

## **Efekt hipoglikemiczny sunitynibu** *Hypoglycaemic effect of sunitinib*

**Katarzyna Sobańska<sup>1</sup>, Edyta Szalek<sup>1</sup>, Agnieszka Karbownik<sup>1</sup>,  
Małgorzata Lewandowska<sup>2</sup>, Edmund Grześkowiak<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny, Poznań

<sup>2</sup> Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Medyczny, Poznań

### **Streszczenie**

Sunitynib jest lekiem przeciwnowotworowym z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKIs, ang. tyrosine-kinase inhibitors), wskazanym w leczeniu nowotworów podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), zaawansowanego raka nerki i (lub) raka nerki z przerzutami (MRCC) oraz nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET). Liczne badania kliniczne i przedkliniczne wskazują na uboczny efekt hipoglikemiczny inhibitorów kinaz tyrozynowych, w tym sunitynibu. Działanie to jest na tyle istotne i korzystne, że umożliwia u części pacjentów redukcję dawek leków przeciwcukrzycowych lub całkowitą rezygnację z nich. Dokładny mechanizm działania hipoglikemicznego sunitynibu nie jest do końca poznany, lecz najprawdopodobniej jest ono efektem m.in. inhibicji receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR) i receptorów czynnika wzrostu komórek pnia (c-Kit). Ze względu na ryzyko hipoglikemii u pacjentów leczonych TKIs należy dokładnie monitorować stężenia glukozy we krwi podczas terapii, a u pacjentów z cukrzycą rozważyć ewentualną zmianę leczenia hipoglikemicznego. (*Farm Współ 2013; 6: 18-22*)

*Słowa kluczowe: sunitynib, hipoglikemia, cukrzyca*

### **Abstract**

Sunitinib is an anti-tumour drug from the group of tyrosine-kinase inhibitors (TKIs), which is recommended for treatment of gastrointestinal stromal tumours (GISTs), advanced renal cell carcinomas and/or metastatic renal cell carcinomas and pancreatic neuroendocrine tumours (pNETs). Numerous clinical and preclinical investigations point to the hypoglycaemic side effect of tyrosine-kinase inhibitors, including sunitinib. The effect is so significant and beneficial that it enables some patients to receive reduced doses of anti-diabetic drugs or to abandon them completely. The precise mechanism of the hypoglycaemic effect of sunitinib has not been fully investigated yet, but it is most likely the effect of the inhibition of platelet-derived growth factor receptors (PDGFR) and stem cell factor receptors (c-Kit). Due to the risk of hypoglycaemia in patients treated with TKI it is necessary to carefully monitor glucose concentrations in the blood during the therapy and in diabetic patients also consider modification of the hypoglycaemic therapy. (*Farm Współ 2013; 6: 18-22*)

*Keywords: sunitinib, hypoglycemia, diabetes mellitus*

Wprowadzenie do lecznictwa inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKIs, ang. *tyrosine-kinase inhibitors*) zapoczątkowało szereg badań dotyczących ich skuteczności w stosunku do nowotworów, ale także chorób współistniejących. W ostatnim czasie ukazało się wiele publikacji podejmujących kwestię wpływu inhibitorów

kinaz na stężenie glukozy we krwi w cukrzycy typu 1 i 2. Najwięcej informacji o korzystnym działaniu na profil glikemiczny dotyczy imatynibu. W badaniach na zwierzętach lek ten wykazywał działanie protekcyjne w stosunku do komórek  $\beta$  wysp trzustkowych oraz działanie hipoglikemizujące [1,2]. W badaniach

