

Pregledni prispevek/Review article

TUMORSKA HIPOGLIKEMIJA – PREMALO PREPOZNANO NUJNO STANJE

TUMOR HYPOGLYCEMIA – UNDER-RECOGNIZED MEDICAL EMERGENCY

Patricija Ećimović,¹ Nada Rotovnik-Kozjek,¹ Andrej Janež²

¹ Anesteziološki oddelek, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

² Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča Tumorska hipoglikemija je redka in zato pogosto spregledana oblika hipoglikemije, ki se na novo pojavi pri bolnikih z rakom. Se ponavlja in je odporna na simptomatsko zdravljenje. Povzročajo jo neuroendokrini tumorji, kot je inzulinom, tumorsko izločanje inzulinu podobne beljakovine (Insuline-like growth factor 2, IGF-2), jetrne metastaze, kaheksija ali pridružene endokrine motnje.

Zaključki Za uspešno usmerjeno zdravljenje je ključno prepoznavanje vzroka tumorske hipoglikemije, sicer se hipoglikemične epizode ponavljajo in resno ogrožajo bolnikovo življenje. Predstaviti želimo pregled literature o prepoznavanju in zdravljenju tumorske hipoglikemije.

Ključne besede tumorska hipoglikemija; IGF-2; kaheksija; jetrne metastaze

Abstract

Background Tumor hypoglycemia is a rare and easily misdiagnosed non-diabetic hypoglycemia that newly arises in a cancer patient. It's resistant to symptomatic treatment so it is important to investigate for its causes to treat it successfully. Tumor hypoglycemia can be caused by insulinoma, by tumor secretion of insulin-like substances (Insuline-like growth factor 2, IGF-2), liver metastases, cachexia or paraneoplastic endocrine abnormalities.

Conclusions We are presenting a review of current literature on tumor hypoglycemia that highlights the importance of investigating causative mechanisms in order to control it.

Key words tumor hypoglycemia; IGF-2; cachexia; liver metastases

Uvod

Glukoza je glavni vir energije za delovanje centralnega živčnega sistema. Možganske celice nimajo sposobnosti tvorbe glukoze in so brez zalog glikogena, zato je za stalno preskrbo z glukozo potreben kompleksen homeostatski mehanizem, ki sestoji iz avtonomnega živčevja in hormonov. Le-ti s skupnim delovanjem na encime glikogenolize in glukoneogene-

ze pospešujejo tvorbo glukoze v jetrih, hkrati pa zavirajo njeno porabo v perifernih tkivih. Normalno koncentracijo glukoze v serumu zagotavljajo: primerne zaloge endogenih substratov za tvorbo glukoze (glikogen, aminokislina, glicerol), brezhibne metabolne poti in encimsko delovanje ter hormoni, ki sodelujejo pri mobilizaciji, tvorbi in porabi presnovnih produktov. Motnja na katerem koli od naštetih področij lahko privede do hipoglikemije.¹

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Asist. dr. Patricija Ećimović, dr. med., Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, e-mail: pecimovic@onko-i.si

Hipoglikemija je po definiciji znižanje koncentracije glukoze v krvi pod 2,8 mmol/l v katerem koli obdobju. Prepoznamo jo z Whipplelovo triado:

1. koncentracija glukoze v krvi je nižja od 2,8 mmol/l;
2. prisotni so klinični znaki hipoglikemije;
3. stanje se izboljša, ko bolnik zaužije ogljikove hidrate.

