

Υπογλυκαιμικό κώμα σε ασθενή με ηπατικές μεταστάσεις

Κ. Κίτσιος
Η. Τσανικίδης
Π. Πουλάκος
Σ. Μπάντιος
Κ. Βολιώτης
Ν. Σάιλερ

Περίληψη

Η υπογλυκαιμία είναι συχνή επιπλοκή της θεραπείας του διαβήτη με ινσουλίνη ή υπογλυκαιμικά δισκία (σουλφονουριές- μεγλιτινίδες). Δεν αφορά όμως αποκλειστικά τον διαβήτη και την θεραπεία του αλλά μπορεί να αποτελέσει στην κλινική πράξη αντικείμενο διαφοροδιαγνωστικής προσέγγισης. Παρουσιάζουμε την περίπτωση γυναικάς, ηλικίας 73 ετών η οποία διεκομίσθη σε συγχυτική κατάσταση και λίγο αργότερα εμφάνισε πυραμδική συνδρομή και κώμα με γλυκόζη πλάσματος 30 mg/dl. Στην ασθενή είχε διαγνωσθεί προ μηνός αδενοκαρκίνωμα αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας με ηπατικές μεταστάσεις ενώ 10 ημέρες προ της εισαγωγής της είχε λάβει από γαστρεντερολόγο ενέσιμο οκτρεοτίδιο. Ανένηψε από το κώμα με I.V. χορήγηση γλυκόζης. Κατά την διάρκεια όμως της 7ήμερης νοσηλείας της, παρουσίασε επανειλημμένα σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια (κώματα) παρά την συνεχή στάγδην I.V. χορήγηση γλυκόζης 10%. Εξήλθε με οδηγίες για λήψη συχνών υδατανθρακούχων γευμάτων, συνέχισε όμως να παρουσιάζει σοβαρές υπογλυκαιμίες και απεβίωσε μετά 2 μήνες περίπου.

Εισαγωγή

Η υπογλυκαιμία είναι συνήθης επιπλοκή σε διαβητικούς υπό αγωγή με ινσουλίνη, σουλφονουριές ή ρεπαγλινίδη. Τα συμπτώματά της διακρίνονται σε νευρογενή (αίσθημα παλμών, εφίδρωση, τρόμος, αίσθημα πείνας), νευρογλυκοπενικά (διαταραχές συμπεριφοράς, διαταραχές όρασης, παραισθησίες, πυραμδική συνδρομή, δυσαρθρία, σύγχυση, βυθιότητα, κώμα) και μη ειδικά (ναυτία, κεφαλαλγία, κακουχία, μυϊκή αδυναμία)¹⁻³. Η παρουσία όμως υπογλυκαιμίας σε ασθενείς μη διαβητικούς είναι δυνατόν να αποτελέσει διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα.

Η υπογλυκαιμία μπορεί να διαιρεθεί σε δύο μεγάλες κατηγορίες: στην μεταγευματική ή αντιδραστική και στην υπογλυκαιμία νηστείας²⁻⁴. Η συχνότερη αιτία μεταγευματικής υπογλυκαιμίας είναι ο σπιογενής υπερινσουλινισμός. Παρουσιάζεται σε ασθενείς που έχουν υποστεί γαστρεκτομή, γαστρονησιδοστομία, πυλωροπλαστική ή βαγοτομή. Λόγω ταχείας γαστρικής κένωσης και άμεσης απορρόφησης γλυκόζης, υπερεκκρίνεται ινσουλίνη με αποτέλεσμα η έλλειψη ισορροπίας μεταξύ γλυκόζης και ινσουλίνης να οδηγεί σε υπογλυκαιμία. Σπάνια είναι δυνατόν η πρόωμη φάση του σακχαρώδους διαβήτη να καταγραφεί ως αιτία αντιδραστικής υπο-

Α' Παθολογική Κλινική
Ιπποκρατείου Νοσοκομείου
Θεσσαλονίκης

γλυκαιμίας λόγω καθυστερημένης έκκρισης ινσουλίνης. Η σιτιογενής υπογλυκαιμία μπορεί τέλος να είναι ιδιοπαθής και διακρίνεται στην αληθή υπογλυκαιμία και στην ψευδοϋπογλυκαιμία. Στην πρώτη εμφανίζονται αδρενεργικά συμπτώματα μετά το γεύμα και συνοδεύεται από χαμηλά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος. Τέτοιοι ασθενείς είναι σπάνιοι, μερικοί δε από αυτούς έχουν τελικά ινσουλίνωμα. Στην ψευδοϋπογλυκαιμία αδρενεργικά συμπτώματα ενδεικτικά υπογλυκαιμίας εμφανίζονται 2-5 ώρες μετά το γεύμα αλλά η συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα είναι φυσιολογική όταν υπάρχουν τα συμπτώματα.

