

Un caso di tentato suicidio con somministrazione combinata di insulina lispro ed insulina glargine



A. Fusco, M. Corigliano, G. Corigliano

gerardocorigliano@libero.it

Servizio accreditato di Diabetologia A.I.D. - ASL NA1 - Napoli

Parole chiave: Intentional overdose with insulin, suicide, glargine

Key words: suicidio con insulina, overdose, glargine

Il Giornale di AMD, 2012;15:105-108

Sintesi del caso

L'overdose intenzionale di insulina è un evento relativamente raro nei pazienti con diabete mellito. In particolare, l'esperienza clinica con l'overdose di insulina glargine è piuttosto limitata, data la relativa recente introduzione in commercio della stessa. Di seguito descriviamo un caso di tentato suicidio con somministrazione combinata di insulina lispro ed insulina glargine in una paziente con diabete mellito tipo 2 (NIDDM).

Donna di 43 anni (BMI 34.8) affetta da NIDDM e depressione probabilmente secondaria a problemi familiari. Il diabete le era stato diagnosticato all'età di 16 anni ed era stato trattato con sola dieta per i primi 9 anni e successivamente con ipoglicemizzanti orali. All'età di 40 anni, per lo scarso controllo metabolico, iniziava il trattamento insulinico con insulina lispro ai pasti (dose complessiva 55 U/die) ed insulina glargine 25 U la sera. Circa 3 anni dopo, la paziente tentava il suicidio iniettandosi 1000 U di insulina glargine, seguita da 400 U di insulina lispro. Veniva trovata in stato comatoso dalla figlia e ricoverata in ospedale, dove riprendeva conoscenza dopo 24 ore di infusione continua di soluzione glucosata. La paziente non riportava nessuna sequela neurologica ed a distanza di una settimana intraprendeva terapia con ipoglicemizzanti orali con buon controllo dei valori glicemici. Nonostante la massiva dose di insulina lispro e glargine somministrata, la paziente ha avuto un recupero clinico completo senza sequelae. Tale fenomeno appare compatibile con un meccanismo di saturazione recettoriale, insulino-resistenza e/o alterazione dell'assorbimento insulinico nel sito di iniezione come confermato dai dati della letteratura più recente.

Introduzione

L'associazione tra diabete mellito e depressione è ben nota, anche se viene correlata raramente nella comune pratica clinica. Secondo una meta-analisi, il rischio di sviluppare una sindrome depressiva è raddoppiato nei pazienti con diabete rispetto ai non diabetici⁽¹⁾. Sebbene l'overdose intenzionale di insulina a scopo suicida sia un evento relativamente raro in questi pazienti, tale fe-

nomeno va riconosciuto e trattato in tempi rapidi, per prevenire lo sviluppo di deficit neurologici permanenti o l'exitus.

Secondo la letteratura l'esperienza clinica con l'overdose di insulina glargine è piuttosto limitata, data la recente introduzione in commercio della stessa. L'insulina glargine è un analogo ricombinante dell'insulina umana a lunga durata di azione. La sua caratteristica principale è quella di avere una attività relativamente costante nelle 24 ore, e ciò consente un'unica somministrazione giornaliera. Analogamente agli altri tipi di insulina, l'overdose di insulina glargine può provocare una ipoglicemia grave con possibili complicanze neurologiche.

Di seguito descriviamo un caso di tentato suicidio con somministrazione combinata di insulina lispro ed insulina glargine in una paziente con NIDDM e riportiamo i casi di overdose di insulina glargine presenti nella più recente letteratura internazionale.

