

Eva Zemljič¹, Matej Završnik²

Nenaden nastop hipoglikemije

Sudden Beginning of Hypoglycemia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: trebušna slinavka novotvorbe, inzulinom – diagnostika – zdravljenje, hipoglikemija

Inzulinom je najpogostejši tumor celic trebušne slinavke z notranjim izločanjem. Pokaže se s ponavljajočimi se hipoglikemijami pri sicer zdravem človeku. Diagnozo postavimo z dokazom povišane ravni insulina ob krvnih sladkorjih v hipoglikemičnem območju. Nato s pomočjo slikovnih metod (ultrazvok trebuha, računalniška tomografija, endoskopski ultrazvok) poskušamo odkriti in določiti mesto tumorja. Zdravljenje bolnikov je praktično zmeraj kirurško. Po uspešni operaciji benignega posamičnega insulinoma so bolniki običajno brez težav. V članku bomo predstavili bolnika, ki je poiskal zdravniško pomoč zaradi znakov in simptomov hipoglikemije. Po dokazu povišane ravni insulina smo s slikovnimi preiskavami našli proces, ki se širi, v trebušni slinavki. Več kot dve leti po operaciji je bolnik brez težav.

ABSTRACT

KEY WORDS: pancreatic neoplasms, insulinoma – diagnosis – therapy, hypoglycemia

Insulinoma is the most common tumor of pancreatic endocrine cells. Recurring hypoglycemia in an otherwise healthy person is a typical indicator for this disease. Diagnosis is based on demonstrating hyperinsulinemia at the same time as blood sugar values are indicative of hypoglycemia. Afterwards, various imaging techniques are used to try to localize the tumor. Therapy for insulinoma is nearly always by surgical removal. After successful surgery, patients who had benign solitary insulinoma usually have no further problems. This article describes the case of a patient who sought medical help because of symptoms and signs of hypoglycemia. After the presence of hyperinsulinemia had been proven, imaging techniques showed an expansive lesion in the pancreas. The lesion was surgically removed. More than two years after surgery, the patient remains symptom-free.

¹ Eva Zemljič, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

² Asist. Matej Završnik, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

UVOD

Insulinom je redek tumor celic z notranjim izločanjem trebušne slinavke. Njegovo pogostost ocenjujejo na 1/250.000. Klinično se pokaže s ponavljajočimi se hipoglikemijami pri sicer zdravem človeku. Osnovna motnja je nepravilno uravnavanje shranjevanja insulina v zrnih, ki ga izločajo. Zaradi tega prihaja do nenadzorovanega, pretežno avtonomnega, časovno in količinsko povsem nefiziološkega izločanja insulina. Za klinično potrditev je potreben dokaz Whippleve trojice. Ta sestoji iz: (a) hipoglikemije, ki se kaže z nevrološkimi simptomi povezanim z nizko ravno krvnega sladkorja ob (b) dokazanem krvnem sladkorju v hipoglikemičnem območju in (c) takojšnjem izboljšanju po zaužitju sladke pijače, hrane ali intravenozni infuziji glukoze (1).

Leta 1902 je Nicholls prvi opisal tumor endokrinih celic trebušne slinavke. Pozneje, ko sta leta 1922 Banting in Best odkrila insulin ter Campel in Flacher proučevala učinek previsokih odmerkov insulina na človeški organizem, so pomislili na povezavo med tumorjem celic z notranjim izločanjem trebušne slinavke in povišano ravno insulina (2).

Tumorji celic z notranjim izločanjem trebušne slinavke se največkrat pojavijo v trebušni slinavki (99%), redkeje v steni dvanajstnika (1%) in na drugih mestih v trebušni votlini (3, 4). Njihova pogostost je nižja od 1–1,5/100.000. Po izvoru so nevroendokrini tumorji. Nastanejo iz prvotne zarodne celice, ki se lahko razvije v katerokoli celico z notranjim izločanjem v telesu. Izdelujejo lahko enega ali več peptidnih hormonov, vrsta teh se lahko s časom spremeni. Kadar dajejo oddaljene zasevke, lahko te izločajo popolnoma druge hormone (3).

Najpogostejši tumor celic z notranjim izločanjem trebušne slinavke je insulinom, ki v povečani meri izloča insulin in predstavlja 50–60% vseh tumorjev trebušne slinavke. Najpogostejše se pojavi v petem do sedmem desetletju življenja (5) in je nekoliko pogostejši pri ženskah (6). Kot drugi tumorji trebušne slinavke se tudi insulinom lahko pojavlja v okviru multiple endokrine neoplazije tipa I (MEN-1, Wernerjev sindrom), takrat nastopijo simptomi in znaki že v drugem desetletju in so pridruženi znakom obolenja drugih žlez

z notranjim izločanjem. Gre za avtosomno dominantno preneseno nagnjenje k pojavljanju tumorjev v obščitničnih žlezah, v sprednjem delu hipofize in delu trebušne slinavke z notranjim izločanjem, ki so pogosto številni in benigni, razen tumorjev v trebuhu (6, 5).

Večji del insulinomov je benignih (85%), le manjši del je malignih (15%) (1). Za slednje je značilno, da večkrat izločajo tudi druge hormone kot gastrin, 5-hidroksiindole (serotonin in različice), adrenokortikotropni hormon (ACTH), glukagon in somatostatin (4). Povišana raven insulina, ki je značilna za insulinom je v 68% posledica posamičnega benignega adenoma β -celic, v 10% difuzne mikroadenoze (prisotnost več mikroadenomov), v 8% združka posamičnega adenoma in razširjenega adenoma, v 10% karcinoma Langerhansovih celic, združenega z MEN-1, v otroški dobi pa nesidioblastoze (difuzna proliferacija celic trebušne slinavke) in hiperplazija β -celic (4).

