

# **INSULINOMAT TAMPEREEN YLIOPISTOLLISEN SAIRAALAN ERITYISVASTUUALUEELLA 1980-2010**

Elina Uitto  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö  
Insulinoomatutkimusryhmä  
Lokakuu 2015

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö  
Insulinoomatutkimusryhmä

UITTO ELINA: INSULINOOMAT TAMPEREEN YLIOPISTOLLISEN SAIRAALAN  
ERITYISVASTUUALUEELLA 1980-2010

Kirjallinen työ, 10 s.

Ohjaajat: professori (ma.) Pia Jaatinen, LT Päivi Hannula

Lokakuu 2015

Avainsanat: haima, hypoglykemia, insuliini, neuroendokriininen kasvain

---

Insuliinia tuottavat neuroendokriiniset kasvaimet ovat harvinaisia, mutta niiden ilmaantuvuus näyttää lisääntyneen. Hyperinsulinemian oirekuva voi olla vaikea tunnistaa, minkä vuoksi diagnoosi usein viivästyy. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää insulinooman ilmaantuvuutta, taudinkuvaa, diagnostiikkaa ja hoitoa, sekä näissä tapahtuneita muutoksia Tays:n erityisvastuualueella.

Aineisto koottiin Tays:n sähköisen potilasasiakirjasto Uranuksen sekä patologian tietokannan vuosina 1980-2010 insulinoomadiagnoosin saaneista potilaista. Tapauksia löytyi 23.

Insulinooman ilmaantuvuus oli 0,7 tapausta vuodessa miljoonaa henkilöä kohden. Neuroglukopenisia oireita oli kaikilla ja autonomisia oireita 83%:lla potilaista. Diagnoosihetkellä oireita oli ollut keskimäärin 25 kuukautta. Kuvantamistutkimuksissa kasvain paikannettiin 87%:lla potilaista, ja kuvantamistulokset paranivat tutkimusjakson loppua kohden. Leikatuista 22 potilaasta 21 parani täysin.

Kuvantamistarkkuuden parantumisesta huolimatta insulinooman diagnostinen viive ei ole lyhentynyt. Jotta oikeaan diagnoosiin päästäisiin nopeammin, hypoglykemian ja insulinooman mahdollisuus tulisi muistaa kohtausoireiden syytä selvittäessä.

## **SISÄLLYS**

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| <b>ALKUPERÄINEN JULKAISU</b>  | 4  |
| JOHDANTO                      | 4  |
| AINEISTO JA MENETELMÄT        | 5  |
| TULOKSET                      | 6  |
| POHDINTA                      | 8  |
| LOPUKSI                       | 9  |
| LÄHTEET                       | 10 |
| ENGLANNINKIELINEN TIIVISTELMÄ | 10 |

## Insulinoomat Tampereen yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueella 1980–2010

**TAUSTA:** Insuliinia tuottavat neuroendokriiniset kasvaimet ovat harvinaisia, mutta niiden ilmaantuvuus näyttää lisääntyneen. Hyperinsulinemian oirekuva voi olla vaikea tunnistaa, minkä vuoksi diagnoosi usein viivästyy. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää insulinooman ilmaantuvuutta, taudinkuvaa, diagnostiikkaa ja hoitoa sekä näissä tapahtuneita muutoksia Tays:n erityisvastuualueella.

**AINEISTO JA MENETELMÄT:** Aineisto koottiin TAYS:n sähköisen potilasasiakirjaston Uranuksen sekä patologian tietokannan vuosina 1980–2010 insulinoomadiagnoosin saaneista potilaista. Tapausta löytyi 23.

**TULOKSET:** Insulinooman ilmaantuvuus oli 0,7 tapausta vuodessa miljoonaa henkilöä kohden. Neuroglukopeenisia oireita oli kaikilla ja autonomisia oireita 83 %:lla potilaista. Diagnoosihetkellä oireita oli ollut keskimäärin 25 kuukautta. Kuvantamistutkimuksissa kasvain paikannettiin 87 %:lla potilaista, ja kuvantamistulokset parantuivat tutkimusjakson loppua kohden. Leikatusta 22 potilaasta 21 parani täysin.

**PÄÄTELMÄT:** Kuvantamistarkkuuden parantumisesta huolimatta insulinooman diagnostinen viive ei ole lyhentynyt. Jotta oikeaan diagnoosiin päästäisiin nopeammin, hypoglykemian ja insulinooman mahdollisuus tulisi muistaa kohtausoireiden syytä selvitetessä.

