

## Insuliinihoidon lapsille aiheuttama lipoatrofia

Ihonalaisen rasvakudoksen kato eli lipoatrofia insuliinin pistospaikoilla on diabeteksen hoidon hankala komplikaatio. Sen esiintyvyys väheni huomattavasti 1970-luvulla puhtaampien eläininsuliinien ja myöhemmin ihmisinsuliinien käytön yleistymisen myötä, mutta kymmenen viime vuoden aikana on ilmestynyt useita raportteja tästä jo lähes unohdetusta komplikaatiosta. Lipoatrofian tavanomainen hoito on ollut pistää insuliini tai kanyyli kuopan reunavyöhykkeelle, ja joskus vaihto insuliinianalogista ihmisinsuliiniin on auttanut. Kuvaamme neljä lapsipotilasta, joille kehittyi hankala lipoatrofia insuliinipumpuhoidon aikana. Pistos- tai kanyylipaikkojen vaihto tai pistäminen kuopan reunavyöhykkeelle eivät auttaneet. Insuliinivalmisteen vaihto auttoi selvästi yhdellä potilaalla. Lipoatrofia-kuopat hävisivät häneltä, mutta seuranta-aika on vielä lyhyt. Muilla insuliinivalmisteen vaihto tai siihen yhdistetty pimekrolimuusi- tai natriumkromoglikaattihoito on pysäyttänyt uusien kuoppien kehittymisen.

**Ihonalaisen rasvakudoksen kato** eli lipoatrofia insuliinipistosten paikoilla oli aiemmin yleinen ilmiö, mutta sen esiintyvyys väheni huomattavasti 1970-luvulla puhtaampien monokomponentti-insuliinien ja myöhemmin ihmisinsuliinien käytön yleistymisen myötä (Hulst 1976, Griffin ym. 2001). Lipoatrofiaa voi esiintyä minkä tahansa insuliinin käytön yhteydessä, mutta kirjallisuuden perusteella sen esiintyvyys on viime aikoina jälleen lisääntynyt (Hussein ym. 2007). Syitä tähän ilmiöön voivat olla esimerkiksi insuliinianalogien (Griffin ym. 2001, Ali-Khenaizan ym. 2007, Del Olmo ym. 2008, Lopez ym. 2008)

tai insuliinipumppujen lisääntynyt käyttö (Griffin ym. 2001, Radermecker ym. 2007). Analogit ovat rakenteeltaan hiukan muunnettua insuliinia. Aminohapporakennetta muuttamalla niiden vaikutusaika on saatu pidemmäksi tai lyhyemmäksi ihmisinsuliiniin verrattuna. Pikavaikutteisissa insuliinianalogeissa aminohappojärjestyksen pienet muutokset estävät insuliinimolekyylien sitoutumista toisiinsa, ja pitkävaikutteisten insuliinianalogien aminohapporakenne puolestaan voimistaa molekyylien sitoutumista toisiinsa tai elimistön albumiiniin insuliinimolekyyliin liitetyn rasvahapon välityksellä. Insuliinipumpussa käytetään yleisesti pikavaikutteisia analogeja, ja ainakin teoriassa on mahdollista, että ihon sisään asetettava kanyyli, joka on pitkään samassa paikassa, voi lisätä lipoatrofian kehittymisen mahdollisuutta.

### Omat potilaat

**POTILAS 1** on 11-vuotias poika, jolla oli todettu diabetes puolentoista vuoden iässä (**TAULUKKO 1**). Kuu-sivuotiaana hänelle aloitettiin insuliinipumppuhoito, jossa käytettiin lisproinsuliinia noin 0,9 IU/kg/vrk. Kymmenen vuoden iässä potilaan pakaroiden yläosiin muodostui isoja kuoppia (**KUVA A**). Kanyylin paikka vaihdettiin kuopan reunoille. Glukoositasapaino oli huono ( $HbA_{1c}$  10,8 %). Yhdentoista vuoden iässä siirryttiin monipistoshoittoon (glargiini- ja lisproinsuliini), mutta siitä ei ollut apua, ja lisproinsuliini vaihdettiin glulisinsuliiniin. Kuopat hävisivät tämän jälkeen (**KUVA B**). Potilaan insuliinivasta-ainearvo oli selvästi suurentunut (81 %, AutoDelfia; viitealue alle 10 %) kuoppien ilmestymisen aikaan. Sittemmin arvo on jonkin verran pienentynyt (69 %).