PREDSTAVITEV BOLNIKA

32-letni bolnik je bil z reševalnim vozilom pripeljan na internistično prvo pomoč zaradi hipoglikemične kome. Vrednost krvnega sladkorja (KS), ki so jo izmerili reševalci, je bila 1,5 mmol/l. Bolnik se dogodka ni spominjal. Zavedel se je šele po infuziji 30 ml 50% glukoze. Na dan sprejema je zjutraj okoli 6:30 pojedel zajtrk. V službi je do poldneva opravljal svoje redno pisarniško, pretežno sedeče delo. Po pričevanju sodelavcev naj bi se okoli poldneva močnejše razburil. Bil je vznemirjen, vedel se je nenadzorovano, preklinjal in postal agresiven ter se onesvestil. Bil je znojen, krčev niso opazili.

V družini ni bilo bolezni, tudi presnovnih bolezni ne. Pri 14 letih se je bolnišnično zdravil zaradi poškodbe levega očesa, sicer je bil zdrav. V zadnjih dveh mesecih se je zredil za 2 kilograma. Spominjal se je, da je že nekaj mesecev pred sprejemom v bolnišnico zjutraj dolgo spal in se zbujal utrujen, slabo razpoložen in pogosto z glavobolom. Zdravil redno ni jemal. Zdravil za sladkorno bolezen ali insulina ni poznal in jih nikoli ni užival. Pokadi 3 do 4 cigarete dnevno. Priložnostno je užival alkohol, vendar ga ni zaužil na predvečer in ne zjutraj na dan sprejema v bolnišnico.

Ob sprejemu je bil bolnik bled, sicer je bil klinični status normalen. Krvni tlak je bil 130/90 mmHg, pulz 61/min in indeks telesne mase (ITM) $25,5 \text{ kg/m}^2$ (78 kg, 175 cm). KS ob pregledu v bolnišnici je bil 5,4 mmol/L, ostali osnovni laboratorijski izvidi so bili normalni.

Ob rednem spremljanju v bolnišnici so bile vrednosti krvnega sladkorja zjutraj in nekaj ur po obroku nizke. Najnižja zabeležena vrednost je bila 1,7 mmol/L, ob njej je navajal simptome hipoglikemije. Insulin ob teh hipoglikemijah ni bil določen. Opravil je podaljšan oralni glukozotolerančni test (OGTT), ki je bil v mejah normale. Ob začetku testa je bila vrednost KS 2,0 mmol/L in ob tem insulin 32,7 mU/L, kar govori za zvišano raven insulina. Stradanje je bilo prekinjeno po 15 urah, ker se je razvila hipoglikemija z vrednostjo KS 1,9 mmol/L. Žal tudi takrat ni bila odvzeta kri za določitev insulina.

Normalne vrednosti serumskega kalcija, intaktnega parathormona (iPTH) in prolaktina so izključevale multiplo endokrino neoplazijo tip 1 (MEN-1). Delovanje ščitnice, ritem kortizola, gonadotropini in testosteron so bili normalni. Prav tako so bile normalne vrednosti kateholaminov (adrenalin, noradrenalin) in vanilin-mandljeve kisline v celodnevem urinu.

Rentgenogram prsnega koša in ultrazvok trebuha sta bila v mejah normale. Tudi računalniška tomografija (RT) trebuha je bila normalna. Ob pogostejših obrokih, predvsem po večerji, bolnik ni imel težav. Ambulantno je opravil scintigrafijo z 111 Indij oktreotidom, kjer so posnetki po 24 in 48 urah pokazali le fiziološko kopičenje radiofarmaka brez patološkega kopičenja v področju trebušne slinavke.

Zbrani podatki niso bili popolni, nakažovali so zvišano raven insulina. S slikovno diagnostiko nismo uspeli dokazati tumorja oziroma insulinoma.

Štiri mesece po prvi hipoglikemiji je bil bolnik ponovno sprejet na oddelek zaradi napredovanja simptomov. Povedal je, da ga mora zjutraj zbuditi žena, da je močno zmeden, dokler ne zaužije hrane, da se ponoči močneje poti in da se je od zadnjega bivanja v bolnišnici zredil za 7 kilogramov (od 78 na 85 kg), ITM $27,7 \text{ kg/m}^2$. Klinični status in osnovni laboratorijski izvidi so bili ponovno normalni. Ob spremljanju krvnega sladkor-

ja smo spet opažali nizke vrednosti le-tega zjutraj na tešče (1,6–5,4 mmol/L) in nekaj ur po obroku (2,9–4,9 mmol/L). Prve tri dni je bolnik prejemal infuzijo 10% glukoze zaradi pogostih hipoglikemij. Pozneje pa je imel zelo pogoste obroke. Ob vrednosti KS 2,1 mmol/L je bil insulin 18,9 mU/L, kar je potrjevalo nenormalno zvišano raven insulina. Prisotna je bila značilna klinična slika insulinoma. Endoskopska ultrazvočna preiskava (EUZ) je pokazala približno 5 mm pod steno želodca v tkivu trebušne slinavke patološko spremenjeno področje okrogle oblike, velikosti 1,7 cm in nekoliko razširjen glavni pankreatični vod. Ostalo tkivo trebušne slinavke je bilo po ultrazvočnih merilih homogeno in neprizadeto. Ponovno smo opravili slikanje z RT, ki je tokrat pokazalo 1 cm veliko spremembo na prehodu trupa v rep trebušne slinavke, ki je bočila obris organa.

Značilna klinična slika, zvišane vrednosti insulina ob vrednostih KS v hipoglikemičnem območju in slikovne preiskave, ki so pokazale tumorsko strukturo v trebušni slinavki, so govorile za insulinom. Bolnika smo predstavili kirurgom. Pri operaciji so iz trebušne slinavke izluščili tumorsko tkivo. Po posegu je hitro in dobro okrevale, vrednosti KS so bile v normalnem območju. Patolog je opisal makroskopski tumor, ki je bil obdan z ovojnico velikosti $2,0 \times 1,8 \times 1,9 \text{ cm}$. Imunohistokemično barvanje na sinaptofizin, kromogranin in WS-keratin je bilo pozitivno, kar je potrjevalo nevroendokrini tumor, insulinom.