**Insulinoomat** ovat haiman insuliinia tuottavia neuroendokriinisia kasvaimia, jotka voivat olla joko hyvän- tai pahanlaatuisia. Niiden ilmaantuvuudeksi on arvioitu 1–3 tapausta miljoonaa henkilöä kohti vuodessa (1). Kaikkien 1598 neuroendokriinisten kasvainten ilmaantuvuus

on lisääntynyt nopeasti viime vuosikymmeninä syöpäkasvaimien yleiseen ilmaantuvuuteen verrattuna (2). Syytä tähän ei tiedetä. Insulinooma voi myös liittyä periytyviin kasvainoireyhtymiin, kuten MEN 1 -oireyhtymään (tyypin 1 multippeli endokriininen neoplasia) tai von Hippel–Lindaun tautiin (3, 4).

Insulinoomille on ominaista liiallinen ja epätarkoituksenmukainen insuliinineritys, joka johtaa veren glukoosipitoisuuden liialliseen pienenemiseen eli hypoglykemiaan. Tästä seuraa monimuotoisia neuroglukopeenisia ja autonomisia oireita (**TAULUKKO 1**) (5, 6). Oireet ilmenevät yleensä paastotilassa, mutta joka viidennellä insulinoomapotilaalla oireita esiintyy myös aterioiden jälkeen ja 6 %:lla yksinomaan aterioiden jälkeen (7). Kohtauselliset oireet tulkitaan usein aivoverenkiertohäiriöiksi, epilepsiaksi tai psykiatrisiksi häiriöiksi. Hypoglykemian diagnostisina kriteereinä

**TAULUKKO 1.** TAYS:n erityisvastuualueella 1980–2010 todettujen 23 insulinoomapotilaan oirekuvat.

| Oire                             | Potilaita |
|----------------------------------|-----------|
| <b>Autonomiset oireet</b>        | 20        |
| Hikoilu                          | 16        |
| Vapina                           | 8         |
| Ärtisyys, aggressiivinen käytös  | 8         |
| Puutumisoireet                   | 7         |
| Sydämentykytys tai rintakipu     | 6         |
| <b>Neuroglukopeeniset oireet</b> | 23        |
| Tajunnan heikkeneminen           | 22        |
| Uneliaisuus                      | 19        |
| Näköhäiriöt                      | 15        |
| Muistinmenetykkohtaukset         | 11        |
| Tajuttomuuskohtaukset            | 11        |
| Huimaus                          | 9         |
| Päänsärky                        | 6         |
| Kouristukset                     | 4         |

käytetään niin sanottua Whipplen kolmikkoa: hypoglykeemisiksi sopivat oireet, oireiden aikana mitattu vähäinen plasman glukoosipitoisuus (eri määritelmien mukaan enintään 2,2–3,0 mmol/l) sekä oireiden helpottuminen glukoosin annolla (8, 9, 10). Mikäli nämä todetaan, pyritään ensisijaisesti hyperinsulineemisen hypoglykemian biokemialliseen varmistamiseen 36–72 tunnin paastokokeella (TAULUKKO 2) (9). Jos potilas oireilee vain aterioiden jälkeen, voidaan käyttää vastaavia plasmamäärityksiä aterian jälkeen tai viiden tunnin glukoosirasituskokeen aikana (5, 9). Lääkkeiden ja insuliini- tai insuliinireseptorivasta-aineiden mahdollisuus hyperinsulineemisen hypoglykemian taustalla kannattaa huomioida ennen kuvantamistutkimuksiin ryhtymistä.

Parhaina kuvantamismenetelminä insulinoomien paikantamiseen on pidetty gadoliniumtehosteista magneettikuvausta (MK), kolmivaiheista tietokonetomografiaa (TT) ja endoskooppista kaikukuvausta (10). Somatostatiinireseptoreiden gammakuvaus on väistymässä tarkempien toiminnallisten kuvantamismenetelmien yleistyttyä (F-DOPA-PET, GLP-1-analogi-SPECT ja PET-TT sekä gallium-DOTA-PET-TT) (11, 12, 13, 14).

Leikkaus on insulinooman päähoitomuoto (15, 16). Ennen leikkausta sekä tilanteissa, joissa kasvain ei ole leikkauksella poistettavissa, insuliinituotantoa vähentävänä lääkahoitona käytetään yleisimmin diatsoksidia tai somatostatiinianalogeja (17). Harvinaisten pahanlaatuisten ja etenevien insulinoomien hoidossa voidaan käyttää solunsalpaajia, tyrosiinikinaasin tai mTOR:n estäjiä sekä maksa-etäpesäkkeiden resektiota, embolisatiota tai sädehoitoja (16, 18, 19, 20).

