

POSSIBILI RISCHI NELLA SOMMINISTRAZIONE DI ASPART E DI ALTRI ANALOGHI RAPIDI DELL'INSULINA MEDIANTE SACCHE PER INFUSIONE ENDOVENOSA

Administration of Aspart and other rapid acting insulin analogues by means of infusional sets: potential pitfalls

Alessandra Braus¹, Carmine S. Poerio², Giulia Buonaiuto², Lara Perani¹, Lavinia Gilberti¹, Antonio C. Bossi²

¹U.O. Farmacia

²U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia; A.O. Treviglio (BG)

Keywords

Intravenous insulin
Rapid acting analogues
Insulin pens
Pen needles

Abstract

Background Human regular insulin, in 10 mL vials, is to be preferred because of its efficacy at lower costs when performing i.v. insulin infusion. However, in emergency, it may happen that only rapid acting analogues in pre-filled pen devices should be available.

Objectives We considered i.v. indications of rapid analogues, as well as their availability (vials, cartridges, and pre-filled pens). Aspart 10 mL vials are not on the market; 3 mL cartridges are to be used with their pen-injector; so we focused our attention on the best techniques to inject aspart from prefilled injectors into infusion sets, in order to verify easiness, correctness and dosage precision.

Materials and methods Syringes, safety syringes, and pen needles were tested during aspart injection from a pre-filled pen to several infusion sets. Photos were taken, and health professionals' comments were recorded.

Results and conclusion It was possible to penetrate elastomeric closure of infusion sets only with ≥ 8 mm needles, in order to properly inject aspart from pen devices, but aspart producer indicates the solely use of their own devoted pen needles, nowadays available at 8 mm maximum length. So, injections of aspart from prefilled pens to infusion sets using pen needles should be misleading; insulin transfer by syringe (or safety syringe) is the correct procedure. However, we underline that rapid acting insulin analogues were not conceived to perform i.v. insulin; human regular insulin remains the best choice.

Introduzione

In un paziente critico, nelle situazioni di grave iperglicemia o di instabilità metabolica, la terapia insulinica deve essere somministrata per via endovenosa continua secondo algoritmi predefiniti, condivisi con tutto il personale sanitario. Infatti, il paziente iperglicemico ricoverato in ospedale va incontro a esiti clinici peggiori [1], con costi gestionali più elevati rispetto al paziente normoglicemico [2]. La terapia insulinica endovenosa, con un assiduo monitoraggio dei valori glicemici, garantisce un migliore controllo con maggiore stabilità glicemica e riduzione del rischio di ipoglicemia. Il protocollo per infusione di insulina dovrebbe essere gestito da personale infermieristico esperto con la supervisione medica, venendo applicato per valori glicemici almeno superiori a 200 mg/dL e in caso di grave instabilità glicemica. Gli obiettivi glicemici nei pazienti in situazione critica, ricoverati in terapia intensiva, medica o chirurgica, sono considerati compresi fra 140-180 mg/dL, in funzione del rischio stimato di ipoglicemia (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B) secondo le recenti indicazioni delle società italiane di diabetologia AMD-SID [3]. Normalmente, nei protocolli che definiscono la gestione della somministrazione endovenosa di insulina vi è

Corrispondenza: Alessandra Braus, U.O. Farmacia, A.O. Treviglio, P.le Ospedale, 1 - 24047 Treviglio (BG). E-mail: alessandra_braus@ospedale.treviglio.bg.it

l'indicazione all'uso di insulina umana regolare; peraltro, negli ultimi anni, mediante ingegneria genetica condizionante la sostituzione di alcuni aminoacidi e/o la modificazione della loro sequenza nelle due catene dell'insulina, si sono ottenuti degli analoghi aventi le stesse proprietà biologiche dell'insulina umana, ma con caratteristiche farmacocinetiche diverse sfruttabili a fini terapeutici. Infatti, dopo somministrazione sottocutanea, gli analoghi rapidi a breve durata d'azione presentano una comparsa più rapida dell'effetto ipoglicemizzante e una durata d'azione più breve grazie alla minore tendenza a formare aggregati esamericici rispetto all'insulina umana regolare. Questo profilo riproduce meglio la fisiologica secrezione insulinica post-prandiale, rendendo tali analoghi rapidi, iniettati s.c., i farmaci "ideali" per la gestione ospedaliera dell'iperglicemia (sia "isolata", sia post-prandiale).

