

ЛИПОДИСТРОФИИ В МЕСТАХ ИНЪЕКЦИЙ ИНСУЛИНА: СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ



© В.В. Климонтов*, М.М. Лазарев, А.Ю. Летагин, Д.М. Булумбаева, Н.П. Бгатова

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

Липодистрофии в местах инъекций – наиболее частое местное осложнение инсулинотерапии. История изучения осложнения началась в 1926 г., когда были описаны участки липоатрофии в местах введения инсулина. По мере перехода от животных инсулинов к инсулинам человека и к аналогам инсулина на смену иммуноопосредованной атрофической форме липодистрофии пришла гипертрофическая, связанная с анаболическим и митогенным ответом на инсулин.

При физикальном исследовании липогипертрофии в местах инъекций выявляются у 40–70% больных сахарным диабетом, получающих инсулин. Эффективность диагностики при этом зависит от навыков специалиста. В связи с этим представляется обоснованным обучение врачей и медицинских сестер методике осмотра и пальпации мест инъекций инсулина.

В последние годы для диагностики липогипертрофии стало применяться ультразвуковое исследование (УЗИ). Метод обладает большей чувствительностью в сравнении с пальпацией: верифицированные сонографически липогипертрофии выявляются более чем у 80% больных. У пациентов с распространенными зонами липогипертрофии УЗИ может использоваться для поиска оптимальных мест для инъекций («ультразвуковая карта мест инъекций»). Компрессионная соноэластография и объемное исследование кровотока в режиме энергетического доплеровского картирования позволяют дать количественную характеристику параметров жесткости и васкуляризации участков липогипертрофии. Перспективными методами диагностики являются магнитно-резонансная томография (МРТ) и инфракрасная термография.

В целом ряде исследований показано, что наличие липогипертрофии ассоциировано с ухудшением гликемического контроля: повышением уровня HbA_{1c} и вариабельности гликемии, «необъяснимой» гипогликемией, увеличением доз инсулина. Тем самым, липогипертрофия повышает экономические затраты, связанные с сахарным диабетом.

Наиболее важным фактором риска развития индуцированной инсулином липогипертрофии является нарушение техники инъекций: недостаточная ротация мест инъекций, введение инсулина в участки липодистрофии, малая площадь зоны инъекций, редкая смена и избыточная длина игл. Обучение пациентов технике инъекций инсулина является основой профилактики данного осложнения. Прекращение инъекций в область липогипертрофии, регулярная ротация мест инъекций обеспечивают возможность адекватной титрации дозы инсулина и достижения целевого гликемического контроля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; инсулин; инъекции; подкожная жировая клетчатка; липодистрофия; ультразвуковое исследование

LIPODYSTROPHY AT THE INSULIN INJECTION SITES: CURRENT TRENDS IN EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS AND PREVENTION

© Vadim V. Klimontov*, Mikhail M. Lazarev, Andrey Y. Letyagin, Dinara M. Bulumbaeva, Natalia P. Bgatova

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Lipodystrophy at the injection sites is most common local complication of insulin therapy. The history of its study started in 1926, when first cases of lipoatrophy at the sites of insulin injections were described. As we moved to human insulin and insulin analogues, immune mediated atrophic form of lipodystrophy has been replaced by hypertrophic one, which reflects anabolic and mitogenic effect of insulin.

Lipohypertrophy at the injection sites is detected by physical examination in 40–70% of insulin-treated subjects. The detection efficiency depends on health care provider's skills. Therefore, training of medical doctors and nurses in physical examination of injection sites seems to be reasonable.



In recent years, ultrasound was introduced for diagnostics of insulin-induced lipohypertrophy. The method is more sensitive compared to palpation; ultrasound-verified lipohypertrophy was detected in more than 80% of cases. In patients with wide-spread lipohypertrophy ultrasound can be used to find suitable sites for injections ("ultrasound injection map"). Strain sonoelastography and 3D-power Doppler ultrasound can be used for quantitative estimation of rigidity and vascularization of lipohypertrophy. Both MRI and infrared images are considered as promising diagnostic tools.

In a number of studies, it has been shown that the presence of lipohypertrophy is associated with high HbA_{1c} levels, enhanced glycemic variability, «unexplained» hypoglycemia, and increased insulin doses. Thereby, lipohypertrophy aggravates the diabetes-related costs.

The main risk factor for lipohypertrophy is inappropriate injection technique, including the lack of the site rotation, injections into lipodystrophic lesions, small injection area, reuse or excessive length of the needles. Accordingly, training patients in the injection technique is the basis for prevention of complication. The cessation of injections in lipohypertrophy areas and regular site rotation is essential for adequate titration of insulin dose and achievement of glycemic targets.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; insulin; injections; subcutaneous tissue; lipodystrophy; ultrasonography*

Формирование участков липодистрофии в местах инъекций представляет собой основное местное осложнение инсулинотерапии. Несмотря на длительную историю изучения, многие вопросы, связанные с механизмами формирования, диагностикой и профилактикой инсулиновой липодистрофии, остаются нерешенными. В последние годы получены новые данные о патоморфозе и эпидемиологии липодистрофии в местах инъекций инсулина, определено ее влияние на эффективность терапии сахарного диабета (СД), предложены новые методы диагностики. В настоящем обзоре мы обобщили данные о клиническом полиморфизме, патоморфологии, факторах риска, распространенности, диагностике, профилактике и лечении липодистрофии в местах инъекций инсулина. Цель публикации: привлечь внимание клиницистов к масштабу и значимости проблемы, зафиксировать текущие тренды в эпидемиологии, диагностике и профилактике индуцированной инсулином липодистрофии.

Поиск источников проведен по базам данных Pubmed/Medline, Web of Science Core Collection, Scopus, E-library, без ограничений в глубине поиска по годам. Для поиска использовались ключевые слова: "insulin", "injection" и "lipodystrophy" ("lipoatrophy", "lipohypertrophy") или соответствующие эквиваленты на русском языке. Дополнительный поиск осуществлен по спискам цитируемой литературы в публикациях. Приводимые в статье результаты собственных исследований (в виде клинических иллюстраций) получены в рамках выполнения работ по государственному заданию НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН (проведение исследования одобрено Этическим комитетом НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН, протокол №115 от 24.12.2015 г.).

К ИСТОРИИ ВОПРОСА: ТРАНСФОРМАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ЛИПОДИСТРОФИИ ПО МЕРЕ ЭВОЛЮЦИИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

История изучения липодистрофии в местах инъекций по длительности приближается к истории инсулинотерапии. Практически сразу после внедрения инсулина в клиническую практику в 1922 г. клиницистам пришлось столкнуться с осложнениями в местах инъекций. Первоначально это были абсцессы и инфильтраты, вызванные микробной контаминацией. Однако вскоре на первый план вышло осложнение, очевидно, не связанное с инфекцией.

В 1926 г. Barborka из клиники Мейо сообщил о двух случаях локальной атрофии подкожного жира в местах повторных инъекций инсулина у женщин с СД [1]. В том же году Depisch описал 5 случаев липоатрофии, развившейся у пациентов с СД в интервале от нескольких месяцев до двух лет после начала лечения инсулином [2]. В последующем сообщения о липоатрофиях в местах введения инсулина появлялись практически ежегодно. Клиницисты, описывавшие проблему, обращали внимание на связь осложнения с повторным введением инсулина в одни и те же участки подкожной жировой клетчатки, а также на безболезненность инъекций в местах липоатрофий.

В 1930 и 1932 гг. была описана еще одна форма кожных изменений в местах введения инсулина. Оказалось, что реакцией на инсулин может быть не атрофия, а гипертрофия подкожного жира [3]. Однако на протяжении нескольких десятилетий липоатрофия оставалась наиболее распространенным местным осложнением инсулинотерапии. Ситуация начала меняться в 70-х гг. прошлого века с появлением высокоочищенных животных инсулинов; на терапии этими инсулинами липоатрофии возникали значительно реже [4]. Показательной иллюстрацией может служить клиническое наблюдение, опубликованное Campbell и соавт. в 1984 г. [5]. У 78-летней женщины с СД на фоне лечения бычьим инсулином появились участки атрофии подкожной клетчатки в области плеч; после перехода на комбинацию высокоочищенного свиного и бычьего инсулина в верхней части бедра возникли участки липогипертрофии.

