

Липогипертрофии у больных, получающих инсулинотерапию: современное состояние проблемы

Волкова Н.И., Давиденко И.Ю.

ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону
(ректор — д.м.н., заслуженный врач РФ, профессор А.А. Сависько)

С момента внедрения инсулинотерапии в медицинскую практику, в местах инъекций стали появляться уплотнения подкожно-жировой клетчатки, получившие название «липогипертрофия» (ЛГ). Они могут обнаруживаться в любом возрасте, при любой длительности инсулинотерапии, в любом месте, куда делается инъекция инсулина и быть любых размеров. С целью выяснения причины их возникновения было проведено множество различных исследований. Согласно их результатам, были установлены факторы риска развития ЛГ. К ним отнесли молодой возраст, низкий или повышенный индекс массы тела, частоту смены игл и мест введения инсулина, женский пол и сахарный диабет 1 типа (СД1). При изучении патогенеза ЛГ было установлено, что под действием кристаллов инсулина в связи с локальной иммунной реакцией происходит нарушение дифференцировки адипоцитов. И в то же время, при наличии у пациента ЛГ выявляли повышенный титр антител к инсулину. Важность проблемы заключалась в том, что из мест патологических участков подкожно-жировой клетчатки абсорбция инсулина происходит неконтролируемо. Это было продемонстрировано в целом ряде исследований. Нами было замечено, что у пациентов, находящихся на инсулинотерапии, достигших целевых уровней гликемии, периодически происходит подъем уровня глюкозы крови без видимых на то причин. Им было проведено сравнительное ультразвуковое исследование (УЗИ) подкожно-жировой клетчатки всех возможных мест инъекций и мест, куда инъекции никогда не производились. Были выявлены специфические патологические изменения подкожно-жировой клетчатки. Тогда нами была выдвинута гипотеза о возможности выявления ЛГ с помощью УЗИ подкожно-жировой клетчатки. С целью ее подтверждения проведено обследование 50 больных с СД1, находящихся на инсулинотерапии. У 41 из них были верифицированы такие же патологические изменения мест инъекций, что подтвердило нашу гипотезу о возможности выявления ЛГ с помощью УЗИ подкожно-жировой клетчатки.

Ключевые слова: липогипертрофия, инсулинотерапия, сахарный диабет, УЗИ, инсулин

Lipohypertrophy in patients receiving insulin therapy: state of the art

Volkova N.I., Davidenko I.Yu.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

As known insulin therapy is associated with induration of subcutaneous fat at injections sites called lipohypertrophy. It develops at any age and at any site regardless of duration of the treatment. The size of lipohypertrophy varies in a wide range. Numerous studies have been conducted to elucidate mechanisms of lipohypertrophy (LH) and its risk factors including young age, low or high body mass index, frequency of the change of needles and injection sites, female gender, and type 1 diabetes mellitus. It was shown that insulin crystals induce a local immune reaction and thereby interfere with adipocyte differentiation. At the same time, patients with LH have elevated titers of anti-insulin antibodies. The problem with LH is uncontrollable absorption of insulin from injection sites. We noticed that patients with a target glucose level due to insulin therapy undergo its apparently causeless periodic rises. Comparative ultrasonic examination of subcutaneous fat at different injection sites and control body areas revealed specific pathological changes in adipose issue. This finding provided a basis for the hypothesis that LH can be detected by ultrasonography of subcutaneous fat. It was confirmed by the results of examination of 50 patients with DM1 treated with insulin of whom 41 were found to have pathological changes at injection sites.

Key words: lipohypertrophy, insulin therapy, diabetes mellitus, ultrasonography, insulin

В 1910 г. сэр Edward Albert Sharpey-Schafer предположил, что сахарный диабет (СД) вызван недостаточностью химического вещества, выделяемого островками Лангерганса в поджелудочной железе. Он назвал это вещество инсулином, от латинского *insula*, что означает остров. Эндокринная функция поджелудочной железы и роль инсулина в развитии СД были подтверждены в 1921 г. Frederick G. Banting и Charles Best. Они очистили инсулин, выделенный из поджелудочной железы крупного рогатого скота, и применили его для лечения первых больных в 1922 г. Вскоре началось производство инсулина в промышленных масштабах [1].

