International Journal of Endocrinology

Огляд літератури
/Literature Review/

УДК 616.37-006:616-07:616-08:615 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219013*

Зайцев М.А.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Інсулінома: підходи до діагностики і тактика лікування

For citation: Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2020;16(7):588-592. doi: 10.22141/2224-0721.16.7.2020.219013

Резюме. *Огляд літератури присвячений найпоширенішій функціонуючій нейроендокринній пухлині β-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози, яка характеризується неконтрольованою продукцією інсуліну. Патофізіологічні основи клінічних проявів пухлин із β-клітин острівців Лангерганса обумовлені гормональною активністю цих новоутворень. За відсутності підпорядкування фізіологічним механізмам, які регулюють гомеостаз рівня глюкози, β-клітинні аденоми призводять до розвитку стану хронічної гіпоглікемії. У зв'язку з тим, що симптоматологія інсуліноми виникає внаслідок гіперінсулінемії і гіпоглікемії, вираженість клінічних проявів захворювання в кожному окремому випадку свідчить про індивідуальну чутливість хворого до інсуліну і нестачі цукру крові. Переважна більшість інсулінопродукуючих пухлин підшлункової залози має розмір, який не перевищує 0,5–2 см в діаметрі, що створює труднощі їх виявлення під час операції. Так, у 20 % хворих при першій, а іноді і при другій і третій операціях не вдається виявити пухлину. Злоякісні інсуліноми трапляються в 10–15 % випадків, причому третина з них метастазують. Єдиним радикальним методом лікування інсуліноми залишається оперативне втручання. Консервативні методи лікування застосовуються лише у неоперабельних хворих, а також як засоби, що тимчасово усувають гіпоглікемію, та використовуються з метою підготовки хворого до оперативного лікування. Підкреслюється, що для успішного лікування хворих на ендогенний гіперінсулінізм необхідний комплексний командний підхід, який включає застосування сучасних методів візуалізації та використання високотехнологічних способів лікування.*

Ключові слова: *інсулінома; гіпоглікемія; гіперінсулінізм; пухлина підшлункової залози; огляд*

Інсулінома — найпоширеніша функціонуюча нейроендокринна пухлина β-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози, яка характеризується неконтрольованою продукцією інсуліну. В результаті виникають напади гіпоглікемічних симптомів. Симптомокомплекс гіперінсулінізму в 1924 р. уперше описав американський лікар Сіл Харріс (Harris Seale).

У 1927 р. R.M. Wilder і співавт., досліджуючи екстракти пухлини хворого на інсуліному, виявили в них підвищений уміст інсуліну. У 1929 р. була вперше виконана успішна операція (Graham R.) з видалення інсулінопродукуючої пухлини підшлункової залози. Отже, потрібні були роки наполегливих досліджень, щоб описати клінічну картину захворювання, методи його діагностики та лікування. У літературі цю патологію йменують по-різному: інсулома, гіпоглікемічна хвороба, органічна гіпоглікемія, відносна гіпоглікемія, гіперінсулінізм, інсуліносекретуюча інсулома, однак сьогодні загальноприйнятий термін «інсулінома».

Частота нових випадків (захворюваність) інсуліном становить у середньому 1–4 на 1 млн населення на рік [1–3]. Це новоутворення виявляється в основному в пацієнтів віком 26–55 років. Діти страждають від інсуліноми вкрай рідко. Інсуліноми можуть розвиватися у хворих різних вікових груп, проте пік захворюваності припадає на п'яте десятиліття життя, дещо частіше спостерігаються у жінок, в 10 % випадків мають множинний характер, у менше ніж 10 % випадків є злоякісними, а в 5–10 % випадків — асоційовані з синдромом МЕН I типу. Клінічні прояви інсуліном обумовлені автономною надмірною секрецією інсуліну, тобто відсутністю адекватного зниження рівня інсуліну у відповідь на гіпоглікемію [2–5]. У більшості випадків у клінічній картині домінують прояви нейроглікопенії, такі як не-

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Зайцев Марко Анатолійович, студент, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: Zaitsev.marky@gmail.com
For correspondence: Zaitsev Marko, student, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: Zaitsev.marky@gmail.com
Full list of author information is available at the end of the article.

