مجله دانشکده پزشکی ـ دانشگاه ملی ایران
سال پنجم ـ شماره‌چهارم ، صفحه ۴۰۳ـ۴۰۸

تومورهای ایجاد کننده انسولین

و

معرفی یك مورد انسولینوم

دکتر ناصر شکیب ✿

تاریخچه :

Hyperinsulinism برای اولین‌بار درسال ۱۹۲۴ توسط Harris گزارش گردید . علائمی ازقبیل : گرسنگی، ضعف‌وناراحتی‌های روانی (Anxiety Neurosis) ـ شبیه به‌آنچه‌که در بیماران دیابتی که دچار اثرات ازدیاد انسولین شده‌اند ـ دربیماران وی مشاهده گردید . بعداز کشف انسولین (Parker و Filney) ده مورد ازبیمارانی‌را که هیپوگلیسمی همراه باتظاهرات سیستم عصبی داشتند وبادادن گلوکز بطور موقت معالجه شده‌بودند ، گزارش نمودند .

رابطه بین تومورها ویا هیپرپلازی سلولهای جزایر لانگرهانس وسندرم هیپرانسولینیسم ، تا نیمه اول قرن اخیر شناخته نشده بود . قبل‌از کشف این‌بیماری بسیاری از بیماران در بیمارستانهای روانی تحت‌درمان قرار میگرفتند . در سال ۱۹۰۲ (Nicholls) اولین‌تومور سلولهای جزایر لانگرهانس را در کالبدگشائی مشاهده نمود . درسال ۱۹۶۶ (Warron) شانزده مورد تومورهای ایجادکننده انسولین را گزارش کرد. درسال ۱۹۲۷ (Wilder) یك مورد سرطان غده پانکراس ـ که‌تولیدکننده انسولین بود ـ همراه با متاستاز(فراگیری) کبدی وغدد لنفاوی‌را گزارش‌داد ؛ او توانست مقدار زیادی از انسولین را درمتاستازهای کبدی بامتد Biological Assay بدست‌آورد . در سال ۱۹۲۹ اولین عمل جراحی برای این تومور توسط Howland انجام گردید .

درسال ۱۹۳۵ (Whipple) علائم بیماری را بطور خلاصه شرح داد و چندین مورد تومرهای ایجادکننده انسولین بافرم خوش‌خیم را گزارش نمود (۲۱) .

در ۱۰تا۱۵ سال‌اخیر ، درباره تظاهرات بیماری ،تشخیص ومعالجه آن پیشرفتهای زیادی شده‌است .

علائم بیماری :

تظاهرات هیپوگلیسمی درتمام بیماران یکسان نیست اما دریك بیمار ممکن‌است حملات شبیه به‌یکدیگر باشند . نشانگان معمولا پس‌از گرسنگی ویا فعالیت‌های زیاد بدنی بتدریج ظاهر گشته وزمانی که بیمار بیدار باشد شروع حملات را تشخیص میدهد ؛ وباخوردن موادقندی سعی میکند که آنها را برطرف نماید. بدین‌جهت بسیاری ازبیماران بخاطر خوردن مکرر مواد قندی ، افزایش وزن قابل‌ملاحظه‌ای پیدا می‌کنند (۱) . پائین آمدن تدریجی قندخون که‌برای چندین ساعت ادامه داشته‌باشد دربسیاری ازموارد همراه باعلائم عصبی — ازقبیل : سردرد ، اختلالات دید ، اختلالات فکری ، اغماء وتشنج — میباشد . ودرمواردی که قندخون بسرعت نزول‌نماید ، باعث ترشح اپی‌نفرین ونشانگان مربوط بدان — ازقبیل : عرق زیاد ، ضعف، گرسنگی وتاکی‌کاردی خواهدبود(۵) . نزول‌قند خون بصورت حاد ومزمن ، همزمان دیده‌شده‌است که باعث اختلالات درهمی از قبیل : پارالیزی حسی وحرکتی یك عضو ، فلج یك طرفه بدن ، Depression ، Mania ویا شیزوفرنی میگردد. Wilderعلائم بیماری‌را به‌سه‌دسته تقسیم نموده‌است:

۱ـ اختلالات دستگاه Vegetative .

۲ـ اختلالات دستگاه عصبی مرکزی واختلالات روانی.