**POTILAS 2** on seitsemänvuotias poika, joka on sairastanut diabetesta viiden vuoden iästä alkaen. Insuliinihoito aloitettiin suoraan pumpulla (aspartinsuliinia noin 0,7 IU/kg/vrk). Tästä huolimatta glukoositasapaino on ollut huono ( $HbA_{1c}$  9,5 %). Seitsemän vuoden iässä potilaalla havaittiin pakaroiden yläosien rasvakudoksessa kuoppia. Kanyylin paikkaa

**TAULUKKO 1.** Tietoja lipoatrofiapotilaistamme.

Sukupuoli	Ikä (v)	Ikä diabetesdiagnoosin aikaan (v)	Diabeteksen hoito	Ikä lipoatrofian aikaan (v)	Lipoatrofian hoito	Insuliinivasta-ainearvo (%)
Poika	11	1,5	Lisproinsuliini pumpussa	10	Pistospaikkojen vaihto Siirtyminen monipistoshoitoon Siirtyminen glulisininsuliiniin	81
Poika	7	5	Aspartinsuliini pumpussa	7	Pistospaikkojen vaihto Siirtyminen lisproinsuliiniin 1-prosenttinen pimekrolimuusivoide	83
Poika	15	7	Aspartinsuliini pumpussa	15	Pistospaikkojen vaihto Siirtyminen lisproinsuliiniin Siirtyminen glulisininsuliiniin	87
Tyttö	10	5	Aspartinsuliini pumpussa	9	Siirtyminen lisproinsuliiniin Natriumkromoglikaattivoide	negat.

vaihdettiin ensin. Koska tästä ei ollut selvää hyötyä, vaihdettiin pumppuun lisproinsuliini ja samalla aloitettiin paikallishoito 1-prosenttisellä pimekrolimuusi-emulsiovoiteella aamuin illoin. Uusia kuoppia ei ole tämän jälkeen ilmaantunut, mutta vanhat kuopat eivät ole kokonaan hävinneet. Insuliinivasta-ainearvo oli suuri (83 %), mutta se on jonkin verran pienentynyt (68 %).

**POTILAS 3** on 15-vuotias poika, joka on sairastanut diabetesta seitsemän vuoden iästä alkaen. Hänellä oli koko ajan ongelmia insuliinin pistämisessä, minkä vuoksi aloitettiin insuliinipumppuhoito kymmenen vuoden iässä (aspartinsuliini 1 IU/kg/vrk). HbA<sub>1c</sub>-arvo on vaihdellut hyvin runsaasti (8–13 %), ja potilaalla on esiintynyt insuliinihoidon aikana ketoasidoositilanteita. Neljäntoista vuoden iässä havaittiin kuoppia reisien pistoskohdissa, minkä takia kanyylin paikkoja vaihdettiin aktiivisemmin ja insuliinipumppuun vaihdettiin lisproinsuliini. Näistä muutoksista ei ollut merkittävää apua, ja insuliinipumppuun vaihdettiin glulisininsuliini. Kuopat ovat sittemmin pienentyneet mutta eivät ole hävinneet. Myös tämän potilaan insuliinivasta-ainearvo oli hyvin suuri (kuoppien ilmaantuessa 87 %, sittemmin 95 %).