Klinični znaki hipoglikemije so diagnostično pomembnejši od same koncentracije glukoze v krvi, ker obstajajo med posamezniki precejšnje razlike glede koncentracije glukoze, pri kateri pride do hipoglikemije. V splošnem se klinični znaki pojavijo, ko koncentracija glukoze akutno pade pod 2,8 mmol/l, obrambni mehanizmi pa začnejo delovati že prej. Pri vrednostih 4,6 mmol/l se preneha izločati inzulin, pri vrednosti 3,8 mmol/l se začnejo izločati glukagon, adrenalin in rastni hormon, pri 3,2 mmol/l pa se začne pospešeno izločati še kortizol. Hipoglikemična koma se pojavi, ko koncentracija glukoze pade na 1,0 mmol/l in se lahko, odvisno od hitrosti padanja koncentracije glukoze in trajanja hipoglikemije, konča tudi s smrtjo.²

Klinični znaki hipoglikemije zrcalijo aktiviranje adrenergičnega sistema, ki jim sledijo simptomi nevroglikopenije.

- Adrenergični simptomi so posledica obrambe pred hipoglikemijo in se kažejo kot znaki povečanega izločanja in delovanja adrenalina in s tem simpatičnega živčevja. Kažejo se kot lakota, potenje, tahikardija, bledica, razširjene zenice, strah, razdražljivost, drhtenje ...
- Nevroglikopenični simptomi so posledica pomanjkanja glukoze in se kažejo kot znaki motenega delovanja centralnega živčnega sistema. Sprva so ti znaki blagi, npr. glavobol, zmedenost, motnje koncentracije, nato pa preidejo v težje motnje, kot so motnje motorike, izguba vida in zavesti.

Obe skupini kliničnih znakov sta povratni, le pri hudi hipoglikemiji lahko pride do nepovratnih nevroloških okvar.^{3,4}

Tumorska hipoglikemija

Tumorska hipoglikemija je stanje, ki se na novo pojavi pri bolnikih z rakom. Navadno se ponavlja in je odporna na simptomatsko zdravljenje, zato lahko resno ogroža bolnikovo življenje. Za uspešno ozdravitev ali preprečevanje hipoglikemičnih epizod je zato nujno ugotoviti vzroke za nastanek tumorske hipoglikemije in nato usmerjeno vzročno zdraviti. Vzroki za nastanek tumorske hipoglikemije so lahko različni, lahko je prisotnih tudi več hkrati, kar lahko zaplete diagnostično obdelavo.

Možni vzroki za novo nastalo hipoglikemijo pri bolniku z rakom so:

- inzulinom;
- izločanje IGF-2;
- kaheksija;
- jetrne metastaze z uničenjem jetrnega parenhima;
- endokrine motnje (hipertiroidizem, sladkorna bolezen, zmanjšano delovanje nadledvičnih žlez (Addisonova bolezen), hipopituitarizem;

- z zdravili povzročena hipoglikemija (sulfonilurea, inzulin).

Inzulinom povzroča spontane hipoglikemije, ki se pojavljajo na tešče in/ali ob telesni dejavnosti.⁵ Zanj je značilna prisotnost endogenega hiperinzulinizma, ki se kaže z visoko koncentracijo inzulina in C-peptida. Za diagnozo endogenega hiperinzulinizma je najzanesljivejši stradalni test, ki je enostaven in varen. Po dokazu endogenega hiperinzulinizma je potrebno umestiti tumor. Od slikovnih diagnostičnih metod je danes na prvem mestu endoskopska ultrazvočna preiskava trebušne slinavke. Zdravljenje je kirurško, po odstranitvi tumorja pa koncentracija glukoze v krvi naglo zraste, zato je v prvih dneh po operaciji potrebno uravnavanje krvne glukoze z inzulinom. Neinvasivno zdravljenje je dieta in diazoxid, rezervirano pa je za bolnike, pri katerih operacija ni mogoča.

