

胰岛素注射后脂肪萎缩

杨望荣

广西中医药大学附属瑞康医院内分泌科 广西南宁 530000

【摘要】脂肪萎缩是以脂肪组织不同程度丢失为特征的一组罕见疾病总称,胰岛素所致脂肪萎缩可能与长期同一部位胰岛素注射、未及时调整胰岛素注射针头有关及多个原因有关,但目前具体发病机制还不清楚。胰岛素类似物应用临床后,以其起效快,作用时间短,广受临床欢迎,但胰岛素类似物可引起皮下脂肪萎缩,现就脂肪萎缩做一综述。

【关键词】脂肪萎缩;胰岛素;注射;发病机制

【中图分类号】R977.15

【文献标识码】A

【文章编号】1002-3763 (2022) 10-191-02

【基金项目】1. 课题名称:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(超声灰度值在糖尿病患者胰岛素注射相关皮下脂肪增生筛查中的价值研究),合同编号:Z-A20220914;2. 广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题(消渴安糖方对糖尿病大鼠肾脏硫氧还原蛋白及其相互作用蛋白的影响),合同编号:Z2014122

胰岛素皮下注射所致的脂肪萎缩属于获得性部分性脂肪萎缩,在糖尿病患者中,对于胰岛素功能不佳及初发糖尿病的患者,胰岛素使用可控制血糖、改善代谢,预防并发症的发生^[1]。皮下脂肪萎缩出现在注射胰岛素的部位,同一患者可在胰岛素注射的多部位出现,可能会导致胰岛素注射困难。不管是动物胰岛素、基因重组胰岛素及胰岛素类似物均有报道^[2]。尽管胰岛素类似物出现后,由于其起效快,作用时间短,受临床欢迎,但仍有皮下脂肪萎缩报道,本文基于此展开相关综述。

1 脂肪萎缩病情概述

1.1 脂肪萎缩出现原因

1.1.1 胰岛素过敏、免疫炎症反应胰岛素抗体产生

胰岛素治疗开始于1921年,使用胰岛素治疗第二年即发现有胰岛素过敏现象,胰岛素过敏现象大多表现为风团、硬结、荨麻疹等局部过敏现象,很少表现全身过敏反应。此后有研究报道,在人体内检测到胰岛素抗体(IAA)存在,随着基因重组胰岛素及胰岛素类似物的出现,胰岛素抗体较前明显减少。有报道证实,使用动物胰岛素3个月以上患者90%可检测到IAA,使用基因重组人胰岛素者10%~30%可检测到IAA^[3]。IAA产生可能同胰岛素纯度、胰岛素分子结构、空间结构及胰岛素制剂类型、患者年龄、组织相容性抗原类型及胰岛素制剂辅料相关。胰岛素类似物不易形成六聚体,但在抗体产生水平上,目前未能证明与基因重组人胰岛素有差异,而其与鱼精蛋白结合后,可能使免疫原性增加^[4]。胰岛素抗体反应包含I型超敏反应、III型变态反应、IV型超敏反应等类型,IV型变态反应症状较轻,往往可以自愈。但胰岛素的变态反应往往并不是单纯一种类型,可能会合并多种变态反应。

1.1.2 个体异质性、重复胰岛素针头使用

重复同一部位注射、重复使用胰岛素针头、将胰岛素放置冰箱内存储不当导致胰岛素结晶增多均可能是导致皮下脂肪萎缩的原因。我国人口基数大,糖尿病患者人数逐年增长,使用胰岛素人数增长快,降糖治疗中胰岛素使用花费对患者来说就是一笔较大开支,而且还需要承受检测血糖、并发症及更换胰岛素针头的费用。许多患者为节省经济费用,重复使用胰岛素针头。重复使用胰岛素针头除了是局部感染风险增加、局部注射疼痛增加、降糖效果不佳外,还有可能因胰岛素注射针头变钝,致局部皮下受损,脂肪萎缩增加^[5]。

