

제2형 당뇨병환자에서 국소형 Nesidioblastosis에 의한 저혈당 1예

건국대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 외과학교실²

이은정¹ · 송기호¹ · 김숙경¹ · 장성환² · 김동림¹

Hypoglycemia due to Focal Nesidioblastosis in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus

Eun Jung Lee¹, Kee-Ho Song¹, Suk Kyeong Kim¹, Seong-Hwan Chang², Dong-Lim Kim¹

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Surgery, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

We report a 45-year-old man with type 2 diabetes who presented with recurrent hypoglycemia. Biochemical and imaging studies did not show any mass-like lesion in the pancreas, so prednisolone and diazoxide were administered for the treatment of hypoglycemia. However, the hypoglycemia persisted during and after the medical treatment. A selective arterial calcium stimulation test was performed and revealed a suspicious lesion at the head of the pancreas. The patient underwent enucleation of the pancreas head lesion. The lesion was confirmed histologically to be focal nesidioblastosis and surgical resection was successfully performed. The patient showed no hypoglycemic symptoms postoperatively. (Korean Diabetes J 33:251-256, 2009)

Key words: Diabetes mellitus, Nesidioblastosis, Hypoglycemia

서 론

Nesidioblastosis는 세관(ductile) 상피세포에서 기원한 소도세포가 미만성 증식하여 저혈당을 일으키는 질환으로, 1938년 Laidlaw에 의해 처음으로 알려졌다¹⁾. Nesidioblastosis는 유 소아에서 고인슐린혈성 저혈당을 나타내는 가장 흔한 원인 질환이지만 성인에서는 저혈당의 원인으로 인슐린이나 경구 혈당제로 인한 저혈당을 제외하면 인슐린종이 가장 흔하고 nesidioblastosis에 의한 저혈당 발생은 드물어 성인 저혈당 발생의 0.5~5%에 불과하다. Nesidioblastosis는 조직학적으로 미만성과 국소형의 두 가지 형태가 있는데 지금까지 보고된 예들은 주로 미만성이었으며 국소형에 의한 저혈당은 드물다.

최근 저자들은 원인이 명확하지 않은 지속적인 저혈당을 주소로 내원한 제2형 당뇨병환자에서 약물치료에 반응하지 않아 췌장절제술을 시행하여 국소형 nesidioblastosis로 진단된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는

바이다.

증 례

환 자: 남자, 46세

주 소: 한달 전부터 발생한 어지러움증, 발한, 손발저림

현병력: 환자는 내원 한 달 전부터 새벽 4~5시에 발생하는 어지러움증과 손발 저림으로 신경과에 입원 중에 새벽에 반복되는 저혈당으로 내분비내과로 전과되었다.

과거력: 환자는 3년 전 제2형 당뇨병 진단받았으나 치료 없이 지내다가, 내원 3개월 전부터 개인병원에서 glibenclamide 2 mg 하루 1회, acarbose 50 mg 하루 3회 복용하였다. 내원 두 달 전 저혈당 증상이 발생하여 glibenclamide는 복용을 중단하고 acarbose만 유지하였으며 인슐린 사용의 병력은 없었다.

가족력: 특이 소견은 없었다.

사회력: 흡연 1.5갑/일 × 20년이었고, 음주는 거의 하지

접수일자: 2009년 5월 14일, 통과일자: 2009년 6월 3일

교신저자: 김동림, 건국대학교 의학전문대학원 내과학교실, E-mail: dlkim@kuh.ac.kr

않았다.

진찰 소견: 키 165 cm, 체중 70 kg, 체질량지수는 26.2 kg/m²이었다. 혈압 114/66 mm Hg, 맥박수 88회/분, 호흡수 20회/분이었으며, 체온 36.2℃였다. 두경부, 흉부 및 복부 진찰에서 이상 소견은 없었다. 발등 동맥은 잘 촉지되었다. 신경학적 검사상에도 이상 소견은 없었다.

