

Insulines

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	1
Synoniemen.....	2
Toxische dosis	2
Kinetiek	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose	3
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek	4
Therapie.....	4
Auteurs	4
Literatuur.....	6
Bijlagen	6
Revisie	7

Algemeen

Insuline is een hormoon met effect op de koolhydraat, vet- en eiwitstofwisseling. Het bindt aan specifieke receptoren op het celoppervlak van cellen in insuline-gevoelige weefsels, zoals lever, spier- en vetweefsel. De werking op de koolhydraatstofwisseling berust op het bevorderen van de opname van glucose in de perifere weefsels (lever-, spier- en vetweefsel). Daarnaast remt insuline de productie van glucose in de lever door remming van de gluconeogenese en stimuleert het de aanmaak van glycogeen. Het effect op de vetstofwisseling bestaat uit stimulering van de lipogenese, remming van de lipolyse en remming van de afgifte van vrije vetzuren uit vetweefsel en de vorming van ketonlichamen. Tevens bevordert insuline de eiwitsynthese.¹

Preparaten

- Ultrakortwerkende insuline
- Kortwerkende insuline (insuline gewoon)
- Middellangwerkende insuline (insuline isofaan)
- Langwerkende insuline
- Mengsels van kort- en (middel)langwerkende insulines

Synoniemen

Tekst invoegen

Toxische dosis

Er bestaat een grote interindividuele variatie in de respons op insuline. Het type en de hoeveelheid toegediende insuline is een slechte voorspeller voor de ernst van de symptomen.^{4,5} Derhalve is het niet mogelijk om een toxische grensconcentratie voor insuline te geven. Ook subcutane toediening van (ultra)kortwerkende insuline kan door depotvorming bij grotere volumina een langdurige hypoglykemie tot gevolg hebben.⁶

Farmacokinetiek

Absorptie

De absorptie van insuline wordt door diverse factoren beïnvloedt. Hierdoor zijn er grote inter- en intra-individuele verschillen in absorptiesnelheid, wat leidt tot sterke wisselingen in het werkingsprofiel.² Factoren die invloed hebben op de absorptie van insuline en bij auto-intoxicatie een rol spelen zijn: toedieningsweg, toegediende hoeveelheid, toegediende insuline soort en mate van bloeddorstrooming.²

Vd

Afhankelijk van insulinesoort tussen 0,1 L/kg en 0,4 L/kg

Eiwitbinding

- Afhankelijk van insulinesoort tussen 5% (kortwerkende insulines) tot 99% (insuline degludec)

Eliminatie

Metabolisering vindt vooral in de lever plaats door glutathion-insuline-transhydrogenase en in mindere mate in nier- en spierweefsel. In de nieren wordt insuline uitgescheiden in het glomerulair filtraat, echter het wordt vrijwel volledig teruggeresorbeerd in de proximale tubuli. Daarna komt het insuline deels terug in het bloed (40%) en wordt het deels (60%) door cellen rondom de proximale tubulus gemetaboliseerd. Minder dan 2% wordt onveranderd met de urine uitgescheiden.¹

Halfwaardetijd

Insuline wordt na absorptie snel gemetaboliseerd en heeft in de systemische circulatie een halfwaardetijd van enkele minuten. Bij patiënten met diabetes kan de biologische halfwaardetijd verlengd zijn door binding aan anti-insuline antilichamen. De berekende halfwaardetijd is afhankelijk van de absorptiesnelheid. Deze verschilt van circa 42 minuten bij insuline glulisine (Apidra) tot 25 uur bij insuline degludec (Tresiba). Bij een intoxicatie zorgt met name een verlengde opname voor veel langere aanwezigheid van relevante hoeveelheden van insuline in het lichaam.

Werkingsprofiel (na subcutane toediening)

- Ultrakortwerkende insuline (glulisine, aspart, lispro): het effect treedt in binnen 10-20 minuten, is maximaal na 1-3 uur en houdt 2-5 uur aan.
- Kortwerkende insuline (gewone insuline): het effect treedt in binnen 30 minuten, is maximaal na 1-4 uur en houdt 7-9 uur aan.

