

Az inzulin helytelen használatáról: narratív összefoglaló

BUZÁS GYÖRGY MIKLÓS

THE MISUSE OF INSULIN

Az 1922-ben felfedezett inzulin cukorbeteg millióinak életét mentette meg és javította életminőségüket: a diabetes mellitus kezelésének alapvető gyógyszere volt és marad is. Az inzulin téves/helytelen/bűnös használata azonban károkat, sőt halált is okozhat. Az inzulinnal elkövetett, megkísérelt vagy befejezett öngyilkosságokat meg kell különböztetni a véletlen vagy szándékos és mesterségesen előidézett túladagolástól. A diabetes prevalenciájának növekedésével és az inzulinok használatának terjedésével ezen esetek szaporodása várható. E célból mind reguláris, mind humán és analóg inzulinokat használnak. Inzulin-történetek gyilkosságok is, ezekről a szak- és laikus irodalomban olvashatunk, és jelentős ismertségre tettek szert. A pszichiátriában használt inzulinok és a vagotomia ellenőrzésére végzett inzulin-teszt a mellékhatásokon túl halált is okozhat. Az inzulin és inzulin-szerű növekedési faktort dopping-szerként is használhatják. Az inzulin téves használatának igazolására a klinikai kémia legfejlettebb módszerei állnak rendelkezésre.

Discovered in 1922, insulin has saved millions of lives, and improved the quality of life of diabetic patients: it was and is the mainstay of antidiabetic treatment. Like many discoveries, however, it can also be used incorrectly, causing harm and even death. Attempted or terminated suicide as an important example of insulin misuse must be distinguished from accidental, deliberate or factitious insulin overdoses. With increasing prevalence of diabetes and spreading use of pharmaceutical insulin products, such cases are expected to rise. Regular, human and analogue insulins are used for this purpose. Famous killings by insulin were reported in both scientific and lay literature as reality cases, and achieved high rates of publicity. Insulin shock therapy used in psychiatry and post-vagotomy insulin tests can also have side effects or end up lethally. Insulin and insulin-like growth factor are also applied as drugs for doping. Investigations to prove insulin misuse benefit from the most advanced methods of clinical chemistry.

**diabetes mellitus, doping, emberölés,
hypoglykaemia, inzulin, öngyilkosság**

**diabetes mellitus, doping, homicide,
hypoglykaemia, insulin, suicide**

dr. BUZÁS György Miklós (levelezési cím/correspondence):
MEDOC Egészségközpont/MEDOC Health Centre; H-1134 Budapest, Lőportár utca 20/A
E-mail: drbgym@gmail.com

Érkezett: 2023. október 3. Elfogadva: 2024. március 6.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0175>

Az inzulin a 20. század első csodagyógyszere volt: cukorbeteg millióinak életét mentette vagy hosszabbította meg, javította életük minőségét. Az ezredforduló és a felfedezés centenáriuma (1922) kiváló alkalom volt arra, hogy az inzulinról a nemzetközi és a hazai irodalomban könyvek, közlemények jelenjenek meg (1, 3).

Az orvostudomány és gyógyszerészet történetében közismert, hogy a mégoly hatékony gyógyszereknek is jelentős mellékhatásai lehetnek. Megfelelő adagolással és a haszon/kockázat

mérlegelésével ezek veszélye megelőzhető vagy jelentősen csökkenthető. Az altatók, pszichotrópiás gyógyszerek, cardiacumok, a nem szteroid gyulladásgátlók, antikoagulánsok, a kemo- és biológiai terápia mellett ide tartozik az inzulin is, amelynek hypoglykaemizáló hatása képezi alkalmazásának elsődleges területét, de egyben legnagyobb kockázatát is: ez az előnyös és erős hatás a felfedező és gyártók szándékától eltérően visszaélésekre, téves és helytelen alkalmazására ad lehetőséget. Hangsúlyozom, hogy az inzulin az 1-es típusú cukorbetegség (T1DM) alapvető

és megkerülhetetlen kezelése volt és marad. A 2-es típusú diabetesben (T2DM) az orális antidiabetikumok egyre bővülő palettája mellett az inzulin alkalmazása jelentősen halasztható, de továbbra is a kezelés szerves része. Mivel a T1DM és T2DM aránya világszerte 1:10-hez, az utóbbiban adják az inzulinkezelések túlnyomó többségét.

Célkitűzés

A dolgozatban az inzulin véletlenszerű, téves vagy szándékos beadásának és az inzulinnal elkövetett emberöléseknek és az inzulinteszteteknek orvosi irodalmát, adatait tekintetem át. Ehhez kapcsolódóan röviden leírtam a téma patológiai, igazságügyi és sportorvostani vonatkozásait is. Célkitűzésem a téma narratív összefoglalása. A szakemberek és a közvélemény ezeket ritka eseményeknek tekintik, de a témának bőséges irodalma van.

Módszer

A PubMed adatbázisban 1950–2024 között az „insulin and suicide” keresőszavakra 456, az „insulin and homicide”-re 75, az „insulin and doping”-ra 341, az „insulin test” and vagotomy”-ra 280, a „hypoglycaemia factitia”-ra 19, az „insulin test and Addison’s disease”-re 53, az „insulin test and hypophysis insufficiency”-re 80 közlemény jelent meg (<https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, csatlakozva 2024. 2. 8). A témához tartozó további közlemények azonosítására a *Diabetologia Hungarica* és a LAM tartalomjegyzékét megjelenésüktől kezdve áttekintettem. A dolgozathoz az adatbázisokban lelhető összefoglalókat és esetbemutatókat tekintetem át.