В последние три десятилетия, с переходом на генно-инженерные препараты инсулина человека и синтетические аналоги инсулина, распространенность атрофической формы инсулиновой липодистрофии резко снизилась. В 2013 г., обследовав 678 детей и подростков с СД 1 типа (СД1) в Ганновере (Германия), O. Kordonouri и соавт. документировали липоатрофию лишь у 16 больных [6]. В настоящее время гипертрофическая форма стала основным вариантом осложнения. Клиническую трансформацию липодистрофии можно объяснить различиями в механизмах формирования двух ее форм: атрофическая форма рассматривается как иммунная реакция на чужеродный белок (инсулин, а также пролонгаторы, стабилизаторы или другие компоненты препарата), в то время как гипертрофическая форма отражает местный анаболический и митогенный эффект инсулина на адипоциты [7].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛИПОДИСТРОФИИ В МЕСТАХ ИНЪЕКЦИЙ ИНСУЛИНА

Уже в первом сообщении о липодистрофии, индуцированной инсулином, подчеркивалась связь ее возникновения с повторными инъекциями инсулина в одну и ту же область [1]. Отсутствие ротации мест введения является важнейшим фактором риска инсулиновой липодистрофии и в настоящее время [8–17]. Так, Blanco и соавт., обследовав 430 больных СД, получающих инсулин, обнаружили признаки липогипертрофии в местах инъекций у 64,4% обследованных. Лишь у 5% больных, регулярно меняющих места инъекций, обнаруживалась липогипертрофия. Напротив, 98% больных с липогипертрофией не осуществляли ротацию мест инъекций [9]. Повышает риск формирования липогипертрофии введение инсулина в ограниченную по площади область [13, 17]. Избыточная длина используемых игл для введения инсулина [10, 11, 15] и их редкая замена [8, 9, 11, 12, 14–17] также рассматриваются рядом исследователей как факторы риска. Таким образом, нарушения техники введения инсулина являются ведущей причиной развития липогипертрофии в местах инъекций.

В ряде исследований зафиксирована роль длительности инсулинотерапии как фактора риска развития липогипертрофии [8, 10, 18]. Другими авторами такая связь не установлена [19]. Заметим, что липодистрофии могут формироваться довольно быстро, в течение 1–3 месяцев применения инсулина [19, 20]. Возможно, на риск липогипертрофии влияет не длительность инсулинотерапии как таковая, а длительность воздействия препаратов инсулина на тот или иной участок подкожной клетчатки. Сообщалось, что пациенты с липогипертрофией получают большее число инъекций инсулина в сутки [15, 18]. Имеются данные о меньшей распространенности липогипертрофии среди больных СД1, находящихся на постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью помпы, в сравнении с больными, получающими инсулин в режиме множественных инъекций [21, 22].

Различия в молекулярной структуре и технологии приготовления инсулина оказывают несомненное влияние на вероятность развития и форму локальной реакции на инсулин. Как уже отмечалось, исторически атрофическая форма липодистрофии была ассоциирована с применением недостаточно очищенных инсулинов животного происхождения. Вместе с тем единичные слу-

чай липодистрофии описаны у больных СД1, получающих короткодействующие и пролонгированные препараты инсулина человека, а также аналоги инсулина. В большинстве случаев подобные реакции зафиксированы у женщин или девочек, при сочетании СД с аутоиммунными заболеваниями [6, 20], у больных с высоким титром антител к инсулину [20, 23], что соответствует представлениям об иммунном характере осложнения. В редких случаях зоны липодистрофии могут формироваться дистантно, в местах, куда инсулин не вводился. Так, недавно описан случай липодистрофии в межлопаточной области у пациентки с длительным СД 2 типа (СД2), вводившей инсулин человека в подкожную клетчатку живота. Гистологическое исследование зоны атрофии выявило лимфоцитарную инфильтрацию; в крови обнаружены антитела к инсулину в высоком титре [24].

Роль молекулярной структуры и длительности действия препаратов инсулина как факторов риска липогипертрофии изучена недостаточно. Имеются данные, что риск липогипертрофии ниже у больных СД1, получающих короткодействующие аналоги инсулина человека, в сравнении с больными, получающими инсулин человека короткого действия [13]. Сообщалось о меньшей площади зон липогипертрофии, верифицированных с помощью ультрасонографии, у больных СД, находящихся на терапии аналогами инсулина, в сравнении с пациентами, получающими инсулин человека [19].

По-видимому, местная реакция на введение инсулина может существенно отличаться у разных больных. Влияние генетических факторов на риск развития инсулиновой липодистрофии в настоящее время не изучено. По данным метаанализа [25], распространенность участков липогипертрофии в местах инъекций инсулина выше у больных СД2, чем у пациентов с СД1. В некоторых исследованиях отмечена положительная связь между наличием липогипертрофии и индексом массы тела [11, 12]. При СД2 отмечена более высокая встречаемость липогипертрофии среди лиц с ожирением [15]. В одной работе выявлена прямая корреляция между суммарной площадью липогипертрофии и толщиной подкожной клетчатки в абдоминальной области [19]. По другим данным, дефицит массы тела повышает вероятность формирования липогипертрофии при СД1 [13].

Факторы, влияющие на риск развития липодистрофии, суммированы в табл. 1.

Таблица 1. Факторы риска липодистрофии в местах инъекций инсулина

Особенности техники инъекций	Особенности инсулинотерапии	Особенности пациента
<ul style="list-style-type: none"> • Недостаточная ротация мест инъекций • Введение инсулина в участки липодистрофии • Малая площадь зоны инъекций • Редкая смена игл • Избыточная длина игл 	<ul style="list-style-type: none"> • Режим множественных инъекций инсулина • Длительность инсулинотерапии¹ • Терапия препаратами инсулина человека (в сравнении с аналогами)¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокий титр антител к инсулину² • Аутоиммунные заболевания² • СД³ • Ожирение³

Примечания: ¹ - предварительные данные, требуются дополнительные исследования; ² - специфический фактор риска для липодистрофии; ³ - фактор риска липогипертрофии; СД - сахарный диабет.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЛИПОДИСТРОФИИ В МЕСТАХ ИНЪЕКЦИЙ ИНСУЛИНА

Несколько патоморфологических исследований, выполненных в разные годы, продемонстрировали различия двух форм инсулиновой липодистрофии. Reeves и соавт., проведя иммуногистохимическое исследование краевых участков зон атрофии подкожной клетчатки в местах инъекций инсулина у 8 больных СД, выявили отложения комплексов IgM, C3 компонента комплемента или фибриногена/фибрина в кровеносных сосудах дермы. Эти находки, в сочетании с повышением инсулинсвязывающей способности сыворотки крови, согласовались с концепцией иммунного патогенеза липодистрофии [4]. Присутствие тучных клеток, лимфоцитов и эозинофилов в биоптатах участков индуцированной инсулином липодистрофии также соотносится с представлениями об иммунном патогенезе осложнения [26].

При исследовании участков липогипертрофии выявляются гипертрофированные адипоциты, содержащие

множество мелких липидных капель. При электронно-микроскопическом исследовании описана небольшая популяция мелких адипоцитов, что расценивается как доказательство активной дифференцировки или пролиферации [27]. Длительное введение инсулина в участки липогипертрофии может приводить к формированию участков фиброзной ткани с большим количеством коллагена [28]. Проведя морфологические исследования биоптатов зон липогипертрофии в местах инъекций инсулина у пяти пациентов с СД, мы обнаружили участки фиброза во всех случаях. При световой микроскопии в участках формирования фиброза выявляли пучки коллагеновых волокон (рис. 1), в двух случаях отмечена периваскулярная воспалительная инфильтрация из лимфоцитов и нейтрофилов. При электронно-микроскопическом исследовании наблюдали участки с фибробластами и скоплениями коллагеновых волокон (рис. 2А), отмечали гиперплазию везикулярных структур в цитоплазме эндотелиоцитов кровеносных капилляров с признаками активации трансэндотелиального транспорта (рис. 2Б). Таким