*in vitro* imatynib zmniejszał śmiertelność ludzkich komórek  $\beta$  ekspozowanych na NO, streptozotocynę czy cytokiny [2]. Salaroli i wsp. opisują przypadek 27-letniego pacjenta ze współistniejącą cukrzycą typu 1, u którego terapia imatynibem doprowadziła do poprawy glikemii i pozwoliła na redukcję dawki przyjmowanej insuliny [3]. Podobne obserwacje dotyczą pacjentów z cukrzycą typu 2 [4-6]. Mechanizm działania hipoglikemicznego imatynibu jest bardzo złożony i ciągle odkrywany. Zmniejszenie apoptozy komórek  $\beta$ , poprawa insulinowrażliwości obwodowej, redukcja procesów lipolizy najprawdopodobniej wynika z wpływu TKI na kinazę c-Abl, inhibicji PDGFR, c-Kit oraz DDR1/2 [3]. Działanie hipoglikemizujące w cukrzycy typu 2 zostało bezsprzecznie wykazane także dla innych inhibitorów kinaz tyrozynowych. Terapia dazatynibem, erlotynibem lub pazopanibem pozwoliła pacjentom na zmniejszenie dawki leków przeciwcukrzycowych oraz stabilizację poziomu glukozy [7-10]. Istnieją także badania, świadczące o korzystnym działaniu sorafenibu i gefitynibu na profil glikemiczny. Sorafenib obniża stężenie glukozy w stopniu podobnym do innych TKIs [11]. Dla gefitynibu wykazano, że może zwiększać wrażliwość na insulinę u szczurów z cukrzycą typu 2. Wskaźnik wrażliwości na insulinę (ang. *insulin sensitivity index*, ISI) w grupie przyjmującej lek był znacząco wyższy w porównaniu z grupą kontrolną [12].

W ostatnich latach dużym zainteresowaniem cieszą się badania dotyczące wpływu sunitynibu na stężenie glukozy we krwi. Sunitynib jest inhibitorem licznych kinaz tyrozynowych, wskazanym w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), zaawansowanego raka nerki i (lub) raka nerki z przerzutami (MRCC) oraz nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET). Swoje działanie przeciwnowotworowe wywiera poprzez hamowanie receptorów: płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR $\alpha$  i PDGFR $\beta$ ), czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3), czynnika wzrostu komórek pnia (c-Kit), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R), a także glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). Blokowanie tak wielu szlaków sygnalizacji niewątpliwie musi mieć wpływ na wielokierunkowe działanie leku. Badania dotyczące działania hipoglikemicznego sunitynibu sugerują, że najprawdopodobniej jest ono efektem m.in. inhibicji receptorów płytkowego czynnika wzrostu i receptorów czynnika wzrostu komórek pnia.

Ekspresja kinazy c-Kit determinuje proliferację, przeżycie oraz prawidłowe funkcjonowanie komórek  $\beta$  wysp trzustkowych. Mutacja genu c-Kit, prowadząca do spadku aktywności kinazy, powoduje nieprawidłowe wydzielanie insuliny oraz zaburzenia metabolizmu glukozy, w efekcie których dochodzi do rozwoju cukrzycy [13,14]. Czynniki wzrostu komórek macierzystych (SCF, ang. *stem cell factor*), będący ligandem receptora c-Kit, kontroluje wzrost i przeżycie komórek tucznych, a także uwalnianie prozapalnych cytokin i chemokin. W ten sposób SCF prawdopodobnie bierze udział w patogeniezie wielu chorób autoimmunologicznych, w tym cukrzycy typu 1. Zahamowanie szlaków sygnałowych aktywowanych przez SCF, przy udziale inhibitorów kinazy c-Kit, może zatem znacząco wpływać na powstawanie i przebieg tego typu cukrzycy.

Coraz większa ilość danych sugeruje, iż kluczową rolę w rozwoju cukrzycy pełni niespecyficzna odpowiedź zapalna, która promuje insulinoooporność i zależną od IL-1 śmierć komórek  $\beta$  [1]. Ponieważ SCF indukuje adhezję i aktywację eozynofiliów oraz wykazuje zwiększoną aktywność w stanach zapalnych, sunitynib oraz inne inhibitory kinazy c-Kit, mogą hamować zjawiska zapalne przyczyniające się do progresji cukrzycy typu 1 oraz typu 2 [15,16].