Hipoglikemija je znan pojav tudi pri bolnikih z neinzulinomskimi tumorji, najpogosteje mezenhimskimi tumorji in s hepatocelularnim karcinomom.^{6,7} Ti tumorji lahko izločajo inzulinu podobno beljakovino (Insuline-like growth factor 2, IGF-2), hipoglikemija pa je odvisna tudi od velikosti tumorja in pojava jetrnih metastaz. IGF-2 deluje na vsaj dva načina, poveča prevzem glukoze v perifernih tkivih in zavira izločanje rastnega hormona, kar oboje vodi v hipoglikemijo.^{7,8} Pri teh bolnikih v času hipoglikemije v serumu izmerimo povečano koncentracijo IGF-2 ter znižane vrednosti sicer normalno prisotnih inzulina, C-peptida in IGF-1, pogosto pa je znižana tudi koncentracija rastnega hormona. Diferencialnodiagnostično pa nam je lahko v pomoč tudi glukagonski test.^{9,10} Če nimamo možnosti določiti IGF-2, lahko o povečani koncentraciji in o vzroku hipoglikemije le sklepamo iz kombinacije nizkih koncentracij inzulina, C-peptida in proinzulina.

Kaheksija je patofiziološko stanje, ki se razvije kot posledica sistemskega vnetnega odziva organizma na raka in zdravljenje raka. Klinično jo lahko opredelimo kot nehoteno izgubo telesne mase, ki gre predvsem na račun izgube mišične mase.¹¹ Zmanjševanje mišične mase je posledica delovanja vnetnih mediatorjev, IGF-1 in aktiviranje simpatičnega sistema, ki povzroči razgradnjo mišic in zmanjšano sintezo proteinov oziroma povečajo katabolizem. Presnovne spremembe zaradi sistemskega vnetnega odziva organizma so prisotne že veliko pred klinično izraženo kaheksijo. Kaheksija pri bolnikih z rakom lahko povzroča hipoglikemijo, vendar je ta običajno blaga in jo je lahko nadzirati.^{12,13} Opisane pa so bile tudi hujše in na zdravljenje odporne hipoglikemične epizode,^{14,15} ki so povezane z izčrpanimi zalogami glikogena in maščob v telesu. Ti bolniki so zelo občutljivi že na kratkotrajni post, biopsija jeter lahko pokaže pomanjkanje glikogena v hepatocitih, koncentracija ketonov pa je kljub pomanjkanju glukoze nizka. To lahko pripišemo spremembam v nevroendokrinem sistemu, ki so del sindroma kaheksije. Gre za povečano izločanje stresnih hormonov, kortizola, inzulina zaradi pojava odpornosti na inzulin in rastnega hormona,¹⁶⁻¹⁸ povečana pa je tudi občutljivost adrenergičnih receptorjev. Te hormonske spremembe prispevajo k trdovratnosti hipoglikemije.^{19,20} Razvije se lahko pridobljena odpor-

nost perifernih tkiv na rastni hormon, hipopituitarizem in sekundarni hipotiroidizem.