일반검사소견: 백혈구 6,500/mm³, 혈색소 13.9 g/dL, 혈소판 182,000/mm³이었다. 총 단백 7.5 g/dL, 알부민 4.7 g/dL, AST/ALT 29/35 IU/L, alkaline phosphatase 80 IU/L, BUN/Cr 10.2/1.0 mg/dL 전해질은 Na⁺ - K⁺ - Cl⁻ 140 - 4.0 - 108 mEq/L였다. 공복혈당 145 mg/dL, 혈중 당화혈색소(HbA1c)는 7.9%으로 상승되어 있었고 C-peptide는 4.16 ng/mL (1.1~4.4 ng/mL)이었다. 갑상선기능검사결과 혈청 유리 T4 1.28 ng/dL, 갑상선자극호르몬 0.73 μU/mL로 정상이었다. 소변검사, 흉부 X-선 검사 및 심전도 검사에 이상소견은 없었다.

72시간 금식검사: 공복 33시간 만에 환자는 눈앞이 뿌옇게 흐려지면서 손발이 떨리는 증상과 함께 어지러움증을 호소하였고 이때 혈당치는 47 mg/dL였다. 당시 혈중 인슐린 농도는 8.79 μU/mL (2~25 μU/mL), C-peptide농도는 2.02

ng/mL였으며 I/G (Insulin/Glucose)는 0.19였다, 혈중 코티솔 및 성장 호르몬의 농도는 각각 21.9 μg/dL (5~25 μg/dL), 6.25 ng/mL (0.1~0.33 ng/mL)이었다. 포도당 정맥주사 후 증상은 호전되어 Whipple의 3주증을 확인할 수 있었다.

경구당부하검사: 포도당 100 g을 경구 투여한 후의 혈당치는 차츰 증가하여 180 분 후에 248 mg/dL로 최고치에 도달하였고, 혈중 인슐린은 180 분에 29.51 μU/mL로 최고에 달하였다. 혈중 C-peptide도 인슐린과 유사한 변화를 보였다(Table 1). 항 GAD (glutamic acid decarboxylase) 항체, 항 소도 세포질 항체(islet cell autoantibody), 항 인슐린 수용체 항체(insulin receptor antibody)는 모두 음성이었다.

영상의학검사: 위장 자기공명영상(Fig. 1), 초음파내시경 및 복강동맥조영술(Fig. 2) 등을 시행하였으나 종양은 발견하지 못했다. 선택적 동맥혈 칼슘 자극에 의한 정맥혈 인슐린 농도를 측정하였으나 인슐린 농도의 증가를 확인할 수 없었다.

임상경과 및 치료: 입원기간 동안에도 새벽에 저혈당이 지속되어 경구 prednisolone 60 mg 하루 1회 투여하였다. 약물 투여 2~3일 후부터 공복혈당이 60~80 mg/dL로 유지되어 퇴원하였다. 퇴원 직후부터 저혈당 증세가 반복되어

Table 1. Serum insulin, C-peptide and glucose levels on 100 g oral glucose tolerance test

Time (minute)	Glucose (mg/dL)	Insulin (μU/mL)	C-peptide (ng/mL)
0	62	8.86	2.26
60	147	22.20	4.43
120	228	25.68	5.09
180	243	29.51	6.02

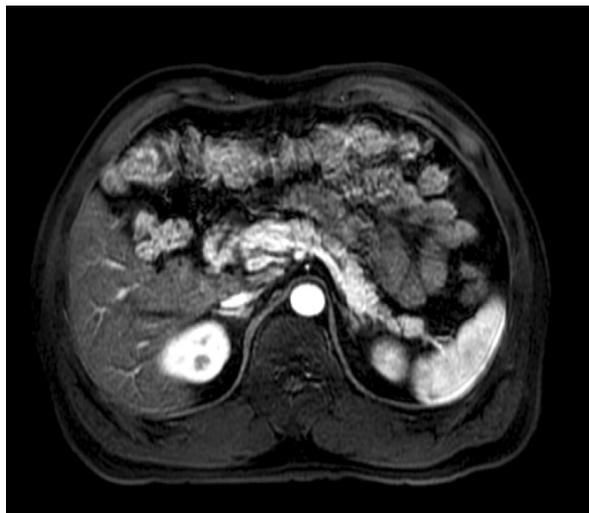


Fig. 1. Pancreas MRI showed no abnormal finding.