Eredmények

Öngyilkosság

Az inzulin esetében a gyógyszer szándékos túladagolása révén súlyos hypoglykaemia jön létre: ennek kimenetele lehet visszafordítható vagy halálos (befejezett öngyilkosság) (4). Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) szerint 800 000 öngyilkosság történik, az összes haláleset 1,5%-a, a prevalencia 15,5/100 000 férfiakban és 7,0/100 000 nőkben. Az esetek többsége 15–19 éves. A prevalencia Európában a legmagasabb, a Közel-Keleten a leg-

alacsonyabb. Az Egyesült Államokban 2000-től kezdve a gyakoriság évente 1,5%-kal növekedett, elsősorban férfiaknál 21/100 000-ről 30/100 000-re (5). Az amerikai gyógyszermérgezési nyilvántartás szerint 2015-ben 2 168 371 mérgezett beteg közül 6880 használt inzulint és 14 534 orális antidiabetikumot (0,31%, illetve 0,73 %), tehát az inzulinnal elkövetett mérgezések ritkák. 2022-es olasz irodalmi áttekintésben a post mortem patológiai és toxikológiai adatokkal igazolt eseteket tekintették át. 109 eset közül 71 esetben (65%) öngyilkosság, 25-ben (23%) véletlen mérgezés és 13 esetben gyilkosság történt. A hagyományos és analóg inzulinok mellett több más gyógyszer szerepelt, amelyeket az inzulin mellett adtak be (paracetamol, glibenclamid, glipizid, metoprolol, metformin, benzodiazepinek) (6). A cukorbeteg öngyilkosságáról több részletes áttekintés is született: ezekben az idézett esetbemutatók többsége azonos, a fejlett államokból származik (7, 8).

Az inzulinnal elkövetett öngyilkossági kísérletek/befejezett öngyilkosságok elemzésénél tekintetbe kell venni, hogy az áldozat cukorbeteg-e vagy sem, szenved-e vagy sem pszichiátriai betegségben, az inzulin adagját, beadásának módját, az inzulin mellett szedett gyógyszereket, halál esetén a boncolási eredményt, illetve az igazságügyi orvostani vizsgálatot (6). Az első inzulinnal elkövetett öngyilkossági kísérletet 1927-ben követték el, az első befejezett öngyilkosság 1932-ben történt (6, 8), 1934-ben írták le egy anyagi helyzete miatt depressziós nőbeteg esetét, aki 400 E inzulint adott be magának (8). Magyarországon az első esetet Richter Róbert (Orvostovábbképző Intézet) közölte 1964-ben: 41 éves férfi 1200 E NPH-inzulint adott be, egyhetes, ismétlődő hypoglykaemiák után életben maradt (9). Az 1964-ben a székelyudvarhelyi kórházból (Odorhei, Románia) németül közölt suicidum 1000 E inzulin-cink-protamin adásával történt (10). Azóta újabb esetbemutató a hazai irodalomban nem jelent meg. T1DM-ben az öngyilkosság és a depresszió gyakoribb az átlagosnál. Felmérések szerint az öngyilkosság gyakorisága 2,8–12% T1DM-ben és 0,1–18,9% T2DM-ben, de ez sokféle módon történik (golyó, akasztás, vízbefúlás, más gyógyszer) (4). Öngyilkosság esetén az inzulint leggyakrabban subcutan, ritkábban intravénásan adják, 20–3200 E adagban. Orális adást is leírtak, amikor a páciens több patron inzulint fogyasztott el (6). 1962-ben még csak 22 esetet ismertek, 2023-as részletes áttekintés szerint az irodalomban 1934–2023 között 179 angol nyelvű esetet közöltek: 130 eset cukorbeteg, 67 eset elmebeteg volt. Az öngyilkosság

38 esetben következett be, 141 eset suicidumkísérlet volt: közülük 15 (40%) T1DM-, öt eset (13%) T2DM-beteg volt. A DM-esetek között kilenc mentális betegségben szenvedett, két eset kábítószerfüggő, két alkoholista eset volt, egy esetben anorexia nervosát vélelmeztek (7). A reguláris készítmények mellett aszpart, lispro és glargin inzulinnal elkövetett esetek is voltak (6, 8). Az esetszám alulbecsült, mert csak az angol nyelvű közleményeket dolgozták fel, így a magyar közleményeket sem idézik.

Magyarországon az öngyilkosságok száma hagyományosan magas volt a múlt században, de 2000–2019 között 32,6/100 000-ről 15,8/100 000-re azaz évente 3269 esetről 1550-re csökkent (51,4%) (11). Az inzulinnal elkövetett öngyilkosságok száma azonban nem ismert. Új jelenség, hogy a fiatalabb korosztályban az internetet használó depresszív tünetekkel rendelkező betegek öngyilkossági hajlama növekedőben van, de itt sem ismert a cukorbeteg aránya (12). A jövőben tisztázandó, hogy az internet és közösségi médiák használatának terjedése mennyiben jelent kockázatot az általános lakosságban a suicidum és inzulinnal történő emberölés gyakoriságára.

