

Injektionstechniken in der Diabetesberatung

Insulininjektion und Lipodystrophien

Alexandra Iranyi-Kleinfeld^{a,f,*}, Alexandra Mathis-Umbricht^{b,f,*}, Stefan Zechmann^{b,f,g}, Mana Jung^{c,f}, Barbara Müller^{d,f}, Katrin Aegerter^{e,f}, Lukas Villiger^{b,f}

^a dipl. Ärztin; ^b Dr. med.; ^c Dr. med. (IR); ^d dipl. ERB; ^e dipl. DB; ^f Institut DiaMon, Baden-Dättwil; ^g Institut für Hausarztmedizin – Universität Zürich;

* Die Autorinnen haben zu gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen.

Fallbericht

Anamnese

Ein 73-jähriger Patient stellte sich in unserer Praxis zur weiteren Abklärung eines schlecht eingestellten Diabetes mellitus Typ 2 (DM) vor. Dieser war 2002 erstdiagnostiziert worden und war über zehn Jahre, nach einer initialen Phase mit nur oralen Antidiabetika, mittels baso-prandialer Insulintherapie gut kontrolliert. Seit einem Jahr zeigte sich nun eine stetig schlechter werdende Blutzuckerstoffwechsellaage mit einem HbA_{1c}-Wert von 9,3% trotz stetiger Erhöhung und Anpassung der Insulindosis.

Auf explizite Nachfrage ergab die Anamnese keine Hinweise für Veränderungen der Ernährung oder eine verminderte körperliche Aktivität. Aufgrund der langjährigen Behandlung des Patienten mit ordentlich geführter Dokumentation konnte eine fehlende Therapieadhärenz als Ursache ausgeschlossen werden.

Befunde

Bei der körperlichen Untersuchung präsentierte sich der Patient in gutem Allgemeinzustand mit einem Body Mass Index (BMI) von 39 kg/m². Zum Zeitpunkt der Vorstellung hatte der Patient einen durchschnittlichen Blutzucker (BZ) von 12 mmol/l, erkennbar an den

regelmässig gemessenen 4-Punkte-BZ-Tagesprofilen vor den drei Hautmahlzeiten und der Bettruhe. Die BZ-Schwankungen waren mit 9–18 mmol/l ausgeprägt. Es bestand keine Ketonurie. Die Kohlenhydratmengen variierten nur leicht und erklärten die Schwankungen nicht. Hypoglykämien waren nicht aufgetreten. Der Patient injizierte nachts 28 Einheiten (IE) Insulin Glargin, tagsüber injizierte er vor den Hauptmahlzeiten Insulin Aspart nach Schema in Abhängigkeit von den BZ-Werten: 30–40 IE für das Frühstück, jeweils 40–50 IE für das Mittagessen und Abendessen sowie 25–30 IE ohne Mahlzeit vor der Bettruhe zur Korrektur der stets erhöhten BZ-Werte.

Bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren wies er neben der Adipositas und des Diabetes mellitus eine arterielle Hypertonie und eine Dyslipidämie auf – beide adäquat eingestellt mit einem ACE Hemmer und einem Statin.

Als Komplikationen lagen eine Mikroalbuminurie (Urin-Quotient Albumin/Kreatinin 15,1 mg/mmol; Referenz: <3 mg/mmol) bei normaler Kreatininclearance (119 ml/min; altersadaptierte Referenz: 49–79 ml/min nach MDRD [Modification of Diet Renal Disease]), eine beginnende diabetische Polyneuropathie (Monofilament plantar an 3 von 4 Stellen nicht spürbar) mit Hyperkeratosen beidseits sowie eine Background-Retinopathie vor. Der Hämoglobinwert war mit 13,4 g/dl