Attualmente esistono in commercio tre analoghi rapidi: insulina glulisina disponibile in flacone da 10 mL (Apidra®), in cartuccia per iniettore a penna (OptiPen Pro®) e in penna preriempita (Apidra Solostar®); insulina lispro disponibile in flacone da 10 mL (Humalog®), in cartuccia per iniettore a penna (HumaPen®) e penna preriempita (HumalogKwikpen®); insulina aspart disponibile in cartuccia per iniettore a penna (NovoPen®) e penna preriempita (NovoRapid Flexpen®). Tutti e tre questi analoghi sono equipotenti all'insulina regolare (identica azione a parità di unità) e sono inoltre molto simili per effetti farmacocinetici e farmacodinamici [4]. Esistono invece delle differenze in termini di possibili modalità di somministrazione per quanto concerne l'uso endovenoso e l'utilizzo dei *device*.

A tal proposito si riportano le indicazioni per uso endovenoso, come da scheda tecnica: Apidra®: deve essere usata ad una concentrazione di 1 U/mL di insulina glulisina in sistemi di infusione con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione con o senza 40 mmol/l di cloruro di potassio usando sacche per infusione di plastica coestrusa polyolefin/poliamide con una linea di infusione dedicata. L'insulina glulisina per uso endovenoso alla concentrazione di 1 U/mL è stabile a temperatura ambiente per 48 h. Dopo diluizione per uso endovenoso, la soluzione deve essere ispezionata visivamente per rilevare l'eventuale presenza di particelle in sospensione prima della somministrazione. Deve essere usata solo se la soluzione è limpida e incolore, non deve essere usata se è torbida o con particelle visibili. Apidra® è risultata incompatibile con soluzione di glucosio al 5% e con soluzione di Ringer e, pertanto, non deve essere usata con queste infusioni. L'uso di altre soluzioni non è stato studiato [5].

Humalog®: l'iniezione endovenosa di insulina lispro deve essere effettuata seguendo la normale pratica clinica per le somministrazioni endovenose, per esempio mediante bolo endovenoso o tramite un dispositivo per infusione. È richiesto un frequente monitoraggio dei livelli di glicemia. I dispositivi per infusione con concentrazioni di insulina lispro da 0,1 U/mL a 1,0 U/mL in soluzioni di sodio cloruro allo 0,9% o di destrosio al 5% sono stabili a temperatura ambiente per 48 h. Se utilizzata con una pompa infusoriale, Humalog® non deve essere miscelata con altre insuline [6].

NovoRapid®: se necessario, NovoRapid® può essere somministrata per via endovenosa da personale sanitario. Per uso endovenoso, i sistemi di infusione con NovoRapid® 100 U/mL alle concentrazioni di insulina aspart da 0,05 U/mL a 1,0 U/mL in soluzioni di infusione allo 0,9% di cloruro di sodio, al 5% di destrosio o 10% di destrosio, con/ senza 40 mmol/L di cloruro di potassio, sono stabili a temperatura ambiente per 24 h usando sacche per infusione in polipropilene. Benché stabile nel tempo, una certa quantità di insulina sarà inizialmente assorbita dal materiale della sacca da infusione. Durante l'infusione di insulina è necessario monitorare la glicemia. In caso di emergenza, negli utilizzatori abituali di NovoRapid® (ricovero in ospedale o malfunzionamento della penna), NovoRapid® può essere estratta da una FlexPen® con una siringa per insulina da 100 U/mL. NovoRapid®FlexPen® è una penna preriempita progettata per essere usata con aghi monouso NovoFine® o NovoTwist® di lunghezza fino a 8 mm [7].