RAZPRAVLJANJE

Klinična slika

Ob kliničnih znakih in simptomih spontane hipoglikemije na tešče pri sicer zdravem odraslem človeku pomislimo na prekomerno izločanje insulina oziroma na možnost najpogostejšega tumorja endokrinega dela trebušne slinavke – insulinom. Simptomi in znaki hipoglikemije so običajno tisti, zaradi katerih bolnik išče zdravniško pomoč. Prisotni so lahko krajši čas, lahko pa ima bolnik težave več let ali desetletje. V retrospektivni raziskavi 59 bolnikov z ugotovljenim insulinomom je bil razpon od prvih simptomov do diagnoze 24 mesecev (od enega meseca do 30 let), pri

več kot polovici bolnikov je bila diagnoza postavljena v obdobju 1–5 let (2). Pogosto so bolniki psihično spremenjeni, več jih najdemo tudi med psihiatričnimi bolniki. V prej omenjeni raziskavi je kar 39 % bolnikov imelo nevrološke diagnoze, najpogostejše razne oblike epilepsije. Vsi bolniki v tej raziskavi so imeli nevrološke simptome povezane z znižano vrednostjo krvnega sladkorja, najpogostejše zmedenost in osebnostne motnje. Nekaj več kot polovica je navajala omotico in vrtoglavico, šibkost, motnje vida in nezavest. Okoli 40 % jih je imelo izgubo spomina (amnezijo) za hipoglikemično dogajanje. Redkejši znaki so bili še motnje govora (disartrija), zaspanost (somnolenca), glavobol, dvojni vid (diplopija), nenormalni občutki (parestezije) in ohromelost (pareza). Najpogostejša avtonomna znaka sta bila znojenje v 69 % in tremor v 24 % primerov. Redkeje so se pojavljale palpitacije in dispneja. Pri skoraj treh četrtinah bolnikov so simptomi izginili po zaužitju hrane in veliko se jih je zredilo (2).

Simptome hipoglikemije delimo v dve glavni skupini. Avtonomni simptomi so posledica aktivacije avtonomnega (adrenergičnega) sistema, kot so znojenje, tremor, občutek vročine, strah in zaskrbljenost (anksioznost), tahikardija, bledica, razširjene zenice, siljenje na bruhanje. Nevrološki simptomi povezani z nizko ravno krvnega sladkorja so posledica nezadostne preskrbe osrednjega živčevja z glukozo: omotičnost in vrtoglavica, zmedenost, utrujenost, težave v govoru, glavobol, nezmožnost zbrzanosti in usmerjenega mišljenja, nočne more in nezavest. Ob tem moramo upoštevati različne razdelitve simptomov med avtonomne in nevrogljikopenične, ki se pojavljajo v različnih raziskavah. Simptomi se razlikujejo od osebe do osebe, vendar so dosledni pri vsaki posamezni osebi iz ene v drugo epizodo hipoglikemije. Ob tem pa ni pravilnega časovnega zaporedja pojavljanja omenjenih simptomov (7). Povrh tega se avtonomni simptomi in znaki hipoglikemije lahko pri bolnikih z insulinomom pojavijo pozno ali sploh ne. Vzrok ni popolnoma pojasnjen. Morda so podobno kot pri bolnikih s sladkorno boleznijo odgovorna ponavljajoča se obdobja hipoglikemij. Ob znižani koncentraciji krvnega sladkorja se antagonist insulina izločajo

v manjši meri kot normalno (8, 9). To imenujemo nezaznavanje hipoglikemije (7).

Diferencialno diagnostične možnosti

Hipoglikemija na tešče lahko nastane zaradi prekomerne porabe ali nezadostne tvorbe glukoze. Prekomerna poraba je povezana s presežkom insulina, redkeje z velikimi metaboličnimi potrebami. Moteno tvorbo glukoze najdemo pri napredujoči jetrni ali ledvični odpovedi, prekomernem uživanju alkohola, hipotermiji in ob uživanju nekaterih zdravil (propranolol, salicilati) (1, 10). Samo odpoved izločanja glukagona ali adrenalina ni dovolj, potrebna je sočasna odpoved obeh glavnih hormonov, ki nasprotujeta delovanju insulina (7).

Za insulinom je značilna povišana raven insulina, hipoglikemija na tešče, ob stradanju in tudi ob hipokalorični prehrani. Hipoglikemija se pojavlja ob fizičnem naporu in uživanju alkohola (6). Diferencialno diagnostično je treba ob hipoglikemiji na tešče in zvišani ravni insulina ob insulinomu razmišljati še o dajanju insulina in uživanju pripravkov sulfonilsečnine, kjer ne gre za sladkorno bolezen in ki jih ne predpiše zdravnik. Redke so imunske bolezni z insulinskimi protitelesi ali protitelesi proti insulinskemu receptorjem. Hipoglikemijo lahko povzroča še alkohol in zdravila (kinin, disopyramid, pentamidin) (1, 7, 10).

Kadar ob značilni klinični sliki hipoglikemije pomislimo na insulinom, temelji diagnoza na dokazu spontane hipoglikemije ob hkratni povišani koncentraciji insulina, C-peptida in odsotnosti sulfonilsečnine v krvi. Priporočajo tudi merjenje koncentracije proinsulina, saj nekateri insulinomi izločajo necepljen insulin in bi jih tako spregledali. Koncentracija sulfonilsečnine pa je odločilna v diferencialni diagnozi insulinoma napram običajno prikritemu, vendar načrtnem jemanju zdravil z namenom izzvati hipoglikemijo (»prikrita hipoglikemija«) (18).