Alexandra Iranyi-Kleinfeld



Alexandra Mathis-Umbricht

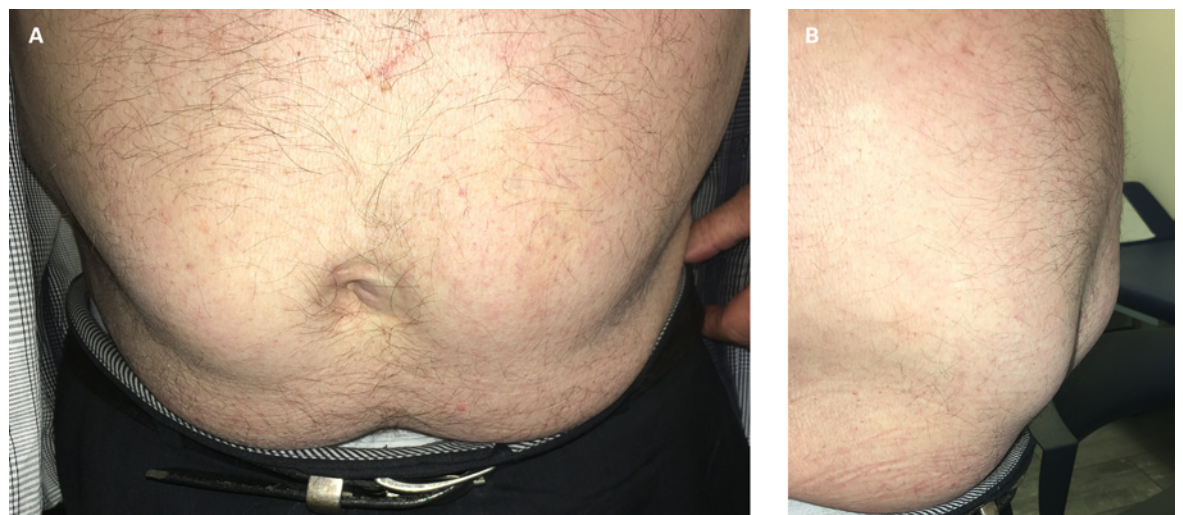


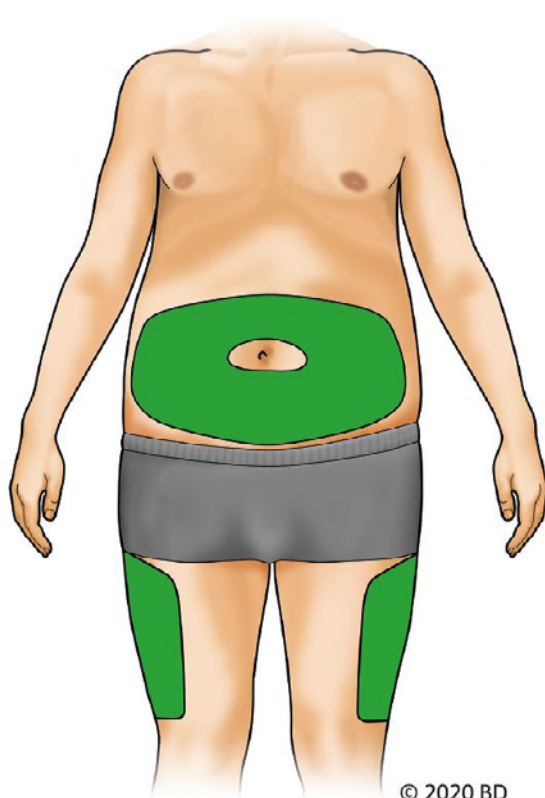
Abbildung 1: Paraumbilikale Lipohypertrophien beidseits an den Insulininjektionsstellen.

leicht unter dem Referenzbereich von 13,7–17,5 g/dl, ohne Hinweise für eine Hämoglobinopathie. Klinisch und laborchemisch ergaben sich keine Hinweise für eine Dysthyreose (TSH 1,65 mU/l; Referenz: 0,55–4,78 mU/l), ein Cushing-Syndrom, eine Akromegalie (Insulin-like growth factor [IGF-1] 128 ng/ml; altersadaptierte Referenz: 24–236 ng/ml) oder ein Phäochromozytom (keine Flushs oder Blutdruckspitzen) als Ursache der Verschlechterung der Blutzuckerstoffwechsellaage. Auf genaueres Nachfragen hin gab der Patient an, dass er seit längerem dieselben Injektionsstellen benutze, da die Injektion in diese weniger schmerzhaft sei. Zudem wechselte er seine 8-mm-Injektionsnadeln für den Pen nur alle zwei bis drei Tage.

Abdominal fielen ausgeprägte Lipodystrophien paraumbilikal beidseits auf (Abb. 1), die wir schließlich als Ursache für die schlechte BZ-Einstellung ausmachen konnten.