TOXICOLOGIE.ORG

- Middellangwerkende insuline (insuline isofaan): het effect treedt in binnen 1-1.5 uur, is maximaal na 4-12 uur en houdt 11-24 uur aan.
- Langwerkende insuline: het effect van insuline detemir houdt afhankelijk van de dosering maximaal 24 uur aan en het effect van insuline glargine houdt 20-24 uur aan. Het effect van insuline degludec houdt ten minste 42 uur aan.
- Combinatiepreparaten van kort- en middellangwerkende insulines: het effect treedt binnen 10-20 minuten op, is maximaal na 1-3 uur en kan tot 24 uur aanhouden.
- Combinatiepreparaat van kort- en langwerkende insuline (aspart + degludec); het effect treedt binnen 10-20 minuten op (aspart), is maximaal na 72 minuten houdt ten minste 42 uur aan (degludec).

N.B. na een overdosering van insuline is de tijd tot het optreden van de eerste effecten vergelijkbaar met die na toediening van een therapeutische dosis, echter de duur van de effecten zal veelal verlengd zijn door subcutane depotvorming.

Klinisch beeld

Er bestaat een grote intra-individuele variatie in de respons op insuline. Injectie van insuline kan leiden tot een ernstige en moeilijk controleerbare hypoglykemie, welke enkele dagen tot een week na een overdosis kan aanhouden.⁶

Bij een bloedglucosespiegel rond 3.3 mmol/L ontstaan door stimulatie van het autonome zenuwstelsel adrenerge symptomen zoals trillen, transpireren, tachycardie en hartkloppingen.¹ Andere klachten hierbij kunnen zijn: hongergevoel, misselijkheid, braken, onrust, warmtegevoel en bleekheid.

Als de bloedglucosespiegel verder daalt naar circa 2.7 mmol/L ontstaan neuroglykopenische symptomen zoals duizeligheid, concentratiestoornissen, hoofdpijn, wazig zien, ataxie, dysartrie, agitatie en verwardheid. In ernstige gevallen kan een hypoglykemie leiden tot bewustzijnsverlies, convulsies, (tijdelijke) stoornissen in de hersenfunctie, ademhalingsdepressie en overlijden.²

Een overdosering van insuline kan ook leiden tot elektrolytstoornissen, met name hypokaliëmie wordt regelmatig gezien tot wel bij 50% van de patiënten. Soms wordt ook een hypomagnesiëmie of hypofosfatemie gezien.⁷

Tevens zijn hypoglykemie gerelateerde ritmestoornissen (repolarisatiestoornissen, tachy- en bradyartimieën) en acuut coronair syndroom beschreven.^{8,9} Dit is geassocieerd met elektrolyt afwijkingen, verhoogde afgifte van catecholamine, en pre-existente cardiale aandoeningen.

Verder is acute longschade in zeldzame gevallen gerapporteerd bij zeer ernstige hypoglykemie.¹⁰

N.B. na schijnbaar herstel door toediening van glucose kan opnieuw een hypoglykemie ontstaan.

Differentiaal diagnose

Toxicologisch:

Subcutane injecties met GLP1-analogen kunnen ook hypoglycaemieën veroorzaken. Naast parenterale middelen kan ook inname van orale bloedglucoseverlagende medicatie, met name sulfonylureumderivaten, leiden tot hypoglycaemie. De combinatie van insuline met andere orale anti-diabetica waaronder metformine, SGLT2-remmers, DPP4-remmers en GLP1-analogen (semaglutide) kunnen bijdragen aan de ernst en duur van de lage bloedsuiker. Andere medicijnen die geassocieerd zijn met het ontstaan van een hypoglykemie zijn quinolonen, pentamidine, quinine, bètablokkers, indometacine (NSAID), lithium en IGF-1. Ook alcohol is een bekende veroorzaker van hypoglycaemie.

Niet-toxicologisch:

Endogeen hyperinsulinisme (insulinoom, post-gastric bypass), hypocortisolisme, leverfalen, sepsis.