Storia clinica

Una paziente di sesso femminile di 43 anni affetta da NIDDM e sindrome depressiva giungeva alla nostra osservazione in ambulatorio per lo scarso controllo metabolico della malattia diabetica. La diagnosi di diabete era stata posta all'età di 16 anni in seguito al riscontro occasionale di iperglicemia. L'anamnesi familiare rilevava la presenza del diabete in entrambi i genitori e nella nonna paterna. Dall'anamnesi al primo accesso presso il nostro ambulatorio, emergeva che nel corso dei primi 9 anni dalla diagnosi, il diabete era stato trattato con la sola dieta seguita in maniera incostante. Successivamente era stata intrapresa terapia con ipoglicemizzanti orali (metformina 3 g/die e glicazide 30 mg/die). Nel 2007, in seguito ad uno scarso controllo metabolico, la paziente iniziava la terapia insulinica con analogo lispro ai pasti (dose complessiva 55U/die) ed insulina glargine bed-time (25 U/die). Nel 2008, si verificava un episodio di pancreatite di modesta entità a seguito dell'estrazione di un calcolo mediante CPRE. Due anni dopo, la pa-

ziente giungeva per la prima volta alla nostra osservazione. All'epoca il suo peso era di 87 kg con un BMI di 34.8 kg/m². Nel corso della seconda visita ambulatoriale dall'anamnesi si evidenziava un ricovero ospedaliero in pronto soccorso perché la paziente aveva tentato il suicidio mediante autosomministrazione s.c. di 1000 U di insulina glargine e di 400 U di insulina lispro. Il tentativo di suicidio era stato indotto da una profonda crisi depressiva in seguito alla recente separazione dal coniuge. La paziente era stata trovata in stato comatoso dalla figlia e trasportata in ambulanza presso il presidio ospedaliero più vicino.

Esame obiettivo

All'ingresso in Pronto Soccorso la paziente si presentava in stato comatoso, con obiettività cardiaca e polmonare nei limiti. I valori della pressione arteriosa erano 120/70 mmHg, la frequenza cardiaca era 96 bpm, e la temperatura corporea era 36.6 °C. L'addome si presentava trattabile, non dolente alla palpazione, e la peristalsi era presente.

Esami di laboratorio e strumentali

Gli esami di laboratorio erano nella norma a parte una grave ipoglicemia (30 mg/dl) ed una modesta ipokaliemia (3,3 mEq/l). L'ECG non mostrava alterazioni ed una Radiografia standard del torace risultava negativa.

Diagnosi differenziale

Un'ipoglicemia grave in un paziente diabetico affetto da sindrome depressiva deve far sospettare un'overdose di insulina. Anche soggetti non diabetici possono ricorrere all'overdose di insulina a scopo suicida, soprattutto se tale sostanza è facilmente accessibile. La diagnosi differenziale dell'overdose intenzionale di insulina va posta con altre cause di ipoglicemia a digiuno, quali gli insulinomi, la nesidioblastosi e, in casi più rari, la presenza di voluminosi tumori del fegato, stati di cachessia, o rare malattie metaboliche quali la glicogenosi. Elevati

livelli plasmatici di insulina e bassi livelli di peptide C, nonché la presenza di evidenti pomfi per accumulo di insulina nei siti di iniezione, permettono di distinguere l'overdose di insulina dall'abuso di sulfaniluree.

Trattamento

La paziente riprendeva conoscenza dopo circa 24 ore di infusione continua di soluzione glucosata al 10% per via endovenosa, seguita dall'assunzione di carboidrati per os. A distanza di 7 giorni dal ricovero, la paziente veniva dimessa in buone condizioni generali ed emodinamiche ed iniziava un trattamento con ipoglicemizzanti orali (glibenclamide + metformina) con controllo metabolico soddisfacente.

Discussione

L'aspetto più interessante del caso che abbiamo descritto è il recupero clinico rapido (entro 24 ore dal ricovero ospedaliero) e completo senza sequele neurologiche, nonostante la massiva dose di insulina autosomministrata.

La letteratura più recente rileva 10 casi di overdose con glargine, due casi di tentato suicidio con somministrazione combinata di insulina aspart e glargine ed uno solo con somministrazione combinata di insulina lispro e glargine⁽²⁻¹¹⁾ (Tab.1). Tra questi, 6 erano pazienti con diabete mellito insulino-dipendente (IDDM), due erano pazienti con NIDDM in terapia insulinica e due casi riguardavano soggetti non diabetici ma che avevano accesso all'insulina. In uno dei 10 casi descritti, l'overdose con insulina glargine non era stata intenzionale. La dose di glargine somministrata variava da 26 a 4800 unità e la necessità di infusione endovenosa di glucosio variava da 36 a 130 ore.

