

KAZUISTIKA

Pacientka s těžkou protrahovanou hypoglykemií

Karvunidis Thomas, Kroužecký Aleš, Raděj Jaroslav, Sýkora Roman, Chvojka Jiří, Novák Ivan, Matějovič Martin

JIP, I. interní klinika, FN Plzeň, LF UK v Plzni

Souhrn

Těžká hypoglykémie je život ohrožující stav vyžadující rychlou diagnostiku a adekvátní léčbu. V této kazuistice popisujeme případ nemocné s úmyslnou intoxikací retardovanou formou inzulínu v sebevražedném úmyslu a uvádíme přehled vhodných diagnostických postupů.

Klíčová slova: hypoglykémie – inzulín – deriváty sulfonylurey – úmyslná intoxikace – sebevražda

Abstract

A patient with severe and protracted hypoglycaemia

Severe hypoglycemia is a life-threatening condition requiring rapid diagnostics and adequate treatment. In this article we present a case-report of suicidal intoxication with long-acting insulin and a brief summary of suitable diagnostic approaches.

Keywords: hypoglycaemia – insulin – sulfonylurea – intentional intoxication – suicide

Anest. intenziv. Med., 20, 2009, č. 4, s. 200–202

Úvod

Těžká hypoglykémie je život ohrožující stav vyžadující rychlou diagnostiku, urgentní léčbu a opatření vedoucí k prevenci její recidivy. Příčin je celá řada – tabulka 1 [1–4], nicméně hypoglykémie navozené úmyslnou intoxikací inzulínovými preparáty jsou málo časté, literárně je dokumentováno pouze několik desítek případů úmyslného či neúmyslného předávkování [5–16]. Jeden takový případ popisuje i toto sdělení.

Kazuistika

Pacientka byla 56letá, dosud závažně nestonající, bez trvalé medikace, pouze s anamnestickým údajem o chronickém mírném nechutenství, pobolívání v epigastriu a hmotnostním úbytku (přibližně 8 kg za posledních 6 měsíců). Žena byla přijata na interní oddělení okresní nemocnice pro kóma při těžké hypoglykémii (1,9 mmol/l). I přes adekvátní úvodní léčbu, kdy zpočátku došlo k rychlé úpravě vědomí, a pokračující substituci glukózovými roztoky, však byla hladina její krevní glukózy nadále značně labilní (od neměřitelně nízkých hodnot až po 19 mmol/l). Při hypoglykemiích se opět zhoršovala úroveň vědomí. Akutně provedené CT mozku bez kontrastní látky neprokázalo intrakraniální patologii. Kromě patologických hod-

not glykémie byla laboratorně prokazována leukocytóza a mírná hypokalémie, bez známek jakékoliv orgánové dysfunkce. K další diagnostice a s myšlenkou na možnost inzulínu byla nemocná po 24 hodinách přeložena na JIP I. interní kliniky Fakultní nemocnice v Plzni. Zde byly při hypoglykémii 1,5 mmol/l odebrány vzorky krve ke stanovení hladiny inzulínu a C-peptidu, následně pokračovalo intravenózní podávání glukózy; bylo též objednáno PET/CT vyšetření (k lokalizaci eventuálně inzulín secernujícího tumoru). Postupně došlo ke stabilizaci glykémie nemocné, úroveň vědomí se zcela upravila a po 36 hodinách od začátku příznaků bylo možné ukončit nitrožilní podávání glukózy. Pacientka ve shodě se svým manželem (diabetik léčený inzulínem!) striktně odmítala náhodnou či úmyslnou aplikaci inzulínu. Nicméně podle vysoké hladiny inzulínu (35,4 mIU/l), norma: 1,9–23,0 mIU/l) při současně nízké hladině C-peptidu (0,04 nmol/l), norma: 0,28–1,32 nmol/l) bylo zjevné, že muselo dojít k exogenní aplikaci inzulínu. Po dalším rozhovoru s nemocnou s poukázáním na uvedené výsledky vyšetření, tato nakonec přiznala úmyslnou aplikaci velké dávky retardované formy inzulínu v sebevražedném úmyslu jako reakci na složitou životní situaci (dávku pacientka odhadovala na několik ml z ampulky – tedy řádově se zřejmě jednalo o stovky jednotek). V dalším průběhu hospitalizace byla již nemocná bez obtíží či komplikací a následně byla k další péči přeložena na Psychiatrickou kliniku FN Plzeň.