Suomessa on kuvattu kymmenen insulinoomapotilaan aineisto vuonna 1974 ja 26 poti-

laan aineisto vuonna 1993 (21, 22). Koska viimeaikaisissa kansainvälisissä julkaisuissa on raportoitu muutoksia insulinooman ilmaantuvuudessa, taudinkuvassa, diagnostiikassa ja hoitomenetelmissä (11, 15, 23, 24, 25), halusimme selvittää, miten insulinooman kuva on muuttunut TAYS:n erityisvastuualueella.

## Aineisto ja menetelmät

Tutkimukseen otettiin kaikki 23 Tays:n patologisen diagnoositietokannan ja sähköisen potilasasiakirjasto Uranuksen mukaan vuosina 1980–2010 insulinoomadiagnoosin saanutta potilasta. Tutkimuksella oli Tays:n erityisvastuualueen alueellisen eettisen toimikunnan puoltava lausunto (R12007). Tiedot oirekuvasta, laboratoriolöydöksistä, kuvantamisesta, hoidosta ja kasvainpatologiasta kerättiin sairauksertomuksista. Oireet luokiteltiin neuroglukopeenisiin ja autonomisiin (TAULUKKO 1). Paastokokeiden tulokset analysoitiin American Endocrine Society:n suosittelemien hyperinsulineemisen hypoglykemian kriteerien mukaan (TAULUKKO 2). Kokoveren glukoosipitoisuus korjattiin plasmapitoisuutta vastaavaksi kaavalla  $P\text{-Gluk (mmol/l)} = 1,15 \times B\text{-Gluk (mmol/l)}$  (26). Lisäksi kirjattiin pienin

**TAULUKKO 2.** Endocrine Society:n sisäsyntyisen hyperinsulinemian kriteerit (9).

Hyperinsulinemian todentaminen plasmanäytteistä paastokokeen avulla (72 tuntiin asti) :

Hypoglykemiaan sopivat oireet ja löydökset

Glukoosipitoisuus < 3,0 mmol/l

Insuliinipitoisuus  $\geq 3,0$  mU/l (18 pmol/l)

C-peptidipitoisuus  $\geq 0,2$  nmol/l

Proinsuliinipitoisuus  $\geq 5$  pmol/l

1599

## YDINASIAT

- ▶▶ Outoja, kohtauksittaisia oireita kokevan potilaan veren glukoosipitoisuus tulee mitata oireiden aikana.
- ▶▶ Insulinooman ilmaantuvuus näyttäisi lisääntyneen Suomessakin.
- ▶▶ Diagnostinen viive ei ole lyhentynyt 30 vuoden kuluessa.
- ▶▶ Insulinoomien kuvantaminen on edistynyt merkittävästi.
- ▶▶ Haimaa säästävät leikkausmenetelmät eivät näytä yleistyneen parantuneesta kuvantamistarkkuudesta huolimatta.

satunnaisesti mitattu veren glukoosipitoisuus, suurimmat hypoglykemian aikaiset insuliini- ja C-peptidipitoisuudet, glykosyloituneen hemoglobiinin (HbA<sub>1c</sub>) määritysten sekä pitkän oraalisen glukoosirasituskokeen tulokset. Insuliinin tuotantoa tai tehoa vähentävät lääkähoidot kirjattiin, samoin kasvainten määrä ja koko, leikkaustapa ja -komplikaatiot sekä patologisanatominen diagnoosi.

Ilmaantuvuuden laskemisessa käytettiin Sotkanetin tietoja Tays:n erityisvastuualueen vuosittaisista keskiväkiluvuista (27). Diagnostisten viiveiden arvioimiseksi keräsimme tiedot oireiden alun, vastaanotolle hakeutumisen ja erikoissairaanhoidon ohjautumisen ajankohdista. Numeeriset tulokset on kuvattu mediaaneina ja vaihteluväleinä. Aineiston pienen koon vuoksi tilastollista testausta ei tehty.

