

Maciej Pawłowski, Małgorzata Gilewska, Leszek Czupryniak

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Lipohipertrofia — skórne powikłanie insulinoterapii

Lipohypertrophy — skin-related complication of insulin therapy

STRESZCZENIE

W ciągu ostatnich lat znacznie zwiększyła się liczba pacjentów stosujących insulinoterapię, głównie ze względu na wzrost częstości występowania cukrzycy typu 1 oraz coraz wcześniejszego rozpoczynania tej metody leczenia w cukrzycy typu 2. Typowymi powikłaniami insulinoterapii są wzrost masy ciała i hipoglikemia. Inną grupę stanowią rzadziej stwierdzone powikłania miejscowe — powstające w miejscach wstrzyknięć insuliny: odczyny alergiczne, infekcje oraz zanik (lipoatrofia) lub rozrost (lipohipertrofia) podskórnej tkanki tłuszczowej.

Lipohipertrofia jest najczęściej występującym obecnie skórny powikłaniem insulinoterapii. Występuje u około 20–50% pacjentów stosujących insulinę, głównie chorujących na cukrzycę typu 1. Podstawowym czynnikiem ryzyka jej rozwoju jest niezmiennienie miejsca podawania insuliny, a także czas trwania cukrzycy, niski wskaźnik masy ciała, młody wiek oraz podawanie insuliny w skórę brzucha. Wykonywanie zastrzyków w zmienione miejsca negatywnie wpływa na wchłanianie insuliny, co może być jedyną przyczyną niezadowalającej kontroli metabolicznej cukrzycy.

Edukacja pacjentów polegająca na zalecaniu regularnego zmieniania miejsca wstrzykiwania insuliny

jest zwykle skuteczna i pozwala uniknąć powstawania lipohipertrofii. Należy pamiętać o ocenie miejsc wstrzyknięć insuliny podczas wizyty lekarskiej. Gdy dojdzie do rozwoju powikłań w miejscu podawania insuliny, należy zmienić lokalizację iniekcji i/lub preparat insuliny — jeżeli stosowano klasyczną insulinę ludzką — na insulinę analogową. Jeżeli takie postępowanie jest nieskuteczne, wówczas można zalecić wykonanie liposukcji lub resekcji chirurgicznej.

(Diabet. Klin. 2012; 1, 2: 61–65)

Słowa kluczowe: lipohipertrofia, cukrzyca, powikłania insulinoterapii

ABSTRACT

The number of diabetes patients treated with insulin have substantially increased in recent years, partly due to steadily growing incidence of type 1 diabetes and partly because of a common practice of the early start of insulin in the treatment of patients with type 2 diabetes but also due to increase in the. Weight gain and hypoglycemia are typical side effects of insulin therapy. Long term use of insulin is also associated with skin related local complications like infections, edema, allergy and subcutaneous fat tissue lesions (lipodystrophy).

Lipohypertrophy is the most common cutaneous complication of insulin therapy, characterized by swelling of fatty tissue around insulin injection sites. It occurs mainly in type 1 diabetes patients with prevalence 20–50%. The main risk factor is using the same skin region for insulin injections, and others include age, long duration of diabetes, low body mass index, young age and use of the abdominal area for injections. Continuation of insulin injections

Adres do korespondencji:

Maciej Pawłowski

USK nr 1 w Łodzi, Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź

Tel.: 695 772 050

Faks: (+42) 677 67 97

e-mail: maciej.pawlowski@umed.lodz.pl

Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 2, 61–65

Copyright © 2012 Via Medica

Nadesłano: 09.03.2012

Przyjęto do druku: 23.03.2012

at lipohypertrophic areas may significantly reduce insulin absorption and results in the increase of blood glucose.

To prevent lipohypertrophy a patient should be educated to regularly change injection sites, and it is vital to regularly assess them during medical check-ups.

