

Complicanze cutanee della terapia insulinica

Sandro Gentile¹, Felice Strollo²
sandro.gentile1@gmail.com
f.strollo@alice.it

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli
² UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, INRCA-IRCCS, Roma

Parole chiave: cute, insulina, assorbimento, compenso glicemico, complicanze
Key words: skin, insulin, absorption, glycemic control, complications

Il Giornale di AMD, 2010;13:123-128



Riassunto

Le principali alterazioni della cute dovute alle iniezioni di insulina sono le aree di lipoatrofia e i noduli di lipoipertrofia. Mentre non disponiamo di sufficienti evidenze su possibili alterazioni della farmacocinetica dell'insulina iniettata in aree lipoipotrofiche, sappiamo con certezza che l'insulina iniettata in aree di lipoipertrofia viene assorbita con ritardo ed in modo imprevedibile, causando notevole variabilità glicemica e correlando significativamente con un cattivo controllo metabolico. La lipoipertrofia è dovuta a reazioni immunitarie da autoanticorpi anti-insulina (specie preparati estrattivi da animale o umana regolare), la lipoipertrofia è strettamente correlata a microtraumi da ripetute punture praticate sempre nelle stesse aree, a dosi elevate di insulina, a lunga durata della terapia iniettiva, all'abitudine di non cambiare l'ago. Per prevenire e/o curare le lesioni cutanee da terapia insulinica è necessario attuare sistematicamente e periodicamente un programma educativo strutturato.

Summary

The most common skin alterations due to insulin injections are lipoatrophy and lipohypertrophy. Whereas only few information

are available on the effect of lipoatrophy on insulin absorption, it is well known that lipohypertrophic nodules interfere with insulin absorption, produce large variability in glucose serum levels, and are significantly related with a poor glycemic control. Lipoatrophy areas are due to immune reactions due to insulin antibodies (mostly true for old insulins extracted from animals or human insulin), and lipohypertrophy nodules are strictly linked to abuse of limited skin areas frequently used, duration of insulin treatment, large doses of insulin, type of needle. The review points out on the need to intensify education to prevent and control skin alterations due to insulin injections by structured actions.

Introduzione

L'evoluzione delle conoscenze sulla fisiopatologia della secrezione insulinica e sulle sue alterazioni in corso di diabete mellito, unitamente allo sviluppo delle biotecnologie, hanno consentito di disporre attualmente di una gamma di opportunità terapeutiche sconosciute in passato. Gli analoghi lenti o rapidi dell'insulina hanno reso possibile mimare mirabilmente il comportamento delle varie fasi della secrezione insulinica, tanto da innescare un interessante dibattito, non ancora concluso, su quale tra terapia multiniettiva e microinfusore sia superiore.

La disponibilità di preparazioni insuliniche avanzate non ha però consentito di raggiungere i target terapeutici raccomandati dalla linee guida in una larga percentuale di pazienti (1), sicché esiste ancora una certa distanza tra risultati teorici del trattamento insulinico e realtà clinica.

Le ragioni di questa discrepanza possono essere ricercate in fattori molteplici, tra cui i più frequenti sono: 1) inerzia nel modificare schemi di trattamento non sufficientemente efficaci; 2) uso disinvolto di preparazioni insuliniche la cui farmacocinetica riproduce solo in parte i meccanismi fisiologici di secrezione insulinica e che consentono di praticare un minor numero di iniezioni quotidiane; 3) scarsa accettazione di schemi a più iniezioni quotidiane da parte del paziente; 4) paura dell'ipoglicemia con conseguente riduzione del numero di iniezioni (specie bed-time); 5) mancata osservanza

di una serie di raccomandazioni sulla corretta conservazione dell'insulina; 6) errata tecnica di esecuzione dell'iniezione di insulina (2).

Ciascuna delle cause di insuccesso del trattamento insulinico enumerate include nella definizione generale una certa gamma di ulteriori problematiche. Ad esempio, nel punto 6) vanno incluse altre attività come rotazione delle sedi di iniezione, cambio dell'ago ad ogni iniezione, utilizzo della tecnica del pizzicotto, conoscenza del fatto che l'assorbimento dell'insulina varia a seconda delle sedi utilizzate, ecc. O ancora, per il punto 1) va considerato che l'addestramento di un paziente all'uso di uno schema di trattamento complesso richiede tempo, organizzazione interna dell'équipe, disponibilità di personale competente e disposto al colloquio, senza cui anche le più aggiornate conoscenze in campo scientifico sono inutili.