**POTILAS 4** on kymmenvuotias tyttö, jolla on ollut diabetes viiden vuoden iästä alkaen. Hänelle aloitettiin insuliinipumppuhoito seitsemän vuoden iässä (aspartinsuliinia 0,7 IU/kg/vrk). Glukoositasapaino oli varsin hyvä (HbA<sub>1c</sub> 7–8 %), kunnes yhdeksän ja puolen vuoden iässä todettiin HbA<sub>1c</sub>-arvon suurentuneen 9,8 %:iin. Samalla havaittiin reisien kanyyli- paikoissa lipoatrofiakuopat. Tämän jälkeen pumppuun vaihdettiin lisproinsuliini ja kanyyli- ja kuoppakohtiin aloitettiin paikallishoito 4-prosenttisellä natriumkromoglikaattivoiteella (**TAULUKKO 2**). Glukoositasapaino on sen jälkeen kohentunut (HbA<sub>1c</sub> 8,1 %). Uusia kuoppia ei ole ilmestynyt ja vanhat ovat pienentyneet. Potilaan insuliinivasta-ainearvo on ollut normaali.

**TAULUKKO 2.** Natriumkromoglikaattivoiteen valmistus.

Lomudal gastrointestinum (dinatriumkromoglikaatti) 1,6 g

Petrolatum (valkovaseliini) ad 40,0 g

**KUVA.** Lipoatrofia diabeetikkojen pakaroiden yläosissa insuliinipumpun kanyylin paikoissa ennen insuliinivalmisteen vaihtoa (A) ja insuliinivalmisteen vaihdon jälkeen (B).

## Pohdintaa

Lipoatrofia on insuliinihoidon hankala komplikaatio. Sitä voi aiheuttaa ilmeisesti mikä tahansa insuliini (Hussein ym. 2007, Lopez ym. 2008), vaikka sen esiintyminen väheni selvästi puhtaampiin eläininsuliineihin ja ihmisinsuliineihin siirtymisen myötä 1970- ja 1980-luvuilla (Hulst 1976, Griffin ym. 2001). Toisaalta on epäilty, että lipoatrofian esiintyvyyden uusi lisääntyminen voisi johtua insuliinianalogien tai pumppuhoidon yleistymisestä (Radermecker ym. 2007). Lipoatrofiaa on raportoitu esiintyneen käytettäessä lispro- (Griffin ym. 2001, Felner 2003, Al-Khenaizan ym. 2007, Lopez ym. 2008), aspart-, glargiini- (Lopez ym. 2008) ja detemirinsuliiniakin (Radermecker ym. 2007). Toisaalta NPH-insuliinikin voi aiheuttaa atrofiaa (Ramos ja Farias 2006, Lopez ym. 2008). Varsin usein, joissakin raporteissa jopa yli puolella lipoatrofiapotilaista, on ollut insuliinipumppuhoido (Lopez ym. 2008). Kaikilla omilla potilaillamme oli insuliinipumppu, jossa oli nykykäytännön mukaisesti pikavaikutteista insuliinia. Kenelläkään potilaistamme lipoatrofia ei kehittynyt heti pumppuhoidon aloittamisen

jälkeen vaan yhtäkkisesti jopa usean vuoden ongelmattoman pumppuhoidon jälkeen. On myös mahdollista, että lipoatrofian syy on jokin muu aine insuliinivalmisteessa, esimerkiksi säilöntäaine (TAULUKKO 3).

Lipoatrofian kehittyminen ei yleensä korreloi pistetyn tai infusoidun insuliinin määrään (Hanås 2004), mutta siihen on usein liittynyt suurentunut insuliinivasta-ainearvo (Hanås 2004, Ilanne-Parikka ym. 2006, Lopez ym. 2008). Terveillä ihmisillä alle 5 % insuliinista on sitoutunut vasta-aineisiin. Diabeetikolle insuliinivasta-aineilla voi olla merkitystä, jos niihin sitoutuneen insuliinin osuus ylittää 10 %. Kolmella omista lipoatrofiapotilaistamme insuliinivasta-aineisiin sitoutuneen insuliinin määrä oli erittäin suuri (yli 80 %), mutta yhdellä normaali. Vasta-aineiden määrä väheni kahdella potilaistamme kuoppien parantuessa, mutta vasta-ainearvo ei kuitenkaan normalistunut kokonaan. Yhden potilaan vasta-ainearvo jopa suureni vaikka kuoppien määrä väheni. Näin ollen suoraa yhteyttä insuliinivasta-aineiden ja lipoatrofiakuoppien ilmaantumisen välille ei potilaillamme voitu osoittaa.

