

CASO CLINICO

Lipoatrofia in un giovane con diabete di tipo 1: una strategia terapeutica risultata efficace

Roppolo F, Egiziano C, Tomaselli L

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, ARNAS Garibaldi, Catania

Diagnosi

Il giovane G.V., di anni 22, affetto da diabete mellito di tipo 1, è stato seguito sino dalla diagnosi presso il Centro Diabetologico dell'ospedale Garibaldi Nesima di Catania. La diagnosi di diabete mellito è stata effettuata all'età di 11 anni, durante un ricovero presso la nostra Unità Operativa per poliuria, polidipsia, calo ponderale di circa 9 kg, astenia, debolezza e lingua asciutta. Peso 39 kg, BMI 17,4 kg/m², glicemia 250 mg/dl, emoglobina glicata di 12%, con positività di ICA e anti-GAD.

Anamnesi familiare e personale

Nulla di rilevante da segnalare, la crescita staturale-ponderale è stata regolare, come pure lo sviluppo cognitivo-comportamentale. Ha effettuato vaccinazioni di legge.

Storia clinica

Fin da subito è stata intrapresa una terapia secondo lo schema basal bolus: 3 somministrazioni/die di insulina regolare ai pasti principali e una somministrazione di insulina glargine alle ore 23.00, con dispositivo automatico e aghi da 4 mm.

Per i primi anni non si sono evidenziate alterazioni del tessuto sottocutaneo e il compenso glicometabolico si è mantenuto entro range ottimali (HbA_{1c} comprese tra 6,1% e 7,8%).

Nel 2010 viene evidenziato un peggioramento del compenso, con presenza di elevati valori glicemici, ma anche di diversi episodi ipoglicemici inspiegabili, e viene riscontrato un aumento dei livelli di emoglobina glicata (8,1%). Indagando sulle possibili cause di tale alterazione glicemica, escludendo altre cause come irregolarità alimen-



Figura 1 Aspetto della cute nelle zone di somministrazione dell'insulina (addome all'inizio della terapia con microinfusore).

tari, mancata somministrazione di insulina, insufficiente automonitoraggio glicemico, si evidenziano all'esame obiettivo zone lipodistrofiche, in particolare lipoatrofiche; approfondendo l'anamnesi si viene a conoscenza del fatto che il paziente somministra l'insulina sempre nella stessa zona, perché è meno doloroso, dato che l'area lipodistrofica perde progressivamente sensibilità (**Fig. 1**).

Trattamento della lipodistrofia

Si intraprende un percorso educativo adatto alla particolare situazione del paziente.

Si effettuano i relativi aggiustamenti posologici, si cambia il tipo di insulina utilizzata, sostituendo l'insulina regolare con insulina lispro, ma soprattutto si cerca di

Corrispondenza: dott.ssa Letizia Tomaselli, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, ARNAS Garibaldi, via Palermo 636, 95122 Catania • e-mail: letitom56@hotmail.com

Pervenuto il 09-10-2016 • Revisione del 23-10-2016 • Accettato il 31-10-2016

Parole chiave: diabete mellito, lipodistrofia, lipoatrofia, aghi da insulina • **Key words:** diabetes mellitus, lipodystrophy, lipoatrophy, insulin needles

Abbreviazioni: Anti-GAD, anticorpi anti-decarbossilasi dell'acido glutammico; BMI, *body mass index*, indice di massa corporea; CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*, infusione sottocutanea continua di insulina; HbA_{1c}, emoglobina glicata; ICA, *islet cell autoantibodies*, anticorpi anti-insulina; LA, lipoatrofia; LD, lipodistrofia; LH, lipoipertrofia.

educare il paziente sul metodo corretto per la somministrazione di insulina:

- alternare i siti di iniezione: braccia, addome, cosce e glutei (gli è stato fornito un regolo come guida);
- usare i lati destro e sinistro del corpo in modo razionale, spostando il punto d'iniezione di almeno un centimetro rispetto alla precedente iniezione;
- effettuare l'iniezione nello strato di grasso sottocutaneo per fare in modo che il rilascio di insulina avvenga in maniera adeguata e costante;
- al termine dell'erogazione di insulina, contare dieci secondi per fare in modo che la dose venga iniettata completamente;
- non riutilizzare lo stesso ago, ed effettuare la corretta palpazione prima della somministrazione del farmaco⁽¹⁾.

