

Hypoglykémia pri non-B-bunkových nádoroch

Peter Galajda, Marián Mokáň

I. interná klinika Jesseniovej LF UK a UNM, Martin

Abstrakt

Non-B-bunkové nádory sú vzácnou príčinou hypoglykémie. Ide väčšinou o veľké a pomaly rastúce mezenchýmové alebo epitelové nádory produkujúce nadmerné množstvá inzulínu podobného rastového faktoru IGF2 (tzv. IGF2-ómy). Pri non-B-bunkových nádoroch býva prítomná hypoglykémia nalačno spojená so zvýšenými hladinami celkového a voľného IGF2, ako aj tzv. „big“ formy IGF2. Dôsledkom supresie bývajú znížené hladiny inzulínu, rastového hormónu a IGF1 a typicky sa zvyšuje pomer IGF2/IGF1. Zvýšené hladiny IGF2 zapríčínajú hypoglykémiu, ktorú v prípade veľmi veľkých nádorov potencie aj zvýšená utilizácia glukózy v nádore. Po úspešnej liečbe primárneho non-B-bunkového nádoru dochádza k vymiznutiu hypoglykémie.

Kľúčové slová: hypoglykémia – IGF2 – inzulínu podobný rastový faktor 2 – non-B-bunkové nádory

Hypoglycaemia in non-beta-cells tumours

Abstract

Non-beta-cells tumours are rare cause of hypoglycaemia. There are usually characterized such mesenchymal or epithelial tumours with huge size, slow growth and increased production of insulin like growth factor IGF2 (IGF2-oma). In non-beta-cells tumours there is present fasting hypoglycaemia associated with increased levels of total and free IGF2 as well as big IGF2 form. Due to suppression effect there are decreased levels of insulin, growth hormone and IGF1 and ratio IGF2/IGF1 is typically increased. Hypoglycaemia is caused by increased IGF2 levels and in the case of very huge tumours also by increased glucose utilization in tumour tissue. Attacks of hypoglycaemia may be diminished after successful treatment of primary non-beta-cells tumour.

Key words: hypoglycaemia – IGF2 – insulin like growth factor 2 – non-beta-cells tumours

Úvod

Hypoglykémia, ktorá je zapríčinená non-B-bunkovými tumormi, tzv. neostrovčekomými tumormi (non-islet cell tumor hypoglycemia – NICTH), je vzácná. Jej incidencia nie je známa, ale vyskytuje sa menej často ako endogénny hyperinzulinizmus dôsledkom inzulínómu. Pri zhodnotení 40 822 pacientov hospitalizovaných na I. internej klinike v Martine v priebehu 12 rokov sa potvrdil 0,5% výskyt nediabetickej hypoglykémie, z ktorých u 38 % bol prítomný nádor ako možná príčina hypoglykémie. Z nádorov spojených s hypoglykémiou bol najčastejší inzulínóm (37,8 %) a generalizovaný karcinóm (27,8 %), najčastejšie gastrointestinálneho traktu s metastázami do pečene. Prípady hodnotené ako NICTH boli iba ojedinelé a zahŕňali pacientku s fibrómom pleury a prípad karcinoidu spojeného s hypoglykémiou.

Etiopatogenéza hypoglykémie pri non-B-bunkových nádoroch

Najčastejšou príčinou hypoglykémie pri non-B-bunkových neostrovčekomých tumoroch je nadprodukcia

inzulínu podobného faktora-2 (IGF2), preto sa tento typ nádoru nazýva aj ako **IGF2-óm**. Menej často tumor ako ektopické sekrečné produkty produkuje aj IGF1 a raritne (okrem nádorov z B-buniek pankreasu, inzulínómu) aj inzulín s následným hyperinzulinizmom. Pri veľmi veľkých nádoroch môže ísť aj o zvýšenú utilizáciu glukózy v tumoróznej mase. Inými zriedkavými prípadmi môžu byť autoprotilátky proti inzulínovému receptoru, resp. inzulínu, niečo častejšie metastatická deštrukcia pečene a malígna kachexia dôsledkom nadprodukcie zápalových cytokínov, ako napr. faktora nekrotizujúceho nádory (TNF) [1,2].