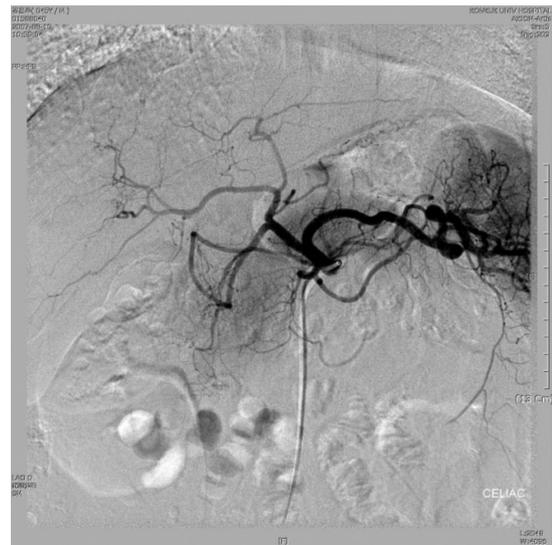


Fig. 2. Celiac angiography showed no abnormal finding.

재입원 하였으며 prednisolone을 투여하는 중에도 혈당이 50 mg/dL 이하로 감소하였다. Prednisolone의 투여는 중단하고 diazoxide를 100 mg씩 하루 3 회를 3주 이상 투여하였으나 저혈당은 호전되지 않았다. 약물요법에 의해 저혈당을 호전시키기 힘들다고 판단하여 수술적 치료를 시행하기로 결정하였다. 수술 전 선택적 동맥혈 칼슘 자극검사를 재시행 하였다. 첫 번째 검사에는 큰 차이가 없었으나 두 번째 검사에서 상장간 동맥에서 칼슘 주입 전 인슐린 농도가 13.88 μ U/mL에서 주입 60초 후 29.84 μ U/mL으로 증가하였다. 위십이지장 동맥과 비장 동맥에서는 각각 칼슘 주입 전후 인슐린 농도에 큰 변화가 없었다(Table 2). 이 결과를 토대로 췌두부를 포함한 췌장 절제술을 시행하기로 결정하였다.

수술: 종양의 위치를 확인하기 위해 수술 중에 촉진 및 복강 내 초음파를 시행하였으나 특별한 소견은 관찰되지 않았고, 동맥혈 자극 검사 결과를 토대로 유문부보존 췌십이

지장절제술(pylorus preserving pancreaticoduodenectomy)을 시행하였다.

병리 조직학적 소견: 절제된 췌장의 크기는 5.5 × 4 × 5 cm로 정상적인 색조를 띠었으며, 절단면상 종괴, 출혈 또는 괴사의 소견은 없었다. 병리조직학적 소견상 인슐린종과는 달리 국소적으로 과염색된 핵을 가진 소도세포가 증가된 부분이 관찰되었다. 면역조직화학검사결과 소도세포가 인슐린에 대해 양성을 보여 국소형 nesidioblastosis로 진단하였다 (Fig. 3).

수술 후 경과: 수술 후에 더 이상의 저혈당은 발생하지 않았다. 수술 1개월 뒤 검사한 공복혈당은 132 mg/dL, 당화혈색소는 6.6%, 혈중 인슐린 12.54 μ U/dL, C-peptide 2.15 ng/mL였다. 수술 후 현재까지 18개월 동안 환자는 저혈당의 발현은 없었고 혈당 조절 위해 metformin 500 mg을 1일 2회 복용하고 있다.

