

Caso clinico

A cura di Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi di Catania

Una complicanza indotta dall'insulina

Sebastiano Squatrito, Claudia Egiziano, Letizia Tomaselli

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi di Catania

Viene alla nostra osservazione un paziente di sesso maschile di 50 anni, diabetico dall'età di 9 anni in trattamento insulinico, con scarso compenso glicometabolico (emoglobina glicata, HbA_{1c} tra 9–11%) fino al 2011. Negli anni il paziente è stato seguito variamente e in maniera discontinua da diversi specialisti del territorio, non raggiungendo mai un buon compenso glicemico anche per scarsa aderenza alla terapia. Dal 2011, in seguito a ictus ischemico (in assenza di reliquati), il paziente ha mostrato maggiore aderenza alla terapia insulinica (pur continuando ad autogestirsi) e all'autocontrollo glicemico, con conseguente miglioramento dei profili glicemici, ma con elevata variabilità e ipoglicemie notturne

asintomatiche. Per tale motivo viene inviato a consulenza diabetologica presso gli ambulatori dedicati alla terapia con microinfusore (al primo controllo ambulatoriale HbA_{1c} di 7,7%).

Esame obiettivo

- Peso kg 57
- Altezza 158 cm
- *Body mass index* (BMI): 22,8 kg/m²
- Pressione arteriosa 120/75 mmHg.

Nulla da rilevare a carico dei diversi apparati. A livello del muscolo deltoide di entrambe le braccia sono visibili e palpabili due masse solide di diametro massimo di circa 10 cm (Figura 1).

Figura 1



1° Quesito

Quale diagnosi si può porre in questo paziente?

Il paziente presenta una forma marcata di lipoipertrofia diabetica. La lipoipertrofia appartiene al gruppo delle lipodistrofie (alterazioni dello strato lipidico del sottocute) ed è caratterizzata da accumulo di grasso. È la più comune complicanza legata alla somministrazione sottocutanea di insulina e si verifica quando l'iniezione viene praticata sempre nello stesso sito. Tale complicanza era di frequente riscontro con l'utilizzo delle vecchie insuline bovine, impure rispetto all'insulina porcina altamente purificata e all'insulina umana ricombinante, anche se vengono riportate percentuali fino al 40% in pazienti trattati con analoghi dell'insulina. Possibili cause della lipoipertrofia sono da ricercare nell'azione trofica locale dell'insulina sul tessuto adiposo a livello dell'ipoderma (lo strato più profondo della cute) e nella capacità che l'insulina presenta nella differenziazione dei preadipociti in adipociti (effetto lipogenico dell'insulina). Un'altra probabile causa favorente è da imputare ai microtraumi ripetuti per la cattiva abitudine di praticare le iniezioni di insulina sempre nella stessa area, utilizzando a volte anche lo stesso ago.

2° Quesito

Quali sono le altre complicanze cutanee della somministrazione di insulina?

Prima dell'avvento delle insuline altamente purificate la lipoatrofia era una complicanza frequente della somministrazione sottocutanea dell'insulina. La lesione lipoatrofica consiste in aree avvallate, circoscritte, che si formano in corrispondenza del luogo dove viene praticata l'iniezione di insulina. È dovuta probabilmente a una reazione immunitaria locale in risposta all'insulina iniettata: iperproduzione di *tumor necrosis factor* (TNF)- α da parte dei macrofagi attivati, con depositi di immunocomplessi, che porta a una de-differenziazione degli adipociti nel tessuto sottocutaneo. Ad oggi, però, l'etiopatogenesi non è completamente chiarita; infatti, esisterebbe anche una forte associazione tra i livelli di anticorpi anti-insulina (IAA) presenti nel plasma e la formazione di lesioni lipoatrofiche. Dopo l'inizio del trattamento insulinico l'aumento significativo dei livelli di IAA circolanti sembrerebbe avere un ruolo nella risposta autoimmune responsabile dello sviluppo della lesione. Il trattamento con corticosteroidi in aggiunta

all'insulina è utile per le sue proprietà immunomodulanti ed è in grado di produrre una ri-differenziazione delle cellule adipose, con risoluzione dell'atrofia (es: desametasone 4 μ g/unità di insulina somministrata oppure betametasone a dose fissa di 0,075 mg/dose a ogni somministrazione).

Altre lesioni cutanee nei siti di iniezione dell'insulina sono le ecchimosi, con stravasi ematici più o meno estesi. Tali lesioni, in associazione ai noduli lipoipertrofici, sono concentrate nelle aree sottoposte a ripetute iniezioni di insulina. I microtraumi cutanei, in associazione all'azione lipoproliferativa dell'insulina, possono determinare nel corso del tempo la comparsa della lipoipertrofia. Le lesioni ecchimotiche potrebbero quindi precedere la formazione dei noduli lipoipertrofici.

3° Quesito

Esiste un sistema di stadiazione della lipoipertrofia?

Il riconoscimento della lipoipertrofia è solo clinico e avviene tramite l'ispezione delle zone abitualmente sede di somministrazione dell'insulina e attraverso la palpazione degli stessi siti. Ad oggi, per valutare il grado di gravità l'unica stadiazione esistente si basa su un corretto esame obiettivo delle aree soggette alla somministrazione di insulina, che deve essere compiuto durante ogni controllo clinico. Le lesioni lipoipertrofiche si possono suddividere in:

- lievi: evidenti solo se appositamente ricercate e apprezzabili esclusivamente alla palpazione;
- moderate: facilmente evidenti durante l'ispezione e la palpazione sia al medico sia al paziente;
- grave: se riscontro immediato allo sguardo di un osservatore casuale, con deformità anche del profilo degli abiti.