После внедрения инсулина в клиническую практику было замечено, что частые инъекции в одни и те же участки кожи могут приводить к уплотнению подкожной жировой клетчатки, получившему название «липогипертрофия» [2]. Это достаточно частый побочный эффект подкожной инсулинотерапии, возникающий у более 50% пациентов с СД 1 типа (СД1). Липогипертрофии (ЛГ) могут обнаруживаться в любом возрасте, при любой длительности инсулинотерапии, в любом месте, куда делается инъекция инсулина и быть любых размеров.

Масштаб проблемы в 1996 г. попытались оценить Hauner H., Stockamp B. и Haastert B. В исследовании «Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors» они определили частоту встречаемости инсулин-индуцированных ЛГ в местах инъекций у 223 пациентов с СД1 и у 56 пациентов с СД 2 типа (СД2). Клинические признаки ЛГ были выявлены у 64 (28,7%) больных с СД1 и лишь у 2 (3,6%) человек с СД2. У каждого второго пациента, страдающего СД1, ЛГ возникали в течение 2 лет после начала инсулинотерапии. Более того, ими впервые были определены факторы риска развития ЛГ. Hauner H., Stockamp B. и Haastert B. отнесли к ним молодой возраст, низкий индекс массы тела и редкую смену мест инъекции инсулина [3]. Спустя 2 года Saez-de Ibarra L., Gallego F. продолжили изучение данной проблемы и попытались соотнести наличие ЛГ у пациентов, получающих инсулин, с клиническими проявлениями, а также факторами риска их развития. В исследование «Factors related to lipohypertrophy in insulintreated diabetic patients: role of educational intervention» было включено 125 больных с длительностью инсулинотерапии не менее 1 года. У них оценивали клинические признаки, лабо-

раторные показатели, режим инсулинотерапии, а также места инъекций и частоту их смены. По результатам исследования были установлены такие факторы риска развития ЛГ, как женский пол, СД1, повышенный индекс массы тела и отсутствие смены мест инъекций. Как оказалось, 78,7% пациентов знают о необходимости ротаций мест введения инсулина, однако только 22,7% больных делают это. Именно у них реже встречались ЛГ и был наиболее стабильный уровень глюкозы крови [4].

В 2007 г. Vardar B. и Kizilci S. продолжили изучение этой проблемы. В работе «Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors» они исследовали как вероятность возникновения ЛГ у пациентов с СД, так и факторы риска их развития. Для этого были обследованы 215 больных СД с длительностью инсулинотерапии не менее 2 лет. Им проводили осмотр и пальпацию мест ЛГ. В результате этого ЛГ были выявлены у 48,8% больных. Было достоверно установлено, что их развитие зависит от уровня знаний пациентов, частоты смены игл и мест введения инсулина, а также количества инъекций в день [5].

Несмотря на то, что некоторые факторы риска развития ЛГ достаточно изучены, патогенез их возникновения остается неясным. Jermendy G., Nardas J. и Sarpi Z. предположили, что под действием кристаллов инсулина происходит локальная иммунная реакция, в ответ на воспаление начинается местная гиперпродукция фактора некроза опухоли α (TNF- α) из макрофагов, что, в свою очередь, приводит к нарушению дифференцировки адипоцитов и развитию ЛГ [6]. Еще одно звено патогенеза было изучено Raile K. и соавт. В работе «Insulin antibodies are associated with lipodystrophy but also with lipohypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes» они оценили иммунологические факторы, связанные с ЛГ. В исследование вошли 112 детей и взрослых с СД1. У всех были определены антитела к инсулину (IA) или β -клеткам (IA-2 или GAD). И, как оказалось, повышенный титр антител к инсулину достоверно чаще встречался при наличии у пациента ЛГ. Эти данные позволили предположить, что аутоиммунный феномен играет немаловажную роль в развитии ЛГ [7].