врологічна симптоматика (запаморочення, біль голови, амнезія, сплутаність свідомості, дезорієнтація), візуальні порушення (диплопія або розпливчастість контурів предметів), поведінкові розлади аж до розвитку гіпоглікемічної коми [6, 7].

У клінічній картині гіпоглікемічних станів виділяють симптоми надлишкової секреції катехоламінів: пітливість, тремор, дратівливість, слабкість, відчуття голоду, нудота, відчуття жару і страху [8–10]. Досить часто незначна вираженість симптомів гіпоглікемії та їх різноманітність призводять до діагностичних помилок і, як наслідок, до неправильного лікування. Так, хворі з органічним гіперінсулінізмом нерідко тривало і безуспішно лікуються у різних фахівців [11–13]. За даними різних авторів [15], помилкові діагнози встановлюються у 3/4 хворих на інсуліноми. Найчастіше серед помилкових діагнозів траплялися епілепсія (34 %), пухлина головного мозку (15 %), вегетосудинна дистонія (11 %), діенцефальний синдром (9 %), а також психози і неврастенія (3 %) [14]. Інсуліноми протягом першого року діагностуються у менше ніж 10 % хворих; правильний діагноз встановлюють в основному при тривалості захворювання близько трьох років [15]. Таким чином, діагностика і лікування інсуліном залишаються складним завданням у практиці лікаря-ендокринолога.

Патофізіологічні основи клінічних проявів пухлин із β-клітин острівців Лангерганса обумовлені гормональною активністю цих новоутворень. За відсутності підпорядкування фізіологічним механізмам, які регулюють гомеостаз рівня глюкози, β-клітинні аденоми призводять до розвитку стану хронічної гіпоглікемії. У зв'язку з тим, що симптоматологія інсуліноми виникає внаслідок гіперінсулінемії і гіпоглікемії, вираженість клінічних проявів захворювання в кожному окремому випадку свідчить про індивідуальну чутливість хворого до інсуліну і нестачі цукру крові. Результати спостережень свідчать, що хворі по-різному переносять дефіцит глюкози в крові. Звідси випливає поліморфізм симптомів і домінування того чи іншого з них у загальному симптомокомплексі захворювання в окремих хворих. Відомо, що глюкоза крові необхідна для життєдіяльності всіх органів і тканин організму, особливо головного мозку. На функцію мозку витрачається приблизно 20 % усієї глюкози, що надходить в організм. На відміну від інших органів і тканин організму мозок не має запасів глюкози і не використовує як енергетичне джерело вільні жирні кислоти. Через припинення надходження в кору великих півкуль глюкози упродовж 5–7 хвилин у її клітинах відбуваються незворотні зміни і гинуть найбільш диференційовані елементи кори.

Виділяють дві групи симптомів, які розвиваються при гіпоглікемії. До першої групи включені запаморочення, слабкість, тремтіння, серцебиття, почуття голоду, підвищена збудливість. Розвиток цих симптомів пов'язують з реактивною гіперадреналінемією. Такі розлади, як біль голови, порушення зору, сплутаність свідомості, атаксія, втрата свідомості, кома, об'єднані в другу групу. При поступовому розвитку симптомів гіпоглікемії домінують зміни, пов'язані з центральною нервовою системою (ЦНС), а при гострому виникненні гіпоглікемії — симптоми реактивної гіперадреналінемії. В результаті зриву контрінсулярних механізмів і адаптаційних властивостей ЦНС у хворих на інсуліному розвивається гостра гіпоглікемія. Більшість авторів, розглядаючи клініку і симптоматологію інсуліноми, роблять акцент на прояви нападів гіпоглікемії, але не менш важливе значення має і вивчення симптомів, які спостерігаються в періоди між нападами, оскільки вони відображають негативний вплив хронічної гіпоглікемії на ЦНС [16].