Finalità del progetto

Sono state prese in considerazione le seguenti premesse:

- la non disponibilità in commercio di flaconi da 10 ml di insulina aspart NovoRapid®;
- la possibilità di utilizzo di aspart in cartucce da 3 mL mediante apposito iniettore a penna personale (per uso prevalentemente domiciliare);

- la possibilità di utilizzo di aspart nella formulazione NovoRapid®FlexPen® sia per l'usuale terapia insulinica domiciliare, ma anche per trattamenti s.c. in ambienti ospedalieri;
- il potenziale utilizzo di NovoRapid®FlexPen® in ambienti ospedalieri per la terapia e.v. (uso non certamente routinario, come precedentemente sottolineato, ma effettuato in alcuni istituti ospedalieri).

Tutto ciò precisato, sono state eseguite prove tecniche di trasferimento di insulina aspart da NovoRapid®FlexPen® a flaconi e sacche per infusione previa perforazione dell'elastomero di sicurezza, in considerazione del fatto che tale pratica è indicata in scheda tecnica ("in caso di emergenza") [7]. Tali situazioni di "emergenza" fanno riferimento a quanto riportato in scheda tecnica: malfunzionamento della penna, ricovero in ospedale con necessità di trattamento insulinico endovenoso (in assenza di altre formulazioni disponibili di insulina umana regolare): infatti, in alcuni presidi ospedalieri pubblici e privati, l'insulina aspart può essere l'unico analogo rapido presente nella struttura sanitaria. Inoltre, non è così infrequente, purtroppo, che aspart venga trasferita da una penna preriempita a set infusionali mediante iniezione diretta nell'elastomero, utilizzando gli stessi aghi per penna, senza il raccomandato passaggio della dose di insulina con siringa, come correttamente indicato in scheda tecnica.

Materiali e metodi

Le prove di trasferimento dell'analogo rapido dell'insulina aspart (NovoRapid®) sono state eseguite in uno spazio ambulatoriale dedicato, a temperatura ambiente controllata (21 °C), in condizioni di sterilità e utilizzando dispositivi di protezione individuale, testando differenti misure di aghi per penne prodotti da diverse aziende (4, 5, 6, 8, 10, 12 mm), pur considerando che le misure più facilmente disponibili in commercio e più raccomandate per l'uso nei pazienti diabetici arrivano fino agli 8 mm; sono state utilizzate anche siringhe tradizionali da insulina con ago da 8 mm e siringhe di sicurezza per insulina con ago da 13 mm incorporato (**Figura 1**). Tutti gli aghi utilizzati sono compatibili con l'iniettore a penna utilizzato (FlexPen®). Sono state raccolte immagini fotografiche rappresentative delle prove svolte, utilizzando telini colorati e sfondi quadrettati diversi, al fine di una miglior resa fotografica. Sono stati registrati anche i commenti verbali degli operatori esperti che hanno effettuato le prove pratiche (1 medico specialista, 2 medici specializzandi, 2 farmacisti del nostro presidio ospedaliero) relativamente alle problematiche incontrate

Figura 1
Campionatura degli aghi e delle siringhe di sicurezza utilizzate nelle prove di trasferimento dell'insulina.



nei processi di trasferimento (eventuale difficoltà nell'inserimento dell'ago nell'elastomero; minore o maggiore pressione da esercitare sullo stantuffo della penna; riscontro di fuoriuscita di insulina dagli elastomeri). Le siringhe di sicurezza e ogni singola lunghezza di ago sono state testate 3 volte per l'inserimento sia in flacone, sia in sacca infusione. Sono state poi selezionate (e allegate al presente lavoro) le immagini qualitativamente migliori e giudicate più esplicative per le finalità della nostra osservazione (**Figure 2-8**).

Figura 2

Prova di trasferimento dell'insulina aspart mediante ago da 4 mm. Si noti il particolare dell'elastomero (estratto da altra sacca) avente lunghezza di 6 mm e l'ingombro spaziale al vertice della chiusura elastomerica della sacca integra.