Bár az inzulinnal elkövetett öngyilkosságok ritkák, a DM prevalenciájának növekedése és az inzulin és más kezelések fokozódó elterjedése miatt várható, hogy a véletlen/szándékos túladagolás és az öngyilkosságok száma is növekedni fog, amivel számolni kell a háziorvosoknak, diabetológusoknak, pszichiátereknek, de a patológusoknak, igazságügyi orvosoknak és a szakdolgozóknak is. Javasolják, hogy cukorbetegben történjen meg a depresszióra való hajlam szűrése: ennek felmérésére hitelesített kérdőívek állnak rendelkezésre (5). (Kérdés, mennyire van erre lehetőség az amúgy is túlterhelt diabetológiai ellátásban.)

Emberölés

A mérgezéssel elkövetett emberölés egyidős a társadalommal (13). Az évszázadok során több ezer vegyületet, gyógyszert használtak mások életének kioltására. Az inzulin adása után fellépő hypoglykaemiát *James Collip* (1892–1965) írta le, mikor *Frederick Grant Banting* (1891–1941) megbízta, hogy dolgozza ki az inzulin mérési módszerét nyulakban (1). 1938-ban *Allen Oldfather Whipple* (1881–1963) leírta a nevét viselő triászt (14). Ennek elemei a jellegzetes tünetek, az alacsony vércukorszint egyidejű jelenléte és a tünetek rendeződése a vércukorszint korrigálásával. Sokáig úgy hitték, hogy az inzulin alkalmas a tökéletes gyilkosság elkövetésére, mivel az

1960-as évekig sem a glükóz, sem az inzulin kimutatására nem rendelkeztek megfelelően érzékeny módszerekkel. Az első dokumentált gyilkosságot inzulinnal 1957-ben követték el: egy 38 éves ápoló 8 hetes terhes feleségének adott inzulint. A holttestet háziorvosa fedezte fel, aki értesítette a rendőrséget és az igazságügyi orvost. A boncolás során az elhunyt farán két tűsúrás nyomát találták, ezt a tettes azzal magyarázta, hogy ergometrint adott a terhesség megszakítására. A kórboncnok az injekciók helyét szélesan kímésztette és azokból 84 E inzulint sikerült kimutatni. Az inzulint tengerimalacban termelt anti-inzulinszérummal és patkányrekeszizom radioaktív glükózfelvételével mutatták ki (a glükóz felvétele az izomba arányos az inkubáló folyadék inzulin tartalmával). A farból vett mintákból készített oldat egérben hypoglykaemiát váltott ki. A tettest a leedsi bíróságon életfogytiglani fegyházra ítélték: 26 év után, 1983-ban szabadult, végig hangoztatva ártatlanságát (15). Hasonló eseteket írtak le Németországban, az Egyesült Államokban, ahol egyes pereket jelentős publicitással, a televízió nyilvánossága előtt folytattak le (16). 2007-ben *Vincent Marks* oxfordi patológus professzor könyvben gyűjtötte össze az addig közölt 14 eset részletes leírását: mindegyik próbára tette a patológusok, igazságügyi orvosok, nyomozók és kémikusok hozzáértését és tudását: krimiket kedvelő kollégáknak érdekes olvasmány (13). 2023-ban közölték egy idősök otthonában dolgozó ápoló esetét, aki négy beteget ölt meg inzulinnal: bűnösségét a kóros plazma inzulin/C-peptid aránnyal igazolták (17). Orvosok és egészségügyi szakdolgozók gyakrabban követnek el gyilkosságot inzulinnal, mint laikusok (4). Egy olyan esetet is közöltek, ahol az inzulinpumpába adagolt altatószerekkel (etomidát és atracurium) végeztek a beteggel (18). Az utóbbi években ismételten közöltek patológiai és toxikológiai vizsgálattal igazolt, analóg inzulinokkal elkövetett eseteket, de nem mindig sikerült tisztázni, hogy öngyilkosságról vagy emberölésről volt-e szó (19, 20).

Halál az inzulinhiány miatt is bekövetkezhet: az inzulin történetéről szóló legújabb könyvben leírtak olyan egyesült államokbeli esetet, ahol a T1DM-ben szenvedő beteg elhunyt, mert a biztosítás lejárata után több hónapig nem jutott szokásos inzulinjához (1).

Az inzulin a 20. század első csodagyógyszere volt: cukorbeteg millióinak életét mentette vagy hosszabbította meg, javítva életük minőségét.