Η υπογλυκαιμία νηστείας μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη παραγωγή γλυκόζης, σε υπερβολική χρησιμοποίηση της γλυκόζης ή και στα δύο^{2,4}. Η μειωμένη παραγωγή γλυκόζης μπορεί να οφείλεται: 1. Σε ορμονικές ανεπάρκειες: υποϋποφυσισμός, επινεφριδιακή ανεπάρκεια (οι 2 πιο συχνές), ανεπάρκεια κατεχολαμινών, ανεπάρκεια γλυκαγόνης. 2. Σε ανεπάρκεια υποστρώματος: σε σοβαρή δυσθρεψία και απώλεια μυϊκής μάζας. 3. Σε ηπατοπάθεια: καρδιακό ήπαρ, σοβαρή ηπατίτιδα, κίρρωση ήπατος, ηπατική διήθηση σε μεταστατική νόσο. 4. Σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου με ουραιμικές διαταραχές. 5. Σε υπερκατανάλωση αλκοόλ η οποία αναστέλλει την γλυκονεογένεση από πυροσταφυλικό, οδηγώντας σε μειωμένη παραγωγή ηπατικής γλυκόζης.

Υπογλυκαιμία λόγω υπερκατανάλωσης γλυκόζης μπορεί να προκληθεί από: 1) ινσουλίνωμα, 2) αυτοάνοση νόσο με αντισώματα έναντι της ινσουλίνης ή του υποδοχέα της, 3) σήψη στην οποία η αυξημένη απελευθέρωση ινσουλίνης πιστεύεται ότι οφείλεται σε έκκριση κυττοκινών που πιθανώς δρουν απευθείας στα β-κύτταρα, 4) εξωπαγκρεατικά νεοπλάσματα^{2,5}: συνήθως ινώματα και σαρκώματα αλλά ενίοτε HCC, καρκίνωμα γαστρεντερικής οδού, νεφροκυτταρικό καρκίνωμα ή επινεφριδιακό καρκίνωμα και 5) καχεξία με απώλεια λίπους.

Τέλος μια σειρά από φάρμακα, πλην των υπογλυκαιμικών δισκίων και της ινσουλίνης, είναι δυνατόν να προκαλέσουν ή να επιτείνουν την υπογλυκαιμία, με διάφορους μηχανισμούς^{1,3}. Σε αυτά ανήκουν: η κινίνη, η κινιδίνη, η μεφλοκίνη, η σουλφομεθοξαζόλη, η πενταμιδίνη, η δισοπυραμιδη, οι μη ειδικοί β-αναστολείς (προπρανολόλη), η παρακεταμόλη (σε υπερδοσολογία), τα σαλικυλικά (σε υπερδοσολογία), η σωματοστατίνη (σπάνια). Θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπ' όψη η πιθανότητα

τα λήψης υπογλυκαιμικών δισκίων εσκεμμένα ή μη σε μη διαβητικά άτομα, ιδίως ηλικιωμένα, και ιδίως όταν στο περιβάλλον υπάρχουν συγγενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Περιγραφή περίπτωσης

Γυναίκα ηλικίας 73 ετών διακομίζεται σε κωματώδη κατάσταση χωρίς να αντιδρά στα επώδυνα ερεθίσματα με πυραμιδική συνδρομή άμφω και διαταραχές της αναπνοής. Από το ιστορικό της αναφέρεται υπέρταση υπό αγωγή με εναλαπρίλη+ HCTZ και μοξονιδίνη, ινομύωμα μήτρας χειρουργηθέν, κύστεις ωοθηκών άμφω χειρουργηθείσες, σκωληκοειδεκτομή, αμυγδαλεκτομή. Είκοσι ημέρες πριν η ασθενής είχε υποβληθεί σε βιοψία ήπατος στην οποία διαπιστώθηκε αδενοκαρκίνωμα αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας και αλλοιώσεις χρόνιας ηπατίτιδας B, ήπιας δραστηριότητας και μέτριας ίνωσης. Είχε επιπλέον υποβληθεί σε γαστροσκόπηση με λήψη βιοψιών που έδειξαν ήπιες αλλοιώσεις χρόνιας γαστρίτιδας και σε κολonosκόπηση με λήψη βιοψιών που έδειξαν ήπιες αλλοιώσεις χρόνιας μη ειδικής κολίτιδας. Δέκα ημέρες πριν, η ασθενής είχε λάβει αγωγή με οκτρεοτίδιο.