Inzulínu podobné rastové faktory (IGF2, IGF1)

Hypoglykémia u pacientov s NICT sa dáva hlavne do súvislosti s nadprodukciou molekúl IGF2-tumorom, buď vo forme kompletnej molekuly IGF2, alebo nekompletne upravenej formy nazvanej **big** IGF2, ale môže byť zriedkavejšie zapríčinená aj nadprodukciou IGF1 ako ektopických sekrečných produktov. Non-B-bunkové tumory spojené s hypoglykémiou sú prevažne

veľké mezenchýmové alebo epitelové tumory, ktoré vylučujú nadmerné množstvá pro-IGF2. Táto forma IGF2 sa nedostatočne viaže k jej väzbovým proteínom, a teda môže voľne prechádzať do tkanivových priestorov. Celková hladina IGF2 môže byť normálna, avšak pomer IGF2 ku IGF1 môže byť zvýšený v dôsledku potlačenej sekrécie rastového hormónu (GH), a tým výsledných nízkych hladín IGF1. Endogénna sekrécia inzulínu je potlačená primerane vo vzťahu k non-B-bunkovým tumorom navodenej hypoglykémie.

IGF2 je peptidový hormón s molekulovou hmotnosťou 7,5 kD. Fyziologicky je produkovaný najmä v pečeni. Gén pre IGF2 sa nachádza na chromozóme 11p15.3, blízko génu pre inzulín. Syntetizovaný je ako prepro-IGF2, ktorý obsahuje 5 domén A-E a signálny peptid s 24 reziduami. Posttranslačnými úpravami dochádza po odštiepení signálneho peptidu k vzniku proIGF2 a odštiepením E-domény pomocou enzýmu nazvaného prohormón konvertáza 4 (PC4) k vzniku zrelého IGF2. Časť IGF2 sa uvoľňuje s úplne alebo čiastočne zachovanou E-doménou, tvorí molekuly s vyššou molekulovou hmotnosťou (10–18 kD), a preto sa nazýva veľký (big) IGF2. Táto forma tvorí za normálnych okolností 10–20 % cirkulujúceho IGF2. Nádory ho tvoria vo zvýšenej miere, pričom big IGF2 tvorí 60 %, kým zrelý IGF2 zvyšných 40 % cirkulujúceho IGF2.

Produkcia IGF2 má v porovnaní s IGF1 vyšší stupeň heritability (66 % vs 38 %) a je výrazne modulovaná epigenetickými mechanizmami. Epigenetickým imprintingom materskej alely formou metylácie tzv. diferencovane metylovaného regiónu (DMR) génu pre IGF2 sa zabraňuje jeho excesívnej expresii. Strata epigenetického imprintingu (loss of imprinting – LOI) je charakteristickým prejavom nádorovej produkcie IGF2.

IGF2 má rastový – proliferatívny a antiapoptotický účinok na bunky a slabšie vykazuje aj metabolický účinok podobný inzulínu. Po jeho tvorbe v nádorových bunkách pôsobí stimulačne na ich rast autokrinným, resp. parakrinným pôsobením. Nadprodukcia IGF2 nádorom a jeho zvýšená hladina pri rôznych nádoroch, napr. karcinóme kolorekta, prsníka, prostaty, pľúc, sa spája so zlou prognózou.

IGF2 sa spolu s IGF1 a inzulínom viažu na niekoľko (6 známych typov) receptorov. Proliferatívny účinok IGF2 je sprostredkovaný väzbou najmä na receptor pre IGF typu 1, v menšej miere aj na inzulínový receptor typu A (35–45 % účinku inzulínu), kým metabolický účinok inzulínu je sprostredkovaný väzbou na inzulínový receptor typu B, ku ktorému má IGF2 iba nízku afinitu (iba 5 % účinku inzulínu). V nádore sa vytvárajú aj hybridné receptory vo forme heterodimérov receptora pre IGF1 a inzulín typu A alebo B, ku ktorému majú IGF1 a IGF2 vyššiu afinitu ako inzulín. Väzba IGF2, rovnako ako IGF1 a inzulínu, na receptor pre IGF1 sa spája so signálnou metabolickou kaskádou, ktorá zahŕňa signálne molekuly IRS (inzulínový receptorový substrát) – PI3K (fosfatidylinozitol-3-kináza) – PKB/AKT (proteín kináza B) s následnou translokáciou glukózového transportéra GLUT4 a signálnou proliferácnou kaskádou s aktiváciou rôznych vnútrobunkových signálnych proteínov, ako sú napr. adapto-

rové molekuly Shc a Grb2 (growth factor receptor bound protein 2), kinázy ERK1, ERK2 a MAPK1, MAPK2 (mitogénmi aktivované kinázy 1, 2), s ktorými sa spája aktivácia induktorov proliferácie – napr. mTOR (mammalian target of rapamycin) a inaktivácia induktorov apoptózy, napr. BAD (bcl-2 antagonist of cell death). Okrem toho je známy receptor pre IGF2 viažuci aj manózu-6-fosfát, ktorý sa však spája s endocytózou ligand/receptorového komplexu a lyzozomálnou degradáciou IGF2.