۳ـ اختلالات دستگاه گوارشی که کمتر دیده میشود ، مثل دردهای شکمی که ممکن است باشکم حاد اشتباه شود .

✿ استادیار دانشکده پزشکی داریوش کبیر (دانشگاه تهران) .

پاتوفیزیولوژی :

مغز درهردقیقه برای متابولیسم خود به۷۵ میلی گرم گلوکز ویا ۱۰۰ گرم درروز احتیاج دارد ؛ وسلولهای عصبی محیطی در حدود ۱۰ تا ۱۵ گرم گلوکز در روز مصرف مینمایند .

مقدار کربوهیدراتی که روزانه به بدن میرسد بین ۱۵۰ تا ۳۰۰ گرم میباشد که ازاین مقدار ، ۲۵درصد آن بهمصرف گلوکوژن کبد رسیده ومقدار ۴۰ گرم توسط گویچههای قرمز متابلیزه میگردد . بادرنظر گرفتن رقمهای فوق ، بنابراین مغزاولین عضوی خواهدبود که درزمان ایجاد هیپوگلیسمیدچار اختلال میگردد ؛ زیرا نشان داده شده که سلولهای عصبی قادر بهتهیه گلوکزازسایر مواد نیستند . اولین قسمتی که ازمغزدچار این نارسائی میگردد غشاء خاکستری مغز وسپس مناطق پائینتر میباشد .

درامتحان میکروسکپی مغز Degeneration وسیع همراه بانکروز سلولهای عصبی Proliferation عناصر Glial بوده که بیشتر در کورتکس ، هسته Putamen و Gaudate دیده میشوند . در اعصاب محیطی بیشتر درشاخه قدامی نخاع وریشهخلفی تغییرات پاتولوژیکدیده میشود بدین جهت علائم دو طرفه است واغلب دستها را دچار میکند (۷) . تکرار حملات هیپوگلیسمی ، ضایعاتی غیر قابل برگشت ، از قبیل :

اختلال درتکلم ، Mental ، صرع ، فلج ، آتروفی عضلات و اختلالات در شخصیت ایجاد میکند . در ۳۰٪ موارد ازدیاد ترشح اپینفرین درموارد نزول حاد قندخون مشاهده میشود که اینخود یکمکانیسم دفاعی برای بالابردن قند خون از طریق تخلیه کبد از گلوکوژن بوده که خود باعثاختلالات دید ، دوبینی ، کوری رنگ ، عرق زیاد ، تپش قلب وسردی اندامها میگردد .

تشخیص :

برای تشخیص انسولینوم ، بایستی قبلا بیماریهای ایجاد کننده هیپوگلیسمی خارج از لوزالمعده و تزریق انسولین بامقدار بالا را رد نمود (۱۹) . Whipple تشخیص Hyperinsulinism را براساس زیر قرارمیدهد .

۱ـ حملات هیپوگلیسمی در اثر ناشتا بودن ایجاد میشود .

۲ـ درزمان حمله ، مقدار قندخون بایستی ۵۰میلی گرم درصد یاکمتر باشد .

۳ـ علائم هیپوگلیسمی بادادن مواد قندی از راه داخل وریدی یا خوراکی بایستی بسرعت بهبود حاصل کند .

آزمایشهائی که برای تشخیص بکارمیروند متعدد بوده ولی هیچکدام صددرصد نمیباشندوبرایتشخیص بیماری بایستی این آزمونها را باعلائم بالینی بیمار توأم نمود (۶) . اندازه گیری قندخون — درحالت ناشتا — ممکناست درحد طبیعی بوده ویا پائین وهمراه علائم بیماری نباشد ؛ لذا این یك آزمایش تشخیصی نیست . ازطرف دیگر ناشتا نگهداشتن بیمار ، از نظر مواد قندی برای مدت ۷۲ساعت ، درصورتی کههمراه باورزش باشد دراغلب اوقات ایجاد حملات هیپوگلیسمی نموده وقندخون از ۵۰میلی گرم درصد پائینتر خواهدبود .

