

Hypoglykemi vid insulinliknande tillväxtfaktor II-producerande tumör hos hund, katt och häst

Förutom insulinom, som hos djur är en av de vanligaste orsakerna till tumörrelaterad hypoglykemi, förekommer även tumörorsakad hypoglykemi som inte är kopplad till de insulinproducerande cellerna. I den andra delen av Svensk Veterinärtidnings artikelserie från Klinisk kemiska laboratoriet vid SLU Universitetsdjursjukhuset (UDS) beskrivs sjukdomsmekanismerna bakom hypoglykemi vid insulinliknande tillväxtfaktor II-producerande tumör samt de diagnostiska metoder som finns till buds.

Författare: Emma Strage, leg veterinär, specialist i hundens och kattens sjukdomar, Phd, DipECVCP, Klinisk kemiska laboratoriet, Universitetsdjursjukhuset, Sveriges Lantbruksuniversitet
Moirá Lewitt, MBChB, MMedEd, PhD, FRACP, FRCGP, professor, School of Health and Life Sciences, University of the West of Scotland, Storbritannien

Bakgrund

Den kanske vanligaste orsaken till tumörrelaterad hypoglykemi hos djur är insulinom men det förekommer även tumörorsakad hypoglykemi som inte är kopplad till de insulinproducerande cellerna. På engelska brukar detta syndrom benämnas "non-islet cell tumor hypoglycemia, NICTH". Denna form av hypoglykemi, som beskrivits hos bland annat människa, hund, katt och häst, beror oftast på produktion av insulinliknande tillväxtfaktor II (insulin-like growth factor-II, IGF-II) från tumören (1-4). Hos hund är NICTH mest associerat med tumörer av mesenkymalt och epitelialt ursprung. Både benigna och maligna tumörer kan orsaka denna typ av hypoglykemi och fallrapporter med NICTH hos hund har beskrivits vid leiomyosarkom, leiomyom, hepatocellulärt karcinom och hemangiosarkom (2, 5-8). Hos katt finns endast ett fåtal fall beskrivna, bland annat vid hepatocellulärt karcinom (3). Misstänkt NICTH har också beskrivits hos häst med renalt karcinom (4, 9), mesoteliom (10) och kolangiokarcinom (11). I publicerade fallrapporter hos hund och katt har normoglykemi uppnåtts genom att operera bort tumören (2, 3, 6-8).

Patofysiologi

Insulinliknande tillväxtfaktor I och II (IGF-I) och -II är viktiga för tillväxt och metabolism. De är strukturellt lika insulin och

har överlappande effekter genom att de delvis binder till samma receptorer (se faktaruta) (12, 13). Receptorerna för insulin och IGF-I, likväl som hybrider av dessa receptorer, ger upphov till signaler som styr mitos

och metabolism. Till skillnad från insulin, vilket utsöndras från pankreas betaceller, utsöndras IGF-I och IGF-II av de flesta celler i kroppen men levern står för den största produktionen till cirkulationen. Tillväxthormon (GH) utsöndras från hypofysen i pulsartat mönster och stimulerar direkt leverns produktion av IGF-I, men inte IGF-II. Nästan allt IGF-I och IGF-II cirkulerar bundet till proteiner. Endast en liten del av IGF-I och IGF-II cirkulerar fritt och det är den fria fraktionen som har negativ feedback på hypofysens produktion av GH (1).

Den största delen av IGF-II cirkulerar komplexbundet (se faktaruta). Det finns hos friska individer även en mindre fraktion