IGF1 a IGF2 sú štruktúrou podobné proinzulínu a majú za následok väčšiu biologickú aktivitu, ktorá sa v staršej literatúre uvádzala ako nesupresibilná aktivita podobná inzulínu (non-suppressible insulin-like activity – NSILA). Cirkulujú takmer úplne (> 90 %) naviazané na špecifické proteíny viažuce IGF (IGFBP) na rozdiel od inzulínu, ktorý cirkuluje vo voľnej forme. IGF2 sa viaže na IGFBP3 v 20–30 % ako dimér a v 70–80 % ako trimér s ďalším proteínom ALS (acid-labile subunit). V trimerickej forme, ktorej formácia závisí od GH stimulujúcom tvorbu IGFBP3 a ALS v pečeni, nie je biologicky aktívny, neprechádza kapilármi a cirkuluje v plazme, kým sa neuvolní z komplexu dôsledkom proteolýzy a fosforylácie IGFBP3. V dimerickej forme sa môže dostať extravaskulárne a pravdepodobne slúži ako pericelulárny depot IGF2. Iba malé množstvo (menej ako 1 %) IGF2 cirkuluje v plazme vo voľnej, biologicky aktívnej forme s biologickým polčasom 10–12 minút, kým väzba na IGFBP3 predlžuje jeho polčas na 12–16 hod. Pri nádoroch sa, okrem zvýšenia celkového IGF2, 20-násobne zvyšuje aj hladina voľného IGF2.

Nádorom produkovaný IGF2, vrátane jeho formy big IGF2 spôsobuje hypoglykémiu nalačno, podobne ako nadprodukcia inzulínu B-bunkovými nádormi pankreasu. S hypoglykémiou súvisí forma big IGF2, ktorá obsahuje 21 reziduí na E-doméne (IGF2E 68–88), ktorá nie je glykozylovaná, a preto horšie vytvára ternárne komplexy dôsledkom zníženej afinity ku ALS. Hypoglykemický účinok IGF2 je vyvolaný jeho väzbou na receptor. IGF2 stimuluje vychytávanie glukózy v kostrovom svalе, kým vychytávanie glukózy v nádorovej mase sa iba v malej miere podieľa na hypoglykémii. Zároveň sú pri nadprodukcii IGF 2 znížené hladiny kontraregulačných hormónov – glukagónu a rastového hormónu [1,2,5–7].

Hyperinzulinizmus

Hypoglykémia pri NICT na rozdiel od inzulínomu väčšinou nie je zapríčinená inzulínom a iba vzácné je príčinou hypoglykémie pri nádoroch aj hyperinzulinizmus, ktorý sa zistil pri niekoľkých prípadoch karcinoidných tumorov (pečene, pankreasu a ovárií), fibrosarkómoch a cervikálnych karcinómoch. V prípade pacientky s malobunkovým karcinómom cervixu sa dokázala produkcia inzulínu v nádore a v krvi zvýšená hladina inzulínu, C-peptidu a proinzulínu, kým hladina IGF1 a IGF2 bola nízka. Niekoľko málo prípadov ektoptickej produkcie inzulínu tvoria pravdepodobne metastatické APUDómy pankreatického pôvodu, resp. ide o inzulínotropné substancie. Hyperinzulinémia sa napríklad opakovane de-

monštrovala u pacienta s malígnym neurofibrosarkómom (schwannómom), komplikovaným ťažkou hypoglykémiou s nedostatočnou sekrečnou odozvou glukagónu. Pri malígnom feochromocytóme bol opísaný typ reaktívnej hypoglykémie, ako aj hypoglykémie nalačno, a niektorých pacientov s feochromocytómom sa zaznamenala vysoká koncentrácia inzulínu. Takisto je známe spojenie veľkých mezenchýmových tumorov spôsobujúcich hypoglykémiu u pacientov s inzulínómami s nadprodukciou inzulínu [1,2,8–11].