Tutti i casi pubblicati confermano che l'overdose di insulina glargine, anche a dosi molto elevate, può avere una buona prognosi se trattata in tempi brevi. Secondo un recente lavoro i principali fattori prognostici negativi in caso di overdose di insulina sono il ritardo nell'iniziare l'infusione di soluzione glucosata (più di

Tabella 1. Casi clinici di overdose con insulina glargine da sola oppure in combinazione con analoghi dell'insulina ad azione rapida.

Autore	Diabete (tipo)	Insulina (U)	Infusione e.v. di glucosio (ore)	Sequele
Tofade 2004 (2)	No	G (300) + A (200)	40	No
Brvar 2005 (3)	IDDM	G (26)	60	No
Tsujimoto 2006 (4)	NIDDM	G (180)	36	No
Fromont 2007 (5)	IDDM	G (300) + A (300)	59	No
Kuhn 2008*(6)	IDDM	G (100)	No	No
Fuller 2009 (7)	IDDM	G (150)	48	No
Ashawesh 2009 (8)	No	G (1000)	130	No
Lu M 2010 (9)	IDDM	G (2700)	96	No
Mork 2011 (10)	NIDDM	G (3800) + L (800)	81	No
Warriner 2011 (11)	IDDM	G (4800)	120	No

IDDM: diabete mellito insulino-dipendente. NIDDM: diabete mellito non insulino-dipendente. *Overdose non intenzionale. G: glargine, A: aspart, L: lispro.