4° Quesito

La lipoipertrofia determina una riduzione dell'assorbimento dell'insulina?

La lipoipertrofia influenza negativamente l'assorbimento dell'insulina, contribuendo al peggioramento del controllo glicemico. In seguito alle continue somministrazioni di insulina nel medesimo sito la zona diviene iposensibile. Per tale motivo il paziente sceglie sempre gli stessi punti per non avvertire lo stimolo doloroso durante l'iniezione. Al fine di evitare la formazione

delle lipoipertrofia è utile insegnare al paziente alcuni schemi di rotazione per diversificare sistematicamente la sede di somministrazione (Figura 2).

5° Quesito

Quali aghi e dispositivi di somministrazione sottocutanea di insulina possono predisporre alla formazione della lipoipertrofia?

Tutti i dispositivi di somministrazione (sia in terapia multiniettiva sia tramite microinfusore) possono determinare lipoipertrofie se vengono disattese le indicazioni di evitare la somministrazione insulinica sempre nelle medesime aree e di attuare metodiche di rotazione delle zone (come nell'esempio riportato). Il corretto utilizzo di dispositivi di erogazione sottocutanea continua di insulina prevede inoltre che l'ago-cannula venga sostituito ogni 2-3 giorni.

Anche per la terapia insulinica con microinfusore valgono le stesse regole sulla rotazione dei siti di somministrazione suggerite per la terapia multiniettiva. Il tutto è però più semplice perché il numero di "rotazioni" da effettuare scende in media da 4 al giorno a 1 ogni 3 giorni.

6° Quesito

Qual è il trattamento delle lesioni lipoiperdistrofiche?

In presenza di noduli ipertrofici è necessario inizialmente valutarne l'estensione.

Innanzitutto a lipoipertrofia di grado lieve-moderato il paziente va istruito e incentivato sulla necessità di cambiare sede di iniezione, attuando una rotazione sistematica ed evitando aree che presentino già alterazioni visibili o palpabili. Quando un paziente che ha noduli inizia a praticare le iniezioni di insulina in aree di cute sana la dose totale di insulina può essere diminuita anche del 10%.

Queste semplici misure sono già sufficienti a ridurre le dimensioni dei noduli ipertrofici. Invece, in presenza di lipoipertrofia di grado severo può essere utile ricorrere alla liposuzione con aspirazione del nodulo o alla chirurgia classica.

Conclusioni

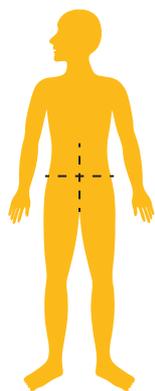
Le alterazioni cutanee nelle sedi di iniezione dell'insulina sono in larga misura evitabili con un'adeguata azione educativa attuata fin dall'inizio del trattamento insulinico. Una corretta istruzione al riconoscimento della patologia cutanea è fondamentale sia per i medici, in modo che possano identificare il problema (corretto esame obiettivo ambulatoriale delle zone soggette a somministrazione insulinica), sia per i pazienti che devono essere istruiti su come evitare il problema e rieducati in presenza di lipodistrofia.

L'elevata frequenza di queste lesioni può, almeno in parte, contribuire a spiegare perché tanti pazienti non raggiungono il *target* terapeutico. Una migliore organizzazione del *team* diabetologico, che preveda anche una costante attività di "educazione continua" del paziente con figure professionali dedicate (dietista, infermiere e diabetologo) e una sistematica ispezione e palpazione delle sedi di iniezione dell'insulina a ogni controllo ambulatoriale, potrebbe favorire la riduzione di questa frequente complicanza del trattamento insulinico.

Lettere consigliate

- De Villiers FP. Lipo hypertrophy – a complication of insulin injections. *S Afr Med J* 95: 858–859, 2005.
- Landau S. Images in clinical medicine. Insulin-induced lipohypertrophy. *N Engl J Med* 366: e9, 2012.
- Ramos AJ, Farias MA. Human insulin-induced lipotrophy. A successful treatment with glucocorticoid. *Diabetes Care* 29: 926–927, 2006.
- Milan G, Murano I, Costa S, et al. Lipotrophy induced by subcutaneous insulin infusion: Ultrastructural analysis gene expression profiling. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 3126–3132, 2010.
- Raile K, Noelle V, Landgraf R, Schwarz HP. Insulin antibodies are associated with lipotrophy but also with lipohypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol*

Figura 2 **Schemi di rotazione della sede di somministrazione**



1. Dividere l'addome in 4 quadranti
2. Scegliere un quadrante dove iniettare l'insulina
3. Ruotare quadrante ogni settimana (per facilità ruotare in senso orario)
4. Selezionato il quadrante, somministrare l'insulina spostandosi 4 centimetri dall'area ombelicale
5. Per evitare la formazione di lipodistrofie spostarsi da 2 a 4 centimetri dal sito della precedente iniezione

CASO CLINICO

- Diabetes 109: 393–396, 2001.
- Hambridge K. The management of lipohypertrophy in diabetes care. *Br J Nurs* 16: 520–524, 2007.
- Radermecker RP, Piérard GE, Scheen AJ. Lipodystrophy reaction to insulin: Effect of continuous insulin infusion and new insulin analogs. *Am J Clin Dermatol* 8: 21–28, 2007.
- Hauner H, Olbrisch RR. The treatment of type-1 diabetics with insulin-induced lipohypertrophy by liposuction. *Dtsch Med Wochenschr* 119: 414–417, 1994.
- Hajheydari Z, Zashi Z, Akha O, Akbarzadeh S. Frequency of lipodystrophy induced by recombinant human insulin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 15: 1196–1201, 2011.