Diagnostične metode za razjasnitev vzrokov

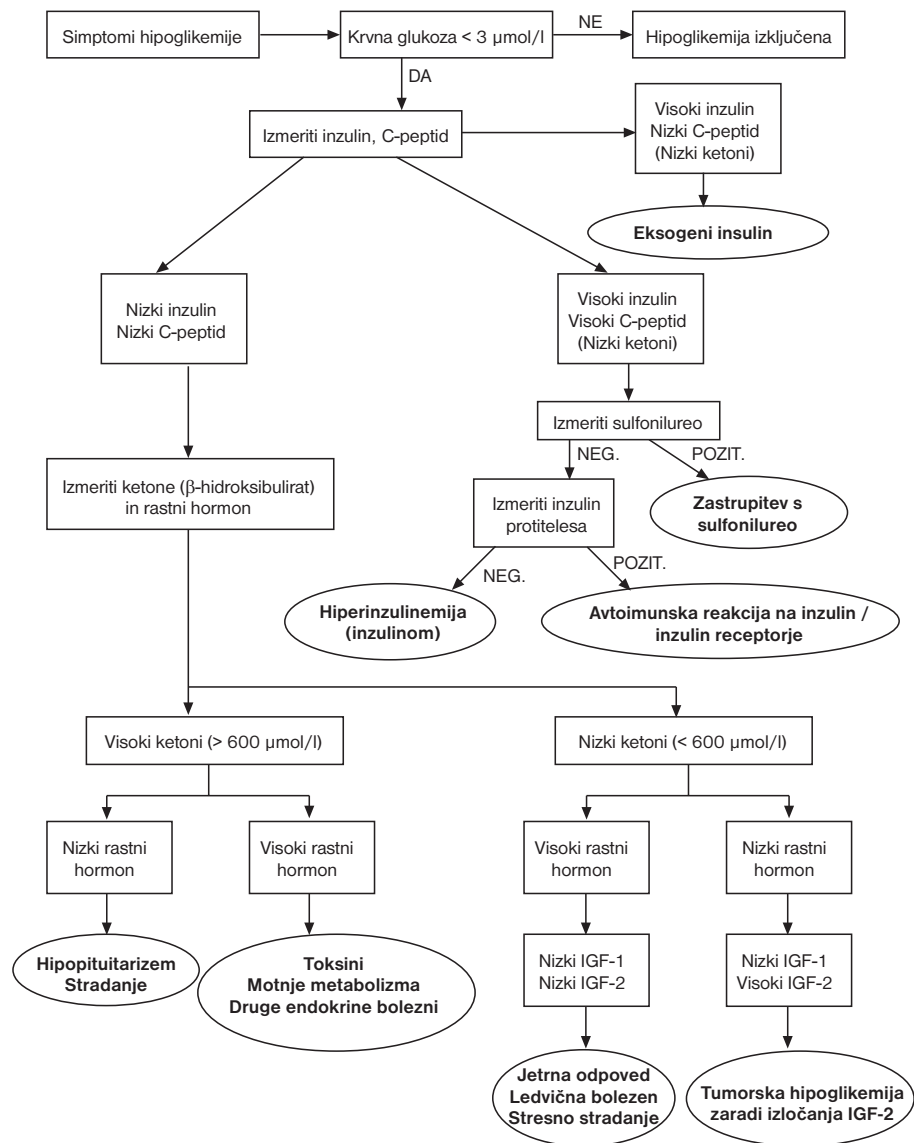
Bolniki s spontano (nediabetično) hipoglikemijo so redki, vendar je pomembno, da jih prepoznamo in ustrezno vzročno zdravimo. Krvne preiskave za opredelitev vzroka je potrebno izvesti v času trajanja hipoglikemije. To v nujnih primerih navadno ni možno, ker je v ospredju simptomatsko zdravljenje, lahko pa kasneje v bolnišnici izvedemo stradalni test. Ob pojavu hipoglikemije poleg krvne glukoze vzamemo kri še za koncentracijo inzulina, C-peptida, ketonov in ravnega hormona, naknadno pa še IGF-1 in IGF-2.^{21,22} V pomoč nam je algoritem na Sliki 1.

- **Določanje koncentracije krvne glukoze.** V času izvajanja provokacijskega testa krvno glukozo določamo na 2–6 ur. Stradalni test je pozitiven, če v okviru 72 ur krvna glukoza pade pod 2,5 mmol/l in ima preiskovanec simptome ter znake hipoglikemije, oziroma pod 3 mmol/l, če je bila že poprej prisotna Wippleva triada. Možna je tudi psevdohipoglikemija, ki pomeni lažno nizko koncentracijo krvne glukoze pri bolniku s sočasno levkocitozo, trombocitozo ali policitemijo. V sklopu diagnostične obdelave sladkorne bolezni lahko glukozo določamo tudi po obroku, da bi ugotovili toleranco organizma na glukozo oziroma morebitno prisotnost postprandialne hipoglikemije.¹

- **Določanje koncentracije inzulina in C-peptida v plazmi.** Beta celice pankreasa izločajo proinulin, ki se encimsko razgradi na aktivni inulin in C-peptid. Razpolovna doba C-peptida je daljša, kar povzroča višjo koncentracijo v plazmi. Pri bolniku s hipoglikemijo določamo obe molekuli v plazmi, pri čemer nam visoka koncentracija obeh hkrati pove,

da gre za čezmerno izločanje endogenega inzulina. Če v plazmi zaznamo samo povečano koncentracijo inzulina, gre najverjetneje za eksogeni inulin.^{1,23}