Once lipohypertrophy develops, changing injection site and/or — if possible — switching from human insulin to insulin analog. If that strategy fails, liposuction or surgical resection may be indicated. (Diabet. Klin. 2012; 1, 2: 61–65)

Key words: lipohypertrophy, diabetes, complication of insulin therapy

Wstęp

Do najczęściej obserwowanych niekorzystnych działań insuliny należy przyrost masy ciała i epizody hipoglikemii [1]. Od początku stosowania insulino-terapii występowała również jeszcze jedna grupa powikłań — zmiany w obrębie skóry i tkanki podskórnej w miejscu podawania leku. Już w 1925 roku w czasopiśmie *Lancet* opisano zmiany zapalne skóry pojawiające się w następstwie insulinoterapii. Często występowały również odczyny alergiczne, którym sprzyjał niski stopień oczyszczenia dostępnych wówczas preparatów insuliny [2, 3].

Inną postacią miejscowych powikłań insulinoterapii są zmiany zachodzące w zlokalizowanej podskórnej tkance tłuszczowej, określane jako lipodystrofia. Rozróżnia się zanik tkanki tłuszczowej, zwany lipoatrofią, oraz jej rozrost, czyli lipohipertrofię [1, 4].

Lipoatrofia

Przed wprowadzeniem insuliny ludzkiej zanik tkanki tłuszczowej występował u 25–55% pacjentów stosujących insulinę. Obecnie jest rzadkim powikłaniem dotyczącym mniej niż 10% pacjentów [5]. Mimo prawdopodobnego związku występowania lipoatrofii z obecnością zanieczyszczeń, zanik tkanki tłuszczowej występuje również w przypadku stosowania wysokooczyszczonych preparatów insuliny ludzkiej [6, 7]. Prawdopodobnie w patogenezę powstawania zmian zaangażowany jest układ immunologiczny. Wykazano, że zmianom często towarzyszy wysokie miano przeciwciał przeciwinsulinowych [8].

Kontynuowanie podawania insuliny w zmieniony obszar może spowodować przyspieszenie jej absorpcji i hipoglikemii [5]. Regularna zmiana miejsca podawania insuliny zmniejsza ryzyko powstawania zmian. W przypadku ich wystąpienia, należy zmienić preparat insuliny, co zwykle powoduje poprawę [4, 5].



Rycina 1. Masywna lipohipertrofia u 58-letniej pacjentki chorującej na cukrzycę typu 1 od 36 lat

Lipohipertrofia

Inną postacią lipodystrofii jest lokalny rozrost podskórnej tkanki tłuszczowej, określane jako lipohipertrofia (ryc. 1). Ocenia się, że jest to obecnie najczęściej występujące skórne powikłanie insulinoterapii [5]. Ze względu na rozpowszechnienie insulinoterapii oraz coraz częstsze stosowanie ciągłego, podskórnego wlewu insuliny można spodziewać się wzrostu częstości występowania lipohipertrofii. Należy podkreślić, że lipohipertrofia nie ma jedynie znaczenia kosmetycznego — powstanie tego typu zmian może prowadzić do zaburzenia wchłaniania insuliny i pogorszenia wyrównania metabolicznego choroby.

Charakterystyka i częstość występowania

Lipohipertrofia powstaje w miejscach podawania insuliny. Początkowo wzrasta spistość tkanki podskórnej, a następnie powstają jej zgrubienia. Są one wyczuwalne podczas palpacji, a w zaawansowanej postaci — widoczne jako wyniosłości skórne. Zmiany te są niebolesne, a skóra nad nimi pozostaje niezmienną. W badaniu histopatologicznym obserwowano wzrost objętości adipocytów, podobny do obserwowanego w otyłości. W preparacie obecna była również niewielka ilość małych adipocytów będących efektem wzmożonej proliferacji i różnicowania. Wydaje się, że w lipohipertrofii obserwuje się zarówno rozrost, jak i zwiększoną proliferację komórkową będącą efektem działania insuliny jako

czynnika wzrostu [9]. Ponadto zwiększa się ilość tkanki włóknistej, a maleje liczba naczyń krwionośnych [10]. Raile i wsp. wykazali, że oprócz miejscowego działania insuliny powstawanie lipohipertrofii może być związane z obecnością przeciwciał przeciwinsulinowych (IA, *insulin autoantobodies*). Z grupy 112 pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1 u tych, u których wystąpiła lipohipertrofia, stężenie IA było znamienne wyższe [8].