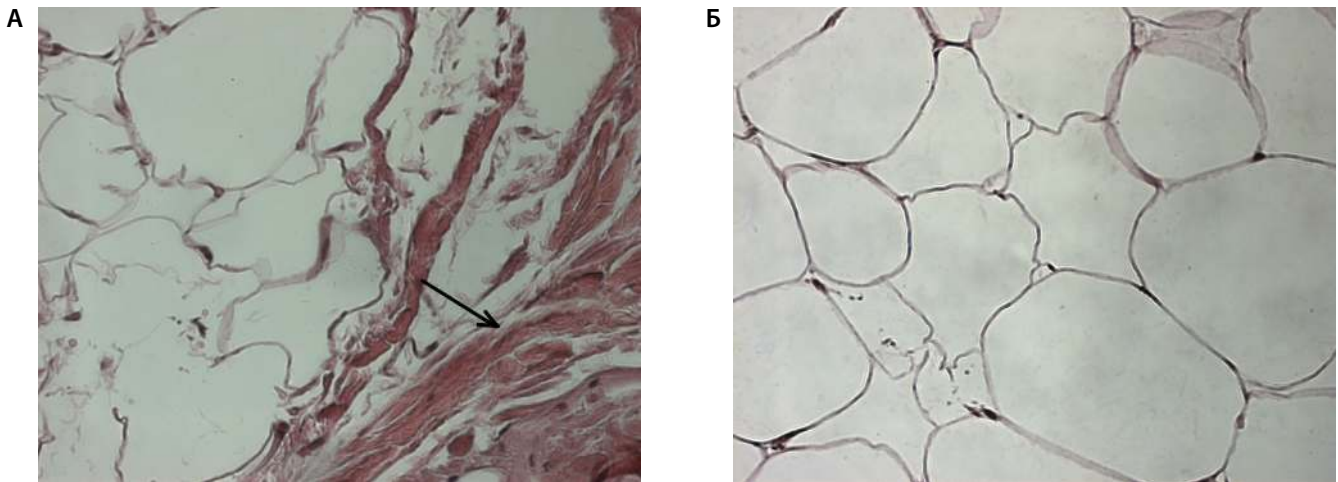


Рис. 1. Светооптическая картина индуцированной инсулином липогипертрофии в подкожной жировой клетчатке передней брюшной стенки. А – участок липогипертрофии с фиброзом (стрелка); Б – участок неизменной подкожной жировой клетчатки в области, свободной от липодистрофии. Окрашивание гематоксилином-эозином. Световая микроскопия. Ув. $\times 400$

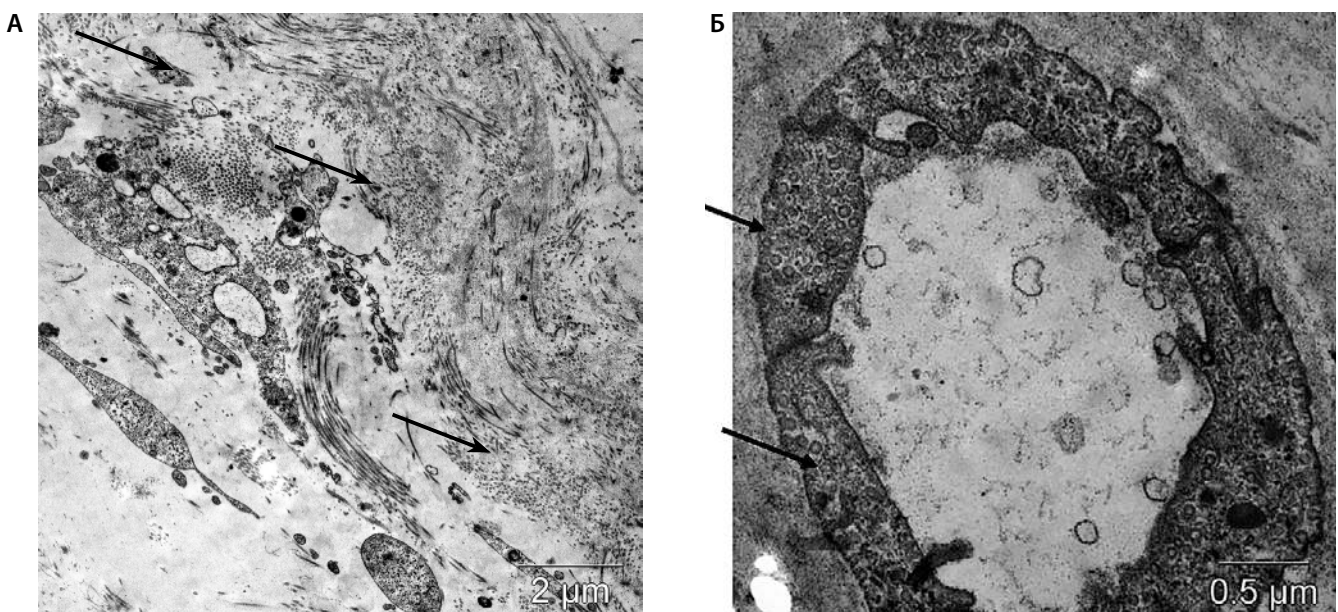


Рис. 2. Ультраструктурные особенности индуцированной инсулином липогипертрофии в подкожной жировой клетчатке передней брюшной стенки. А – коллагеновые волокна (стрелки); Б – кровеносный капилляр с большим количеством транспортных везикул (стрелки) в эндотелии. Электронная микроскопия. Ув. А – 12 000х; Б – 40 000х.

образом, липогипертрофия в местах инъекций инсулина характеризуется определенной гетерогенностью морфологической картины. Механизмы, запускающие процессы воспаления и фиброза в зоне гипогипертрофии, а также связь этих процессов с изменениями адипоцитов заслуживают, на наш взгляд, дальнейших исследований.

В реальной клинической практике биопсия подкожных образований в местах инъекций инсулина проводится редко. Однако в некоторых случаях лишь заключение патолога позволяет поставить правильный диагноз. Так, проведя биопсию подкожных узлов в местах инъекций у двух больных СД, получающих аналоги инсулина, Bernárdez и соавт. обнаружили участки амилоидоза в глубоких слоях дермы, дававшие положительную реакцию на антитела к инсулину [29].

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЛИПОГИПЕРТРОФИИ В МЕСТАХ ИНЪЕКЦИЙ ИНСУЛИНА

Осмотр и пальпация. Визуальный осмотр и пальпация мест инъекций являются стандартными и общедоступными диагностическими процедурами. Вместе с тем эффективность этих процедур зависит от соблюдения ряда методических условий. Для качественной диагностики необходимо системное, последовательное обследование всех областей, используемых для введения инсулина. Осмотр областей инъекций следует проводить в условиях прямого и тангенциального (под углом) освещения, в положении лежа и стоя [17]. При пальпации подкожной клетчатки целесообразно комбинировать различные техники – медленные круговые и вертикаль-

ные движения и повторные горизонтальные движения кончиками пальцев в тех же зонах. Рекомендуется повторная пальпация одних и тех же участков с постепенным усилением надавливания. Достаточно эффективным приемом является формирование кожной складки при подозрении на участок липогипертрофии – складка в зоне липодистрофии оказывается более крупной, в сравнении с симметричными участками неизменной подкожной клетчатки [7, 17].

При проведении осмотра и пальпации мест инъекций следует помнить, что размеры и количество участков липогипертрофии могут сильно варьировать. В некоторых случаях липогипертрофии представляют собой массивные опухолеподобные образования [30], однако в большинстве ситуаций речь идет об участках диаметром до 4–5 см. Некоторые участки представляют собой плоские уплотнения, лишь слегка возвышающиеся над остальной поверхностью кожи (рис. 3); такие участки могут быть плохо заметны при осмотре и обнаруживаются только путем целенаправленной пальпации. Плотность зон липогипертрофии также существенно отличается у разных больных, наибольшие сложности для пальпаторного обнаружения представляют участки мягко-эластической консистенции. В большинстве случаев участки липогипертрофии обнаруживаются на передней стенке живота [15, 19], однако их локализация зависит от предпочтений пациента в выборе мест инъекций. Следует учитывать, что расположение участков липогипертрофии часто асимметрично, так как доминирующая рука имеет тенденцию вводить инсулин преимущественно в одну сторону тела [7, 17].



Рис. 3. Участки липогипертрофии в местах инъекций инсулина на левом и правом плече у пациента с сахарным диабетом 1 типа: Б-ной Ф., 27 лет, сахарный диабет 1 типа в течение 26 лет. Терапия аналогами инсулина (деглюдек и аспарт). При осмотре и пальпации выявлены участки липогипертрофии в местах введения инсулина в области плеч.

Показано, что эффективность выявления липогипертрофии с помощью осмотра и пальпации в значительной степени зависит от опыта специалиста, проводящего обследование. В связи с этим большое значение имеет обучение врачей и медицинских сестер методике пальпации мест инъекций инсулина [7].

Сведения о распространенности липогипертрофии в местах инъекций инсулина, диагностируемой с помощью осмотра и пальпации, в разных регионах мира представлены в табл. 2. По данным большинства исследований, липогипертрофии выявляются у 40–70% больных СД, получающих инсулин. Отличия в распространенности осложнения могут объясняться различным опытом специалистов, проводящих обследование, и разными

методиками пальпации [17]. Использование структурированного подхода и большой опыт исследовательской команды обеспечивают наиболее высокий процент верификации липогипертрофии [31].

