

## Lipoatrofia cukrzycowa – historia czy wciąż aktualny problem?

### *Diabetic Lipoatrophy – History or Still Actual Problem?*

Małgorzata Wójcik, Joanna Nazim, Marta Ciechanowska, Małgorzata Stelmach, Anna Wędrychowicz,  
Jerzy B. Starzyk

Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, Katedra Pediatrii, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum  
Department of Pediatric and Adolescent Endocrinology, Chair of Pediatrics, Polish-American Pediatric Institute, Jagiellonian University, Collegium Medicum

**Adres do korespondencji:** Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, Katedra Pediatrii, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków, e-mail malgorzata.wojcik@uj.edu.pl, tel. 12 658 12 77, fax 12 658 10 05

**Słowa kluczowe:** lipoatrofia, cukrzyca typu 1, insulina, dzieci i młodzież  
**Key words:** lipoatrophy, type 1 diabetes mellitus, insulin, children and adolescents

#### STRESZCZENIE/ABSTRACT

Lipoatrofia jest rzadkim (ok. 1,4 % dorosłych chorych z cukrzycą typu 1, DM1) powikłaniem insulinoterapii o niejasnej etiologii. Najczęściej ogniska lipoatrofii są wyraźnie odgraniczone i zlokalizowane w miejscach wstrzykiwania insuliny (lipoatrofia ograniczona), znacznie rzadziej w okolicach ciała oddalonych od miejsc wstrzykiwania (lipoatrofia wielomiejscowa). Celem pracy było określenie częstości występowania lipoatrofii cukrzycowej u dzieci i młodzieży z DM1, próba ustalenia czynników ryzyka oraz postępowania w przypadku jej wystąpienia. **Material i metody.** Analizie retrospektywnej poddano dokumentację medyczną 980 chorych z DM 1 w wieku 1–18 lat, pozostających pod opieką Poradni Cukrzycowej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie w latach 2010–2011. **Wyniki i wnioski.** Lipoatrofia występuje u ok. 1 % dzieci i młodzieży z DM1. Najczęściej występuje w postaci zlokalizowanej. Postać wielomiejscowa stanowi około 0,1-0,2% przypadków. Najczęstszą przyczyną lipoatrofii zlokalizowanej o łagodnym i umiarkowanym nasileniu jest niewłaściwa technika wstrzykiwania insuliny. W leczeniu skuteczna jest zmiana techniki wstrzyknięć, a w niektórych przypadkach zmiana preparatu insuliny. Przyczynami lipoatrofii wielomiejscowej mogą być współistniejące zakażenia (gruźlica) oraz zaburzenia funkcji układu odpornościowego. W tych przypadkach leczenie powinno być zindywidualizowane, a rokowanie jest niepewne. Endokrynol. Ped. 11/2012; 4(41):27-32.

Lipoatrophy is a rare (approximately 1.4 % adults with type 1 diabetes mellitus, DM1) complication of insulin therapy, with unclear etiology. The lipoatrophic areas are circumscribed and localized at the sites of insulin injection (localized lipoatrophy), or less frequently at sites distant from the site of insulin injection (multifocal lipoatrophy). The aims of the study were: assessment of the frequency of diabetic lipoatrophy in children and adolescents with DM1, attempt to determine risk factors and management in cases of lipoatrophy. **Material and methods.** Retrospective

analysis involved 980 patients with DM1 at the age 1-18 years treated in the Outpatient Diabetic Clinic in Children's University Hospital in Kraków in years 2010-2011. **Results.** Lipoatrophy is present in approximately 1% of children and adolescents with DM1, and the most common form is localized lipoatrophy. Multifocal lipoatrophy is present in 0.1-0.2% of cases. The most common cause of the slight and moderate localized lipoatrophy are inappropriate insulin injections. The effective treatment is change of the insulin injections technique, and in some cases the change of insulin. The causes of the multifocal lipoatrophy might be concomitant infections (tuberculosis) and disorders of the immune system. In such cases the treatment should be individualized and the prognosis is uncertain. *Pediatr. Endocrinol.* 11/2012;4(41):27-32.