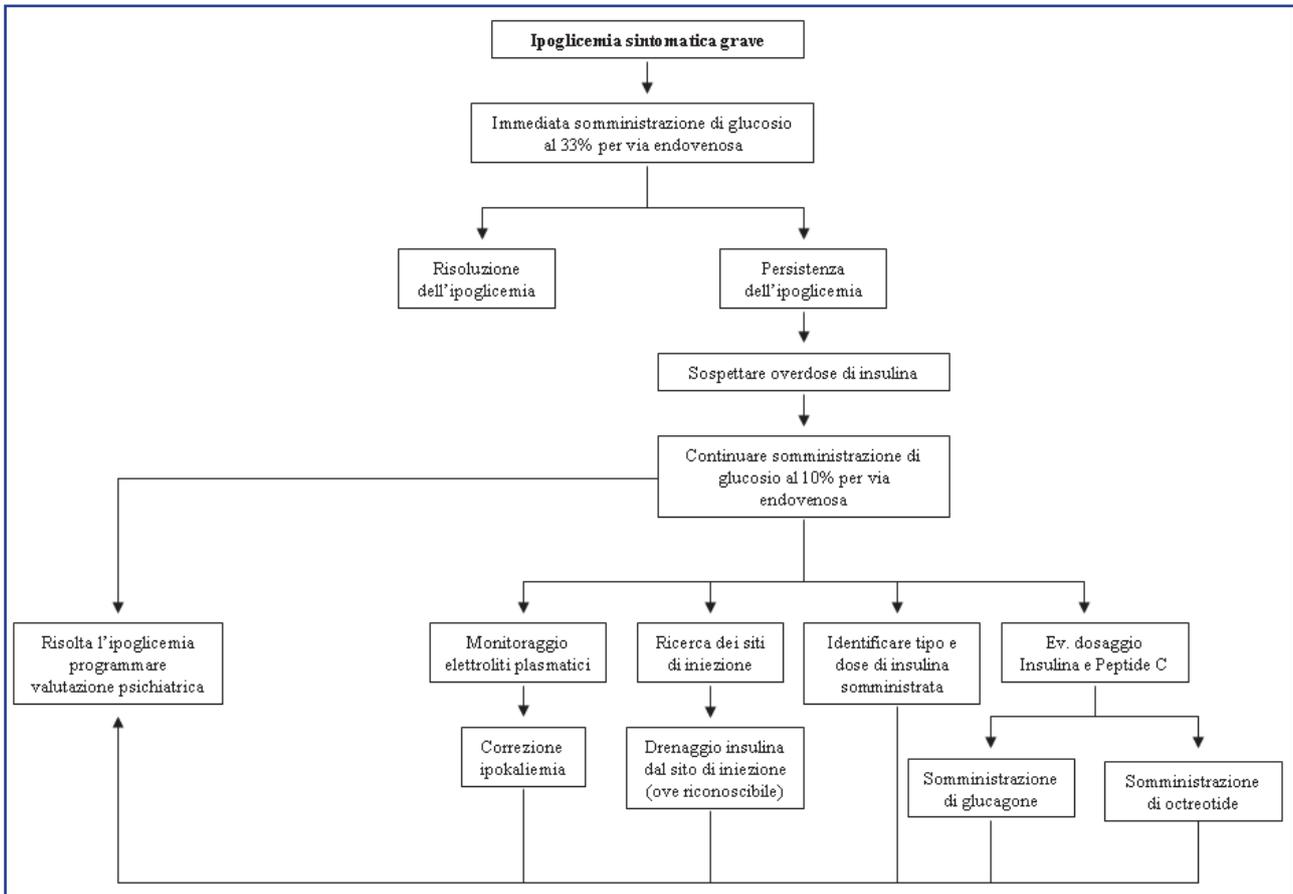


Figura 1. Flow-chart diagnostico-terapeutica dell'overdose di insulina.

6 ore) e l'assenza di assistenza cardio-respiratoria di emergenza, compresa la ventilazione meccanica, se necessaria⁽¹²⁾.

Le cause della mancata correlazione tra dose di insulina somministrata e gravità dell'ipoglicemia non sono ben note, ma sono state avanzate alcune ipotesi.

Nei pazienti diabetici è stato proposto un meccanismo di insulino-resistenza e/o di saturazione recettoriale in conseguenza dell'esposizione per lungo tempo ad alte dosi di insulina⁽⁵⁾. A conferma di questa ipotesi è stato osservato che in un gruppo di pazienti che avevano tentato il suicidio iniettandosi insulina, i non diabetici avevano un numero di episodi di ipoglicemia significativamente maggiore rispetto ai diabetici⁽¹³⁾. Un possibile meccanismo patogenetico dell'insulino-resistenza è la capacità dell'insulina somministrata cronicamente di ridurre l'espressione dei suoi recettori, come dimostrato in vitro⁽¹⁴⁾.

Tale meccanismo potrebbe spiegare il recupero clinico completo e relativamente rapido della nostra paziente, affetta da un NIDDM caratterizzato da una grave insulino-resistenza. Infatti, nel caso da noi descritto, la somministrazione di glucosio per via endovenosa è stata necessaria per sole 24 ore, alle quali è seguita la sua assunzione per os: altri casi riportati in letteratura han-

no invece richiesto l'infusione endovenosa di glucosio per tempi più lunghi.

Un'altra ipotesi per spiegare la mancata correlazione tra dose di insulina e gravità dell'ipoglicemia potrebbe essere la presenza di un'alterazione dell'assorbimento insulinico nel sito di iniezione, in particolare nei pazienti con lipodistrofia, oppure in conseguenza del fatto che il deposito di insulina sia volumetricamente tale da esporne solo una piccola parte al letto capillare e quindi all'assorbimento rapido (effetto "depot"). Da quanto detto, emerge che la gravità dell'overdose di insulina dovrebbe essere stimata in base ai segni clinici oltre che alla quantità e al tipo di insulina iniettata.