Laboratorijska diagnostika

Še zmeraj je najzanesljivejši test za dokaz insulinoma nadzorovan test stradanja, s katerim potrdimo diagnozo v 98 % primerov, lažno

pozitivnih rezultatov praktično ni (1). Začetek testa je ob zadnjem zaužitju hrane, nato lahko bolnik 72 ur uživa le tekočino, vodo in pijače brez kalorij ali kofeina. Čez dan naj bo aktiven. Na vsakih 6 ur določamo koncentracije KS, do vrednosti 3,3 mmol/L. Nato določamo KS na 1 uro do vrednosti KS 2,5 mmol/L ali manj, ko test prekinemo ob sočasnih znakih hipoglikemije. Vzorce krvi za določitev insulina, C-peptida, in če je možno, tudi proinsulina (določitev v Sloveniji v času nastajanja prispevka po avtorjem dostopnih podatkih ni možna), odvajamo pred začetkom stradanja, vsako uro do vrednostih KS pod 3,3 mmol/L in ob prekinitvi. Ob koncu je treba odvzeti kri tudi za sulfonilsečnino in betahidriksibutirat. Bolnik prejme 1 mg glukagona intravenozno in določamo KS trikrat na 10 minut. Potem bolnika nahranimo. Zelo pomembno je natančno beleženje vseh dogodkov in označevanje vzorcev krvi, še pomembnejše pa natančno opazovanje bolnika ob nizkih vrednostih KS. Velika previdnost je potrebna pred prezgodnjim zaključkom testa samo na podlagi nizkih vrednosti KS (KS = 2,5 mmol/L) brez obveznih kliničnih znakov. Treba je biti pozoren tudi na najmanjše znake in simptome hipoglikemije, kar je treba pogosto preverjati, ko je KS v območju hipoglikemije (7). Po dogovoru traja test stradanja 72 ur, ker pa se klinična slika hipoglikemije pri večjem delu bolnikov razvije že v prvih 24 urah in ker uporabljamo novejšo, bolj izpopolnjeno teste za dokaz koncentracije insulina ter proinsulina, so z raziskavami ugotovili, da zadostuje za dokaz insulinoma že 48-urni test stradanja ob hkratni meritvi proinsulina. Tako predlagajo, da bi 48-urni test zamenjal obstoječega 72-urnega. S tem bi pospešili postavitev diagnoze, zmanjšali možnost zapletov (hipoglikemija) in razbremenili bolnike (11). V drugi večji raziskavi kar 14 % bolnikov z insulinomom ni imelo hipoglikemij do 48 ur. Zato priporočila Mayo klinike ohranjajo 72-urno stradanje (12).

Razlaga podatkov, dobljenih s testom stradanja, je enaka kot pri podatkih, dobljenih ob spontani hipoglikemiji, tudi če je bila ta epizoda postprandialno (dve do štiri ure po obroku). Kadar so vrednosti glukoze v hipoglikemičnem območju, normalne vrednosti insulina in C-peptida, ki jih dobimo

zjutraj na tešče, niso uporabne. V preteklosti so določali tako imenovani insulin-glukoзни indeksi.

$$\text{Insulin/glukoza} = \frac{\text{Insulin v plazmi (mU/mL)}}{\text{Glukoza v plazmi (mg/dl)}}$$

Ta se pri zdravih giblje med 0,3 in 0,4, pri organsko povišani ravni insulina je običajno višji od 0,5 ali celo presega 1 (1). Upoštevati je treba, da je indeks izračunan ob uporabi starih enot. Izkazalo se je, da je razločevanje bolnikov z insulinomom od drugih bolnikov s hipoglikemijami slabo. Omenjen indeks izhaja iz predpostavke, da je razmerje gibanja vrednosti glukoze in insulina premočrtno. Raziskave kažejo, da je krivulja izločanja insulina po vzpodbujanju z glukozo sigmoidna (13). Opazovanja bolnikov s kirurško dokazanim insulinomom in zdravih ljudi, kjer so sočasno določali krvni sladkor in insulin v testu stradanja, so pokazala, da izračunavanje razmerja med glukozo in insulinom ni v veliko pomoč v dokazu povišane vrednosti insulina. Prav tako je razločevalna moč indeksov za ločevanje bolnikov z insulinomom in brez njega relativno slaba. Ob opazovanju hipoglikemij, ki niso bile posredovane z insulinom (hipoglikemije, ki niso povezane s tumorji trebušne slinavke, encimska motnja v glukoneogenezi pri odraslih), so ugotovili, da normalno pade koncentracija insulina pod 36 pmol/L (6 U/ml), zato je natančnejše, če uporabimo absolutno vrednost insulina ob vrednostih krvnega sladkorja v hipoglikemičnem območju. Vrednost koncentracije insulina, ki je enaka ali večja kot 36 pmol/L (6 μU/mL), določena z radioimunsko metodo, ob vrednosti krvnega sladkorja pod 2,5 mmol/L, dokazuje presežek insulina in je skladna z insulinomom. Enako velja za vrednost insulina 3 μU/mL določene s pomočjo imunometrične metode. Žal tudi pri tem prihaja do blagega prekrivanja. Nekateri zdravi ljudje lahko imajo vrednosti krvnega sladkorja pod 2,8 mmol/L in redkim bolnikom z insulinomom vrednost krvnega sladkorja ostaja nad 2,8 mmol/L (7).

Pomembno je, da določimo C-peptid na koncu stradanja, ker nam to omogoča razločevanje med povišano ravniyo insulina zaradi

notranjih ali zunanjih vzrokov. To je še posebej pomembno, ker je s prihodom človeških rekombinantnih insulinov odpadla možnost določanja insulinskih protiteles proti živalskim insulinom. Pri vrednosti C-peptida 0,2 nmol/L ni prekrivanja. Vsi bolniki z insulinomom imajo vrednosti, ki so večje od 0,2 nmol/L, zdravi ljudje v hipoglikemiji imajo nižje vrednosti. Enako velja za proinsulin. Bolniki z insulinomom imajo vrednosti 5 pmol/L ali večje.

