Il Giornale di AMD 2014;17:176-181

Consensus AMD-OSDI sulle Tecniche iniettive nel soggetto diabetico

A cura del Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI sulle Tecniche iniettive

segreteria@aemmedi.it - www.osdi.it

Parole chiave: Iniezioni di insulina, Diabete mellito, Raccomandazioni, Lipoipertrofia
Key words: Insulin injections, Diabetes mellitus, Recommendations, Lipohypertrophy

Il Giornale di AMD, 2014;17:176-181

Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI sulle Tecniche iniettive

Coordinatore
Sandro Gentile (AMD)

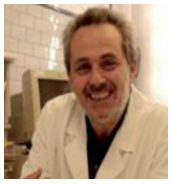
Consulenti esterni
Luigi Gentile (AMD)
Annalisa Giancaterini (AMD)
Patrizio Tatti (AMD)
Laura Tonutti (AMD)

Referente CDN AMD
Vincenzo Armentano

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

Lia Cucco

Nicoletta De Rosa


Giorgio Grassi

Carlo Lalli

Giovanni Lo Grasso

Teresa Anna Maria Marcone

Maurizio Sudano

Luigi Gentile

Annalisa Giancaterini

Patrizio Tatti

Laura Tonutti

Vincenzo Armentano

Sandro Gentile

Perché un documento di consenso sulle Tecniche iniettive

Dati ISTAT 2011 indicano che oggi 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 è 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[2]. Ad 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 dia-

Il Giornale di AMD 2014;17:176-181

betici tipo1 ed il 43,8% dei diabetici tipo 2 raggiungano valori di HbA1c 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 del percorso di cura. Pertanto, uno degli obiettivi del team curante deve essere quello di garantire il conseguimento di conoscenze ed abilità che guidino nel corretto utilizzo dei farmaci ipoglicemizzanti iniettivi, 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 ed organizzarle secondo criteri gerarchici in cui 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.

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'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. ***(Livello di 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 di prova I, Forza della raccomandazione A)***
6. Gli analoghi rapidi dell'insulina possono essere iniettati in qualunque sito di iniezione, perchè il loro assorbimento non è sito-dipendente. Invece l'insulina umana regolare va preferenzialmente iniettata sull'addome, perchè in tale sede il suo assorbimento è più rapido e stabile. ***(Livello di 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 ed 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 garantisceun 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 doloree garantisce una migliore accettazione ed 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 ed imprevedibile ed influenzando il compenso glicemico. ***(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)***
12. Nel passaggio dall'iniezione da una zona lipodistrofica ad una zona sana le dosi di insulina vanno solitamente ridotte perché ne migliora l'assorbimento. La riduzione della dose insulinica varia da individuo ad individuo e deve essere guidata da un'intensificazione dell'automonitoraggio glicemico. ***(Livello della prova II, Foza 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. ***(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 e sull'autopalpazione delle sedi di iniezione. ***(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)***

BIBLIOGRAFIA

1. Il Diabete in Italia Anni 2000-2011. Istat 2012 http://www.istat.it/it/archivio/71090.
2. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2011 Volume XVII - Collana "Rapporti ARNO" Cineca - Dipartimento SISS – Sanità. file:///C:/Documents%20and%20Settings/Administrator/Documenti/Downloads/RapportoARNO2011.pdf.
3. Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assisten-

za del Diabete in italia (2004-2011) Gli Annali AMD 2012. http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2012/Annali%202012.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.

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], evitando errori che ne modifichino l'azione[5,6]. Poiché la terapia insulinica è una trattamento quotidiano, esiste il rischio che la persona diabetica nel tempo 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 quello 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 siano 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 e 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 (4mm) riduce il rischio di iniezione intramuscolare e non fa aumentare il riflusso dell'insulina[12,17]. L'uso di un ago da 4mm 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 ad uno più corto potrebbero verificarsi variazioni dell'assorbimento dell'insulina per cui viene raccomandato di intensificare il monitoraggio glicemico[19,20].

