

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АРТИФИЦИАЛЬНОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© Д.С. Иванова*, А.В. Дзагахова, М.С. Михина, Л.И. Ибрагимова, М.Ю. Юкина

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

Артифициальная гипогликемия (синдром Мюнхгаузена, искусственная гипогликемия) — это состояние, вызванное низким показателем глюкозы крови вследствие преднамеренного введения инсулина или приема пероральных гипогликемических препаратов. Искусственная гипогликемия остается одной из проблем, с которыми сталкиваются эндокринологи в своей практике, диагностический поиск ее этиологического фактора может приводить к дорогостоящим и ненужным исследованиям. Диагностика искусственной гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом (СД) на инсулинотерапии представляется трудоемкой задачей, так как в отличие от большинства симулятивных расстройств, на которые могут указывать нетипичные проявления заболевания или противоречивые медицинские сведения о пациенте, у больных СД гипогликемический синдром является ожидаемым нежелательным явлением вследствие терапии инсулином. Поэтому преднамеренное введение инсулина часто не диагностируется до тех пор, пока самоиндуцированные гипогликемии не становятся рецидивирующими и/или тяжелыми. При подозрении на искусственную гипогликемию вследствие введения аналогов инсулина в настоящее время ряд авторов рекомендуют исследование С-пептида и сочетание двух методов количественного определения инсулина в крови с использованием систем анализаторов с разной чувствительностью к гормону, а также качественную детекцию препарата с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией. Активное сотрудничество специалистов клинической и лабораторной служб является залогом успешного решения такой диагностической задачи.

В данной статье представлен клинический случай синдрома Мюнхгаузена у пациентки 28 лет с сахарным диабетом 1 типа в течение 21 года с рецидивирующими гипогликемиями, многократными тяжелыми гипогликемиями, в том числе с потерей сознания, и доказанным во время пребывания в стационаре преднамеренным введением препарата аналога инсулина; описан сложный диагностический путь, пройденный до постановки верного диагноза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Мюнхгаузена; артифициальная гипогликемия; гипогликемический синдром; сахарный диабет 1 типа.

A CLINICAL CASE OF FACTITIOUS HYPOGLYCEMIA IN A PATIENT WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Darya S. Ivanova*, Agunda V. Dzagakhova, Margarita S. Mikhina, Liudmila I. Ibragimova, Marina Yu. Yukina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Artificial hypoglycemia (Munchausen syndrome) is a condition caused by low blood glucose due to the deliberate taking of insulin or oral hypoglycemic drugs. Artificial hypoglycemia remains one of the problems that endocrinologists face in their practice; a diagnostic search for its etiological factor can lead to expensive and unnecessary studies. Diagnosis of artificial hypoglycemia in patients with diabetes mellitus on insulin therapy seems to be a labor-intensive task, since unlike most factitious disorders, which may be indicated by atypical manifestations of the disease or conflicting medical information about the patient, in patients with diabetes mellitus hypoglycemic syndrome is an expected unwanted event due to insulin therapy. Therefore, deliberate insulin administration is often not diagnosed until self-induced hypoglycemia becomes recurrent and/or severe. If artificial hypoglycemia is suspected, a number of authors currently recommend testing C peptide and a combination of two methods for quantitative determination of insulin in the blood using different analyzer systems. Active collaboration between clinical and laboratory specialists is the key to successfully solving such a diagnostic problem. This article presents a clinical case of Munchausen syndrome in a 28-year-old patient with type 1 diabetes mellitus with recurrent hypoglycemia during 21 years, repeated severe hypoglycemia, including loss of consciousness, and proven intentional administration of an insulin analog drug during hospital stay; the complex diagnostic path passed before making the correct diagnosis is described.