Hypoglycaemia factitia

Az inzulin helytelen használatának számít a hypoglycaemia factitia (HF) is: ilyen esetekben a beteg szándékosan ad be magának inzulint, kiváltva a hypoglycaemia tüneteit, ami valamilyen cél érdekében történik: ennek gyakorisága a túl-
adagolások 16%-a és nem a cukorbetegség között fordul elő (21). Egészségügyi dolgozóknál gyakoribb. Háttérben pszichiátriai eltérések állhatnak. Az így kiváltott hypoglycaemia súlyossága

változó, függ az inzulin mennyiségétől, a beadás ismétlésétől. HF-et ki lehet váltani szulfonilureákkal is. A HF diagnózisa nehéz, mivel a beteg nem érdekelt az inzulin adását és annak okát közölni. Nem cukorbetegségnek szükséges az organikus hypoglycaemia okait keresni, ez költséges képalkotó, endoszkópos és laboratóriumi vizsgálatok-

hoz vezethet (22), sőt, a régebbi irodalomban beszámoltak insulinoma gyanúja miatt végzett exploratív laparotomiáról és részleges pancreatectomiáról, mások szteroidkezelésben részesültek (23). A HF megjelenhet az 1951-ben leírt Münchhausen-szindróma keretében is. Az 1951-ben leírt kórképet báró *Hieronimus von Münchhausen*-ról (1720–1797) nevezték el, aki igen színes utazási történeteiről volt nevezetes. *Jermendy György* 1995-ben közölte egy 43 éves cukorbeteg esetét, akinél ismételt inzulinadás következtében súlyos hypoglycaemia lépett fel: a diagnózist a magas széruminzulin- és alacsony C peptid-szint alapján sikerült megállapítani. Az inzulinadás és rosszullét összefüggését közölték a beteggel és az a későbbiekben nem fordult elő (24). A Münchhausen-szindróma lehet eseti, amikor nem társul mentális tünetekkel vagy antiszociális viselkedéssel, vagy krónikus, ismétlődő, amikor háttérben viselkedési zavarok, depresszió, kábítószer-használat, előző öngyilkossági kísérletek állnak (25). HF esetében feltétlenül szükséges az inzulin adásának motivációját megismerni, az esetek hosszan tartó megfigyelésével, esetenként pszichológus vagy pszichiáter részvételével (21).

Sokkterápia

Az inzulint először 1923-ban használták a michigani Ann Arbor Egyetem pszichiátriai klinikáján a cukorbetegség depressziójának kezelésére, sikertelenül. Később megfigyelték, hogy kisadagú

inzulin serkenti az étvágyat és anorexiás betegeket próbáltak ezzel táplálékfelvétellel bírni. Az első hypoglycaemiakóma-kezelést Berlinben a galíciai, családját Maimonidész (1135–1204) visszavezető *Manfred Joshua Sakel* (1900–1957) alkalmazta egy magánklinikán, ahol a művészi világból származó morfiumpfüggő betegeknek figyelte meg, hogy a kóma csökkenti a kábítószer utáni vágyat. A náciizmus előretörése idején származása miatt Bécsbe került, ahol szkizofrénias betegeknek alkalmazta az inzulinsokkot, az esetek 70%-ában remissziót ért el: egy halálesete volt. 1936-ban New Yorkban magánpraxist nyitott. Módszere Svájcban és Angliában terjedt el. Inzulinkezelésre 10–20 ágyas részlegeket alakítottak ki, azt felkészült orvosok végezték. A kóma nagy adag gyors hatású inzulin után 20–120 percig tartott és gyomorszondán át adott glükózoldattal függesztették fel: a pszichiátriai tünetek javulását 15–20 kezelés után észlelték. Magyarországon *Meduna László* (1896–1964) az I. Ideg- és Elmeklinikán, majd az Országos Ideg- és Elmegyógyintézetben kardiazollal és inzulinall kezelte betegeit, 1939-ben az Egyesült Államokba távozott és ott alkalmazta a kezelést. Az elektrosokk 1938-as megjelenésével azonban az inzulinsokk háttérbe szorult (26).

Inzulintesztek

1925-ben *Detre (Deutsch) László* (1874–1939) igazolta, hogy az inzulin serkenti a HCl termelését. 1943-ban *Franklin Hollander* mutatta ki, hogy ezt a hatást a vagus közvetíti és javasolta az inzulinteszt bevezetését. *Lester Reynold Dragsedt* (1893–1975) bevezette a vagomiát: ennek célja a HCl-szekréció csökkentése volt és utóbb számos változatát dolgozták ki (truncalis, szelektív, szuperszelektív, parietalis sejtvagotomia). Az inzulintesztet a vagotomia hatásának ellenőrzésére használták. A gyors hatású inzulin 10 E/kg subcutan vagy 0,025–0,10 E/kg/h infúziós adása után a HCl-szekréciót 2 órán át mérték. A teszt nem volt veszélytelen: a hypoglycaemia változó mértékű tudatzavart okozott és leírtak halálos eseteket is (27, 28). (A mai gasztroenterológiai tankönyvekben még csak említés sem történik róla. A maga korában a vagotomiától azt várták, amit ma csak a *Helicobacter pylori* eradikációs kezelése tud: a fekélybetegség végleges gyógyulását.) Az inzulinrezisztencia kiértékelésében az inzulintolerancia mérése az indirekt tesztek közé tartozik. Ennek során éhomyra 0,1 NE/kg – érzékeny egyéneknél 0,05 NE/kg – reguláris inzulin adása után 15 percig ismételtlen mérik a vércukrot, az eredményt egy képlet se-

A gyógyszer szándékos túlادagolása révén súlyos hypoglycaemia jön létre: ennek kimenetele lehet visszafordítható vagy halálos.

gítségével értelmezik. A teszt során kialakult hypoglykaemia veszélyeztetheti a beteg egészségét, ami korlátozza alkalmazását (39).