На настоящий момент точно установлено, что абсорбция инсулина из участков ЛГ происходит неконтролируемо [8]. Впервые это было продемонстрировано Young R.J., Hannan W.J. и соавт. еще в 1984 г. В исследовании «Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption» они изучили влияние наличия ЛГ в местах инъекций на всасывание инсулина у 12 пациентов с СД1. Ими было продемонстрировано, что абсорбция I^{125} -инсулина, меченого I^{125} из ЛГ была достоверно ниже в сравнении с неизмененными местами подкожно-жировой клетчатки, и эта разница была статистически значимой [9]. Похожие данные были получены в 1990 г. Thow J.C., Johnson A.B., Marsden S., Taylor R. и Home P.D. В их исследовании «Morphology of palpably abnormal injection sites and effects on absorption of isophane (NPH) insulin» у 10 пациентов с СД проконтролировали всасывание инсулина НПХ из пальпаторно патологических мест инъекций. При этом в течение 2 недель проводился контроль мест инъекций в сравнении со здоровой тканью посредством УЗИ. Согласно полученным результатам, контроль глюкозы крови был эффективнее на 22% при инъекциях в местах без ЛГ. Но еще одним интересным открытием стало то, что толщина подкожно-жировой клетчатки по данным УЗИ, а не пальпации, в местах ЛГ была достоверно больше, чем в местах без патологических изменений [10].

Очевидно, что в клинической практике ЛГ играют важную роль. Патологически измененная подкожно-жировая клетчатка, за счет нарушения всасывания инсулина, становится непригодной для инъекций. Учитывая ограниченное количество зон, доступных для инсулинотерапии (наружная поверхность плеч, передняя поверхность живота, передняя поверхность бедер и ягодицы), потеря даже нескольких участков доставляет

немало трудностей в контроле уровня глюкозы крови. Ранее такие места можно было легко определить при визуальном осмотре либо при пальпации мест инъекций. Однако на сегодняшний день возникли сложности в верификации патологических участков ЛГ. Они заключаются в том, что внешние проявления, связанные с развитием ЛГ, претерпели с сильными изменениями и практически не видны невооруженным глазом, вероятно, из-за более высокого качества современных инсулинов и повышения его концентрации [11].

Нами было замечено, что у пациентов, находящихся на инсулинотерапии, достигших целевых уровней гликемии, периодически происходит подъем уровня глюкозы крови без видимых на то причин. При анализе ситуации обратило на себя внимание то, что в дни, когда возникала гипергликемия, пациенты меняли места инъекций инсулина. При осмотре мест инъекций у них не было обнаружено как видимых, так и пальпаторных признаков ЛГ. Принимая во внимание результаты, полученные Thow J.C. и соавт., мы предположили, что у наших больных могут иметь место ЛГ, но они не выявляются обычным путем. Этим пациентам было проведено сравнительное УЗИ подкожно-жировой клетчатки всех возможных мест инъекций и мест, куда инъекции никогда не производились. В зонах, из которых отмечалось снижение всасывания инсулина, лоцировались округлые аваскулярные образования, различных размеров, без капсулы, гиперэхогенные гомогенные по структуре (рис. 1). Над некоторыми из них имело место утолщение эпидермиса и дермы. В остальных же местах подкожно-жировая клетчатка была нормальной структуры. Нами была выдвинута гипотеза о возможности выявления ЛГ с помощью УЗИ подкожно-жировой клетчатки. Этот метод был выбран как неинвазивный и широкодоступный. С целью подтверждения этой гипотезы в Ростовском-на-Дону городском эндокринологическом центре МЛПУЗ «Городская больница №4» нами было проведено обследование 50 больных с СД1, находящихся на инсулинотерапии. Длительность заболевания — от 3 месяцев до 27 лет, возраст больных — от 20 до 53 лет, из них 32% — женщины и 68% — мужчины. Всем пациентам пальпаторно обследовали места инъекций. Согласно полученным результатам, у 42 больных патологически измененных участков выявлено не было, и только у 8 пациентов были пальпаторно обнаружены участки ЛГ. Далее всем больным, включая и 42 пациента, у которых не было обнаружено клинически ЛГ, было проведено УЗИ подкожно-жировой клетчатки мест инъекций. У 8 больных с клиническими признаками ЛГ с помощью УЗИ диагноз был подтвержден. В то же время у 33 пациентов при отсутствии клинических изменений с помощью обсуждаемого метода были выявлены участки измененной подкожно-жировой клет