Ультрасонография. В последние годы накоплены данные, свидетельствующие о высокой информативности метода ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике инсулиновой липогипертрофии [36]. Преимуществами УЗИ в сравнении с физикальным осмотром и пальпацией являются большая объективность, чувствительность и воспроизводимость результатов. Распространенность участков липогипертрофии в местах инъекций инсулина по данным УЗИ достигает 80–98%, что заметно превышает распространенность осложнения по данным пальпации [34–38].

Таблица 2. Распространенность липогипертрофии в местах инъекций среди больных сахарным диабетом, получающих инсулин, по данным визуального осмотра и пальпации

Исследование	Популяция больных	Страна	Число обследованных	Число больных с липо-гипертрофией, %
Kordonouri O. et al., 2002 [18]	СД1, дети и подростки	Германия	282	48
Vardar B. et al., 2007 [8]	СД1 и СД2	Турция	215	49
Omar M.A. et al., 2011 [32]	СД1, дети и подростки	Египет	119	55
Blanco M. et al., 2013 [9]	СД1 и СД2	Испания	430	64
Sawatkar G.U. et al., 2014 [33]	СД1, дети, подростки и взрослые	Индия	500	41
Al Ajlouni M. et al., 2015 [10]	СД2	Иордания	1090	37
Al Hayek A.A. et al., 2016 [11]	СД1, подростки	Саудовская Аравия	154	52
Strollo F. et al., 2016 [31]	СД1 и СД2, взрослые	Италия	387	77
Hernar I. et al., 2017 [21]	СД1, взрослые	Норвегия	215	53
Ji L. et al., 2017 [12]	СД1 и СД2, взрослые (93% – с СД2)	Китай	401	53
Barola A. et al., 2018 [13]	СД1, дети, подростки и взрослые	Индия	372	62
Gupta S.S. et al., 2018 [14]	СД1, дети и взрослые	Индия	139	70
Tsadik A.G. et al., 2018 [16]	СД1	Эфиопия	176	57
Sürücü H.A., Arslan H.O., et al., 2018 [15]	СД2	Турция	436	44
Deeb A. et al., 2019 [22]	СД1, дети и взрослые	ОАЭ	169	Дети – 39, взрослые – 32
Лазарев М.М. и соавт., 2019 [34]	СД1 и СД2, взрослые	Россия	107	68
Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., 2019 [35]	СД1 и СД2, взрослые	Россия	140	28
Gentle S. et al., 2019 [17]	СД1 и СД2, на гемодиализе	Италия	296	57

Примечания: СД – сахарный диабет.

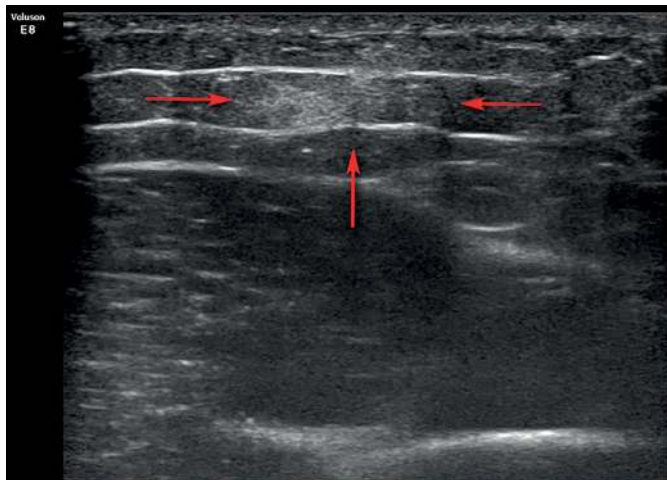


Рис. 4. Гиперэхогенный гетерогенный участок липогипертрофии в подкожной жировой клетчатке передней брюшной стенки в зоне инъекций инсулина: сканирование в В-режиме. Б-ная К., 32 года, сахарный диабет 1 типа в течение 20 лет, терапия аналогами инсулина (гларгин 100 Ед/мл, лизпро).

При УЗИ участки липогипертрофии выявляются чаще как гиперэхогенные локусы или узелки с гипозоногенным ободком. Отсутствие капсулы отличает эти образования от гематом и кист, содержащих жидкость. Участки липогипертрофии могут быть более гетерогенными по эхоструктуре, чем зоны окружающей подкожной клетчатки. В некоторых случаях центральные зоны липогипертрофии становятся гипозоногенными, что предположительно свидетельствует об отеке или некрозе адипоцитов [38]. В двух исследованиях зафиксировано утолщение слоя дермы и потеря четкой границы между

дермой и подлежащим слоем подкожной клетчатки в зонах инъекций. Подобные изменения расценены как свидетельство воспалительной реакции в местах введения инсулина [39, 40]. Типичная сонографическая картина липогипертрофии в области инъекций инсулина представлена на рис. 4.

Современные ультразвуковые технологии позволяют не только выявить наличие участков липогипертрофии в местах инъекций инсулина, но и оценить их эхоструктуру. Значительное повышение эхоплотности и гетерогенность участка косвенно свидетельствуют о разрастании фиброзной ткани в зоне липогипертрофии [41].

Для оценки жесткости липогипертрофии применяется технология компрессионной соноэластографии, при которой даже неотличимые при стандартном серошкальном сканировании участки различной плотности могут быть картированы различными оттенками цветовой шкалы, от красных цветов для мягких участков до синих цветов для максимально жестких [34]. В большинстве случаев зоны липогипертрофии оказываются более жесткими по сравнению с неизмененными участками подкожной жировой клетчатки (рис. 5).

Оценка васкуляризации участков липогипертрофии может быть выполнена в режиме энергетического доплеровского сканирования. При исследовании в этом режиме происходит цветовое картирование подвижных элементов, в данном случае содержимого сосудов. При сочетании данной технологии и программы объемного 3D-сканирования появляется возможность получить количественные характеристики кровоснабжения зоны липогипертрофии в сопоставлении с окружающей подкож-

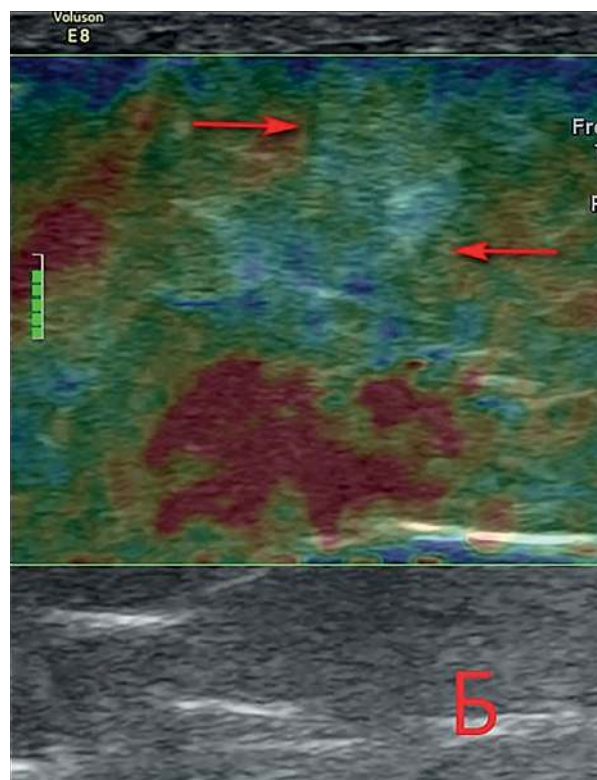
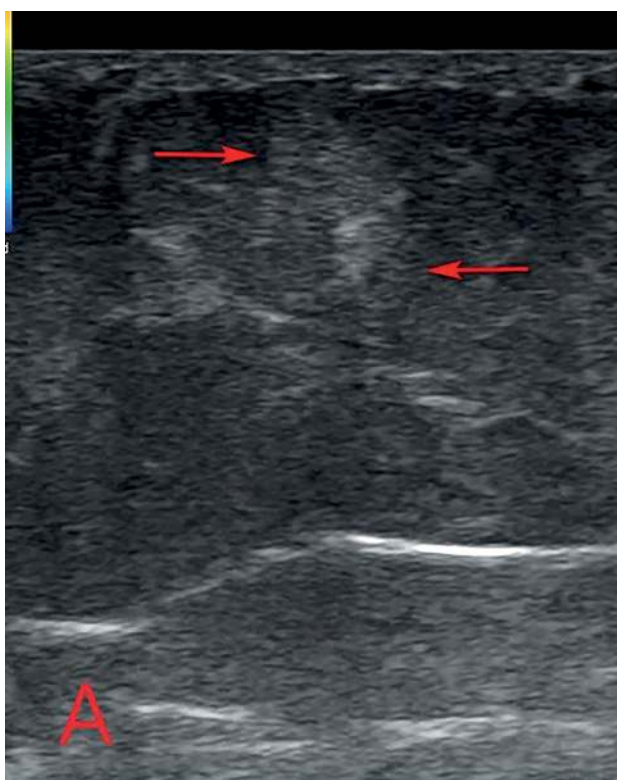


Рис. 5. Гетерогенный участок липогипертрофии повышенной жесткости в подкожной жировой клетчатке передней брюшной стенки в зоне инъекций инсулина. А – серошкальное сканирование в В-режиме; Б – компрессионная соноэластография в режиме реального времени: синим цветом окрашены участки повышенной жесткости. Б-ной Б., 48 лет, сахарный диабет 2 типа, терапия аналогом инсулина (левемир) в течение 6 мес.