- **Določanje ketonov.** Ketoni so alternativni vir energije, kadar organizem nima na voljo glukoze (stradanje) ali je ne more uporabiti (diabetična ketoacidoza). Pri dolgotrajni ali ponavljajoči se hipoglikemiji bi torej pričakovali, da bo koncentracija ketonov (3-hidroksibutirat v serumu) povečana. Pri hipoglikemiji, ki jo povzroča nenormalno izločanje inzulina ali IGF-2, pa je koncentracija 3-hidroksibutirata v serumu znižana, saj inulin ali inulinu podobne snovi preprečujejo tvorbo ketonov. Prav tako koncentracija ketonov ni povečana pri stresnem stradanju pri bolnikih s kaheksijo.^{1,2}



Sl. 1. Algoritem diferencialne diagnoze pri ponavljajoči se, na zdravljenje odporni hipoglikemiji.

Figure 1. Algorithm for differential diagnosis of recurrent resistant hypoglycemia.

- *Določanje IGF-2, IGF-1 in ravnega hormona.* Te preiskave opravimo ob sumu, da rezistentno hipoglikemijo povzroča sam tumor z izločanjem inzulina podobnih beljakovin (IGF-2, IGF-1) ali ob sumu na endokrine motnje. Koncentracija ravnega hormona je znižana pri supresiji izločanja ravnega hormona, kar je prisotno ob hipopituitarizmu ali tumorskem izločanju IGF-2.^{24,25}
- *Glukagonski test.* Glukagonski test je uporabna metoda za določanje nekaterih vzrokov hipoglikemije. V določeni meri je uporaben tudi pri diferencialni diagnozi tumorske hipoglikemije.^{9,10} Bolniki, ki imajo znižane zaloge glikogena v jetrih (tumorsko preraščanje normalnega parenhima jeter), ter bolniki, pri katerih IGF-2 inhibira glikogenolizo in glukoneogenezo, ne morejo razviti normalnega odgovora na glukagon – predvsem povečanja koncentracije glukoze v plazmi. Bolniki z inzulinomom ohranijo normalen odgovor na glukagon. S tem testom lahko torej posredno dokažemo prisotnost IGF-2 pri bolnikih z ohranjenimi zalogami glikogena. Test se izvaja na tešče. Bolniki ga navadno dobro prenašajo, edini pogostejši stranski učinek je prehodna slabost.
- *Ocena zaloge glikogena.* Glikogen je pomemben substrat za uravnavanje ravni krvne glukoze.²⁶ Bolniki, ki so kahektični, ki imajo obsežen propad jetrnega parenhima ali prirojene motnje v shranjevanju glikogena, bodo imeli izrazitejšo in na zdravljenje bolj odporno hipoglikemijo. Posredno lahko o zalogi glikogena sklepamo iz slikovnih preiskav jeter (UZ, CT), s katerimi ocenimo maso zdravega jetrnega parenhima. Neposredno lahko količino glikogena v hepatocitih izmerimo z jetrno biopsijo. Od laboratorijskih preiskav sta na voljo določanje encimov glikogen-sintaze in glikogen-fosforilaze, ki sta vključeni pri metabolizmu glikogena. Na zalogo glikogena lahko sklepamo tudi s kombinacijo klinične slike in glukagonskega testa. Opredeljevanje sintetske funkcije jeter nam malo pove o zalogah glikogena v jetrih, vendar pa ob ugotavljanju okrnjene jetrne funkcije lahko pomislimo tudi na stanje zaloge glikogena. Sintetsko funkcijo jeter lahko opredelimo z enostavnimi laboratorijskimi preiskavami, ki merijo raven substratov ali produktov metabolizma jeter (albumin, fibrinogen, psevdoholinesteraza, protrombin, bilirubin, holesterol) ter z jetrnimi testi. Vendar te preiskave niso občutljive niti specifične. Pomanjkljive so zlasti pri kompleksnih presnovnih motnjah v organizmu.²⁷
- *Prehransko stanje.* Ocena prehranskega stanja bolnika postaja standard oskrbe v bolnišnicah²⁸ in ima pri bolnikih z ponavljajočo se hipoglikemijo v sklopu raka tudi diagnostični pomen. Oceno tveganja prehranske ogroženosti začnemo s standardnim vprašalnikom, kot je NRS 2002.²⁸ Vsebuje podatke o nenamerni izgubi več kot 5 % teže v zadnjih treh mesecih, BMI oziroma obseg sredine nadlahti pri bolnikih, ki jih ne moremo stehtati, podatek o vnosu hrane (kalorij) glede na energijsko potrebo organizma in podatek o morebitnih boleznih, ki povečujejo energijsko potrebo (okužba, večja operacija, kaheksija idr.). Energijske potrebe organizma