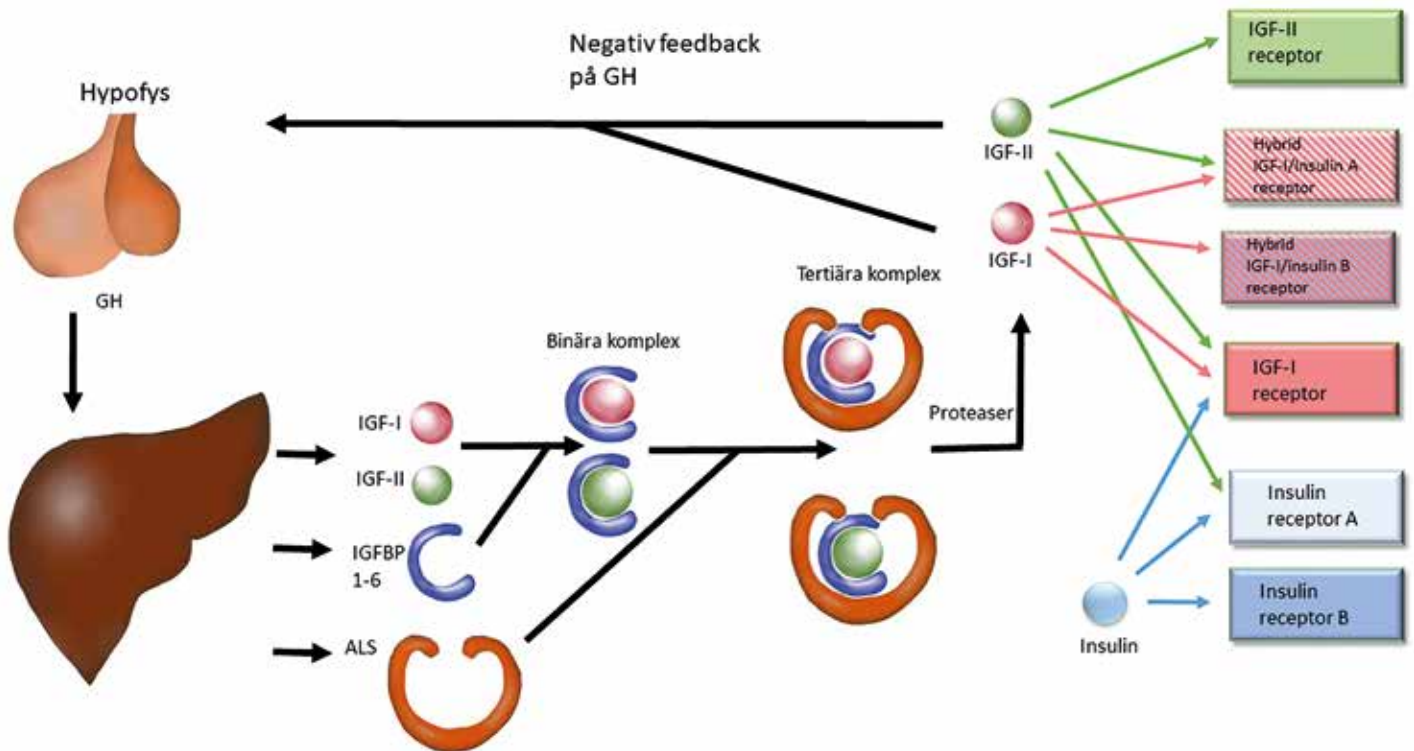
Emma Strage.



Moirá Lewitt.

FOTO: PRIVAT

FOTO: PRIVAT



Förenklad schematisk bild över insulinliknande tillväxtfaktorer, deras bindarproteiner och receptorer. GH – tillväxthormon, IGF-I – insulinliknande tillväxtfaktor I, IGF-II – insulinliknande tillväxtfaktor II, IGFBP – bindarprotein för insulinliknande tillväxtfaktorer, ALS – syralabil subenhet.

Fakta

Nästan allt IGF-I och IGF-II cirkulerar bundet till bindarproteiner. Det finns sex stycken olika IGF-bindarprotein (IGFBP 1-6) och dessa påverkar biotillgängligheten av IGF-I och IGF-II (24). IGF-I och IGF-II cirkulerar huvudsakligen i ett tertiärt komplex med IGFBP-3 eller IGFBP-5 och ett tredje protein, en syralabil subenhet (acid labile subunit, ALS) (25). ALS produceras i levern under inverkan av GH (18). Det tertiära komplexet är så stort att det inte kan passera ut från kapillärerna vilket innebär att halveringstiden av IGF-I och IGF-II förlängs från några minuter till timmar och dagar (26, 27). IGFs och IGFBPs bildar också binära komplex vilka är tillräckligt små för att ta sig ut från kapillärerna och ut till cellerna i vävnaderna (28). Endast en liten del av IGFs cirkulerar fritt och det är den fria fraktionen som har negativ feedback på hypofysens produktion av GH (1). Till skillnad från insulin- och IGF-I receptorn ger IGF-II receptorn degradering av IGF-II när proteinet binder till sin receptor och orsakar därmed ingen tillväxt eller metabolisk effekt (12). Stort IGF-II, vilket ofta syntetiseras av IGF-II producerande tumörer, har sämre affinitet för att bilda tertiära komplex än moget IGF-II. Detta ger ökad andel binära komplex som kan korsa kapillärerna och ge effekt i vävnaderna (29, 30). Vissa isoformer av stort IGF-II har även minskad affinitet för IGF-II receptorn, vilket minskar degraderingen av IGF-II och ger därmed ökad koncentration (31).