Pacjenci zazwyczaj kontynuują podawanie insuliny w zmienione miejsca, ponieważ odczuwają mniejszy ból podczas wstrzyknięć. Ponadto iniekcje wykonywane w okolice objęte procesem lipohipertrofii rzadziej powodują podskórne wylewy krwi. Takie postępowanie prowadzi do dalszej stymulacji i rozrostu podskórnej tkanki tłuszczowej.

Klasyfikacja zmian lipohipertroficznycych jest umowna, opiera się na wielkości i konsystencji tkanki. Hauner i wsp. zaproponowali, aby zmiany o średnicy do 3 cm i do 0,5 cm wysokości traktować jako niewielkie, a większe — jako zaawansowane [11]. W badaniu Kordonouri i wsp. widoczne zmiany podskórne o niezmienionej konsystencji definiowano jako stopień 1, widoczne zmiany o zmienionej konsystencji — jako stopień 2, a zmiany atroficzne — jako stopień 3 [12]. Ten sam podział zmian zastosowali Raile i wsp [8].

Ocenia się, że lipohipertrofia występuje od kilku do nawet 50% pacjentów stosujących insulinę, częściej w populacji pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1 [11]. W badaniu przeprowadzonym przez Kordonouri i wsp. częstość występowania lipohipertrofii w grupie 282 dzieci chorujących na cukrzycę typu 1 wyniosła prawie 50% [12]. Raile i wsp. zmiany lipohipertroficzne stwierdzili u 41% badanych [8]. Sevoum i Abdulkadir ocenili miejsca wstrzyknięć insuliny w grupie 100 chorych stosujących insulinoterapię. Lipoatrofię lub lipohipertrofię opisali u 31 pacjentów [13]. W grupie dorosłych chorujących na cukrzycę typu 1 lipohipertrofię obserwowano u 28,7% badanych [11]. W tym samym badaniu w grupie 56 chorych na cukrzycę typu 2 powikłanie to występowało tylko u 2 pacjentów (3,6%). Natomiast w grupie 238 pacjentów z cukrzycą typu 1 ocenianych w badaniu Yosipovitch i wsp. lipohipertrofię i lipoatrofię łącznie znaleziono u 6,5%. Niestety, autorzy nie podali, jakie kryterium zastosowali w ocenie zmian podskórnych występujących w miejscu podawania insuliny [14].

Czynnikami ryzyka powstania lipohipertrofii są czas trwania cukrzycy, wykonywanie zastrzyków insuliny w to samo miejsce, podawanie insuliny w tkankę podskórną na brzuchu, młody wiek, niski

wskaźnik masy ciała, używanie wstrzykiwaczy [11]. Częstość występowania lipohipertrofii nie różniła się między pacjentami stosującymi insuliny ludzkie, świnię i wołowe [11]. Zaobserwowano, że analogi insuliny ludzkiej mogą mieć mniejszy wpływ na rozwój tego powikłania. Roper i Bilous opisali przypadek 23-letniego pacjenta chorującego na cukrzycę typu 1 od 20 lat. Po 11 latach trwania choroby zaobserwowano znaczną lipohipertrofię. Mimo zalecenia zmiany miejsca podawania insuliny w ciągu kolejnych wizyt kontrolnych zaobserwowano dalsze powiększanie się przerostu tkanki podskórnej i powstawanie nowych zmian na pośladkach i brzuchu. Podjęto decyzję o zmianie preparatu insuliny z ludzkiej insuliny krótkodziałającej na analog szybko działający. Od tego czasu obserwowano regresję zmian. Zmniejszyła się również zmienność glikemii oraz stężenie hemoglobiny glikowanej [15]. Nie jest jasne, czy wpływ na to ma skład stosowanego preparatu, czy analog szybko działający ze względu na szybką absorpcję z tkanki podskórnej w mniejszym stopniu stymuluje tkankę tłuszczową do wzrostu.