## Tulokset

Naisia oli 23 insulinoomapotilaasta 16 (70 %) ja miehiä seitsemän (30 %). Insulinooman ilmaantuvuus koko tutkimusjaksolla oli 0,7 ja vuosikymmenittäin tarkasteltuna 0,7, 0,5 ja 1,0 tapausta miljoonaa asukasta kohti vuodessa (1980-, 1990- ja 2000-luvut). Diagnostinen viive (oireiden alusta kliiniseen insulinoomadiagnosiin) oli koko tutkimusjaksolla kes-

kimäärin 25 kuukautta (4 kk – 16 v). Keskimääräiset diagnostiset viiveet 1980-, 1990- ja 2000-luvuilla olivat 24, 33 ja 25 kuukautta. Vain neljällä potilaalla oli tiedossa ensimmäisen vastaanotolle hakeutumisen ajankohta, joten perusterveydenhuollon osuutta diagnostiseen viiveeseen ei voitu arvioida. Kahdella potilaalla erikoissairaanhoidon lähettämisen syy oli insulinoomaepäily. Erikoissairaanhoidon tutkimusten alettua viive insulinoomadiagnosiin oli alle kolme kuukautta 15 potilaalla ja yli kolme kuukautta kahdeksalla potilaalla (vaihteluväli 0–8,3 vuotta). Keskimääräiset diagnostiset viiveet erikoissairaanhoidossa 1980-, 1990- ja 2000-luvuilla olivat kaksi, kuusi ja kymmenen viikkoa. Yhdeksää potilasta oli tutkittu ensin jonkin muun erikoissalan piirissä, esimerkiksi epilepsia- tai aivoverenkiertohäiriöepäilyn vuoksi.

**Oireiden** alkamisikä vaihteli 24:stä 78 vuoteen (mediaani 47 vuotta). Neuroglukopeenisia oireita esiintyi kaikilla ja autonomisia 20 potilaalla (TAULUKKO 1). Neljällätoista potilaalla oireita oli pahimmillaan päivittäin, muilla viikoittain tai harvemmin. Paasto provosoi oireita kaikilla ja rasitus joka toisella potilaalla. Painonnousu (3 kg – yli 40 kg) oli dokumentoitu 15 potilaalla, joista kuudella se oli yli 10 kg. Kahdella potilaalla painonnousua ei ollut tapahtunut ja kuudella tiedot painonmuutoksista puuttuivat. Potilaista kymmenen oli diagnoosivaiheessa lihavia (painoindeksi > 30 kg/m<sup>2</sup>), vain kolme normaalipainoisia (painoindeksi < 25 kg/m<sup>2</sup>).

**Laboratoriolöydökset.** Kaikilla potilailta oli todettu spontaani hypoglykemia: pienin mitattu kokoveren glukoosipitoisuus oli 1,2–2,7 mmol/l (mediaani 1,8 mmol/l). Suurin hypoglykemian aikainen seerumin insuliinipitoisuus oli 5,0–64,0 mU/l (mediaani 20,0 mU/l) ja C-peptidipitoisuus 0,6–2,6 nmol/l (mediaani 1,1 nmol/l; vertaa TAULUKKO 2). HbA<sub>1c</sub> oli dokumentoitu 14 potilaalta: mediaani oli 5,2 % ja vaihteluväli 4,2–7,0 %. Yhdenkään potilaan insulinooman ei todettu liittyvän MEN 1- tai muuhun oireyhtymään.

Potilaista 22:lle tehtiin paastokoe, jossa tavoiteltiin 24, 36 tai 72 tunnin paastoa. Yh-

**TAULUKKO 3.** Insulinomien kuvantamismenetelmät ja -tulokset Tays:n erityisvastuualueella 1980-, 1990- ja 2000-luvulla.

| Kuvantamismenetelmä                           | Positiiviset löydökset / tehdyt tutkimukset |                      |                       |                                  |
|---|---|----------------------|-----------------------|----------------------------------|
|   | 1980-luku<br>(n = 6)                        | 1990-luku<br>(n = 5) | 2000-luku<br>(n = 12) | Koko tutkimus-<br>jakso (n = 23) |
| TT  | 0/6   | 1/5                  | 5/12                  | 6/23                             |
| Vatsan kaikukuvaus                            | 1/3   | 1/5                  | 0/4                   | 2/12                             |
| Angiografia                                   | 3/6   | 1/5                  | 6/9                   | 10/20                            |
| MK  | ei tehty                                    | 0/1                  | 4/5                   | 4/6                              |
| Octreoscan                                    | ei tehty                                    | 0/2                  | 0/8                   | 0/10                             |
| Endoskooppinen kaikukuvaus                    | ei tehty                                    | 1/2                  | 4/5                   | 5/7                              |
| 18F-DOPA-PET                                  | ei tehty                                    | ei tehty             | 2/5                   | 2/5                              |
| 18F-FDG-PET                                   | ei tehty                                    | ei tehty             | 0/1                   | 0/1                              |
| <b>Kuvantaminen ennen leikkausta yhteensä</b> | 4/6<br>(67%)                                | 4/5<br>(80%)         | 12/12<br>(100%)       | 20<br>(87%)                      |

