

Prikazi primerov/Case reports

NAMERNO POVZROČENA HIPOGLIKEMIJA PRI BOLNIKI S SLADKORNO BOLEZNIJO, ZDRAVLJENIH Z INZULINOM

INTENTIONAL HYPOGLYCAEMIA IN DIABETIC PATIENTS TREATED WITH
INSULIN

Maja Ravnik-Oblak,¹ Mitja Lainščak²

¹ Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Klinični center, Zaloška c. 7, 1525 Ljubljana

² Interni oddelek, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

Izvleček

- Uvod** *Hipoglikemije so pomemben omejujoč dejavnik pri zdravljenju sladkorne bolezni, saj zmanjšujejo kakovost življenja, predvsem pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1. Prepoznavanje hipoglikemij, ki niso posledica zdravljenja, je velik diagnostični problem. Lahko so tudi posledica namerne zlorabe inzulina ali spodbujevalcev izločanja inzulina (faktičjska hipoglikemija, rentni interes) ali določenih bolezenskih procesov (npr. inzulinom).*
- Prikaz primerov** *Opisujemo dva bolnika s ponavljajočimi se hipoglikemijami kot posledico zlorabe inzulina. Nanje posumimo pri hipoglikemijah, ki jih ne moremo pojasniti z delovanjem inzulina, ki ga ima sicer bolnik predpisanega. Preden se odločimo za zapletene invazivne in drage diagnostične postopke, moramo opraviti podrobno anamnezo, raziskati vse okoliščine in določiti raven inzulina in C-peptida.*
- Zaključki** *Avtorja priporočata zgodnjo in pravilno diagnostiko namerno povzročene hipoglikemije, s čimer se izognemo nadaljnji nepotrebni diagnostiki in zdravljenju in na ta način zmanjšamo obolevnost in smrtnost bolnikov ter stroške. Namen tega prikaza je ponovno opozoriti medicinsko osebje, predvsem v enotah urgentne medicine, na ta pogosto spregledani vzrok hipoglikemije.*

Ključne besede *namerno povzročena hipoglikemija; sladkorna bolezen; duševne motnje*

Abstract

- Introduction** *Hypoglycaemia is the significant limiting factor in management of diabetes. It causes a recurrent morbidity and impairs quality of life in most patients, especially those with Type 1 diabetes. Non-iatrogenic hypoglycaemia in a diabetic patient presents a difficult diagnostic challenge. It could be a consequences of deliberately use of insulin or insulin secreteogues (factitious hypoglycaemia, malingering) or organic diseases (insulinoma).*
- Cases report** *Two diabetic patients with surreptitious episodes of hypoglycaemia due to intentional application of insulin are described. This condition has to be suspected in unexplained recurrent episodes of hypoglycaemia. In these cases determination of C-peptide and insulin levels should be considered prior to other more invasive and expensive diagnostic procedures.*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Prim. doc. dr. Maja Ravnik-Oblak, dr. med., svetnica, Klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Zaloška c. 7, 1525 Ljubljana, tel.: +386 1 522 27 38, faks: +386 1 522 27 38, e-mail: maja.ravnik@kclj.si

Conclusions *The authors believe that early and correct diagnosis of intentional hypoglycaemia prevents unnecessary diagnostic and therapeutic procedures as well as possible morbidity and mortality. The aim of the present report is to remind the medical personnel, especially in the emergency departments, of this often overlooked condition.*

Key words *intentional hypoglycaemia; diabetes mellitus; psychiatric disorder*

Uvod

Hipoglikemija zaradi možnega škodljivega učinka na možgane omejuje zdravljenje sladkorne bolezni¹ in se pojavlja pri večini bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1. Namerno povzročena hipoglikemija (NH) zaradi faktičijskih motenj (FM) ali rentnih interesov pri bolnikih s sladkorno boleznijo je trd diagnostični oreh. Pogosto je vzrok nepotrebnim diagnostičnim in terapevtskim postopkom, vključno z eksplorativno laparotomijo in pankreatektomijo.²⁻⁴ Pri nepojasnjenih hipoglikemijah je potrebno vedno pomisliti tudi na inzulinom. Skoraj brez izjem ga pri bolnikih s sladkorno boleznijo najdemo pri tipu 2, saj je v literaturi doslej opisan en sam primer pri bolnici s sladkorno boleznijo tipa 1.⁵