Найхарактернішими ознаками інсуліноми є ожиріння і підвищення апетиту. Окремі дослідники розділяють всі симптоми, які спостерігаються при інсулінопродукуючих пухлинах підшлункової залози, на прояви латентного періоду і на ознаки періоду вираженої гіпоглікемії. Такий підхід вказує на періоди відносного благополуччя, які періодично змінюються клінічно вираженими проявами гіпоглікемії. У 1941 р. американський хірург Аллен Олдфайзер Уїппл описав тріаду симптомів, які найповніше об'єднують різні аспекти клінічних проявів інсуліноми, а також результати дослідження рівня цукру крові в момент нападу гіпоглікемії. До цієї тріади належать виникнення нападів спонтанної гіпоглікемії натще або через 2–3 години після їжі; зниження рівня цукру крові нижче 2,7 ммоль/л під час нападу; ліквідація нападу внутрішньовенним уведенням глюкози або прийомом цукру [17].

У латентній фазі при гіперінсулінізмі, як і при інсуліномі, провідну роль відіграють нервово-психічні розлади. Неврологічна симптоматика при цьому захворюванні полягає в недостатності VII і XII пар черепно-мозкових нервів за центральним типом, асиметрії сухожильних, нерівномірності або зниженні черевних рефлексів. У хворих можуть спостерігатися симптоми пірамідної недостатності без патологічних рефлексів, а також порушення чутливості, які полягають у появі зон шкірної гіпералгезії [18].

Неврологічний аналіз показує, що ліва півкуля головного мозку більш чутлива до гіпоглікемічних станів. Цим можна пояснити більшу частоту її уражень порівняно з правою. За тяжкого перебігу захворювання спостерігаються симптоми поєднаного залучення в патологічний процес обох півкуль. Загалом неврологічні розлади в період між нападами гіпоглікемії у хворих на інсуліному характеризуються поліморфізмом і відсутністю будь-яких симптомів, притаманних цьому захворюванню. Ступінь цих уражень відображає індивідуальну чутливість нервових клітин організму до рівня глюкози крові і свідчить про тяжкість хвороби. Отже, вирішальне значення в розвитку розладів психіки має не тривалість, а тяжкість захворювання, що залежить від індивідуальної чутливості хворого до низького рівня глюкози крові і вираженості компенсаторних механізмів.

У хворих на електроенцефалограмах, записаних поза нападами гіпоглікемії (натще або після сніданку), виявляють локальні гострі хвилі й розряди гострих хвиль, а під час нападу гіпоглікемії, крім описаних змін, виникає високовольтна повільна активність, яка у більшості хворих на висоті нападу займає всю протяжність запису [19].

Одним із постійних симптомів, характерних для інсуліноми, вважають почуття голоду. У більшості хворих відзначається підвищений апетит з вираженим почуттям голоду перед нападом. У половини з них відзначається надлишок маси тіла (від 10 до 80 %) внаслідок частого прийому їжі (здебільшого вуглеводів). Слід підкреслити, що деякі пацієнти можуть споживати до 1 кг і більше цукру або цукерок на добу. Однак у частини хворих, навпаки, виникає огида до їжі, вони потребують внутрішньовенного введення глюкози і білкових гідролізатів через виснаження. Таким чином, ані підвищений апетит, ані почуття голоду не можна вважати характерними для даного захворювання, хоча ці симптоми можуть спостерігатися в окремих випадках. Цінішою в діагностичному відношенні є вказівка хворого на носіння з собою солодкого (цукерки, здобні борошняні вироби, цукор). У деяких хворих через певний час виникає відраза до такої їжі, але вони не можуть відмовитися від її прийому [20].