Tab. 1. Nejčastější příčiny hypoglykémie, diagnostické postupy a potenciální terapeutické postupy

Příčina hypoglykémie	Potenciálně (diferenciálně) diagnostické metody	Potenciálně terapeutický postup
Léky (inzulin, deriváty SU, salicyláty, haloperidol, ACEI, disopyramid, TMP-SMX, chinin atd.) Alkohol Inzulinom	anamnéza, hladina inzulinu, C-peptidu, proinzulinu, hladina SU v plasmě či moči anamnéza 72hodinový test hladověním + zobrazovací technika (transabdominální či endoskopické USG CT, PET/CT, MR, scintigrafie) anamnéza anamnéza anamnéza	vysazení medikace, glukózové roztoky abstinence, glukózové roztoky exstirpace tumoru
Intenzivní fyzická námaha/cvičení TPN + inzulinoterapie Postprandiální hypoglykémie		úprava nutriční podpory úprava stravovacích návyků (nižší zastoupení sacharidů + vyšší obsah proteinů a vláknin v dietě)
Šok Zánět, seps Chronické renální selhání Onemocnění jater Hladovění, malnutrice, kachexie, anorexie	klinické souvislosti klinické souvislosti klinické souvislosti klinické souvislosti anamnéza, psychiatrické vyšetření	léčba primární příčiny, kontrola glykémie léčba primární příčiny, kontrola glykémie léčba primární příčiny, kontrola glykémie léčba primární příčiny, kontrola glykémie léčba primární příčiny (psychiatr), úprava stravovacích návyků, kontrola glykémie
Těhotenství Endokrinopatie (primární adrenální insuficience, hypopituitarismus, deficit ACTH, deficit CRH, deficit GH) Tumory (zejména mezenchyální tumory – sarkomy, fibromy, mezoteliom, malobuněčný karcinom)	stanovení hladiny jednotlivých hormonů zobrazovací metody, cytologické/histologické vyšetření	léčba primární příčiny, kontrola glykémie léčba primární příčiny, kontrola glykémie

SU – deriváty, sulfonyleurey, ACEI – inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, TPM-SMX – trimetoprim-sulfometoxazol (kotrimoxazol), ACTH – adrenokortikotropní hormon, CRH – corticotropin (ACTH)-releasing hormone, GH – growth hormone (růstový hormon), TPN – totální parentální výživa

Diskuse

Naše kazuistika si neklade za cíl podrobně rozebrat kompletní diferenciální diagnostiku stavů spojených s hypoglykemií. Měla by spíše upozornit na skutečnost, že hypoglykémie nemusí být vždy způsobena vnitřním onemocněním nebo špatně nastavenou či užívanou léčbou diabetu, ale také zneužitím léků snižujících glykémii, které je motivováno pokusem o sebepoškození, sebevraždu či dokonce pokusem o vraždu. Neodhalení této skutečnosti pak může mít závažné klinické i forenzní důsledky. Zvláště je vhodné v tomto směru zvýšit pozornost tehdy, pokud pacient vykazuje nějaké známky psychické poruchy a/nebo hypoglykémie je v kontextu jeho dlouhodobého zdravotního stavu obtížně vysvětlitelná.

Z léků, které mohou způsobit hypoglykémii, jsou nejdůležitější především inzulin a látky zvyšující jeho sekreci (deriváty sulfonyleurey a meglitinidy). Jimi navozená hypoglykémie sdílí řadu klinických i laboratorních charakteristik s inzulinomem – hyperinzulinemická hypoglykémie – tabulka 2 [17–19]. Při podezření na intoxikaci těmito preparáty je cenným diagnostickým nástrojem současné stanovení glykémie, inzulinémie a hladiny C-peptidu (fragment uvolňovaný v ekvimolárním množství z proinzulinu při jeho štěpe-

ní na inzulin) [20]. Preparáty inzulinu tento fragment neobsahují, což znamená, že neúměrně nízká hladina C-peptidu (často na spodní hladině jeho detekovatelnosti) vůči vysoké hladině inzulinu v době hypoglykémie jasně signalizuje exogenní podání preparátu inzulinu. Nicméně může nastat situace, kdy se nepodaří v době hypoglykémie hladiny inzulinu a C-peptidu včas vyšetřit, hypoglykémie odezní, ale diagnostické pochyby trvají. Bývají charakteru: došlo k aplikaci inzulinu, inzulinového sekretagoga nebo má pacient inzulin secernující tumor. V těchto případech je po úplné stabilizaci nemocného (včetně glykémie) na místě provedení 72hodinového testu hladověním [21]. Test je ukončen při poklesu glykémie pod 2,5 mmol/l a/nebo přítomnosti symptomů hypoglykémie a/nebo po uplynutí 72 hodin. Jeho vyhodnocení je uvedeno v tabulce 2. Pomýšlíme-li na možnost intoxikace léky zvyšujícími sekreci inzulinu v β -buňkách pankreatu (deriváty sulfonyleurey a meglitinidy), pak je průkaz této intoxikace založen především na jejich chemickém průkazu v séru. Bohužel, stanovení derivátů sulfonyleurey naráží na množství obtíží. Řada pracovišť toto stanovení vůbec neprovádí a pokud ano, tak je třeba zjistit, zda pracoviště používá metodu, která je schopna stanovit nejen deriváty sulfonyleurey první generace ale i generace druhé. Stejně tak většina běžných biochemických laboratoří nestanovuje hladinu meglitinidů.