Η ασθενής παρουσίαζε: Α.Π. 180/100 mmHg, σφύξεις 60/min, Καρδιακοί τόνοι ευκρινείς, ρυθμικοί με συστολικό φύσημα σε όλες τις εστίες ακρόασης των βαλβίδων, τραχύτητα αναπνευστικού ψιθυρίσματος ιδίως στο δεξιό πνευμονικό πεδίο, ήπαρ ψηλαφητό. Η τιμή της γλυκόζης πλάσματος βρέθηκε 30 mg/dl. Ο λοιπός βιοχημικός έλεγχος: SGOT=108, SGPT=51, ουρία =20, κρεατινίνη=0,7, Αλκαλική φωσφατάση=193, K⁺=3,7, Na⁺ =141, Ca⁺⁺=9,4, ουρικό οξύ=5,5, ολικά λευκώματα=6,3, λευκωματίνη=3,3, χολερυθρίνη= 0,75. Στη γενική αίματος: Λευκά=14900, πολ.= 81,6%, λεμφ.=7,6%, Hct=35,1, MCV=88,1, PLT=204000. Στον έλεγχο πηκτικού μηχανισμού: PT=15,3/15,1, INR=1,02, APTT=37,5/29,3. Στην ασθενή ετέθη ορός D/W 10% και έγιναν 80 ml D/W 35% I.V. Η γλυκόζη πλάσματος ανήλθε στα 159mg/dl και η ασθενής ανένηψε από το κώμα χωρίς πλέον νευρολογική σημειολογία. Υποβλήθηκε σε CT εγκεφάλου χωρίς ευρήματα αιμορραγίας ή ισχαμικού εμφράκτου και σε ακτινογραφία θώρακος χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Από την τρίτη έως και την έβδομη και τελευταία ημέρα της νοσηλείας της η ασθενής παρουσίαζε υπογλυκαιμίες, παρά το γεγονός ότι ελάμβανε σακχαρούχους ορούς και δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες. Την πέμπτη ημέρα της νοσηλείας

της στις 8 π.μ. και με γλυκόζη ορού 48 mg/dl η ασθενής είχε ινσουλίνη ορού 2 μiu/ml (φ.τ.= 6-27), c-peptide 0,53 ng/ml (φ.τ.=0,9-4), κορτιζόλη ορού 45,1 μg/dl (φ.τ.=5-25), GH 0,21 ng/ml (φ.τ.=0.06-5). Η ασθενής εξήλθε μετά από 7 ημέρες νοσηλείας με σύσταση για λήψη συχνών γευμάτων πλούσιων σε υδατάνθρακες και συχνούς προσδιορισμούς του σακχάρου αίματος. Οι υπογλυκαιμίες συνεχίστηκαν και 2 περίπου μήνες μετά η ασθενής κατέληξε από υπογλυκαιμία σε άλλο νοσοκομείο.

Συζήτηση

Η ασθενής στο υπό παρουσίαση περιστατικό δεν έπασχε από σακχαρώδη διαβήτη. Από λεπτομερή λήψη του ιστορικού προέκυψε ότι στο άμεσο περιβάλλον δεν υπήρχε άτομο με σακχαρώδη διαβήτη και επομένως η πρόσβαση σε υπογλυκαιμικά φάρμακα και ινσουλίνη και η εσκεμμένη χρήση αυτών ως αιτία της υπογλυκαιμίας θα έπρεπε να αποκλειστούν.