## Wstęp

Lipoatrofia, czyli zanik podskórnej tkanki tłuszczowej, stanowi obecnie rzadkie, jednakże dotkliwe dla chorych oraz utrudniające prowadzenie skutecznego leczenia cukrzycy powikłanie insulinoterapii. W przeszłości, gdy w leczeniu cukrzycy typu 1 (DM1) powszechnie stosowano preparaty insuliny zwierzęcych (wołowej i wieprzowej), lipoatrofia występowała aż u 55% chorych [1]. Wprowadzenie wysoko oczyszczonych oraz rekombinowanych preparatów insuliny spowodowało niemal całkowite jej wyeliminowanie, a pojedyncze przypadki pojawiły się wraz z rozpowszechnieniem nowoczesnych rekombinowanych analogów insuliny oraz insulinoterapii za pomocą ciągłego podskórnego wlewu insuliny pompą osobistą. Rzeczywista częstość występowania lipoatrofii pozostaje nieznana, jakkolwiek pojedyncze doniesienia szacują ją na około 1,4% [2]. Lipoatrofia cukrzycowa najczęściej ma charakter zlokalizowany, w postaci wyraźnie odgraniczonych pojedynczych lub mnogich ognisk zaniku podskórnej tkanki tłuszczowej w miejscach wstrzykiwania insuliny. Rzadko występuje jako postać wielomiejscowa z mniej wyraźnie odgraniczonymi zanikami, często także w tych okolicach ciała, w które nigdy nie podawano insuliny (klatka piersiowa, twarz). Patomechanizm powstawania lipoatrofii cukrzycowej jest nieznany. Przeważa hipoteza lokalnego zapalenia indukowanego antygenem egzogennej insuliny, mechanicznym uszkodzeniem adipocytów przez wielokrotnie potarżane wstrzyknięcia w to samo miejsce czy też urazem termicznym spowodowanym zbyt niską temperaturą roztworu insuliny. Według innej teorii podstawowe znaczenie ma nieprawidłowe różnicowanie komórek tkanki tłuszczowej, spowodowane zaburzeniem lokalnych i ogólnoustrojowych mechanizmów regulacyjnych u osób predysponowanych z wrodzonymi zaburzeniami układu odpornościowego, lub uczulenie na insulinę [3-5]. Rozważa się także współwystępowanie obu tych mechani-

zmów. Wobec braku szczegółowej wiedzy na temat przyczyn i mechanizmu powstawania lipoatrofii cukrzycowej dotychczas nie ustalono jednoznacznego sposobu postępowania diagnostycznego ani leczenia. W piśmiennictwie opisuje się ustąpienie zmian pod wpływem zmiany preparatu insuliny, sposobu jej podawania (wielokrotne wstrzyknięcia vs. ciągły podskórny wlew), leczenia glikokortykosteroidami, lekami stabilizującymi błony mastocytów (kromoglikan sodowy) oraz immunosupresyjnymi. Wszystkie te działania mają jednak charakter eksperymentalny i trudno przewidzieć ich skuteczność oraz ewentualne efekty niepożądane w poszczególnych przypadkach. Niezależnie od wyników leczenia w chwili obecnej nie można także jednoznacznie określić dalszego rokowania u chorych z lipoatrofią.

## Cel

1. Analiza częstości występowania lipoatrofii cukrzycowej u dzieci i młodzieży z DM1 leczonych w Poradni Cukrzycowej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego.
2. Próba ustalenia czynników ryzyka lipoatrofii cukrzycowej w badanej grupie.
3. Określenie skuteczności różnych sposobów postępowania z pacjentami z lipoatrofią cukrzycową.

