

## Alterazioni di cute e sottocute da somministrazione di insulina e fattori associati nel diabetico tipo 2 insulino-trattato



S. Gentile<sup>1</sup>, G. Guarino<sup>1</sup>, L. Carbone<sup>2</sup>, M. Agrusta<sup>2</sup>, F. Strollo<sup>3</sup>  
felix.strollo@gmail.com

<sup>1</sup> Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale "F. Magrassi e A. Lanzara" Seconda Università di Napoli

<sup>2</sup> U.O. di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale di Cava de' Tirreni, Salerno

<sup>3</sup> U.O. Endocrinologia e Metabolismo, INRCA, Roma

**Parole chiave:** Diabete, Iniezioni di insulina, Alterazioni cutanee, Lipoipertrofia

**Key words:** Diabetes, Insulin injections, Skin lesions, Lipohypertrophy

Il Giornale di AMD, 2013; 16:294-297

### Riassunto

Solo una parte dei diabetici insulino-trattati raggiunge il target di glicata raccomandato dalle linee guida sia per scarsa aderenza ad un adeguato stile di vita che per regime terapeutico inadeguato. Quest'ultimo può dipendere da molteplici fattori, inclusa l'iniezione di insulina in aree di cute alterata, riutilizzo di aghi e mancata rotazione delle sedi di iniezione. Scopo di questa indagine è stato quello di valutare la frequenza di alterazioni cutanee nelle sedi di iniezione in diabetici tipo 2 insulino-trattati e di verificarne una possibile associazione con i valori di HbA1c. I dati raccolti indicano una frequenza alta di lesioni cutanee nelle sedi di iniezione (non solo di tipo lipoipertrofico) ed una significativa associazione tra queste e valori elevati di HbA1c. Questi dati sottolineano la necessità di un'azione educativa costante e ripetuta da parte del team diabetologico.

### Summary

Only few insulin-treated (IT) people with diabetes mellitus (DM) reach the glycemic target to poor compliance and/or to sedentary lifestyle and/or to inadequate treatment regimen. The latter may be also brought about by often overlooked factors including insulin injection into altered skin areas, often brought about by incorrect habits, namely needle reutilization or poor compliance to the suggestion to continuously rotate skin injection areas. The aim of our study was to evaluate the rate of skin lesions within the sites commonly used for insulin injection in our IT DM patients and to verify a possible association with HbA1c changes. Results show that skin lesions are frequently present in insulin injection sites in type 2 diabetes, and a significant relationship between skin lesions (not only lipohypertrophy) and high values of HbA1c. This suggests us to pay more attention to all aspects of patient-team relationship to try and obtain good metabolic control in all people with diabetes

È noto che il buon controllo glico-metabolico è raggiungibile solo in una percentuale ridotta di pazienti diabetici<sup>(1)</sup> per ragioni varie che includono, uso di schemi terapeutici inadeguati, compliance dei pazienti, adeguamento dello stile di vita. Le modalità di somministrazione dell'insulina (conservazione, scelta delle sedi di iniezione, mezzi di somministrazione) possono condizionarne assorbimento, farmacocinetica ed effetto biologico.

Non sempre l'équipe curante riesce a fornire tutto il supporto necessario sia di tipo psicologico che educativo<sup>(2)</sup> al fine di ottenere modifiche di comportamenti ed acquisizione di competenze nell'auto-cura. Per quanto possa apparire sorprendente, almeno il 25% dei pazienti diabetici insulino-trattati modificano in modo volontario il regime di cura, saltando dosi di insulina, modificandone il dosaggio in modo arbitrario e, ad esempio, senza una corretta valutazione del rapporto insulina-carboidrati al momento dei pasti o non tenendo conto dell'insulino-sensibilità individuale. In altre parole, tali variazioni degli schemi terapeutici vengono operate senza una base logica basata su conoscenze frutto di un corretto percorso educativo<sup>(3)</sup>. Le variazioni incontrollate dei livelli glicemici possono dipendere anche da altri fattori: a) variabilità della farmacocinetica di alcuni tipi di insulina come nel caso dell'insulina umana regolare o delle preparazioni NPH<sup>(4)</sup>; b) mancata o insufficiente miscelazione di pre-miscelate<sup>(5)</sup>; c) miscelazione estemporanea di insuline diverse<sup>(4)</sup>; d) uso di siringhe da insulina con tarature troppo piccola e praticamente illeggibile<sup>(4)</sup>; e) l'inosservanza del corretto intervallo tra somministrazione di umana regolare e pasto<sup>(4)</sup>; f) scorretta conservazione di insulina in frigorifero<sup>(6)</sup>; l'utilizzazione di sedi di somministrazione non corretta<sup>(7)</sup>. In sintesi, gli errori comportamentali dei pazienti, la variabilità farmacocinetica