آزمایش Glucose Tolerance نیز قابلقبول نبوده مگراینکه باکنترل رژیم غذائی همراه باشد ؛ دراینصورت پساز دوساعت ، قندخون ازحد طبیعی پائینتر رفته وبالاترین رقمی که ممکناست بدستآید از۱۲۰ میلی گرم درصد تجاوزنخواهد کرد . آزمایش برای مدت ۵تا۷ ساعت بایستی ادامه داشته باشد وبعلتاینکه سلولهای غدد انسولینوم ممکن استکهدرزمان آزمایش فوق بحدکافی انسولین ایجادنکند ، لذا ممکناست که یکمنحنی دیابتیبدستآید ؛ بنابراین آزمایش فوق زیادبهتشخیص کمك نمیکند .

یکیاز آزمایشهای قابل قبول ، تزریق داخل وریدی Sodiun Tolbutamide بهمقدار یك گرم میباشد که قند خون پساز ۳۰تا۶۰ دقیقه نزول نموده پساز ۳ساعت بحدطبیعی خود میرسد. دربیمارانیکه دچار انسولینوم هستندکاهشقندخون خیلیزیادتر ازبیمارانیاستکهدچار هیپوگلیسمی Functional میباشند . بنظر میرسد که Tolbutamide باعث آزاد شدن انسولین ذخیره شده درسلولهای Beta میگردد : وبدینجهت، این مکانیسم خصوصی بودن آزمایشرا نشان میدهد .

آزمون دیگری که ارزش تشخیصی دارد آزمایش L-Leucine میباشد که بطور خوراکی به بیمار داده میشود. گفته میشود که Leucine ، انسولین آزاد درخون را تحریك مینماید ویا باعث آزاد شدن انسولین از سلولهای Beta میگردد ؛ در موار طبیعی Leucine قند خون را پائین نمیآورد .

ازسال ۱۹۵۰ اندازه گیری انسولین پلاسما بسیار ساده شدهاست (۱۶ـ۱۱) . آزمایش بایستی چندینبار تکرار گردد؛ بویژه درمواردیکه مقدار انسولین پلاسما درحد طبیعی باشد . زیرا طبیعی بودن سطح انسولینپلاسما ، تومور انسولینوم‌را رد نمیکند .

در اندازه گیریهای انسولین پلاسما نشان داده شده که مقدار آن درجریان خون ورید باب بالاتر از سایر نقاط بدن میباشد واینخود شاید دلیل برمتابلیزه شدن انسولین توسط کبد باشد . زمانی که بهبیمار Tolbutamide تزریق گردد ، پساز ۱۵تا۲۰دقیقه مقدار انسولین پلاسمابسرعت رو به افزایش میگذارد .

بکاربردن Glucagon برای اولین بار توسط Marks در سال ۱۹۶۰ در مورد انسولینومبکار برده شد .

دربیمارانی که دچار انسولینوم هستند Glucagon باعث هیپوگلیسمی گردیده که به‌دنبال آن سطح قند خون به‌حدطبیعی خودمیرسد. ایجاد هیپوگلیسمی درافرادطبیعی بادادن این ماده دیده نشده است . بنظر میرسد که Glucagon باعث تحریك سلولهای Beta برای آزاد نمودن‌انسولین‌میگردد .

درسال ۱۹۵۶ آنژیوگرافی شریان مزانترفوقانی و سلیاك توسط Odman و Olsson انجام گرفت و درسال ۱۹۶۳ برای نشان‌دادن انسولینوم بکاررفت (۳ — ۲) . بعلت زیادبودن Vascularity این‌تومور تاحدود ۷۰درصدغده‌های فوق‌را میتوان نشان داد؛وبدین جهت متد آنژیوگرافی یکی از آزمایشهای پرارزش در تشخیص انسولینوم میباشد . در مواردی که اندازه‌تومور ازیك سانتیمتر کمترباشد ممکن‌است که‌بطریق آنژیوگرافی نشان‌داده نشود .

سایر آزمایشها ازقبیل Photoscanning که‌باسلینیوم انجام میگردد وبالاخره Echography پانکراس در مورد انسولینوم هنوز رضایت بخش نیستند (۹) .

پاتولوژی انسولینوم :

تومورهای انسولینوم معمولا گرد وباحدود مشخص بوده واغلب اوقات شبیه یك غده‌لنفاوی همراه باخونریزی میباشند . این غده‌ها ممکن است که دارای کپسول بوده ورنگ آنها از خاکستری تا زرد متغیر ودارای مواد هیالین باشند .