Zvýšená utilizácia glukózy nádorom

Kvôli nadmernej veľkosti mnohých NICT spojených s hypoglykémiou sa predpokladalo, že tumor sám môže byť schopný vysokej utilizácie glukózy, čo by mohlo byť dôležitým faktorom v patogenéze hypoglykémie. V prípade pacienta s mezoteliómom a hypoglykémiou sa zistilo, že nádorové tkanivo vychytávalo 27,6 μ mol glukózy na gram tkaniva za hodinu in vitro a celý tumor mohol vychytávať 276 g glukózy za deň. V prípade neprítomnosti inej reštrikcie glukoneogenézy by uvedené zvýšenie utilizácie glukózy nádorom mohlo byť dôležitým faktorom pri vyvolaní hypoglykémie. V experimentálnych prácach in vitro sa zistila vzájomná súvislosť NICTH so zvýšenou expresiou glukózového transportného génu, ktorá bola dostatočná na vysvetlenie zvýšeného vychytávania glukózy transformovanými nádorovými bunkami. U choreho s malígnym metastazujúcim feochromocytómom sa potvrdila závažná a fatálna hypoglykémia, ktorá nereagovala na liečbu infúziami vysokokoncentrovanej glukózy, glukagónom a glukokortikoidmi. Vyšetrenie vychytávania glukózy pomocou pozitronovej emisnej tomografie (PET) s použitím ^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-glukózy potvrdilo vychytávanie glukózy preferenčne v nádorovej mase skôr ako dôsledkom nadprodukcie IGF2 [1,2,12,13].

Protilátky proti inzulínovému receptoru a inzulínu (autoimunitná hypoglykémia)

Zriedkavou príčinou hypoglykémie pri nádoroch môže byť tvorba autoprotílátok proti inzulínovému receptoru. V dvoch prípadoch Hodgkinovej choroby sa uvádzala existencia stimulačných protílátok proti inzulínovému receptoru – podobne ako pri iných neoplazmách. V prípade stimulačných protílátok proti inzulínovému receptoru majú pacienti disproporčne vysokú hladinu inzulínu a nízku hladinu C-peptidu. Vzácné sa pri niektorých hematologických malignitách (monoklonálne gamapatie, myelóm) vyskytujú protílátky proti inzulínu, ktoré vytvárajú komplex s inzulínom s následným zvýšením hladiny inzulínu a C-peptidu, pričom sa inzulín z komplexov uvoľňuje a zapríčiňuje hypoglykémiu. Existuje tiež spojenie medzi myelómom a hypoglykémiou dôsledkom tvorby big IGF2 [1,2,14,15].

Úloha malnutrície a zápalových cytokínov

Kachexia, ktorá bežne sprevádza predovšetkým generalizované nádorové ochorenia, môže značne zreduko-

vať prísun glukoneogénnych substrátov počas hladovania zo svalstva a iných periférnych tkanív do pečene. Za týchto podmienok by už minimálne množstvo utilizácie glukózy tumorom bolo dostatočné a schopné vyvolať hypoglykémiu. Hypoglykémia sa môže objaviť aj v rámci terminálneho/agonálneho štádia pacienta s metastázami. V minulosti sa prisudzovala metastatickej deštrukcii pečene, no výskumami sa dokázalo jej sprostredkovanie cestou rôznych zápalových cytokínov, vrátane tumor nekrotizujúceho faktora (TNF α) a interleukínu 1 a 6. Tieto látky môžu zapríčiniť aj hypoglykémiu pri septikémii. Experimentálne sa potvrdilo, že zápalové cytokíny vylučované tumormi alebo makrofágmi aktivovanými tumormi môžu ovplyvňovať metabolizmus glukózy. TNF α podaný v rekombinantnej forme pacientom s rakovinou o 10 % zvyšuje izotopicky determinovaný celotelový metabolizmus glukózy, pričom in vitro zvyšuje počet inzulínových receptorov na povrchu buniek ľudskej leukemickej skupiny K562 a zvyšuje rýchlosť transportu glukózy do fibroblastov, myocytov, preadipocytov a adipocytov [1,2,16,17].

Patológia non-B-bunkových nádorov spojených s hypoglykémiou

Pri NICTH najčastejšie ide o solídne nádory epitelového alebo mezenchýmového pôvodu [6,7,18].