lahko ocenimo oziroma izračunamo po standardnih obrazcih. Bolezni, ki povečujejo energijske potrebe organizma, povečujejo katabolizem v telesu in s tem razgradnjo in izgubo beljakovin, kar vodi v proteinsko energetsko podhranjenost (PEM). Pri teh bolnikih moramo izračunati še dušikovo bilanco, ki nam pove, kako velika je izguba beljakovin.²⁹ Pri bolnikih s prisotnim tveganjem za prehransko ogroženost je med zdravljenjem potrebno načrtovati prehransko podporo. Če ima tak bolnik hipoglikemijo, lahko pričakujemo, da bo ta odpornejša na klasično zdravljenje.

Vzročno in simptomatsko zdravljenje

Radikalna kirurška odstranitev hormonsko aktivnega tumorja je najučinkovitejša metoda za prekinitev hipoglikemičnih epizod. Če to ni mogoče, se priporoča tudi paliativna neradikalna operacija za zmanjšanje mase tumorja oz. citoredukcijske metode z embolizacijo tumorskega žilja ali perkutanim vbrizgavanjem etanola ali kemoterapevtika v tumor.^{30,31}

Če dokončno kirurško ali onkološko zdravljenje tumorske hipoglikemije ni možno, jo zdravimo simptomatsko, vendar pa je pristop bolj kompleksen kot pri navadni hipoglikemični epizodi v sklopu sladkorne bolezni. Osnovni način preprečevanja hipoglikemičnih epizod je povečan in čim bolj enakomeren vnos glukoze. To lahko dosežemo najprej s pogostimi, manjšimi obroki živil z nizkimi glikemičnim indeksom, ki jim dodamo vmesne prigrizke z visokim glikemičnim indeksom. Jedilnik mora biti individualno sestavljen, pri tem je potrebno upoštevati bolnikovo energijsko bilanco in tudi njegove želje. Problem se pojavi, če bolnik hrane ne more zaužiti v dovolj veliki količini, kar je pri bolnikih z rakom in kaheksijo pogosto. Zato je primerna uporaba energetsko gostih obrokov, pomagamo si lahko tudi z prehranskimi dodatki, kot so enteralni pripravki. Zaradi manjšega števila obrokov v času počitka še vedno obstaja nevarnost pojava hipoglikemije v zgodnjih jutranjih urah. Temu se lahko izognemo z nočnim obrokom (zelo primeren je enteralni pripravek) ali pa z infuzijo glukoze oziroma z dohranjevanjem po nazogastrični sondi, vendar s tem bistveno omejimo bolnika in zmanjšamo kakovost njegovega življenja.