تومورهارا میتوان به‌دودسته خوش‌خیم وبدخیم تقسیم‌نمود. تومورهای خوش‌خیم دارای ویژگیهای زیر هستند :

۱ـ دارای کپسول هستند .

۲ـ شکل سلولها وطرز قرارگرفتن آنها شبیه سلولهای جزایر لانگرهانس میباشد .

۳ـ اندازه‌تومور نبایستی ازیك سانتیمتر تجاوز کند .

اکثر تومورهای انسولینوم کمترازیك سانتیمتر میباشند. اما تومورهای باوزن ۱۵۰۰ گرم بااندازه بزرگ گزارش‌شده است . در۱۲تا۱۸ درصد موارد ، آدنومهای خوش‌خیم ممکن است که‌متعدد باشند ؛ ودر ۲درصد موارد آدنومهای نابجا دیده شده است .

ازنظر بافت‌شناسی ، آدنومهای خوش‌خیم سلولهائی شبیه سلولهای‌طبیعی جزایر لانگرهانس داشته که بصورت طنابهای‌بین رشته‌های عروقی دیده میشوند . آدنومهای بدخیم بیشتر دارای نقاط خونریزی بوده ونرم‌تر از آدنومهای خوش خیم میباشند وکپسول مشخص ندارند . هجوم سلولها به عروق دیده شده وسلولهای Mitotic ممکن‌است دیده نشود وبدین جهت ممکن است که تشخیص بدخیمی‌را دچار اشکال نماید . در ۱۰ درصد موارد آدنوم بدخیم بافراگیری دیده‌میشود ؛ در حالی‌که کانون اولیه خصوصیت بدخیمی را ندارد . بایستی دانست که تا حدود ۲۰درصد آدنومهای خوش‌خیم ممکن است که همراه باازدیاد ترشح انسولین باشند واز طرفی اندازه تومور بستگی به مقدار انسولین مترشحه ازآنرا ندارد . اماتمام آدنومهای بدخیم‌همیشه همراه باعلائم شدید بیماری میباشند .

سایر تومورهائی‌که ایجاد هیپوگلیسمی‌مینماید عبارتنداز: بعضی فرمهای Fibrosarcoma که درزیر پریتوئن خلفی مشاهده‌میشوند ویابعضی ازفرمهای Bronchial Carcinoids که ایجاد هیپوگلیسمی می‌نمایند . واین بعلت وجود مقدارزیادی ازمواد Immunoreactive Insulin بوده که ازسلولهای تومورهای فوق آزادمیگردد .

معالجه :

عمل جراحی ازسال ۱۹۲۹ معالجه انتخابی انسولینوم گردیده‌است واین بخاطر عوارض غیرقابل برگشتی‌است که این تومورها دربردارند (۱۳ — ۱۲ — ۸) .

بعلت کوچك بودن اغلب آدنومهای انسولینومی،هنگام عمل جراحی اشکالاتی درپیدا نمودن آنها بوجود می‌آید . در بسیاری ازموارد آدنوم درنسج پانکراس پنهان بوده ویا متعدد میباشند ؛ وبنابراین برداشتن یك آدنوم ممکن است به بیمار بهبودی کامل نبخشد وازطرف دیگر هیپرپلازی سلولهای ایجاد کننده انسولین مشکلاتی را ایجاد مینماید وزمانی که آدنوم مشخص در پانکراس لمس نشود بایستی قسمت اعظم پانکراس‌را برداشت .

درموقع عمل جراحی ، می‌بایست بررسی غده پانکراس ازناحیه دم شروع نمود وهردوطرف غده‌را مورد معاینه قرار داد (۱۴ — ۴) . دربسیاری ازموارد لازمست که سرپانکراس‌را نیز مورد بررسی دقیق قراردهیم .

درصورتیکه آدنوم قابل لمس باشد ، بایستی که آنرااز پانکراس به‌دقت جدانمود ومحل آنرا ترمیم کرد ؛ وچنانچه آدنومی لمس نگردید ، Distal Pancreatectomy تایك سانتیمتر قبل‌از عروق مزانتر فوقانی‌را انجام داده ومحل برش‌را بانخهای غیر قابل جذب ترمیم‌نمود (۲۰ — ۱۸) .