Si è preferito non ricorrere alla terapia topica con cortisone, sia perché non ci sono riscontri positivi in letteratura sia per evitare ulteriore alterazione del compenso glicemico.

Dopo 6 mesi il paziente si ripresenta alla nostra osservazione con un profilo glicemico praticamente inalterato, con HbA_{1c} di 8,3%, una media di glicemie di 200 mg/dl e frequenti episodi ipoglicemici.

Durante tutto il 2011, G.V. rimaneva in mediocre compenso glicemico nonostante seguisse le giuste strategie terapeutiche, la glicemia continuava a essere altalenante, con HbA_{1c} comprese tra 6,7% e 8%, con frequenti episodi ipoglicemici e notevole variabilità glicemica.

Strategia terapeutica successiva

Considerando il cattivo compenso glicemico e il peso psicologico che le lipoatrofie avevano sul ragazzo (che non voleva più esporre il proprio corpo, non voleva andare al mare per non indossare il costume), il nostro team diabetologico, in accordo con il paziente e con i genitori, decide di intraprendere l'adozione di un sistema innovativo, passando alla somministrazione insulinica sottocutanea continua tramite microinfusore (CSII) con insulina aspart. I vantaggi nell'uso di questa opzione terapeutica sono diversi, in quanto si utilizza un solo tipo di insulina (analogo rapido), si ha un'infusione basale in microdosi (fino a 0,025 U/h), si ha un minimo deposito sottocutaneo, ma soprattutto si ha una riduzione del fabbisogno insulinico e si evita il microtrauma delle numerose iniezioni giornaliere. Il paziente viene quindi istruito sulla nuova modalità terapeutica. Il cambio del set d'infusione viene regolarmente effettuato ogni 2-3 giorni^(2,3).

Al controllo ambulatoriale dopo 3 mesi, dallo scarico dei dati del glucometro e dagli esami ematochimici si nota un andamento positivo rispetto al precedente schema terapeutico, si evidenzia una riduzione degli episodi ipoglicemici con compenso glicometabolico stabile, ma nonostante ciò le lipoatrofie continuano a essere presenti, seppure in misura minore.

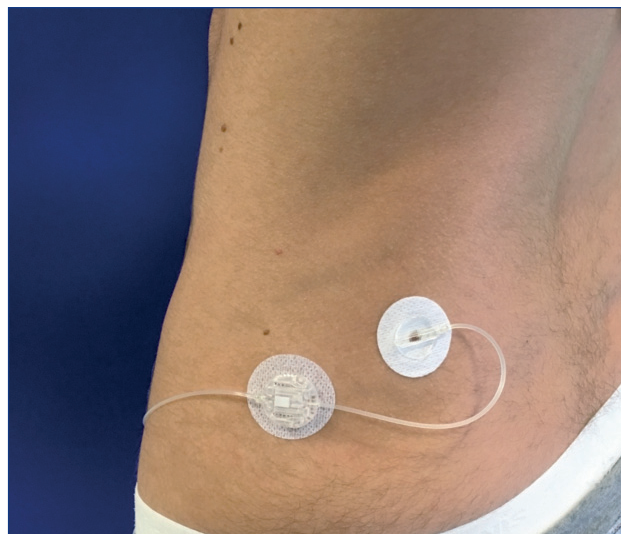


Figura 2 Aspetto della cute nelle zone di somministrazione dell'insulina dopo sei mesi dall'inizio dell'uso di un'agocannula di metallo.

Alla valutazione semestrale però si ripresentano gravi zone lipoatrofiche, il profilo glicemico è nuovamente peggiorato con un grave episodio ipoglicemico (glicemia 36 mg/dl), ma anche con diversi valori elevati di glicemia. Nei due anni a seguire G.V. viene valutato periodicamente con evidenza di risultati poco soddisfacenti. Per tale motivo nel 2013 si decide di valutare una nuova strategia terapeutica, introducendo l'uso di un ago di metallo ultrasottile con inserimento manuale verticale a 90°.