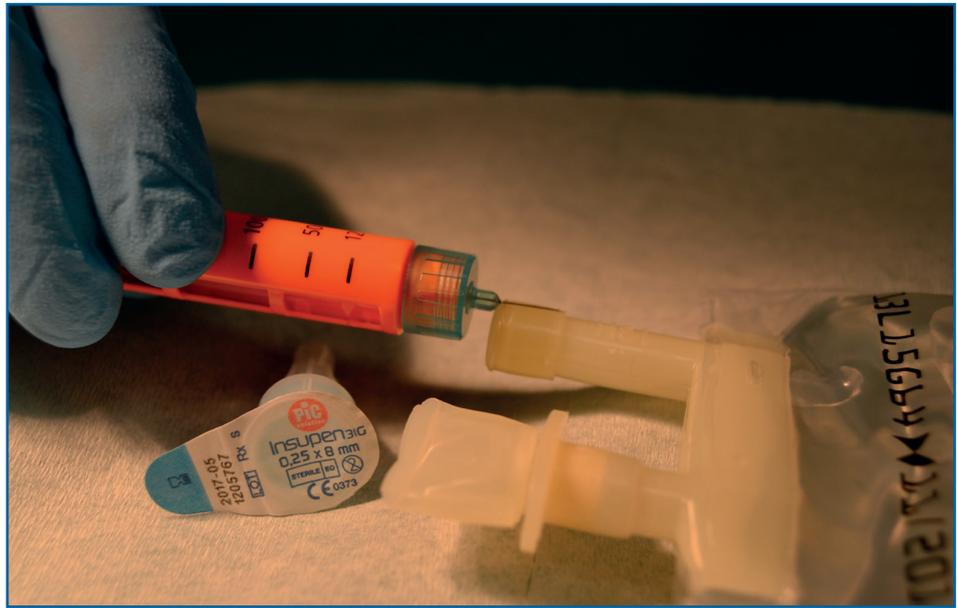
Figura 3

Prova di trasferimento dell'insulina aspart mediante ago da 6 mm. Si noti il particolare dell'elastomero (estratto da altra sacca) avente lunghezza di 6 mm e l'ingombro spaziale al vertice della chiusura elastomerica della sacca integra.



Figura 4

Prova di trasferimento dell'insulina aspart mediante ago da 8 mm.

**Figura 5**

Fuoriuscita di parte dell'insulina aspart dall'elastomero durante la prova di trasferimento mediante ago da 4 mm.

**Figura 6**

Difficoltosa prova di trasferimento dell'insulina aspart mediante ago di sicurezza da 5 mm.

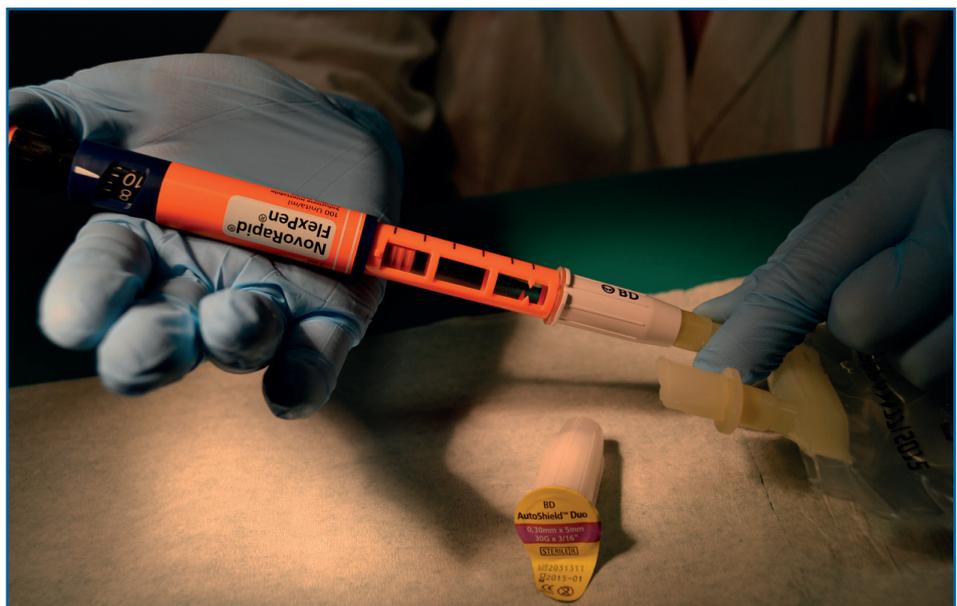


Figura 7

Fuoriuscita di parte dell'insulina aspart dall'elastomero durante la prova di trasferimento mediante ago di sicurezza da 5 mm.

