

PROTOCOL INSULINOOM (m.i.v. 06-03-1995)

Protocol functiekamer endocrinologie F5, sein: 81 59776

Inleiding

Hypoglycaemie kent veel verschillende oorzaken (tabel 1; Marks en Teale, 1993). Een aantal oorzaken zullen vastgesteld kunnen worden op grond van anamnese en lichamelijk onderzoek. Indien er geen duidelijke aanwijzingen gevonden worden voor een andere oorzaak kan een insulinoom overwogen worden. Gezien het feit dat de symptomen van hypoglycaemie variabel en aspecifiek zijn, is het essentieel om de trias van Whipple (Whipple, 1938) als uitgangspunt te nemen. Derhalve is het noodzakelijk om (1) een hypoglycaemie vast te stellen tijdens (2) het optreden van symptomen, en (3) afname of verdwijnen van de symptomen vast te stellen na adequate behandeling. Deze trias moet worden aangetoond bij elke patiënt voordat hypoglycaemie beschouwd kan worden als de oorzaak van de klachten. Overigens wordt in dit protocol uitgegaan van glucose concentraties in plasma; deze waarden liggen 0.3-0.5 mmol/l hoger dan glucose concentraties in vol bloed.

Table 1. Causes of 'spontaneous' hypoglycaemia in adults.

<p><i>Pancreatic causes</i></p> <ul style="list-style-type: none">Insulinoma: benign, malignant, multiple and microadenomatosisInsular hyperplasia; nesidioblastosis or functional hyperinsulinismPluriglandular syndromePancreatitis
<p><i>Extrapancreatic IGF-II secreting neoplasms</i></p> <ul style="list-style-type: none">Mesenchymal tumoursHaemangiopericytomaPrimary hepatic carcinomaAdrenal tumourVarious other carcinomas
<p><i>Autoimmune hypoglycaemia</i></p> <ul style="list-style-type: none">Autoimmune insulin syndrome (AIS)Anti-insulin receptorsPancreatic 'Graves' disease
<p><i>Toxic hypoglycaemia</i></p> <ul style="list-style-type: none">Therapeutic hypoglycaemic agents, e.g. insulin, sulphonylureas, given surreptitiously or accidentallyAlcoholDrugs, e.g. pentamidine, quinine, paracetamolPoisons, e.g. mushrooms
<p><i>Essential reactive hypoglycaemia</i></p> <ul style="list-style-type: none">PostgastrectomyAlcohol-provoked'Idiopathic'; postprandial syndrome
<p><i>Liver and/or kidney disease</i></p> <ul style="list-style-type: none">hepatocellular disease'End-stage' kidney diseaseCongestive cardiac failure
<p><i>Endocrine disease</i></p> <ul style="list-style-type: none">Pituitary insufficiency; generalized or specific, e.g. selective ACTH deficiencyAdrenocortical insufficiency; congenital or acquiredHypothyroidismSelective hypothalamic insufficiency
<p><i>Inborn errors of metabolism</i></p> <ul style="list-style-type: none">Adult glycogenosis (liver glycogen disease)Hereditary fructose intolerance (HFI)Defective gluconeogenesis
<p><i>Miscellaneous causes</i></p> <ul style="list-style-type: none">SepsisDiseases of the nervous systemProlonged carbohydrate deprivation; starvation; anorexia nervosaExcessive exercise (especially in combination with certain drugs)Dialysis

Het voorgestelde protocol beperkt zich tot de evaluatie van een mogelijk insulinoom. Hiervoor zijn verschillende diagnostische testen mogelijk. De meest betrouwbare test is de langdurige, gesuperviseerde vastenproef (Service, 1983). Deze proef kan opgevat worden als een insuline suppressietest, waarbij de omstandigheden waaronder spontane symptomen optreden gereproduceerd worden. Essentieel bij de uitvoering is strikte supervisie tijdens de gehele proef, die dan ook alleen klinisch kan worden uitgevoerd (zie protocol 1). De grootste gepubliceerde serie betreffende de vastenproef behelst 90 patiënten met chirurgisch bevestigde insulinomen. De trias van Whipple was positief bij 29% van de patiënten na 12 uur vasten, bij 71% na 24 uur vasten, bij 92% na 48 uur en bij 98% na 72 uur. In deze serie ontstonden bij 2 van de 90 patiënten ook na 96 uur vasten geen symptomen van hypoglycaemie en was de test vals negatief. Dit blijkt ook uit case-reports sporadisch voor te komen (Jordan en Kamma, 1973; Connor en Scarpello, 1979; Rayfield et al., 1976).

Ook bij gezonde mensen blijken hypoglycaemieën op te treden na langdurig vasten, overigens zonder het optreden van hypoglycaemische klachten. Na 62 tot 72 uur vasten was bij gezonde mannen de gemiddelde plasmagluucose concentratie gedaald tot 3.6 ± 0.2 mmol/l (minimum 2.3 mmol/l), en bij gezonde vrouwen tot 3.1 ± 0.1 mmol/l (minimum 1.9 mmol/l) (Service, 1983). Om deze reden is het nodig om ook het insulinegehalte bij de biochemische evaluatie te betrekken. Het blijkt dat bij niet-insuline-gemedieerde hypoglycaemieën het plasma insuline gehalte onderdrukt wordt tot 41 pmol/l of lager tijdens de hypoglycaemie (Service, 1983; zie figuur 1).

Sporadisch zal de vastenproef op deze wijze uitgevoerd vals-negatief zijn. In geval van een sterke klinische verdenking kunnen aanvullende testen overwogen worden. De C-peptide suppressietest, waarbij de daling van het C-peptide wordt gemeten na toediening van exogeen insuline (Service et al., 1992), de i.v. tolbutamide test, waarbij de daling in glucose concentratie wordt gemeten na i.v. toediening van tolbutamide (McMahon et al., 1989) en de glucagon stimulatietest, waarbij de stijging van het insulinegehalte wordt gemeten na toediening van exogeen glucagon (Kumar et al., 1974) kunnen dan overwogen worden. De waarde van deze testen bij dergelijke patiënten is echter niet geëvalueerd.

Van belang is dat bij elke patiënt met een positieve trias van Whipple een hypoglycaemia factitia als oorzaak moet worden uitgesloten. Om deze reden wordt ook het C-peptide bepaald. Insuline en C-peptide worden uitgescheiden in een equimolaire ratio. Daar de leverklaring van C-peptide lager is dan van insuline is de ratio insuline/C-peptide in perifeer bloed minder dan 1.0 (in molaire eenheden) zowel tijdens vasten als postprandiaal. Een ratio >1.0 pleit dan ook sterk voor exogene insulinetoediening en tegen insulinoom of gebruik van sulfonylureum derivaten (Lebowitz en Blumenthal, 1993). Overigens wordt bij elke patient een monster gebruikt voor HPLC op sulfonylureum derivaten. Tot slot zijn in zeldzame gevallen hypoglycaemieën beschreven op auto-immuun basis, waarbij antistoffen tegen insuline zelf, tegen de insuline receptor of tegen de eilandjes van Langerhans werden gevonden. In het huidige protocol worden bij elke patiënt met een positieve trias van Whipple insuline antistoffen bepaald.

PROTOCOL 1: VASTENPROEF

Contra-indicaties: 1. Zwangerschap.

Relatieve contra-indicaties: 1. Angina Pectoris
2. Epilepsie

Uitvoering:

1. Patiënt wordt de middag voor de vastenproef opgenomen in niet nuchtere toestand op F5NO, eventueel op F6N. Supervisie van de vastenproef door arts afd. Endocrinologie. Gewicht, lengte en medicatie noteren. Proef wordt aangemeld door stage-assistent Endocrinologie bij dienstdoende assistent Interne Geneeskunde (*81314).
2. Inbrengen veneuze catheter; 0.65% NaCl waakinuus. Glucose 20% infuus ligt klaar in nabijheid van patiënt.
3. Na 24.00h geen voedsel. Dit is t=0 uur en de start van de vastenproef. Afname 4.5 ml Na fluoridebuis voor bepaling glucose, en tevens 4.5 ml heparinebuis voor bepaling insuline, C-peptide, en insuline antistoffen. Alleen water, thee en koffie zonder suiker zijn toegestaan.
4. Patiënt wordt vervolgens 1 x per uur door verpleging gecontroleerd op tekenen van neuroglyc-

- openie (tachycardie, profuus zweten).
5. Zodra patiënt klachten krijgt passend bij neuroglycopenie (m.n. profuus zweten, tachycardie of psychische veranderingen) worden deze door arts afd. Endocrinologie of ('s avonds en 's nachts) door dienstdoende assistent Interne Geneeskunde geobjectiveerd en genoteerd. Afname 4.5 ml Na fluoridebuis voor cito glucose, 4.5 ml heparinebuis voor bepaling insuline en C-peptide, en tevens 4.5 ml stolbuis voor HPLC sulfonylureum derivaten (apothek).
 6.
 - a. Indien bevestiging hypoglycaemie (glucose <2.8 mmol/l) toediening 50 ml 20% glucose iv. Tevens eet de patiënt een boterham. Na 15 minuten opnieuw noteren psychische toestand en fysische diagnostiek; tevens afname 4.5 ml Na fluoridebuis voor cito glucose, en 4.5 ml heparinebuis voor insuline en C-peptide. De vastenproef is nu beëindigd.
 - b. Indien glucose >2.8 mmol/l en <4.0 mmol/l éénmaal herhalen bloedafname (cito glucose; tevens insuline en C-peptide) na 1 uur.
 7. Zolang patiënt geen klachten heeft wordt 's ochtends 08.00h en 's avonds 20.00h bloed afgenomen (4.5 ml Na fluoridebuis voor glucose; 4.5 ml heparinebuis voor insuline en C-peptide). Na 80 uur wordt de vastenproef in ieder geval beëindigd.

Bepalingsmethoden:

Insuline: Double antibody RIA (Kabi Pharmacia Diagnostics). Detectielimiet 14 pmol/l.

C-peptide: RIA coat C-peptide (Byk Sangtec). Detectielimiet 30 pmol/l.

Insuline-antistoffen: Bepaling middels de tracer en nulstandaard van de Pharmacia kit en bound-free scheiding met Norit.

Plasma glucose: glucose dehydrogenase (Merck)

Referentiewaarden:

Insuline: (nuchter) 34-172 pmol/l, gebaseerd op literatuurgegevens (1 pmol/l = 0.145 mE/l).

C-peptide: (nuchter) 220-830 pmol/l (kitbijsluiter)

Insuline-antistoffen afwezig indien: <10% binding van de tracer.

Interpretatie:

Bij een negatieve trias van Whipple is een insulinoom zeer onwaarschijnlijk.

Bij een positieve trias van Whipple wordt de insulineconcentratie tijdens de hypoglycaemie bepaald.

Bij een insuline concentratie <41 pmol/l is een insulinoom zeer onwaarschijnlijk. Deze combinatie kan bijv. wijzen op reactieve hypoglycaemie.

Indien insuline >41 pmol/l wordt de insuline/C-peptide ratio bepaald.

Indien de insuline/C-peptide ratio >1.0 is exogene insuline toediening zeer waarschijnlijk. Indien de insuline/C-peptide ratio <1.0 is een insulinoom zeer waarschijnlijk, tenzij de HPLC wijst op de aanwezigheid van sulfonylureum derivaten of de bepaling van insuline antistoffen positief is.

REFERENTIES

- Connor, H, Scarpello, JHB. An insulinoma presenting with reactive hypoglycemia. Postgrad Med J 1979; 55: 735-738.
- Jordan, RM, Kamma, H. An insulinoma without fasting hypoglycemia. Am J Med Sci 1973; 272: 205-209.
- Kumar, D, et al. Diagnostic use of glucagon-induced insulin response. Studies in patients with insulinoma or other hypoglycemic conditions. Ann Intern Med 1974; 80: 697-701.
- Lebowitz, MR, Blumenthal, SA. The molar ratio of insulin to C-peptide. Arch Intern Med 1993; 153: 650-655.
- Marks, V, Teale JD. Hypoglycaemia in the adult. In: Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism. JW Gregory and A. Aynsley-Green (Eds). Saunders 1993, pp 705-729.
- McMahan, M, et al. Diagnostic Interpretation of the intravenous tobutamide test for insulinoma. Mayo Clin Proc 1989; 64: 1481-1488.
- Rayfield, EJ, et al. Nonautonomous function of a pancreatic insulinoma. JCEM 1976; 43: 1307-1311.
- Service, FJ. Clinical Presentation and Laboratory Investigation of Hypoglycemic Disorders in Adults. In: F.J. Service (Ed): Hypoglycemic Disorders; Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. GK Hall, Boston, 1983, pp 73-95.
- Service, FJ, et al. C-peptide suppression test: effects of gender, age, and body mass index: implications for the diagnosis of insulinoma. JCEM 1992; 74: 204-210.
- Whipple, AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. J Int Chir 1938; 3: 237-276.