Inne możliwe czynniki ryzyka wystąpienia lipohipertrofii to sposób podawania insuliny, dawka, długość igły oraz wielokrotne używanie tej samej igły [3, 4].

Znaczenie kliniczne lipohipertrofii

Udowodniono, że rozrost tkanki podskórnej ma istotne znaczenie dla wchłaniania insuliny. Większa zawartość tkanki włóknistej oraz zmniejszona liczba naczyń krwionośnych mogą powodować opóźnienie absorpcji. Potwierdzeniem tego są obserwacje Younga i wsp. z 1984 roku, którzy stwierdzili istotnie opóźnione wchłanianie insuliny z obszarów lipohipertrofii u 12 pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1 [16].

Johansson i wsp. ocenili wchłanianie pojedynczej dawki insuliny aspart podanej w obszar lipohipertrofii. W badaniu uczestniczyło 9 pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1 ze średnim czasem trwania cukrzycy wynoszącym około 35 lat. W porównaniu z sytuacją, gdy podawano insulinę w okolice niezmiennione, obserwowano istotnie niższe stężenie maksymalne insuliny w surowicy (169 ± 33 v. 226 ± 32 pmol/l; $p = 0,015$) oraz istotnie niższe stężenie insuliny w 40. i 90. minucie po podaniu leku [17].

Podobne wyniki uzyskano oceniając wchłanianie ludzkiej insuliny izofanowej (NPH). Przed podaniem insuliny przy użyciu USG oceniono grubość podskórnej tkanki tłuszczowej. W obszarze lipohipertrofii jej grubość wyniosła 17 ± 6 mm w porównaniu z 5 ± 4 mm, w obszarze niezmiennionym. Po-

wierzchnia pola pod krzywą wykresu stężenia insuliny w surowicy w ciągu 10 h po iniekcji była około 40% mniejsza, a glukozy — istotnie większa po wstrzyknięciu insuliny w obszar lipohipertrofii, w porównaniu ze wstrzyknięciem insuliny w obszar niezmienny [18].

Również Kolendorf i wsp. zaobserwowali prawie dwukrotne wydłużenie czasu absorpcji insuliny NPH podanej w obszar lipohipertrofii [19].

Overland i wsp. oceniali wchłanianie insuliny i glikemię w grupie 8 pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1. Do oceny zmiany stężenia glukozy w surowicy wykorzystano system do ciągłego monitorowania glikemii (CGMS, *continuous glucose monitoring system*). Po podaniu dawki insuliny w zmiany lipohipertroficzne jej maksymalne stężenie w surowicy było o 30% niższe, a stężenie glukozy po posiłku — o 37,5% wyższe w porównaniu z dawką podaną w niezmiennym miejscu; obserwowane różnice nie osiągnęły jednak istotności statystycznej. Nie zaobserwowano również różnic w częstości występowania hipoglikemii [20].

Wpływ lipohipertrofii na kontrolę metaboliczną cukrzycy

Zmiana wchłaniania insuliny może być przyczyną niewłaściwej długofalowej kontroli metabolicznej choroby. Seyoum i Abdulkadir w grupie pacjentów z lokalnymi zmianami tkanki podskórnej zaobserwowali istotnie wyższe stężenie glukozy na czczo oraz wykazali, że stężenie glukozy w surowicy powyżej 180 mg/dl występowało w tej grupie istotnie częściej [13].