Οι τιμές ινσουλίνης ορού και c-πεπτιδίου όπως μετρήθηκαν κατά το επεισόδιο υπογλυκαιμίας αποκλείουν την πιθανότητα ινσουλινώματος διότι στην περίπτωση αυτή η ινσουλίνη και το c-πεπτίδιο θα ήταν αυξημένα ή και σε φυσιολογικά επίπεδα, υψηλά όμως για την εν λόγω χαμηλή τιμή γλυκόζης αίματος.

Η αυξημένη κορτιζόλη ορού και τα φυσιολογικά επίπεδα GH αποκλείουν το ενδεχόμενο υπογλυκαιμιών οφειλομένων σε επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή υποϋποφυσισμό (οι συχνότερες ενδοκρινικές αιτίες υπογλυκαιμίας νηστείας).

Παρά το μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα, η θρέψη της ασθενούς εξακολουθούσε να είναι καλή. Παρά την ήπια τρανσαμινασαιμία η ηπατική της λειτουργία, όπως ελέγχεται από τις λευκωματίνες ορού και τον χρόνο προθρομβίνης, παρέμενε φυσιολογική ενώ η χρόνια ηπατίτιδα Β από την οποία έπασχε προκαλούσε μέτρια ίνωση του ήπατος. Έτσι η σοβαρή ηπατοπάθεια απομακρύνεται σημαντικά ως αίτιο των υπογλυκαιμιών.

Η ασθενής δεν κατανάλωνε αλκοόλ και κατά την εισαγωγή της ελάμβανε μόνο αντιυπερτασική αγωγή. Μέχρι και 10 μέρες προ της εισαγωγής της η ασθενής ελάμβανε οκτρεοτίδιο 50 mcg τρεις ημερησίως υποδορίως, κατόπιν συστάσεως γαστρεντερολόγου για τον περιορισμό του όγκου. Το οκτρεοτίδιο είναι δυνατόν να προκαλέσει υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία. Σε ασθενείς με ακρομεγαλία η υπογλυκαιμία αναφέρεται σε ποσοστό 3% ενώ στους υπόλοιπους ασθενείς μόνο σε ποσοστό

1,5%. Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας στους ασθενείς αυτούς είναι ήπια. Ο χρόνος ημισείας ζωής του οκτρεοτιδίου στο πλάσμα είναι περίπου 1,7-1,9 ώρες με διάρκεια δράσης περίπου 12 ώρες. Έτσι το ενδεχόμενο οι υπογλυκαιμίες της ασθενούς να οφείλονται στη λήψη του οκτρεοτιδίου πρέπει μάλλον να θεωρηθεί απίθανο. Θεωρήσαμε κατά συνέπεια ως πιθανότερη αιτία των υπογλυκαιμιών το αδενοκαρκίνωμα.

Υπογλυκαιμία σχετιζόμενη με την παρουσία όγκου είναι σπάνια. Μπορεί να αποτελεί ένα από τα αρχικά συμπτώματα του όγκου ή να είναι από τα τελευταία. Η υπογλυκαιμία από όγκους πλην του ινσουλινώματος αναφέρεται συνήθως ως non-islet cell tumor hypoglycaemia (NICTH) και είναι αυτή που θα αποτελέσει το αντικείμενο μιας σύνοψης περαιτέρω συζήτησης.

Η αληθής συχνότητα της NICTH είναι δύσκολο να προσδιοριστεί τη στιγμή που υπάρχουν και περιπτώσεις που μένουν αδιάγνωστες. Υπολογίζεται στην Βρετανία ότι αποτελεί το 1/4 περίπου της συχνότητας των ινσουλινωμάτων με την επίπτωση των τελευταίων να βρίσκεται μεταξύ 0,5-1 περιπτώσεων ανά εκατομμύριο πληθυσμού ετησίως.