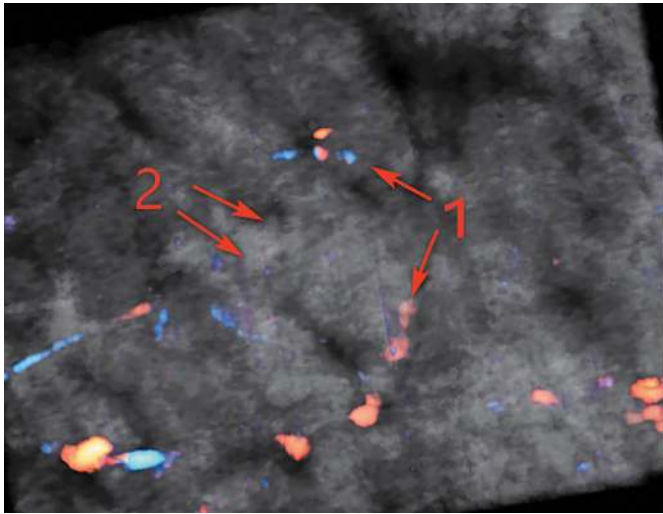


Рис. 6. Реконструкция участка липогипертрофии в подкожной клетчатке передней брюшной стенки в зоне инъекций инсулина. Режим 3D-ангио. 1 – кровеносные сосуды подкожной клетчатки, 2 – бессосудистая зона в области липогипертрофии. Б-ная К., 32 года, сахарный диабет 1 типа в течение 20 лет, терапия аналогами инсулина (гларгин 100 Ед/мл, лизпро).

ной жировой клетчаткой (рис. 6). Исследование участков липогипертрофии с помощью описанной методики выявляет значительное снижение индексов васкуляризации и кровотока в участках липогипертрофии [34].

Заметим, что ультразвуковые технологии позволяют дать количественную характеристику зон липогипертрофии у больных СД: определить площадь, объем, жесткость образований, параметры васкуляризации и кровотока [34]. Отсутствие лучевой нагрузки позволяет использовать УЗИ повторно, для суждения о динамике липогипертрофии при смене мест инъекций. После прекращения введения инсулина в зоны липогипертрофии экзогенность последних постепенно

уменьшается в течение 6 месяцев; исключение могут представлять собой зоны с выраженным фиброзом или некрозом [36].

Магнитно-резонансная томография (МРТ). Высокая разрешающая способность и неинвазивность позволяют рассматривать МРТ в качестве перспективного метода изучения жировой ткани в местах инъекций инсулина. Подкожная жировая клетчатка, характеризующаяся большим содержанием липидов, имеет высокий сигнал на МР-томограммах, выполненных по «классическим технологиям»: T1- и T2-взвешенным изображениям (T1-ВИ и T2-ВИ). В последнее время широко применяется технология спектрального подавления сигнала от липидов (в рамках T1-ВИ и T2-ВИ), что позволяет выявлять отечные зоны и косвенно оценивать концентрацию липидов в жировой ткани. На рис. 7 представлена 3D-реконструкция МРТ-изображений участков липогипертрофии в местах инъекций инсулина в подкожную клетчатку живота у пациентки с СД 1 типа. В режиме подавления липидного компонента выявлена различная структура двух участков липогипертрофии, что согласуется с представлениями о морфологической гетерогенности данного осложнения.

Кровеносные сосуды хорошо контурируются на фоне жировой ткани, поскольку текущая кровь дает «нулевой» сигнал. Поэтому технологически МРТ позволяет оценить интенсивность развития кровеносной сети в подкожной жировой клетчатке, без применения каких-либо контрастирующих препаратов (рис. 8).

В литературе описано два случая сочетания участков липоатрофии и липогипертрофии, верифицированных с помощью МРТ, в местах введения инсулина у детей с СД [23].

Термография. В недавнем пилотном исследовании оценивалась возможность применения инфракрасной термографии для диагностики инсулиновой липогипертрофии [42]. У половины обследованных (14 из 29 пациентов) зонам липогипертрофии, выявленным с помощью

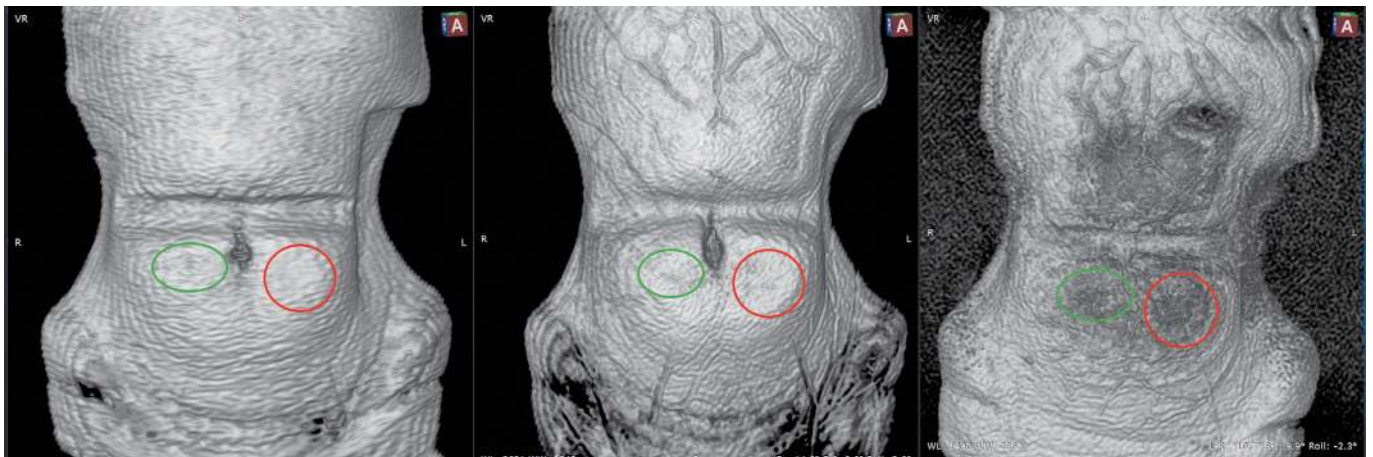


Рис. 7. 3D-реконструкция МРТ-изображений участков липогипертрофии в подкожной клетчатке передней брюшной стенки в зоне инъекций инсулина у больной сахарным диабетом: МР-томограф General Electric Discovery MR750W (магнитное поле 3,0 Т). Катушка: Body 48 AA, реконструируемый диаметр 400 мм, матрица 320x320. Технологии (слева направо): T1-WI (TR 195,0; TE 2,1; срез 3 мм); T2-WI Propeller (TR 4000,04 ms; TE 95,8 ms, срез 3 мм), T2-WI FS Rtr Propeller (селективное жироподавление; TR 4000,04 ms; TE 95,76 ms, срез 3 мм). Во всех случаях – синхронизированная корональная проекция (толщина среза – 3 мм). Изображения получены в режиме 3D-Volume Rendering (мультипланарная реконструкция поверхности; во всех случаях использовался режим рендеринга Skin B/W) в программе RadiAnt DICOM Viewer Ver. 5.0.1.21910 (64-bit) [51]. На T1-WI зеленым овалом показана зона липогипертрофии справа от пупочного кольца; при сравнении T2-WI и T2-WI FS видно, что подавление липидного компонента – незначительное (по сравнению с контралатеральной стороной). На T1-WI красным кругом показана зона липогипертрофии жировой ткани слева от пупочного кольца (зеркальное представление). При сравнении T2-WI и T2-WI FS видно, что подавление липидного компонента значительное (по сравнению с контралатеральной стороной). Здесь и на рис. 8, 9: Б-ная Я., 25 лет, сахарный диабет 1 типа в течение 20 лет, терапия аналогами инсулина (гларгин 100 Ед/мл и лизпро).