در اغلب اوقات ۸۵ درصد Pancreatectomy لازم است تا به‌اندازه کافی سلولهای ایجاد کننده انسولین در مورد هیپرپلازی برداشته‌شوند تاقندخون بحدطبیعی برسد . نمونه برداشته‌شده‌را بایستی بادقت برش‌داد تااگر آدنومی‌وجود دارد درنسج برداشته‌شده دیده‌شود .

بستن‌شکم بایستی بادرناژ کافی صورت بگیرد ودر بعضی موارد سینوسی باترشحات شیره پانکراس ـ برای مدتی ـ ایجاد میگردد که بالاخره خود بخود مسدود میشود . دیابت در این بیماران نادر است مگراینکه تمام‌پانکراس برداشته شده‌باشد.

بالارفتن قندخون ممکن‌است برای‌مدت ۱۰روز بعدازعمل جراحی مشاهده گردد . درموقع عمل جراحی میتوان قندخون را به‌فواصل نزدیك اندازه‌گیری نمود ؛ درصورتی که قند خون پس‌از برداشتن آدنوم نزول نمود خود نشان‌میدهد که آدنوم

برداشته شده‌است .

درنقاطی که امکان دارد آدنومهای نابجا وجود داشته‌باشد مثل: چادرینه ، ناف ، طحال، دیواره معده ، لیگامان معده کبدی ، کیسه صفرا ، دیواره دوازدهه ، مزانتروروده‌ها ودیورتیکول مکلز جراح بایستی این مناطق دقیقاً بررسی نماید .

دربیمارانی که دچار آدنوم بدخیم هستند ، بایستی در صورت امکان تومررا بامتدبالا برداشته وحتی متاستازهای کبدی را که‌قابل برداشتن‌هستند ازکبد جداکند . حملات‌هیپوگلیسمی درمورد آدنوم بدخیم‌را میتوان باداروهائی ازقبیلDiazoxide بعداز عمل‌جراحی کنترل‌نمود . عمل اصلی داروی فوق مشخص نیست وشاید ترشح انسولین‌را درسلولهای ایجادکننده آن مهار مینماید . مقدار آن ۲۰۰ میلی‌گرم ، سه‌دفعه درروز — برای روز اول ، ۱۰۰ میلی‌گرم — سه‌دفعه درروز برای روزهای‌بعد ودربچه‌ها ۱۲ میلی‌گرم ، برای هر کیلوگرم ازوزن بدن‌روزانه داده میشود .

Alloxan نیز در آدنوم‌های بدخیم بامتاستاز کبدی بکاررفته است ، اما بعلت خطراتی که دارد مصرف آن چندان شایع نیست (۱۰) .

Glucagon رابمنظور بالا بردن قند خون در این بیماران — بویژه در موارد Coma هیپوگلیسمی — میتوان بکاربرد .

اخیراً Streptozotocin در آدنومهای بدخیم بکار میرود . این‌دارو برای سلولهای ایجادکننده انسولین اثرمستقیم داشته وازطرفی همراه بامسمومیت‌های شدید میباشد وبدین جهت مصرف آن محدوداست (۱۵—۱۷) .

بالاخره استیروئیدها و 5-FU تاحدودی برروی آدنوم‌های بدخیم اثردارند . آمار نشان‌داده که ۷۰درصد آدنوم‌ها در دم وبدنه پانکراس قراردارند . مرگ دراثر عمل جراحی ۹/۵ درصد برای برداشتن آدنوم به تنهائی و۱۴/۳ درصد برای Subtotal Pancreatectomy گزارش شده‌است .

معرفی بیمار

آقای ح. ك . ۳۲ ساله ، متأهل ، ساکن‌یزد ، شغل راننده ؛ در تاریخ ۳۵/۵/۱۰ بعلت ضعف ، بیحالی وغشهای مکرر بمدت ۷ سال به بیمارستان مراجعه کرده است . بیمار هرچند روز یکبار دچار حملات بیحالی ، ضعف وغش میشده‌است که بانوشیدن چای شیرین واستراحت بعداز چند دقیقه بهبودی پیدا میکرده‌است .

بیمار بلافاصله بعداز بهبودی دچار سر درد میشده لیکن عرق‌ریختن وتشنج نداشته است .