Chowdhury i Escudier opisali przypadek pacjentki, która chorowała na cukrzycę typu 1 od 30 lat, ze złą kontrolą metaboliczną choroby (HbA_{1c} 9,1%) i była leczona metodą intensywnej insulinoterapii (30 j./d. insuliny krótkodziałającej i 26 j./d. insuliny NPH). Wartości glikemii w ciągu doby wahały się w zakresie 36–340 mg/dl, a ciężkie hipoglikemie występowały 3–4 razy w tygodniu. Po przeprowadzeniu edukacji i poinstruowaniu pacjentki o konieczności unikania podawania insuliny w miejsca lipohipertrofii dobową dawkę insuliny została zredukowana o 10%. Wartość HbA_{1c} po 3 miesiącach wyniosła 6,8% [21].

Ci sami autorzy przedstawili też historię leczenia innej pacjentki, chorującej od 10 lat na cukrzycę typu 2 i od 4 lat stosującą insulinoterapię, także w modelu wielokrotnych wstrzyknięć (52 j./d.). Mimo modyfikacji leczenia wartość HbA_{1c} wynosiła 8,9%. Obserwowano znaczne wahania glikemii i częste epizody niedocukrzeń. Podobnie jak w poprzednim

przypadku, pacjentka została poinstruowana, aby unikała podawania insuliny w zmienione obszary na skórze brzucha. Na kolejnym wizycie wartość HbA_{1c} uległa redukcji do 6,7%. Dawka insuliny została zmniejszona o 10% i nie występowały epizody hipoglikemii [21].

Wallymahmeda i wsp. opisali przypadek 46-letniego mężczyzny chorującego na cukrzycę typu 1 od 24 lat, u którego wartość HbA_{1c} wynosiła 16,5%. W ciągu 12 miesięcy doszło u niego do redukcji masy ciała o 11 kg i pojawiły się objawy hiperglikemii. W badaniu fizykalnym na skórze brzucha stwierdzono typowe obszary lipohipertrofii o średnicy 4 cm, w które to zwykle chory podawał insulinę. Po zaleceniu zmiany miejsca iniekcji w ciągu 3 miesięcy wartość HbA_{1c} zmniejszyła się do 9,7%, a masa ciała wzrosła o 10 kg [10].

Leczenie

Dla większości pacjentów lipohipertrofia nie jest kojarzona ze zmniejszonym efektem hipoglikemizującym insuliny. Podstawowym zaleceniem w celu zmniejszenia obszarów lipohipertrofii jest zmiana miejsca wstrzyknięć insuliny. Należy pamiętać, aby pouczyć o tym pacjentów bezpośrednio po wdrożeniu insulinoterapii. W cytowanym badaniu Wallymahmeda i wsp. w grupie 73 pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1 u 45% nie oceniano w ciągu 12 miesięcy miejsc wstrzyknięć insuliny, a 42% deklaroowało, że podaje insulinę zwykle w to samo miejsce [10]. Unikanie podawania insuliny w zmienione miejsca powoduje zmniejszenie nasilenia lipohipertrofii i jej stopniowy zanik oraz ma korzystny wpływ na wyrównanie metaboliczne.

Jeżeli obszary lipohipertrofii osiągają znaczne rozmiary, metodą leczenia z wyboru jest wykonanie liposukcji. Jeżeli nie jest możliwe zastosowanie tego sposobu leczenia, wskazana jest interwencja chirurgiczna polegająca na wycięciu zmiany [3, 4].

Podsumowanie

Lipohipertrofia jest powikłaniem, które występuje u znacznej części pacjentów stosujących insulinoterapię. Ze względu na możliwy niekorzystny wpływ na wchłanianie insuliny, w niektórych przypadkach może stanowić główną przyczynę niezadowolającej kontroli metabolicznej cukrzycy. Z tego powodu — od momentu rozpoczęcia insulinoterapii — należy edukować pacjentów, aby regularnie zmieniali miejsca podawania insuliny. Takie postępowanie znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia skórnych powikłań insulinoterapii i może pozytywnie wpłynąć na wyrównanie metaboliczne choroby.