**Figura 8**

Agevole trasferimento di insulina aspart da una penna preriempita a un flacone infusionale, mediante siringa di sicurezza.



Risultati

I risultati dei test hanno evidenziato come solo con gli aghi di lunghezza ≥ 8 mm sia possibile bucare senza difficoltà l'elastomero (che sigilla la sacca o il flacone per infusione), riuscendo ad iniettare la dose di insulina desiderata in un set infusionale. A tale scopo, abbiamo ottenuto sezioni trasversali di elastomeri di sacche infusionali, misurandone le dimensioni (**Figure 2-3**), rilevando che la loro lunghezza oscilla tra i 4 e i 6 mm (media \pm DS $5,0 \pm 1,09$ mm). A tale dato, però, va aggiunto l'ingombro spaziale perimetrale della chiusura dei set infusionali, ove devono essere innestati gli aghi. Abbiamo constatato, infatti, che già con l'ago da 8 mm (**Figura 4**) si rende necessaria l'applicazione di una certa pressione sullo stantuffo della penna. Con aghi di misure inferiori (4-5 mm) la pressione da esercitare è ancora maggiore, spesso non riuscendo neppure a scaricare completamente la quantità di insulina predeterminata, osservandosi poi un ritorno sul tappo elastomerico di variabili quantità di insulina (di volta in volta diverse, ma tanto maggiori, quanto più elevata la dose iniettata) (**Figura 5**). Abbiamo condotto una prova anche con l'ago di sicurezza AutoShield Duo® (misura 5 mm), avente la caratteristica della doppia sicurezza (lato paziente e lato penna) e compatibile con FlexPen®. I risultati, tuttavia, hanno evidenziato una scarsa maneggevolezza nell'effettuare l'operazione (**Figura 6**). Infatti, come risulta parzialmente visibile dalle immagini, tutti i sanitari hanno riferito che è necessario mantenere in sede l'ago esercitando una certa pressione con entrambe le mani e questo determina

la possibilità di generare errori nel dosaggio, poiché non è garantito che tutta l'insulina caricata riesca a penetrare l'elastomero e a scaricarsi nella sacca, così come accade con aghi non di sicurezza e di lunghezza inferiore a 8 mm. (**Figura 7**). Rammentiamo peraltro che, secondo le precise indicazioni fornite dalla scheda tecnica dell'insulina aspart, l'utilizzo di FlexPen® con aghi per penna per trasferire l'insulina NovoRapid® in un set infusionale non risulta appropriato; in caso di emergenza, infatti, è indicata la possibilità di prelevare l'insulina dalla penna mediante una siringa da 100 UI/mL. Per questo motivo, quindi, sono stati eseguiti numerosi test di prelievo dalla penna NovoRapid®FlexPen® mediante siringa tradizionale da insulina con ago da 8 mm (iconografia disponibile a richiesta) e mediante siringhe di sicurezza BD-Safety Glide Insulin® TNT: Tiny Needle Technology, 1 mL, 29 Gx1/2 (0,33 mm x 13 mm) recentemente introdotte in Italia, in accordo alla Legislazione Europea 2010/32/UE [8] (**Figura 8**). In tal modo, il trasferimento dell'insulina dalla penna alla sacca infusionale è risultato semplice e agevole.