Keton betahidroksibutirat, ki nastaja v razgradnji maščobnih kislin, je pokazatelj lipolize. Ker ima insulin izrazit protilipolitični oziroma protiketogeni učinek, so vrednosti betahidroksibutirata nižje pri bolnikih z insulinomom kot pri zdravih ljudeh ob hipoglikemiji. Ob koncu testa stradanja imajo bolniki z insulinomom koncentracijo betahidroksibutirata 2,7 mmol/L ali nižje. Insulin prav tako zavira glikogenolizo. Ob zvišani ravni insulina se zadržuje glikogen v jetrih. Glukagon povzroči močno glikogenolizo. Pri bolnikih z insulinomom, ki dobijo 1 mg glukagona intravenozno ob koncu testa, pride do porasta krvnega sladkorja za 1,4 mmol/L ali več v 20. do 30. minuti po dajanju glukagona. Pri zdravih ljudeh ob koncu testa stradanja po 72 urah praktično ni glikogena v jetrih, zato je porast neznaten.

Betahidroksibutirat in test z glukagonom pomagata pri razlagi testa stradanja, ko so vrednosti insulina in C-peptida v mejnem območju. S pomočjo testa stradanja lahko razločujemo med različnimi vzroki hipoglikemij, kar je pomembno pri izključevanju diferencialno diagnostičnih možnosti. Nizek betahidroksibutirat in velik skok krvnega sladkorja po dajanju glukagona govori za hipoglikemijo, povzročeno z insulinom ali dejavnikom, ki deluje podobno insulinu (IGF). Insulin, C-peptid in proinsulin so v visokih koncentracijah v plazmi pri bolnikih z insulinomom in hipoglikemijami, povzročenimi s sulfonilsečnino. Zato je treba določati sulfonilsečnino ob koncu testa. Žal se tu srečujemo s težavami. V obliki pripravkov je več vrst sulfonilsečnin. Možni jih je sicer določati s pomočjo tekočinske kromatografije visoke ločljivosti (HPLC), kar ni standardna metoda. Ob sulfonilsečninah imamo v zadnjem času na tržišču tudi meglitinide, ki imajo enak učinek na izločanje insulina. Pri »ponarejenih« (factitial) hipoglikemijah, kjer si bolnik skri-

voma daje zunaji insulin, najdemo visoke koncentracije insulina in nizke koncentracije C-peptida.

Test stradanja uvrščamo med zaviralne teste, medtem ko poznamo naslednje spodbujalne teste: tolbutamidski test, glukagonski, leucinski in kalcijev test. Z izjemo vzpodbujanja s kalcijem preko arterij ob izbrannem venskem vzorčenju se ostali testi ne uporabljajo. Podaljšane OGTT ne priporočajo, ker ni ne specifičen ne občutljiv za to področje.

Hipoglikemije, ki niso povezane z insulinomom

Bolezni, ki dodobra posnemajo insulinom, so zelo redke. Pri testu stradanja dobimo rezultate, skladne z insulinomom, ker gre prav tako za prekomerno izločanje insulina. Dedno pogojena je družinska stalna hipoglikemija ob zvišanih vrednostih insulina, ki nastopa v avtosomno recesivni in dominantni obliki. Gre za motnjo v kalijevem kanalu, odvisnem od ATP (adenozin trifosfat), zaradi česar je β -celica ves čas depolarizirana in nenadzorovano izloča insulin. Prvotna betacelična hipertrofija ali nesidioblastoza se pojavlja sporadično, običajno pri dojenčkih in malih otrocih. Ločimo razpršeno in omejeno obliko, kjer so prisotni nenormalni Langerhansovi otočki s hipertrofiranimi celicami, ki izločajo insulin. Tretja oblika je neinsulinomska od trebušne slinavke odvisna hipoglikemija, ki jo je opisal Service s sodelavci leta 1999. Ta motnja se pojavlja pri odraslih, gre za hipertrofijo betacelic kot pri nesidioblastozi. Posebnost je pojav hipoglikemij samo v postprandialnem obdobju. Bolniki z insulinomom imajo hipoglikemije na tešče in le zelo redko postprandialno (12). Hipoglikemije, ki so posledica tumorjev, lahko nastajajo na različne načine. Veliki ali obilno razsejani tumorji, številni zasevki v jetrih, primarni karcinom jeter, lahko povzročajo hipoglikemijo zaradi velikega metabolizma svojih celic. Nekateri tumorji izločajo insulinu podoben rastni dejavnik tipa II (IGF-II) ali njegove prekurzorje. Z insulinom pogojene so tudi hipoglikemije, kjer se vpletajo avtoproteleski protitesti proti insulinu ali insulinskim receptorjem. Insulinski avtoimuni sindrom, ki je najpogostejše opisan na Japonskem, se pojavlja kar v 80 % v sklopu drugih avtoimunih bolezni

(avtoimuna hipertireoza ali Gravesova bolezen, revmatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus, vaskulitis in kronični hepatitis). Poliklonalna insulinska protitelesa povzročajo hipoglikemijo, ko se insulin, vezan s protitelesi, v velikih koncentracijah sprosti. Potek bolezni je benignen in običajno spontano izzveni v 4 do 12 mesecih. Povezujejo jo z avtoimunizacijo na zdravila s sulfhidridno skupino (metimazol, penicilaminom, ...) in HDL DR4. Protitelesa na insulinske receptorje se pojavljajo v skrajni insulinski odpornosti tipa B, ki je povezana z akantozis nigrikans in avtoimunimi boleznimi. Hipoglikemija nastopi zaradi spodbujajočega učinka protiteles, vezanih na insulinske receptorje (14). Hipoglikemije, ki niso povzročene z insulinom, imajo nizke koncentracije polipeptidov betacelic (insulin, C-peptid, proinsulin).