In altri termini, una delle ragioni del mancato raggiungimento dei target terapeutici per l'ottimizzazione dei livelli glicemici dipende da ovvie conoscenze ed abilità che il paziente deve conseguire e mantenere nel tempo attraverso un percorso educativo strutturato. Non basta che le équipe diabetologiche dichiarino di svolgere attività educativa, come risulta da una recente indagine condotta dal GISED su 650 Servizi di Diabetologia italiani (3), è necessario verificare che le azioni educative siano state correttamente eseguite e ripetute/verificate sistematicamente nel tempo e di questo va presa nota nella cartella clinica di ogni paziente, proprio come si fa per il trattamento farmacologico. La verifica della corretta esecuzione dell'iniezione di insulina può essere attuata correttamente solo osservando direttamente un paziente nell'atto (reale o simulato) di eseguire tale pratica. Anche questa attività di verifica delle abilità risulta difficile da realizzare in pratica, come si evince dai risultati del progetto ETS di AMD (4). Cionondimeno va preso atto che una insufficiente attività educativa condiziona pesantemente il risultato del trattamento del paziente diabetico insulinotratato (5) e può portare ad una serie di effetti, facilmente verificabili nella pratica clinica, sotto forma di lesioni di vario tipo nelle sedi di iniezione dell'insulina.

La procedura di iniezione dell'insulina è piuttosto semplice e per questo motivo rischia di essere poco considerata (6) o affrontata superficialmente da parte delle équipe diabetologiche (7), specie se queste devono affrontare carichi di lavoro particolarmente intensi, con scarsa disponibilità di tempo per pazienti con specifici problemi educativi o quando abbiano carenze di personale (3, 8).

Viceversa, la dimostrazione che l'assorbimento di insulina varia tra sedi anatomiche differenti è disponibile da tempo (9) e, oltre ad avere evidenti implicazioni cliniche, richiama l'attenzione dei clinici sul fatto che possibili anomalie delle sedi in cui vengono praticate le iniezioni possono modificare l'assorbimento dell'insulina (10, 11).

Le principali anomalie della cute nelle sedi di iniezioni dell'insulina, descritte in letteratura sono rappresentate da lipo-ipotrofia e lipo-ipertrofia.

Lipoatrofia

Le alterazioni cutanee tipo lipo-ipotrofia sono state descritte molti anni fa in pazienti trattati con preparazioni estrattive (12). Successivamente, esse sono state descritte in rapporto con l'uso di insulina umana ricombinante o di preparati tipo NPH ed al loro possibile effetto immunogeno. Infatti, l'uso di tali preparati induce una elevata produzione di anticorpi anti-insulina (13), in grado di provocare, nelle zone lipodistrofiche sedi di iniezione, manifestazioni istopatologiche tipicamente costituite da infiltrati linfocitari perivasali e depositi di immunocomplessi (14).

All'ipotesi patogenetica di tipo immunogeno offre supporto l'efficacia del trattamento di glucocorticoidi in casi di lipoatrofia da insulina umana regolare (15, 16). Tuttavia, l'ipotesi immunogenica non è la sola accreditabile. Infatti, più di recente sono stati descritti almeno tre casi di soggetti che hanno manifestato lipoatrofia mentre erano in trattamento con insulina aspart, somministrata mediante microinfusore, e regredite con l'uso di altro analogo rapido tamponato (17,18). Il fatto che aspart sia stata impiegata con successo come sostituto dell'insulina regolare umana in numerosi casi di resistenza insulinica da presunta causa immunogenica (19-21) contrasta con la sua supposta capacità immunogenica, facendo ricadere l'attenzione sulla modalità di somministrazione, vale a dire il microinfusore (17). Anche questa ipotesi non sembra soddisfacente perché è stato descritto un altro caso di lipoatrofia in un soggetto diabetico trattato con aspart non somministrata con microinfusore (22). Infine, va menzionato un caso di lipoatrofia con altro analogo dell'insulina, questa volta glargine, che rende ancora più difficile interpretare le cause di lipoatrofia (23), destinata per ora a rimanere senza una soddisfacente spiegazione.