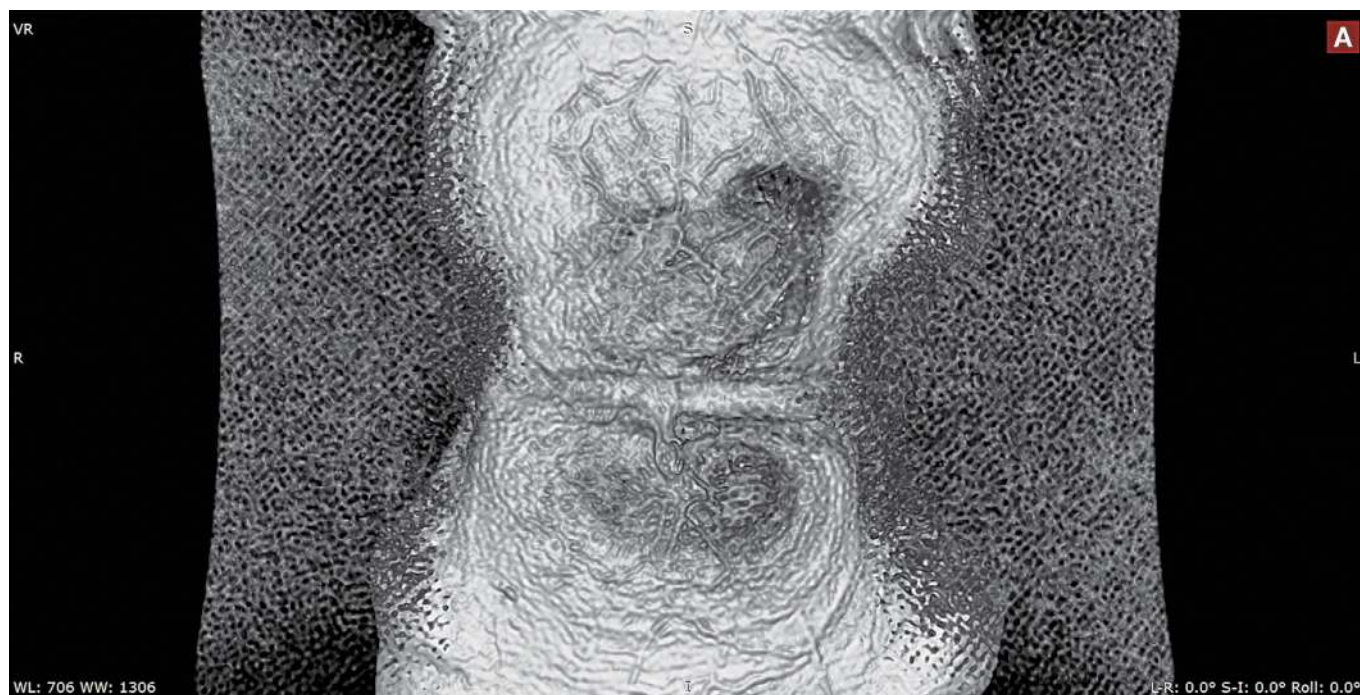


Рис. 8. 3D-реконструкция МРТ-изображений сети подкожных сосудов передней брюшной стенки у больной сахарным диабетом: МР-томограф General Electric Discovery MR750W (магнитное поле 3,0 Т). Катушка: Body 48 AA, реконструируемый диаметр 400 мм, матрица 320x320. Технология: T2-WI FS Rtr Propeller (селективное жироподавление; TR 4000,04 ms; TE 95,76 ms, срез 3 мм). Изображение получено в режиме 3D-Volume Rendering (мультипланарная реконструкция поверхности; во всех случаях использовался режим рендеринга Skin B/W) в программе RadiAnt DICOM Viewer Ver. 5.0.1.21910 (64-bit) [51]. В зоне липогипертрофии слева от пупочного кольца (зеркальное представление) плотность сосудов больше, чем в контралатеральной зоне, но сосудистое дерево менее структурировано (хаотично).

«традиционных» методов диагностики (осмотр, пальпация и/или УЗИ), на термограммах соответствовали «холодные» очаги. Разница температуры этих очагов с температурой окружающих тканей достигала 6°C. При этом у 11 из 14 больных «холодные» очаги выявлялись и в иных зонах, не распознанных как липогипертрофии при стандартной диагностике. Информативность термографии в верификации липогипертрофии в местах инъекций требует дальнейших исследований.

ВЛИЯНИЕ ЛИПОДИСТРОФИИ В МЕСТАХ ИНЪЕКЦИЙ НА КАЧЕСТВО ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ И ПОТРЕБНОСТЬ В ИНСУЛИНЕ

Отсутствие кровеносных сосудов вблизи создаваемого депо инсулина в участках липогипертрофии приводит к снижению абсорбции инсулина, которая зависит от диффузии молекул через эндотелиальный барьер в кровотоки. Абсорбция инсулина в зонах липодистрофии может быть отсроченной и неустойчивой, что создает риск чередования эпизодов неконтролируемой гипергликемии и гипогликемии [43]. Ситуация становится еще более непредсказуемой, когда пациент чередует инъекции в места липогипертрофии и в участки неизменной подкожной клетчатки. Изучение фармакокинетики и фармакодинамики инсулина лизпро у больных СД1 с использованием клэмп-метода и теста со стандартным приемом пищи (75 г углеводов) показало значимое снижение абсорбции в кровотоки и сахароснижающего эффекта инсулина (на 26% и 19% соответственно*) при введении в участки

* Оценивались по площади под кривой концентрации инсулина в крови и площади под кривой внутривенно вводимой глюкозы в клэмп-методе в первые 4 ч после инъекции лизпро.

липогипертрофии, верифицированные с помощью УЗИ. Введение инсулина в участки липогипертрофии приводило к увеличению интраиндивидуальной variability концентрации и эффекта инсулина (коэффициентов вариации) в 4,7 и 2,5 раза соответственно. Постпрандиальный пик глюкозы был выше на 26% или более после инъекций инсулина в скомпрометированные участки [44].

Многочисленные исследования показали прямую связь между наличием пальпаторно определяемых участков липогипертрофии и уровнем HbA_{1c} у пациентов с СД [10-12, 15, 17, 18, 22]. По данным Н.И. Волковой и соавт., клиническое значение имеют и неопределяемые пальпаторно участки липогипертрофии, которые выявляются только с помощью УЗИ. Прекращение введения инсулина в такие участки сопровождается улучшением качества гликемического контроля [35].

Наличие липогипертрофии в местах инъекций инсулина приводит к увеличению variability уровня глюкозы [9, 14, 17, 31], что, в свою очередь, ассоциировано с риском развития сосудистых осложнений СД и гипогликемии [45, 46]. Установлено, что липогипертрофия является фактором риска «необъяснимой», т.е. не связанной с очевидными причинами, гипогликемии [9, 14, 15, 31]. Неудивительно, что больные СД1 с липогипертрофией менее удовлетворены результатами лечения (качеством контроля гликемии) и имеют более высокий балл по шкале депрессии в сравнении с пациентами, не имеющими пальпируемых участков липогипертрофии [21].

Нарушение абсорбции инсулина из мест инъекций в участки липодистрофии может приводить к необходимости введения больших доз инсулина для контроля гликемии. Более высокие дозы инсулина у больных с липо-



Рис. 9. Липодистрофии в местах инъекций инсулина: клинические и экономические последствия.

дистрофиями в местах инъекций зафиксированы в ряде работ [9, 16, 21, 32]. При СД 1 типа различие в суточной дозе инсулина между пациентами, имеющими и не имеющими липогипертрофии, составляет от 6 [13] до 15 [9] Ед. Прекращение введения инсулина в зоны липогипертрофии, выявленные пальпаторно или с помощью УЗИ, сопровождается уменьшением потребности в инсулине у большинства пациентов [35].

Проблемы, вызванные наличием липогипертрофии в местах инъекций: нестабильность гликемического контроля, гипогликемии и повышение потребности в инсулине, приводят к значительному увеличению стоимости терапии СД. Ежегодные экономические потери, вызванные завышением доз инсулина из-за развития липогипертрофии, варьируют от €122 млн в Испании [9] до \$297 млн в Китае [12].

Таким образом, липодистрофии в местах инъекций инсулина оказывают существенное влияние на эффективность и стоимость лечения СД (рис. 9).

