministrazione e la lunghezza dell'ago si rivelano quindi un fattore in grado di condizionare il corretto assorbimento dell'insulina. Sia nel caso della penna che in quello della siringa, il fattore che influenza notevolmente la corretta tecnica resta l'ago. Oggi nel nostro Paese non sono in commercio siringhe per la somministrazione dell'insulina con aghi di lunghezza inferiore agli 8 mm e il

loro utilizzo aumenta il rischio di iniezioni intramuscolari, se l'iniezione non viene praticata con la corretta tecnica del pizzico e con angolazione dell'ago posto a 45° rispetto alla cute. Per tale motivo, è da preferire l'utilizzo di penne con aghi corti (4 mm), per minimizzare il rischio di iniezione intramuscolare. Anche lo spessore (G) e l'affilatura dell'ago sono fattori importanti per l'accettazione e il gradimento dei pazienti [27 30]. L'ago da 4 mm × 32 G dà un equivalente controllo glicemico rispetto al 5 mm × 31 G e l'8 mm × 31 G mm, sia in pazienti obesi che in pazienti non obesi, ma è percepito come meno doloroso e viene meglio accettato dai pazienti [29 31 34].

Le iniezioni di insulina praticate con aghi per penna più corti e più sottili (4 mm e 32 G) e con multipla affilatura, in osservanza della norma UNI EN ISO 7864, causano minore dolore e disagio [34 37] e ne garantiscono una migliore accettazione e aderenza alla terapia. Infatti maggiore è il diametro esterno, maggiore è la resistenza dell'ago nel penetrare la cute e, viceversa, minore è il diametro esterno, minore è la sensazione di disagio avvertita dal paziente all'atto dell'iniezione.

Una delle più comuni complicanze nella terapia iniettiva con insulina è lo sviluppo di lipodistrofia cutanea, realizzabile anche con sistemi di infusione continua di insulina [38 40]. La sua esatta eziologia non è del tutto chiara, anche se vari fattori causali vengono citati, come traumi ripetuti da iniezioni fatte in zone molto circoscritte, riutilizzo dell'ago, vecchie insuline protaminate e umane e la stessa insulina ad alte dosi, quale fattore di crescita [17 41]. Il rischio di lipoipertrofia nelle persone diabetiche che riutilizzano lo stesso ago è del 31% maggiore rispetto a quelli che non lo riutilizzano [6].

Le lipodistrofie sono molto diffuse: Vardar e Kizilci [42] riferiscono una prevalenza del 48,8% in 215 pazienti turchi in terapia insulinica da almeno 2 anni; per Hauner et al. [43] la prevalenza è del 28,7% (in 233 pazienti con DMT1 tedeschi). Più recentemente Blanco et al. [6] hanno documentato che il 64,4% dei pazienti indagati presentavano lipodistrofie, con una forte relazione con la scorretta rotazione dei siti. Inoltre il 39,1% dei pazienti con lipoipertofia mostravano inspiegabili ipoglicemie e il 49,1% avevano ampia variabilità glicemica. Diversi studi mostrano che l'assorbimento dell'insulina iniettata in aree lipodistrofiche può essere ritardato o diventare imprevedibile [44 47], rappresentando un potenziale fattore di peggioramento del compenso glicemico [47 55], laddove l'uso di aghi molto corti è preferito dai pazienti [30 32 33] ed esercita un'azione meno traumatica nel sito di iniezione [34 39].

Educazione

La terapia insulinica è un trattamento quotidiano e duraturo, per cui esiste il rischio che la persona diabetica – 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 e il cattivo 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 a errata tecnica iniettiva [6 35 37].

Il team curante deve favorire l'*empowerment* della persona diabetica, rendendola capace di prendere quotidianamente decisioni strettamente correlate con la terapia. In particolare, l'autosomministrazione dell'insulina richiede l'acquisizione delle abilità necessarie a garantire l'esecuzione dell'iniezione con tecnica corretta.

Il paziente deve comprendere sia la relazione esistente tra un'appropriata tecnica iniettiva e il buon controllo glicemico [56], sia le alterazioni di farmacocinetica dell'insulina che si realizzano in caso di tecnica iniettiva errata e 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 [18 27 49 51]. 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 tutte le persone diabetiche in terapia iniettiva [31 55 57 62], 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 rendere capace la persona diabetica di riconoscere le lipodistrofie stesse [58 64].