Нераціональне харчування поступово призводить до збільшення маси тіла і навіть до ожиріння. Однак надлишок маси тіла відзначається не в усіх хворих, у деяких із них індекс маси тіла залишається нормальним і навіть нижче від норми. Схуднення частіше відзначається у хворих, апетит яких був знижений, а також у пацієнток, які відчувають відразу до їжі. У деяких хворих спостерігається м'язовий біль, який багато авторів пов'язують з розвитком різних дегенеративних процесів у м'язовій тканині та заміщенням її сполучною тканиною [21].

Розрізняють два найважливіших етапи оцінки інсуліноми. По-перше, встановити діагноз за допомогою біохімічних тестів (за умов високої клінічної підозри), а по-друге, локалізувати пухлину.

При обстеженні хворих з інсуліномою слід з'ясувати час виникнення нападу, його зв'язок із прийомом їжі. Розвиток гіпоглікемічного нападу в ранкові години, а також у разі пропуску чергового прийому їжі, при фізичному і психічному напруженні, у жінок — напередодні менструацій свідчить на користь інсуліноми. Клінічні методи дослідження в діагностиці інсуліноми не відіграють суттєвої ролі внаслідок малих розмірів пухлини. Важливе значення в діагностиці інсуліноми мають функціонально-діагностичні тести. Під час дослідження рівня цукру крові натще до лікування виявляють його зниження менше 3,0 ммоль/л у переважної більшості хворих. Однак слід зазначити, що в одного і того ж хворого в різні дні рівень цукру крові доволі варіабельний. При визначенні рівня інсуліну в сироватці крові натще відзначається підвищення його вмісту у переважної більшості хворих, однак в деяких випадках при повторних дослідженнях спостерігаються і нормальні його значення. Такі коливання рівня цукру та інсуліну крові натще можна пов'язати з неоднаковою гормональною активністю інсуліноми в різні дні, а також із вираженістю контрінсулярних механізмів.

Дослідження добового глікемічного профілю на тлі звичайної дієти у хворих дозволяє виділити осіб, у яких рівень цукру крові протягом доби досить стійко тримається нижче від нормальних цифр (менше 3,3 ммоль/л) і частіше розвиваються клінічно виражені гіпоглікемічні стани. Тому в багатьох випадках результати дослідження рівнів цукру крові протягом доби дають можливість оцінити характер клінічного перебігу захворювання. Проба з голодуванням є найбільш інформативною при встановленні діагнозу інсуліноми. Під час проведення проби з голодуванням у більшості хворих гіпоглікемічний напад розвивається протягом 7–24 годин після початку голодування. Цукор крові при цьому знижується в середньому до 1,1 ммоль/л. Напад гіпоглікемії розвивається в усіх хворих при проведенні проби з голодуванням, хоча і в різний час.

Переважна більшість інсулінопродукуючих пухлин підшлункової залози має розмір, який не перевищує 0,5–2 см в діаметрі, що створює труднощі їх виявлення під час операції. Так, у 20 % хворих при першій, а іноді і при другій і третій операціях не вдається виявити пухлину [22]. Злоякісні інсуліноми трапляються в 10–15 % випадків, причому третина з них метастазують [23].

Комп'ютерна томографія (КТ) з контрастуванням найчастіше використовується як початковий неінвазивний тест [24]. КТ дозволяє виявити від 70 до 80 % випадків інсуліноми. Ультразвукове дослідження (УЗД) надає можливість встановити діагноз інсуліноми лише в окремих випадках. Магнітно-резонансна томографія дозволяє діагностувати до 85 % інсуліном [25]. Складнощі локалізації інсуліном та їх невеликі розміри створюють труднощі виявлення за допомогою КТ. Подібні пухлини, які розташовані в товщі підшлункової залози, не змінюють її конфігурації, а за коефіцієнтом поглинання рентгенівських променів не відрізняються від нормальної тканини залози, що ускладнює їх визначення. Надійність методу становить 50–60 %. У деяких випадках вдаються до катетеризації портальної системи з метою визначення рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ) у венах різних відділів підшлункової залози. Про локалізацію функціонуючого новоутворення можна судити за максимальним значенням ІРІ [26].