Lipoatrofian kehittyminen on liitetty myös insuliiniallergiaan (Beltrand ym. 2006), jota

**TAULUKKO 3.** Insuliinien apuaineet<sup>1</sup>.

	Sinkki	Glyseroli	Prota- miini	Fenoli	Muuta
<b>Pikainsuliinit</b>					
Apidra					trometamoli, polysorbaatti 20
Humalog	+	+			
Novorapid	+	+		+	
<b>Lyhytvaikutteiset insuliinit</b>					
Actrapid	+	+			
Humulin Regular		+			
Insuman Rapid		+			
<b>NPH-insuliinit</b>					
Humulin NPH	+	+	+	+	
Insuman Basal	+	+	+	+	
Protaphane	+	+	+	+	
<b>Pitkävaikutteiset analogit</b>					
Lantus	+	+			polysorbaatti 20
Levemir	+	+		+	

<sup>1</sup>Lisäksi kaikissa valmisteissa on vettä, metakresolia ja natriumhydroksidia tai muuta pH:n tasaamiseen käytettävää ainetta.

onneksi esiintyy vain alle 1 %:lla diabeetikoista. Insuliiniallergiadiagnoosi voidaan tehdä ihopistokokeiden perusteella, ja allergiaa on menestyksekkäästi hoidettu insuliinipumpulla (Näf ym. 2002).

Lipoatrofian hoito on vaativaa (**TAULUKKO 4**). Tavanomainen menettely on ollut pistää insuliini tai kanyyli kuopan reunavyöhykkeille. Tämän on todettu tasoittavan kuoppamuodostumaa (Felner 2003, Hanås 2004). Myös kanyylin vaihtaminen tiheämmin uuteen paikkaan voi teoriassa vähentää vierasesineen ja jatkuvan insuliinivirtauksen aiheuttamaa kudosaärsytystä. Joskus vaihto insuliinianalogista ihmisiin insuliiniin on auttanut eikä lipoatrofia ole enää lisääntynyt insuliinin vaihdon jälkeen (Griffin ym. 2001). Lipoatrofiaa on hoidettu menestyksekkäästi myös lisäämällä insuliinin joukkoon glukokortikoidia. Kun Kumar ym. (1977) antoivat yhdeksälle potilaalle deksametasonia insuliiniin sekoitettuna (4 µg/1 IU insuliinia) toiseen reiteen, kuopat hävisivät kuudella potilaalla hoidetusta reidestä. Kun beetametasonia on lisätty 0,075 mg jokaiseen insuliini-injektioon, on saavutettu täysi paraneminen puolessa vuodessa (Ramos ja Farias 2006). Pimekrolimuusi ja takrolimuusi ovat anti-inflammatorisia lääkkeitä, jotka estävät T-solujen sytokiinisynteesiä. Ne imeytyvät kortikosteroideja vastaavalla tavalla, mutta niiltä puuttuu ihoatrofiaa aiheuttava vaikutus ja ne siirtyvät systeemiverenkiertoon vain vähäisessä määrin. Näin ollen ne ovat teoriassa hyviä vaihtoehtoja glukokortikoidille, mutta niiden käytöstä lipoatrofian hoidossa ei ole raportoitu.

#### **TAULUKKO 4.** Lipoatrofian hoitotapoja.

Insuliinin pistospaikan tai insuliinipumpun kanyylin paikan tiheä vaihto

Insuliinin pistäminen tai kanyylin asettaminen kehittyneen kuopan reunavyöhykkeelle

Insuliinivalmisteen tai hoitomuodon vaihto pumpuhoidosta monipistoshoittoon

Paikallisten natriumkromoglikaatti- tai pimekrolimuusihoidon kokeilu

Glukokortikoidin sekoittaminen insuliiniin

## YDINASIAAT

- ▶ Lipoatrofia eli ihonalaisen rasvakudoksen kato on insuliinihoidon hankala komplikaatio, jota voi esiintyä minkä tahansa insuliinin käytön yhteydessä.
- ▶ Lipoatrofian kehittyminen ei yleensä korreloi pistetyn tai infusoidun insuliinin määrään, mutta siihen liittyy usein huono hoitotasapaino.
- ▶ Lipoatrofiaa on hoidettu pistämällä insuliini tai asettamalla kanyyli syntyneen kuopan reunavyöhykkeelle taikka vaihtamalla insuliinivalmistetta tai hoitomuotoa.