## Materiał i metody

Analizie retrospektywnej poddano dokumentację medyczną 980 chorych z DM1 w wieku 1-18 lat pozostających pod opieką Poradni Cukrzycowej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie w latach 2010-2011. Analizowano: lokalizację i morfologię zmian lipoatroficznych, czas ich wystąpienia od momentu zachorowania, rodzaj insuliny oraz sposób jej podawania, współwystępowanie innych chorób.

## Wyniki

Lipoatrofię cukrzycową stwierdzono u 10 (6 dziewcząt, 4 chłopców), tj. ok. 1% badanych. Średnia wieku w chwili wystąpienia lipoatrofii wynosiła 9,7 lat (zakres 6–17 lat). W badanej grupie 8 chorych było leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny z zastosowaniem insuliny ludzkiej (Actrapid, NovoNordisk) (1 osoba) lub analogów insuliny aspart (Novorapid, NovoNordisk) (5 osób) i lispro (Humalog, Eli Lilly) (2 osoby). Dwóch chorych leczonych było metodą wielokrotnych wstrzyknięć w oparciu o bezszczytowy analog detemir (Levemir, NovoNordisk) podawany dwa razy na dobę oraz szybko działający analog aspart do posiłków (1 osoba) lub insulinę ludzką (Actrapid, NovoNordisk) podawaną przed śniadaniem i szybko działający analog aspart do pozostałych posiłków (1 osoba). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 1. U 8 badanych stwierdzono lipoatrofię ograniczoną, u jednej chorej zmiany miały charakter wielomiejscowy. W jednym przypadku nie udało się jednoznacznie określić charakteru zmian, ponieważ ich morfologia była typowa dla lipoatrofii wielomiejscowej, ale lokalizacja wyłącznie w tych okolicach ciała, w które wstrzykiwano insulinę. Lipoatrofia wystąpiła po średnio 3,8 roku (zakres: 1,26-8,78) od zachorowania na DM1. W większości przypadków (6/10) lipoatrofia ustąpiła pod wpływem poprawy techniki wstrzyknięć insuliny – zakładania igły do ciągłego podskórnego wlewu insuliny w inne okolice ciała oraz ponownej edukacji chorych i ich rodziców w tym zakresie. W przypadku dwóch chorych leczonych metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny lipoatrofia ograniczona wystąpiła wyłącznie w miejscach wstrzykiwania insuliny detemir. W obu przypadkach skuteczne okazało się wstrzykiwanie małych porcji szybko działającego analogu insuliny (dawki korekcyjne) w obrzeża i okolice bezpośrednio sąsiadujące z miejscami zaniku tkanki podskórnej, w jednym przypadku dodatkową poprawę przyniosła zmiana sposobu leczenia na ciągły podskórny wlew insuliny. U dwu chorych z lipoatrofią ograniczoną stwierdzono współwystępowanie celiakii, u dwóch innych autoimmunizacyjnej choroby tarczycy, a u jednego padaczki. U chorej z lipoatrofią wielomiejscową stwierdzono obecność przeciwciał przeciwjądrowych oraz zakaźniowy odczyn tuberkulinowy (19 mm). Badanie płuczyn oskrzelowych jak również wyniki badań obrazowych (RTG oraz tomografia komputerowa płuc) nie potwierdziły jawnej gruźlicy, przepro-

wadzono zatem typową chemioprofilatykę z zastosowaniem izoniazydu i rifampicyny. Po jej zakończeniu do leczenia włączono metotreksat. Zmieniono też rodzaj igły do ciągłego podskórnego wlewu insuliny z teflonowej na metalową. W następstwie tych działań uzyskano początkowo zahamowanie progresji zmian, a następnie stopniowe wypełnianie się ubytków tkanki podskórnej.