УЗД у діагностиці інсуліном не отримала значного поширення через надлишкову масу тіла у переважної більшості хворих, оскільки жировий прошарок є вагомою перешкодою для ультразвукової хвилі.

У 80–95 % хворих на інсуліноми топічна діагностика за допомогою сучасних методів дослідження дозволяє до проведення операції встановити локалізацію, розмір, поширеність і злоякісність (метастази) пухлинного процесу. Диференціальна діагностика інсуліноми проводиться з непанкреатичними пухлинами (пухлини печінки, надниркових залоз, різні мезенхімоми). При всіх цих пухлинах спостерігаються гіпоглікемії. Непанкреатичні пухлини відрізняються від інсуліном великими розмірами (1000–2000 г). Такі розміри мають пухлини печінки, кори надниркових залоз і різні мезенхімоми. Подібного розміру новоутворення легко виявляються при фізикальних або звичайних рентгенологічних методах дослідження.

При підозрі на інсуліному за умов негативних неінвазивних досліджень сучасні настанови рекомендують розглянути такі інвазивні тести, як ендоскопічна ультрасонографія або селективний тест на стимуляцію ар-

теріального кальцію із забором крові з печінкових вен. Ендоскопічна ультрасонографія має чутливість від 70 до 95 % і перевершує КТ за можливістю локалізації [27–29]. Селективний тест на стимуляцію артеріального кальцію має чутливість 93 % для виявлення інсуліноми і може бути проведений, коли інші дослідження візуалізації є негативними, або у пацієнтів із синдромом МЕН1.

Єдиним радикальним методом лікування інсуліноми залишається оперативне втручання. Консервативні методи лікування застосовуються лише у неоперабельних хворих, а також як засоби, що тимчасово усувають гіпоглікемію, і використовуються з метою підготовки хворого до оперативного лікування. Консервативна терапія при інсуліномі включає ліквідацію та профілактику гіпоглікемічних станів і вплив на пухлинний процес. Для цього використовують різні гіперглікемічні засоби. До традиційних гіперглікемічних препаратів належать адреналін і норадреналін, глюкагон, глюкокортикоїди.

Виконання хірургічних операцій на підшлунковій залозі ускладнюють її анатомічні особливості, розташування у важкодоступній ділянці, поблизу життєво важливих органів, великих нервових сплетень. Завдяки відповідній передопераційній підготовці, вибору найбільш раціонального методу знеболювання, мінімальній травматичності маніпуляцій при пошуках і видаленні пухлини, проведенню профілактичних і лікувальних заходів у післяопераційному періоді вдається зменшити ризик хірургічного втручання.

Отже, для успішного лікування хворих на ендогенний гіперінсулінізм необхідний комплексний командний підхід, який включає застосування сучасних методів візуалізації та використання високотехнологічних способів лікування.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005 Oct;19(5):753-81. doi: 0.1016/j.bpg.2005.06.002.

2. Chang F, Chandra A, Culora G, Mahadeva U, Meenan J, Herbert A. Cytologic diagnosis of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: a review. Diagn Cytopathol. 2006 Sep;34(9):649-58. doi:10.1002/dc.20503.

3. Khacimova LS, Karonova TL, Tsoy UA, Ianevskaia LG, Grineva EN. Insulinoma: diagnostic features and treatment management. Problems of Endocrinology. 2017;63(4):212-218. doi:10.14341/probl2017634212-218. (in Russian).

4. Chang F, Chandra A, Culora G, Mahadeva U, Meenan J, Herbert A. Cytologic diagnosis of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: a review. Diagn Cytopathol. 2006 Sep;34(9):649-58. doi:10.1002/dc.20503.

5. Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, et al. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. Endocrine. 2007 Jun;31(3):238-41. doi:10.1007/s12020-007-0045-4.

6. Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. Semin Oncol. 2010 Dec;37(6):594-618. doi:10.1053/j.seminoncol.2010.10.014.

7. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. Gastroenterology. 2008 Nov;135(5):1469-92. doi:10.1053/j.gastro.2008.05.047.

8. Vanderveen K, Grant C. Insulinoma. Cancer Treat Res. 2010;153:235-52. doi:10.1007/978-1-4419-0857-5_13.

9. Guettier JM, Gorden P. Insulin secretion and insulin-producing tumors. Expert Rev Endocrinol Metab. 2010 Mar 1;5(2):217-227. doi:10.1586/eem.09.83.

10. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, et al; Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. Neuroendocrinology. 2006;84(3):183-8. doi:10.1159/000098010.

11. Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP, et al. Surgical management of patients with insulinomas: Result of 292 cases in a single institution. J Surg Oncol. 2011 Feb;103(2):169-74. doi:10.1002/jso.21773.

12. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, et al; Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. Neuroendocrinology. 2006;84(3):183-8. doi:10.1159/000098010.

13. Mathur A, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma. Surg Clin North Am. 2009 Oct;89(5):1105-21. doi:10.1016/j.suc.2009.06.009.

14. Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, Näslund E. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden. Diabetologia. 2010 Nov;53(11):2307-11. doi:10.1007/s00125-010-1798-5.

15. Patti ME, Goldfine AB. Hypoglycaemia following gastric bypass surgery--diabetes remission in the extreme? Diabetologia. 2010 Nov;53(11):2276-9. doi:10.1007/s00125-010-1884-8.

16. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. Pancreas. 2010 Aug;39(6):735-52. doi:10.1097/MPA.0b013e3181ebb168.

17. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Mar;94(3):709-28. doi:10.1210/jc.2008-1410.

18. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. Neuroendocrinology. 2012;95(2):98-119. doi:10.1159/000335591.

19. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, et al; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. Pancreas. 2010 Aug;39(6):713-34. doi:10.1097/MPA.0b013e3181ebaffd.

20. Kandaswamy L, Raghavan R, Pappachan JM. Spontaneous hypoglycemia: diagnostic evaluation and management. Endocrine. 2016 Jul;53(1):47-57. doi:10.1007/s12020-016-0902-0.

21. Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. Future Oncol. 2010 Feb;6(2):229-37. doi:10.2217/fon.09.165.

22. Eloubeidi MA, Decker GA, Chandrasekhara V, et al; ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the evaluation and management of patients with solid pancreatic neoplasia. Gastrointest Endosc. 2016 Jan;83(1):17-28. doi:10.1016/j.gie.2015.09.009.

23. Luo Y, Pan Q, Yao S, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor PET/CT with 68Ga-NOTA-Exendin-4 for Detecting Localized Insulinoma: A Prospective Cohort Study. J Nucl Med. 2016

May;57(5):715-20. doi:10.2967/jnumed.115.167445.

24. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology. 2016;103(2):153-71. doi:10.1159/000443171.

25. Câmara-de-Souza AB, Toyoshima MTK, Giannella ML, et al. Insulinoma: A retrospective study analyzing the differences between benign and malignant tumors. Pancreatology. 2018 Apr;18(3):298-303. doi:10.1016/j.pan.2018.01.009.

26. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al; North American Neuroendocrine Tumor Society. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. Pancreas. 2013 May;42(4):557-77. doi:10.1097/MPA.0b013e31828e34a4.

27. Liang M, Jiang J, Dai H, et al. Robotic enucleation for pediatric insulinoma with MEN1 syndrome: a case report and literature review. BMC Surg. 2018 Jun 19;18(1):44. doi:10.1186/s12893-018-0376-5.

28. Belfiori G, Wiese D, Partelli S, et al. Minimally Invasive Versus Open Treatment for Benign Sporadic Insulinoma Comparison of Short-Term and Long-Term Outcomes. World J Surg. 2018 Oct;42(10):3223-3230. doi:10.1007/s00268-018-4628-4.