Lipoipertrofia

Le lesioni lipoipertrofiche sono decisamente le più frequenti, con percentuali variabili dal 29% in serie descritte in passato in soggetti trattati con insulina umana ricombinante (2), fino al 48% di diabetici trattati esclusivamente con analoghi dell'insulina (2, 6).

A differenza della lipoipotrofia, la causa della lipoipertrofia è da ricercarsi nella spinta alla differenziazione dei preadipociti in adipociti ed alla trasformazione di questi in adipociti grandi, fenomeni entrambi dovuti all'effetto lipogenico dell'insulina (24). Un effetto facilitante è legato a microtraumi ripetuti, provocati alla cattiva abitudine che i soggetti portatori delle lesioni ipertrofiche hanno di praticare le iniezioni di insulina sempre nella stessa area, utilizzando più volte lo stesso ago (25). Ulteriore rinforzo del fatto che la modalità di iniezione rappresenta un fattore decisivo per indurre la

formazione di noduli lipoipertrofici è offerta dalla forte correlazione con la maggiore durata della terapia iniettiva, con dosi giornaliere di insulina elevate, quali fattori causali di ulteriore danno meccanico dei tessuti (25).

I noduli lipoipertrofici sono facilmente identificabili



Figura 1. Noduli lipoipertrofici in sede periombelicale.



Figura 2. A) grosso nodulo al terzo medio della coscia sinistra; B) nodulo appena visibile in sede anteriore del braccio sinistro.

nelle sedi di iniezione dell'insulina (Figg. 1 e 2), spesso accompagnati da ecchimosi nelle zone immediatamente vicine. Tuttavia, quando sono di piccole dimensioni possono sfuggire ad un'osservazione superficiale ma non ad una ricerca e ad una palpazione sistematica. Se piccoli, i noduli sono meglio identificabili a luce incidente di lato, in posizione tale che risultino più evidenti di profilo (Figg. 3 e 4).

Altre lesioni cutanee

Sono state descritte nei siti di iniezione dell'insulina in letteratura una serie di lesioni cutanee per così dire minori, per le quali manca una documentazione circa una possibile influenza sulla farmacocinetica e sulla biodisponibilità dell'insulina iniettata nelle stesse sedi.



Figura 3. Presenza contemporanea di lesioni cutanee in diversa fase evolutiva: lesioni ecchimotiche (freccia scura) e piccolo nodulo lipoipertrofico (freccia chiara) visto di profilo, meglio evidente a luce incidente.



Figura 4. Presenza contemporanea di lesioni cutanee in diversa fase evolutiva: lesioni ecchimotiche e piccolo nodulo lipoipertrofico (cerchiato), non ben evidente alla visione di prospetto (stesso caso della Figura 3).

Queste alterazioni sono ecchimosi (Figg. 5, 6), stravasali ematici più o meno estesi (Fig. 7), segni di numerose punture in aree molto ristrette (Fig. 8) (2) aree di sclerosi senza evidenti variazioni del derma. Ulteriori lesioni cutanee in sedi di iniezione sono di tipo fibrocollagene e sono state descritte solo in tre diabetici tipo 1 (26). Come è stato detto non abbiamo informazioni



Figura 5. Ecchimosi nelle sedi di iniezione di insulina (paziente non in trattamento con anticoagulanti o antiaggreganti).



Figura 6. Lesioni ecchimotiche e stravasi ematici estesi, nelle sedi di iniezione di insulina: Paziente senza turbe coagulative da altra patologia o da farmaci antiaggreganti/anticoagulanti.



Figura 7. Ecchimosi estese.



Figura 8. Aree che mostrano quanto ripetitivamente siano state praticate le iniezioni di insulina.

sull'effetto di queste alterazioni cutanee sull'assorbimento dell'insulina, ma una recente indagine del nostro gruppo ha documentato una stretta correlazione tra la presenza e la numerosità di tali lesioni con un cattivo compenso metabolico (2). Inoltre, l'osservazione della presenza di alterazioni miste, contemporaneamente presenti negli stessi pazienti, come quelle di tipo ecchimotico o di aree in cui sono concentrate le punture insieme con noduli lipoipertrofici, consente quanto meno di ipotizzare che si tratti di alterazioni cutanee di età diversa e che le prime siano prodromiche alla formazione dei noduli lipoipertrofici. In altri termini l'effetto combinato e duraturi di microtraumi ripetuti sempre nella stessa sede con l'azione lipoproliferativa dell'insulina determineranno la formazione di noduli nel corso del tempo.

Significato delle alterazioni cutanee sedi di iniezione

Le maggiori informazioni disponibili sulle influenze delle alterazioni cutanee sull'assorbimento dell'insulina riguardano i noduli lipoipertrofici. Questi, infatti, non rappresentano solo un problema estetico ma, in quanto sede di iniezione, sono in grado di determinare profonde alterazioni dell'assorbimento di insulina, ritardando quest'ultimo in modo imprevedibile e determinando notevole variabilità dei livelli insulinici (27). Queste informazioni sono ben note per l'insulina umana regolare e per i preparati zinco-protaminati (28).

In letteratura sono disponibili dati consistenti a riprova che l'iniezione di insulina eseguita nei noduli lipoipertrofici provoca un assorbimento alterato e variabile anche con analoghi rapidi, che in teoria, proprio per loro farmacocinetica, potrebbero risentire meno - rispetto alle insulina umane - ricombinanti della scelta di queste sedi di iniezione. Tanto per insulina aspart (29) che glulisina (2) è disponibile una esauriente do-

Tabella I. Ipotesi di sequenza patogenetica della formazione dei noduli lipoipertrofici da iniezioni di insulina.

1) mancata rotazione sedi, piccoli traumi ripetuti, riutilizzo degli stessi aghi più volte, dosi elevate di insulina, lunga durata della terapia iniettiva
2) le sedi ripetutamente punte denervano e continuano ad essere punte perché denervate e indolori, abitudine di non guardare la sede di iniezione, pigrizia, "rituale" con rifiuto di utilizzare altre sedi
3) nel tempo la cute diviene dura e ispessita per proliferazione degli adipociti del sottocute; in fase successiva si rende evidente un vero e proprio nodulo che aumenterà di dimensioni se continuerà ed essere punto
4) effetti sul compenso: a) rallentato assorbimento di insulina con iperglicemia in fase postprandiale e ipoglicemia tardiva; b) variabilità di risposta glicemica con necessità di dosi sempre maggiori di insulina che comunque non risultano efficaci; c) difficoltà di raggiungere un compenso accettabile



cumentazione scientifica di un ritardato e variabile assorbimento, se iniettate in noduli lipoipertrofici.

Quanto descritto può essere riassunto nel concetto che la presenza di alterazioni cutanee del tipo lipoipertrofico si associa ad un cattivo controllo metabolico e ad una notevole instabilità glicemica (Tabella I) (2, 29).

La ragione per cui alcuni pazienti praticano le iniezioni di insulina reiteratamente nelle stesse sedi deriva sia dal fatto che la puntura sistematica finisce per rendere tali zone insensibili al dolore per una progressiva denervazione (29). Una ulteriore riflessione va fatta sulla base della recente informazione morfologica resa possibile dalla localizzazione di espansi sottocutanei da iniezione di insulina, localizzati a varia profondità, in funzione della lunghezza dell'ago utilizzato e dello spessore del complesso cute-sottocute, quale momento di avvio di reazioni locali a microtraumi portati ripetutamente nelle stesse sedi (30). Un percorso educativo superficiale, incompleto e senza periodico rinforzo nel corso degli anni successivi al primo approccio non affranca i pazienti da questo errore sistematico (31). (Figura 3).

Come limitare e trattare le lesioni cutanee da iniezione

Una delle misure per prevenire o rallentare la formazione di noduli lipoipertrofici è rappresentata dalla realizzazione di un percorso educativo strutturato e dedicato alla tecnica di iniezione dell'insulina fin dal momento in cui il paziente inizia il trattamento insulinico, che non deve rimanere isolato. Il controllo delle sedi di iniezione in occasione delle visite annuali di controllo deve essere effettuato in modo sistematico sia con l'ispezione che con la palpazione (26) e fornisce l'occasione per correggere eventuali errori di tecnica iniettiva o rinforzare le motivazioni a proseguire con metodologia corretta.