V primeru, da je eden izmed vzrokov za tumorsko hipoglikemijo kaheksija, je zelo pomembno, da bolnik prejme zadostno število kalorij v obliki pogostih obrokov. Tak bolnik se mora aktivno izogibati stradanju, bodisi namernemu stradanju kot alternativni obliki »zdravljenja« raka ali pa stradanju zaradi pomanjkanja teka. S stradanjem se poglobljajo presnovne spremembe zaradi kaheksije in pospeši njen razvoj. Zelo ugoden terapevtski učinek pri bolnikih s kaheksijo ima telesna vadba, s katero zadržimo propadanje puste (mišične) telesne mase. Eksperimentalno zdravljenje kaheksije pa vključuje še anaboličke (kortikosteroidi, rasti hormon, testosteron), sredstva za povečevanje teka in inhibitorje citokinov.³²

Zdravljenje odporne hipoglikemije z zdravili je lahko uspešno le, če poznamo vzrok hipoglikemičnih epi-

zod. Pri tumorski hipoglikemiji so zaradi izločanja IGF-2 najučinkovitejši kortikosteroidi.³³ Kortikosteroidi znižujejo izločanje IGF-2 in posredno normalizirajo izločanje in delovanje ravnega hormona. Lahko se uporabljajo tudi v kombinaciji z eksogenim rastnim hormonom.^{33,34} Dolgoročno zdravljenje samo z rastnim hormonom ni primerno, ker se izločanje IGF-2 lahko celo poveča. Glukagon v infuziji se lahko uporablja za zdravljenje odporne tumorske hipoglikemije pri bolnikih, ki so se dobro odzvali na glukagonski test in imajo ohranjene glikogenske zaloge v telesu.¹⁰ Na ta način običajno premostimo čas do specifičnega onkološkega zdravljenja s kemoterapijo ali operacijo. Kadar je vzrok za tumorsko hipoglikemijo inzulinom, lahko hipoglikemijo nadziramo z diazoksidom. Gre za blokator kalcijevih kanalov, ki med drugim zavira izločanje inzulina iz beta celic trebušne slinavke.³⁵

Zaključki

Hipoglikemijo je v vsakdanji zdravniški praksi srazmerno lahko prepoznati in zdraviti. Problematična postane takrat, kadar nastane zaradi več vzrokov in je odporna na simptomatsko zdravljenje s povečanim vnosom glukoze. V takih primerih lahko nastopi nepopravljiva nevrološka okvara ali celo smrt. Tumorska hipoglikemija, ki se pojavi na novo pri bolnikih z rakom, je tipičen primer hipoglikemije, ki za uspešno zdravljenje zahteva kompleksnejšo diagnostično obdelavo in čim natančnejšo opredelitev vzrokov nastanka. Zdravljenje tumorske hipoglikemije je enostavno samo v primeru, ko je možna kirurška odstranitev tumorja ali specifično onkološko zdravljenje. Sicer je potrebno pristopiti k bolniku individualno in vključiti tako zadosten vnos glukoze kot tudi medikamentno podporno zdravljenje.