Il sottocute ha uno spessore che varia sensibilmente in funzione di genere, sede corporea, indice di massa corporea, età, etnia, tipo di diabete, morfologia del singolo soggetto diabetico ed 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 rivela quindi un fattore in grado di condizionare il corretto assorbimento dell'insulina. Sia che si utilizzi la penna, che la 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 inferiori agli 8mm ed il loro utilizzo aumenta il rischio di iniezioni intramuscolari se non vengono praticate 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 (4mm) per minimizzare il rischio di iniezione intramuscolare. Anche lo spessore (G) e l'affilatura dell'ago sono fattori importanti per l'accettazione ed il gradimento dei pazienti[27-30]. L'ago da 4mm x 32G dà un equivalente controllo glicemico rispetto al 5 mm x 31G e l'8 mm x 31G mm, sia in pazienti obesi che in pazienti non obesi ma è percepito come meno doloroso e viene meglio accettato dei 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 triplice affilatura, in osservanza della norma UNI EN ISO 7864, cau-

sano minore dolore e disagio[34-37] e ne garantiscono una migliore accettazione ed 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 insulinica 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 chiamati in causa, 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 li 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[39,34].

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 ad errata tecnica iniettive[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'auto-somministrazione 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 ed il conseguente rischio che tali alterazioni facilitino l'insorgenza o accelerino l'evoluzione delle complicanze del diabete[5,6,9,10].

Tutti i pazienti che iniziano la terapia iniettiva per la cura del diabete devono essere adeguatamente istruiti sulle corrette tecniche iniettive[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 tutti 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 ad 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].

Un'appendice sulla terapia insulinica è presente come allegato in "Gli Algoritmi AMD online - La personalizzazione della terapia nel diabete tipo 2" consultabile sul sito AMD all'indirizzo: http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni/.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Thow J, Home P. Insulin injection technique. Br Med J 301: 3-4, 1990.
2. Diabetes Care in the UK. The First UK Injection Technique Recommendations, 2nd Edition 2002. www.trend-uk.org/
3. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G, Liersch J, et al. New injection recommendations for patients with diabetes. Diabetes Metab 36:S3–18, 2010.
4. De Coninck C, Frid A, Gaspar R, Hicks D, Hirsch L, Kreugel G, et al. Results and analysis of the 2008–2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. J Diabetes 2:168–79, 2010.
5. Frid A, Linden B. Where do lean diabetics inject their insulin? A study using computed tomography. Br Med J 292:1638, 1986.
6. Blanco M. Hernández M.T. Strauss K.W., Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. Diab Metab 39(5): 445-63, 2013.
7. Jørgensen JO, Flyvbjerg A, Jørgensen JT, Sørensen HH, Johansen BR, Christiansen JS. NPH insulin administration by means of a pen injector. Diabet Med 5(6):574-6, 1988.
8. Korytkowski M1, Bell D, Jacobsen C, Suwannasari R;