Questo set di infusione ha un sottile ago in acciaio e un secondo cerotto lungo il catetere per una maggiore stabilità. La sottile cannula metallica è meno soggetta a piegamento rispetto a quella in plastica e può rappresentare una soluzione in caso di allergie alla cannula in plastica o necessità di maggiore affidabilità del flusso di infusione. Da allora, con il nuovo set infusionale, non si sono formate nuove zone lipoatrofiche e si è avuta parziale regressione di quelle già presenti. Non riferisce episodi ipoglicemici gravi, presenta un compenso glicemico migliorato, con HbA_{1c} comprese tra 6,5% e 7,5%; le lipoatrofie sono notevolmente migliorate sia in addome sia sul dorso (**Fig. 2**). Finalmente non prova più vergogna a mostrarsi in costume!

Si prende comunque in considerazione la possibilità di usare in futuro un catetere intraperitoneale nel caso in cui dovessero ripresentarsi e/o peggiorare le alterazioni del sottocutaneo⁽⁴⁾.

Discussione

La lipodistrofia (LD), un disordine del tessuto adiposo, è una delle complicanze più comuni dell'iniezione di insu-

lina per via sottocutanea e può presentarsi sia come lipoipertrofia (LH), cioè accumulo e accrescimento di grasso, sia come lipoatrofia (LA), ovvero una diminuzione del tessuto adiposo⁽⁵⁾.

Quest'ultima è definita come una grande, spessa e profonda cicatrice retratta sulla pelle che è il risultato di gravi danni al tessuto adiposo sottocutaneo⁽⁶⁾.

L'esatta eziologia delle LD non è nota, ma i fattori di rischio principali sono: i traumi ripetuti da iniezioni fatte in zone molto circoscritte, la riutilizzazione dell'ago, il numero di iniezioni giornaliere e la dose di insulina, che agisce come fattore di crescita sul tessuto adiposo^(7,8).

Per quanto riguarda le LA, diverse caratteristiche suggeriscono un'eziologia immunologica⁽⁷⁾ poiché è più frequente nei pazienti con diabete di tipo 1, e colpisce soprattutto le donne che spesso hanno altri segni di autoimmunità; è spesso caratterizzata dalla presenza di mastociti ed eosinofili nei campioni biotici e può rispondere alle preparazioni topiche al 4% di cromoglicato di sodio (un inibitore dei mastociti) e sembra essere il risultato di una reazione lipolitica alle impurità o altri componenti di alcune preparazioni di insulina^(9,10).

È molto importante diagnosticare queste alterazioni del tessuto sottocutaneo, poiché una mancata diagnosi può avere importanti conseguenze cliniche. Infatti, l'iniezione di insulina in parti del corpo colpite da LD può causare oscillazioni del compenso glicemico, evidenziabili con la presenza di inspiegabili ipoglicemie o con valori elevati di glicemia, entrambi i quali sono poco reattivi anche a grandi cambiamenti nella dose di insulina^(5,11). L'assorbimento ridotto dell'insulina nelle sedi lipodistrofiche determina iperglicemie apparentemente inspiegabili, che inducono il medico e il paziente al progressivo incremento della dose di insulina. Quando però l'iniezione viene eseguita in una zona di cute sana, la dose aumentata provocherà ipoglicemie pericolose. Questa alternanza tra iper- e ipoglicemie determina un peggioramento del compenso metabolico, aumentata variabilità glicemica e riduzione della qualità della vita del paziente.

Conclusioni

L'obiettivo del nostro caso clinico è stato quello di valutare nuove strategie, come l'utilizzo di un ago di metallo per il set di infusione per la terapia insulinica sottocutanea continua, per migliorare l'andamento clinico di un paziente affetto da alterazioni del sottocutaneo, in particolare da lipoatrofia.