## Dyskusja

Lipoatrofia w przebiegu DM1 stanowi rzadkie, jakkolwiek trudne diagnostycznie i pogarszające wyniki leczenia powikłanie insulinoterapii o niepewnym rokowaniu. Dotychczas jej występowanie stwierdzano najczęściej, podobnie jak w przedstawionym materiale własnym, u chorych leczonych analogami insuliny: aspart [6], lispro [7–9], glargina [9] i detemir [6], jakkolwiek istnieją także dobrze udokumentowane przypadki lipoatrofii u osób leczonych preparatami insuliny ludzkiej [4,10,11]. Znaczenie sposobu podawania insuliny (wielokrotne wstrzyknięcia vs. ciągły podskórny wlew) w powstawaniu lipoatrofii jest nadal kontrowersyjne. Chociaż istnieją doniesienia o pojawieniu się zaników tkanki tłuszczowej w okolicach cewnika po wprowadzeniu insulinoterapii ciągłym podskórnym wlewem [7,9], co wykazano również w materiale własnym (8 na 10 chorych było leczonych osobistą pompą insulinową), to jednak wielu autorów wskazuje na ochronny czy nawet leczniczy wpływ podawania insuliny tą metodą i zaleca jej stosowanie z wyboru u chorych z lipoatrofią [14]. U jednego z prezentowanych chorych także wprowadzono tę metodę insulinoterapii, nie stwierdzając występowania nowych ognisk zaniku tkanki tłuszczowej.

Trudności diagnostyczne i brak możliwości określenia czynników ryzyka lipoatrofii wynikają przede wszystkim z niedostatecznego poznania mechanizmu jej powstawania. W odniesieniu do postaci zlokalizowanej najczęściej sugeruje się dominujące znaczenie egzogennej insuliny jako antygeny inicjującego proces zapalny. Wskazują na to wyniki badań histopatologicznych, potwierdzające obecność podwyższonego stężenia cytokin prozapalnych, głównie TNF alfa, złożeń IgM, składników komplementu oraz fibrynogenu w materiale pobranym z ognisk lipoatrofii. Prawdopodobnie to lokalne zapalenie jest przyczyną nieprawidłowego różnicowania się adipocytów, nasilenia apoptozy, a w konsekwencji zaniku tkanki tłuszczowej. W niektórych przypadkach o szczególnie ciężkim przebiegu istotne

**Tabela 1.** Charakterystyka chorych z lipoatrofią cukrzycową; zastosowane postępowanie oraz wynik leczenia  
**Table 1.** Characteristic of the patients with diabetic lipoatrophy; management and result of the treatment

l.p.	pleć	wiek [lata]	Czas trwania cukrzycy w momencie wystąpienia lipoatrofii	lokalizacja	choroby towarzyszące	model leczenia	HbA1c [%]	insulina	postępowanie	wynik
1	♀	6,06	3,57	zlokalizowana (uda)	celiakia	CSII	6	ludzka (rDNA)	zmiana techniki wstrzyknięć	zmniejszenie
2	♂	10,64	3,06	zlokalizowana (uda, pośladki)	AITD	CSII	7,6	aspart	zmiana insuliny aspart na ludzką (rDNA)	zmniejszenie
3	♂	6,75	2,25	wielomiejscowa ? (pośladki ramiona)		CSII	6,2	aspart	zmiana insuliny aspart na lispro	zatrzymanie postępu
4	♀	17,17	8,78	zlokalizowania (brzuch)		CSII	6,8	aspart	zmiana techniki wstrzyknięć	zmniejszenie
5	♀	12,09	5,04	wielomiejscowa (brzuch, pośladki, klatka piersiowa)	TBC	CSII	8,5	aspart	zmiana igły teflonowej na metalową, leczenie anty TBC	zmniejszenie
6	♂	14,72	5,61	zlokalizownia (uda)	padaczka	CSII	6	lispro	zmiana techniki wstrzyknięć	zmniejszenie
7	♀	12,69	3,13	zlokalizowania (brzuch)	celiakia	CSII	6,9	aspart	zmiana techniki wstrzyknięć	zmniejszenie
8	♀	7,84	3,59	zokalizownia (uda)		CSII	6,8	lispro	zmiana insuliny aspart na lispro	zmniejszenie
9	♀	6,88	1,26	zlokalizowana (uda)		MDI	6,6	ludzka (rDNA)/ aspart/ detemir	zmiana techniki wstrzyknięć	zmniejszenie
10	♂	14,13	1,94	zlokalizowana (uda)	AITD	MDI	7,1	aspart/ detemir	zmiana techniki wstrzyknięć	całkowite ustąpienie