TT = vatsan tietokonetomografia, angiografia = sisusvaltimorungon varjoainetutkimus, MK = vatsan magneettikuvaus, Octreoscan = somatostatiinireseptoreiden isotooppikuvaus, 18F-DOPA-PET = positroniemissiotomografia 18-fluorodopalla, 18F-FDG-PET = PET 18-fluorodeoksiglukoosilla (n = potilaiden lukumäärä ajanjaksolla)

den paastokokeen tulokset jätettiin analyysistä puutteellisina. Paastokokeissa 14 potilaalla (67 %) plasman glukoosipitoisuus oli matalimmillaan enintään 2,2 mmol/l, mitä tiukimmissa kriteereissä on pidetty hypoglykemian rajana (10). Hyperinsulineemisen hypoglykemian laboratorikriteerit täyttyivät yhtä lukuun ottamatta kaikilla potilailla (9). Tälläkään potilaalla insuliinineritys ei paaston aikana normaaliin tapaan vähentynyt plasman glukoosipitoisuuden pienentyessä, mikä tuki insulinoomaepäilyä oirekuvan ja aiemmin todetun spontaanin hypoglykemian lisäksi. Kolmelle potilaalle tehtiin myös pitkä (3–5 tunnin) oraalinen glukoosirasituskoehä: kahdessa tapauksessa mitattiin hypoglykeemisen verensokeriarvon (P-Gluk 2,5 mmol/l) yhteydessä suurentunut insuliini- (S-Insu 25 ja 19 mU/l) ja C-peptidipitoisuus (S-C-pep-A 0,88 ja 2,24 nmol/l).

**Kuvantamislöydökset.** Ennen toimenpidettä tehdyissä kuvauksissa kasvain näkyi 20 potilaalla (87 %). Kuvantamistulokset paranivat jakson loppua kohden (TAULUKKO 3). Potilaita kuvattiin keskimäärin kolmella eri menetelmällä (vaihteluväli 1–8 kuvantamismenetelmää/potilas). Herkimpiä kuvausmenetelmiä olivat endoskooppinen kaikukuvaus (herk-

kyys 71 %), MK (67 %) ja sisusvaltimorungon varjoainetutkimus (50 %).

**Hoito.** Kaksikymmentä potilasta sai lääkettä ennen leikkausta: 17 diatsoksidia, yksi oktreetidia ja kaksi molempia. Potilaista 22 leikattiin, kaikki laparotomiateitse. Leikkauksista kaksi tehtiin Meilahden sairaalassa, yksi Päijät-Hämeen keskussairaalassa ja loput Tampereen yliopistollisessa sairaalassa. Yhden potilaan pahanlaatuinen insulinooma ei ollut heikon yleiskunnon vuoksi leikkauksella hoidettavissa, ja hänelle tehtiin maha-pohjukaisuolivaltimon haaran embolisaatio. Kasvaimista 17 oli yksittäisiä, kolme multippeleja ja kahden osalta tietoa ei ollut dokumentoitu. Puolet kasvaimista sijaitsi haiman päässä, loput tasaisesti haiman rungon ja hännän alueella. Yleisimmät leikkaustoimenpiteet olivat kasvaimen paikallinen poisto sekä haiman osapoisto (TAULUKKO 4). Kahdellatoista potilaalla haimaleikkaukseen liittyi haittavaikutuksia, joista yleisimmät olivat haimafisteli (kuudella potilaalla) ja vatsansisäinen paise (neljällä potilaalla).

**Histologia.** Kasvaimista oli hyvänlaatuisia 20, pahanlaatuisia kaksi ja mahdollisesti pahanlaatuisia yksi. Mahdollisesti pahanlaatuisiksi määritellyssä näytteessä epäiltiin kasvua

## ALKUPERÄISTUTKIMUS

**TAULUKKO 4.** Insulinoomaleikkaukset TAYS:n erityisvastuualueella 1980-, 1990- ja 2000-luvulla.

| Leikkausmenetelmä                                 | 1980-luku<br>(n = 6) | 1990-luku<br>(n = 5) | 2000-luku<br>(n = 11) | Yhteensä<br>(n = 22) |
|---|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| Haiman kasvaimen paikallinen poisto (enukleaatio) | 4                    | 2                    | 2                     | 8                    |
| Haiman hännän tai rungon poisto                   | 2                    | 2                    | 5                     | 9                    |
| Haiman pään poisto (pankreatikoduodenektomia)     | 0                    | 1                    | 4                     | 5                    |

n = toimenpiteiden lukumäärä ajanjaksolla.