KEYWORDS: Munchausen syndrome; factitious hypoglycemia; hypoglycemic syndrome; type 1 diabetes.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Артифициальная гипогликемия — это преднамеренное снижение уровня глюкозы крови до гипогликемического диапазона с использованием препаратов

инсулина или средств, стимулирующих его секрецию (производные сульфонилмочевины, меглитиниды) [1]. Патология представляет собой одну из форм симулятивного расстройства личности — синдрома Мюнхгаузена. При симулятивных расстройствах симптомы

болезни возникают в результате намеренных действий пациента. Больные не упоминают о них при обращении за медицинской помощью и могут их отрицать, даже когда имеются неопровержимые доказательства. Такие пациенты, как правило, проходят через многоступенчатые этапы диагностики, тогда как истинная причина расстройства длительное время остается нераспознанной [2]. По данным Kyriacou H. и соавт., выделено несколько факторов риска искусственной гипогликемии, спровоцированной экзогенным введением инсулина: молодой возраст ($33,7 (\pm 13,5)$ лет), женский пол (соотношение женщин и мужчин 4,3:1), сахарный диабет (СД) (53%), психические заболевания (41%), профессиональная принадлежность к медицине (38%) [3]. В другой работе также отмечено, что 87% пациентов были безработными и у 73% пациентов родственники болели СД [4]. Искусственная гипогликемия зачастую является диагнозом исключения.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Н., 28 лет, поступила в отделение терапии диабета Института диабета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на колебания показателей гликемии от 1,8 до 20 ммоль/л в течение суток, ежедневные легкие гипогликемии, неоднократные эпизоды тяжелых гипогликемий.

СД 1 типа (СД1) диагностирован в 2002 г., длительность заболевания — 21 год. В дебюте заболевания инициирована интенсифицированная инсулинотерапия

человеческими инсулинами. С 2008 г. переведена на базис-болюсную инсулинотерапию аналогами генно-инженерных инсулинов человека (аспарт и гларгин 100 Ед/мл). Ухудшение состояния отмечает с лета 2021 г., когда после перенесенной новой коронавирусной инфекции появились жалобы на эпизоды частых неконтролируемых гипогликемий, преимущественно в ночное время, со снижением уровня глюкозы менее 1,8 ммоль/л.

В марте 2023 г. госпитализирована в областную больницу по месту жительства с обострением хронического пиелонефрита, где проводились попытки отмены инсулинотерапии в связи с ежедневными гипогликемическими состояниями, в том числе тяжелыми. Ввиду сохраняющихся спонтанных гипогликемий, чередующихся с высокими показателями гликемии, вводился только инсулин ультракороткого действия по потребности при показателях гликемии выше 15 ммоль/л (рис. 1). Самостоятельное введение инсулина пациентка отрицала.

Пациентка была переведена в эндокринологическое отделение, где проводился диагностический поиск возможных причин гипогликемического синдрома. По лабораторным данным: инсулин — 75,0 мкМЕ/мл, С-пептид — 0,84 нг/мл. Выполнена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и малого таза (без контрастного усиления): клинически значимая патология на момент исследования не выявлена. МРТ головного мозга: данных относительно наличия изменений очагового и диффузного характера в веществе мозга не выявлено. УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения

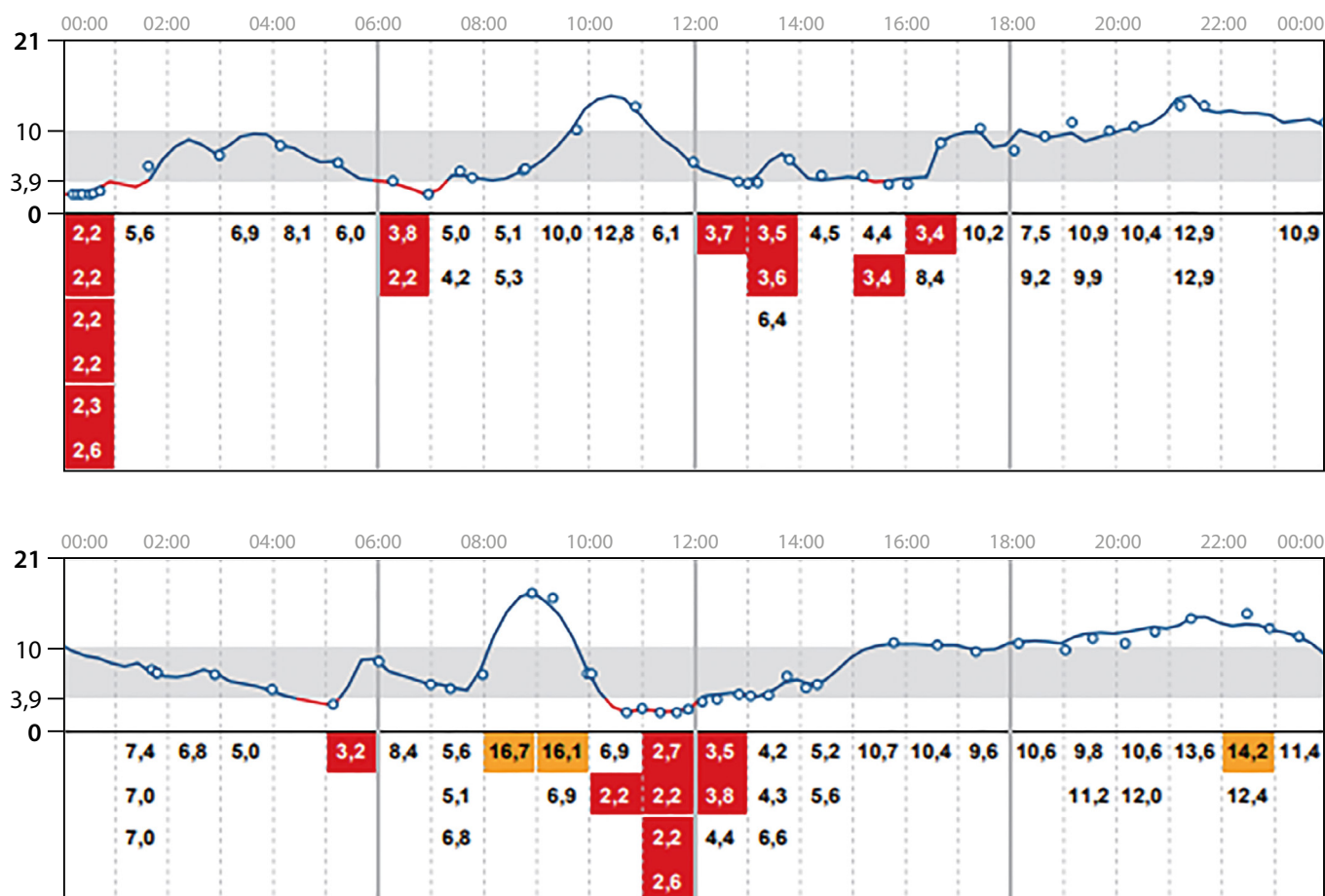


Рисунок 1. Данные flash-мониторинга гликемии Abbott FreeStyle Libre (на фоне отмены инсулинотерапии).

паренхимы печени, невыраженный фиброз ткани поджелудочной железы. В выписном эпикризе рекомендована следующая сахароснижающая терапия: инсулин глулизин — 3 Ед перед завтраком и обедом, 2 Ед — перед ужином, инсулин детемир — 3 Ед утром.

В июле 2023 г. на момент поступления в отделение терапии диабета пациентка получала инсулин глулизин из расчета по углеводному коэффициенту 0,5 Ед/ХЕ перед приемами пищи, инсулин детемир — 3 Ед утром. Гликированный гемоглобин от 13.04.2023 г. — 8,9%. Отмечается нарушение распознавания гипогликемии ночью, в дневное время ощущает характерные клинические симптомы предвестников гипогликемии, купирует легкоусвояемыми углеводами. Из анамнеза известно об эпизоде гипогликемической комы от 04.01.2022 г. Тяжелые гипогликемии с дезориентацией без потери сознания с 2021 г. ежемесячно с вызовом бригад скорой медицинской помощи. Легкие гипогликемии отмечает ежедневно, несколько раз в сутки.