Morfološka diagnostika

Po dokazu zvišane ravni insulina zaradi organskega vzroka in sumu na insulinom preidemo v naslednjo stopnjo diagnostike. Zanima nas morfološki dokaz tumorja, njegova lega, razširjenost, morebitno vraščanje v sosednje organe ter možni zasevki. Ker so insulinomi majhni, njihov premer je običajno manjši od 2 cm, jim težko določimo mesto (15). Pogosto šele kirurg pretipa trebušno slinavko in ugotovi tumor.

Prva slikovna metoda, ki jo uporabimo za ugotavljanje lege, je ultrazvok trebuha. Njegova občutljivost je po podatkih iz literature med 70 % in 79 % s stopnjo lažno negativnih rezultatov okoli 25 %. Ta razlika v občutljivosti je posledica različnih pogojev preiskave (debelost, plini v črevesju) in različne izkušnosti preiskovalca (16, 17).

Določitev lege z računalniško tomografijo je izredno spremenljiva, z dostikrat nižjo stopnjo občutljivosti kot ultrazvok trebuha, od 15 % do 77 %. Vzrok so tumorji, manjši od 1 centimetra, ki ne spreminjajo oblike organa, gostota teh tumorjev pa je praktično enaka gostoti okolnega tkiva.

Dinamična kontrastna računalniška tomografija, ki temelji na povečani prekrvavljenosti teh tumorjev, zazna spremembo v zgodnji arterijski fazi. Kljub uporabi tankih »rezin« (3–5 mm) in visoke ločljivosti v predelu dvanajsternikove C-zanke je občutljivost te metode še vedno le 78 %, za tumorje, manj-

še od 2 cm pa še manjša. Uvedba dvojnofazne spiralne RT omogoča hitrejšo zaznavanje zgodnje arterijske faze in arteriovenozne faze. Dosežena občutljivost, do premera tumorja 0,8 cm, naj bi bila okoli 100 %. Vendar je treba poudariti, da je izkušenj in pregledov še relativno malo (18, 19).

Ob uporabi magnetne resonance (MR) insulinomi kažejo hipointenziven vzorec na T1-sliki in hiperintenziven na T2-sliki. Artefakti zaradi gibanja omejujejo uporabo MR v diagnostiki prebavnega trakta. MR nima večjega pomena v diagnostiki insulinomov (20).

Ker so tumorji običajno dobro prekrvljeni, je bila do pred kratkim ena najbolj uporabljanih metod za določanje lege insulinoma izbirna angiografija trebušne slinavke, vendar tudi z njo odkrijemo le 60 % vseh tumorjev. Z uporabo digitalne subtrakcijske angiografije izboljšamo občutljivost do največ 72 % (18). Občutljivost metode raste z večanjem premera tumorja (17).

Modernejša metoda je določanje koncentracije insulina iz venske krvi po vzpodbuditvi izločanja insulina s Ca-glukonatom preko arterij. Občutljivost metode je 90 % do 100 % (21). Zamisel spodbujanja preko arterij in venoznega vzorčenja je prvi uvedel Imamura s sodelavci z uporabo sekretina pri oceni gastrinomov. Metodo je prilagodil Doppman za uporabo kalcija pri odkrivanju insulinomov. Raziskave so pokazale, da visoke zunajcelične koncentracije kalcija povzročijo porast kalcija v celici in takojšno izločanje insulina iz insulinomskih celic ne glede na koncentracijo glukoze. Takšnega odgovora ne dobimo pri normalnih betacelicah. Med omenjeno preiskavo se vbrizga kalcijev glukonat posamezno v vsako izbrano kanulirano arterijo, namreč gastroduodenalno arterijo, zgornjo mezenterično arterijo, splanhnično arterijo in jetrno arterijo. Vzorce venozne krvi jemljemo iz desne jetrne vene pred vbrizganjem v vsako arterijo in nato zaporedoma na 30 sekund do 2. ali 3. minute. Pozitivni rezultat je dvakratni ali večji porast insulina glede na osnovne koncentracije, pomeni funkcionalni insulinom v žilnem povirju izbrane arterije. Dandanes to preiskavo združujemo z arteriografijo, vendar zaradi invazivnosti in visoke cene ni primerna za vsakdanje delo (3, 15, 17, 18).

Nevroendokrine tumorje trebušne slinavke dobro prikaže scintigrafija somatostatinskih receptorjev (16). Ker izraža le približno polovica insulinomov receptorje za somatostatin, negativni izvid ne izključuje insulinoma.

V zadnjem desetletju je na pomenu pridobila diagnostika tumorjev trebušne slinavke z endoskopskim ultrazvokom (EUZ). Občutljivost metode se po različnih avtorjih giblje med 57 % in 92 % (15, 22) in je primerljiva z občutljivostjo bolj invazivnih metod, kot so kirurško odprte trebuha s tipanjem tumorja in ultrazvočna preiskava med operacijo, ki v 95 % pravilno določi mesto tumorja (16). Z uporabo ultrazvočnih sond frekvence 5 do 7,5 MHz dobimo slike trebušne slinavke z veliko ločljivostjo. Insulinomi se običajno prikazujejo kot dobro omejena hipoehogena področja med tkivom trebušne slinavke. Občutljivost je po poročanju Zimmerja in sodelavcev visoka, 93 %, vendar pade na 37 % v predelu repa trebušne slinavke. S pomočjo EUZ-a, je možno določiti velikost tumorja z natančnostjo do 2 milimetra glede na velikost izrezane rašče (23). Metodo je možno dopolniti z EUZ-vodeno tanko igelno punkcijo. Prve izkušnje pridobivajo z endoskopsko retrogradno pankreatografijo (ERP) združeno z intraduktalnim ultrazvokom. V doudenoskop uvedejo preko delovnega kanala ultrazvočno sondo, ki jo vodijo v pankreatične vode. Dovoljevala naj bi odkrivanje tumorjev, manjših od 10 mm. Občutljivosti in specifičnosti te metode še niso ocenili, prav tako ne varnosti (tveganje akutnega pankreatitisa). Kljub relativno dragi opremi je EUZ ekonomičen, ker zelo zmanjša potrebo po drugih predoperacijskih preiskavah. Tako Zimmer in sodelavci priporočajo endoskopsko ultrazvočno preiskavo kot metodo izbire pri biokemičnih spremembah, značilnih za insulinom.