Un altro aspetto interessante del caso clinico descritto è l'evidente volontà suicida visto che la paziente, che conosceva le cinetiche delle due insuline, ha iniettato dapprima l'insulina glargine per avere una "finestra" di tempo lucido tale da permettere la conseguente iniezione di insulina lispro.

Il trattamento principale dell'ipoglicemia da overdose di insulina prevede l'immediata somministrazione endovenosa di glucosio, la cui durata e velocità di infusione sono stabilite sulla base dell'andamento della glicemia e del quadro clinico. Nel caso di

overdose di insulina a lunga durata d'azione come la glargine, si possono praticare anche l'incisione ed il drenaggio del sito di iniezione, qualora quest'ultimo sia riconoscibile⁽⁷⁾. Quando l'overdose è intenzionale, dopo la risoluzione dell'ipoglicemia è necessario sottoporre il paziente ad una valutazione psichiatrica per l'opportuno inquadramento diagnostico-terapeutico (Fig.1).

La prognosi in caso di overdose intenzionale di insulina dipende principalmente dalla rapidità dell'intervento terapeutico; inoltre, a causa della variabilità della cinetica di assorbimento e della risposta individuale all'overdose di insulina, è necessario un continuo monitoraggio del glucosio plasmatico per ottimizzare l'iniezione di glucosata e prevenire le complicanze neurologiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 24(6): 1069-1078, 2001.
2. Tofade TS, Liles EA. Intentional overdose with insulin glargine and insulin aspart. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1412-18
3. Brvar M, Mozina M, Bunc M. Poisoning with insulin glargine. *Clin Toxicol* 2005; 43: 219-20
4. Tsujimoto T, Takano M, Nishiofuku M, Yoshiji H, Matsuura Y, Kuriyama S et al. Rapid onset of glycogen storage hepatomegaly in a type-2 diabetic patient after a massive dose of long-acting insulin and large doses of glucose. *Int Med* 2006; 45:1548-53
5. Fromont I, Benhaim D, Ottomani A, Valero R, Molines L, Vialettes B. Prolonged glucose requirements after intentional glargine and aspart overdose. *Diabetes Metab* 2007; 33: 390-92
6. Kuhn B, Cantrell L. Unintentional overdose of insulin glargine. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65 (15): 508-12
7. Fuller ET, Miller MA, Kaylor DW, Janke C. Lantus overdose: case presentation and management options. *J Emerg Med* 2009; 36: 26-9
8. Ashawesh K, Padinjakara RN, Murthy NP, Nizar H, Anwar A. Intentional overdose with insulin glargine. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66 (15): 534
9. Lu M, Inboriboon PC. Lantus insulin overdose: a case report. *J Emerg Med* 2010; 20 (10): 1-3
10. Mork TA, Killeen CT, Patel NK, Dohnal JM, Karydes HC, Leikin JB. Massive insulin overdose managed by monitoring daily insulin levels. *Am J Ther* 2011; 18(5): 162-6
11. Warriner D, Debono R, Gandhi RA, Chong E and Creagh F. Acute hepatic injury following treatment of a long-acting insulin analogue overdose necessitating urgent insulin depot excision. *Diab Med* 2012; 29: 232-5
12. Megarbane B, Deye N, Bloch V, Sonnevile R, Collet C, Launay JM et al. Intentional overdose with insulin: prognostic factors and toxicokinetic/toxicodynamic profiles. *Critical Care* 2007; 11: R115 <http://ccforum.com/content/11/5/R115>
13. Stapczynski JS, Haskell RJ. Duration of hypoglycemia and need for intravenous glucose following intentional overdoses of insulin. *Ann Emerg Med* Jul 1984; 13(7): 505-11
14. Mashall S, Olefsky JM. Effects of insulin incubation on insulin binding, glucose transport, and insulin degradation by isolated rat adipocytes. *J Clin Invest* 1980; 66: 763-72
15. Gentile S, Agrusta M, Guarino G, Carbone L, Cavallaro V, Carucci I, Strollo F. Metabolic consequences of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes. *Acta Diabetol* 2011; 48:121-5