1.2 脂肪萎缩的脂肪细胞改变

在脂肪萎缩患者中肿瘤坏死因子(TNF)高表达,TNF作用可能使脂肪代谢增加,脂肪细胞内脂滴减少,而出现脂肪萎缩,成熟脂肪细胞在一定的信号和刺激因子作用下,也可返回幼稚状态。

有研究认为TNF- α 的表达与脂肪细胞大小成正相关,TNF- α 可能参与了脂肪细胞的去分化,即使血清的TNF- α 并未增高^[6]。成熟脂肪细胞的减少应要考虑脂肪细胞增殖减少、脂肪细胞去分化、脂肪细胞坏死或凋亡等方面因素,皮下成熟脂肪细胞发生了去分化导致脂滴丢失,去分化为成纤维样脂肪前体细胞,从而导致在HE染色中无法区分。且脂肪萎缩在不同的时期,其表现可能并不相同。现脂肪萎缩原因仍不清楚,需要进一步研究。

1.3 脂肪萎缩脂肪细胞基因及病理改变

脂肪萎缩部位脂肪细胞基因发生可发生改变。MilanG^[7]在研究中对3例胰岛素类似致皮下脂肪萎缩患者皮下脂肪组织活检发现萎缩区域脂肪细胞脂滴包被蛋白阳性。电镜检查显示这些细胞有正常的单泡细胞的表型,细胞器是完整的,与正常的皮下组织脂肪细胞是一致的。在萎缩的脂肪组织内可发现体积变小的脂肪细胞,增生的毛细血管,脂肪组织退行性变、脂肪组织中可发现嗜酸性细胞、真皮下血管周围可以发现淋巴细胞浸润、巨噬细胞等免疫细胞。脂肪萎缩可能是因为重复的胰岛素注射导致抗体产生,促使B淋巴细胞产生IgG抗体及CD4淋巴细胞产生细胞因子,两者共同作用促发炎症反应,TNF、IL-1、IL-6生成增多,导致脂肪细胞坏死及凋亡而形成脂肪萎缩^[8]。但目前具体的机制还未完全明确,需要进一步研究。

1.4 血糖波动原因

脂肪萎缩可以引起胰岛素吸收困难及血糖波动大。原因考虑如下:第一、脂肪萎缩患者胰岛素抗体增高,IAA结合容量大,但亲和力低,IAA可逆性地结合大量胰岛素,胰岛素降解减少,使血浆总胰岛素含量升高,进食刺激分泌的胰岛素与抗体相结合,而因血糖升高。在进餐后的血糖高峰过后,与IAA结合的胰岛素逐渐解离,其生物活性显现,加上未与抗体结合的胰岛素,造成不恰当的高胰岛素血症,产生低血糖;第二、在脂肪萎缩部位,脂肪细胞体积变小、局部炎症产生、脂肪细胞外机制可有纤维化、在脂肪萎缩部位可见大量胶原纤维,以上因素均可使胰岛素吸收障碍,影响血糖控制。

2 鉴别诊断

脂肪萎缩应注意跟如下疾病鉴别

2.1 遗传性全身性脂肪萎缩(GGL)

GGL为常染色体隐性遗传性疾病,与AGPAT2、BSCL2、CAV1、PTRF等基因突变有关,临床特点是全身或几乎全身脂肪缺失,出生不久就可发现。患者婴儿期可有大面积皮肤的黑棘皮征,肝脾肿大。女性患者可有多毛、阴蒂肥大、月经周期紊乱、经量过少等,可伴多囊卵巢综合征。治疗糖尿病、肝功能损害、严重的高甘油三酯血症等

并发症是关键,后期可发展为糖尿病肾病、视网膜病变^[9]。

2.2 遗传性部分性脂肪萎缩 (FPLD)

FPLD 为常染色体显性遗传性疾病,发病时间多始于幼儿期、青春期或更晚,表现为肢体及其他部位脂肪丢失。患者在婴儿期常拥有正常脂肪分布,身体其他部位,如面部、颈部、腹内脂肪非但不丢失而且有多余囤积,出现类库欣综合征体貌。FPLD 相关并发症糖尿病等通常出现于成年,女性患病率高于男性,黑棘皮征较轻,出现于颈部、腋窝、腹股沟处。女性 FPLD 患者可有月经周期紊乱及多毛,多囊卵巢综合征。

