

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.25.027

文章编号: 1005-8982(2017)25-0126-02

预混胰岛素类似物优泌乐致皮下脂肪萎缩 3 例报道

石雪, 陈琰, 王嘉欣, 刘莹莹, 赵淑杰, 张川, 王彦君

(吉林大学第二医院 内分泌科, 长春 吉林, 130041)

摘要: **目的** 探讨在临床治疗中皮下注射优泌乐 25 和优泌乐 50 所致皮下脂肪萎缩的现象及其机制。**方法** 对该院 3 例皮下注射优泌乐 25 和优泌乐 50 的糖尿病患者的病史、治疗方法、皮下脂肪情况进行观察,并结合文献对其机制进行探讨。**结果** 3 例患者长期皮下注射优泌乐 20 和优泌乐 50,注射部位皮下脂肪萎缩,并进行性加重,更换胰岛素注射方案或停药后皮下脂肪萎缩停止,但随访半年,萎缩部位脂肪未见明显恢复。**结论** 在临床治疗中可见长期皮下注射优泌乐 20 和优泌乐 50 导致局部皮下脂肪大面积萎缩的病例,可能与免疫机制有关,是否与特殊体质相关需进一步研究。

关键词: 胰岛素类似物;皮下注射;脂肪萎缩

中图分类号: R587.1

文献标识码: B

1 临床资料

病例 1. 患者男, 50 岁。发现血糖升高 4 年, 腹部注射部位脂肪凹陷半年于 2015 年 11 月入院。患者 4 年前体检时发现血糖升高, 于本院系统诊治后给予“优泌乐 50”早 10 u、午 6 u、晚 8 u 餐前皮下注射, 后因血糖控制不佳自行加量至“优泌乐 50”早 14 u、午 10 u、晚 12 u 餐前皮下注射, 半年前腹部 2 侧注射部位发现脂肪凹陷, 局部皮肤无瘙痒、皮疹及红肿、疼痛等, 收入院系统诊治。查体: 生命体征正常, 全身皮肤色泽正常, 右下腹部凹陷, 约 50 mm × 60 mm 椭圆萎缩, 下陷约 3 mm。心肺及腹部检查无异常, 双下肢无水肿。入院后诊断为 2 型糖尿病、胰岛素性皮下脂肪萎缩。根据病情, 出院后给予 4 次胰岛素注射方案: “甘舒霖 R”早 8 u, 午 6 u, 晚 6 u 餐前 30 min 皮下注射; “优泌林 N”12 u 晚睡前皮下注射。随诊半年皮下脂肪萎缩无变化。

病例 2. 患者女, 60 岁。口渴、多饮、多尿、多食、消瘦 6 年, 脐周注射部位脂肪凹陷 1 年于 2016 年 3 月入院。患者 6 年前在外院诊断为 2 型糖尿病, 曾口服多种降糖药治疗, 血糖控制不佳, 4 年前于本院系统治疗后给予“优泌乐 50”早 16 u、晚 14 u 餐前皮下注射。1 年前因手足麻木再次住院系统治疗, 出院后

改为“优泌乐 25”早 10 u、晚 8 u 餐前皮下注射, 血糖控制较好, 临床症状缓解。注射胰岛素期间脐周注射部位皮肤凹陷并逐渐加重, 局部皮肤无瘙痒、皮疹及红肿、疼痛等。查体: 生命体征正常, 全身皮肤色泽正常, 脐周多处皮肤凹陷, 约 40 mm × 60 mm 椭圆萎缩, 下陷约 10 mm。心肺及腹部检查无异常, 双下肢无水肿。入院后诊断: 2 型糖尿病、胰岛素性皮下脂肪萎缩。给予胰岛素泵强化治疗, 出院后改为利格列汀 5 mg/d 口服控制血糖, 随访半年血糖控制较好, 皮下脂肪萎缩无变化。

病例 3. 患者女, 68 岁。口渴、多饮、多尿、多食、消瘦 11 年, 腹部两侧皮肤凹陷半年, 加重 2 个月于 2016 年 6 月入院。患者 11 年前诊断为 2 型糖尿病, 口服中药治疗。2 年前测空腹血糖为 9.8 mmol/L, 餐后 2 h 血糖为 12.1 mmol/L, 糖化血红蛋白为 8.7%, 于本院系统治疗后给予“优泌乐 50”早 12 u、午 6 u、晚 8 u 餐前皮下注射, 后因饮食习惯改变, 将胰岛素调整为“优泌乐 50”早 12 u、晚 12 u 餐前皮下注射, 后随血糖控制不佳自行加量至“优泌乐 50”早 14 u、晚 10 u 餐前皮下注射。半年前发现腹部右侧注射部位皮肤凹陷并加重, 改为大腿外侧注射, 注射部位再次出现皮肤凹陷, 局部无瘙痒、皮疹及红肿、疼痛等, 遂收入院治疗。查体: 生命体征正常, 全身皮肤色泽正