FlexPen Study Team. A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus. Clin Ther 25(11):2836-48, 2003.
9. Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, Hirsch LJ. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. Curr Med Res Opin 26(6):1519-30, 2010.
10. Thow JC, Coulthard A, Home PD. Insulin injection site tissue depths and localization of a simulated insulin bolus using a novel air contrast ultrasonographic technique in insulin treated diabetic subjects. Diabetic Medicine 9: 915-20, 1992.
11. Lo Presti D, Ingegnosi C, Strauss K. Skin and subcutaneous thikness at injecting sites in children with diabetes: ultrasound findings and recommendations for giving injection. Pediatr Diabetes 13(7):525-33, 2012.
12. Birkebaek NH, Johansen A, Solvig J. Cutis/subcutis thickness at insulin injections and localization of simulated insulin boluses in children with type 1 diabetes mellitus: need for individualization of injection technique? Diabet Med 15: 965–71, 1998.
13. Tubiana-Rufi N, Belarbi N, Du Pasquier-Fediaevsky L, Polak M, KakouB,Leridon L, Hassan M, Czernichow P. Short needles reduce the risk of intramuscular injections in children with type 1 diabetes. Diabetes Care 22:1621–5, 1999.
14. Polak M, Beregszaszi M, Belarbi N, Benali K, Hassan M, Czernichow P, Tubiana-Rufi N. Subcutaneous or intramuscular injections of insulin in children: are we injecting where we think we are? Diabetes Care 19:1434–36, 1996.
15. Vaag A, Handberg A, Lauritzen M, Henriksen JE, Pedersen KD, Beck-Nielsen H. Variation in absorption of NPH insulin due to intramuscular injection. Diabetes Care 13(1):74-6, 1990.
16. Smith CP, Sargent MA, Wilson BPM, Price DA. Subcutaneous or intramuscular insulin injections. Arch Dis Childhood 66: 879-82, 1991.
17. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. Am J Clin Dermatol 4:661–7, 2003.
18. American Diabetes Association Position Statements. Insulin administration. Diabetes Care 27: S106–7 2004. http://care.diabetesjournals.org/content/27/suppl_1/s15.full.pdf+html
19. 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, Pardo S, Ginsberg BH. Role of injection technique in use of insulin pens: prospective evaluation of a 31-gauge, 8-mm insulin pen needle. Endocr Pract 5(5):245-50, 1999.
21. Hofman PL, Lawton SA, Peart JM, Holt JA, Jefferies CA, Robinson E, Cutfield WS. An angled insertion technique using 6-mm needles markedly reduces the risk of intramuscular injections in children and adolescents. Diabet Med 24:1400–1405, 2007.
22. Strauss K, Hannet I, McGonigle J, ParkesJ, Ginsberg B, Jamal R, Frid A. Ultra-short (5 mm) insulin needles: trial results and clinical recommendations. Pract Diabetes Int 16:218–222, 1999.
23. Hofman PL, Derraik JG, Pinto TE, Tregurtha S, Faherty A, Peart JM, Drury PL, Robinson E, Tehranchi R, Donsmark M, Cutfield WS. Defining the ideal injection techniques when using 5-mm needles in children and adults. Diabetes Care 33(9):1940-4, 2010.
24. Strauss K, De Gols H, Hannet I, Partanen TM, Frid A. A Pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes. Pract Diab Int 19(3):71–6, 2002.
25. Guerci B, Sauvanet JP. Subcutaneous insulin: pharmacokinetic variability and glycemic variability. Diabetes Metab 31(4):4S7-4S24, 2005.
26. Karges B, Boehm BO, Karges W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. Diabet Med 22:1444–5, 2005.
27. Hansen B, Matytsina I. Insulin administration: selecting the appropriate needle and individualizing the injection technique. Expert Opin Drug Deliv 8 (10):1395-406, 2011.
28. Kreugel G, Beijer HJM, Kerstens MN, Maaten JC, Sluiter WJ, Boot BS. Influence of needle size for subcutaneous insulin administration on metabolic control and patient acceptance. European Diabetes Nursing 4(2): 51–55, 2007.
29. Hirsch GJ, Michael A. Gibney, Albanese J, Qu S, Kassler-Taub K, Klaff LJ, Bailey TS. Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm x 32G insulin pen needle in adults with diabetes. Current Medical Research & Opinion Vol. 26, No. 6, 1531–41, 2010.
30. Schwartz S, Hassman D, Shelmet J, Sievers R, Weinstein R, Liang J, Lyness W. A multicenter, open-label, randomized, two-period crossover trial comparing glycemic control, satisfaction, and preference achieved with a31 gauge x 6 mm needle versus a 29 gauge x 12.7 mm needle in obese patients with diabetes mellitus. Clin Ther 26(10):1663-78, 2004.
31. Birkebaek NH, Solvig J, Hansen B, JorgensenC, Smedegaard J, Christiansen JS. A 4-mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic children and adults. Diabetes Care 31:e65, 2008.
32. Mc Grath PA. Evaluating a child's pain. J Pain Symptom Manage 4:198– 214, 1989.
33. Egekvist H, Bjerring P, Arendt-Nielsen L. Pain and mechanical injury of human skin following needle insertions. Eur J Pain 3:41–49, 1999.
34. Aronson R. The role of comfort and discomfort in insulin therapy. Diabetes Technol Ther 14(8):741-7, 2012.
35. Birkebaek NH, Solvig J, Hansen B, Jorgensen C, Smedegaard J, Christiansen JS. A 4-mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic children and adults. Diabetes Care 31(9):e65, 2008.
36. Kreugel G, Keers JC, Kerstens MN, Wolffenbuttel BH. Randomized trial on the influence of the length of two insulin pen needles on glycemic control and patient preference in obese patients with diabetes. Diabetes Technol Ther 13(7):737-41, 2011.
37. Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, Hirsch LJ. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. Curr Med Res Opin 26(6):1519-30, 2010.
38. Radermecker RP, Piérard GE, Scheen AJ. Lipodystrophy reactions to insulin: effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs. Am J Clin Dermatol 8(1):21–8, 2007.
39. Griffin ME, Feder A, Tamborlane WV. Lipoatrophy associated with lispro insulin in insulin pump therapy: an old complication, a new cause? Diabetes Care 24(1):174, 2001.