av ofullständigt processat IGF-II som har en större storlek och det är oftast denna stora form som ses vid IGF-II producerande tumör (1, 14). Stort IGF-II binder sämre till proteinerna, samt har annan affinitet för vissa receptorer (se faktaruta), vilket leder till högre nivåer av biotillgängligt IGF-II. Fritt IGF-II kommer ha negativ feedback på hypofysens GH-produktion vilket leder till lägre koncentration av IGF-I och -II och proteiner som binder till IGFs. Alla dessa effekter leder till ökad koncentration av biotillgängligt stort IGF-II vilket kan binda till insulin- och IGF-I receptorn och orsaka hypoglykemi (1, 15).

Diagnostik

Förändringar i blodsockerkoncentrationen och dess reglerande hormoner sker snabbt. Därför är det vid hypoglykemi viktigt att vidare diagnostik sker på exakt samma blodprov där man påvisat hypoglykemi. Generellt är det lättare att tolka provsvar ju lägre

glukoskoncentration djuret uppvisar. Vid lågt blodglukos är kroppens korrekta respons att minska insulinutsöndringen och därför skall insulin vara lågt eller omätbart lågt vid kraftig hypoglykemi. Vid insulinom ses hypoglykemi tillsammans med insulin koncentrationer som är höga eller inom referensintervallet och detta är en viktig skillnad när man skall differentiera mellan insulinom och NICTH där insulin koncentrationen tvärtom är låg. (16). Rekommendationen är att utföra diagnostik för NICTH hos en patient med hypoglykemi och lågt insulin där man inte hittar andra orsaker till hypoglykemin (17).

Tumörens produktion av stort IGF-II utgör i många fall inte så hög andel av det totala cirkulerande IGF-II att analys av totalt IGF-II kan användas för diagnos. IGF-II regleras bland annat av nutritionell status och komplexbindning till proteiner. Detta innebär att koncentrationen av totalt IGF-II hos patienter med NICTH kan vara låg, normal eller hög (1). Typiska klinisk

Typiska klinisk kemiska förändringar i blodprov från djur med insulinliknande tillväxtfaktor II-producerande tumör (non-islet cell tumor hypoglycemia, NICTH).

Analys	Förändringar vid NICTH
Glukos	Lågt
Insulin	Lågt
Tillväxthormon	Lågt
IGF-I	Lågt
Totalt IGF-II	Högt, normalt, lågt
Stort IGF-II	Högt

kemiska förändringar vid NICTH ses i tabell 1.

För analys av stort IGF-II med immunologiska metoder krävs antikroppar riktade mot den stora formen eller att proteiner i provet separeras baserat på storlek med kromatografi innan det analyseras. I en nyligen publicerad artikel där insulinliknande tillväxtfaktorer studerades hos en hund med NICTH beskrevs analys med masspektrometri vilket möjliggjorde analys av bland annat totalt IGF-II, stort IGF-II och IGF-I samtidigt (2). Resultaten visade att stort IGF-II minskade med 80% efter att tumören avlägsnats men att totalt IGF-II låg kvar på samma nivå (2). Tyvärr finns det idag inga kommersiella veterinärmedicinska laboratorier som analyserar stort IGF-II eller totalt IGF-II och andra diagnostiska metoder behöver ofta användas vid misstanke om NICTH.

Vid NICTH ger ökad koncentration av fritt IGF-II negativ feedback på hypofysens sekretion av GH, vilket leder till låga koncentrationer av IGF-I och de bindarproteiner vilkas koncentration är beroende av GH (1, 18). Kommersiella veterinärmedicinska laboratorier analyserar inte rutinmässigt GH. Istället brukar GH-brist diagnostiseras med lågt IGF-I, vilket analyseras hos några veterinärmedicinska specialistlaboratorier. Låga koncentrationer av IGF-I hos djur med NICTH finns endast beskrivet i enstaka fallrapporter hos hund och häst (2, 4, 7) men är bättre utvärderat på humansidan där det rekommenderas vid diagnostik av NICTH. Man bör dock ta i beaktande att IGF-I även kan bli lågt vid många andra sjukdomar t ex leversjukdom och svält (19-21).