Epitelové nádory tvoria 45 % prípadov, najčastejšie ide o hepatocelulárny karcinóm (20 %), karcinómy gastrointestinálneho traktu – kolorektálny, žalúdku, pažeráku (7 %) a non-B-bunkové karcinómy pankreasu (4 %), endokrinné nádory, ako adrenokortikálny karcinóm (5 %) a neuroendokrinné tumory – karcinoid, medulárny karcinóm štítnej žľazy (2 %), bronchogénny karcinóm (3 %), karcinómy prsníka a ovária (1 %), ojedinele aj cervixu a endometria uteru, dysgerminóm ovária, karcinóm prostaty, seminóm, sarkomatózny teratóm, Wilmsov tumor obličky, karcinóm močového mechúra a melanóm.

Mezenchýmové nádory tvoria 42 % prípadov, najčastejšie ide o fibrómy a fibrosarkómy (23 %), mezotelióm (8 %), hemangiopericytóm, hemangioendotelióm a hemangiosarkóm (7 %) a ojedinele iné fibrómy a sarkómy ako lymfosarkóm, rhabdomyosarkóm, leiomyosarkóm, liposarkóm, neurofibróm a neurofibrosarkóm, histiocytóm, neuroblastóm, mezoblastický nefróm, neurilemóm, meningióm a sarkóm z retikulárnych buniek. Hematologické nádory (malígne lymfómy, leukémie a myelóm) tvoria asi 1 % prípadov.

Klinický obraz nádorovej hypoglykémie

Hypoglykémia pri NICT sa typicky objavuje nalačno a podobne ako pri inzulínóme prevládajú neuroglykopenické príznaky (kvantitatívne a kvalitatívne poruchy vedomia, náhle sa objavujúce poruchy správania, fokálne neurologické príznaky podobné náhlejšiemu mozgovému príhode). Varovné adrenergné príznaky často chýbajú alebo sú menej vyjadrené dôsledkom

opakovaných hypoglykémii a vzniku fenoménu neuvedenia si hypoglykémie.

Hypoglykémia pri NICT býva zvyčajne epizodická, vyprovokovaná hladovaním, zriedka reaktívna po jedení, s výnimkou hypoglykémie pri feochromocytóme. Ide o postupnú stratu kognitívnej funkcie, spojenú so zníženou motorickou aktivitou, letargiou, nástupom somnolencie a postupným vývojom stuporu a kómy. Biochemicky sa nádorom vyvolaná hypoglykémia spája s hypoketonémiou ($< 300 \text{ mol/l}$), na rozdiel od väčšiny iných typov spontánnej hypoglykémie. Postihnutí sú väčšinou starší jedinci so všeobecne pokročilým procesom neoplazmy, i keď niekoľko prípadov sa vyskytlo aj u detí. Neuroglykopenické symptómy pri hypoglykémii u pacientov s NICT sú podobné ako u pacientov s tumormi pankreatických ostrovčekov. Prejavy otupenosti, zmätenosti a zmeny správania sa objavujú v postabsorpčnom stave a môžu sa vyskytovať ešte pred rozpoznávaním nádoru.

Hypoglykémia je spravidla hlboká a môže sa zlepšiť po chirurgickom odstránení tumoru (aspoň časovo). Niekedy sa prekvapujúco hypoglykémia nezistí napriek znovuobjaveniu a rastu tumoru. U pacientov s hypoglykémiou a NICT je anamnéza podobná ako u jedincov s inzulínómami. Na rozdiel od inzulínómov je pri NICT a objavení sa hypoglykémie diagnóza už často stanovená.

Hypoglykémia pri NICT nie je vždy indikátorom veľkosti a invazívnosti tumoru, t. j. pri fibrómoch a fibrosarkómoch. Väčšinou ide o nádory s hmotnosťou väčšou ako 0,5 kg, najčastejšie medzi 2–4 kg. Väčšina z nich sa nachádza v hrudníku alebo v retroperitoneálnom priestore a sú často klinicky nemé. Z nádorov produkujúcich IGF2 sa asi polovica prejavuje hypoglykémiou, a to z dôvodu závislosti symptómov od tumorózneho masu. Z hľadiska vzniku hypoglykémie prevládajú veľké nádory (v priemere okolo 3 kg, najväčší opísaný nádor mal viac ako 20 kg) v oblasti hrudníka (30 %), retroperitonea a pánve (65 %), ktoré produkujú dostatočné množstvo IGF2, kým nádory v oblasti končatín sa diagnostikujú skôr než sa vyvinie tumorózna masa dostatočná na vyvolanie príznakov.