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛИПОДИСТРОФИИ В МЕСТАХ ИНЪЕКЦИЙ ИНСУЛИНА

Соблюдение техники инъекций инсулина является важнейшим фактором в профилактике инсулиновых липодистрофий. Уже в первом описании липодистрофий, индуцированных инсулином, Varborgka рекомендовал массаж мест инъекций и смену мест введения инсулина как лечебные мероприятия при данном осложнении. Обучение технике инъекций, ротация мест введения инсулина, выбор адекватной длины иглы, своевременная замена игл имеют огромное значение в профилактике липодистрофии у больных СД, получающих инсулин. Очевидна необходимость специального обучения (с тренингом по технике инъекций) пациентов, начинающих лечение инсулином, а также пациентов с уже возникшей липодистрофией. Важным трендом в решении проблемы стала разработка рекомендаций по технике инъекций. В качестве примера можно привести недавно вышедшие Российские национальные рекомендации по технике инъекций и инфузии инсулина [47].

Основным методом лечения липогипертрофии в местах инъекций инсулина является прекращение введения инсулина в скомпрометированные участки. Как правило, после прекращения инъекций зоны липогипертрофии исчезают или значительно уменьшаются в течение нескольких месяцев. Исчезновение зон липогипертрофии сопровождается улучшением качества гликемического контроля: снижением уровня HbA_{1c}, частоты эпизодов «необъяснимой» гипогликемии и вариабельности уровня глюкозы [48]. В ряде случаев возникает необходимость в уменьшении доз инсулина после смены мест инъекций из-за риска гипогликемии на фоне улучшения абсорбции инсулина из неизмененных участков подкожной клетчатки.

В редких ситуациях, когда липогипертрофии достигают больших размеров и представляют косметическую проблему для пациента, возможно применение липосакции [49, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Липодистрофия в местах инъекций инсулина остается одной из наиболее актуальных проблем диабетологии. Улучшение качества препаратов инсулина привело к клинической трансформации инсулиновых липодистрофий: на смену атрофической форме пришла гипертрофическая. Результаты современных исследований свидетельствуют о широкой распространенности участков липогипертрофии в местах инъекций инсулина: от 40 до 70% больных СД, получающих инсулин, имеют липогипертрофии, выявляемые при физикальном осмотре. Наличие липогипертрофии ассоциировано с ухудшением качества гликемического контроля (увеличением уровня HbA_{1c}, вариабельности гликемии и риска гипогликемии) и повышением дозы инсулина. Тем самым липогипертрофии наносят огромный экономический ущерб, снижая эффективность использования ресурсов здравоохранения.

В связи с этим не вызывает сомнений необходимость своевременной диагностики липогипертрофии в местах инъекций инсулина. Систематический осмотр и паль-

пация всех мест инъекций должны быть обязательным элементом мониторинга пациентов с СД, получающих инсулин. Большое значение при этом имеет обучение врачей и медицинских сестер методике пальпации мест инъекций.

В последние годы возможности диагностики липогипертрофий, индуцированных инсулином, расширились за счет возможностей УЗИ. Технологии ультрасонографии обладают высокой разрешающей способностью и способны выявить участки липогипертрофии, не определяемые при физикальном осмотре. По нашему мнению, следует рекомендовать проведение ультрасонографии мест инъекций у больных СД с «необъяснимо» высокой дозой инсулина на фоне высокой суточной и межсуточной вариабельности гликемии, а также у больных с эпизодами гипергликемии и гипогликемии, возникающими без видимых причин. У пациентов с распространенными зонами липогипертрофии УЗИ может использоваться для поиска участков неизмененной подкожной клетчатки и выбора оптимальных мест для инъекций («ультразвуковая карта мест инъекций»). Перспективными методами диагностики являются МРТ и термография.

Нарушение техники инъекций инсулина (прежде всего отсутствие ротации мест инъекций и редкая смена игл) рассматривается как наиболее важный фактор ри-

ска развития липогипертрофии. В связи с этим обучение пациентов технике инъекций инсулина является основой профилактики данного осложнения. Прекращение введения инсулина в область липогипертрофии, регулярная ротация мест инъекций являются необходимыми условиями для адекватной титрации дозы инсулина и улучшения качества гликемического контроля.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. В.В. Климонтов – дизайн статьи, анализ литературы, интерпретация результатов, написание текста статьи; М.М. Лазарев – анализ литературы, выполнение ультразвуковых исследований, написание текста статьи; А.Ю. Летагин – выполнение МРТ-исследований, написание текста статьи; Д.М. Булumbaева – клиническое обследование и фото больных, редактирование текста; Н.П. Бгатов – выполнение морфологических исследований, редактирование текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Barborka CJ. Fatty atrophy from injections of insulin. Report of two cases. *JAMA* 1926;87(20):1646–1647. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1926.92680200003012c>
- Depisch F. Über lokale lipodystrophie bei lange zeit mit insulin behandelten fillen von diabetes. *Klin Wehnschr.* 1926;5(42):1965–1966. doi: <https://doi.org/10.1007/bf01710208>
- Renold AE, Marble A, Fawcett DW. Action of insulin on deposition of glycogen and storage of fat in adipose tissue. *Endocrinology.* 1950;46(1):55–66. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-46-1-55>
- Reeves WG, Allen BR, Tattersall RB. Insulin-induced lipoatrophy: evidence for an immune pathogenesis. *BMJ.* 1980;280(6230):1500–1503. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.280.6230.1500>
- Campbell IW, Duncan C, Anani AR. Paradoxical lipodystrophic changes due to conventional bovine and highly purified porcine/bovine insulins. *Postgrad Med J.* 1984;60(704):439–441. doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.60.704.439>
- Kordonouri O, Biester T, Schnell K, et al. Lipoatrophy in children with type 1 diabetes: an increasing incidence? *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(2):206–208. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296814558348>
- Gentile S, Guarino G, Giancaterini A, et al. A suitable palpation technique allows to identify skin lipohypertrophic lesions in insulin-treated people with diabetes. *Springerplus.* 2016;5(1):563. doi: <https://doi.org/10.1186/s40064-016-1978-y>
- Vardar B, Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(2):231–236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.12.023>
- Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 2013;39(5):445–453. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.05.006>
- Al Ajlouni M, Abujbara M, Batieha A, Ajlouni K. Prevalence of lipohypertrophy and associated risk factors in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol Metab.* 2015;13(2):e20776. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.20776>
- Al Hayek AA, Robert AA, Braham RB, Al Dawish MA. Frequency of lipohypertrophy and associated risk factors in young patients with type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Diabetes Ther.* 2016;7(2):259–267. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0161-3>
- Ji L, Sun Z, Li Q, et al. Lipohypertrophy in China: prevalence, risk factors, insulin consumption, and clinical impact. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(1):61–67. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0334>
- Barola A, Tiwari P, Bhansali A, et al. Insulin-related lipohypertrophy: lipogenic action or tissue trauma? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:638. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00638>
- Gupta SS, Gupta KS, Gathe SS, et al. Clinical implications of lipohypertrophy among people with type 1 diabetes in India. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(7):483–491. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0074>
- Sürücü HA, O'Kur Arslan H. Lipohypertrophy in individuals with type 2 diabetes: prevalence and risk factors. *J Caring Sci.* 2018;7(2):67–74. doi: <https://doi.org/10.15171/jcs.2018.011>
- Tsadik AG, Atey TM, Nedi T, et al. Effect of insulin-induced lipodystrophy on glycemic control among children and adolescents with diabetes in Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *J Diabetes Res.* 2018;2018:4910962. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/4910962>
- Gentile S, Strollo F, Satta E, et al. Insulin-related lipohypertrophy in hemodialyzed diabetic people: a multicenter observational study and a methodological approach. *Diabetes Ther.* 2019;10(4):1423–1433. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0650-2>
- Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(3):634. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.25.3.634>
- Климонтов В.В., Лазарев М.М., Махотин А.А., и др. Липогипертрофии, индуцированные инсулином: клиническая и ультразвуковая характеристика // *Сахарный диабет.* — 2018. — Т. 21. — №4. — С. 255–263. [Klimontov VV, Lazarev MM, Makhotin AA, et al. Insulin-induced lipohypertrophy: clinical and ultrasound characteristics. *Diabetes mellitus.* 2018;21(4):255–263. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9549>
- Holstein A, Stege H, Kovacs P. Lipoatrophy associated with the use of insulin analogues: a new case associated with the use of insulin glargine and review of the literature. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(2):225–231. doi: <https://doi.org/10.1517/14740330903496402>
- Hernar I, Haltbakk J, Broström A. Differences in depression, treatment satisfaction and injection behaviour in adults with type 1 diabetes and different degrees of lipohypertrophy. *J Clin Nurs.* 2017;26(23-24):4583–4596. doi: <https://doi.org/10.1111/jocn.13801>
- Deeb A, Abdelrahman L, Tomy M, et al. Impact of insulin injection and infusion routines on lipohypertrophy and glycemic control in children and adults with diabetes. *Diabetes Ther.* 2019;10(1):259–267. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0561-7>