Några ord om metodvalidering behöver nämnas när det gäller diagnos av insulinliknande tillväxtfaktorer vilka oftast analyseras med immunologiska metoder. Bindarproteinerna till insulinliknande tillväxtfaktorer kan störa vid analys och orsaka falskt höga eller låga koncentrationer beroende på vilken analysmetod som används (22). De flesta metoder för att mäta IGF-I och IGF-II är framtagna för humant bruk och det är nödvändigt att metoden valideras för varje djurslag och att effekten av interfererande bindarproteiner undersöks. Även om analys av bindarproteiner inte används i diagnostiska syften hos djur i nuläget vet vi från humansidan att vissa sjukdomar kan ändra koncentrationen av dessa och ge ökad risk för interferens vid analys av IGF-I och -II.(23). Samma mönster kan förväntas ses hos flertalet djurslag men förändringar av bindarproteiner vid sjukdomar och deras effekt på analysmetoder behöver undersökas mer.

Ytterligare diagnostik vid NICTH innefattar bilddiagnostiska undersökningar för att identifiera tumören och eventuell spridning samt histopatologi om tumören avlägsnas.

Sammanfattningsvis är NICTH ett ovanligt paraneoplastiskt syndrom som bör misstänkas vid persisterande hypoglykemi där man samtidigt uppmäter lågt insulin och lågt IGF-I. Höga koncentrationer av stort IGF-II kan stödja diagnosen men utförs inte rutinmässigt. •



REFERENSER

1. de Groot JW, Rikhof B, van Doorn J, Bilo HJ, Alleman MA, Honkoop AH, et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(4):979-93.
2. Valdes A, Lewitt M, Wiss E, Ramstrom M, Strage EM. Development of a Parallel Reaction Monitoring-MS Method To Quantify IGF Proteins in Dogs and a Case of Nonislet Cell Tumor Hypoglycemia. *J Proteome Res*. 2018.
3. Guillen A, Ressel L, Finotello R, German AJ, Freeman A, Blackwood L. Non-islet-cell tumour hypoglycaemia in a cat with hepatocellular carcinoma. *JFMS Open Rep*. 2019;5(1):1-5.
4. Swain JM, Pirie RS, Hudson NP, Else RW, Evans H, McGorum BC. Insulin-like growth factors and recurrent hypoglycemia associated with

Snabba och tillförlitliga provsvar med hjälp av högklassig analysteknik



- Veterinärmedicinskt, klinisk kemiskt laboratorium med diagnostik för smådjur och stora djur
- Mer än 30 års erfarenhet i branschen
- Omfattande testmeny, hög analyskapacitet
- Snabba svar, öppen telefonservice och rimliga priser
- Över 1000 kunder i hela Skandinavien