Παρά την ύπαρξη παλαιότερων αναφορών αμφίβολης αυθεντικότητας, στις οποίες η έκτοπη παραγωγή ινσουλίνης από τον όγκο θεωρείται ως το αίτιο της NICTH (Pavelic & Porovic 1981, Baltic et al 1985), σήμερα επικρατεί πλέον η άποψη ότι η παρουσία και η δράση του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα τύπου II (IGF-II) είναι το αίτιο της NICTH στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων^{6,7}. Οι ινσουλινοειδείς αυξητικοί παράγοντες είναι δύο τύπων: IGF-I και IGF-II. Δομικά προσομοιάζουν με την προϋποφυσίνη, ανοσολογικά όμως διαφέρουν τόσο από αυτήν όσο και μεταξύ τους. Οι IGF-I, IGF-II κυκλοφορούν στο πλάσμα δεσμευμένοι σε ποσοστό >90% από ειδικές δεσμευτικές πρωτεΐνες, τις IGF-BPs. Σε φυσιολογικά άτομα ο IGF-I και οι IGF-BPs παράγονται σχεδόν αποκλειστικά από το ήπαρ, ενώ ο IGF-II μπορεί να παράγεται και από άλλους ιστούς. Ο λόγος IGF-II:IGF-I φυσιολογικά είναι περίπου 3:1. Λόγω του υψηλού ποσοστού σύνδεσής τους με τις δεσμευτικές πρωτεΐνες στο πλάσμα οι IGF φυσιολογικά δεν αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς ινσουλίνης και τους IGF υποδοχείς στους ιστούς και δεν έχουν επίδραση στο επίπεδο της γλυκόζης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων του πλάσματος. Σε όγκους που προκαλούν υπογλυκαιμία βρέθηκε αυξημένη σύνθε-

ση του IGF-II και ιδιαίτερα μιας εκτροπικής μορφής αυτού με μεγαλύτερο μέγεθος γνωστού ως “big” IGF-II, καθώς και μείωση στη σύνθεση του IGF-I^{6,8}. Ο λόγος IGF-II:IGF-I βρέθηκε στις περιπτώσεις αυτές ιδιαίτερα αυξημένος και μάλιστα σύμφωνα με τους Marks & Teale 1990, όταν υπερβαίνει το 10:1 είναι σχεδόν παθολογικός για NICTH. Άλλες ορμονικές ανωμαλίες που διαπιστώθηκαν σε NICTH περιλαμβάνουν: σταθερά χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης, c-πεπτιδίου και προΐνσουλίνης κατά την διάρκεια της υπογλυκαιμίας, χαμηλά επίπεδα γλουκαγόνου και χαμηλά επίπεδα GH, πιθανώς λόγω άμεσης κατασταλτικής δράσης του IGF-II στην έκκριση GH. Το αρχικό γεγονός στην παθοφυσιολογία της NICTH φαίνεται πως είναι η αυξημένη παραγωγή από τον όγκο του IGF-II και ιδίως του “big” IGF-II. Αυτό οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων του ελεύθερου IGF-II στο πλάσμα και σε ελάττωση της έκκρισης GH. Η ελαττωμένη GH οδηγεί σε ελαττωμένη παραγωγή και έκκριση από το ήπαρ των IGFBPs, ιδίως της IGFBP-3 που είναι η πλέον εξαρτώμενη από την GH, καθώς και του IGF-I. Η ελάττωση των ολικών IGFBPs επιτρέπει την αυξημένη κυκλοφορία IGF-II σε ελεύθερη μορφή. Ο IGF-II συνδέεται με υποδοχείς ινσουλίνης και IGF στους ιστούς προκαλώντας αυξημένη κατανάλωση γλυκόζης στην περιφέρεια, ελαττωμένη παραγωγή της από το ήπαρ και συνεπώς υπογλυκαιμία. Η αυξημένη μη ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη γλυκόζης από τα καρκινικά κύτταρα ίσως να έχει μια μικρή σχετικά συμμετοχή στην πρόκληση υπογλυκαιμίας, δεν φαίνεται όμως να παίζει κεντρικό παθογενετικό ρόλο.

Σε μερικές περιπτώσεις φαιοχρωμοκυττωμάτων με αντιδραστικές υπογλυκαιμίες τα συμπτώματα συσχετίστηκαν με αυξημένη έκκριση ινσουλίνης, οφειλόμενης σε αυξημένη αδρενεργική δραστηριότητα^{5,7}. Δύο ομάδες ερευνητών (Brand et al 1987, Walters et al 1987) συσχέτισαν υπογλυκαιμίες σε ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin με την παρουσία αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της ινσουλίνης τα οποία εμφάνιζαν διεγερτική του υποδοχέα δράση. Τέλος, σε ασθενείς με μεταστατική νόσο τελικού σταδίου η υπογλυκαιμία μπορεί να αποδοθεί σε ηπατική ανεπάρκεια ή ίσως και στη δράση κυττοκινών, όπως ο TNF-α και οι ιντερλευκίνες 1 και 6, οι οποίες είναι γνωστό ότι προκαλούν σε ζώα υπογλυκαιμία.