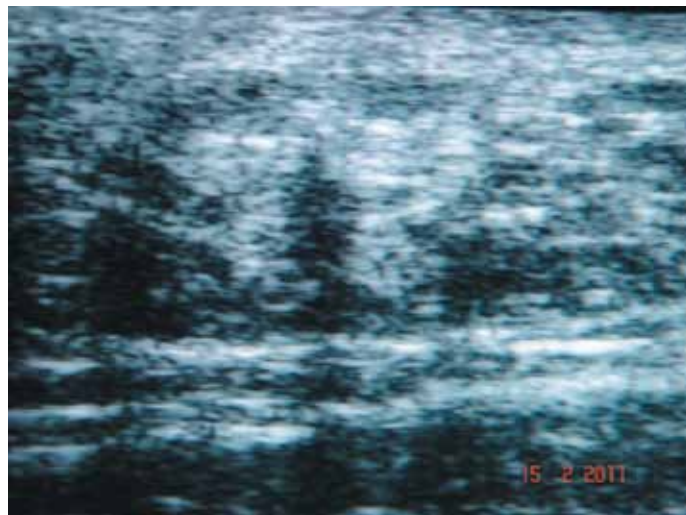


Рис. 1. УЗИ подкожно-жировой клетчатки зон липогипертрофий



Рис. 2. Место введения инсулина пациентки С.

чатки, расцененные нами как ЛГ, и только у 9 пациентов патологических изменений выявлено не было. С больными была проведена беседа, и были указаны места, разрешенные для инъекций инсулина. У пациентов, которые соблюдали рекомендации и вводили инсулин только в указанные в рекомендациях участки, отмечалась компенсация СД. Следует также отметить, что исключение из использования для инъекций инсулина измененных участков позволило уменьшить дозу вводимого инсулина практически у всех больных на 20–40%.

В качестве клинического примера приводится следующее наблюдение: пациентка С., 19 лет, обратилась в Ростовский-на-Дону городской эндокринологический центр МЛПУЗ «Городская больница №4» с жалобами на жажду, сухость во рту, учащенное мочеиспускание, резкие перепады глюкозы крови от 3 ммоль/л до 24 ммоль/л. Диагноз: «Сахарный диабет 1 типа, тяжелая форма», осложнения: «Диабетическая дистальная полинейропатия, сенсорная форма. Диабетическая непролиферативная ретинопатия. Диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии, ХБП II ст.». Из анамнеза известно, что больная страдает СД в течение 6 лет, находится на инсулинотерапии в базис-болюсном режиме, инсулин вводит при помощи шприцев-ручек с длиной игл 5 мм в живот и плечи, под углом 90°, смена игл ежедневная. При поступлении суточная доза инсулина достигала 82 Ед: Новорапид перед завтраком 12 Ед, перед обедом 14 Ед, перед ужином 12 Ед, Левемир утром



Рис. 3. УЗИ подкожно-жировой клетчатки мест введения инсулина пациентки С.