In presenza di noduli lipoipertrofici (ma anche in loro assenza), il paziente va istruito sulla necessità di cambiare sede di iniezione attuando una rotazione sistematica, evitando aree che presentino già alterazioni visibili o palpabili. Quando un paziente che presenta noduli inizia a praticare le iniezioni di insulina in aree di cute sana, la dose totale di insulina va ridotta di circa il 10%, al fine di evitare episodi ipoglicemici (27). Queste semplici misure sono sufficienti a migliorare significativamente il compenso glicemico (32) e a ridurre le dimensioni dei noduli. In alcuni casi i noduli possono essere rimossi mediante liposuzione o per via chirurgica (27, 33, 34).

In conclusione, la presenza di noduli lipoipertrofici è associato ad un compenso metabolico scadente e ad un'ampia variabilità glicemica. 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. Tuttavia, pensare che il percorso educativo iniziale possa essere sufficiente sulla lunga distanza è profondamente sbagliato (2). Sono necessari un costante rinforzo educativo ed una sistematica ispezione e palpazione delle sedi di iniezione dell'insulina. L'elevata frequenza di queste lesioni può, almeno in parte, contribuire a spiegare perché tanti pazienti non raggiungano il target terapeutico. Una migliore organizzazione del team curante, con un maggior ricorso a personale infermieristico specializzato potrebbe contribuire a ridurre questa complicità sommersa del trattamento insulinico (35-37).

BIBLIOGRAFIA

1. Standards di Cura Italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010, Infomedica – Formazione & Informazione Medica, Torino www.aemmedi.it
2. Gentile S, Carbone L, Guarino G, De Blasi V, Monsurro G, Buonocunto F, Agrusta F, Esposito R, Agrusta M. Alterazione di cute e sottocute da somministrazione di insulina e compenso glico-metabolico nel diabeto2006; 77: 231-6ico tipo 2 insulinottrattato. In: *Atti XVI Congresso Nazionale AMD*, 2007. Pacini, Pisa pp.246-50.
3. Corsi A, Bruttomesso D, Clementi L, Girelli A, Orsi E,