Из поздних осложнений СД: в 2020 г. выявлена пролиферативная диабетическая ретинопатия. В ноябре 2022 г. проведен сеанс лазерной коагуляции сетчатки. Во время госпитализации подтверждена диабетическая нефропатия, стадия хронической болезни почек С3аАх: креатинин — 128 мкмоль/л, рСКФ по EPI — 49 мл/мин/1,73 м². Со слов пациентки, в 2008 г. диагностированы диабетическая дистальная полинейропатия и автономная нейропатия (нарушение распознавания гипогликемий).

РЕЗУЛЬТАТЫ ФИЗИКАЛЬНОГО, ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЙ

При поступлении: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, в контакт вступает легко, эмоциональная лабильность не выражена, масса тела 76 кг, рост 160 см, индекс массы тела (ИМТ) 29,7 кг/м² (избыточная масса тела). По органам и системам — без особенностей.

По данным клинико-лабораторного исследования, гликированный гемоглобин — 8,6%. Исключена эндогенная секреция инсулина: уровень базального С-пептида — 0,01 нг/мл. Выполнены дополнительные гормональные исследования: ИФР-1 — 85,82 нг/мл (низконормальные показатели, наиболее вероятно, обусловлены наличием СД1 и снижением почечной функции [5, 6]), кортизол — 599,4 нмоль/л (исключена надпочечниковая недостаточность), ТТГ — 2,21 мМЕ/л (исключена дисфункция щитовидной железы).

В отделении контроль гликемии осуществлялся 8–10 раз в сутки с помощью индивидуального и стационарного глюкометров. По данным гликемического профиля, отмечались ежедневные эпизоды легкой гипогликемии до 3 раз в сутки. С целью определения генеза гипогликемических явлений проведена проба с голоданием на фоне отмены инсулинотерапии за 24 часа до пробы (последние инъекции инсулина 25.07.23 г.: в 08:00 — инсулин детемир 2 Ед, в 17:30 — инсулин глулизин 2 Ед). Проба начата 26.07.24 г. в 08:00, закончена в 15:00 при гликемии 3,7 ммоль/л в связи с выраженным ухудшением самочувствия пациентки: жалобы на тремор, спутанность сознания, заторможенность. Исследованы С-пептид — 0,01 нг/мл, инсу-

лин — 0,02 мкМЕ/мл (набор Roche), глюкоза венозной крови — 3,0 ммоль/л. В последующем определен уровень инсулина тест-системой ARCHITECT Abbott (аналоги человеческого инсулина), получен дважды положительный результат — 108,7/112,6 мкМЕ/мл. Методом tandemной масс-спектрометрии проведен качественный анализ, в результате которого определено наличие в крови аналога инсулина — детемира. Таким образом, клинико-лабораторная картина расценена как искусственная гипогликемия вследствие введения инсулина детемир. Пациентке предложена консультация психиатра, от которой она категорически отказалась. Больной было разъяснено, что неадекватное введение инсулина может привести не только к гипогликемической коме, но и к летальному исходу.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гипогликемия у пациентов с СД1 является распространенным явлением как побочный эффект проводимой инсулинотерапии [7]. При рецидивирующих гипогликемиях на фоне коррекции или полной отмены инсулинотерапии стоит помнить о синдроме Мюнхгаузена как одной из причин в ряду дифференциальной диагностики гипогликемического синдрома у пациентов с СД [8]. По данным зарубежных авторов, эндокринология является медицинской специальностью с самым высоким уровнем зарегистрированных случаев симулятивных расстройств, из которых наиболее частым проявлением является искусственная гипогликемия [9].