به پزشکان متعددی مراجعه کرده وتشخیص هیپوگلیسمی مطرح شده است . درگذشته آپاندکتومی شده است ودر فامیل بیمار ناراحتی مشابهی وجود ندارد . سابقه بیماری در فامیل نیست .

از چشم ، گوش ، حلق وبینی شکایتی ندارد ؛ لکن‌ازتپش قلب شاکی است .

درمعاینه مردی است نسبتاً چاق وهوشیار که تیروئیدکمی بزرگ بنظر میرسد ؛ دستگاه قلب وریه طبیعی ودرشکم توده‌ای لمس نشد . آزمایش عصبی‌طبیعی‌است . درآزمونهای‌پاراکلینیکی نکته مهم قندخون بیمار بوده که درحالت ناشتا بین ۲۰ گرم درصد تا۷۳ درصد متغیر بوده‌است . اندازه‌گیری انسولین‌مقدار ۲۸تا۴۰ میکروگرم‌را نشان‌داد. رادیوگرافی ازریه ، جمجمه، کلیه‌ها ودستگاه گوارش طبیعی بوده‌است .

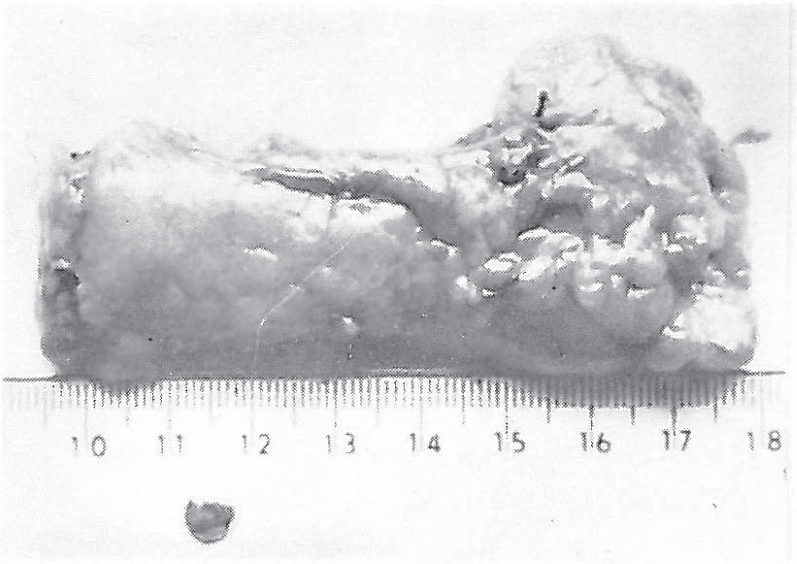
آنژیوگرافی شبکه Ciliac تومورى‌را نشان نمیدهد ،

بیمار باتشخیص تومور ایجاد کننده انسولین تحت عمل جراحی قرارگرفته ودربررسی پانکراس غده‌ای در دم قابل‌لمس بوده که با در نظر گرفتن شرایط موجود ۸۵ درصد Pancreatectomy باموفقیت انجام میگیرد . دربرشی که‌از نمونه برداشته شده بعمل میآید غده‌ای به قطر یك سانتی متر **(شکل ۱و۲)** نشان میدهد که رنگ آن قهوه‌ای تیره بوده ودرآزمایش میکروسکپی **(شکل ۳و۴)** یك آدنوم خوش‌خیم تشخیص داده‌میشود . سایر نسج برداشته شده از پانکراس غده دیگری‌را نشان‌نمیدهد . بیمار پس‌از عمل‌جراحی برای مدت دو هفته ترشحات شیره پانکراس ازمحل درناژنشان دادکه‌کاملا قطع گردید .