Badanie przeprowadzone na nieotyłych myszach z cukrzycą typu 1 (NOD, nonobese diabetes), wykazało, że działanie hipoglikemiczne inhibitorów kinaz tyrozynowych, w tym sunitynibu, jest uwarunkowane w większym stopniu blokowaniem kinazy receptora PDGF niż receptora c-Kit [1]. Louvet i wsp. [1] analizowali zdolność obniżania poziomu glukozy przez specyficzne i niespecyficzne inhibitory kinaz tyrozynowych c-Fms, c-Kit oraz PDGFR. Najskuteczniejszy okazał się sunitynib, będący silnym inhibitorem kinazy PDGFR- $\beta$ . W ciągu 1 tygodnia leczenia spowodował remisję cukrzycy u 100% badanych myszy, ponadto u wszystkich z wyjątkiem 1 myszy, uzyskany efekt utrzymywany był przez cały 9-tygodniowy okres terapii. Znacznie mniejszy odsetek remisji zaobserwowano podczas podawania przeciwciała monoklonalnego ukierunkowanego na kinazę c-Kit, a uzyskane odpowiedzi były tymczasowe i porównywalne do grupy kontrolnej.

Wyniki powyższych badań sugerują, iż za działanie hipoglikemiczne prawdopodobnie odpowiada blokowanie obu szlaków sygnałowych, przy czym istotnie większą rolę odgrywa hamowanie kinazy PDGFR [1].

Uważa się, iż mechanizm działania sunitynibu, oparty na blokowaniu aktywności kinaz PDGFR i c-Kit,

odpowiada również za efekt hipoglikemiczny tego leku obserwowany u ludzi. Niektórzy autorzy sugerują, iż sunitynib może ponadto wpływać na insulinooporność poprzez interakcję z szlakiem insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) [17]. Zakłada się także istnienie niepoznanych dotąd kinaz tyrozynowych, których hamowanie może powodować obniżenie stężenia glukozy we krwi [11,15].

W literaturze istnieje kilka doniesień wskazujących na efekt hipoglikemiczny sunitynibu. Jednym z nich jest przypadek 64-letniego pacjenta leczonego z powodu zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego (mRCC, ang. *metastatic renal cell carcinoma*), u którego zdiagnozowano cukrzycę typu 1. W czasie terapii przeciwnowotworowej obserwowano korzystny wpływ tego leku na poziom glukozy, dzięki czemu możliwe było stopniowe zmniejszanie dawki przyjmowanej przez pacjenta insuliny, aż do jej całkowitego odstawienia. Uzyskana normoglikemia utrzymywała się przez 9 miesięcy po zaprzestaniu terapii sunitynibem, kiedy to zakończono badanie [18].

Efekt hipoglikemiczny sunitynibu potwierdzono także w nielicznych badaniach. Billemont i wsp. [17] oceniali poziom glukozy u 28 pacjentów przyjmujących sunitynib z powodu mRCC, w tym u 19 pacjentów z cukrzycą typu 2. Wszyscy pacjenci z cukrzycą leczenia byli doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, a 2 pacjentów dodatkowo insuliną. Pacjenci otrzymywali sunitynib w dawce początkowej 50 mg/dobę w cyklach, które obejmowały 4 tygodniowy okres leczenia i 2 tygodniowy okres przerwy. W czasie 4 tygodni leczenia sunitynibem zaobserwowano spadek poziomu glukozy u pacjentów średnio o 1,77 mmol/l, a następnie jego wzrost w okresie 2-tygodniowej przerwy, średnio o 0,93 mmol/l. Istotnym jest fakt, iż po 2 cyklach leczenia 2 pacjentów przerwało leczenie przeciwcukrzycowe w trakcie przyjmowania sunitynibu i wznowiało leczenie w 2-tygodniowej przerwie, natomiast u 5 pacjentów obserwowano normalizację glikemii. Wśród 9 pacjentów bez cukrzycy wykazano tylko nieznaczny spadek poziomu glukozy i nie zaobserwowano różnic w stężeniach glukozy w czasie przyjmowania sunitynibu i w okresie przerw.