29. Dąbkowski K, Gajewska P, Walter K, et al. Successful EUS-guided ethanol ablation of insulinoma, four-year follow-up. Case report and literature review. Endokrynol Pol. 2017;68(4):472-479. doi:10.5603/EP.2017.0053.

30. Mujica-Mota R, Varley-Campbell J, Tikhonova I, et al. Everolimus, lutetium-177 DOTATATE and sunitinib for advanced, unresectable or metastatic neuroendocrine tumours with disease progression: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2018 Sep;22(49):1-326. doi:10.3310/hta22490.

Отримано/Received 06.08.2020
Рецензовано/Revised 29.09.2020
Прийнято до друку/Accepted 03.11.2020

Information about author
Zaitsev Marko, student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Zaitsev.marky@gmail.com; contact phone: + 380734832104

M.A. Zaitsev
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Insulinoma: approaches to diagnosis and treatment

Abstract. A review of the literature deals with the most common functioning neuroendocrine tumor of β-cells of the islets of Langerhans of the pancreas, which is characterized by uncontrolled insulin production. Pathophysiological basis of clinical manifestations of tumors from β-cells of the islets of Langerhans are due to the hormonal activity of these tumors. In the absence of subordination to the physiological mechanisms that regulate glucose homeostasis, β-cell adenomas lead to the development of chronic hypoglycemia. Taking into consideration that the symptoms of insulinoma occur due to hyperinsulinemia and hypoglycemia, the severity of clinical manifestations of the disease in each case indicates the individual sensitivity of the patient to insulin and low blood sugar. The vast majority of insulin-producing tumors of the pancreas have a size that does not exceed 0.5–2 cm in diameter, which makes it difficult to detect them during surgery. Thus, in 20 % of patients with the first, and sometimes with the second and third operations, it is not possible to detect tumor. Malignant insulinomas occur in 10–15 % of cases, and a third of them metastasize. The only radical treatment for insulinoma is surgery. Conservative treatments are used only in inoperable patients, as well as the means that temporarily eliminate hypoglycemia and are used to prepare the patient for surgical treatment. It is emphasized that the successful treatment of patients with endogenous hyperinsulinism requires a comprehensive team approach, which includes the use of modern imaging techniques and high-tech treatments.

Keywords: insulinoma; hypoglycemia; hyperinsulinism; pancreatic tumor; review

Зайцев М.А.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Инсулинома: подходы к диагностике и тактика лечения

Резюме. Обзор литературы посвящен распространенной функционирующей нейроэндокринной опухоли β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, которая характеризуется неконтролируемой продукцией инсулина. Патофизиологические основы клинических проявлений опухолей из β-клеток островков Лангерганса обусловлены гормональной активностью этих новообразований. При отсутствии подчинения физиологическим механизмам, регулирующим гомеостаз уровня глюкозы, β-клеточные аденомы приводят к развитию состояния хронической гипогликемии. В связи с тем, что симптоматология инсулиномы возникает вследствие гиперинсулинемии и гипогликемии, выраженность клинических проявлений заболевания в каждом отдельном случае свидетельствует об индивидуальной чувствительности больного к инсулину и недостатку сахара крови. Подавляющее большинство инсулинопродуцирующих опухолей поджелудочной железы имеет размер, не превышающий 0,5–2 см в диаметре, что создает трудности их обнаружения во время операции. Так, у 20 % больных при первой, а иногда и при второй и третьей операциях не удается выявить опухоль. Злокачественные инсулиномы встречаются в 10–15 % случаев, причем треть из них метастазируют. Единственным радикальным методом лечения инсулиномы остается оперативное вмешательство. Консервативные методы лечения применяются только у неоперабельных больных, а также как средства, временно устраняющие гипогликемию, и используются для подготовки больного к оперативному лечению. Подчеркивается, что для успешного лечения больных с эндогенным гиперинсулинизмом необходим комплексный командный подход, включающий применение современных методов визуализации и использование высокотехнологичных способов лечения.

Ключевые слова: инсулинома; гипогликемия; гиперинсулинизм; опухоль поджелудочной железы; обзор