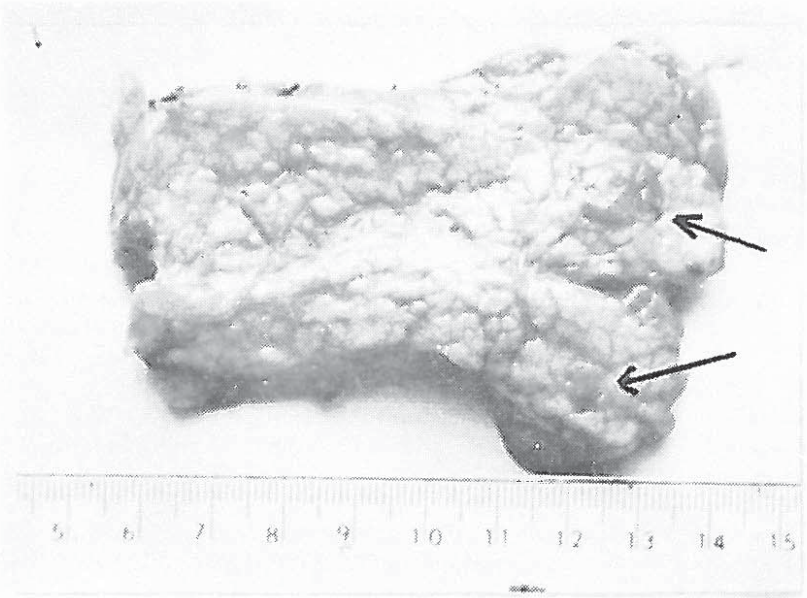
خلاصه

معرفی یك بیمار بایك انسولینوم خوش‌خیم که در ناحیه دم قرارگرفته بود همراه باعمل جراحی آن شرح داده شد ؛ بایستی دانست که تشخیص انسولینوم بعلت نشانگان گوناگونی‌که دارا میباشد مشکل بوده وبرای تشخیص‌از وجود علامت سه‌گانه Whipple ، دست‌آوردهای آزمایشگاهی ، آنژیوگرافی وغیره بایستی استفاده نمود .

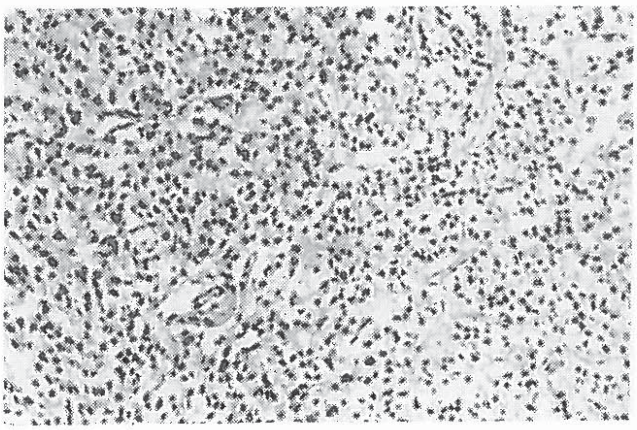
معالجه انتخابی جراحی بوده که هرچه زودتر پس‌از تشخیص بایستی انجام پذیرد ودرصورتی‌که تومورى پیدا نگردد برداشتن دم ، بدن‌وگردن پانکراس ضروری است .

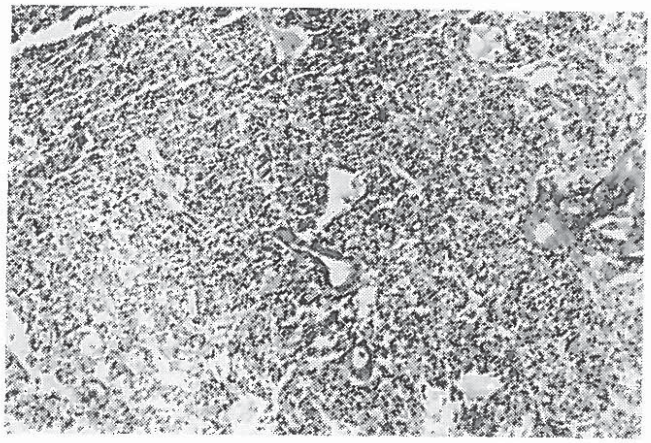


شکل (۱) : بدن ودم پانکراس‌را نشان میدهد
این نمونه شامل ۸۰٪ ازغده پانکراس می‌باشد .



شکل (۲) : در برش طولی از نمونه برداشته
شده آدنوم را در دم پانکراس نشان‌میدهد .





شکل (۳ و ۴) : امتحان میکروسکوپی در دو بزرگ نمایی مختلف ، آدنوم خوش‌خیم را نشان میدهد .

SUMMARY

A case with single benign insulinoma which was located in the tail of pancreas is presented. It should be pointed out that a diagnosis of organic hyperinsulinism may be difficult to establish because of the atypical symptoms and signs. Whipple triad, laboratory, angiography are important for diagnosis. The treatment of choice is early surgery with removal of insulinoma. However if no tumor is found by careful palpation of the entire pancreas, resection of the neck, body and tile of the pancreas is justified.