- Richini D. Organizzazione dell'attività educativa nei centri di diabetologia in Italia: indagine conoscitiva del GISED. *XV Congresso Nazionale AMD, Genova 2005. Proceedings, MEDIA vol 5, (Suppl1) p 30, Pisa 2005*
4. Gentile S, Agrusta M. per il Gruppo AMD ETS. Il progetto Educazione Terapeutica Strutturata ETS di AMD. *Il Giornale di AMD 2009;12:40-48*
 5. Koev DJ, Tankova TI, Kozlovski PG. Effect of structured group education on glycemic control and hypoglycemia in insulin-treated patients. *Diabetes Care 2003; 26: 251-7*
 6. Gentile S, Agrusta M, Guarino G, Carbone L, Cavallaro V, Carucci I, Strollo F. Metabolic consequence of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes. *Acta Diabetologica 2010, published on line 21 January 2010*
 7. Young RI, Steel MJ, Frier BM, Duncan LJ. Insulin injection sites in diabetes: a neglected area? *BMJ 1981; 283: 349*
 8. Anonymus. Subcutaneous injection and absorption of insulin. *Lancet 1980; i; 1005-6*
 9. Koivisto VA, Felig P. Alterations in insulin absorption and in blood glucose control associated with varying insulin injection sites in diabetic patients. *Ann Intern Med 1980; 92: 59-61*
 10. Balodimos MC, Williams RH. Absorption of 131-I insulin from subcutaneous tissues in diabetic patients. *Am J Med Sci 1962; 243: 103-10*
 11. Root HF, Irvine JW, Evans RD, Reiner L, Carpenter TM. Absorption of insulin labeled with radioactive iodine in human diabetes *JAMA 1944; 124: 84*
 12. McNeal P, Jowet N, Kuninczuk R, Peck R, Hearnshaw J. Lipohypertrophy and lipoatrophy complicating treatment with purified bovine and porcine insulin. *Postgrad Med J 1988; 64: 850-3*
 13. Rayle K, Noelle V, Landgraf R, Schwarz HP. Insulin antibodies are associated with lipoatrophy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol 2001;109(8):393-6*
 14. Murao S, Hirata K, Ishida T, Takahara J. Lipoatrophy induced by recombinant human insulin injection. *Internal Medicine 1998; 37: 1031-33*
 15. Ramos 2 AJS, Farias MA. Human insulin-induced lipoatrophy: a successful treatment with glucocorticoid. *Diabetes Care 2006; 29: 926-7*.
 16. Reeves WG, Allen BR, Tattersall RB. Insulin-induced lipoatrophy-evidence for an immune pathogenesis. *Brit J Med 1980; 280: 1500-3*
 17. Griffin MG, Feder A, Tamborlane WV. Lipoatrophy associated with lispro insulin in insulin pump *Diab Med 2001; 24: 174-5*
 18. Ampudia-Blasco FJ, Hasbun 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: 953-4*
 19. Lahtela JT, Knip M, Paul R, Anttonen, Salmi J, Severe antibody-mediated human insulin resistance: successful treatment with the insulin analog lispro: a case report. *Diabetes Care 1997; 20: 71-3*
 20. Kumar D. Lispro analog for the treatment of generalized allergy to human insulin, *Diabetes Care 1997; 20: 1357-9*
 21. Hirsh JB, D'Alessio D, Eng L, Davis C, Lernmark A, Cjait A. A severe insulin resistance in a patient with type 1 diabetes and stiff-man syndrome treated with insulin lispro. *Diab Res Clin Ptract 1998; 41: 197-202*
 22. Arranz A, Andia V, Lopez-Guzman A. A case of lipoatrophy without insulin pump therapy. *Diabetes Care 2004; 27: 625-6*
 23. Ampudia-Blasco FJ, Girbes J, Carmena R. A case of lipoatrophy with insulin glargine: long-action insulin analogues are not exempt from this complication. *Diabetes Care 2005; 28: 2983-3*
 24. Schiazza L, Occella C, Bieidi D, Rampini F. Insulin lipohypertrophy. *J Am Acad Dermatol 1990; 22: 148-9*
 25. Fujikura J, Fujimoto M, Yasue S, Noguchi M, Masuzaki H, Hosoda K, Tachibana T, Sugihara H, Nakao K. Insulin-induced lipohypertrophy: report of a case with histopathology. *Endocrine Journal 2005; 52: 623-8*
 26. Wallymahmed ME, litter P, Clegg C. Nodules of fibrocollagenous scar tissue induced by subcutaneous insulin injections: a cause of poor diabetic control. *Postgrad Med J 2004; 80: 732-33*
 27. Vardar B, Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. *Diab Res Clin Pract 2007; 77: 231-6*
 28. Chowdhury T, Escudier V. Poor glycemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. *BMJ 2003; 327: 383-4*
 29. Johansson UB, Amstreg S, Hannerz L, Wredling R, Adamson U, Arnqvist HJ, Lins EF. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care 2005; 28: 2025-7*
 30. Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, Hirsch LJ. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes and sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. *Curr Med Res Opinion 2010; 26: 1519-30*
 31. Mensing J, Boucher J, Cypress K, Weinger P, Barta P, Hosey G. National Standard for diabetes self-management education. *Diabetes Care 2000; 23: 2025-7*
 32. Diabetes UK. Annual review checklist. www.diabetes.org.uk/manage/annual.htm
 33. Root HF, Irvine JW, Evans RD, Reiner L, Carpenter TM. Absorption of insulin labeled with radioactive iodine in human diabetes *JAMA 1944; 124: 84-7*
 34. Hauder H, Olbrisch RR. The treatment of type-1 diabetics with insulin-induced lipohypertrophy by liposuction. *Dtsch Med Wochenschr 1994; 119: 414-7*
 35. Seaz-de Ibarra L, Gallego F. Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients: role of educational intervention. *Practical Diab Int 1998; 104: 106-10*
 36. Hambridge K. The management of lipohypertrophy in diabetes care. *Br J Nurs 2007; 16: 520-4*
 37. Roper NA, Bilus RW. Resolution of lipohypertrophy following change of short-acting lispro insulin. *Diab Med 1998; 15: 1063-4*