Va insegnato alla persona diabetica che la frequenza dell'autocontrollo glicemico va intensificata quando si passi dall'uso di aghi più lunghi ad aghi più corti e quando si inizi a utilizzare aree di pelle sana rispetto al precedente utilizzo di aree lipodistrofiche [3 6 47 48].

L'azione educativa non deve essere limitata all'inizio della terapia ma costante, con rinforzi periodici per tutto il follow-up successivo [63].

Bibliografia

1. Thow J, Home P. *Insulin injection technique*. Br Med J 1990;301:3-4.
2. *Diabetes Care in the UK. The First UK Injection Technique Recommendations*, 2nd Edition 2002. www.trend-uk.org/.
3. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, et al. *New injection recommendations for patients with diabetes*. Diabetes Metab 2010;36:S3-18.
4. De Coninck C, Frid A, Gaspar R, et al. *Results and analysis of the 2008–2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey*. J Diabetes 2010;2:168-79.
5. Frid A, Linden B. *Where do lean diabetics inject their insulin? A study using computed tomography*. Br Med J 1986;292:1638.
6. Blanco M. Hernández MT, Strauss KW, et al. *Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes*. Diab Metab 2013;39:445-63.
7. Jørgensen JO, Flyvbjerg A, Jørgensen JT, et al. *NPH insulin administration by means of a pen injector*. Diabet Med 1988;5:574-6.
8. Korytkowski M, 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;25:2836-48.
9. Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, et al. *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;26:1519-30.
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 Med 1992;9:915-20.
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;13:525-33.
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 1998;15:965-71.
13. Tubiana-Rufi N, Belarbi N, Du Pasquier-Fediaevsky L, et al. *Short needles reduce the risk of intramuscular injections in children with type 1 diabetes*. Diabetes Care 1999;22:1621-5.
14. Polak M, Beregszaszi M, Belarbi N, et al. *Subcutaneous or intramuscular injections of insulin in children: are we injecting where we think we are?* Diabetes Care 1996;19:1434-36.
15. Vaag A, Handberg A, Lauritzen M, et al. *Variation in absorption of NPH insulin due to intramuscular injection*. Diabetes Care 1990;13:74-6.
16. Smith CP, Sargent MA, Wilson BPM, et al. *Subcutaneous or intramuscular insulin injections*. Arch Dis Childhood 1991;66:879-82.
17. Richardson T, Kerr D. *Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies*. Am J Clin Dermatol 2003;4:661-7.
18. American Diabetes Association Position Statements. *Insulin administration*. Diabetes Care 2004;27:S106-7. http://care.diabetesjournals.org/content/27/suppl_1/s15.full.pdf+html.
19. *Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults*. 2004 http://www.nice.org.uk/guidance/CG15.
20. Jamal R, Ross SA, Parkes JL, et al. *Role of injection technique in use of insulin pens: prospective evaluation of a 31-gauge, 8-mm insulin pen needle*. Endocr Pract 1999;5:245-50.
21. Hofman PL, Lawton SA, Peart JM, et al. *An angled insertion technique using 6-mm needles markedly reduces the risk of intramuscular injections in children and adolescents*. Diabet Med 2007;24:1400-5.
22. Strauss K, Hannet I, McGonigle J, et al. *Ultra-short (5 mm) insulin needles: trial results and clinical recommendations*. Pract Diabetes Int 1999;16:218-22.
23. Hofman PL, Derraik JG, Pinto TE, et al. *Defining the ideal injection techniques when using 5-mm needles in children and adults*. Diabetes Care 2010;33:1940-4.
24. Strauss K, De Gols H, Hannet I, et al. *A Pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes*. Pract Diab Int 2002;19:71-6.
25. Guerci B, Sauvanet JP. *Subcutaneous insulin: phar-*

macokinetic variability and glycemic variability. Diabetes Metab 2005;31:4S7-24.

26 Karges B, Boehm BO, Karges W. *Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine*. Diabet Med 2005;22:1444-5.

27 Hansen B, Matytsina I. *Insulin administration: selecting the appropriate needle and individualizing the injection technique*. Expert Opin Drug Deliv 2011;8:1395-406.