Человеческий инсулин состоит из 2 полипептидных цепей (цепь А и цепь В), которые стабилизированы дисульфидными связями. Конец В-цепи и иммунодоминантная А-цепь являются антигенными детерминантами человеческого инсулина. У аналогов инсулина сохраняется двуцепочечная структура, однако цепи содержат множество модификаций. Например, в молекуле инсулина детемир аминокислота треонин в положении В30 исключена, а к аминокислоте лизин в положении В29 присоединена цепь жирных кислот С14. Ввиду различного профиля иммунореактивности, для диагностики искусственной гипогликемии часто требуется перекрестное исследование с использованием нескольких систем анализаторов [10].

В представленном клиническом случае при определении содержания инсулина методом электрохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе Cobas 6000 выявлен низкий уровень инсулина 0,02 мкМЕ/мл. Анализ Roche обладает низкой перекрестной реактивностью с аналогом инсулина детемир, так как разработан для обнаружения эндогенного человеческого инсулина путем нацеливания на неповрежденный карбоксиконец В-цепи [11]. При повторном определении количественного содержания инсулина с помощью иммунохимического анализатора ARCHITECT Abbott отмечен положительный результат — 108,7/112,6 мкМЕ/мл.

Врачам необходимо помнить об ограничениях лабораторных методов обнаружения различных препаратов инсулина. При подозрении на искусственную гипогликемию вследствие введения аналогов инсулина в настоящее время ряд авторов рекомендуют исследование С-пептида и сочетание двух методов количественного определения

инсулина в крови с использованием систем анализаторов с разной чувствительностью к гормону [7], а также качественную детекцию препарата с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией. Однако такими возможностями обладают преимущественно высокоспециализированные медучреждения. В частности, в «НМИЦ эндокринологии» впервые в России были разработаны и внедрены данные методы в клиническую практику [14, 15, 16].

Прогноз у пациентов с симулятивными расстройствами как правило неблагоприятный [12]. Согласно исследованию, в котором велось наблюдение за десятью пациентами в течение длительного времени после постановки диагноза искусственной гипогликемии, двое из них покончили жизнь самоубийством [13].

Лечение искусственной гипогликемии осуществляется в два этапа. Первый этап заключается в немедленном купировании гипогликемии общепринятыми методами. Второй и гораздо более трудный этап — долгосрочное ведение пациента и предотвращение самоиндуцированных гипогликемий. Эффект лечения лучше всего достигается в сотрудничестве с психиатром, психотерапия остается методом выбора терапии таких пациентов. Однако многие пациенты не соглашаются на консультацию психиатра, даже если признают свой диагноз [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осведомленность об искусственной гипогликемии и знание возможных ограничений лабораторных методов определения экзогенного инсулина могут способствовать более ранней диагностике и вмешательству

