

【规范与指南】胰岛素注射相关皮下脂肪增生防治中国专家共识

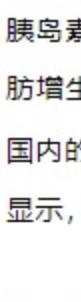
中华糖尿病杂志 2021年12月28日 12:00 北京

点击标题下「蓝色微信名」可快速关注

文章来源：中华糖尿病杂志，2021, 13(12): 1115-1122.

作者：中华医学会糖尿病学分会

通信作者：郭立新，北京医院内分泌科 国家老年医学中心 100730, Email: glx1218@163.com; 陈莉明，天津医科大学朱宪彝纪念医院 300134, Email: xfx22081@vip.163.com



摘要

胰岛素注射相关皮下脂肪增生是胰岛素治疗过程中的常见并发症之一，会影响胰岛素的吸收和血糖控制。为规范长期胰岛素注射、降低皮下脂肪增生的发生率，本共识从皮下脂肪增生的流行病学、危险因素、组织病理学特征、注射机制及危害出发，明确了皮下脂肪增生的诊断和分型，并结合我国国情，提出了三级预防建议，倡导对医、护、患进行科学的胰岛素注射技术教育和培训。共识建议皮下脂肪增生应以预防为主；胰岛素注射期间应正确、规律性轮换注射部位，并推荐一次性使用胰岛素注射针头。

胰岛素的发现和临床应用极大地改善了糖尿病患者的临床结局。从发现至今的百年历程中，胰岛素的种类及给药技术不断更新迭代，与胰岛素注射相关的脂肪萎缩及淀粉样变在临床中已较少见，但胰岛素注射引起的皮下脂肪增生仍较普遍^[1]。胰岛素注射相关皮下脂肪增生是指与胰岛素注射有关的局部注射部位的不良反应，表现为该区域的皮下脂肪组织增生、增厚、由软变硬或出现质地较韧的肿胀。国内胰岛素使用者中，92%的患者应用胰岛素注射笔，0.7%联合应用胰岛素泵和胰岛素注射笔^[2]。在长期应用胰岛素的患者中，皮下脂肪增生的临床发生率较高，而一旦发生皮下脂肪增生，不但会增加胰岛素用量，还会加剧血糖波动，加大血糖控制难度，导致医疗费用增加。多种因素，尤其是不规范的胰岛素注射会带来皮下脂肪增生的风险，但其中大部分因素可以早期识别并干预，从而减少皮下脂肪增生的形成。

本共识基于现有循证证据，总结胰岛素注射相关皮下脂肪增生的流行病学、危险因素、病理学及发生机制，系统梳理其临床表现及危害、诊断及防治策略等内容，为减少注射相关皮下脂肪增生提供临床指导。

胰岛素注射相关皮下脂肪增生的流行病学

受研究方法、患者病程、年龄、使用胰岛素治疗的时间、是否掌握正确的胰岛素注射方法、受试人群的选择等因素的影响，国内外关于胰岛素注射相关皮下脂肪增生的发生率的流行病学数据差别较大。目前，临床上多采用视诊和触诊来评估皮下脂肪增生，2型糖尿病患者皮下脂肪增生的发生率在38%~59%之间^[3-6]。胰岛素注射相关皮下脂肪增生的发生率可能存在一定的地区和种族差异。糖尿病平均病程10年，胰岛素使用中位时间9.3年的糖尿病患者皮下脂肪增生总体发生率约为41.8%，其中欧洲为44.6%，非洲为34.8%，亚洲为41.3%^[7]。胰岛素使用平均时间为12年的65岁以上老年患者中有79%存在皮下脂肪增生^[8]，国内二级和一级医院患者皮下脂肪增生的发生率高于三级医院^[6]。1型糖尿病患者胰岛素应用6~8年，皮下脂肪增生发生率在40.5%~69.8%之间^[9-12]。此外，某些皮下脂肪增生通过临床视诊及触诊难以明确诊断，需要借助超声检查发现，称为“亚临床皮下脂肪增生”，有研究提示其发生率为19.9%^[13]。

胰岛素注射相关皮下脂肪增生的危险因素

胰岛素注射相关皮下脂肪增生的危险因素包括重复使用注射针头、不规范轮换或未更改注射部位、胰岛素种类及注射次数、针头长度、胰岛素应用时间等^[3, 14-16]。其中，不规范轮换或未更改注射部位、重复使用针头、针头长度等因素在临幊上较易于干预。

一、不规范轮换或未更改注射部位

没有正确轮换注射部位是皮下脂肪增生发生的独立危险因素^[3, 6, 15]。一项研究对门诊胰岛素治疗患者的注射技术进行评估，发现将近2/3的患者发生皮下脂肪增生，其中98%存在不轮换注射部位或者轮换方法不正确的情况^[15]。1型糖尿病患者未正确轮换注射部位的比例高于2型糖尿病患者（分别为80.7%和73.9%），且1型糖尿病患者的脂肪增生发生率高于2型糖尿病患者（分别为76.3%和56.1%）。有关皮下脂肪增生的研究发现，未进行正确注射部位轮换的患者，皮下脂肪增生发生率更高^[3]。