Mielenkiintoinen uusi hoitotapa on sivellä 4-prosenttista natriumkromoglikaattivoitetta kahdesti päivässä atrofia- ja injektiokohtiin. Kun Lopezin ym. (2008) viisi potilasta sai tätä hoitoa, kolmen potilaan lipoatrofia vähentyi selvästi, yhdellä se hävisi kokonaan yhdessä kuukaudessa ja vain yhdellä hoito ei tehonnut. Kaikki potilaat olivat jo saaneet mm. paikallista glukokortikoidihoitoa. Hoito tehoi nopeimmin niillä, joilla lipoatrofia oli kestänyt lyhimmän ajan.

Lipoatrofiakohdista otetuissa biopsianäytteissä on todettu rasvakudosatrofiaa, eosinofileja, paikallista fibroosia ja syöttösoluja, joissa on esiintynyt aktiivista degranulaatiota. Kromonihoidon tehokkuutta voidaan perustella sillä, että syöttösolut ovat olleet kudosaärsytyksessä tryptaasi- ja kymaasipositiivisia, jolloin kromonien teho on parempi kuin kortisonin (Lopez ym. 2008).

Omilla potilaillamme pistos- tai kanyyli-paikkojen vaihto tai pistäminen kuopan reunoille eivät auttaneet. Insuliinivalmisteen vaihto auttoi selvästi yhdellä potilaalla. Lipoatrofiakuopat hävisivät häneltä kolmessa kuukaudessa, mutta seuranta-aika tämän jälkeen on ollut vasta lyhyt. Kahdelle potilaalle aloitettiin insuliinivalmisteen vaihdon yhteydessä myös pimekrolimuusi- tai natriumkromoglikaattihoito, ja uusien kuoppien kehittyminen

pysähtyi. Insuliinin vaihdon ja paikallishoidon vaikutuksia on kuitenkin mahdotonta erottaa toisistaan.

Lipoatrofiaa on esiintynyt neljällä yhteensä noin 150:stä hoidossamme olevasta insuliinipumppupotilaasta. On mahdollista, että tämän komplikaation esiintyvyys on lisääntymässä insuliinianalogien ja pumppuhoitojen

yleistyessä. On kuitenkin huomattava, että diabeteksen nykyaikaiset hoitotavat monipistos- ja pumppuhoito ovat oleellisesti parantaneet diabeetikkojen hoitotasapainoa ja antaneet joustoa diabeteksen jokapäiväiseen hoitoon ja parantaneet elämänlaatua. Pistospaikkojen kunnan tarkka seuranta on tärkeää kaikille insuliinidiabeetikoilla. ■

**HARRI NIINIKOSKI, dosentti, erikoislääkäri**  
**KIRSTI NÄNTÖ-SALONEN, dosentti, erikoislääkäri**  
TYKS lastenlinikka

**PÄIVI RUUSU, erikoissairaanhoitaja, diabeteshoitaja**  
**ANNE PUTTO-LAURILA, dosentti, erikoislääkäri**  
TYKS:n lastenlinikka  
PL 52, 20521 Turku

**ANNE KINNALA, LT, erikoislääkäri**  
Salon aluesairaala

**JORMA TOPPARI, professori, erikoislääkäri**  
Turun yliopisto, fysiologia  
ja TYKS:n lastenlinikka

**PÄIVI KESKINEN, dosentti, erikoislääkäri**  
TAYS:n lastenlinikka

### Summary

#### **Insulin-induced lipoatrophy in children**

Insulin-induced lipoatrophy is a rare but serious complication of insulin treatment. Its incidence decreased during 1970' and 1980's, but several reports of this phenomenon have again recently been published. Traditional treatment options have included injecting insulin or pump cannula to the area surrounding the lipoatrophy or changing the insulin type or preparation. In this report we present 4 children who developed severe lipoatrophy during insulin pump treatment. Changing injection sites did not help but lipoatrophy disappeared in one patient after changing the insulin preparation. In the three other patients no new atrophy sites have appeared after change in insulin preparation or simultaneous treatment with local pimecrolimus or sodium cromoglicate.