Therapie

Unsere Diabetesfachberaterin instruierte den Patienten hinsichtlich der korrekten Insulininjektionstechnik. Hier zeigten sich Wissenslücken, obwohl der Patient bereits vor mehreren Jahren durch unser Fachpersonal geschult worden war. Die Injektionsorte empfahlen wir im Bereich eines vorgegebenen Rasters



© 2020 BD

Abbildung 2: Raster zur Insulininjektion (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der Firma BD [www.bd.com/de-ch]).

(Abb. 2) regelmässig abzuwechseln. Probatorisch gaben wir anstelle der 8 mm langen Nadeln die kürzeren mit 4 mm Länge, da diese weniger Schmerzen verursachen und somit der Anreiz, Lipodystrophien als Injektionsort zu nutzen, geringer ist. Ausserdem empfehlen wir, die Nadeln nach jeder Injektion zu wechseln.

Die ausgeprägten abdominalen Lipodystrophie-Areale sollten für die nächsten sechs bis neun Monate ausgespart werden. Da im Gegensatz zur Injektion in Lipodystrophien bei der Insulininjektion in gesundes Gewebe eine bessere Insulinresorption zu erwarten ist, reduzierten wir die Insulindosis um 30%, um Hypoglykämien zu vermeiden.

Verlauf

Der Erfolg der Massnahmen zeigte sich unmittelbar, mit einer eindrucklichen Verbesserung der Blutzuckerstoffwechsellaage bei durchschnittlichen Blutzuckerwerten von 8,5 mmol/l und deutlich weniger Schwankungen (BZ 6–13 mmol/l). Aufgrund der nachfolgenden niedrignormalen Werte reduzierten wir die Insulindosis nochmals um 10%. Zusätzlich erfolgte eine Ernährungsberatung, um Lifestylmassnahmen zu diskutieren. Hier zeigte sich eine mässig gute Compliance, mit eher wenig Potenzial zur Optimierung. Drei Monate später war der HbA_{1c} um 2,5% auf 6,8% gefallen, der durchschnittliche BZ war um 1,5 mmol/l gesunken und die BZ-Schwankungen auf 5,5–11,5 mmol/l. Das Gewicht hatte sich von 106,4 kg auf 104,5 kg reduziert.

Diskussion

Die sofortige Verbesserung der BZ-Werte und der reduzierte Insulinbedarf nach Instruktion der korrekten Insulininjektionstechnik sprechen, wie im beschriebenen Fall, für Lipodystrophien als Ursache der schlechten BZ-Einstellung.

Lipodystrophien (LD) sind eine Gruppe heterogener Erkrankungen, die durch unterschiedliche Grade von Körperfettveränderungen charakterisiert sind. Ätiologisch wird zwischen angeborenen und erworbenen Ursachen, aus klinischer Sicht zwischen generalisierten und partiellen LD unterschieden. Während angeborene, also genetisch bedingte Ursachen mit autosomal-dominanten oder rezessiven Erbgängen äussert selten sind, spielen erworbene LD im klinischen Alltag bestimmter Patientengruppen eine wichtige Rolle. Dabei zählen die partiell erworbenen – wie hier bei unserem Patienten durch die Insulintherapie, neben medikamentösen (beispielsweise bei antiretroviraler Therapie) zu den häufigsten. Innerhalb der LD muss man zwischen Lipoatrophien (LA) und Lipohypertro-

phien (LH) unterscheiden. Während in den Anfängen der Insulintherapie vor allem LA vorherrschten, gekennzeichnet durch einen lokalen Unterhautfettgewebsverlust, sind es seit der Umstellung auf «neuere» Insuline vor allem die LH, wie beim beschriebenen Patienten.

Histologisch zeigen sich bei der LH Nester ausgereifter hypertropher Adipozyten (Fettzellen), die doppelt so gross wie normale Fettzellen sein können und teilwei-

se Fetttropfen enthalten (Abb. 3). Elektronenmikroskopische Analysen ergaben auch ein geringeres Vorkommen von kleinen Fettzellen, was auf eine aktive Differenzierung oder Proliferation hinweist. Ursächlich wird von einem lipogenetischen Effekt des Insulins ausgegangen, der direkt die Proliferation und Differenzierung der Fettzellen fördert. Ausserdem zeigt sich eine deutliche Reduktion der Gefässe [1].