Oh i wsp. [15] przeprowadzili badanie, w którym analizowano wpływ sunitynibu na poziom glukozy u 48 pacjentów z mRCC. U 10 pacjentów z cukrzycą typu 2, po pierwszym cyklu leczenia sunitynibem zanotowano spadek poziomu glukozy o 41,1%, a w trakcie kolejnych 2 tygodni przerwy jego wzrost o 20,1%. Warto

zauważyć, iż po 3 cyklach leczenia 1 pacjent mógł zrezygnować z leczenia przeciwcukrzycowego, a u 3 innych pacjentów zmniejszono dawki doustnych leków hipoglikemicznych. Podobnie jak w poprzednim badaniu, istotne zmiany poziomu glukozy obserwowano w grupie pacjentów z cukrzycą, podczas gdy u pacjentów z prawidłową glikemią wykazano jedynie nieznaczną tendencję do spadku poziomu glukozy w czasie trwania terapii. Powyższe badania sugerują zatem, iż sunitynib wykazuje działanie hipoglikemiczne jedynie u pacjentów z cukrzycą, natomiast w stanie normoglikemii efekt ten nie jest istotny klinicznie.

Odmienne pod tym względem rezultaty uzyskali Agostino i wsp. [11], którzy badali wpływ kilku inhibitorów kinaz tyrozynowych na stężenia glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz pacjentów z prawidłowym poziomem glukozy. Zaobserwowali oni, iż wszystkie badane inhibitory (sunitynib, sorafenib, dazatynib, imatynib) istotnie obniżają stężenie glukozy zarówno u pacjentów z cukrzycą jak i bez cukrzycy. Największy średni spadek glikemii odnotowano dla dasatynibu (53 mg/dl), następnie dla sunitynibu (14 mg/dl), sorafenibu (12 mg/dl) i imatynibu (9 mg/dl). Podobnie jak we wcześniejszych badaniach, obserwowany efekt hipoglikemiczny nie był jednak trwały, a zaprzestanie leczenia wiązało się z ponownym wzrostem poziomu glukozy, szczególnie w przypadku sunitynibu, sorafenibu i dazatynibu. Niemniej jednak aż 47% pacjentów z cukrzycą zaprzestało leczenia przeciwcukrzycowego w trakcie terapii badanymi TKIs. Na uwagę zasługuje również fakt, iż u 1 pacjenta leczonego sunitynibem doszło do rozwoju objawów hipoglikemii.

Spadek poziomu glukozy indukowany inhibitorami kinaz tyrozynowych może być zjawiskiem niebezpiecznym, a nawet zagrażającym życiu zwłaszcza u pacjentów z normoglikemią. Opisano przypadek 43-letniego pacjenta leczonego sunitynibem z powodu nowotworu neuroendokrynnego trzustki [19], u którego w trakcie terapii przeciwnowotworowej doszło do rozwoju ciężkiej hipoglikemii. Poziom glukozy pacjenta przywiezionego na oddział ratunkowy, w stanie utraty świadomości wynosił 1,53 mmol/l. Na podstawie przeprowadzonych analiz potwierdzono przypuszczenia, iż obserwowana hipoglikemia spowodowana była działaniem sunitynibu.

Wyniki przytoczonych badań wykazują wyraźny wpływ sunitynibu na stężenie glukozy we krwi zarówno u pacjentów z cukrzycą, jak i z prawidłową glikemią. Efekt ten jest na tyle istotny klinicznie,

Tabela 1. Przykłady badań dotyczących działania hipoglikemicznego sunitynibu  
 Table 1. Examples of studies demonstrating hypoglycaemic effect of sunitinib