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 26(3):953–4, 2003.
41. Thow JC, Johnson AB, Marsden S, Taylor R, Home PH. Morphology of palpably abnormal injection sites and effects on absorption of isophane (NPH) insulin. Diabetic Med 7:795, 1990.
42. Vardar B. Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. Diabetes Res Clin Pract 77:231-236, 2007.
43. Hauner H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. Exp Clin Endocrinol Diabetes 104:106–10, 1996.
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 9:225–31, 2010.
45. Johansson U, Amsberg S, Hannerz L, Wredling R, Adamson U, Arnqvist HJ, et al. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. Diabetes Care 28:2025–7, 2005.
46. Young RJ, Hannan WJ, Frier BM, Steel JM, Duncan LJ. Diabetic lipohy-pertrophy delays insulin absorption. Diabetes Care 7:479–80, 1984.
47. Chowdhury TA, Escudier V. Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. Br Med J 327:383–4, 2003.
48. Wallymahmed ME, Littler P, Clegg C, Haqqani MT, MacFarlane IA. Nodules of fibro-collagenous scar tissue induced by subcutaneous insulin injections: a cause of poor diabetic control. Postgrad Med J 80(950):732–3, 2004.
49. Robertson C. Physiologic insulin replacement in type 2 diabetes: optimizing postprandial glucose control. Diabetes Educ 32(3):423-32, 2006.
50. Gentile S, Agrusta M, Guarino G, Carbone L, Cavallaro V, Carucci I, Strollo F. Metabolic consequences of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes. Acta Diabetol 48(2):121-5, 2011.
51. Heinemann L. Insulin Absorption from Lipodystrophic Areas: A (Neglected) Source of Trouble for Insulin Therapy? J Diabetes Sci Technol 4(3):750-3, 2010.
52. Alemzadeh R, Loppnow C, Parton E, Kirby M. Glucose sensor evaluation of glycemic instability in pediatric type 1 diabetes mellitus. Diabetes TechnolTher 5(2):167–73, 2003.
53. De Meijer PHEM, Lutterman JA, van Lier HJJ, van'tLaar A. The variability of the absorption of subcutaneously injected insulin; effect of injection technique and relation with brittleness. Diabetic Med 7:499–505, 1990.
54. Overland J, Molyneaux L, Tewari S, Fatouros R, Melville P, Foote D, et al. Lipohypertrophy: does it matter in daily life? A study using a continuous glucose monitoring system. Diab Obes Metab 11:460–3, 2009.
55. Saez-de Ibarra L, Gallego F. Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients; role of educational intervention. Pract Diab Int 15:9–11, 1998.
56. Robertson C. Physiologic insulin replacement in type 2 diabetes: optimizing postprandial glucose control. Diabetes Educ 32(3):423-32, 2006.
57. Diabetes UK. Diabetes Annual Care Review: checklist. www.diebetes.org.uk/manage/annual.htm
58. Hofman PL, Derraik JG, Pinto TE, Tregurtha S, Faherty A, Peart JM, Drury PL, Robinson E, Tehranchi R, Donsmark M, Cutfield WS. Defining the ideal injection techniques when using 5-mm needles in children and adults. Diabetes Care 33(9):1940-4, 2010.
59. Seyoum B, Abdulkadir J. Systematic inspection of insulin injection sites for local complications related to incorrect injection technique. Trop Doct 26:159–61, 1996.
60. Hauner H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. Exp Clin Endocrinol Diabetes 104(2):106-10, 1996.
61. Annersten M, Willman A. Performing subcutaneous injections: a literature review. Worldviews Evid Based Nurs 2(3):122-30, 2005.
62. Partanen T, Rissanen A. Insulin injection practices. Pract Diabetes Int 17(8):252-4, 2000.
63. Saez-de Ibarra, Gallego F. Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients: role of educational intervention. PractDiabInt 15(1):9-11, 1998.
64. Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff NP, de Valk HW, Rutten GE. Long-term effects of self-management education for patients with Type 2 diabetes taking maximal oral hypoglycaemic therapy: a randomized trial in primary care. Diabet Med 21(5):491-6, 2004.