二、针头的重复使用与针头长度

注射针头使用次数与皮下脂肪增生相关，重复使用注射针头增加皮下脂肪增生风险，皮下脂肪增生患者的针头重复使用频次高于没有皮下脂肪增生的患者^[3]。重复使用的次数越多，发生脂肪增生的概率越高。伴随着每支针头重复使用的次数增加，皮下脂肪增生的发生率依次升高^[17]。

胰岛素注射针头长度是否与皮下脂肪增生有关，目前证据尚不一致。有研究发现，针头越长，皮下脂肪增生发生率越高，使用8 mm针头时发生率为62.9%，使用4 mm针头时发生率仅为47.4%^[6]。国内的一项研究未发现针头长度与皮下脂肪增生的相关性^[3]。另一项为期16周的多中心前瞻性研究显示，应用无针胰岛素注射装置未发现注射相关的皮下脂肪增生^[18]。

三、同一部位注射范围及每日注射频次

注射范围大小也是皮下脂肪增生发生的重要影响因素之一。在较为局限的范围内反复注射胰岛素更容易诱发脂肪增生。注射胰岛素3个月以上的患者，注射面积约为8.5 cm×5.5 cm（信用卡大小）时有88.8%发生皮下脂肪增生，注射面积约为14.8 cm×10.0 cm（明信片大小）时仅有17.5%发生皮下脂肪增生^[19]。有关注射次数是否属于危险因素，多项研究结论不一。国外有研究发现，每日注射4次胰岛素的患者中有54.1%出现皮下脂肪增生，明显高于每日注射1次的患者（36.7%）^[6]。国内研究并未发现注射频次是皮下脂肪增生的独立危险因素^[3, 20]。

四、胰岛素种类及使用时间

在同等注射频次下，生物合成人胰岛素发生皮下脂肪增生的风险较速效胰岛素类似物高3.2倍^[19]。长期胰岛素治疗是皮下脂肪增生发生的独立危险因素^[5]。患者使用胰岛素的时间越长（≤5年、6~10年、11~15年、16~20年），皮下脂肪增生发生率越高（12.1%、40.7%、77.2%、84.8%）^[17]。

胰岛素注射相关皮下脂肪增生的组织病理学特征及发生机制

一、皮下脂肪增生的组织病理学表现

皮下脂肪增生的组织病理学表现为皮下脂肪细胞异常增大至正常脂肪细胞的2~3倍，可侵入邻近的网状真皮层^[21]，吞噬脂滴、增殖或表现出其他代谢活性特征，出现脂肪组织肿胀和（或）硬结，正常时柔软、有波动感的皮下脂肪组织变厚、变硬、肿胀，出现像皮样或瘢痕样改变，弹性较差。

二、皮下脂肪增生的病理生理学机制

皮下脂肪增生的病理生理学机制尚不明确。目前认为主要由注射至皮下组织的胰岛素作用于局部脂肪组织，发挥促合成作用所致。皮下脂肪增生也可能与多次注射引起的皮下组织损伤及损伤修复有关^[22]。不同类型胰岛素引起皮下脂肪增生的风险并不相同。与生物合成人胰岛素相比，速效胰岛素类似物在皮下吸收速度更快，皮下胰岛素蓄积更少，促进局部脂肪合成作用减弱，皮下脂肪增生风险降低^[23]。也有研究认为，免疫因素可能参与皮下脂肪增生的形成，由于遗传因素，胰岛素的纯度、来源、种类以及给药方式等因素影响，机体可能产生抗胰岛素的免疫球蛋白G或E抗体，研究发现，皮下脂肪增生与这些抗体水平呈正相关^[24-25]。

胰岛素注射相关皮下脂肪增生的临床表现及危害

一、胰岛素注射相关皮下脂肪增生的临床表现

皮下脂肪增生的临床表现为胰岛素注射部位的皮肤增厚、由软变硬、橡皮样肿胀，偶见暗褐色色素沉着；压之无痛，增生部位缺乏正常组织的柔韧性，肿胀部位可活动但不能挤压到一处；较大范围的皮下脂肪增生可出现“V”形凹陷征^[26]，影响美观，很容易通过视诊发现；更小范围的增生则需要有经验的医护人员通过触诊或超声检查来明确。由于注射部位选择习惯，皮下脂肪增生常见部位在腹部和大腿外侧，上臂及臀部相对较少^[6, 8, 26-27]。

二、胰岛素注射相关皮下脂肪增生的危害

胰岛素注射相关的皮下脂肪增生会导致注射部位胰岛素吸收减少，胰岛素剂量增加，血糖波动变大，低血糖风险增加^[2-3]，糖化血红蛋白升高^[16, 28]，加重整体医疗成本负担^[3]。

1. 影响胰岛素吸收：

由于皮下脂肪增生使注射部位疼痛感减轻，患者更愿意在增生部位注射胰岛素。当胰岛素注射在增生部位后，使其药代动力学和药效学发生改变。研究显示，皮下脂肪增生使0~4 h胰岛素曲线下面积及葡萄糖输注率曲线下面积明显降低，提示胰岛素皮下吸收减少，降糖作用减弱，导致餐后血糖显著升高^[29]。