22 Ед, вечером 22 Ед. На фоне такой терапии гликированный гемоглобин был 11,8%, что свидетельствовало о явной декомпенсации СД. В стационаре при объективном обследовании как видимых, так и пальпаторных признаков ЛГ обнаружено не было (рис. 2). Пациентке было проведено УЗИ подкожно-жировой клетчатки мест введения инсулина. На наружной поверхности плеч лоцировались множественные гиперэхогенные, гомогенные, аваскулярные, округлые образования различных размеров без капсулы (рис. 3), которые были расценены нами как участки ЛГ. В результате смены мест инъекций суточная доза инсулина была уменьшена до 42 Ед: Новорапид перед завтраком 6 Ед, перед обедом 8 Ед, перед ужином 6 Ед и Левемир утром 13 Ед, вечером 13 Ед. На этом фоне были достигнуты целевые уровни гликемии.

Таким образом, на сегодняшний день проблема ЛГ не только не утратила своей актуальности, но и видоизменилась. На наш взгляд, сложилась парадоксальная ситуация. С одной стороны, мы имеем доказанные факторы риска развития ЛГ, известны также некоторые звенья патогенеза ЛГ, мы имеем современные очищенные высококонцентрированные инсулины, достаточно широко проводится обучение больных СД. С другой стороны, проведенный нами анализ частоты смены мест инъекций, частоты смены игл показывает, что, несмотря на осведомленность, пациенты не соблюдают необходимые правила. Так, подавляющее большинство пациентов меняют иглы 1 раз за 10 инъекций, ни один больной не менял иглы после каждой инъекции. Возможно, это связано с тем, что сам вид ЛГ изменился и в большинстве случаев ЛГ не видны невооруженным глазом, что приводит к созданию иллюзии о благополучии. Нам видится решение проблемы следующим образом: во-первых, необходимо проводить контролируемое обучение правильной технике инсулинотерапии. Во-вторых, следует мотивировать больных на регулярное чередование мест инъекций, а также смену иглы после каждой инъекции инсулина. В-третьих, проводить УЗИ подкожно-жировой клетчатки всем пациентам, получающим инсулинотерапию, для выявления патологических участков подкожно-жировой клетчатки.

Литература

1. <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=36838>
2. Rowe A.H., Garrison O.H. Lipodystrophy: atrophy and tumefaction of subcutaneous tissue due to insulin injections // JAMA. – 1932. – № 99. – P. 16–18.
3. Hauner H., Stockamp B., Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin treated diabetic patients and predisposing factors // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 1996. – № 104. – P. 106–110.
4. Saez-de Ibarra L., Gallego F. Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients: role of educational intervention // Practical Diab Int. – 1998. – № 15. – P. 9–11.
5. Vardar B., Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2007. – № 77(2). – P. 231–236.

6. Jermendy G., Nardas J., Sarpi Z. "Lipoblastoma-like" lipoatrophy induced by human insulin: morphological evidence for local dedifferentiation of adipocytes (Letter)? // *Diabetologia*. – 2000. – № 43. – P. 955–956.
7. Raile K., Noelle V., Landgraf R., Schwartz H.P. Insulin antibodies are associated with lipoatrophy but also with lipohypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2001. – № 109. – P. 393–396.
8. Kordonouri O., Lauterborn R., Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes (Letter) // *Diabetes Care*. – 2002. – № 25. – P. 634.
9. Young R.J., Hannan W.J., Frier B.M., Steel J.M., Duncan L.J. Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption // *Diabetes Care*. – 1984. – № 7. – P. 479–480.
10. Thow J.C., Johnson A.B., Marsden S., Taylor R., Home P.D. Morphology of palpably abnormal injection sites and effects on absorption of isophane (NPH) insulin // *Diabet Med*. – 1990. – № 7. – P. 795–799.
11. Старостина Е.Г. Инсулин и инсулинотерапия: "темный лес" или стройная система? // *В мире лекарств*. – 1998. – № 2.

Волкова Наталья Ивановна

д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

E-mail: n_i_volkova@mail.ru

Давиденко Илья Юрьевич

клинический ординатор кафедры внутренних болезней №3, ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону
