

## Gemiste hyperinsulinemie bij een patiënt met insulinoom

R.S.M.E.Wouters, J.M.W.van den Ouweland, J.G.J.Pouwels en B.H.R.Wolffenbuttel

Bij een 57-jarige man met symptomatische hypoglykemieën die deden denken aan een insulinoom werden aanvankelijk normale insulinespiegels gevonden. Bij een herhaalde vastenproef in een ander ziekenhuis was er wel de verwachte hyperinsulinemie. Bij beeldvormend onderzoek werd een afwijking in het pancreas gezien. Na chirurgische verwijdering van de insulineproducerende tumor herstelde patiënt voorspoedig. Organische hyperinsulinemie kan worden gediagnosticeerd wanneer de insulinespiegel tijdens een hypoglykemie bij vasten discordant hoog blijkt. De diagnostische afkapwaarden zijn gebaseerd op de klassieke polyklonale bepalingmethode. Bij de nieuwe, zeer specifieke monoklonale insulinebepaling is er echter geen kruisreactiviteit met pro-insuline, dat vaak disproportioneel meer door een insulinoom wordt geproduceerd. Daardoor worden fout-normale insulinespiegels gevonden. Derhalve zijn aangepaste afkapwaarden nodig bij gebruik van deze nieuwe bepaling in de diagnostiek naar een insulineproducerende eilandceltumor. Ook kunnen pro-insuline- en C-peptidebepalingen hierbij van nut zijn.

Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:944-6

In de differentiaaldiagnose van spontane hypoglykemie staat het aantonen of uitsluiten van organische hyperinsulinemie op basis van een insulineproducerende eilandceltumor centraal. De diagnose 'insulinoom' wordt meestal gesteld wanneer er tijdens een vastenproef een hypoglykemie ontstaat die symptomatisch is en reageert op orale toediening van suiker (trias van Whipple) en waarbij er tevens een discordant hoge insulineaarde wordt gemeten ten tijde van de hypoglykemie. De bepaling van de serumwaarde van het hormoon insuline staat hierbij centraal.

Volgens een nog vaak gehanteerde formule is er sprake van hyperinsulinemie als de insuline-glucoseratio  $> 9$  is; deze ratio heet ook wel de Turner-index en wordt berekend als  $\frac{\text{insulinespiegel (in mU/l)}}{\text{glucoseconcentratie (in mmol/l)}} - 1,5$ .<sup>1</sup> Ook wordt een seruminsulineaarde  $\geq 6$  mU/l bij een glucoseconcentratie in volbloed van  $\leq 2,5$  mmol/l als diagnostisch beschouwd voor een insulinoom.<sup>2</sup>

Differentiaaldiagnostisch dient men een exogene bron van de hyperinsulinemie (gebruik van sulfonylureumpreparaten of insuline) uit te sluiten. C-peptide, als onderdeel van pro-insuline gevormd in het pancreas, is hierbij een maat voor endogene insulineproductie. Tevens dient de aanwe

zigheid van insulinenabootsende antilichamen uitgesloten te worden.

De clinicus kan voor onverwachte diagnostische problemen worden gesteld als er nog met oude afkapwaarden wordt gewerkt terwijl er wijzigingen in de bepalingmethoden zijn doorgevoerd.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 57-jarige blanke man, werd door zijn huisarts verwezen naar de polikliniek Interne Geneeskunde van het Scheperziekenhuis Emmen wegens vastgestelde symptomatische hypoglykemieën. Hij was de laatste dagen 's ochtends thuis niet goed wakker. Een op dat moment capillair gemeten glucosewaarde (door zijn echtgenote) bedroeg 1,3 mmol/l. Pas na innamen van enkele glazen suikerhoudende limonade werd hij goed wakker. Uit de anamnese bleek verder dat patiënt de laatste maanden bij zichzelf gedragsveranderingen had bemerkt. Zo constateerde hij dat hij in zijn werk als boer minder zorgvuldig was. Hij vergat stukken land te maaien en wist soms de weg niet terug met de tractor naar zijn boerderij. Ook constateerde hij zelf fouten in het door hem verrichte administratieve werk. Bij navraag bleken zijn eetlust en zijn lichaamsgewicht stabiel. Hij gebruikte geen medicatie. Bij het lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden.