Box 7066, 200 07 Halmstad
031-22 81 40 - info@canilab.se
www.canilab.se

Canilab-EquiLab



- renal cell carcinoma in a horse. *Journal of veterinary internal medicine*. 2005;19(4):613-6.
5. Zini E, Glaus TM, Minuto F, Arvigo M, Hauser B, Reusch CE. Paraneoplastic hypoglycemia due to an insulin-like growth factor type-II secreting hepatocellular carcinoma in a dog. *Journal of veterinary internal medicine*. 2007;21(1):193-5.
 6. Beaudry D, Knapp DW, Montgomery T, Sandusky GS, Morrison WB, Nelson RW. Hypoglycemia in four dogs with smooth muscle tumors. *Journal of veterinary internal medicine*. 1995;9(6):415-8.
 7. Boari A, Barreca A, Bestetti GE, Minuto F, Venturoli M. Hypoglycemia in a dog with a leiomyoma of the gastric wall producing an insulin-like growth factor II-like peptide. *Eur J Endocrinol*. 1995;132(6):744-50.
 8. Leifer CE, Peterson ME, Matus RE, Patnaik AK. Hypoglycemia associated with nonislet cell tumor in 13 dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1985;186(1):53-5.
 9. Baker JL, Aleman M, Madigan J. Intermittent hypoglycemia in a horse with anaplastic carcinoma of the kidney. *J Am Vet Med Assoc*. 2001;218(2):235-7.
 10. LaCarrubba AM, Johnson PJ, Whitney MS, Miller MA, Lattimer JC. Hypoglycemia and tumor lysis syndrome associated with peritoneal mesothelioma in a horse. *Journal of veterinary internal medicine*. 2006;20(4):1018-22.
 11. Wong D, Hepworth K, Yaeger M, Miles K, Wilgenbusch C. Imaging diagnosis-hypoglycemia associated with cholangiocarcinoma and peritoneal carcinomatosis in a horse. *Veterinary radiology & ultrasound: the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. 2015;56(1):E9-12.
 12. Livingstone C. IGF2 and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(6):R321-39.
 13. Clemmons DR. Metabolic Actions of Insulin-Like Growth Factor-I in Normal Physiology and Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2012;41(2):425-43.
 14. Hizuka N, Fukuda I, Takano K, Okubo Y, Asakawa-Yasumoto K, Demura H. Serum insulin-like growth factor II in 44 patients with non-islet cell tumor hypoglycemia. *Endocr J*. 1998;45 Suppl:S61-5.
 15. van Veggel KM, Huits RM, Donker GH, Lentjes EG, van Doorn J. Column chromatographic characterization of complex formation of pro-IGF-II isoforms with acid labile subunit and IGF-binding proteins associated with non-islet cell tumour induced hypoglycaemia. *Growth Horm IGF Res*. 2014;24(6):233-8.
 16. Goutal CM, Brugmann BL, Ryan KA. Insulinoma in dogs: a review. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2012;48(3):151-63.
 17. Dutta P, Aggarwal A, Gogate Y, Nahar U, Shah VN, Singla M, et al. Non-islet cell tumor-induced hypoglycemia: a report of five cases and brief review of the literature. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2013;2013:130046.
 18. Olivecrona H, Hilding A, Ekstrom C, Barle H, Nyberg B, Moller C, et al. Acute and short-term effects of growth hormone on insulin-like growth factors and their binding proteins: serum levels and hepatic messenger ribonucleic acid responses in humans. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(2):553-60.
 19. Neumann S, Welling H, Thuere S. Insulin-like growth factor I concentration in dogs with inflammatory and neoplastic liver diseases. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2007;54(10):612-7.
 20. Maxwell A, Butterwick R, Batt RM, Camacho-Hubner C. Serum insulin-like growth factor (IGF)-I concentrations are reduced by short-term dietary restriction and restored by refeeding in domestic cats (*Felis catus*). *Journal of Nutrition*. 1999;129(10):1879-84.
 21. Maxwell A, Butterwick R, Yateman M, Batt RM, Cotterill A, Camacho-Hubner C. Nutritional modulation of canine insulin-like growth factors and their binding proteins. *J Endocrinol*. 1998;158(1):77-85.
 22. Frystyk J, Freda P, Clemmons DR. The current status of IGF-I assays--a 2009 update. *Growth Horm IGF Res*. 2010;20(1):8-18.
 23. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem*. 2011;57(4):555-9.
 24. Kelley KM, Oh Y, Gargosky SE, Gucev Z, Matsumoto T, Hwa V, et al. Insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBPs) and their regulatory dynamics. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 1996;28(6):619-37.
 25. Baxter RC. Inhibition of the insulin-like growth factor (IGF)-IGF-binding protein interaction. *Horm Res*. 2001;55 Suppl 2:68-72.
 26. Payet LD, Firth SM, Baxter RC. The role of the acid-labile subunit in regulating insulin-like growth factor transport across human umbilical vein endothelial cell monolayers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2382-9.
 27. Guler HP, Zapf J, Schmid C, Froesch ER. Insulin-like growth factors I and II in healthy man. Estimations of half-lives and production rates. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989;121(6):753-8.
 28. Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, Qureshi S, Galiveeti S, Szulc AL, et al. Tumors, IGF-2, and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory, and the historical archive. *Endocr Rev*. 2013;34(6):798-826.
 29. Bond JJ, Meka S, Baxter RC. Binding characteristics of pro-insulin-like growth factor-II from cancer patients: binary and ternary complex formation with IGF binding proteins-1 to -6. *J Endocrinol*. 2000;165(2):253-60.
 30. Daughaday WH. Free insulin-like growth factor (IGF) in disorders of IGF binding protein 3 complex formation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):3-5.
 31. Greenall SA, Bentley JD, Pearce LA, Scoble JA, Sparrow LG, Bartone NA, et al. Biochemical characterization of individual human glycosylated pro-insulin-like growth factor (IGF)-II and big-IGF-II isoforms associated with cancer. *J Biol Chem*. 2013;288(1):59-68.

FUJIFILM
Video from Innovation

**För modern
bilddiagnostik**

md_ffnr@fujifilm.com | 08-525 237 19 | www.fujifilm.eu/se
FUJIFILM Nordic AB Hantverkargatan 26 SE-112 21 Stockholm