Tabulka 2. Interpretace 72hodinového testu hladověním

Diagnóza	Symptomy	Glykémie (mmol/l)	Inzulin (μU/ml)	Sérum C-peptid (pmol/l)	Proinzulin (pmol/l)	β-HB (mmol/l)	Δ glykémie (mmol/l)	SU v séru
Normální stav	ne	> 2,2	< 3	< 200	< 5	> 2,7	< 1,4	ne
Inzulinom	ano	< 2,5	> 3	> 200	> 5	< 2,7	> 1,4	ne
Intoxikace inzulinem	ano	< 2,5	> 3	< 200	< 5	< 2,7	> 1,4	ne
Intoxikace deriváty sulfonylurey	ano	< 2,5	> 3	> 200	> 5	< 2,7	> 1,4	ano
Hypoglykémie								
nezpůsobená inzulinem	ano	< 2,5	< 3	< 200	< 5	> 2,7	< 1,4	ne
Nedodržení hladovění	ne	> 2,5	< 3	< 200	< 5	< 2,7	> 1,4	ne
Ne-hypoglykemická porucha	ano	> 2,2	< 3	< 200	< 5	> 2,7	< 1,4	ne

β-HB – β-hydroxybutyrát, SU – sulfonylurea

(Upraveno podle [2])

Pokud se za této situace rozhodneme provést test hladověním, pak je nutné jej provést až po odeznění intoxikace. Tehdy by měl vyjít s normálním výsledkem (viz tab. 2). Pokud by byl proveden v době intoxikace, byly by získané hodnoty neodlišitelné od výsledků při inzulinomu.

Literatura

- Service, F. J. Hypoglycemias. *West J. Med.*, 1991, 154, 4, p. 442–454.
- Service, F. J. Hypoglycemic disorders. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 17, p. 1144–1152.
- Service, F. J. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 1999, 28, 3, p. 501–517.
- Service, F. J. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 1999, 28, 3, p. 519–532.
- Matsumura, M., Nakashima, A., Tofuku, Y. Electrolyte disorders following massive insulin overdose in a patient with type 2 diabetes. *Intern. Med.*, 2000, 39, 1, p. 55–57.
- Fasching, P., Roden, M., Stuhlinger, H. G. et al. Estimated glucose requirement following massive insulin overdose in a patient with type 1 diabetes. *Diabet. Med.*, 1994, 11, 3, p. 323–325.
- Bayly, G. R., Ferner, R. E. Persistent insulin secretion after insulin overdose in a non-diabetic patient. *Lancet*, 1993, 341, 8841, p. 370.
- Kaminer, Y., Robbins, D. R. Attempted suicide by insulin overdose in insulin-dependent diabetic adolescents. *Pediatrics*, 1988, 81, 4, p. 526–528.
- Shibutani, Y., Ogawa, C. Suicidal insulin overdose in a type 1 diabetic patient: relation of serum insulin concentrations to the duration of hypoglycemia. *J. Diabetes Complications*, 2000, 14, 1, p. 60–62.
- Hsi, E., Werner, P. L. An unusual case of insulin overdose. *Diabetes Care*, 1987, 10, 2, p. 255–256.
- Arem, R., Zoghbi, W. Insulin overdose in eight patients: insulin pharmacokinetics and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1985, 64, 5, p. 323–332.
- Campbell, I. W., Ratcliffe, J. G. Suicidal insulin overdose managed by excision of insulin injection site. *Br. Med. J. (Clin Res Ed)*, 1982, 285, 6339, p. 408–409.
- Martin, F. I., Hansen, N., Warne, G. L. Attempted suicide by insulin overdose in insulin-requiring diabetics. *Med. J. Aust.*, 1977, 1, 3, p. 58–60.
- Kuhn, B., Cantrell L. Unintentional overdose of insulin glargine. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2008, 65, 6, p. 508.
- Rao, N. G., Menezes, R. G., Nagesh, K. R. et al. Suicide by combined insulin and glipizide overdose in a non-insulin dependent diabetes mellitus physician: a case report. *Med. Sci. Law.*, 2006, 46, 3, p. 263–269.
- Brva, M., Mozina, M., Bunc, M. Prolonged hypoglycaemia after insulin lispro overdose. *Eur. J. Emerg. Med.*, 2005, 12, 5, p. 234–235.
- Service, F. J., McMahon, M. M., O'Brien, P. C. et al. Functioning insulinoma—incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin. Proc.*, 1991, 66, 7, p. 711–719.
- Hirshberg, B., Cochran, C., Skarulis, M. C. et al. Malignant insulinoma: spectrum of unusual clinical features. *Cancer*, 2005, 104, 2, p. 264–272.
- Tucker, O. N., Rotty, P. L., Conlon, K. C. The management of insulinoma. *Br. J. Surg.*, 2006, 93, 3, p. 264–275.
- Vezzosi, D., Bennet, A., Fauvel, J. et al. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur. J. Endocrinol.*, 2007, 157, 1, p. 75–83.
- Service, F. J., Natt, N. The prolonged fast. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 11, p. 3973–3974.

Práce byla podpořena VZ MSM 0021620819: Náhrada a podpora některých životně důležitých orgánů.

Došlo 23. 2. 2009.

Přijato 12. 5. 2009.

Adresa pro korespondenci:
Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
JIP, I. interní klinika FN Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
email: matejovic@fnplzen.cz