2.3 获得性全身性脂肪萎缩 (AGL)

AGL 常于幼儿期或青春开始不久发病,典型者起病年龄一般小于 20 岁。脂肪丢失程度及部位多样,大部分患者有全身脂肪丢失,AGL 患者易出现严重的肝肿大及肝硬化、糖尿病、高甘油三酯血症,给治疗带来困难。部分患者可伴有自身免疫疾病,如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征、桥本氏甲状腺炎、幼年型皮炎等。

2.4 获得性部分性脂肪萎缩 (APL)

最常见的为 HIV 感染相关性脂肪萎缩,通常出现于 HIV 感染患者接受蛋白酶抑制剂 (HAART) 超过 2 年者,多数患者逐渐丢失四肢及面部的脂肪,面部的脂肪可大量丢失以致出现消瘦面容,身体的其余部位脂肪残余甚至囤积,患者可表现为水牛背、双下巴及腰围增长。脂肪的丢失加剧 HAART 治疗产生的副作用,形成恶性循环。患者可有高甘油三酯血症,仅有一部分成为糖尿病患者。

3 治疗及效果

大部分皮下脂肪萎缩患者在脂肪萎缩部位停止胰岛素注射后,皮下脂肪萎缩可自行改善。部分患者更换胰岛素针头、胰岛素类型或停用胰岛素换用口服药物治疗,皮下脂肪萎缩改善。更换胰岛素注射部位也会预防脂肪萎缩的发生。

在既往使用动物胰岛素患者中,使用地塞米松与胰岛素混合皮下注射可使脂肪萎缩治愈^[10]。文献报道有糖尿病患者使用胰岛素泵后出现皮下脂肪萎缩,胰岛素泵内使用的胰岛素均为胰岛素类似物,经换用基因重组胰岛素后未发现新的脂肪萎缩,可见并不是胰岛素泵影响脂肪萎缩,胰岛素类似物的应用可能是脂肪萎缩的原因^[11]。相反,胰岛素泵能更好的模拟人胰岛素分泌曲线,胰岛素泵被证明对脂肪萎缩的改善有帮助。但仍有部分患者经上述治疗后效果仍不佳,具体原因仍需要进一步研究。

4 展望

脂肪萎缩随着胰岛素的纯度及技术的提高,基因重组胰岛素

及胰岛素类似物的广泛应用,脂肪萎缩的似乎已经成为糖尿病治疗的罕见并发症,但仍长期存在,而且,目前在临床主要以病例报告为主,目前对脂肪萎缩病例我们缺乏系统性及综合调查。胰岛素类似物的分子结构与人胰岛素分子结构并不完全一样,目前也没有胰岛素类似物与基因重组人胰岛素皮下脂肪发生率的对比研究,胰岛素类似物皮下注射后的脂肪萎缩发生率有可能被低估,需要应在临床治疗中引起注意。同时,正确指导患者正确使用胰岛素、更换胰岛素注射部位及更换胰岛素针对糖尿病的治疗有帮助。随着脂肪组织研究及脂肪细胞因子对机体及脂肪细胞本身的调控作用的进一步明确,脂肪细胞周围基质、脂肪周围血管对脂肪组织代谢的调控机制研究的深入,相信胰岛素致皮下脂肪组织萎缩问题能够得到更好的解决。