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

intrinseca ad alcune preparazioni insuliniche, possibili lesioni di tipo distrofico della cute nelle sedi di iniezione – specie se determinate da reiterati errori nella tecnica di somministrazione dell’insulina – possono cooperare nel determinare variazioni incontrollate dei valori glicemici, che a loro volta possono contribuire al mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici suggeriti dalle linee guida. Inoltre, proprio perché poco indagate, le lesioni trofiche della cute nelle sedi di iniezioni dell’insulina possono rappresentare una causa occulta della variabilità glicemica, non correggibile nella misura in cui non viene valutata.

## Obiettivi generali dello studio

Gli obiettivi generali dello studio sono stati quelli di valutare in diabetici insulino-trattati:

1. la frequenza delle alterazioni cutanee nelle sedi di iniezione (cute e sottocute) derivanti da scorretta tecnica iniettiva (*compresa conservazione, miscelazione dell’insulina, ecc.*)

2. sedi, estensione e gravità delle lesioni riscontrabili nei siti di iniezione

3. possibili relazioni tra controllo glico-metabolico ed alterazioni cutanee  
allo scopo di rilevare bisogni educativi relativamente agli errori di somministrazione e di uso dell’insulina

### Obiettivi Specifici

– ricercare evidenze che consentano di rilevare bisogni educativi che permetteranno di:

– programmare interventi educativi a correzione degli errori

– contribuire a migliorare il buon controllo metabolico.

Tabella 1. Scheda di raccolta dati per tipologia di lesione cutanee nelle sedi di iniezione dell’insulina.

<b>Cute escavata/dura NO _  SI _ </b>
Forma rotondeggiante _  ovalare _  Sede: braccio Dx _  Six _  Coscia Dx _  Six _  Addome Dx _  Six _  Dimensioni: come fagiolo _  uliva _  noce _  >dei precedenti _  Dimensioni maggiori, con diametro max di circa ____ cm
<b>Cute dura/ ispessita/nodosa/anelastica NO _  SI _ </b>
Forma rotondeggiante _  ovalare _  Sede: braccio Dx _  Six _  Coscia Dx _  Six _  Addome Dx _  Six _  Dimensioni: come fagiolo _  uliva _  noce _  >dei precedenti _  Dimensioni maggiori, con diametro max di circa ____ cm
<b>Ecchimosi/Stravasi ematici NO _  SI _ </b>
Forma rotondeggiante _  ovalare _  Sede: braccio Dx _  Six _  Coscia Dx _  Six _  Addome Dx _  Six _  Dimensioni: come fagiolo _  uliva _  noce _  >dei precedenti _  Dimensioni maggiori, con diametro max di circa ____ cm
<b>Segni di punture ripetute nella stessa sede (<i>in un’area ristretta</i>) NO _  SI _ </b>
Forma rotondeggiante _  ovalare _  Sede: braccio Dx _  Six _  Coscia Dx _  Six _  Addome Dx _  Six _  Dimensioni: come fagiolo _  uliva _  noce _  >dei precedenti _  Dimensioni maggiori, con diametro max di circa ____ cm
<b>Altro tipo di lesione (<i>descrivere</i>):</b>
Forma rotondeggiante _  ovalare _  _____ Sede: braccio Dx _  Six _  Coscia Dx _  Six _  Addome Dx _  Six _  Dimensioni: come fagiolo _  uliva _  noce _  >dei precedenti _  Dimensioni maggiori, con diametro max di circa ____ cm
In caso di lesione evidente e/o peculiare fare foto digitale ed archiviare.