FM so skupina duševnih motenj, pri katerih si bolniki namerno povzročijo duševne ali telesne težave, da bi vzbujali videz bolnika brez očitne druge koristi. Kot pri mnogih duševnih motnjah so tudi vzroki in patofiziologija FM nejasni.⁶ O pogostosti FM je na voljo malo podatkov. Ameriški nacionalni inštitut za alergijo in infektivne bolezni poroča o 9,3-odstotni prevalenci.⁶ V prospektivni raziskavi v Franciji leta 2000 so ugotovili faktičijsko hipoglikemijo (FH), povzročeno s sulfanilsečninami pri 7 bolnikih od 56 z nepojasnenimi hipoglikemijami,⁷ v Veliki Britaniji pa so nanjo utemeljeno posumili pri 10 od 93 bolnikov.⁸ Na Kliniki za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni KC Ljubljana so v letih 1972-1984 obravnavali 2 bolnici in 1 bolnika s FH.⁹ Bolniki z NH dobro poznajo simptomatiko hipoglikemije, saj je večina med njimi zdravstvenih delavcev ali so bolniki s sladkorno boleznijo. Pogosteje kot peroralna hipoglikemična zdravila uporabljajo inzulin. Več je žensk, večina jih je mlajših od 50 let.⁹ Bolnike s FM je potrebno razlikovati od »simulantov« (anglosaksonski izraz zanje je »malingering«), ko imajo »bolniki« s pretvarjenjem, da so bolni, jasen interes, npr. finančno korist, invalidsko upokožitev, izogibanje obveznostim itd.⁶

V tem prispevku prikazujemo dva bolnika s sladkorno boleznijo in ponavljajočimi se hipoglikemijami, razpravljamo o pomembnosti zgodnje diagnoze FH in hipoglikemije zaradi rentnih interesov in o postopkih za izključitev inzulinoma.

Prikaz primerov

Primer 1

Dvajsetletni bolnik (maturant, nezaposlen) je bil sprejet v bolnišnico po hipoglikemični komi zaradi suma na inzulinom. Kot petnajstleten fant je zbolel za sladkorno boleznijo tipa 1. Kmalu po odkritju bolezni je bolnik imel

kljub samo jutranjemu odmerku srednje in kratko delujočega inzulina pogoste nočne hipoglikemije, ki so se nadaljevale tudi po prehodu na intenzivirano konvencionalno inzulinomsko zdravljenje.

Zaradi suma na inzulinom je bila opravljena računalniška tomografija trebuha. Ta je pokazala tvorbo v glavi trebušne slinavke, ki je pri kasnejši eksplorativni operaciji niso našli. Naslednjih pet let bolnik ni imel pomembnih hipoglikemij in sladkorna bolezen je bila dobro urejena.

Po petih letih je bil bolnik sprejet v krajevno bolnišnico v hipoglikemični komi z generaliziranimi miokloničnimi krči. Nekaj dni kasneje pa je bil zaradi ponavljajočih se nočnih hipoglikemij in ob ponovnem sumu na inzulinom premeščen v našo bolnišnico. Hipoglikemije so se pojavljale tudi v času, ko smo bolnika priključili na biostator (umetna trebušna slinavka). Izvidi slikovne diagnostike trebuha niso bili prepričljivi. Določite koncentracije inzulina in C-peptida v krvi med hipoglikemijami so bile sumljive za eksogeno aplikacijo inzulina (Razpr. 1). Pri pregledu bolnikove nočne omarice smo našli večjo količino inzulinov, ki jih bolnik ni imel predpisanih za zdravljenje in tudi pripravke sulfanilsečnine. Bolnik si je, da bi reševal neugodne okoliščine, v katerih se je znašel, skrivoma vbrizgaval dodatne odmerke inzulinov. V prvem obdobju hipoglikemij je nasprotoval materini drugi poroki, v drugem pa je imel finančne težave. Po temeljitom pogovoru smo bolniku svetovali zdravljenje pri psihiatru, ki pa sta ga skupaj z materjo odklonila. Dve leti po odpustu je bolnik zaradi čezmernega odmerka heroina umrl.

Razpr. 1. Plazemske koncentracije glukoze, inzulina in C-peptida pri bolnikih s faktičijsko hipoglikemijo.

Table 1. Plasma glucose, insulin, and C-peptide concentrations in patients with factitious hypoglycaemia.