### **Insulinoomille tyypillisiä ovat ajan myötä pahenevat neuropeeniset oireet ja painonnousu**

verisuoneen ja imuteihin, mutta kahdeksan vuoden seurannassa ei todettu merkkejä insulinooman uusimisesta. Kasvaimen suurimman halkaisijan mediaani oli 15 mm (vaihteluväli 5–26 mm). Immunohistokemiallinen insuliiniväryjäystulos oli käytävissä 17 kasvaimesta, ja se oli kaikissa positiivinen. Somatostatiini, vasoaktiivinen suolipeptidi (VIP), gastriini tai kalsitoniini olivat osassa kasvaimia immunohistokemiallisesti positiivisia ilman tähän liittyviä kliinisiä oireita.

**Ennuste.** Leikatuista 22 potilaasta 21 parani täysin ja yhdellä potilaalla pahanlaatuisen insulinooman etäpesäkkeet aiheuttivat taudin uusimisen. Lääkehoito jatkuu edelleen, noin 23 vuoden kuluttua diagnoosista. Myös potilaalle, jolle haimaleikkauksen sijaan tehtiin maha-pohjukaisuolivaltimon haaran embolisaatio, ilmaantui insulinooman etäpesäkkeitä. Potilasta hoidettiin sädehoidolla ja somatostatiinianalogilla, kunnes hän menehtyi noin kaksi vuotta insulinooman toteamisen jälkeen.

### Pohdinta

Tays:n erityisvastuualueelta vuosilta 1980–2010 kertyneessä 23 potilaan aineistossa insulinoomia ilmaantui miljoonaa asukasta kohti 0,7 tapausta vuodessa. Tämä on vähemmän kuin aiemmat arviot (1–3 tapausta miljoonaa henkilöä kohti vuodessa) (1). Onkin mahdollista, että huolellisista potilaskertomuksiin ja patologiseen diagnoositietokantaan pohjautuvista hauista huolimatta osa insulinoomata-  
**1602** pauksista jäi aineiston ulkopuolelle. Aineiston

tapauksista yli puolet on 2000-luvulla diagnosoituja. Toistaiseksi ei tiedetä, kertooko tämä varhaisempien tapauksien puutteellisesta rekisteröinnistä tietokantoihin vai ilmaantuuden todellisesta lisääntymisestä.

Insulinoomien diagnostinen viive on pysynyt pitkänä (mediaani 2,1 vuotta). Aiemmassa suomalaisessa aineistossa oireet olivat kestäneet keskimäärin 1,5 vuotta ennen insulinoomadiagnoosia (22). Tutkimusjaksoamme aikana viive erikoissairaanhoidon ohjautumisesta kliiniseen diagnoosiin näyttää pidentyneen. Kuvantamistarkkuuden parantumisen myötä olisi diagnostisten viiveidenkin voinut odottaa lyhenevän. Ongelmana lienee oirekuvan tunnistamisen vaikeus ja potilaiden ohjautuminen tutkimuksiin väärille erikoisaloille. Tämän kuten aiempienkin tutkimusten perusteella hyperinsulineemisen hypoglykemian oirekuvassa tyypillistä on neuroglukopeenisten oireiden hallitsevuus, painonnousu sekä oireiden paheneminen ajan myötä (9, 22).

Biokemiallinen diagnoosi varmistetaan osoittamalla epätarkoituksenmukaisen suuri insuliinineritys spontaanin tai paastokokeessa ilmenneen hypoglykemian aikana. Osalla insulinoomapotilaista hypoglykemiaa esiintyy ainoastaan aterian jälkeen, ja Mayo-klinikan aineistossa näiden potilaiden osuus lisääntyi 1980-luvun 2 %:sta 2000-luvun 10 %:iin (7). Aineistossamme pelkästään aterian jälkeen ilmaantuvaa hypoglykemiaa ei ollut yhdelläkään potilaalla. Pitkässä glukoosirasituskokeessa kahdella potilaalla kuitenkin todettiin neljän tunnin kuluessa kokeen aloittamisesta hyperinsulineeminen hypoglykemia.