Im Gegensatz dazu geht man bei der LA von einer immunvermittelten Entzündungsreaktion aus. Hier kommt es zu einer lokalen Überproduktion von Zytokinen und Tumornekrosefaktor aus Mastzellen, was zu einer Inhibition der Fettzelldifferenzierung und damit zum Verlust von Adipozyten führt [2, 3]. Man geht davon aus, dass insbesondere die früher «nicht ideal gereinigten» Insuline sowie die porcinen (aus Schweinen stammenden) Proteine zu eben solchen immunmedierten Entzündungsreaktionen führen.

Lipodystrophien präsentieren sich klinisch als sichtbare und/oder palpable Verdickungen (LH) oder Ausnehmungen (LA) des Fettgewebes [4]. Insgesamt kommen LH deutlich häufiger vor, als sie im klinischen Alltag erkannt und diagnostiziert werden. Durch die regelmässige Injektion in die gleichen Hautstellen oder durch Gebrauch von mehrfach verwendeten und damit stumpfen Nadeln bilden sich narbige Veränderungen, was zur Entstehung der Lipodystrophien führt [5].

Nach einer Gewebsverletzung durch stumpfe Nadeln werden während des Heilungsprozesses Wachstumsfaktoren freigesetzt. Eine hohe Konzentration an Wachstumsfaktoren erhöht das Risiko einer LH-Entstehung [6].

Die Prävalenzangaben der LH schwanken je nach Patientenkollektiv und Diagnosemethode mit 5–55% stark. In einer Studie [7] wurden bei knapp 49% der Studienteilnehmer Lipodystrophien festgestellt. Drei Monate nach Instruktion der richtigen Injektionstechnik konnten eine signifikante Reduktion des HbA_{1c} (0,58%; 95%-KI 0,50–0,66%), eine Reduktion der Nüchtern glukose (0,78 mmol/l; 95%-KI 0,57–0,9 mmol/l) sowie der täglichen Insulindosis (2 IE; 95%-KI 1,4–2,5 IE) erreicht werden.

Wird Insulin in eine LH injiziert, kann es nicht vollständig resorbiert werden und zerfällt [8]. Entsprechend kommt nur ein Bruchteil des injizierten Insulins zur Wirkung – mit konsekutivem Blutzuckeranstieg.

Nebst der Injektion in Lipodystrophien gibt es weitere Differenzialdiagnosen, die zu einer Verschlechterung oder zu Schwankungen der BZ-Werte führen können (Tab. 1). Bei langsamer BZ-Verschlechterung und übergewichtigen Patienten denkt man an eine vermehrte Kalorienzufuhr mit Gewichtszunahme, was in unserem Fall aber nicht zutrif. Durch eine zunehmende Glukosetoxizität mit supprimierender Wirkung auf die