со стороны медицинских работников. Таким образом, важная роль отводится междисциплинарной команде с участием эндокринологов и врачей клинической лабораторной диагностики для дифференциальной диагностики искусственной гипогликемии, а также психиатров для лечения различных проявлений синдрома Мюнхгаузена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075 — 15 — 2022 — 310 от 20.04.2022).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Иванова Д.С. — концепция, получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Дзагохова А.В. — концепция, получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Михина М.С. — концепция, получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Ибрагимова Л.И. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Юкина М.Ю. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Bauman V, Sturkey AC, Sherafat-Kazemzadeh R, et al. Factitious hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(4):823-831. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12650>
- Kittah NE, Vella A. Management of endocrine disease: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(1):R37-R47. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1062>
- Kyriacou H, Duggleby W, Hatoum A, Khan T, Manley G, Filippidou M. Factitious Hypoglycaemia: A Case Report and Literature Review. *Psychiatr Danub*. 2020;32(Suppl 1):121-129
- Yukina M, Nuralieva N, Zelenkova-Zakharchuk T, Troshina E, Melnichenko G. Factitious hypoglycemia: psychosocial characteristics of patients. *Endocrine Abstracts*. 2023;90:EP1119. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.90.EP1119>
- Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, et al. Insulin Regulation of Human Hepatic Growth Hormone Receptors: Divergent Effects on Biosynthesis and Surface Translocation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4712-4720. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.12.7017>
- Kamenický P, Mazziotti G, Lombès M, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: Pathophysiological and clinical implications. *Endocr Rev*. 2014;35(2):234-281. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1071>
- Galvez T, Lotierzo M, Conquet G, et al. Factitious hypoglycemia in insulin-treated diabetic patients. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2023;84(3):364-366. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.03.015>
- Lotierzo M, Galvez T, Conquet G, et al. Accurate selection of insulin immunoassay to discern factitious hypoglycemia: a case report. *Acta Diabetol*. 2023;60(2):315-317. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01995-9>
- Yates GP, Feldman MD. Factitious disorder: a systematic review of 455 cases in the professional literature. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016;41:20-28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2016.05.002>
- Nalbantoğlu Elmas Ö, Demir K, Soyulu N, Çelik N, Özkan B. Importance of insulin immunoassays in the diagnosis of factitious hypoglycemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(4):258-261. doi: <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.1492>
- Pa Parfitt C, Church D, Armston A, et al. Commercial insulin immunoassays fail to detect commonly prescribed insulin analogues. *Clin Biochem*. 2015;48(18):1354-1357. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.07.017>
- Awad DH, Gokarakonda SB, Ilahi M. Factitious Hypoglycemia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 4, 2023
- Grunberger G, Weiner JL, Silverman R, Taylor S, Gorden P. Factitious hypoglycemia due to surreptitious administration of insulin. Diagnosis, treatment, and long-term follow-up. *Ann Intern Med*. 1988;108(2):252-257. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-108-2-252>
- Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA, Malysheva NM, Nikankina LV. Difficulties in diagnosing of artificial hypoglycemia: Insulin analogues. *Endocrine Abstracts*. 2020;70:AEP272. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.70.AEP272>
- Yukina M, Katsobashvili I, Platonova N, Troshina E, Mel'nichenko G. Munchausen syndrome with factitious hypoglycemia due to deliberate insulin analog administration and factitious hyperglycemia in a patient with hypothyroidism. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2022;8(1):8. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-022-00145-y>
- Yukina M, Avsievich E, Sakkaeva A, Uoltseva L, Iouts V, Troshina E. HPLC-MS/MS in the diagnosis of factitious hypoglycemia: A case report. *Endocrine Abstracts*. 2023;90:EP284

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Иванова Дарья Сергеевна**, клинический ординатор [**Darya S. Ivanova**, clinical resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4264-8221>; e-mail: drugana9@yandex.ru

Дзагахова Агунда Владимировна, н.с. [Agunda V. Dzagakhova, researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4699-5536>; eLibrary SPIN: 5326-7600; e-mail: ag.dzagahova@yandex.ru

Михина Маргарита Сергеевна, н.с. [Margarita S. Mikhina, researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4382-0514>; eLibrary SPIN: 3172-5538; e-mail: docmikhina@mail.ru

Ибрагимова Людмила Ибрагимовна, к.м.н. [Liudmila I. Ibragimova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3535-520X>; eLibrary SPIN: 5013-8222; e-mail: ibragimovaludmila@gmail.com

Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; Researcher ID: P-5181-2015; Scopus Author ID: 57109367700; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: yukina.marina@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Иванова Д.С., Дзагахова А.В., Михина М.С., Ибрагимова Л.И., Юкина М.Ю. Клинический случай искусственной гипогликемии у пациентки с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №5. — С. 516-520. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13155>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ivanova DS, Dzagakhova AV, Mikhina MS, Ibragimova LI, Yukina MY. A clinical case of factitious hypoglycemia in a patient with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(5):516-520. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13155>