Az inzulintolerancia-tesztet 1941-ben vezették be a hypophysiselégtelenség és Addison-kór vizsgálatába. A teszt működési elve, hogy a hypoglykaemia okozta stressz a hypophysis-mellékvese tengely aktiválása révén adrenokortikotrop- (ACTH-) és növekedési hormon (GH-) termelést vált ki. A tesztet a beteg részletes tájékoztatásával, 0,15 E/kg inzulin adása után fekvő helyzetben végzik, a vércukrot, kortizolt és GH-t 0, 30, 45, 60, 90, 12 perc után mérik. A teszt jelenleg is arany standardnak számít az említett betegségekben. Mellékhatásként a hypoglykaemia tüneteinek túl eszméletvesztés, görcsök és addisonos krízis jelentkezhet. A buktató, hogy a teszt csak akkor értékelhető, ha jelentős hypoglykaemia (40 mg/%, azaz 2,2 mmol/l) lép fel. Az idős kor, agyi vérkeringési zavar, szívbetegségek, kóros elektroencefalogram, a kórelőzményben szereplő agysebészeti beavatkozás vagy görcs a teszt ellenjavallatát képezi. Fatális szövdményről azonban nincs közlemény (30).

Dopping, sport, testépítés

Az emberi teljesítmény fokozására tett próbálkozások már az ókorból ismertek. Az egyiptomiak azt hitték, az állati herék és pénisz fogyasztása növeli a harcosok erejét. A görög olimpnoknál általános szokás volt az ajzószer használat. A római fogathajtók növényi kivonatokat gombával és borral elegyítettek az olimpiai harcok előtt. A középkori Latin-Amerikában kávét és kokaint használtak (31). 1807-ben egy angol gyalogló ópiumot fogyasztott verseny előtt. 1877-ben Franciaországban a boksizók és lovaglók nitroglicerint használtak. A dopping kifejezést először 1889-ben jelent meg Angliában, amikor ópiumot adtak versenylovaknak (32). Az anabolikus szteroidokat John Ziegler (1917–1983), az amerikai súlyemelő orvos terjesztette el, miután szovjet kollégájától megtudta, hogy tesztoszteront használnak (31, 33).

A teljesítményfokozás gyakorlata világszerte elterjedt a versenysportban, de az amatőr sportolók, testépítők körében is. A Nemzetközi Olimpiai Bizottság (NOB) 1967-ben közölte először a tiltott szerek listáját, majd 1999-ben megalakult a World Anti-Doping Agency (WADA), amelynek 2007 óta magyar résztvevője is van: a lista egyre bővül, a 2024-es változata már olvasható a világhálón (34).

A doppingolás gyakoriságáról csak hozzávetőleges adatok vannak. A WADA szerint az atléták

44%-a használt pályafutása során valamilyen szert, de azt a tesztelések csak 0,5%-ban mutatták ki (31, 35).

Az inzulin és inzulinmimetikus vegyületek 1998 óta tiltott szerek, kivéve a cukorbeteg versenyzőket. Anabolizáló hatása révén a testtömeg növelésére és a gyorsabb felépülésre használják, ennek hátterében a glikogénszintézis növelése áll. Elsősorban gyors hatású (aszpart vagy lispro) inzulint adnak 10 E adagban. Testépítők 10%-a használja, versenysportokban elterjedése nem ismert. A vércukorszint 55 mg/dl (3 mmol/l) alatti értéke mellett a plazmainzulin immunkemiluminiscenciával történő meghatározása szükséges, a 3 NE/ml érték hyperinsulinaemiára utal. A C-peptid és proinzulin méréssel eldönthető, hogy exogén vagy endogén eltérésről van-e szó (36).

Az inzulinszerű növekedési faktor 1 (IGF-1) 701 aminosavból álló polipeptid, a növekedési hormon (GH) hatásának mediátora. Egyetlen terápiás indikációja a genetikai eredetű GH-rezisztencia (Laron-törpeség). Nem ismert, hogy növeli az izomtömeget. A WADA 2003 óta tiltja használatát. Súlyemelő 6–14%-ban használják, de beszerzése nehéz. A feketepiacon kaphatók az IGF-1 módosított, de hatásosabb változatai, ezeket 9 hétig kell szedni napi 50–75 µg adagban, a teljes ajánlott adag 2200–8600 µg. Hatásuk megegyezik a GH-val, hypoglykaemiát okozhatnak, ezért étkezés közben adják. Az IGF-1 radioimmunassay-val vagy nagy teljesítményű folyadék-kromatográfia- (high performance liquid chromatography) tömegspektrometria (mass spectrometry) (HPLC-MS) végzésével mutatható ki (36).

A rövid és hosszú C-láncú acilkarnitinok részei a metabolomának, magasabb szintjük fokozza a 2DM kockázatát és szerepük lehet az inzulinrezisztencia (IR) kialakulásában. A karnitin és acilkarnitin nemrég rákerült a WADA tiltólistájára, doppingellenőrzés során meghatározzák a szintjét (37).