## Casistica e metodi

Sono stati selezionati 215 diabetici tipo 2 consecutivi, insulino-trattati da almeno 1 e da non più di 5 anni, precedentemente addestrati all'auto-somministrazione di insulina. L'età media  $57\pm 7$  anni, il rapporto M/F= 0,82, BMI  $28\pm 3$  k/m<sup>2</sup>: Il numero di iniezioni di insulina praticate ogni giorno (I/D) era di 4 in 35 soggetti, 3 in 87, 2 in 50 e 1 in 43 casi.

Tutti i soggetti arruolati sono stati sottoposti ad

1) esame delle sedi di iniezione per la ricerca di a. lipodistrofia (LD) sia di tipo atrofico che ipertrofico;

b. indurimento/nodosità (IN);

c. ecchimosi (E);

d. concentrazione di più punture in area ristretta (CAR); (Tabella 1)

2) dosaggio di HbA1c (HPLC);

3) questionario su modalità di conservazione dell'insulina, esecuzione dell'iniezione, miscelazione, gradimento dello strumento utilizzato.

Le lesioni sono state ricercate sia con ispezione che con palpazione delle sedi di iniezione e, quando riscontrate, sono state fotografate ed archiviate.

Altri elementi valutati sono stati numero di iniezioni/die, mezzo di somministrazione, numero di U.I. di insuline somministrate/die, riutilizzo dello stesso ago (numero di volte), titolo di studio, lunghezza dell'ago, tipo di insulina (umana regolare, NPH e relative miscele, analoghi rapidi e lenti con le relative miscele). Le valutazioni statistiche sono state fatte mediante software SPSS/SP+ (Norusis Inc, Ill, USA) per test del  $\chi^2$  (con correzione di Yates), U test di Mann-Whitney, correlazione/regressione multipla. I dati sono espressi come medie $\pm$ DS, e il valore soglia di significatività statistica è stato fissato per  $p<0,05$ .



Figura 1. Lesioni ecchimotiche da reiterate iniezioni di insulina nella stessa sede. Il paziente non praticava né antiaggreganti, né anticoagulanti ed aveva normali parametri emocoagulativi.



Figura 2. Lesione mista ecchimotica e rilevata da reiterate iniezioni di insulina nella stessa sede. Come nel caso precedente il paziente non assumeva farmaci antiaggreganti o anticoagulanti ed aveva normali parametri emocoagulativi.

## Risultati

Lesioni di cute e sottocute (LCS) sono state osservate in 137/215 casi, di cui 33/35 tra quelli che praticavano 4 I/D, 62/87 a 3 I/D, 38/50 a 2I/D e 4/43 a 1I/D. Le lesioni osservate sono state indurimento/nodosità (70%) (Figura 1), ecchimosi (27%) (Figura 2), lipodistrofia (3%) (Figura 3). La concentrazione di più punture in aree ristrette è stata osservata nel 76% di tutti i pazienti (con e senza lesioni) (Figura 4). I valori di HbA1c dei soggetti senza LCS erano significativamente inferiori rispetto ai pazienti con LCS ( $8,1\pm 1,6$  vs  $7,4\pm 1,0\%$ ). Analogamente, errori di conservazione, di agitazione di premiscele, di tecnica iniettiva di insulina



Figura 3. Nodulo lipoiptrofico localizzato al terzo inferiore del braccio sinistro di un paziente con diabete mellito tipo 2, insulinotratato da 12 anni.



Figura 4. Segni di reiterate iniezioni di insulina nella stessa sede associate a difetto di sensibilità dolorosa, come nei casi precedenti.

erano presenti in numero significativamente ( $p < 0,001$ ) maggiore di soggetti con LCS (93%) rispetto a quelli senza LCS (43%). La presenza di lesioni era significativamente correlata alla durata del trattamento insulinico ( $p < 0,01$ ), a numero elevato di U.I.di insulina iniettate/die ( $p < 0,001$ ), ed all'uso reiterato più volte dello stesso ago ( $p < 0,01$ ) ed a basso livello di istruzione ( $p < 0,05$ ). Non hanno raggiunto la significatività statistica variabili come sesso, tipo di insulina, lunghezza dell'ago.