	Primer 1 Case 1	Primer 2 Case 2	Normalne vrednosti Normal values
Glukoza (mmol/L) Glucose (mmol/L)	2,1	2,0	3,5-6,0
Inzulin (IU/L) Insulin (IU/L)	> 240	178	3-15
C-peptid (nmol/L) C-peptide (nmol/L)	0,09	0,01	0,2-0,99

Primer 2

Šestintridesetletni bolnik, po poklicu mesar, je bil zaradi pogostih nočnih hipoglikemij sprejet v krajevno bolnišnico. Tožil je tudi zaradi slabega počutja in brezvoljnosti. Pri tridesetih letih je bil hospitaliziran zaradi akutnega alkoholnega vnetja trebušne slinavke. Leto dni kasneje so mu po operaciji psevdociste trebušne slinavke diagnosticirali sladkorno bolezen, ki jo je zdravil z inzulinom.

V naslednjih letih je bil zaradi pogostih nočnih hipoglikemij večkrat sprejet v bolnišnico. Med zadnjo hospita-

lizacijo je imel bolnik nočne hipoglikemije tudi v času zdravljenja samo z jutranjim in opoldanskim odmerkom kratkodelujočega inzulina. Posumili smo na namenoma povzročeno hipoglikemijo in jo potrdili z laboratorijsko analizo krvi (Razpr. 1). Naknadno je tudi bolnik priznal, da si je zvečer skrivoma vbrizgaval inzulin, ki ga je imel shranjenega v avtu pred bolnišnico. Ker se je želel invalidsko upokojiti, si je zadnjih pet let inzulin vbrizgaval z namenom, da si povzroči hipoglikemije. Zavrnil je pomoč psihiatra in naslednja tri leta delal s polnim delavnikom ter imel zadovoljivo urejeno sladkorno bolezen, nato pa so ga našli mrtvega v nepojasnjenih okoliščinah. Vzroka smrti niso ugotovili, prav tako pa niso mogli izključiti čezmernega odmerka inzulina.

Razpravljanje

Naša dva primera opozarjata na možne težave pri diagnostiki hipoglikemij. Hipoglikemije so največkrat posledica nenamernega, sorazmerno prevelikega odmerka predpisanih inzulinov.¹

Inzulinom, zaradi rentnih interesov povzročena hipoglikemija in FH so redki vzroki za hipoglikemije in jih je, predvsem pri bolnikih s sladkorno boleznijo, težko diagnosticirati. Za postavitev diagnoze je najpomembnejše, da nanje pomislimo. Če se pojavijo simptomi in znaki hipoglikemije, je potrebna tudi določitev plazemske koncentracije glukoze pod 2,2 mmol/L. Biokemično hipoglikemijo zaradi zlorabe inzulina običajno dokažemo z nesorazmerno visoko koncentracijo inzulina v primerjavi z nizko koncentracijo C-peptida. Dokazovanje inzulinskih protiteles je manj pogosta metoda v vsakdanji klinični praksi.^{2,3,10}

Običajno od pojava simptomov do postavitve diagnoze preteče nekaj let.⁹ Tudi pri obeh naših prikazanih primerih je preteklo precej časa, da so pri bolnikih s pogostimi hipoglikemijami posumili na NH in sum podkrepili tudi z laboratorijsko določitvijo značilnih ravni inzulina in C-peptida. Na srečo sta oba naša bolnika priznala namerno dodatno vbrizgavanje inzulina. V primeru, da bolnik dejanje zanika, je potrebno uporabiti ionsko izmenjevalno tekočinsko kromatografijo za razlikovanje med endogenimi in eksogenimi inzulini.¹¹

Približno ena tretjina FH je posledica uporabe sulfanilsečnin.² Večina hipoglikemij zaradi čezmernega odmerka sulfanilsečnin ni namernih, ampak nastanejo po nesreči.¹² Kadar pri sumu na NH ne najdemo tablet in bolnik dejanje zanika, lahko določimo sulfanilsečnino v vzorcu krvi ali urina.^{12,13} Pri naših bolnikih se za določitev sulfanilsečnin v telesnih tekočinah nismo odločili predvsem glede na tip sladkorne bolezni, saj ne bi pričakovali njenega pomembnega vpliva na raven glikemije in klinične simptome. Določanje sulfanilsečnine pri prvem bolniku tudi ne bi bilo smiselno, ker smo našli tablete sulfanilsečnine v njegovi nočni omari in je bolnik priznal uživanje tablet.