I pazienti in trattamento insulinico hanno bisogno comunque di essere seguiti attentamente nel tempo, istruiti e aiutati a capire la giusta tecnica di somministrazione di insulina, in quanto i metodi per prevenire le lipodistrofie e quindi garantire il raggiungimento di un compenso glicometabolico ottimale devono essere sempre rispettati;

Flow-chart diagnostico-terapeutica

Giovane di 22 anni con diabete mellito di tipo 1 e lipodistrofia

Anamnesi	Diagnosi di diabete di tipo 1 a 11 anni Peggioramento del compenso glicemico dopo circa 6 anni dalla diagnosi senza sostanziale cambiamento nello stile di vita All'anamnesi procedura non corretta nella somministrazione dell'insulina Sospetto diagnostico: lipodistrofia
Esame obiettivo	Peso 68 kg, altezza 170 cm, BMI 23,5 kg/m ² Lipoatrofie multiple nelle zone di somministrazione dell'insulina
Esami diagnostici	HbA _{1c} Scarico dei dati dell'automonitoraggio glicemico
Diagnosi differenziale	Scompenso glicemico dovuto a cambiamenti nello stile di vita Erronea modalità nella somministrazione di insulina
Strategia terapeutica	Educazione sulla corretta modalità di somministrazione dell'insulina Applicazione di infusione sottocutanea continua di insulina tramite microinfusore Uso di agocannula in metallo

la rotazione delle sedi di iniezioni su ampie superfici, il non riutilizzo dell'ago, la corretta tecnica iniettiva, ma anche la scelta dell'ago sembra avere una sua notevole importanza, sia per quanto concerne le sue dimensioni, ma soprattutto per il tipo di materiale utilizzato⁽¹²⁾. Da prendere in considerazione, comunque, la possibilità di utilizzare modalità diverse di somministrazione dell'insulina.

Conflitto di interessi

Nessuno.

Bibliografia

1. Gentile S, Giancaterini A, Lo Grasso G, Porcellati F, Laviola L. *Raccomandazioni per una corretta tecnica iniettiva e per la prevenzione delle lipodistrofie e del rischio di punture accidentali. Tavolo di lavoro AMD-OSDI-SID*. Il Giornale di AMD 2015;18: 209-17.

2. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. *Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group*. Diabetes Care 2007;30:1653-62.
3. Scrimgeour L, Cobry E, McFann K, Burdick P, Weimer C, Slover R, Chase HP. *Improved glycemic control after long-term insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes*. Diabetes Technol Ther 2007;9:421-8.
4. van Dijk PR, Groenier KH, DeVries JH, Gans RO, Kleefstra N, Bilo HJ, Logtenberg SJ. *Continuous intraperitoneal insulin infusion versus subcutaneous insulin therapy in the treatment of type 1 diabetes: effects on glycemic variability*. Diabetes Technol Ther 2015;17:379-84.
5. Gentile S, Strollo F, Ceriello A, on behalf of the AMD-OSDI Injection Technique Study Group. *Lipodystrophy in insulin-treated subjects and other injection-site skin reactions: are we sure everything is clear?* Diabetes Therapy 2016;7:401-9.
6. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. *Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes*. Diabetes Metab 2013;39:445-53.
7. Richardson T, Kerr D. *Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies*. Am J Clin Dermatol 2003;4:661-7.
8. Thow JC, Johnson AB, Marsden S, Taylor R, Home PH. *Morphology of palpably abnormal injection sites and effects on absorption of isophane (NPH) insulin*. Diabet Med 1990;7:795-9.
9. Lopez X, Castells M, Ricker A, Velazquez EF, Mun E, Goldfine AB. *Human insulin analog-induced lipoatrophy*. Diabetes Care 2008;31:442-4.
10. Phua EJ, Lopez X, Ramus J, Goldfine AB. *Cromolyn sodium for insulin-induced lipoatrophy: old drug, new use*. Diabetes Care 2013;36:e204-5.
11. Perciun R. *Ultrasonographic aspect of subcutaneous tissue dystrophies as a result of insulin injections*. Med Ultrason 2010; 12:104-9.
12. Laviola L, Porcellati F, Gentile S. *Lipodistrofie da iniezione di insulina: conoscerle, riconoscerle, prevenirle*. Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo 2016;36:32-6.