AITD – autoimmune thyroid disease, autoimmunizacyjna choroba tarczycy; CSII – continuous subcutaneous insulin infusion, ciągły podskórny wlew insuliny; MDI-multiply daily injections, wielokrotne wstrzyknięcia insuliny; HbA1c – glycated hemoglobin A1c, hemoglobina glikowana A1c

znaczenie wydaje się mieć także współwystępowanie z cukrzycą wrodzonych zaburzeń regulacji odpowiedzi immunologicznej lub uczulenia na insulinę [4]. W przedstawionym materiale w żadnym przypadku nie stwierdzono jednak zaburzeń odporności. Tylko u dwu chorych współwystępowała choroba Hashimoto, a u swu innych celiakia, co nie pozwala na jednoznaczne stwierdzenie ich znaczenia jako czynników ryzyka wystąpienia lipoatrofii. W badanej grupie u sześciu chorych z najmniej nasilonymi zanikami skuteczna okazała się zmiana techniki wstrzykiwania insuliny/zmiana miejsca zakładania cewnika do ciągłego podskórnego wlewu insuliny i dodatkowa edukacja w tym zakresie. Wskazuje to jednoznacznie, że przynajmniej część przypadków łagodnej lipoatrofii jest spowodowana urazem mechanicznym lub termicznym, inicjującym rozwój lokalnego stanu zapalnego. Można zatem jej zapobiegać przez odpowiednią edukację chorych. W pozostałych przypadkach, w których

zmiany utrzymywały się pomimo takiego postępowania, zmieniono preparaty insuliny, a w jednym przypadku także sposób jej podawania z modelu wielokrotnych wstrzyknięć na ciągły podskórny wlew insuliny. Znaczną poprawę uzyskano we wszystkich poza jednym przypadkiem, w którym morfologia zaników odpowiadała co prawda lipoatrofii wielomiejscowej, ale jej ogniska były zlokalizowane wyłącznie w miejscach wstrzykiwania insuliny. Wskazuje to na bardziej złożony mechanizm powstawania zaników tkanki tłuszczowej, jak w lipoatrofii wielomiejscowej, którą jednoznacznie rozpoznano u jednej chorej w badanej grupie. Obecnie uważa się, że w odróżnieniu od postaci zlokalizowanej lipoatrofii wielomiejscowa jest spowodowana nie tylko podawaniem egzogennej insuliny, ale także współwystępowaniem innych czynników predysponujących. Pod uwagę brane są przede wszystkim choroby infekcyjne, głównie takie, które w znaczący sposób wpływają na regulację mecha-

nizmów obronnych organizmu. Należą do nich zakażenia *Mycobacterium tuberculosis* oraz HIV. Nie można również wykluczyć udziału czynników związanych z autoimmunizacją i układowymi chorobami tkanki łącznej [3,13]. W przedstawionym przypadku rozpoznano gruźlicę latentną i zastosowano standardową chemioprophylaktykę, a następnie przeprowadzono leczenie metotreksatem. W wyniku takiego postępowania uzyskano oczekiwany skutek w postaci zatrzymania postępu zaniku tkanki tłuszczowej, a następnie stopniowego wypełniania się jej ubytków. Nie można jednak jednoznacznie określić, który z elementów zastosowanego leczenia miał istotniejsze znaczenie ani jaki był czynnik bezpośrednio inicjujący powstanie tak rozległej lipoatrofii u opisywanej chorej.