De uitslagen van basaal laboratoriumonderzoek waren niet afwijkend. Nier- en leverfuncties bleken normaal. Vanwege de klachten werd de aanwezigheid van een insulinoom vermoed en patiënt werd opgenomen voor het verrichten van een gesuperviseerde vastenproef. Bij deze test trad er al na 2 uur een symptomatische hypoglykemie op; de plasmaglucozespiegel bedroeg 2,2 mmol/l. De bijbeho-

Scheper Ziekenhuis, Boermarkeweg 60, 7824 AA Emmen.  
Afd. Interne Geneeskunde: hr.R.S.M.E.Wouters, internist-endocrinoloog.  
Klinisch Chemisch Laboratorium: hr.J.G.J.Pouwels, arts klinische chemie.  
Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.  
Laboratoriumcentrum: hr.dr.J.M.W.van den Ouweland, klinisch chemicus.  
Afd. Endocrinologie: hr.prof.dr.B.H.R.Wolffenbuttel, internist-endocrinoloog.  
Correspondentieadres: hr.R.S.M.E.Wouters (r.wouters@sze.nl).

rende seruminsulinespiegel, bepaald door een extern specialistisch laboratorium, was 5,5 mU/l. Aangezien dit een niet-diagnostisch resultaat was in relatie tot de hypoglykemie (Turner-index 7,9), werd opnieuw een periode van vasten doorgevoerd. Hierbij daalde de glucosespiegel tot 2,3 mmol/l. Op dat moment werd een seruminsulinespiegel van 2,9 mU/l en een serum-C-peptidespiegel van 380 pmol/l gemeten (referentiewaarde bij hypoglykemie: < 200). Dit betekende dat de C-peptidespiegel wel, maar de insuline-spiegel niet verhoogd was in relatie tot de hypoglykemie.

Op grond van deze niet-diagnostische data werd de patiënt doorverwezen naar het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) voor verder onderzoek. Patiënt werd inmiddels voor een derde maal aan een vastenproef onderworpen. Nadat de voeding om 8 uur 's ochtends werd gestaakt, trad nu pas na 6 uur een hypoglykemie op van 1,9 mmol/l, met overigens slechts geringe symptomen. Op dat moment waren de seruminsuline- en de -C-peptidespiegel nu wel beide verhoogd: de insulineaarde was 15 mU/l (Turner-index: 37,5), terwijl de C-peptideconcentratie 539 pmol/l bedroeg. De uitslag van onderzoek van de urine op sulfonylureumderivaten was negatief. Insulineantilichamen waren niet aantoonbaar in het serum. Hiermee werden respectievelijk exogeen sulfonylureumgebruik en een insuline-auto-immuunsyndroom uitgesloten. Hierop werd de biochemische diagnose 'insulinoom' gesteld.

Vanwege deze resultaten werd een verschil in bepalingsspecificiteit van met name de insulinebepalingen tussen beide centra vermoed. Aangezien de sera uit Emmen niet meer beschikbaar waren, werden de in het UMCG verzamelde sera opnieuw onderzocht in het externe verzendlaboratorium van Emmen. De tabel geeft de verschillen in resultaten van beide insulinebepalingen weer. Ook in de gepaarde metingen van de C-peptidewaarde bestonden grote verschillen.

Naar aanleiding van de resultaten van de biochemische diagnostiek werd verdere beeldvormende diagnostiek ver-

richt naar een insulinoom. Endoscopische echografie van het pancreas en spiraal-CT van de buik toonden een 9 mm grote afwijking in de pancreaskop. Bij laparotomie gelukte het relatief eenvoudig om het insulinoom in de pancreaskop te lokaliseren. Succesvolle enucleatie vond plaats. Pathologisch-anatomisch onderzoek van het verwijderde weefsel toonde het typische beeld van een insulineproducerende endocriene tumor.

Het postoperatieve beloop bij patiënt was voorspoedig en zijn glucosewaarden waren postoperatief alle hoger dan 4,0 mmol/l. Bij poliklinische controle 6 weken na de operatie was hij volledig hersteld; alle hypoglykemische klachten en verschijnselen waren verdwenen.