Literatura

- Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2003; 26:1902–12.
- Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure and brain death. *J Clin Invest* 2007; 4: 868–70.
- Dagogo-Jack S. Hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus: pathophysiology and prevention. *Treat Endocrinol* 2004; 91: 91–103.
- Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes* 2005; 12: 3592–601.
- Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 783–98.
- Daughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH, Barbato AL, Kapadia M, Rotwein P. Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. *N Engl J Med* 1988; 319: 1434–40.
- Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, Yasumoto K, Murakami Y, Sata A, et al. Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. *Growth Horm IGF Res* 2006; 16: 211–6.
- Wolfsdorf JI, Sadeghi-Nejad A, Senior B. Hypoketonemia and age-related fasting hypoglycemia in growth hormone deficiency. *Metabolism* 1983; 32: 457–62.
- Pun KK, Young RT, Wang C, Tam CF, Ho PW. The use of glucagon challenge test in the diagnostic evaluation of hypoglycemia due to hepatoma and insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 546–50.
- Oliviera-Hoff A, Vassiliopoulou-Sellin R. The role of glucagon administration in the diagnosis and treatment of patients with tumor hypoglycemia. *Cancer* 1998; 82: 1585–92.
- Morley JE, Thomas DR, Wilson MG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 735–43.
- McFadzean AJS, Yeung RTT. Further observations on hypoglycemia in hepatocellular carcinoma. *Am J Med* 1969; 47: 220–35.
- Hadden DR, Belf MD. Glucose, free fatty acid, and insulin interrelations in kwashiorkor and marasmus. *Lancet* 1967; 1: 589–92.
- Kurian J, Kaul V. Profound postoperative hypoglycemia in a malnourished patient. *Can J Anaesth* 2001; 48: 881–3.
- Ratcliffe PJ, Bevan JS. Severe hypoglycemia and sudden death in anorexia nervosa. *Psychol Med* 1985; 15: 679–81.
- Schaur RJ, Fellier H, Gleispach H, Fink E, Kronberger L. Tumor host relations I. Increased plasma cortisol in tumor-bearing humans compared with patients with benign surgical diseases. *J Cancer Res Clin Oncol* 1979; 93: 281–5.
- Burt ME, Aoki TT, Gorschboth CM, Brennan MF. Peripheral tissue metabolism in cancer-bearing man. *Ann Surg* 1983; 198: 685–91.
- Bessey PQ, Watters JM, Aoki TT, Wilmore DW. Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury. *Ann Surg* 1984; 200: 264–81.
- Ross RJM, Chew SL. Acquired growth hormone resistance. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 655–60.
- Shuto Y, Nakano T, Sanno N, Domoto H, Sugihara H, Wakabayashi I. Reduced growth hormone receptor messenger ribonucleic acid in an aged man with chronic malnutrition and growth hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2320–3.
- Gama R, Teale JD, Marks V. Clinical and laboratory investigation of adult spontaneous hypoglycemia. *J Clin Pathol* 2003; 56: 641–6.
- Marks V, Teale JD. Hypoglycemic disorders. *Clin Lab Med* 2001; 21: 79–97.
- Starr JI, Rubenstein AH. Metabolism of endogenous proinsulin and insulin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 305–7.
- Frystyk J, Skjaerbaek C, Zapf J, Orskov H. Increased levels of circulating free insulin-like growth factors in patients with non-islet cell tumour hypoglycaemia. *Diabetologia* 1998; 41: 589–94.
- Baxter RC. The role of insulin-like growth factors and their binding proteins in tumour hypoglycemia. *Horm Res* 1996; 46: 195–201.
- Butler PC, Rizza RA. Regulation of carbohydrate metabolism and response to hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 1–25.
- Garello E, Battista S, Bar F, Niro GA, Cappello N, Rizzetto M, et al. Evaluation of hepatic function in liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 782–8.
- Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M, Educational and Clinical Practice Committee, ESPEN. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22: 415–21.
- Kompan L, Rotovnik-Kozjek N. Slovenska priporočila za prehrano kritično bolnih odraslih bolnikov. Ljubljana: Slovensko združenje za klinično prehrano; 2006.
- Saigal S, Nandeesh HP, Malhotra V, Sarin SK. A case of hepatocellular carcinoma associated with troublesome hypoglycemia: management by cytoreduction using percutaneous ethanol injection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1380–1.
- Hunter SJ, Daughaday WH, Callender ME, McKnight JA, McIlrath EM, Teale JD, et al. A case of hepatoma associated with hypoglycemia and over production of IGF-II (E-21): beneficial effects of treatment with growth hormone and intrahepatic adriamycin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 397–401.
- Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000; 133: 622–34.
- Teale JD, Wark G. The effectiveness of different treatment options for non-islet cell tumour hypoglycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 457–60.
- Narendran P, Younger T, Au-Yeung A, Bingley PJ. IGF-secreting tumour treated with a combination of growth hormone and glucocorticoids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 596–7.
- Siraj ES, Samuel G, Saber S, Hamrahan AH, Reddy SS. Metastatic malignant insulinoma in a patient with type 2 diabetes mellitus: case presentation and literature review. *Endocr Pract* 2006; 12: 411–6.