Ob ponavljajočih se hipoglikemijah je najbolj pomembno, da izključimo inzulinom. Pojavljanje inzulina je približno enako pogosto, kot je pojavljanje FH, zaradi katere so pri mnogih bolnikih z nepojasnjenimi hipoglikemijami opravili laparotomijo ali celo pankreatektomijo.^{2,3,14} Glede na podatke v literatu-

ri, v kateri je do sedaj opisan le en primer inzulina pri bolnici s sladkorno boleznijo tipa 1,⁵ lahko z veliko verjetnostjo izključimo inzulinom kot vzrok za nepojasnjene hipoglikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1. Kljub temu so prvemu bolniku zaradi izvida računalniške tomografije naredili eksplorativno laparotomijo, med katero pa niso našli nobene patologije v trebušni votlini.

Razlikovanje med inzulinomom in NH je težje pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, še posebej, kadar so hipoglikemije posledica zaužitja sulfanilsečnin ali drugih inzulinskih sekretagogov.¹⁵ Povišana koncentracija C-peptida tu ne pove dosti, zato so pomembni: dokaz presnovkov sekretagogov v telesnih tekočinah,^{13,15} C-peptidni supresijski test, 72-urni stradalni test ali neredno pojavljanje hipoglikemij.³ Ko so preiskave zaključene, je potrebno bolnika seznaniti z izsledki.¹⁵ Zaradi možne prisotnosti težje duševne motnje je pri soočenju bolnika z resnico treba biti previden, predvsem zaradi možnih samomorilnih misli ali dejanj.⁴

Vzroki za FM niso pojasnjeni. Ena od psihodinamičnih razlag trdi, da bolniki s FM, ki izhajajo iz težavnega okolja, skušajo podoživeti posamezne situacije iz otroštva. Tudi patofiziologija FM je nejasna. Spremembe, ki se najdejo pri magnetnoresonančnem slikanju možganov bolnikov s FM, kažejo na možnost vpletenosti možganske biologije v nekaterih primerih. Nekateri od teh bolnikov imajo tudi patološke rezultate psiholoških testov.⁶

S hipoglikemijami se pogosto soočimo pri delu v urgentnih ambulantah. Bolniki so lahko življenjsko ogroženi, zato moramo, da preprečimo hujše okvare ali celo smrt, hitro ukrepati.¹⁶ V takih okoliščinah je zelo verjetno, da NH spregledamo. Poleg tega lahko bolniki z Münchhausnovim sindromom ali sindromom lažnivega kljukca¹⁷ izražajo znake in simptome, ki nas navajajo na drugačno diagnozo. Zato je pomembno, da zdravniki v urgentnih ambulantah pri nepojasnjenih hipoglikemijah pomislijo tudi na možnost NH. Pri sumu nanjo morajo, preden se odločijo za invazivne in drage diagnostične in terapevtske postopke, najprej določiti koncentracijo inzulina in C-peptida v krvi.

Kadar dokažemo NM oziroma FM, je bolnika potrebno seznaniti z ugotovitvami in mu, v primeru, da dejanje prizna, kar se zgodi v približno polovici primerov, svetovati zdravljenje pri psihiatru. Psihoterapija temelji na vzpostavitvi in vzdrževanju zaupnega odnosa med terapevtom in bolnikom. Včasih je koristno sočasno zdravljenje z zdravili, npr. selektivnimi zaviralci privzema serotonina.⁶ Zdravljenje FM je dolgotrajno, saj le približno 30 % bolnikov zaživi ustvarjalno.⁴ Mi smo našima bolnikoma svetovali zdravljenje pri psihiatru, a sta ga odklonila.

Oba predstavljena bolnika sta umrla nepričakovano. Pri prvem bolniku je bil razlog jasen, smrt drugega pa je ostala nepojasnjena. Možno je, da je naredil samomor. Naš sum podpirajo podatki, da približno 25 % bolnikov s FH poskusi samomor, ki je v nekaterih primerih tudi uspešen.^{2,4,9} Četudi bi posmrtno določili koncentracijo inzulina v telesnih tekočinah po običajnem postopku, ne bi dobili zadovoljivega odgovo-

ra, saj se je bolnik zdravil z inzulinom. Potrebna bi bila posebna tehnika, ki razlikuje med endogenim in eksogenim inzulinom, vendar je dostopna le v nekaterih laboratorijih.^{15, 18, 19}

Zaključki

Nepojasnjene hipoglikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo in inzulinskim zdravljenjem so diagnostični problem, kar kažeta tudi naša dva primera. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 so nepojasnjene hipoglikemije lahko posledica namernega vbrizgavanja prevelikih odmerkov inzulina. FM je lahko življenjsko nevarna duševna motnja, na katero premalokrat pomislimo. Določitev koncentracije inzulina in C-peptida je lahko koristna in prepreči nadaljnje nepotrebne diagnostične in terapevtske postopke. Kadar dokazemo FM, je potrebno bolniku svetovati psihiatrično zdravljenje.