Insulinoomien kuvantamisessa on tapahtunut merkittävää edistystä. Vuosilta 1974–1989 kerätyn suomalaisen aineiston potilaista ai-



noastaan 54 %:lla kasvain oli paikannettu ennen leikkausta (22). Aineistossamme kuvausmenetelmien kyky löytää kasvain ennen leikkausta parani 67:stä sataan prosenttiin tutkimuksen aikana. Käyttöön ovat tutkimusjakson aikana tulleet MK ja endoskooppinen kaikkokuvaus, jotka olivat aineistossamme herkimmat kuvantamismenetelmät, sekä F-DOPA-PET-tutkimus, jolla saatiin paikannetuksi kaksi muilla kuvantamismenetelmällä huonosti erottunutta insulinoomaa (11). Myös FDG-PET saattaa olla avuksi malignien insulinoomien kuvantamisessa, mutta tässä aineistossa menetelmää käytettiin vain yhdellä potilaalla, jolla tulos jäi negatiiviseksi.

Insulinoomapotilaiden leikkaushoidossa haimaresektiot ovat Tays:n erityisvastuualueella lisääntyneet merkittävästi kasvainten paikallisten poistojen kustannuksella, vaikka kuvantamistarkkuuden parantumisen perusteella olettaisi laajempien poistojen vähenevän. Tätä selittävät lisääntynyt kokemus resektioista sekä varmemman parantavan lopputuloksen tavoittelu tilanteissa, joissa kasvaimen hyvänlaatuisuus ei ennen leikkausta ole varma. Aineistossamme kahdellatoista potilaalla (55 %) haimaleikkaukseen liittyi komplikaatioita.

Suurta komplikaatoriskiä voi selittää se, että näillä potilailla haima on yleensä muilta osin normaali eli haimakudos on pehmeää, haimatiehyt kapea, rauhasrakkulasolujen suhteellinen osuus suuri ja sidekudostuminen vähäistä (28, 29).

Vaativien haimaleikkausten keskittämisen on osoitettu vähentävän komplikaatioita ja leikkauskuolleisuutta, minkä vuoksi insulinoomaleikkausten keskittäminen isoihin keskuksiin on tärkeää (28, 30, 31).

## Lopuksi

Kuvantamismenetelmien kehityksestä huolimatta insulinooman diagnostisessa viiveessä ei ole tapahtunut muutosta kolmen viime vuosikymmenen aikana. Olisi tärkeää osata epäillä hypoglykemiaa epäselvien kohtausoireiden taustalla, jotta oikeaan diagnoosiin päästäisiin nopeammin. Jatkossa tutkimus laajennetaan valtakunnalliseksi, jolloin voidaan tarkemmin arvioida insulinooman ilmaantuvuuden ja taudinkuvan muutoksia, tutkimus- ja hoitomenetelmien kehitystä sekä potilaiden pitkäaikaisennustetta Suomessa. ■

\* \* \*

Kiitämme dosentti Jorma Salmea hyvästä tutkimusaiheesta sekä Camilla Schalin-Jänttiä (HUS) ja Vesa Ilvesmäkeä (PHKS) ystävällisestä avusta HUS:ssa ja PHKS:ssa leikattujen potilaiden sairauskertomustietojen hankinnassa. Tämä tutkimus on saanut rahoitusta Tays:n erityisvastuualueen kilpailutettavasta valtion tutkimusrahoituksesta (hankenumero 9P047).

### ELINA UITTO, LK

Tampereen yliopisto, lääketieteen yksikkö

### PÄIVI HANNULA, LT, erikoislääkäri

SAARA METSO, dosentti, osastonylilääkäri

Tays, sisätautien vastuualue

### MARTINE VORNANEN, LL, erikoislääkäri

Tays, Fimlab-laboratoriot

### JUHANI SAND, dosentti, ylilääkäri

Tays, kirurgian, gastroenterologian ja syövänhoidon toimialue

### PIA JAATINEN, professori (ma.), ylilääkäri

Tampereen yliopisto, lääketieteen yksikkö  
Seinäjoen keskussairaala, sisätautien toimintayksikkö  
Tays, sisätautien vastuualue