Razlaganje ob našem bolniku

Že ob prvem sprejemu v bolnišnico smo pri bolniku opravili ultrazvočno preiskavo trebuha. Ker ta ni pokazala nenormalnosti, smo se zaradi suma na insulinom odločili še za računalniško tomografijo trebuha in scintigrafsko preiskavo z okteroidom (somatostatinski analog), vendar tumorja nismo potrdili. Ob drugem sprejemu, štiri mesece pozneje, smo preiskave ponovili. Dodatno smo opravili še

endoskopski ultrazvočni pregled. Tokrat smo odkrili 1 cm velik tumor v trupu trebušne slinavke. Majhen premer tumorja je bil najverjetneje vzrok, da rašče nismo odkrili prej. Tudi v literaturi navajajo, da je premer tumorja odločilni dejavnik pri odkrivanju bolezni z EUZ kot tudi z drugimi slikovnimi metodami (16).

Zdravljenje insulinomov

Najbolj primerno zdravljenje insulinomov je kirurško. Benigne insulinome v glavi in telesu trebušne slinavke zdravimo z izluščenjem tumorja, tumorje v repu zdravimo z delno odstranitvijo trebušne slinavke in ohranitvijo vranice (18). Večji del insulinomov je posamičnih in prav zaradi tega je ozdravitev pri teh bolnikih skoraj 100 %. Zdravljenje je težje pri bolnikih z MEN-1, zaradi številnih drobnih tumorjev v trebušni slinavki. Večina se nagiba k nepopolni odstranitvi trebušne slinavke z ohranitvijo vranice, medtem ko drugi zagovarjajo manj agresiven pristop in priporočajo ugotovitev in izluščenje večjih insulinomov. Pri tem je med operacijo težko oceniti ustreznost odstranitve. Pomagamo si lahko z meritvami krvnega sladkorja, opisano je intraoperativno merjenje insulina, ki ga omogoča metoda za hitro določanje insulina. Slednje je še v povojih, prvi podatki govorijo za 100 % specifičnost in 84 % občutljivost pri povišanih osnovnih vrednostih insulina.

Kirurški zapleti so povezani predvsem z odstranitvijo trebušne slinavke. Njihovo pogostnost ocenjujejo na 31,5 % in 30-dnevno pooperacijsko smrtnost na 2 % (18). Dve tretjini zapletov nastopi pri izluščenju tumorja iz predela glave trebušne slinavke. Najpogostejši zapleti so fistule trebušne slinavke, ki nastopajo v 6 do 12 % in imajo smrtnost 10 % do 20 %. Kot zapleti se pojavljajo še psevdociste, vnetje operacijske rane, peritonitis in upočasnjeno praznjenje želodca. Zaradi zapletov, ki lahko nastopajo, je priporočeno čim bolj določiti mesto tumorja pred operacijo. Nekateri avtorji še vedno zagovarjajo mnenje, da natančna določitev mesta tumorja pred operacijo ni potrebna, saj naj bi bilo najboljšše tipanje trebušne slinavke med samo operacijo. Dejansko je v preteklosti s tipanjem trebušne slinavke niso ugotovili tumorjev kar pri 10 do 20 % operiranih bolnikov.

Neuspeh so zmanjšali na 0 do 5 % s pomočjo ultrazvočne preiskave med samo operacijo. Kljub vsemu je predoperacijska določitev mesta tumorja odkrila tumorje, ki so jih sicer spregledali ob operaciji. Z namenom minimalne invazivnosti se tudi v to področje uvaja endoskopska kirurgija, tako laparoskopsko izluščanje tumorja, kot laparoskopska odstranitev trebušne slinavke z možnostjo laparoskopskega ultrazvoka.

Nekirurško zdravljenje omogoča le blažitev simptomov. Priporočajo pogoste, majhne obroke hrane, brez prečiščenih sladkorjev. Pri bolnikih, kjer operacija ni možna ali je neuspešna, lahko uporabimo zaviralce izločanja insulina. Diazoksid deluje na kalijeve kanalčke betacelic in posledično preko preprečitve dviga kalcija v celici zavre izločanje insulina. Zdravilo je učinkovito in varno. Med stranskimi učinki sta najpogostejša zadrževanje vode in hirsutizem. Kot drugo zdravilo prihaja v poštev oktreotid, ki je analog somatostatina in zavira sproščanje neuroendokrinih peptidov. Daje se v podkožje do trikrat dnevno. Daljše delovanje ima njegov analog lanreotide SR. Manj kot polovica insulinomov ima somatostatinske receptorje, zato vsi ne odgovorijo na zdravljenje. Hipoglikemija se lahko celo poglobi pri neodzivnih insulinomih, ker zavira tudi hormone, ki delujejo nasprotno od insulina, kot je glukagon.

Pri malignih insulinomih, ki so običajno večji in zasevajo v področne bezgavke, operacijskem zdravljenju, ki poskuša zmanjšati maso tumorja in odstraniti večje zasevke, lahko dodamo kemoterapijo (6). Izkušenj je malo, ker je ta oblika bolezni na srečo zelo redka. Med različnimi združki kemoterapevtikov se je do sedaj najbolje izkazala dvojica doxorubicin – streptozocin. Napredovanje bolezni je relativno počasno, poprečno preživetje je okoli štiri leta (18).