Zahvala

Avtorja se zahvalujeta prof. dr. Cirilu Kržišniku, dr. med., ki jima je omogočil pregledati staro zdravstveno dokumentacijo prvega bolnika, in Antonu Zajcu, dr. med., ki je vodil drugega bolnika v času hospitalizacije, med katero so pojasnili bolnikove hipoglikemije.

Literatura

1. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 937-48.
2. Charlton R, Smith G, Day A. Munchausen's syndrome manifesting as factitious hypoglycaemia. *Diabetologia* 2001; 44: 784-5.
3. Sheehy TW. Case report: Factitious hypoglycaemia in diabetic patient. *Am J Med Sci* 1992; 304: 298-302.
4. Grunberger G, Weiner JL, Silverman R, Taylor S, Gorden P. Factitious hypoglycaemia due to surreptitious administration of insulin. *Ann Intern Med* 1988; 108: 252-7.
5. Svartberg J, Stridsberg M, Wilander E, Anderson DEH, Eriksson B. Tumor-induced hypoglycaemia in a patient with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1996; 239: 181-5.
6. Elwyn TS, Ahmed I. Factitious disorder. Dosegljivo na: <http://www.emedicine.com/med/topics3125.htm>, April, 13, 2006.
7. Trenque T, Frances C, Millart H, Hoizey G, Germain ML. Prevalence of factitious hypoglycaemia associated with sulphonylurea drugs in France in the year 2000. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2002; 54: 548.
8. Kwong PYP, Teale JD. Screening for sulphonylureas in the investigation of hypoglycaemia. *JR Soc Med* 2002; 95: 381-5.
9. Koselj M. Faktičijska hipoglikemija. *Endocrin Jugoslav* 1984; 7: 85-90.
10. Bhatnagar D. Diagnosis of factitious hypoglycaemia. *Brit J Hosp Med* 1988; 40: 140-2.
11. Given BD, Ostrega DM, Polonsky KS, Baldwin D, Kelley RI, Rubenstein AH. Hypoglycaemia due to surreptitious injection of insulin - identification of insulin species by high-performance liquid chromatography. *Diabetes Care* 1991; 14: 544-7.
12. Klonoff DC, Barrett BJ, Nolte MS, Cohen RM, Wyderski R. Hypoglycaemia following inadvertent and factitious sulphonylurea overdoses. *Diabetes Care* 1995; 18: 563-7.
13. Sener A, Gillet C, Verhelst J, DeBoeck K, Mahler C, Malaisse WJ. Factitious hypoglycaemia documented by a modified assay for the measurement of plasma sulphonylurea. *Diabet Med* 1995; 12: 433-5.
14. Giurgea I, Ulinski T, Touati G, Sempoux C, Mochel F, Brunelle F, et al. Factitious hyperinsulinism leading to pancreatectomy: severe forms of Munchausen syndrome by proxy. *Pediatrics* 2005; 116: 145-8.
15. Hirshberg B, Skarulis MC, Pucino F, Csako G, Brennan R, Gorden P. Repaglinide-induced factitious hypoglycaemia. *J Clin Endocrinol Met* 2001; 86: 475-7.
16. Bretz SW, Richards JR. Munchausen Syndrome presenting acutely in the emergency department. *J Emerg Med* 2000; 18: 417-20.
17. Asher R. Munchausen syndrome. *Lancet* 1951; 1: 339-41.
18. Marks V. Hypoglycaemia - real and unreal, lawful and unlawful: the 1994 Banting lecture. *Diabet Med* 1995; 12: 850-64.
19. Owen L, Ellis M, Shield J. Deliberate sulphonylurea poisoning mimicking hyperinsulinaemia of infancy. *Arch Dis Child* 2000; 82: 392-3.

Prispelo 2006-11-27, sprejeto 2007-01-17