Η διάγνωση του NICTH θα στηριχθεί: στην παρουσία υπογλυκαιμίας νηστείας, στα χαμηλά

επίπεδα στο πλάσμα ινσουλίνης, προΐνσουλίνης, c-πεπτιδίου, GH, β-υδροξυβουτυρικού οξέως, ελεύθερων λιπαρών οξέων και σε λόγο IGF-II: IGF-I >10:1. Στην ασθενή μας δεν έγινε προσδιορισμός του λόγου IGF-II : IGF-I. Τα χαμηλά όμως επίπεδα ινσουλίνης και c-πεπτιδίου και τα σχετικά χαμηλά επίπεδα GH καθώς και η κλινική της εικόνα (υπογλυκαιμίες νηστείας, παρουσία μεταστατικού αδενοκαρκινώματος με μη επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, καλή θρέψη), θέτουν ως πλέον πιθανή τη διάγνωση της NICTH. Η θεραπεία της NICTH είναι η εξαίρεση του όγκου. Ακόμη και μερική αφαίρεσή του, μπορεί να ελαττώσει τις υπογλυκαιμίες οι οποίες όμως συνήθως υποτροπιάζουν με την υποτροπή του όγκου. Πρεδνιζολόνη σε μεγάλες δόσεις, καθώς και hGH έχουν χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα σε μερικές περιπτώσεις. Σε περιπτώσεις που αποδεδειγμένα εμπλέκονται αντισώματα έναντι της ινσουλίνης ή των υποδοχέων της είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν ανοσοκατασταλτικά.

Abstract

Kitsos K, Tsanikidis H, Poulakos P, Mpantios S, Voulotis K, Sailer N. Hypoglycaemic coma in patient with liver metastases. Hellen Diabetol Chron 2005; 1: 55-59.

Hypoglycaemia is a common side-effect of the diabetes treatment with insulin, sulphonylureas and meglitinides, but when it occurs in non-diabetic subjects it becomes a diagnostic problem. We present the case of a woman, 73 years old, who was admitted with hypoglycaemic coma. She had adenocarcinoma of unknown origin with liver metastases. She was alerted after I.V. glucose infusion, but during her hospitalization severe hypoglycaemia recurred. After a diagnostic procedure was carried out, we came to the conclusion that the main reason for the patient's hypoglycaemic episodes was a non-islet cell tumor. Non-islet cell tumor hypoglycaemia (NICTH) is an extremely rare situation and this was a motive for us to present this case.

Βιβλιογραφία

1. Gareth W, Pickup JC. Handbook of Diabetes, 3rd Edition, Blackwell Publishing 2003, 13: 126-132, 26: 232-233.
2. Harrison, Εσωτερική Παθολογία, 14η Έκδοση, Fauci, Braunwald, Isselbacher, Wilson, Martin, Kasper, Hemmer, Logo, Εκδόσεις Παρισιάνου, 325: 2585-2591.
3. Kumar, Clark, Clinical Medicine, 5th Edition, Saunders, 19: 1102-1104.
5. Marks V, Teale JD. “Tumours producing hypoglycaemia”,

- Endocrine-related cancer 1998, 5: 111-129.
4. Stein, Παθολογία, Stein, Hutton, Kehler, O'Rourke, Reynolds, Samuels, Sande, Trier, Zvaifler, Εκδόσεις Πασχάλιδη, 169: 1024-1032.
 6. Baxter R.C. "The role of insulin-like growth factors and their binding proteins in tumor hypoglycaemia", Hormone Research 1996; 46: 195-201.
 7. Chung J, Henry RR. "Mechanism of tumor-induced hypoglycaemia with intraabdominal hemangiopericytome", Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1996, 81: 919-925.
 8. Yeung R.T.T. "Hypoglycaemia in hepatocellular carcinoma", Review HKMJ 1997, 3: 297-301.

Λέξεις κλειδιά:

Υπογλυκαιμία

Ινσουλινοειδείς αυξητικοί παράγοντες

Μηνησιδιακοί όγκοι

Key words:

Hypoglycaemia

Insulin like growth factors

Non Islet Cell tumors