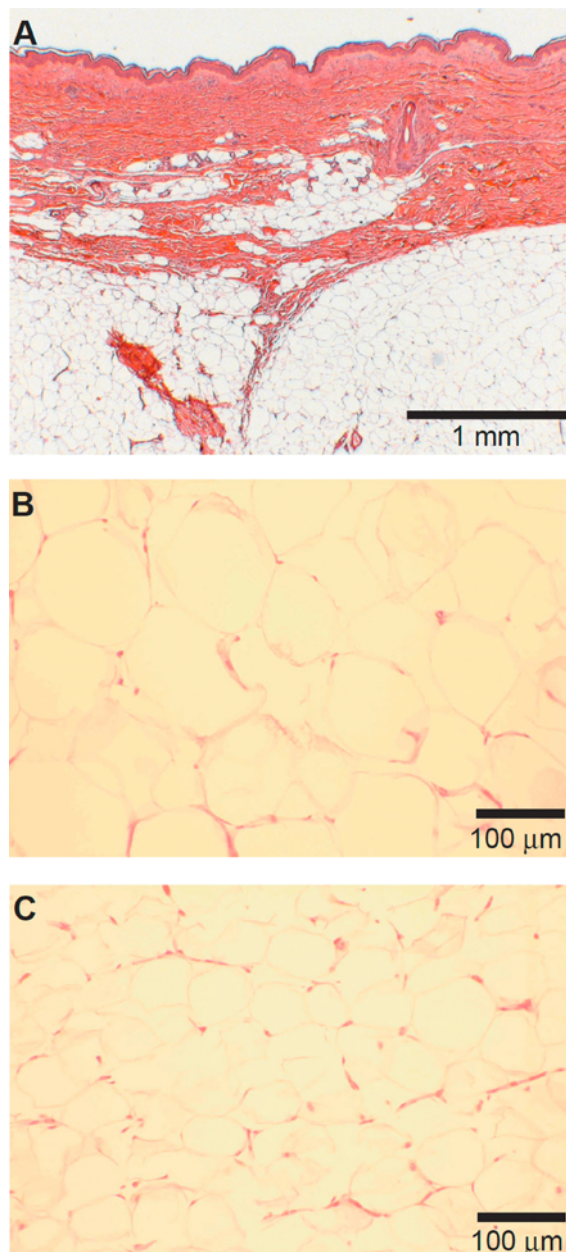


Abbildung 3: Histopathologisches Bild mit Fettinfiltration in der Dermis (A) und hypertrophe Adipozyten (B). Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbter Schnitt der Insulin induzierten Lipohypertrophie ([A] Vergrösserung $\times 40$; [B] Vergrösserung $\times 200$) und des benachbarten normalen subkutanen Fettgewebes ([C], Vergrösserung $\times 200$) (aus [3], © 2005 Endocrine Journal, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung).

Tabelle 1: Häufigste Differenzialdiagnosen langfristig erhöhter BZ-Werte.

Sekundärversagen der Betazellen
Glukosetoxizität auf die Betazelle
Missverhältnis von Kohlenhydratzufuhr zu Insulin
technische Handling-Fehler bei der Insulintherapie
Infekte
Gewichtszunahme
neu aufgetretener Ernährungsfehler
eingeschränkte körperliche Aktivität, z.B. durch neue Schmerzen oder psychosoziale Faktoren
mangelnde Therapieadhärenz
hormonelle Ursachen (Phäochromozytom, Cushing-Syndrom, Dysthyreose, Akromegalie)
Medikamente (Kortison)

Insulin-Eigenproduktion der Betazellen des Pankreas kann der BZ zuerst langsam, später dann, wie in unserem Fall, auch relativ raschansteigen.

Ein Sekundärversagen mit absolutem Insulinmangel ist in unserem Fall wegen der raschen Verbesserung der BZ-Werte nach Korrektur der Injektionsfehler ausgeschlossen. Es zeigte sich ein Insulindosisbedarf von initial 1,8 IE/kg Körpergewicht, der nach Korrektur der technischen Injektionsfehler auf 0,9 IE/kg Körpergewicht sank.

Im Gegensatz zu unserem Fallbeispiel variieren viele Diabetesbetroffene ihre tägliche Kohlenhydratzufuhr stark, können diese aber mit einem fixen Insulinschema (= einfaches Basis-Bolus-Prinzip, Insulindosis ange-

passt an BZ-Werte) nicht adäquat abdecken, was Blutzuckerschwankungen verursacht. Eine Anpassung der Insulindosierung, basierend auf der jeweils zugeführten Kohlenhydratmenge, ist in solch einem Fall zu überlegen, was eine intensive Schulung durch die Diabetes- und Ernährungsfachberatung voraussetzt. Diese sogenannte «Funktionelle Insulin-Therapie» (FIT) ist anspruchsvoll und erfordert eine hohe Adhärenz und ausreichende Ressourcen der Patienten. Sie kommt daher nur in speziell ausgewählten Fällen zum Einsatz. Verschiedene endokrine Erkrankungen können auch zur Entwicklung eines DM führen oder bei einem bestehenden DM die diabetische Stoffwechsellaage verschlechtern. Weder klinisch noch laborchemisch fanden sich bei unserem Patienten aber Hinweise dafür.

Um eine LH, aber auch eine LA zu vermeiden, sollte der Insulininjektionsort regelmässig gewechselt werden, beispielweise mithilfe eines Rasters (Abb. 2). Zudem sollten die Nadeln nach spätestens jeder zweiten Injektion ausgetauscht werden, da diese sonst abstumpfen und so zu einer grösseren Verletzung führen, was wiederum die Bildung von Lipodystrophien begünstigt [4, 9]. Die Verwendung von kleineren Nadeln verursacht weniger Schmerzen und sollte angeboten werden.