23. Singha A, Bhattacharjee R, Ghosh S, et al. Concurrence of lipotrophy and lipohypertrophy in children with type 1 diabetes using recombinant human insulin: two case reports. *Clin Diabetes*. 2016;34(1):51–53. doi: <https://doi.org/10.2337/diaclin.34.1.51>
24. Chakraborty PP, Biswas SN. Distant site lipotrophy: a rare complication of subcutaneous insulin therapy. *Postgrad Med J*. 2016;92(1083):57–58. doi: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133639>
25. Deng N, Zhang X, Zhao F, et al. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12742>
26. Lopez X, Castells M, Ricker A, et al. Human insulin analog-induced lipotrophy. *Diabetes Care*. 2008;31(3):442–444. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07.1739>
27. Fujikura J, Fujimoto M, Yasue S, et al. Insulin-induced lipohypertrophy: report of a case with histopathology. *Endocr J*. 2005;52(5):623–628. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.52.623>
28. Wallymahmed ME, Littler P, Clegg C, et al. Nodules of fibrocollagenous scar tissue induced by subcutaneous insulin injections: a cause of poor diabetic control. *Postgrad Med J*. 2004;80(950):732–733. doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.019547>
29. Bernárdez C, Schäfer L, Molina-Ruiz AM, Requena L. Nodular amyloidosis at the sites of insulin injections. *J Cutan Pathol*. 2015;42(7):496–502. doi: <https://doi.org/10.1111/cup.12501>
30. Landau S. Images in clinical medicine. Insulin-induced lipohypertrophy. *N Engl J Med*. 2012;366(5):e9. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMicm1101527>
31. Stollo F, Guarino G, Armentano V, et al. Unexplained hypoglycaemia and large glycaemic variability: skin lipohypertrophy as a predictive sign. *Diabetes Res Open J*. 2016;2(1):24–32. doi: <https://doi.org/10.17140/DROJ-2-126>
32. Omar MA, El-Kafoury AA, El-Araby RI. Lipohypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes and the associated factors. *BMC Res Notes*. 2011;4:290. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-290>
33. Sawatkar GU, Kanwar AJ, Dogra S, et al. Spectrum of cutaneous manifestations of type 1 diabetes mellitus in 500 south asian patients. *Br J Dermatol*. 2014;171(6):1402–1406. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.13077>
34. Лазарев М.М., Климонтов В.В., Летагин А.Ю., и др. Комплексная ультразвуковая диагностика липогипертрофий, индуцированных инсулином, у больных сахарным диабетом // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. — 2019. — Т. 9. — №3. — С. 143–154. [Lazarev MM, Klimontov VV, Letyagin AY, et al. Complex ultrasound diagnostics of insulin-induced lipohypertrophy in patients with diabetes. *Rossiiskii elektronnyi zhurnal luchevoi diagnostiki*. 2019;9(3):143–154. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-3-143-154>
35. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю. Клиническое значение липогипертрофий без визуальных и пальпаторных изменений, выявленных с помощью УЗИ подкожной жировой клетчатки // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т. 91. — №4. — С. 62–66. [Volkova NI, Davidenko IY. Clinical significance of lipohypertrophy without visual and palpable changes detected by ultrasonography of subcutaneous fat. *Ter arkh*. 2019;91(4):62–66. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000128>
36. Abu Ghazaleh H, Hashem P, Forbes A, et al. A Systematic review of ultrasound-detected lipohypertrophy in insulin-exposed people with diabetes. *Diabetes Ther*. 2018;9(5):1741–1756. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0472-7>
37. Volkova N, Davidenko I, Rudakova Ju, Sesukina A. Insulin-induced lipohypertrophy diagnostics in diabetic patients: subcutaneous fat ultrasonography. *Endocrine Abstracts* 2015;37:EP351. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.37.EP351>
38. Kapeluto JE, Paty BW, Chang SD, Meneilly GS. Ultrasound detection of insulin-induced lipohypertrophy in type 1 and type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2018;35(10):1383–1390. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13764>
39. Perciun R. Ultrasonographic aspect of subcutaneous tissue dystrophies as a result of insulin injections. *Med Ultrasonogr*. 2010;12(2):104–109
40. Mulnier H, Hashem R, Duaso M, et al. Subcutaneous tissue changes and dermal inflammation at insulin injections sites: a feasibility study using ultrasound to describe characterize and grade lipohypertrophy. *Diabetologia*. 2017;60(Suppl 1):S90.
41. Bertuzzi F, Meneghini E, Bruschi E, et al. Ultrasound characterization of insulin induced lipohypertrophy in type 1 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(10):1107–1113. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0675-1>
42. Kaltheuner L, Kaltheuner M, Heinemann L. Lipohypertrophic skin changes in patients with diabetes: visualization by infrared images. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(6):1152–1158. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296818777264>
43. Gradel AK, Porsgaard T, Lykkesfeldt J, et al. Factors affecting the absorption of subcutaneously administered insulin: effect on variability. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1205121. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/1205121>
44. Famulla S, Hövelmann U, Fischer A, et al. Insulin injection into lipohypertrophic tissue: blunted and more variable insulin absorption and action and impaired postprandial glucose control. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1486–1492. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0610>
45. Климонтов В.В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Кардиология*. — 2018. — Т. 58. — №10. — С. 80–87. [Klimontov VV. Impact of glycemic variability on cardiovascular risk in diabetes. *Cardiology*. 2018;58(10):80–87. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10152>
46. Klimontov VV, Myakina NE. Glucose variability indices predict the episodes of nocturnal hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(2):119–124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.08.023>
47. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Котешкова О.М., и др. Техника инъекций и инфузий при лечении сахарного диабета. *Методическое руководство*. — М., 2018. — 64 с. [Mayorov AY, Melnikova OG, Koteshkova OM, et al. The technique of injection and infusion in the treatment of diabetes. *Methodological guidance*. Moscow; 2018. 64 p. (In Russ.)]
48. Smith M, Clapham L, Strauss K. UK lipohypertrophy interventional study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;126:248–253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.01.020>
49. Samdal F, Amland PF, Sandsmark M, Birkeland KI. Diabetic lipohypertrophy treated with suction-assisted lipectomy. *J Intern Med*. 1993;234(5):489–492. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1993.tb00782.x>
50. Gandolfi E, Thione A. A case of insulin lipohypertrophy in a young diabetic female successfully treated by vibroliposuction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009;62(12):e601–603. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2008.11.114>
51. RadiAnt DICOM Viewer [Software]. Version 5.0.0 [cited 2019 November 19]. Available from: <https://www.radiantviewer.com/blog/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Климонтов Вадим Валерьевич**, д.м.н., профессор [Vadim V. Klimontov, MD, PhD, Professor];
адрес: Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2 [Timakov Str. 2, , Novosibirsk, 630060 Russian Federation];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; e-mail: klimontov@mail.ru

Лазарев Михаил Михайлович, м.н.с. [Mikhail M. Lazarev, MD, junior research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5076-6296>; eLibrary SPIN: 3980-8193; e-mail: mmlazarev@mail.ru

Летагин Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор [Andrey Y. Letyagin, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9293-4083>; e-Library SPIN: 5660-5059; e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Булумбаева Динара Мухтаровна, м.н.с. [Dinara M. Bulumbaeva, MD, junior research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3774-026X>; eLibrary SPIN: 1153-7622; e-mail: dinar.ka@mail.ru

Бгатова Наталья Петровна, д.б.н., профессор [Natalia P. Bgatova, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4507-093X>; eLibrary SPIN: 3126-6079; e-mail: n_bgatova@ngs.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Климонтов В.В., Лазарев М.М., Лetyагин А.Ю., Булумбаева Д.М., Бгатова Н.П. Липодистрофии в местах инъекций инсулина: современные тренды в эпидемиологии, диагностике и профилактике // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 161-173. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12095>

TO CITE THIS ARTICLE:

Klimontov VV, Lazarev MM, Letyagin AY, Bulumbaeva DM, Bgatova NP. Lipodystrophy at the insulin injection sites: current trends in epidemiology, diagnostics and prevention. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):161-173. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12095>