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Medium: Plasma

Methode: ELISA. Volgens de fabrikanten is er geen verschil is tussen het meten van endogene en exogene insuline. Echter worden niet alle synthetische vormen van insuline met de commercieel beschikbare assays betrouwbaar gemeten.¹¹ Er is geen goede relatie tussen de hoogte van de spiegel en de ernst en duur van de symptomen.⁵

Overige diagnostiek

- Bepaal initieel iedere 1 à 2 uur de bloedglucose waarden.⁶
- Bepaal kalium, magnesium- en fosfaatconcentratie.
- Een ECG dient verricht te worden bij patiënten met een grote overdosis insuline, terugkerende hypoglykemie, bij een hypokaliëmie en pre-existente cardiale aandoening.
- Indien er twijfel bestaat over of een hypoglykemie is ontstaan door exogene toediening van insuline, kan het C peptide worden bepaald ter analyse van een mogelijk insulinoom.

Therapie

1. Absorptievermindering

Hoewel excisie van de injectieplaats (bij minder dan 2 injectieplaatsen) in de literatuur wordt beschreven, wordt dit als niet zinvol geacht omdat frequente controles noodzakelijk blijven en intraveneuze glucosetoediening vaak voldoende is.⁷

2. Eliminatieversnelling

Hemodialyse lijkt geen bijdrage te leveren aan de eliminatie van insuline. De werkingsduur van insuline is voornamelijk afhankelijk van de snelheid van absorptie vanuit het subcutane weefsel (zie absorptie).

3. Symptoombestrijding

Hypoglykemie:

Glucose:

- Bij een glucose > 3.3 mmol/L kan een patiënt worden geadviseerd om ter preventie van een hypoglykemie extra koolhydraten in te nemen, mits orale intake mogelijk is.
- Bij een glucose < 3.3 mmol/L een bolus glucose toedienen bijvoorbeeld 20 ml 50% glucose. Indien orale intake mogelijk is, patiënt extra koolhydraten laten innemen. Indien geen orale intake mogelijk is een onderhoudsinfuus met glucose starten bijv. 2 liter 5% glucose per 24 uur tot het glucose 2x > 5 mmol/L is.
- Bij een terugkerende hypoglykemie onderhoudsinfuus met glucose starten bijv. 2 liter 5% glucose per 24 uur.

TOXICOLOGIE.ORG

NB: Indien er intentioneel grote hoeveelheden zijn gespoten (>3x de normale dosering of >20 eenheden bij niet-diabeet) kan gekozen worden om direct te starten met continue infusie van glucose 5%, ook als glucose op dat moment (nog) >3,3 mmol/L is.

Glucagon:

In situaties waarbij het aanbrengen van een glucose infuus niet direct lukt, kan initieel glucagon 1 mg intramusculair of subcutaan worden gegeven aan comateuze patiënten. De stijging van het bloedglucose begint na ongeveer 15 minuten. Toediening van glucagon is alleen effectief als de patiënt over voldoende glycogeen in de lever beschikt. Herhaling van een glucagon injectie is derhalve mogelijk weinig effectief. Bovendien kan de werking van glucagon verminderd zijn bij alcoholisten en ondervoede patiënten.¹⁰

Octreotide:

Er is onvoldoende bewijs dat octreotide effectief is na een overdosering van insuline.

Behandeling	Hypoglykemie gerelateerde indicatie	Toedienings-route	Dosering	Bijwerkingen
Glucose (40-50%)	Initiële controle van de hypoglykemie	i.v.	20-50 ml	Hyperglykemie, flebitis en cellulitis bij extravasatie t.p.v. de injectieplaats, verhoogde serum osmolariteit
Glucose (5-20%)	Onderhoudsinfuus bij persisterende hypoglykemie	i.v.	Titreren o.g.v. glucosewaarde	Hyperglykemie
Glucagon	Bij comateuze patiënten met geen i.v. toegang voor toediening van glucose, ter initiële correctie van de hypoglykemie	i.m. (bij voorkeur), s.c., i.v.	1 mg, dosering herhalen is weinig zinvol.	Hyperglykemie, hypokaliëmie

* Glucose < 3.3 mmol of autonome of glykopenische symptomen.

Electrolytstoornis:

Eventuele electrolytstoornissen dienen te worden gecorrigeerd. Ook bij een laag-normaal kaliumgehalte (<4,0mmol/L) kan bij een normale nierfunctie gestart worden met kaliumsuppletie ter preventie van hypokaliëmie.