28 Kreugel G, Beijer HJM, Kerstens MN, et al. *Influence of needle size for subcutaneous insulin administration on metabolic control and patient acceptance*. Eur Diabetes Nurs 2007;4:51-5.

29 Hirsch GJ, Gibney MA, Albanese J, et al. *Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm x 32 G insulin pen needle in adults with diabetes*. Curr Med Res Op 2010;26:1531-41.

30 Schwartz S, Hassman D, Shelmet J, et al. *A multicenter, open-label, randomized, two-period crossover trial comparing glycemic control, satisfaction, and preference achieved with a 31 gauge x 6 mm needle versus a 29 gauge x 12.7 mm needle in obese patients with diabetes mellitus*. Clin Ther 2004;26:1663-78.

31 Birkebaek NH, Solvig J, Hansen B, et al. *A 4 mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic children and adults*. Diabetes Care 2008;31:e65.

32 McGrath PA. *Evaluating a child's pain*. J Pain Symptom Manage 1989;4:198-214.

33 Egekvist H, Bjerring P, Arendt-Nielsen L. *Pain and mechanical injury of human skin following needle insertions*. Eur J Pain 1999;3:41-9.

34 Aronson R. *The role of comfort and discomfort in insulin therapy*. Diabetes Technol Ther 2012;14:741-7.

35 Birkebaek NH, Solvig J, Hansen B, et al. *A 4 mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic children and adults*. Diabetes Care 2008;31:e65.

36 Kreugel G, Keers JC, Kerstens MN, et al. *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 2011;13:737-41.

37 Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, et al. *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;26:1519-30.

38 Radermecker RP, Piérard GE, Scheen AJ. *Lipodystrophy reactions to insulin: effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs*. Am J Clin Dermatol 2007;8:21-8.

39 Griffin ME, Feder A, Tamborlane WV. *Lipoatrophy associated with lispro insulin in insulin pump therapy: an old complication, a new cause?* Diabetes Care 2001;24:174.

40 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 2003;26:953-4.

41 Thow JC, Johnson AB, Marsden S, et al. *Morphology of palpably abnormal injection sites and effects on absorption of isophane (NPH) insulin*. Diabetic Med 1990;7:795.

42 Vardar B, Kizilci S. *Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors*. Diabetes Res Clin Pract 2007;77:231-6.

43 Hauner H, Stockamp B, Haastert B. *Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1996;104:106-10.

44 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 2010;9:225-31.

45 Johansson U, Amsberg S, Hannerz L, et al. *Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites*. Diabetes Care 2005;28:2025-7.

46 Young RJ, Hannan WJ, Frier BM, et al. *Diabetic lipohy-pertrophy delays insulin absorption*. Diabetes Care 1984;7:479-80.

47 Chowdhury TA, Escudier V. *Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy*. Br Med J 2003;327:383-4.

48 Wallymahmed ME, Littler P, Clegg C, et al. *Nodules of fibro-collagenous scar tissue induced by subcutaneous insulin injections: a cause of poor diabetic control*. Postgrad Med J 2004;80:732-3.

49 Robertson C. *Physiologic insulin replacement in type 2 diabetes: optimizing postprandial glucose control*. Diabetes Educ 2006;32:423-32.

50 Gentile S, Agrusta M, Guarino G, et al. *Metabolic consequences of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes*. Acta Diabetol 2011;48:121-5.

51 Heinemann L. *Insulin absorption from lipodystrophic areas: a (neglected) source of trouble for insulin therapy?* J Diabetes Sci Technol 2010;4:750-3.

52 Alemzadeh R, Loppnow C, Parton E, et al. *Glucose sensor evaluation of glycemic instability in pediatric type 1 diabetes mellitus*. Diabetes Technol Ther 2003;5:167-73.

53 De Meijer PHEM, Lutterman JA, van Lier HJJ, et al. *The variability of the absorption of subcutaneously injected insulin; effect of injection technique and relation with brittleness*. Diabetic Med 1990;7:499-505.

54 Overland J, Molyneaux L, Tewari S, et al. *Lipohypertrophy: does it matter in daily life? A study using a continuous glucose monitoring system*. Diab Obes Metab 2009;11:460-3.

55 Saez-de Ibarra L, Gallego F. *Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients; role of educational intervention*. Pract Diab Int 1998;15:9-11.