Discussione dei risultati e conclusioni

Non si ritiene necessario il ricorso abituale ad analoghi rapidi per infusioni endovenose di insulina, poiché l'insulina umana regolare ha pari efficacia e costi nettamente inferiori: infatti, utilizzando la via e.v., non sussistono quelle problematiche di farmacocinetica e farmacodinamica che fanno prediligere gli analoghi per l'utilizzo ospedaliero sottocutaneo [4]. In letteratura, per quanto di nostra conoscenza, un solo studio recentissimo (multicentrico, prospettico, randomizzato, crossover) [9] ha confrontato l'utilizzo di insulina umana regolare (HumulinR®) con analogo rapido (Humalog®) per via infusionale in ambiente critico, considerando la farmacodinamica e l'efficacia clinica in termini di miglior controllo glicemico durante e al termine del trattamento infusionale. Gli Autori rilevano che il trattamento con Humalog® risulta associato ad una minor durata e a un più breve effetto ipoglicemizante nei confronti dell'insulina umana regolare: tali caratteristiche rendono preferibile l'utilizzo infusionale di Humalog® rispetto a HumulinR® nei pazienti di area critica. Peraltro, senza entrare nel merito degli schemi infusionali e dei target glicemici ottimali (tema che esula dalla presente trattazione) nei vari protocolli per la somministrazione di insulina e.v. [9-14] la scelta privilegia l'insulina umana regolare sia per motivi di farmacocinetica (breve emivita plasmatica), sia di validata efficacia terapeutica a costi ridotti (rispetto agli analoghi). Pur tuttavia, in condizioni di necessità, potrebbe presentarsi l'occasione di dover intraprendere un'infusione insulinica con analoghi rapidi (emergenze metaboliche, mancanza di flaconi di insuline umane regolari) anche in ambienti "non critici". In tali casi, sarebbe preferibile aspirare la necessaria quantità di insulina da un flacone multidose, disponibile sia per Apidra®, sia per Humalog®. Qualora non fossero reperibili neppure queste formulazioni e dovesse essere necessario aspirare un analogo dell'insulina da una penna preriempita (come nel caso di NovoRapid®, di cui non è commercializzato in Italia il flacone da 10 mL), è necessario prestare particolare attenzione nella scelta degli strumenti più idonei al trasferimento dell'insulina nella sacca infusionale. Nell'evenienza di improprio trasferimento di aspart (NovoRapid®) da una penna munita di apposito ago ad una sacca infusionale, si evince, dai test effettuati, che la lunghezza di ago più appropriata è quella ≥ 8 mm. Questa misura però, ad oggi, è stata quasi del tutto abbandonata nella pratica clinica poiché si preferiscono, per le iniezioni s.c., le lunghezze di ago più corte, al fine di favorire la compliance dei pazienti. Dal momento, poi, che le indicazioni da scheda tecnica per l'insulina aspart evidenziano l'esclusività di utilizzo di aghi dedicati (NovoFine® o NovoTwist® che hanno misura massima di 8 mm.) si desume che l'operazione di trasferimento e completa miscelazione di aspart in una sacca per uso endovenoso comporta il rischio di potenziali errori. A tale proposito si richiama a quanto citato nel "position paper" scritto in collaborazione fra AMD, SID e SIEDP sugli analoghi rapidi dell'insulina [15], per il quale, ad oggi, non esistono evidenze scientifiche significative che dimostrino differenze tra le insuline glulisina (Apidra®), lispro (Humalog®) e aspart (NovoRapid®) rispetto al principio di equivalenza in base alla definizione di AIFA di Categoria terapeutica omogenea (G.U. n. 155 del 5 luglio 1999). Peraltro, i tre analoghi rapidi non possono essere considerati sostituibili per un loro utilizzo endovenoso poiché presenta-

no, in scheda tecnica, differenze di compatibilità con le soluzioni infusionali. Si ritiene che l'identificazione del prodotto e dei *device* più appropriati in funzione delle diverse caratteristiche del paziente siano compito del clinico, il quale deve poter scegliere nell'ambito di tutte le opzioni disponibili e nel pieno rispetto delle indicazioni, senza vincoli di tipo amministrativo. Pertanto, quando un medico decidesse di effettuare un'infusione e.v. di aspart, si dovrà prestare massima attenzione e utilizzare una siringa (possibilmente di sicurezza) per il trasferimento dell'insulina a set infusionale, secondo quanto indicato dalle precise indicazioni del prodotto stesso.