Badanie	Pacjenci	Opis badania	Wnioski
Billemont i wsp. (2008) [17]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 19 pacjentów (18 M/1 K)</li> <li>▪ mRCC</li> <li>▪ cukrzyca typu 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badanie retrospektywne</li> <li>▪ dawka sunitynibu: 50 mg/24 h, schemat 4/2</li> <li>▪ średnie wyjściowe stężenie glukozy: 8,26 mmol/l</li> <li>▪ leczenie cukrzycy: insulina (n = 2), metformina (n = 4), gliklazyd (n = 10), repaglinid (n = 1), benfluorex (n = 1), biguanid + glitazon (n = 1), pioglitazon (n = 1)</li> <li>▪ po 4 tygodniach terapii średnie zmniejszenie stężenia glukozy o 1,77 mmol/l</li> <li>▪ pod koniec cyklu średnie zwiększenie stężenia glukozy o 0,93 mmol/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ u wszystkich pacjentów po 4 tygodniach terapii sunitynibem wykazano redukcję glikemii</li> <li>▪ u 2 pacjentów odstawiono całkowicie leki hipoglikemiczne</li> <li>▪ u 5 pacjentów wykazano normalizację poziomu glikemii</li> </ul>
Oh i wsp. (2012) [15]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 48 pacjentów (37M/11 K)</li> <li>▪ mRCC</li> <li>▪ cukrzyca typu 2 (n=10)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badanie retrospektywne</li> <li>▪ średnia (± SD) liczba cykli leczenia sunitynibem: 6,9 (± 5,8)</li> <li>▪ średni (± SD) wyjściowy poziom glukozy: 185,2 (± 52,8) mg/dl</li> <li>▪ leczenie cukrzycy: insulina (n = 1), doustne leki hipoglikemiczne (n = 9)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ u wszystkich pacjentów z cukrzycą po 4 tygodniach terapii sunitynibem wykazano redukcję glikemii o 41,1%</li> <li>▪ po 2 tygodniach przerwy w 1 cyklu obserwowano wzrost stężenia glukozy (o 21,9 mg/dl) u pacjentów z cukrzycą</li> <li>▪ po 3 cyklach leczenia mRCC u jednego pacjenta odstawiono glimepiryd, na czas 4 tygodni leczenia sunitynibem</li> <li>▪ u trzech pacjentów z cukrzycą dawki leków przeciwcukrzycowych zostały zredukowane po 2-4 cyklach leczenia sunitynibem</li> <li>▪ u zdrowych pacjentów zmiany stężenia glukozy nie były istotne statystycznie</li> </ul>
Templeton i wsp. (2008) [18]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 64 letni mężczyzna</li> <li>▪ mRCC</li> <li>▪ cukrzyca typu 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dawka sunitynibu: 37,5 mg/24 h</li> <li>▪ leczenie cukrzycy: insulina, 42 IU dziennie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ remisja cukrzycy, trwała normoglikemia po 9 miesiącach leczenia sunitynibem</li> </ul>
Agostino i wsp. (2011) [11]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 30 pacjentów (22M/8 K)</li> <li>▪ RCC (n = 28)</li> <li>▪ GIST (n = 2)</li> <li>▪ cukrzyca typu 2 (n = 7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badanie retrospektywne</li> <li>▪ leczenie cukrzycy przed włączeniem sunitynibu: insulina (n = 3), metformina + sitagliptyna (n = 1), metformina + glimepiryd (n = 1), glipizyd (n = 1),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ u wszystkich pacjentów z cukrzycą podczas terapii sunitynibem wykazano redukcję glikemii (średnio o 9,4%)</li> <li>▪ u 1 pacjenta zmniejszono dawkę glipizydu z 10 mg do 5 mg</li> <li>▪ u wszystkich pacjentów bez cukrzycy podczas terapii sunitynibem wykazano redukcję glikemii (średnio o 15 mg/dl), która po zakończonym leczeniu wzrastała średnio o 14 mg/dl</li> </ul>

iz pozwala u części pacjentów na zmniejszenie dawek leków przeciwcukrzycowych, a niekiedy całkowite zaprzestanie ich stosowania. W niektórych przypadkach działanie to niesie jednak ze sobą ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Zwłaszcza u pacjentów charakteryzujących się prawidłową glikemią, znaczne obniżenie poziomu glukozy we krwi może pociągać za sobą poważne konsekwencje, a nawet prowadzić do stanu zagrożenia życia. Dlatego też uzasadnione i konieczne wydaje się być monitorowanie stężenia glukozy nie tylko u pacjentów z cukrzycą, ale u wszystkich pacjentów leczonych TKi w trakcie całego czasu trwania terapii przeciwnowotworowej.

### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Katarzyna Sobańska  
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 57

📧 sobanska.katarzyna@gmail.com

### Piśmiennictwo

- Louvet C, Szot GL, Lang J, Lee MR, Martinier N, Bollag G, et al. Tyrosine kinase inhibitors reverse type 1 diabetes in nonobese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(48):18895-900.
- Hägerkvist R, Sandler S, Mokhtari D, Welsh N. Amelioration of diabetes by imatinib mesylate (Gleevec): role of beta-cell NF-kappaB activation and anti-apoptotic preconditioning. *FASEB J* 2007;21(2):618-28.
- Salaroli A, Loglisci G, Serrao A, Alimena G, Breccia M. Fasting glucose level reduction induced by imatinib in chronic myeloproliferative disease with TEL-PDGFR $\beta$  rearrangement and type 1 diabetes. *Ann Hematol* 2012;91(11):1823-4.
- Mariani S, Tornaghi L, Sassone M, Basciani S, Buzzetti R, Gambacorti-Passerini C, et al. Imatinib does not substantially modify the glycemic profile in patients with chronic myeloid leukaemia. *Leuk Res* 2010;34(1):e5-7.
- Veneri D, Franchini M, Bonora E. Imatinib and regression of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2005;352(10):1049-50.
- Dingli D, Wolf RC, Vella A. Imatinib and type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2007;13(2):126-30.
- Ono K, Suzushima H, Watanabe Y, Kikukawa Y, Shimomura T, Furukawa N, et al. Rapid amelioration of hyperglycemia facilitated by dasatinib in a chronic myeloid leukemia patient with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med* 2012;51(19):2763-6. Epub 2012 Oct 1.
- Breccia M, Muscaritoli M, Cannella L, Stefanizzi C, Frustaci A, Alimena G. Fasting glucose improvement under dasatinib treatment in an accelerated phase chronic myeloid leukemia patient unresponsive to imatinib and nilotinib. *Leuk Res* 2008;32(10):1626-8.
- Costa DB, Huberman MS. Improvement of type 2 diabetes in a lung cancer patient treated with Erlotinib. *Diabetes Care* 2006;29(7):1711.
- Böhm S, Hess D, Gillessen S, Brändle M. Improved glycemic control with the multi-receptor tyrosine kinase inhibitor pazopanib. *Diabetes Care* 2010;33(6):e82.
- Agostino NM, Chinchilli VM, Lynch CJ, Koszyk-Szewczyk A, Gingrich R, Sivik J, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract* 2011;17(3):197-202.
- Sun Q, Wang SN, Li YX, Wang H. Gefitinib improves insulin sensitivity in Wistar diabetes rats models. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89(48):3441-3.[Abstract].
- Krishnamurthy M, Ayazi F, Li J, Lyttle AW, Woods M, Wu Y, et al. c-Kit in early onset of diabetes: a morphological and functional analysis of pancreatic beta-cells in c-KitW-v mutant mice. *Endocrinology* 2007;148(11):5520-30.
- Feng ZC, Li J, Turco BA, Riopel M, Yee SP, Wang R. Critical role of c-Kit in beta cell function: increased insulin secretion and protection against diabetes in a mouse model. *Diabetologia* 2012;55(8):2214-25.
- Oh JJ, Hong SK, Joo YM, Lee BK, Min SH, Lee S, et al. Impact of sunitinib treatment on blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(4):314-7.
- Mokhtari D, Welsh N. Potential utility of small tyrosine kinase inhibitors in the treatment of diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2009;118(4):241-7.
- Billemont B, Medioni J, Taillade L, Helley D, Méric JB, Rixe O, et al. Blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Br J Cancer* 2008;99(9):1380-2.
- Templeton A, Brändle M, Cerny T, Gillessen S. Remission of diabetes while on sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19(4):824-5.
- Lee Y, Jung HS, Choi HJ, et al. Life-threatening hypoglycemia induced by tyrosine kinase inhibitors in a patient with neuroendocrine tumor: A case report. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93(2):68-70.