2. 增加血糖控制难度：

出现皮下脂肪增生的糖尿病患者，血糖波动性更大，血糖控制更加困难，酮症酸中毒及大血管并发症发生风险增加^[30-31]。皮下脂肪增生患者中39.1%出现难以解释的低血糖，49.1%出现明显血糖波动或血糖波动加剧[半年内至少每周出现3次无明显原因的血糖波动低于3.9 mmol/L 和（或）高于13.9 mmol/L]，而无脂肪增生的患者仅为5.9%和6.5%^[15]。由于注射到皮下增生部位的胰岛素释放缓慢且释放速度难以预测，发生血糖波动的频率较无增生者增加7~13倍^[32]。皮下脂肪增生是导致透析治疗的糖尿病患者发生低血糖的原因之一^[33-34]。

3. 增加医疗花费：

由于注射在脂肪增生部位的胰岛素吸收减少、降糖作用减弱，每天应用胰岛素的剂量相应增加，导致出现难以解释的高血糖或低血糖事件，进而增加了血糖监测频率及就诊次数，使整体医疗支出大幅度提高^[15, 35]。欧洲一项研究提示，皮下脂肪增生患者出现不可解释的低血糖和血糖波动的频次增加，同时每日总胰岛素剂量显著增加，由此带来的胰岛素治疗直接费用超过1.22亿欧元^[15]。国内研究显示，皮下脂肪增生患者的糖化血红蛋白水平更高，人均每日总胰岛素剂量增加达11 U，推测这可能会导致中国每年额外的胰岛素消耗高达20亿元人民币^[3]。

胰岛素注射相关皮下脂肪增生的诊断及分型

一、皮下脂肪增生的组织病理学表现

皮下脂肪增生的组织病理学表现为皮下脂肪细胞异常增大至正常脂肪细胞的2~3倍，可侵入邻近的网状真皮层^[21]，吞噬脂滴、增殖或表现出其他代谢活性特征，出现脂肪组织肿胀和（或）硬结，正常时柔软、有波动感的皮下脂肪组织变厚、变硬、肿胀，出现像皮样或瘢痕样改变，弹性较差。

二、超声诊断

条件允许时，应通过超声检查来诊断，尤其同时存在以下两种情况时：（1）患者有皮下脂肪增生的多种危险因素，包括长期应用胰岛素、重复使用针头、未进行注射部位正确轮换、难以解释的血糖波动等。（2）临床视诊、触诊未发现皮下脂肪增生时。

皮下脂肪增生的超声表现包括：（1）高回声病灶，界限清晰，或有低回声晕的结节样表现。（2）与周围组织相比，回声纹理不均匀。（3）与周围结缔组织的变形有关。（4）无血管形成及血流信号。

（5）缺乏囊性变的表现。需要注意与皮下血肿、水肿的区别，皮下血肿、水肿的超声表现为无回声液性暗区，内无彩色血流显像。符合上述5项标准中的4项即可诊断皮下脂肪增生^[17]。

三、同一部位注射范围及每日注射频次

注射范围大小也是皮下脂肪增生发生的重要影响因素之一。在较为局限的范围内反复注射胰岛素更容易诱发脂肪增生。注射胰岛素3个月以上的患者，注射面积约为8.5 cm×5.5 cm（信用卡大小）时有88.8%发生皮下脂肪增生，注射面积约为14.8 cm×10.0 cm（明信片大小）时仅有17.5%发生皮下脂肪增生^[19]。有关注射次数是否属于危险因素，多项研究结论不一。国外有研究发现，每日注射4次胰岛素的患者中有54.1%出现皮下脂肪增生，明显高于每日注射1次的患者（36.7%）^[6]。国内研究并未发现注射频次是皮下脂肪增生的独立危险因素^[3, 20]。

四、胰岛素种类及使用时间

在同等注射频次下，生物合成人胰岛素发生皮下脂肪增生的风险较速效胰岛素类似物高3.2倍^[19]。长期胰岛素治疗是皮下脂肪增生发生的独立危险因素^[5]。患者使用胰岛素的时间越长（≤5年、6~10年、11~15年、16~20年），皮下脂肪增生发生率越高（12.1%、40.7%、77.2%、84.8%）^[17]。

胰岛素注射相关皮下脂肪增生的治疗

一、胰岛素注射相关皮下脂肪增生的治疗原则

治疗原则：（1）避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位、未定期更换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗措施：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗方案：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗效果：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗周期：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗费用：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗风险：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗预后：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗禁忌：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗注意事项：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗副作用：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗疗程：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗效果评价：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗周期：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗费用：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗风险：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗预后：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗注意事项：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗副作用：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗疗程：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸中毒等。

治疗效果评价：（1）避免皮下脂肪增生：①避免皮下脂肪增生的诱因，如不规范轮换注射部位、重复使用针头、未正确轮换注射部位等。（2）避免皮下脂肪增生的并发症，如低血糖、酮症酸