Eventuali aree di miglioramento

In ottemperanza alla Direttiva 2010/32/UE [8], in futuro si dovrà giungere ad utilizzare solo aghi di sicurezza e siringhe di sicurezza. Mentre è risultata agevole la manovra di aspirazione di aspart dalla penna preriempita mediante siringa di sicurezza, con conseguente iniezione del farmaco nelle sacche, dobbiamo considerare che, se venissero disattese le indicazioni di trasferimento di insulina da NovoRapid®FlexPen® mediante siringa, tale procedura risulterebbe particolarmente difficoltosa con gli aghi di sicurezza. Eseguita comunque una simile procedura, si constata che l'ago viene subito "bloccato" dagli appositi meccanismi di sicurezza (presenti ad entrambe le estremità dell'ago: lato "penna" e lato "paziente"), dovendo forzatamente procedere allo smaltimento dell'ago stesso negli adeguati contenitori per taglienti. Similmente, si dovrà smaltire la siringa di sicurezza utilizzata per il trasferimento. Ciò comporterebbe, di fatto, un aumento dei costi di gestione della terapia insulinica ospedaliera, proprio per l'attuale maggior costo dei *device* di sicurezza. Riteniamo, perciò, che mantenere la disponibilità in ospedale di flaconi multidose di insulina umana regolare possa garantire la possibilità di procedere nel modo più agevole e più preciso durante le manovre di trasferimento di insulina in un flacone o in una sacca per uso endovenoso, ogni qualvolta le condizioni cliniche lo richiedessero. È opportuno che le penne preriempite di insulina vengano preservate per l'utilizzo per il quale sono state concepite: rendere più agevole, semplice, accurata e meno dolorosa l'iniezione di insulina nel tessuto sottocutaneo dei pazienti, mediante un iniettore ad esclusivo uso personale.

Bibliografia

- [1] Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78:1471-1478.
- [2] TRIALOGUE. La gestione dell'iperglicemia in area medica. Istruzioni per l'uso. AMD, FADOI, SID; 2012.
- [3] Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. Roma, 28 maggio 2014.
- [4] Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14(9):780-8.
- [5] Apidra (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Reperibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000557/WC500025250.pdf (ultimo accesso il 7 gennaio 2015).
- [6] Humalog (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Reperibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf (ultimo accesso il 7 gennaio 2015).
- [7] NovoRapid (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Reperibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000258/WC500030372.pdf (ultimo accesso il 7 gennaio 2015).
- [8] Direttiva 2010/32/UE del Consiglio del 10 maggio 2010 che attua l'accordo quadro, concluso da HOSPEEM e FSESP, in materia di prevenzione delle ferite da taglio o da punta nel settore ospedaliero e sanitario. Reperibile al sito: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:134:0066:0072:IT:PDF> (ultimo accesso il 7 gennaio 2015).
- [9] Bilotta F, Badenes R, Lolli S, Belda FJ, Einav S, Rosa G. Insulin infusion therapy in critical care patients: Regular insulin vs short-acting insulin. A prospective, crossover, randomized, multicenter blind study. *J Crit Care.* 2014 Oct 30. pii: S0883-9441(14)00426-2. [Epub ahead of print].
- [10] Van den Bergh G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001; 345:1359-67.
- [11] The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009; 360:1283-1297.
- [12] Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med.* 2006; 355:1903-2911.
- [13] Goldberg PA, Roussel MG, Inzucchi SE. Clinical results of an updated insulin infusion protocol in critically ill patients. *Diabetes Spectrum.* 2005; 18:188-191.
- [14] Shetty S, Inzucchi SE, Goldberg PA, et al. Adapting to the new consensus guidelines for managing hyperglycemia during critical illness: the reported Yale Infusion protocol. *Endocr Pract.* 2012; 18:363-370.
- [15] Position statement AMD, SIEDP, SID su analoghi rapidi. Reperibile al sito: http://www.siditalia.it/images/Documenti/In_primo_piano/Position_statement_su_analoghi_insuline.pdf (ultimo accesso il 7 gennaio 2015).