56 Robertson C. *Physiologic insulin replacement in type 2 diabetes: optimizing postprandial glucose control*. Diabetes Educ 2006;32:423-32.

57 *Diabetes UK. Diabetes Annual Care Review: checklist*. www.diebetes.org.uk/manage/annual.htm.

58 Hofman PL, Derraik JG, Pinto TE, et al. *Defining the ideal injection techniques when using 5-mm needles in children and adults*. Diabetes Care 2010;33:1940-4.

59 Seyoum B, Abdulkadir J. *Systematic inspection of insulin injection sites for local complications related to incorrect injection technique*. Trop Doct 1996;26:159-61.

60 Hauner H, Stockamp B, Haastert B. *Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1996;104:106-10.

61 Annersten M, Willman A. *Performing subcutaneous injections: a literature review*. Worldviews Evid Based Nurs 2005;2:122-30.

62 Partanen T, Rissanen A. *Insulin injection practices*. Pract Diabetes Int 2000;17:252-4.

63 Saez-de Ibarra, Gallego F. *Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients: role of educational intervention*. Pract Diab Int 1998;15:9-11.

64 Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff NP, et al. *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 2004;21:491-6.

Aggiornamento

Il 23 e il 24 ottobre del 2015 a Roma si è tenuto il congresso scientifico internazionale denominato FITTER (*Forum for Injection Technique and Therapy Expert Recommendations*) che ha visto la partecipazione di oltre 150 delegati da oltre 50 paesi e a cui ha contribuito anche il Gruppo AMD-OSDI sulle tecniche iniettive.
Lo scopo del meeting era quello di promuovere la divulgazione delle evidenze scientifiche sulla corretta gestione della terapia insulinica, intendendo non solo la corretta tecnica iniettiva per gli utilizzatori di penne, siringhe e microinfusore, ma anche l'aspetto della sicurezza dell'operatore sanitario in relazione al rischio di punture accidentali. Il tutto al fine di:

- migliorare la salute dei pazienti con diabete in terapia iniettiva, raggiungendo un buon controllo glicemico, riducendo l'incidenza delle lipoipertrofie e aumentando l'aderenza alla terapia;
- salvaguardare la salute degli operatori sanitari;
- ridurre la spesa sanitaria, riducendo il consumo di insulina e il rischio di complicanze.

Il risultato ultimo è stato la pubblicazione sulla rivista autorevole *Mayo Clinic Proceedings* di tre articoli con il nuovo Consensus [1-3].
Il nuovo documento suddivide l'argomento "somministrazione di insulina" in tre capitoli principali:

1. l'iniezione di insulina a domicilio: raccomandazioni per una efficace educazione terapeutica;
2. l'iniezione di insulina in ambiente protetto;
3. raccomandazioni per la scelta degli *infusion set* per la terapia con microinfusore.

Traendo spunto dall'evento FITTER, anche altri gruppi di esperti hanno contribuito recentemente a migliorare e diffondere le più aggiornate conoscenze e raccomandazioni sul tema delle tecniche iniettive [4-6], per cui possiamo affermare che a livello planetario si va sempre più diffondendo la consapevolezza dell'importanza di una corretta modalità di somministrazione dell'insulina.

Per ulteriore approfondimento consultare il sito: http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.06.010.

Bibliografia

1 Frid AH, Kreugel G, Grassi G, et al. *New insulin delivery recommendations*. Mayo Clin Proc 2016;91:1231-55.

2 Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, et al. *Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: population parameters and injection practices*. Mayo Clin Proc 2016;91:1212-23.

6 Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, et al. *Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: injecting complications and the role of the professional.* Mayo Clin Proc 2016;91:1224-30.

4 Kalra S, Mithal A, Sahay R, et al. *Indian Injection Technique Study: population characteristics and injection practices*. Diabetes Ther 2017; Mar 13. Epub 2017.

5 Kalra S, Mithal A, Sahay R, et al. *Indian Injection Technique Study: injecting complications, education, and the health care professional*. Diabetes Ther 2017; Mar 13. Epub 2017.

6 Strollo F, Gentile S. *Comment to the New Indian Injection Technique Recommendations in a general context as an opportunity to realize a critical appraisal on current guideline real life implementation.* Diabetes Ther 2017; In press.

Finito di stampare nel mese di Maggio 2017
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it