## Conclusioni

La frequenza di lesioni riscontrate nella serie studiata è sovrapponibile ai dati della letteratura<sup>(8)</sup>. Viceversa in letteratura vengono descritte solo lesioni come *lipoatrofia*, dipendente da reazione immuno-allergica coinvolgente il TNF- $\alpha$  innescata dall'insulina<sup>(9)</sup>, e *lipohipertrofia* dovuta all'effetto stimolante sulla proliferazione ed iperplasia degli adiopociti prodotto dall'insulina<sup>(10)</sup>. Questa indagine documenta per la prima volta una più ampia gamma di lesioni cutanee in cui i casi di lipodistrofia rappresentano solo una parte. La correlazione statisticamente significativa tra elevati livelli di HbA1c e presenza ed estensione di lesioni indica con chiarezza che non solo le lesioni di tipo lipodistrofico possono interferire con l'assorbimento e la farmacocinetica dell'insulina, come dimostrato per i noduli lipopertofici<sup>(11,12)</sup>. L'esame dei questionari ed in particolare il fatto che la maggior parte dei pazienti abbia dimenticato finanche chi ha loro fornito educazione su come conservare ed iniettare insulina, come fare rotazione di siti iniettivi e di usare sempre aghi nuovi ad ogni inie-

zioni, dimostra che esistono notevoli carenze educative.

Questi dati dimostrano altresì la necessità sia di una ricerca sistematica di errori di comportamento, che di programmare interventi educativi a correzione degli errori unitamente ad interventi educativi di rinforzo, senza i quali qualsiasi impostazione terapeutica risulta incapace di evitare glicemie erratiche ed imprevedibili. Unitamente a queste azioni di miglioramento è necessario che l'équipe diabetologica ricerchi sistematicamente lesioni nei siti di iniezioni, inserendo questa attività tra quelle schedulate alla scadenza annuale di controllo generale di ogni paziente e che le utilizzi come indicatore di efficacia della propria azione educativa.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cimino A, Giorda C, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Vespasiani G. Qualità indicators in diabetes care in Italy. AMD, Kino, Torino 2006.
2. Corsi A, Bruttomesso D, Clementi L, Girelli A, Orsi E, Richini D. - GISED. Organizzazione dell'attività educativa nei Centri di Diabetologia in Italia: indagine conoscitiva del GISED. XV Congresso Nazionale AMD, Genova 2005, Contributi Scientifici, MEDIA, vol. 5, (Suppl.), p. 30, 2005.
3. Nicolucci A. Relazione III Convegno del Centro Studi e Ricerche AMD, Ancona ottobre 2006.
4. Gin H, Hanaire-Broutin H. Reproducibility and variability in the action of injected insulin. *Diabetes Metab* 31: 7-13, 2005.
5. Guerci B, Suavenet JP. Subcutaneous insulin: pharmacokinetic variability and glycemic variability. *Diabetes Metab* 31: 4S7-4S24, 2005.
6. Young RJ, Steel MJ, Frier BM, Duncan LJ. Insulin injection sites in diabetes: a neglected area? *BMJ* 283: 349, 1981.
7. Hambridge K. The management of lipodystrophy in diabetes care. *Br J Nurs* 16(9): 520-4, 2007.
8. Schiazza L, Occella C, Bleidi D, Rampini E. Insulin lipohypertrophy. *J Am Acad Dermatol* 104: 149-149, 1990.
9. Fujikura J. Insulin-induced lipohypertrophy: report of a case with histopathology. *Endocrine J* 51: 623-628, 2005.
10. Geloan A, Collet AJ, Guay G, Bukowiecki LJ. Insulin stimulates in vivo cell proliferation in white adipose tissue. *Am J Physiol* 256: C190-C196, 1989.
11. Johansson UB, Amsberg S, Hannerz L, et al. Impaired absorption of insulin apart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care* 28: 2025-2027, 2005.
12. Gentile S, Agrusta M, Guarino G, Carbone L, Cavallaro V, Carucci I, Strollo F. Metabolic consequences of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes. *Acta Diabetol* 48(2): 121-5, 2011. doi: 10.1007/s00592-009-0172-x. Epub 2010 Jan 21.