4. Monitoring

Een hypoglykemie na overdosering van insuline treedt meestal binnen enkele uren na toediening op, maar de duur van de hypo's wisselt sterk.⁶ Er zijn beschrijvingen van de noodzaak van opname gedurende 6 dagen bij een intoxicatie met alleen kortwerkende insuline.⁷

Bij recidiverende symptomatische hypoglycemieën ondanks behandeling met continue infusie met glucose moet intensieve monitoring plaatsvinden om langetermijnsschade te voorkomen, bijvoorbeeld op een medium care afdeling.

Overdosering insuline veroorzaakt door een medicatiefout bij een patiënt bekend met diabetes mellitus (niet-intentionele overdosering)

- Monitoring van de glucosewaarden kan thuis plaatsvinden (evenals inname van extra koolhydraten). Deze patiënten dienen in het ziekenhuis te worden beoordeeld/geobserveerd als er klinische symptomen zijn, sprake is van een aanhoudende hypoglykemie (ondanks inname van extra koolhydraten) of als de glucosewaarden thuis niet (veilig) kan worden gemonitord.⁶

Intentionele overdosering van insuline

- Alle patiënten met een intentionele overdosering van insuline moeten worden beoordeeld in het ziekenhuis.

- De observatieperiode voor patiënten met een intentionele overdosering van insuline, met name bij de langwerkende insuline is ten minste 18 uur.⁶ Houd hierbij in gedachten dat door depot-vorming er veel langer hypo's kunnen optreden dan op basis van de werkingsduur zou worden verwacht.

- Patiënten die behandeld zijn met intraveneus glucose dienen voldoende lang geobserveerd te worden na het staken van behandeling i.v.m. het risico op het terugkeren van de hypoglykemie.⁶

Auteurs

Drs. S.C.M. Tops, internist i.o., Radboudumc, Nijmegen

Prof. Dr. K. Kramers, internist-klinisch farmacoloog, Radboudumc, Nijmegen

Literatuur

1. Farmacotherapeutisch kompas. Insulinen. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/inleidingen/inl-insulinen>
2. KNMP Kennisbank, Informatorium Medicamentorum, Bloedglucoseverlagende middelen. https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/G490.html#G491
3. KNMP Kennisbank, Informatorium Medicamentorum, Bloedglucoseverlagende middelen. https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S2790.html
4. Beuhler MC, Spiller HA, Aleguas A. Demographics and outcome of unintentional insulin overdoses managed by three poison centers. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51:789-93.
5. Megarbane B, Deye N, Bloch V, Sonnevile R, Collet C, Launay M, Baud F. Intentional overdose with insulin: prognostic factors and toxicokinetic/toxicodynamic profiles. *Crit Care* 2007;11;R115.
6. Klein-Schwartz W, Stassinis G, Isbister GK. Treatment of sulfonylurea and insulin overdose. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;81(3):496-504.
7. Johansen NJ, & Christensen MB (2018). A Systematic Review on Insulin Overdose Cases: Clinical Course, Complications and Treatment Options. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2018;122(6), 650–659.
8. Clayton D, Woo V, Yale JF. Hypoglycaemia. *Can J Diabetes* 2013; 37: S69-71.
9. Kamijo Y, Soma K, Aoyama N, Fukuda M, Ohwada T. Myocardial infarction with acute insulin poisoning- a case report. *Angiology* 2000; 51: 689-93.
10. Uchida D, Ohigashi S, Hikita S, Kitamura N, Motoyoshi M, Tatsuno I. Acute pulmonary edema caused by hypoglycemia due to insulin overdose. *Intern Med*. 2004;43(11):1056-1059.

11. Ackermans MT, Klieverik LP, Endert E, Sauerwein HP, Kalsbeek A, Fliers E. Plasma insulin concentrations during a hyperinsulinaemic clamp: what do we measure? *Ann Clin Biochem.* 2008;45(Pt 4):429-30.

Bijlagen

Tekst invoegen

Revisie

Juni 2022 D.F.G.J. Wolthuis, internist i.o., Radboudumc, Nijmegen onder supervisie van prof. Dr. K. Kramers, internist-klinisch farmacoloog, Radboudumc, Nijmegen