Oświadczenie

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów w zakresie prezentowanej treści.

PIŚMIENNICTWO

1. Stefański A. Leki stosowane w leczeniu cukrzycy. W: Moczulski D. (red.). Wielka interna. Diabetologia. Medical Tribune Polska, Warszawa: 77.
2. Kasperska-Czyżykowa T. Farmakologiczne leczenie cukrzycy. Wydanie IV. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999: 120.
3. Heinemann L. Insulin absorption from lipodystrophic areas: a (neglected) source of trouble for insulin therapy? *Journal of Diabetes Science and Technology* 2010; 4: 750–753.
4. Radermecker R.P., Pierard G.E., Sheen A.J. Lipodystrophy reactions to insulin effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2007; 8: 21–28.
5. Richardson T., Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy. Epidemiology and management strategies. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2003; 4: 661–667.
6. Ampudia-blasco F.J., Girbes J., Carmena R. A case of lipoatrophy with insulin glargine. *Diabetes Care* 2005; 28: 2983.
7. Griffin M.E., Feder A., Tamborlane W.V. Lipoatrophy associated with lispro insulin in insulin pump therapy. *Diabetes Care* 2001; 24: 174.
8. Raile K., Noelle V., Landgraf R., Schwarz H.P. Insulin antibodies are associated with lipoatrophy but also with lipohypertrophy in children and adolescent with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: 393–396.
9. Fujikura J., Fujimoto M., Yasue S. i wsp. Insulin-induced lipohypertrophy: report of a case with histopathology. *Endocr. J.* 2005; 52: 623–628.
10. Wallymahmed M.E., Littler P., Clegg C., Haggani M.T., Macfarlane I.A. Nodules of fibrocollagenous scar induced by subcutaneous insulin injections: a cause of poor diabetic control. *Postgrad. Med. J.* 2004; 80: 732–733.
11. Hauner H., Stockamp B., Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1996; 104: 106–110.
12. Kordonouri O., Lauterborn R., Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes *Diabetes Care* 2002; 25: 634.
13. Seyoum B., Abdulkadir J. Systematic inspection of insulin injection sites for local complications related to incorrect injection technique. *Trop. Doct.* 1996; 26: 159–161.
14. Yosipovitch G., Hodak E., Vardi P. i wsp. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications *Diabetes Care* 1998; 21: 506–509.
15. Roper N.A., Bilous R.W. Resolution of lipohypertrophy following change of short-acting insulin to insulin Lispro (Humalog). *Diabetic Medicine* 1998; 15: 1063–1064.
16. Young R.J., Hannan W.J., Frier B.M., Steel J.M., Duncan L.J. Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption. *Diabetes Care* 1984; 7: 479–480.
17. Johansson U.B. Amsberg S., Hannerz L. i wsp. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care* 2005; 28: 2025–2027.
18. Thow J.C., Johnson A.B., Marsden S. i wsp. Morphology of palpably abnormal injection sites and effects on absorption of isophane (NPH) insulin. *Diabet. Med.* 1990; 7: 795–799.
19. Kolendorf K., Bojsen J., Deckert T. Clinical factors influencing the absorption of I-NPH Insulin in diabetic patients. *Horm. Metabol. Res.* 1983; 15: 274–278.
20. Overland J., Molyneaux L., Tewari S. i wsp. Lipohypertrophy: does it matter in daily life? A study using a continuous glucose monitoring system. *Diab. Obes. Metab.* 2009; 11: 460–463.
21. Chowdhury T., Escudier V. Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy *BMJ* 2003; 327: 383–384.