## BESCHOUWING

Bij de beschreven patiënt bestonden sterke klinische aanwijzingen voor de aanwezigheid van een insulinoom. Tijdens een vastenproef ontstond snel een symptomatische hypoglykemie, die goed reageerde op toegediende koolhydraten. De seruminsulinespiegel bleek echter, op basis van de gehanteerde Turner-index, niet discordant verhoogd. Ook de serum-C-peptidespiegel was slechts licht verhoogd.

Uit de biochemische bepalingen verricht in het laboratorium van het UMCG bleek tijdens een hypoglykemie toch de verwachte hyperinsulinemie te bestaan. Aldaar wordt bij die bepalingmethode gebruikgemaakt van de oudere insulinebepaling op basis van polyklonale antilichamen, die het zogenaamde immunoreactieve insuline meten. Deze bepaling vertoont 55% kruisreactiviteit met pro-insuline.<sup>3</sup> In het externe laboratorium dat voor het ziekenhuis in Emmen de bepalingen verricht, wordt gebruikgemaakt van een immunometrische insulinebepaling met minimale kruisreactiviteit met pro-insuline door het gebruik van monoklonale antilichamen.

Het is bekend dat een insulinoom vaak disproportioneel meer pro-insuline produceert.<sup>4</sup> Zo werd bij 87% van de insulinoompatiënten een pro-insulinecomponent gevonden die groter is dan 25% van het totaal immunoreactieve insuline.<sup>5</sup> Bij gebruik van de oudere niet-specifieke insulinebepaling kruisreageren de polyklonale antistoffen met dit biologisch actieve pro-insuline, zodat hogere waarden worden gevonden.

De door het externe laboratorium van Emmen bepaalde, maar pas later bekend geworden, selectief gemeten concentratie pro-insuline bleek inderdaad sterk verhoogd: 69 pmol/l (referentiewaarde in nuchtere toestand: < 15 pmol/l). Bij vermoeden van een insulinoom wordt een grenswaarde van 50 pmol/l als diagnostisch beschouwd.<sup>6</sup>

De discrepantie van beide C-peptidebepalingen kan ook deels toegeschreven worden aan de specificaties van de gebruikte bepalingmethoden: de C-peptidebepaling die in het UMCG wordt gebruikt, heeft een aanzienlijke (19%)

Laboratoriumwaarden in bloed van patiënt A, dat werd afgenomen toen hypoglykemie was ontstaan tijdens vasten in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), bepaald in het UMCG en in het verzendlaboratorium van het Scheper Ziekenhuis te Emmen

	UMCG	Scheper Ziekenhuis	afkapwaarde*
glucose	1,9		≤ 2,5 mmol/l <sup>2</sup>
insuline	15†	3,9‡	≥ 6 mU/l <sup>2</sup>
C-peptide	539	280	≥ 200 pmol/l <sup>2</sup>
pro-insuline		65	≥ 50 pmol/l <sup>6</sup>

\*Voor de diagnose 'insulinoom'.

†Gemeten met een klassieke polyklonale insulinebepaling.

‡Gemeten met een zeer specifieke insulinebepaling.

kruisreactiviteit met pro-insuline, terwijl die van de methode die in het externe laboratorium wordt gebruikt, minimaal is.

Echter, herberekening op basis van de opgegeven percentages aan kruisreacties en de absoluut gemeten concentratie van pro-insuline verklaart niet geheel de verschillen tussen beide bepalingmethoden voor insuline en C-peptide. Dit kan door twee factoren worden verklaard. Ten eerste leiden ook de diverse splitsingsproducten van pro-insuline waarschijnlijk tot hogere insuline- of C-peptidewaarden dan men op basis van de kruisreactiviteit voor pro-insuline mag verwachten. Ten tweede zijn beide bepalingmethoden niet voor 100% overeenkomstig vanwege verschillen in standaardisatie.