Okrem paraneoplastickej hypoglykémie pri týchto nádoroch sú prítomné príznaky dôsledkom veľkej tumorózneho masu, ako napr. bolesť a hmotnostný úbytok. Dôsledkom účinku IGF2 podobného rastového hormónu môžu byť prítomné aj akromegaloidné črty na tvári a koži, ako rhinophyma a seborhoická keratóza [1,2,19].

Diagnostika hypoglykémie pri non-B-bunkových nádoroch

Diagnosticky je pri NICTH typická hypoglykémia nalačno, ktorú v prípade hematologických malignít (leukémie) treba odlíšiť od pseudohypoglykémie dôsledkom excesívnej konzumpcie glukózy krvinkami v skúmavke. K vyvolaniu hypoglykémie, podobne ako pri inzulínóme, možno použiť 72-hodinový hladový test,

keď u väčšiny pacientov sa hypoglykémia manifestuje do 24–36 hodín hladovania.

Hladiny inzulínu, C-peptidu a proinzulínu, ako aj beta-hydroxybutyrátu a voľných mastných kyselín (VMK), bývajú pri NICTH znížené, dôsledkom supresívneho účinku IGF2 na sekréciu inzulínu v B-bunkách pankreasu. Dôsledkom inhibičného účinku na os GH/IGF1 aj plazmatické hladiny GH, IGF1 a IGFBP3 sú znížené. Sérová koncentrácia IGF1 u pacientov s NICT spojených s hypoglykémiou je nízka a porovnateľná s koncentraciami pozorovanými u pacientov s hypopituitarizmom. Keďže je známe, že pokles sérového IGF1 je zvlášť senzitivným indexom malnutrície, nízke hladiny IGF1 môžu byť dobrým markerom zhubnosti a progresie rozsiahleho tumoru.

Pre diagnózu NICTH je typické zvýšenie hladiny IGF2 (vyšetrenie komerčným kitom však nie je v našich laboratóriách bežne dostupné, norma: 520–870 ng/ml, hladina nezávisí od pohlavia a iba mierne sa zvyšuje vekom). Asi u 70 % prípadov NICTH môže byť hladina IGF2 normálna, ale molárny pomer IGF2/IGF1 sa zvyšuje z 3 : 1 za normálnych okolností na 10 : 1 pri NICTH. Zvýšený pomer IGF2/IGF1 býva aj pri vzácnejších prípadoch hypoglykémie pri sepe a ťažkej kachexii, ale v tomto prípade sú aj hladiny IGF2 v oblasti subnormy. Vo výskumných laboratóriách sa dá stanoviť aj hladina prvých 21 reziduí E-domény (E1–21) pro-IGF2, ktorej zvýšenie je špecifické pre NICTH, ale kit nie je t. č. vo svete komerčne dostupný.

Pre hypoglykémii pri NICT sú charakteristické aj nízke hladiny glukagónu (bez odozvy na glukagonotropné stimuly). Glukagónový test sa používa na rozlíšenie medzi inzulínom sprostredkovanou a inzulínu podobnými faktormi sprostredkovanou hypoglykémiou a hypoglykémiou spôsobenou zlyhaním pečene. Po celonočnom hladovaní prvé 2 typy hypoglykémie, teda inzulínóm a inzulínovými rastovými faktormi sprostredkovaná hypoglykémia, odpovedajú vzostupom sérovej hladiny glykémie, čo je výsledkom zvýšenej produkcie glukózy pečeňou a poukazuje na adekvátne zásoby pečeneového glykogénu. Pri hypoglykémii spôsobenej zlyhaním pečene nenastáva vzostup sérovej koncentrácie glukózy, čo poukazuje na nedostatočné zásoby glykogénu alebo neschopnosť ich uvoľňovať.

Na lokalizáciu nádoru, okrem zobrazovacích vyšetrovacích metód štandardne používaných pri diagnostike nádorových ochorení (ultrasonografia, výpočtová tomografia, zobrazenie nukleárnou magnetickou rezonanciou, pozitronová emisná tomografia a pod), možno využiť ^{111}In -oktreotidové zobrazenie, pretože niektoré tumory obsahujú somatostatínové receptory [2,6,7,20].