Naš bolnik se po dveh letih in pol dobro počuti in je brez hipoglikemij. Smatramo, da je ozdravljen.

ZAKLJUČEK

Hipoglikemije, ki niso povezane s sladkorno boleznijo, so redke. Prav tako je zelo redek insulinom, na katerega pa moramo pomisliti ob simptomih in znakih hipoglikemije. Dokažemo ga z laboratorijskimi preiskavami (koncentracije glukoze, insulina, C-peptida, proinsulina), ki potrdijo hipoglikemijo ob povišani ravni insulina. Za potrditev bolezni je najpomembnejši test stradanja. Lego, velikost tumorja in morebitne zasevke prikažemo z različnimi slikovnimi metodami. Kot prva preiskava je priporočen endoskopski ultrazvočni pregled. Če je potreba in seveda možnost, nadaljujemo z invazivnim spodbujanjem izločanja insulina s kalcijevim glukonomat preko arterij, katere občutljivost je kar 90–100 %. Če so izvidi negativni, lahko uporabimo računalniško tomografijo s kontrastom, scintigrafijo z oktreotidom, angiografijo in magnetno resonanco. Če je vsa morfološka diagnostika negativna ali neprepričljiva, nam ostane, ob potrjenem organskem vzroku za zvišano raven insulina in izključenih drugih diferencialno diagnostičnih možnostih, operacijski poseg s tipanjem trebušne slinavke med operacijo in ultrazvočni pregled med operacijo. Ob značilni klinični sliki, pozitivnih laboratorijskih izvidih, natančni določitvi mesta tumorja in znani velikosti insulinoma je zdravljenje vedno kirurško. Pri posamičnem nemalignem insulinomu je bolnik po operaciji običajno ozdravljen. Zato je treba na to bolezen ob značilni klinični sliki pomisliti kljub njeni redkosti.

ZAHVALA

Predstojniku Oddelka za endokrinologijo in diabetologijo SBM dr. Martinu Medvedu se iskreno zahvaljujemo za odobritev in podporo pri predstavitvi bolnika in pripravi članka.

LITERATURA

1. Mrevlje F. Hipoglikemija. In: Kocijančič A, Mrevlje F. *Interna medicina*. 1st ed. Ljubljana: DZS; 1993. pp. 537–42.
2. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwarf BJ. Neuroglycopenic and Other Symptoms in Patients with Insulinomas. *Am J Med* 1999; 106: 307–10.
3. Perry RR, Vink AI. Diagnosis and Managenent of Functioning Islet Cell Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2273–8.
4. Micić DD, Durić DS. Insulinomi. In: Dzuric DS, edt. *Tumori endokrinog sistema*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1989. pp. 682–93.
5. Kaplan LM. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KS, Wilson JD, Martin SB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1998. pp. 589–90.
6. Flier JS. Syndromes of Insulin Resistance and Mutant Insulin. In: De Groot LJ, Besser M, Burger HG, Jameson JL, Loriaux DL, Marshall JC, Odell WD eds. *Endocrinology*. 3th ed. Philadelphia: W. B. Saunders company 1995; pp. 1592–1623.
7. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Eng J Med* 1995; 332: 1144–51.
8. Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, Perriello G, Calderone S, Platanisiotis D, Rambotti A, et al. Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas. *N Eng J Med* 1993; 329 (12): 834–9.
9. Amiel S. Reversal of unawarnes of hypoglycemia. *N Eng J Med* 1993; 329 (12): 876–7.
10. Foster DW, Rubenstein AH. Hypoglycemia. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KS, Wilson JD, Martin SB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1998. pp. 2081–87.
11. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, Doppman JL, Skarulis MC, Gorden P. Forty-Eight-Hour Fast: The Diagnostic Test for Insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (9): 3222–6.
12. Service FJ, Natt N. The prolonged fast. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85 (11): 3973–4.
13. Service FJ, Dale AJ, et al. Insulinoma. Clinical and Diagnostic Features of 60 Consecutive Cases. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 417–29.
14. Virally ML, Guillausseau PJ. Hypoglycemia in adults. *Diabetes Metab* 1999; 25: 477–90.
15. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Endoscopic Ultrasound Is Highly Accurate and Directs Management in Patients With Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (9): 2271–7.
16. Zimmer T, Stolzel U, Bader M, Koppenhagen K, Hamm B, Riecken E-O, Wiedenmann B. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in preoperative localisation of insulinoma and gastrinoma. *Gut* 1996; 39: 562–8.
17. Kuzin NM, Egorov AV, Kondrashin SA, Lotov AN, Kuznetsov NS, Majorova JB. Preoperative and Intraoperative Topographic Diagnosis of Insulinomas. *World J Surg* 1998; 22: 593–8.
18. Tso AWK, Lam KSL. Insulinoma. Current opinion in endocrinology & diabetes 2000; 7: 83–88.
19. Choi J. Imaging in Oncology-Evaluation of Pancreatic Mass. *Cancer Control: JMCC* 1999; 6 (3): 277–82.
20. Hall RS, Hanley JF et al. Endoscopic ultrasound localization of pancreatic insulinoma: Case report and rewiev of localization techniques. *Mil Med* 1998; 12: 853–6.
21. Brändle M, Pfammatter T. Assesment of selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling to localize insulin-secreting tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 357–362.
22. Zimmer T, Scherubl H, Faiss S, Stolzel U, Riecken E-O. Endoscopic Ultrasonography of Neuroendocrine Tumours. *Digestion* 2000; 62 (Suppl 1): 45–50.
23. Rosch T, Lightdale CJ, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992; 326: 1721–6.

Prispelo 26. 3. 2002