Patológia, klinikai kémia

Az inzulintúlادagolás és öngyilkosság – kísérlet vagy befejezett – tényét patológiailag, biológiailag és igazságügyi bizonyítás szempontjából dokumentálni kell: mindkettőre modern vizsgálatok állnak rendelkezésre. Öngyilkosság/em-

Magyarországon az öngyilkosságok száma hagyományosan magas, de a 2000–2019 közötti 3269 esetről 1550-re csökkent.

1. táblázat. Laboratóriumi módszerek az inzulinmal elkövetett öngyilkosságok/gyilkosságok bizonyításában (6, 19, 20, 37–40)

Laboratóriumi adat	Módszer	Kiértékelés, megjegyzés
Glükóz	Enzimatisz módszerek	A vércukor a halál beállta után óránként 1-2 mmol/l értékkel csökken a nekrozis/citolízis miatt. Post mortem centrális vénában a glikogén enzimatisz lebomlásából származó glükóz elfedheti a hypoglykaemiát. A glükózzszint mérése a sejtmentes üvegtestben hasznos, de pontossága vitatott. Liquorból is kimutatható. A glükóz értékét mindig a kórelőzmény, mintavétel ideje és helye alapján kell értelmezni.
C peptid	Immunológiai módszerek (lásd az inzulinnál)	Rendkívül fontos és C peptid/inzulin arány meghatározása. Alacsony C peptid/magas inzulin szint exogén bevitelre utal. Fontos a kórelőzmény ismerete (T1DM? T2DM?) A C peptid és inzulin mérését azonos mintából és időben kell végezni. A C-peptid-szint emelkedik inzulintermelést növelő szerek esetén (szulfonilurea, glükagonszerű peptid 1- (GLP-1-) agonista, dipeptidil-dipeptidáz gátlók (DPP4-gátlók).
Inzulin	Radioimmunassay, immunkemilumineszcencia, immunoelktrokemilumineszcencia, enzimhez kapcsolt immunszorbens teszt (ELISA), MS-HPLC, mátrixasszisztált lézeres deszorpciós ionizáció (matrix-assisted laser desorption/ionisation, MALDI-TOF)	A kutatásban, igazságügyi orvostanban és doppingellenőrzésen előtérbe kerültek a tömegspektrometria és folyadékkromatográfiás módszerek, amelyek femtomol mennyiségben mutatják ki a fehérjéket. Az inzulin kimutatása lehetséges száraz vércseppekből, a beadás helyéről vett mintából is. MS-HPLC-vel az analóg inzulinok is meghatározhatók. Az inzulin meghatározható epéből, májból, veséből, üvegtestből és liquorból is.
Protamin	Immunológiai módszerek	Az injekció helyéről vett mintából meghatározható.
Hemoglobin A _{1c}	Kromatográfia, MS, immunológiai módszer, HPLC, elektroforézis. Az ellátás helyszínén történő meghatározása (point of care, POC) is pontos	Alacsony HbA _{1c} arra utal, hogy az áldozat nem volt cukorbeteg.
Fruktózamin	Kolorimetriás módszer	Ritkán méri, a HbA _{1c} elégséges.
Vizeletcukor, ketontest és inzulin mérése	HPLC, MS az inzulin mérése, hagyományos módszerek a glycosuria és ketonuria meghatározására	Az inzulin a glomerulusokban filtrálódik, majd teljesen felszívódik. Jelenléte a vizeletben túladagolásra utal. Az analógok bomlástermékeinek kimutatása is lehetséges. Vesebeteggekben az eredmények nehezen értékelhetők.
C8-12 acilkarnitin	HPLC-MALDI-TOF	Az acilkarnitinszint DM-ben emelkedett. Post mortem szintje utalhat az elhunyt nem ismert cukorbetegségére. Doppingellenőrzésre is alkalmas.
IGF-1	Folyadékkromatográfia, MS	Doppingellenőrzésre használják.

berölés gyanúja esetén az első teendő a bűnügyi vizsgálat: a holttest környezetét át kell kutatni fecskendő, patronok, önadagolók, tabletták megtalálására, az egész tetemet alaposan meg kell vizsgálni a szúrások felfedezésére (ez esetenként nehéz, mert a tűk vékonyak), az áldozat környezetéből származó adatokat (kórelőzmény, depresszió, előző öngyilkossági kísérletek, foglalkozás) dokumentálni kell.

A hypoglykaemia által okozott halál makroszkópos boncolási jelei nem jellegzetesek: agyi, tüdő- és visceralis oedema látható. Az agy mikroszkópos vizsgálatánál a nagy- és kisagy szürke-

állományában reaktív astrocytaproliferációt mutattak ki. Az injekció területéről kimetszett mintákban az inzulin kimutatható az adipocyták, idegvégződés és gyulladásos sejtek szomszéd-ságában (38).