Liečba nádorovej hypoglykémie

Prvoradá je odstránenie nádoru alebo aspoň jeho väčšej časti chirurgickou liečbou, resp. paliatívnou rádioterapiou alebo chemoterapiou, čo často redukuje alebo normalizuje hypoglykémii. V prípadoch, keď sa nádor odstráni chirurgicky alebo je úspešná liečba

ožarováním či chemoterapiou, nastáva aj zlepšenie metabolizmu sacharidov. Stúpajú hladiny IGF1 a inzulínu, klesá IGF2, ako aj pomer IGF2 : IGF1 a upravujú sa iné hormonálne zmeny.

Liečba hypoglykémie pri NICT je vo všeobecnosti symptomatická s podávaním glukózy na udržanie plazmatickej koncentrácie glukózy v krátkodobjšom horizonte. Krátkodobý účinok má aj podávanie glukagónu, ktorý stimuluje hepatálnu glykogenolýzu, a liečba diazoxidom/chlórthiazidom, ktorý inhibuje uvoľnenie inzulínu z B-buniek pankreasu a redukuje hypoglykémiu pri NICT.

Z dlhodobjšieho hľadiska je v prevencii hypoglykémie najúčinnjším podávanie kortikosteroidov, ktoré okrem iného stimuluje glukoneogenézu v pečeni, inhibujú vychytávanie glukózy v kostrovom svali a snáď antagonizujú suspektne humorálne faktory. S liečbou kortikoidmi sa spája aj zníženie produkcie big formy IGF2.

V liečbe hypoglykémie sa používa aj humánný rastový hormón (hGH), ktorý stimuluje glukoneogenézu a glykogenolýzu, ako aj produkciu IGFBP3 a ALS, viažucich IGF2, a znižuje tým výskyt hypoglykémii u chorých s NICT. V literatúre sa uvádza liečebný úspech pri intraabdominálnom hemangiopericytome kombináciou prednizónu a rastového hormónu s oslabením hypoglykemického syndrómu bez vedľajších účinkov, čo je ekonomicky efektívna paliatívna liečba.

Somatostatínové analógy (oktreotid) nie sú efektívne v ovplyvnení hypoglykémie pri NICT, hoci tieto nádory obsahujú receptory pre somatostatín. Bol však opísaný prípad poklesu big formy IGF2 po podávaní somatostatínu u choreho s intraabdominálnym hemangiopericytómom.

V súčasnosti sa úspešne vyskúšala aj liečba gastrointestinálnych stromálnych nádorov inhibítorom tyrozínovej kinázy imatinibom a Ewingovho sarkómu antagonistom receptora pre IGF (IGF1R) označeného R1507.

Pri výskyte inzulínových protilátok môže byť úspešná antiinfламачná a imunosupresívna liečba, ako aj špecifická cytostatická terapia [1,2,21–24].

Záver

Záverom možno zhrnúť nasledovnú charakteristiku non-B-bunkových nádorov vo vzťahu k hypoglykémii:

- zriedkavý výskyt
- mezodermálny, epitelový alebo hematopoetický pôvod
- veľké rozmery, pomalý rast
- benígnosť i malignita
- hypoglykémia nalačno
- príčiny hypoglykémie vyvolanej nádorom:
 - zvýšená sekrécia IGF2 a big IGF2, ojedinele IGF1 a inzulínu
 - zvýšená spotreba glukózy tumorom alebo
 - zlyhanie regulačných mechanizmov na udržanie homeostázy glukózy
- charakteristické metabolické znaky hypoglykémie:

- blokovanie produkcie glukózy pečenu cestou inhibície glykogenolýzy a glukoneogenézy,
- blokovanie lipolýzy v tukovom tkanive s nízkymi hladinami VMK
- zvýšená spotreba glukózy:
 - nádorovým tkanivom (v menšom rozsahu)
 - periférnym svalstvom
- nízke alebo nemerateľné hladiny inzulínémie
- nízka koncentrácia rastového hormónu a IGF1 (zvýšené hladiny IGF2)
- vymiznutie big IGF2-produktov po úspešnom odstránení nádoru