收稿日期: 2017-02-05

[通信作者] 王彦君, E-mail: jdeywjy1966@qq.com; Tel: 0431-88766155

常,腹部右侧 2 处凹陷,1 处约 80 mm × 100 mm 椭圆萎缩,下陷约 4 mm,其下方有 1 处 30 mm × 50 mm 椭圆萎缩,下陷约 6 mm。双侧大腿外侧多处凹陷,下陷约 1 mm,可触及。心肺及腹部检查无异常,双下肢无水肿。入院后诊断:2 型糖尿病、胰岛素性皮下脂肪萎缩。将胰岛素更换为“诺和锐 50”早 10 u,晚 8 u 皮下注射,随访半年发现皮下脂肪萎缩无变化。

2 讨论

脂肪营养不良是脂肪组织的病症,是皮下胰岛素注射的最常见的并发症之一,可体现为脂肪营养不良或脂肪萎缩。脂肪萎缩被定义为由皮肤脂肪组织的严重损伤引起的皮肤上的大的、通常深的、收缩的疤痕^[1]。脂肪萎缩的几个特征提示免疫学病因^[2]:其在 1 型糖尿病患者中更频繁,并且主要影响具有其他自身免疫迹象的妇女;其通常的特征在于在活检标本中存在肥大细胞和嗜酸性粒细胞,并且可以对局部 4%色甘酸钠制剂(肥大细胞抑制剂)有反应;似乎是对一些胰岛素制剂中的杂质或其他组分的脂解反应的结果,因为随着纯化胰岛素使用的增加,其流行率已降至仅仅 1%~2%^[3-4]。此 3 例患者使用精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液后,注射部位皮下脂肪萎缩明显,而非注射部位皮下脂肪无萎缩,可排除脂肪萎缩性糖尿病所致广泛、对称性或完全性皮下脂肪消失,应与胰岛素的注射或种类有关。胰岛素所致的皮下脂肪萎缩,萎缩部位的皮肤表面形成凹陷,多见于女青年及小儿小腿、腹壁、臂部等注射部位,皮下脂肪萎缩可致胰岛素吸收不良,但临床少见。停止该部位注射后多可缓慢恢复。经常更

换注射部位,并采用室温的胰岛素注射,有时可预防皮下脂肪萎缩。通过详细询问病史了解患者胰岛素针头更换频繁,同时轮换交替注射部位,但新注射部位仍有脂肪萎缩现象。因此由于注射方法导致的脂肪萎缩的可能性不大。目前罕见胰岛素类似物致皮下脂肪萎缩的报道,国外曾有注射甘精胰岛素致局部皮下脂肪萎缩的报道^[5]。优泌乐是胰岛素类似物,与人自身胰岛素的基因排列顺序不同,精蛋白锌胰岛素注射液为预混人胰岛素,含有鱼精蛋白及氯化锌,相对人胰岛素抗原性可能稍强,长时间应用后是否产生脂肪细胞抗体,从而导致特殊体质的人产生大面积脂肪萎缩,需要进一步的探讨及观察。而为何更换或者停药该胰岛素后脂肪萎缩不能恢复可能与随访时间短有关。

参 考 文 献:

- [1] BLANCO M, HERNÁNDEZ M T, STRAUSS K W, et al. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes[J]. *DiabetesMetab*, 2013, 39: 445-453.
- [2] HOLSTEIN A, STEGE H, KOVACS P. Lipohypertrophy associated with the use of insulin analogues: a new case associated with the use of insulin glargine and review of the literature[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2010, 9: 225-231.
- [3] LOPEZ X, CASTELLS M, RICKER A, et al. Human insulin analog-induced lipohypertrophy[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31: 442-444.
- [4] PHUA E J, LOPEZ X, RAMUS J, et al. Cromolyn sodium for insulin-induced lipohypertrophy: old drug, new use[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36: e204-e205.
- [5] AMPUDIA-BLASCO F J, GIRBES J, CARMENA R. A case of lipohypertrophy with insulin glargine [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28: 2983.

(张蕾 编辑)