## Wnioski

1. Lipoatrofia jest rzadkim powikłaniem insulinoterapii i dotyczy ok. 1 % dzieci i młodzieży z DM1.

Najczęściej występuje w postaci zlokalizowanej. Postać wielomiejscowa występuje u około 0,1–0,2% przypadków dzieci i młodzieży z DM1.

2. Najczęstszą przyczyną lipoatrofii zlokalizowanej o łagodnym i umiarkowanym nasileniu jest niewłaściwa technika wstrzykiwania insuliny i/lub alergia na insulinę, materiał z którego wykonano igły/cewniki do ciągłego podskórnego wlewu insuliny. W leczeniu skuteczna jest zmiana techniki wstrzyknięć, a w niektórych przypadkach konieczna jest także zmiana preparatu insuliny.

3. Przyczynami lipoatrofii wielomiejscowej mogą być współistniejące zakażenia (np. gruźlica) oraz zaburzenia funkcji układu odpornościowego. W tych przypadkach leczenie powinno być zindywidualizowane.

## PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Paley R.G.: Lipodystrophy following insulin injections. *Metabolism*, 1953;2, 201-210.
- [2] Hajheydari Z., Kashi Z., Akha O., Akbarzadeh S.: Frequency of lipodystrophy induced by recombinant human insulin. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2011;15, 1196-1201.
- [3] Radermecker R.P., Pierard G.E., Scheen A.J.: Lipodystrophy reactions to insulin, effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2007;8, 21-28.
- [4] Beltrand J., Guilmin-Crepon S., Castanet M. et al.: Insulin allergy and extensive lipoatrophy in child with type 1 diabetes. *Horm. res.*, 2006;65, 253-260.
- [5] Lopez X., Castells M., Ricker A. et al.: Human Insulin Analog-Induced Lipoatrophy. *Diabetes Care.*, 2008;31, 442-444.
- [6] Babiker A., Datta V.: Lipoatrophy with insulin analogues in type 1 diabetes. *Arch. Dis. Child.*, 2011;96, 101-102.
- [7] Griffin M.E., Feder A., Tamborlane W.V.: Lipoatrophy associated with lispro insulin in insulin pump therapy: an old complication, a new cause? *Diabetes Care*, 2001;24, 174.
- [8] Arranz A., Andia V., López-Guzmán A.: A case of lipoatrophy with Lispro insulin without insulin pump therapy. *Diabetes Care*, 2004; 27, 625-626.
- [9] Ampudia-Blasco F.J., Hasbum B., Carmena R.: A new case of lipoatrophy with lispro insulin in insulin pump therapy is there any insulin preparation free of complications? *Diabetes Care*, 2003;26, 953-954.
- [10] Murao S., Hirata K., Ishida T. et al.: Lipoatrophy induced by recombinant human insulin injection. *Intern. Med.*, 1998;37, 1031-1033.
- [11] Ramos A.J.S., Farias M.A.: Human insulin-induced lipoatrophy A successful treatment with glucocorticoid. *Diabetes Care*, 2006;29, 926-927.
- [12] Ampudia-Blasco F.J., Girbes J., Carmena J.: A case of lipoatrophy with insulin glargine: long acting insulin analogs are not exempt from this complication. *Diabetes Care*, 2005;28, 2983.
- [13] Atlan-Gepner C., Bongrand P., Farnarier C. et al.: Insulin-induced lipoatrophy in type 1 diabetes. A possible tumor necrosis factor-alpha-mediated dedifferentiation of adipocytes. *Diabetes Care*, 1996;19, 1283-1285.
- [14] Chantelau E., Reuter M., Schotes S. et al.: Severe lipoatrophy with human insulin: successfully treated by CSII. *Diabet. Med.*, 1993; 10, 580-581.