Literatúra

1. Mokáň M. Hypoglykémia. Vydavateľstvo P+M: Turany-Martin, 2005. ISBN: 8096874268.
2. Mokáň M, Galajda P. Hypoglykémia pri vybraných vnútorných chorobách. Quick Print: Martin 2011. ISBN 978–80–970660–6–2.
3. Samoš M, Kalinová S, Galajda P et al. Hypoglykémia u hospitalizovaných pacientov bez diabetes mellitus. Diabetes a obezita 2012; 12(23): 53–58.
4. Ságová I, Klimentová A, Prídavková D et al. Paraneoplastická hyperglykémia – popis prípadu a prehľad problematiky. Vnitr Lek 2013; 59(5): 402–406.
5. Daughaday WH. Hypoglycemia due to paraneoplastic secretion of insulin-like growth factor-I. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(5): 1616.
6. Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, et al. Tumors, IGF-2 and hypoglycemia: Insight from clinic, the laboratory and the historical archive. Endocrin Rew 2013; 34(6):798–826.
7. Livingstone C. IGF2 and cancer. Endocrine Related Cancer 2013; 20(6): R321–39. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1530/ERC-13-0231>.
8. Hiramatsu K, Takahashi K, Kanemoto N et al. A case of pheochromocytoma with transient hyperinsulinemia and reactive hypoglycemia. Jpn J Med 1987; 26(1): 88–90.
9. Furrer J, Hättenschwiler A, Komminoth P et al. Carcinoid syndrome, acromegaly, and hypoglycemia due to an insulin-secreting neuroendocrine tumor of the liver. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(5): 2227–2230.
10. Morken NH, Majak B, Kahn JA. Insulin producing primary ovarian carcinoid tumor. Acta Obstet Gynecol Scand 2007; 86(4): 500–501.
11. Hinchliffe E, Allcock RL, Mansoor W et al. A patient with a metastatic gastroenteropancreatic endocrine carcinoma causing hyperinsulinaemic hypoglycaemia and the carcinoid syndrome. Ann Clin Biochem 2011; 48(6): 579–583.
12. Eastman RC, Carson RE, Orloff D et al. Glucose utilization in a patient with hepatoma and hypoglycaemia. J Clin Invest 1992; 89(6): 1958–1963.
13. Habra MA, Núñez R, Chuang H et al. Fatal hypoglycemia in malignant pheochromocytoma: direct glucose consumption as suggested by (18)F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging. Endocrine. 2010; 37(1): 209–212.
14. Braund WJ, Naylor BA, Williamson DH et al. Autoimmunity to insulin receptor and hypoglycaemia in patients with Hodgkin's disease. Lancet 1987; 237(8527): 237–240.
15. Arnqvist HJ, Halban PA, Mathiesen UL et al. Hypoglycaemia caused by atypical insulin antibodies in a patient with benign monoclonal gammopathy. J Intern Med 1993; 234(4): 421–427.
16. Flier JS, Usher P, Moller DE et al. Induction of the glucose transport system by tumor necrosis factor/cachectin: Implications for the hypoglycemia of sepsis and tumors. Clin Res 1987; 35: A512.
17. Mahony SM, Tisdale MJ. Metabolic effects of tumour necrosis factor alpha in NMRI mice. Br J Cancer 1990; 61(4): 514–519.
18. De Groot JWB, Rikhs B, Doorn J et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. Endocrine-Related Cancer 2007; 14(4): 979–993.

19. Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y et al. Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. *Growth Horm IGF Res* 2006; 16(4): 211–216.
20. Perros P, Simpson J, Innes JA et al. Non-islet cell tumour-associated hypoglycaemia: 111inotretotide imaging and efficacy of octreotide, growth hormone and glucocorticosteroids. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996; 44(6): 727–731.
21. Gullo D, Sciacca L, Parrinello G et al. Treatment of hemangiopericytoma-induced hypoglycemia with growth hormone and corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(5): 1758–1759.
22. Silveira LFG, Bouloux PMG, MacColl GS et al. Growth hormone therapy for non-islet cell tumor hypoglycemia. *Am J Med* 2002; 113(3): 255–257.
23. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364(0440): 1127–1134.

24. Leong S, Gore I, Benjamin R et al. A phase I study of R1507, a human monoclonal antibody IGF-1R antagonist given weekly in patients with advanced solid tumor. *AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics* 2007; A78.

prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.

✉ galajda@lefa.sk

prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin

I. interná klinika, JLF UK a UNM, Martin

www.unm.sk

Doručené do redakcie 15. 11. 2013

Prijaté do tlače po recenzii 10. 1. 2014