REFERENCES

1. Baker, R.J: New Considerations in the diagnosis and management of fasting hypoglycemia SURG. CLIN. N. AMER., 49: 191-206 (Feb.) 1969.
2. Baum, S., Roy, R., Finkelstein, A. K., and Blakemore, W.S: Clinical application of selective celiac and superior mesenteric arteriography. Radiology, 84: 279-295 (Feb.) 1965.
3. Bookstein, J.J., and Oberman, H.A.: Appraisal of selective angiography in localizing islet cell tumors of the pancreas. Radiology, 86: 682-685 (Apr.) 1966.
4. Breidahl, H.D., Priestley, J.T., and Rynearson, E.H.: Hyperinsulinism: Surgical aspects and results. Ann. Surg., 142:698-708 (Oct.) 1955.
5. Conn, J.W., and Seltzer, H.S.: Spontaneous hypoglycemia. Amer. J. Med., 19: 460-478 (Sept.) 1955.
6. Crain, E. L., and Thorn, G.W.: Functioning pancreatic islet cell adenomas. A review of the literature and presentation of two new differential tests. Medicine, 28: 427-447 (Dec.) 1949.
7. Danta, G.: Hypoglycemic peripheral neuropathy. Arch. Neurol., 21: 121-132 (Aug.) 1969.
8. DePeyster, F.A.: Planning the appropriate operations for islet cell tumors of the pancreas. SURG. CLIN. N. AMER., 50: 133-146 (Feb.) 1970.
9. Filly, R.A., and Freimanis, A.K.: Echographic diagnosis of pancreatic lesions. Ultrasound scanning techniques and diagnosic findings. Radiology, 96: 575-582 (Sept.) 1970.
10. Flinn, L.B., Minnick, E., and Gay, D.M.: Alloxan in the treatment of a case of islet cell carcinoma of the pancreas with liver metastases. Ann. Intern. Med., 26: 936-945 (June) 1947.
11. Floyed, J.C., Jr., Fajans, S.S., Knopf, R.F. et al.: Plasma insulin in organic hyperinsulinism: Comparative effects of tolbutamide, leucine and glucose. J. Clin. Endocr., 24: 747-767 (Aug.) 1964.
12. Freeark, R.J., and DePeyster, F.A.: Progress in the diagnosis and surgical treatment of insulin-secreting tumors of the pancreas. SURG. CLIN. N. AMER., 43: 79-97 (Feb.) 1963.
13. Hartsuck, J.M., and Brooks. J.R.: Functioning beta islet cell tumors. Preoperative tests and surgical approcah. Amer. J. Surg., 117: 541-548 (Apr.) 1969.
14. Howard, J.M., Moss. N.H., and Rhoads, J.E.: Collective review: Hyperinsulinism and islet cell tumors of the pancreas with 398 recorded tumors. Surg. Gynec. Obstet., 90: 517-455 (May) 1950.
15. Murray-Lyon, T.M., Eddleston, A.L. W.F., Williams, R., et al.: Treatment of multiple-hormone-producing malignant islet-cell tumor with streptozotocin. Lancet, 2:895-898 (Oct. 26) 1968.
16. Samols. E., and Marks., V.: Insulin assay in insulinomas. Brit. Med., J. 1:507-510 (Feb.) 1963.
17. Taylor, S.G., III. Schwartz. T.B., Zannini, J.J., et al.: Streptozotocin therapy for metastatic insulinoma. Arch. Intern. Med. 126: 654-657 (Oct.) 1970.
18. Warern. K.W.: Current management of benign and malignant pancreatic tumors. Amer. Surg., 20: 1070-1076 (Oct.) 1954.
19. Warren K.W.: Islet cell tumors and hyperinsulinism. Surg. N. AMER. 42: 709-720 (June) 1962.
20. Whipple. A.O.: Hyperinsulinism in relation to pancreatic tumors. Surgery, 16:289-305 (Aug.) 1944.
21. Whipple. A.O., and Frantz, V.K.: Adenoma of islet cells with hyperinsulin A review. Ann. Surg. 101: 1299-1335 (June) 1935.