Het is voorsnog onduidelijk of door gebruik van een bepalingmethode voor intact insuline en pro-insuline de diagnostische accuraatheid voor insulinoom toeneemt ten opzichte van de klassieke insulinebepaling. Door het geringe aantal nieuwe patiënten met een insulinoom (circa 60 in Nederland per jaar) is een dergelijk vergelijkend onderzoek moeilijk uitvoerbaar. Tot die tijd is het raadzaam om een insulinebepaling met brede specificiteit te gebruiken. Indien men toch gebruikmaakt van een test die exclusief intact insuline meet, dient men tevens de concentratie van pro-insuline te bepalen, aangezien dit vaak disproportioneel meer door een insulinoom wordt geproduceerd en derhalve de diagnose kan worden gemist bij de bepaling van intact insuline alleen.<sup>7</sup> Ook voor de interpretatie van de C-peptidebepaling is kennis omtrent kruisreactiviteit met pro-insuline van belang.

De door ons beschreven casus laat, net als enkele andere recent beschreven gevallen,<sup>8,9</sup> zien dat verandering in diagnostische technieken en bepalingen de clinicus in problemen kan brengen. Organisch hyperinsulinisme of een insulinoom kan zo worden gemist, hetgeen onnodige extra belasting voor de patiënt betekent. Zo kunnen de veelvuldig gebruikte afkappunten voor het vaststellen van hyperinsulinemie (Turner-index, of insuline  $\geq 6$  mU/l bij een glucose van  $\leq 2,5$  mmol/l) bij gebruik van de zeer specifieke insulinebepaling niet langer gehanteerd worden. De clinicus dient nauwkeurig op de hoogte te zijn van de specificaties van de gebruikte bepalingmethodieken, en goede samenwerking met de laboratoriumspecialist of klinisch chemicus is hierbij van groot belang.

De endoscopische echografie van het pancreas werd uitgevoerd door dr.H.M.van Dullemen, maag-darm-leverarts, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 30 december 2004

---

#### Literatuur

- 1 Turner RC, Oakley NW, Nabarro JDN. Control of basal insulin secretion, with special reference to the diagnosis of insulinomas. *Br Med J* 1971;2:132-5.
- 2 Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995;332:1144-52.
- 3 Shimizu T, Sasakuma F, Ishikawa O, Matsumiya K, Hasegawa K, Sasaki A. Assessment of immunoassays for insulin in diagnostic tests for insulinoma. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;26:149-54.
- 4 Steiner DF, Oyer PE. The biosynthesis of insulin and a probable precursor of insulin by a human islet cell adenoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1967;57:473-80.
- 5 Gorden P, Skarulis MC, Roach P, Comi RJ, Fraker DL, Norton JA, et al. Plasma proinsulin-like component in insulinoma: a 25 year experience. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2884-7.
- 6 Zilkens TM, Eberle AM, Schmidt-Gayk H. Immunoluminometric assay (ILMA) for intact human proinsulin and its conversion intermediates. *Clin Chem Acta* 1996;247:23-37.
- 7 Kao PC, Taylor RL, Service FJ. Proinsulin by immunochemiluminometric assay for the diagnosis of insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1048-51.
- 8 Gury H, Rio F, Neamtu D, Boivin S. Insulinoma with hyperproinsulinemia: a two cases report. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002;63:240-2.
- 9 Chia CW, Saudek CD. The diagnosis of fasting hypoglycemia due to an islet-cell tumor obscured by a highly specific insulin assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1464-7.

---

#### Abstract

**Missed hyperinsulinaemia in a patient with an insulinoma.** – In a 57-year-old man with symptomatic hypoglycaemias which gave cause to suspect an insulinoma, normal insulin levels were initially found. A repeated fasting assay at another hospital did, however, reveal the expected hyperinsulinaemia. Scans revealed an abnormality in the pancreas. After surgical removal of the insulin-producing tumour the patient made a quick recovery. The diagnosis of organic hyperinsulinaemia is established by demonstrating inappropriately high serum-insulin concentrations during fasting hypoglycaemia. The diagnostic normative values are based on the classic polyclonal method of determination. This new highly-specific insulin assay has no cross-reactivity with pro-insulin, which is often produced disproportionately more by an insulinoma. As a result of this false-normal insulin values are found. Therefore new normative values are needed for the newer insulin assays when diagnosing an insulin-producing islet cell tumour. Pro-insulin and C-peptide assays may play a useful role in this.

*Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:944-6