Az inzulinmal elkövetett öngyilkosságok/bűncselekmények igazolásának sarkalatos pontja a laboratóriumi diagnosztika. Ez az 1960-as évekig megfelelően érzékeny módszerek hiányában nehézségekbe ütközött. Ezután azonban bevezették a glükóz mérésében a glükóz-oxidáz, hexokináz és ortotoluidin módszert. Korszakos jelentőségű volt a radioimmunassay kidolgozása

Rosalyn Sussman Yalov (1921–2011) és Solomon Berson (1918–1972) által (Nobel-díj: 1977), amellyel lehetővé vált az inzulin és a C peptid mérése (29). A jelenleg rendelkezésre álló módszerek az 1. táblázatban láthatók: használatuk lehetővé teszi az öngyilkos, gyilkos vagy doppingoló esetekben a beadott inzulin mennyiségi és minőségi kimutatását. A hagyományos és modern módszerek mellett élénk kutatások folynak a DM metabolomájáról: ezek egyes anyagcsere-termékek (acilkarnitinek, glicerolipidek, glicero-fosfolipidek, alanin, glutamin, mannóz, ceramidok) és a DM összefüggését tanulmányozzák, melyeknek vannak törvényszerű és sportorvostani vonatkozásai is (39, 40). Az első gyilkosságok során végzett biológiai tesztek ma már nem használatosak (13).

Megbeszélés

Az inzulinnal elkövetett öngyilkosságok és emberölések ritkák, de a cukorbetegség járványszerű terjedése, az inzulinkezelmények bővülő választéka és hozzáférhetősége miatt a szakértők az inzulin helytelen használatával elkövetett események növekedésére számítanak. Ezért ajánlott, hogy a háziorvosok, diabetológusok és

szakdolgozók tudjanak az inzulinok téves, esetenként bűnös használatának lehetőségeiről (6). Az internet, a közösségi oldalak használatának terjedése potenciális kockázati tényezőt jelenthet: ezt a jövőben szükséges tisztázni. A szigorodó doppingellenőrzésekkel versenysportolóknál egyre több lehetőség van az inzulin és IGF-1 szabályellenes használatának kimutatására: csak remélhető, hogy az nem fog a tömegsportban és a divatos testépítésben is megjelenni.

Bár nem szakirodalmi adat, de megemlítem, hogy *Martin Scorsese* Megfajtott virágok című 2023-as sikerfilmjében az egyik főszereplő az 1920-as években inzulinnal próbálta indián származású feleségét elpusztítani, hogy az annak tulajdonában lévő, olajban gazdag földet örökölje. Így az üzenet, hogy az inzulint lehet helytelen, sőt bűnös szándékkal használni, a nézők millióihoz jutott el, jócskán meghaladva e közlemény olvasóinak reménybeli számát.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Az irodalomkutatásért köszönet illeti Dobolyi Alice-t (*Semmelweis Egyetem, Élettan Tanszék*). A szövegszerkesztést Józán Jolánnak, az angol nyelvű összefoglaló lektorálását Douglas Arnott úrnak (*EDMF Translations*) köszönöm.

Irodalom

- Bradwell S. Insulin: a hundred-years history (History of health and illness). Cambridge-Oxford-Boston: Polity; 2023. p. 1-272.
- Winkler G. 100 éves az inzulin. *LAM* 2021;31:567-74. <https://doi.org/10.33616/lam.31.042>
- Jermendy Gy. Mérőldkövek a klinikai diabetológia fejlődésében - visszatekintés öt évtizedre. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2022. p. 1-372.
- Rzepczyk S, Dolińska-Kaczmarek D, Uruska A, Żaba C, et al. The other face of insulin - overdose and its effects. *Toxics* 2022;10:1234. <https://doi.org/10.3390/toxics10030123>
- Fazel S, Runeson B, Ropper AH. Suicide. *New Eng J Med* 2020;382:266-74. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1902944>
- Manetti AC, Visi G, Spina F, De Matteis A, Del Duca F, Turilazzi E, et al. Insulin and oral hypoglycemia drug overdose in postmortem investigations: a literature review. *Biomedicine* 2022;10:2823. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112823>
- Assad MA, Alawami FA, Al Khatem, Al Daif ZY, Alruhail ZA, Menezes RG. Suicide and attempted suicide by insulin: a systematic review. *F1000Research* 2023;12:59. <https://doi.org/10.12688/f1000research.129331.1>
- Sarkar S, Balhara YPS. Diabetes mellitus and suicide. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18:468-74. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.137487>
- Richter R. Öngyilkosság inzulinnal. *Orv Hetil* 1964;105: 611-3.
- Szabó Z, Kovács E. Suicid attempt with 1000 units of protamine zinc insulin. *Dtsch Z Verdau Stoffwechsel* 1964;24:160-2.
- Németh A, Döme P, Drótos G, Rihmer Z. Az öngyilkosságok statisztikája Magyarországon 2000-2019 között. *Orv Hetil* 2021;162:1283-96. <https://doi.org/10.1556/650.2021.32174>
- Vörös V, Fekete S, Szabó Zs, Torma E, Nagy Á, Fekete J, et al. High prevalence of suicide-related internet use among patients with depressive disorders - a cross-sectional study with psychiatric in-patients. *Psychiatry Res* 2022;317: 114815. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114815>
- Marks V, Richmond C. Insulin murders. True life cases. Royal Society of Medicine Press, London, 2007;1-163.
- Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *Int J Surg* 1938;3:237-76.
- Birkinshaw VJ, Gurd MR, Randall SS, Curry AS, Price DE, Wright PH. Investigations in a case of murders by insulin poisoning. *BMJ* 1958;5094-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5094.463>
- Myers AK, Trivedi MH. Death by insulin: management of self-harm and suicide in diabetes management. *Curr Diabetes Rev* 2017;13:252-62. <https://doi.org/10.2174/1573399812666161005163618>
- Jones SW. Insulin murder and the case of Colin Norris. *J Forensic Leg Med* 2023;94:102483. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2023.102483>
- Benedict B, Keyes R, Sauls C. The insulin pump as murder