参考文献

- [1] 陈瑜. 饮食疗法结合胰岛素用药对老年 2 型糖尿病临床治疗及其并发症预防的探究 [J]. 中国保健营养, 2019, 29(30):257.
- [2] 吴晗, 方兴宇, 汤帅, 等. 胰岛素制剂注射致脂肪萎缩临床特点分析 [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(7):487-491.
- [3] Van Haeften TW. Clinical Significance of insulin antibodies in insulin ant bodies in insulin-treated diabetic patients[J]. Diabetes Care.1989, 12:641-648.
- [4] 陈曼丽, 唐龙妹, 齐莉莉, 等. 胰岛素类似物与胰岛素抗体 (IAA) 相关性研究 [J]. 河北医药, 2020, 42(5):650-654.
- [5] 王丽, 王静芬. 胰岛素笔用针头安全使用现状调查与分析 [J]. 中华现代护理杂志. 2010, 16(14):1631-1632.
- [6] 白延斌, 李伟. 脂肪细胞凋亡及调控因素的研究进展 [J]. 兰州大学学报. 2006, 12, 32(4):73-76.
- [7] Milan G, Murano I, Costa S. Lipoatrophy induced by subcutaneous insulin infusion: ultrastructural analysis and gene expression profiling[J]. J Clin Endocrinol Metab. 2010, 95(7):3126-3132.
- [8] 张硕, 李乃适, 李丽, 等. 人胰岛素及类似物注射致局部脂肪萎缩 6 例报告及文献回顾 [J]. 中华临床营养杂志, 2017, 25(4):226-232.
- [9] 苏娇, 黄娜娜, 于婷婷, 等. 胰岛素治疗与 2 型糖尿病患者视网膜病变的关系 [J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(3):442-445.
- [10] 陶弢, 李圣贤, 倪蓓文, 等. 肝脏肿大为首发症状的脂肪萎缩型糖尿病一例报道 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23(5):464-465.
- [11] 石雪, 陈琰, 王嘉欣, 等. 预混胰岛素类似物优泌乐致皮下脂肪萎缩 3 例报道 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(25):126-127.

(上接第 190 页)

the European Histamine Research Society, 2021, 70(3):323-341.

[3] 过永, 俞咏梅, 吴树剑, 等. 双源 CT 对痛风性关节炎的诊断价值 [J]. 皖南医学院学报, 2018, 37(3):283-285.

[4] 韦琳, 卢忠武, 廖云, 等. 双能量 CT 对痛风性关节炎的诊断价值 [J]. 中国医学物理学杂志, 2019, 36(5):568-570.

[5] 赵获, 张玮婧, 金志斌, 等. 肌骨超声联合临床指标对不同时期痛风性关节炎的应用价值 [J]. 医学影像学杂志, 2020, 30(12):2303-2307.

[6] 林鸣琴, 张幸勇, 林家东. 高频超声对膝关节痛风性关节炎的诊断与疗效评估 [J]. 中国医学创新, 2019, 16(27):139-142.

[7] 刘洁, 刘安, 景香香. 高频超声对高尿酸血症患者并发痛风性关节炎的诊断价值 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(12):2947-2949.

[8] SHU-MIN YE, MENG-ZE ZHOU, WEN-JIAO JIANG, et al. Silencing of Gasdermin D by siRNA-Loaded PEI-Chol Lipopolymers

Potently Relieves Acute Gouty Arthritis through Inhibiting Pyroptosis[J]. Molecular pharmaceutics, 2021, 18(2):667-678.

[9] 郭炳君, 王田田, 刘兴兰, 等. 痛风性关节炎急性期、缓解期超声特征及与血清 IL-22、IL-37 水平的相关性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(10):1996-2000.

[10] 盛世争, 方圆. 小剂量秋水仙碱联合复方倍他米松治疗痛风性关节炎急性期疗效分析 [J]. 中国基层医药, 2021, 28(2):227-231.

[11] 刘少灿, 钟秀华, 汤意芝. 皮内针联合四妙散合四妙勇安汤加减内服治疗急性痛风性关节炎湿热型患者的疗效观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(8):1511-1514, 1519.

[12] 李倩, 梁晖, 张俊, 等. 凉血活血方外敷联合依托考昔片治疗瘀热阻滞型急性期痛风性关节炎临床研究 [J]. 河北中医, 2021, 43(9):1488-1491.

[13] 陈杰, 郑颖, 廖琳, 等. 二黄膏中医定向透药治疗急性痛风性关节炎临床疗效观察 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(6):1403-1406.