Des Weiteren ist darauf zu achten, dass bei einer Nadeln-länge von 4–6 mm die Nadel senkrecht zur Haut (90°-Winkel) gestochen und erst 10 Sekunden nach Abgabe des Insulins zurückgezogen wird, da sonst Insulin aus dem Stichkanal zurückfliessen kann oder ein Insulintropfen an der Nadel verbleibt. Es empfiehlt sich eine regelmässige Untersuchung der Prädilektionsstellen, am besten in stehender und entspannter Stellung. Der Patient selbst sollte regelmässig die betreffenden Körperstellen gleitend abtasten.

Erfahrungsgemäss schleichen sich im Laufe der Jahre oft Fehler in der Handhabung der Insulininjektionen ein, weshalb wir unsere Patienten regelmässig und wiederholt schulen. Dies kann durch eine Diabetesfachberatung, Medizinische Praxisangestellte (MPA) mit Ausbildung in Chronic-Care-Management sowie einen Arzt oder eine Ärztin durchgeführt werden.

Verdankung

Wir danken dem Patienten für die Zustimmung zur Verwendung des Bildmaterials und den Informationen aus der Krankengeschichte.

Disclosure Statement

Lukas Villiger deklariert diverse Honorare für Vorträge von Diabetesfirmen. Die anderen Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Dr. med. Lukas Villiger
Institut DiaMon
Ärztzentrum Täfernhof
Mellingerstrasse 207
CH-5405 Baden-Dättwil
info[at]diamon.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Injektionen in Lipodystrophien können zu einer verminderten Insulinresorption führen.
- Lipodystrophien entstehen unter anderem aufgrund von wiederholten Injektionen in die gleichen Stellen.
- Injektionen in die Lipodystrophieareale sind oft schmerzärmer und werden deswegen von Patienten bevorzugt.
- Technische Instruktionen und Kontrollen der Insulininjektionen sollten deshalb repetitiv und umfassend durchgeführt werden. Wir empfehlen dies in Zusammenarbeit mit einer Diabetesfachberatung oder MPA mit Ausbildung in Chronic-Care-Management.
- Bei einer Verschlechterung der Blutzuckerwerte unter Insulintherapie sollen vor einer Dosiserhöhung immer Lipodystrophien gesucht werden.
- Nach Instruktionen bezüglich der richtigen Injektionstechnik und somit einer verbesserten Insulinresorption ist eine Reduktion der Insulindosis zu evaluieren, um Hypoglykämien zu vermeiden.

Literatur

- 1 Heinemann L. Insulin absorption from lipodystrophic areas: a (neglected) source of trouble for insulin therapy? *J Diabetes Sci Technol*. 2010 May;4(3):750–3.
- 2 Wallymahmed ME, Littler P, Clegg C, Haqqani MT, Macfarlane IA. Nodules of fibrocollagenous scar tissue induced by subcutaneous insulin injections: a cause of poor diabetic control. *Postgrad Med J*. 2004 Dec;80(950):732–3.
- 3 Fujikura J, Fujimoto M, Yasue S, Noguchi M, Masuzaki H, Hosoda K, et al. Insulin-induced lipohypertrophy: report of a case with histopathology. *Endocr J*. 2005 Oct;52(5):623–8.
- 4 Hauner H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996;104(2):106–10.
- 5 Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab*. 2013 Oct;39(5):445–53.
- 6 Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G, Liersch J, et al. The Third Injection Technique Workshop in Athens (TITAN). *Diabetes Metab*. 2010 Sep;36 Suppl 2:S19–29.
- 7 Grassi G, Scuntero P, Trepiccioni R, Marubbi F, Strauss K. Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014 Jul;1(4):145–50.
- 8 Johansson UB, Amsberg S, Hannerz L, Wredling R, Adamson U, Arnqvist HJ, et al. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care*. 2005 Aug;28(8):2025–7.
- 9 Vardar B, Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Aug;77(2):231–6.
- 10 Birkebaek NH, Solvig J, Hansen B, Jorgensen C, Smedegaard J, Christiansen JS. A 4-mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic children and adults. *Diabetes Care*. 2008 Sep;31(9):e65.
- 11 Hirsch LJ, Gibney MA, Li L, Bérubé J. Glycemic control, reported pain and leakage with a 4 mm × 32 G pen needle in obese and non-obese adults with diabetes: a post hoc analysis. *Curr Med Res Opin*. 2012 Aug;28(8):1305–11.