- weapon: a case report. *Am J Forensic Med Pathol* 2004; 25:159-60.
<https://doi.org/10.1097/01.paf.0000127383.69760.72>
19. Arbouche N, Walch A, Raul J-P, Kintz P. Intentional overdose of glargine insulin: determination of the parent compound in postmortem blood by LC-HRMS. *J Forensic Sci* 2023;68:1077-83.
<https://doi.org/10.1111/1556-4029.15247>
 20. Nagasawa SA, Yamaguchi R, Chiba F, Torimitsu S, Iwase H. Identification, measurement, and evaluation of blood concentrations of insulin glargine and insulin lispro by UPLC-MS-MS in a dead body suspected of insulin overdose. *J Forensic Sci* 2023;68:704-10.
<https://doi.org/10.1111/1556-4029.15219>
 21. Queslati I, Terzi A, Yazidi M, Kamoun E, Chihaoui MM. Prevalence and characteristics of factitious hypoglycemia in non-diabetic patients in a department of endocrinology. *Endocrinol Diab Metab* 2012;5:1375.
<https://doi.org/10.1002/edm2.375>
 22. Borcsányi J, Winkler G, Salamon F, Koách G. Hypoglykaemia factitia - a differenciáldiagnózis nehézségei. *Orv Hetil* 1982;123:541-2.
 23. Creutzfeldt W, Frerichs H. Hypoglykaemia factitia. A differential diagnostic significant form of hyperinsulinism. *Dtsch Med Wschr* 1969;94:813-8.
<https://doi.org/10.1055/s-0028-1111123>
 24. Jermendy Gy. Hypoglykaemia factitia - Münchhausen szindróma diabetes mellitusban. *Orv Hetil* 1995;136:31-3.
 25. Odhaib SA, Almaiki QN, Mansoru AA. Insulin as a tool in factitious dysglycemia. *Cureus* 2021;13:e14622.
<https://doi.org/10.7759/cureus.14622>
 26. Shorter A. Geschichte der Psychiatrie. Hamburg: Rohwolt Enzyklopädie; 1999. p. 313-26.
 27. Becker HD, Caspari WF. Postgastrectomy and postvagotomy syndromes. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag; 1980. p. 123-38.
<https://doi.org/10.1007/978-3-642-67350-4>
 28. Buzás GyM. A diabetológia története. Budapest: Akadémiai Kiadó; 2010. p. 253-7.
 29. Ferencz V, Tabák GyÁ. Az inzulinrezisztencia mérőszámai. In: Winkler G, Wittman I (szerk). Az inzulinrezisztencia és klinikai vonatkozásai. Budapest: SpringMed Kiadó; 2017. p. 99-109.
 30. Benni JM, Patil PA. Non-diabetic clinical applications of insulin. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2016;27:445-56.
<https://doi.org/10.1515/jbcp-2015-0101>
 31. García-Arnés JA, García-Casares N. Doping and sports endocrinology: anabolic-androgenic steroids. *Revista Clínica Española*.
 32. Kumar R. Competing against doping. *British Journal of Sports and Medicine*, 2010;44:i8.
<https://doi.org/10.1136/bjism.2010.078725.23>
 33. Vlad RA, Hancu G, Popescu GC, Lungu IA. Doping in sports: a never ending story? *Adv Pharm Bull* 20128;8: 529-34. <https://doi.org/10.15171/apb.2018.062>
 34. World Anti-Doping Code. International Standard Prohibited List 2024. [https://www.wada-ama.org/sites/default/2023-9/2024 list, csatlakozva 2024.2.14.](https://www.wada-ama.org/sites/default/2023-9/2024%20list%20csatlakozva%2024.2.14)
 35. García-Arnés JA, García-Casares N. Doping and sports endocrinology: growth hormone, IGF1, insulin and erythropoietin. *Revista Clínica Española*.
 36. Guha N, Cowan DA, Sönksen PH, Holt RIG. Insulin-like growth faktor-1 (IGF1) misuse in athletes and potential methods for detection. *Anal Bioanal Chem* 2013;405: 9669-83. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7229-y>
 37. Morze J, Wittenecher C, Schwingshacki L, Danielewicz A, Rynkiewicz A, Hu FB, et al. Metabolomics and type 2 diabetes risk: an updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care* 2022;45: 1013-24.
<https://doi.org/10.2337/dc21-1705>
 38. Tong F, Wu R, Huang W, Yang Y, Zhang L, Zhang B, et al. Forensic aspects of homicides by insulin overdose. *Forensic Sci Int* 2017;278:9-15.
<https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2017.06.015>
 39. Thomas A, Thevis M. Recent advances in the determination of insulin from biological fluids. *Adv Clin Chem* 2019;93:1-167.
<https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.07.003>
 40. Na J-Y. Point-of-care hemoglobin A1c testing in postmortem examination. *Forensic Sci Med Pathol* 2018;14:322-6.
<https://doi.org/10.1007/s12024-018-9978-6>