#### **SIDONNAISUDET**

**HARRI NIINIKOSKI:** Osallistunut ulkomaiseen kongressiin Genzymen, Merck Seronon, Novo Nordisk ja Swedish Orphanin tuella.

**KIRSTI NÄNTÖ-SALONEN:** Osallistunut ulkomaiseen kongressiin Novo Nordiskin ja Pfizerin tuella.

**PÄIVI RUUSU:** Osallistunut ulkomaiseen kongressiin Medtronicin ja OneMedin tuella.

**ANNE KINNALA:** Osallistunut ulkomaiseen kongressiin Ipsenin ja Novo Nordiskin tuella.

**ANNE PUTTO-LAURILA:** Osallistunut ulkomaiseen kongressiin Rochen ja Wyethin tuella.

**JORMA TOPPARI:** Osallistunut ulkomaiseen kongressiin Merck Seronon ja Novo Nordiskin tuella.

**PÄIVI KESKINEN:** Osallistunut ulkomaiseen kongressiin Eli Lillyn, Medtronicin, Merck Seronon, Novo Nordiskin ja Orphan European tuella. Toiminut Eli Lillyn ja Pfizerin asiantuntijana.

## KIRJALLISUUTTA

- Al-Khenaizan S, Al Thubaiti M, Alwan I. Lispro insulin-induced lipoatrophy: a new case. *Pediatr Diabetes* 2007;8:393–6.
- Beltrand J, Guilmin-Crepon S, Castanet M, Peuchmaur M, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin allergy and extensive lipoatrophy in child with type-1 diabetes. *Horm Res* 2006;65:253–60.
- Del Olmo MI, Campos V, Abellan P, Merino-Torres JF, Pinon F. A case of lipoatrophy with insulin detemir. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80:e20–1.
- Felner EI. Human insulin-induced lipoatrophy. *J Pediatr* 2003;142:448.
- Griffin M, Feder A, Tamborlane WV. Lipoatrophy associated with lispro insulin in insulin pump therapy. An old complication, a new cause? *Diabetes Care* 2001;24:174.
- Hulst SG. Treatment of insulin lipoatrophy. *Diabetes* 1976;25:1052–4.
- Hussein SF, Siddique H, Coates P, Green J. Lipoatrophy is a thing of the past, or is it? *Diabet Med* 2007;24:1470–2.
- Hanás R. Type 1 Diabetes in children, adolescents and young adults. 2. painos. Lontoo: Class Publishing 2004.
- Ilanne-Parikka P. Insuliinivasta-aineet. Kirjassa: Ilanne-Parikka P, Kangas T, Kaprio EA, Rönnemaa T, toim. *Diabetes*. 4., uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim ja Suomen Diabetesliitto 2006, s. 234–5.
- Kumar O, Miller LV, Mehtalia SD. Use of dexamethasone in treatment of insulin lipoatrophy. *Diabetes* 1977;26:296–9.
- Lopez X, Castells M, Ricker A, Velazquez EF, Mun E, Goldfine AB. Human insulin analog-induced lipoatrophy. *Diabetes Care* 2008;31:442–4.
- Näf S, Esmatjes E, Recasens M, ym. Continuous subcutaneous insulin infusion to resolve an allergy to human insulin. *Diabetes Care* 2002;25:634–5.
- Radermecker RP, Pierard GE, Scheen AJ. Lipodystrophy reactions to insulin; effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:21–8.
- Ramos AJS, Farias MA. Human insulin-induced lipoatrophy: a successful treatment with glucocorticoid. *Diabetes Care* 2006;29:926–7.