### SIDONNAISUUDET

**Uitto Elina:** Apuraha (PSHP)

**Päivi Hannula:** Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Novartis, Ipsen)

**Saara Metso:** Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Ipsen, Novartis)

**Martine Vornanen ja Juhani Sand:** Ei sidonnaisuuksia

**Pia Jaatinen:** Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Novartis, Ipsen)

**KIRJALLISUUTTA**

1. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, ym. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012;95:98–119.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, ym. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063–72.
3. Salmela PI. Tyypin 1 multipeli endokriininen neoplasia eli MEN 1 -oireyhtymä. *Duodecim* 2012;128:2345–54.
4. Metso S. von Hippel-Lindaun tautia sairastava potilas hyötty erikoisalojen välisestä yhteistyöstä. *Duodecim* 2014;130:1867–73.
5. Hämäläinen P, Metso S. Hypoglykemian syyt ja selvittely, kun potilaalla ei ole diabetesta. *Suom Lääkäril* 2014;69:2693–8.
6. Fagerudd J. Sekava mies – Mitä jäbä duunaa? *Duodecim* 2014;130:727.
7. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, ym. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1069–73.
8. Whipple A. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir* 1938:237–76.
9. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, ym. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709–28.
10. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, ym. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84:183–8.
11. Kauhanen S, Seppänen M, Minn H, ym. Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (18F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or beta-cell hyperplasia in adult patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1237–44.
12. Christ E, Wild D, Forrer F, ym. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for localization of insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4398–405.
13. Eriksson O, Velikyan I, Selvaraju RK, ym. Detection of metastatic insulinoma by positron emission tomography with [(68)Ga]xendin-4 – a case report. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1519–24.
14. Loimaala A, Mäenpää H, Lipponen T, ym. Somatostatiinireseptoreiden PET-TTKuvaus Ga-DOTA -peptideillä parantaa neuro-endokriinisten kasvainten diagnostiikkaa. *Duodecim* 2014;130:1931–8.
15. Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP, ym. Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol* 2011;103:169–74.
16. Janson ET, Sorbye H, Welin S, ym. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 2014;53:1284–97.
17. Hirshberg B, Cochran C, Skarulis MC, ym. Malignant insulinoma: spectrum of unusual clinical features. *Cancer* 2005;104:264–72.
18. Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. *Endokrinologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2009.
19. Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v223–7.
20. Välimäki MJ, Arola J. Ruoansulatuskanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet. *Duodecim* 2011;127:1549–59.
21. Pelkonen R, Taskinen MR, Rauste J. Insulooma – diagnostisia näkökohtia. *Duodecim* 1974;90:22–33.
22. Ellä K, Sane T, Huikuri K, Pelkonen R. Insulinooma – edelleen vaikeasti tunnistettava sairaus. *Suom Lääkäril* 1993;48:1541–4.
23. Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, ym. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg* 2008;247:165–72.
24. Queiroz Almeida M, Machado MC, Correa-Giannella ML, Giannella-Neto D, Albergaria Pereira MA. Endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia: diagnostic strategies, predictive features of malignancy and long-term survival. *J Endocrinol Invest* 2006;29:679–87.
25. Richards ML, Thompson GB, Farley DR, ym. Setting the bar for laparoscopic resection of sporadic insulinoma. *World J Surg* 2011;35:785–9.
26. Glukoosi, plasmasta. HUSLAB ohjekirja 2014. <http://huslab.fi/ohjekirja/1471.html>.
27. Sotkanet.fi – tilastotietoja suomalaisten terveydestä ja hyvinvoinnista. Verkkosivu. [www.sotkanet.fi](http://www.sotkanet.fi).
28. Rätty S, Sand J, Lantto E, Nordback I. Postoperative acute pancreatitis as a major determinant of postoperative delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1131–9.
29. Laaninen M, Bläuer M, Vasama K, ym. The risk for immediate postoperative complications after pancreaticoduodenectomy is increased by high frequency of acinar cells and decreased by prevalent fibrosis of the cut edge of pancreas. *Pancreas* 2012;41:957–61.
30. Nordback L, Parviainen M, Rätty S, Kuivainen H, Sand J. Resection of the head of the pancreas in Finland: effects of hospital and surgeon on short-term and long-term results. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1454–60.
31. de Wilde RF, Besselink MG, van der Tweel I, ym. Impact of nationwide centralization of pancreaticoduodenectomy on hospital mortality. *Br J Surg* 2012;99:404–10.

**Summary**

**Insulinomas in Tampere University Hospital Special Responsibility Area in 1980–2010**

**BACKGROUND:** Insulin-producing neuroendocrine tumours (iNETs) are rare, but their incidence is increasing. We studied the incidence, clinical picture, diagnostics, and treatment of insulinomas diagnosed in 1980 to 2010.

**METHODS:** Retrospective analysis of insulinomas diagnosed in Tampere University Hospital.

**RESULTS:** We found 23 iNET cases corresponding to an incidence of 0.7/million/year. All had neuroglycopenic symptoms and 83% had autonomic ones. The median diagnostic delay (from first symptoms up to diagnosis) was 25 months. Preoperative imaging found the tumor in 87%. Twenty-one out of 22 patients who underwent surgery recovered completely.

**CONCLUSIONS:** Despite improved imaging the diagnostic delay of iNETs remained unchanged. Hypoglycemia and insulinoma should be considered as a cause of unspecific, symptomatic attacks.