Table 2. Intraarterial calcium stimulation with venous sampling

Time (second)	0	30	60	90	120
Glucose (mg/dL)	74	73	86	91	86
Superior mesenteric Artery					
Insulin (μ U/mL)	13.88	23.68	29.84	26.39	21.69
C-peptide (ng/mL)	1.70	2.60	2.88	2.61	2.47
Gastroduodenal Artery					
Insulin (μ U/mL)	21.01	12.98	20.21	20.14	16.57
C-peptide (ng/mL)	2.44	2.12	2.53	2.34	2.16
Splenic Artery					
Insulin (μ U/mL)	13.14	12.44	17.47	13.80	13.26
C-peptide (ng/mL)	1.62	2.60	2.88	2.61	2.04

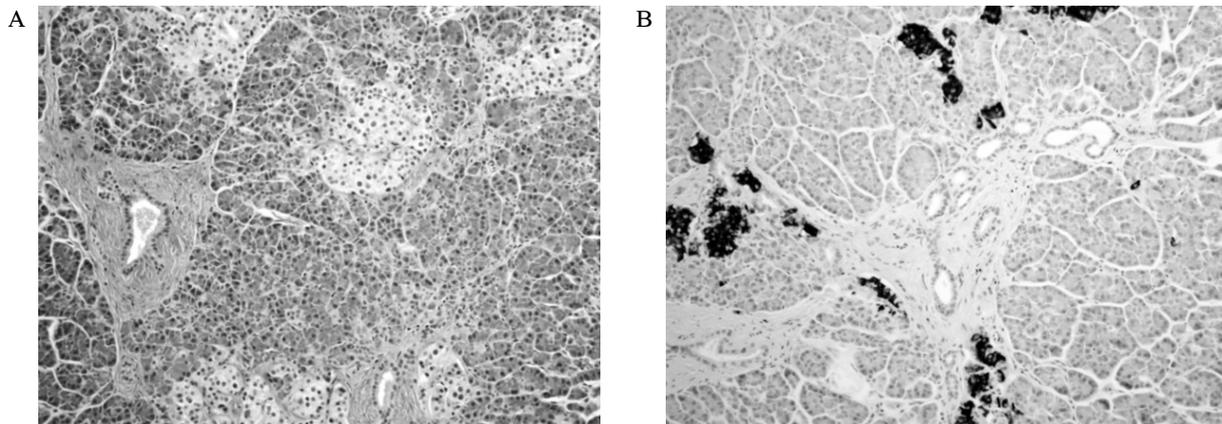


Fig. 3. Pancreas pathology. A. A slight increase in endocrine cell aggregates with nuclear pleomorphism randomly distributed in the pancreas. (H&E, \times 200). B. Most endocrine cells in enlarged cell aggregates are positive for insulin immunohistochemical stains. (\times 200).

고 찰

고인슐린혈성 저혈당을 유발하는 췌장의 병변으로는 단발성 선종, 악성종양, 소도세포비후, nesidioblastosis, 선종증(adenomatosis) 등이 있다. 이 중 성인에서 고인슐린혈증에 의한 저혈당을 유발하는 원인으로는 인슐린이나 설펜요소제를 제외하면 인슐린종에 의한 것이 가장 흔하며 nesidioblastosis가 원인이 되는 경우는 매우 드물어 1975년 처음 기술된 이후 전 세계적으로 100에 미만에 불과하다. 이중 국소형 nesidioblastosis는 더욱 더 드물며 당뇨와 동반되어 나타난 예는 전 국내에 보고된 바가 없다. Nesidioblastosis는 소도(nesidia, islet)와 배아(blastosis, germ)에서 근원된 말로 췌장 상피 세포로부터 발생하는 소도세포의 증식을 특징으로 하는 질환으로, 소포 조직 사이 사이에 흩어져있는 소도세포의 작은 집락, 또는 내분비 세포의 전반적 증식 등 다양한 병리 소견을 동반한다. 최근 진단기술의 발달과 더불어 성인 nesidioblastosis의 증례가 점점 증가하고 있어 실제 유병률은 알려진 것보다 낮지 않을 것으로 생각되며, 실제로 고인슐린혈증이 나타나지 않는 minimal nesidioblastosis도 Karnauchow의 부검결과에 따르면 37.7%에 달하는 것으로 나타났다²⁾. 본 증례에서도 저혈당 발생 시 인슐린 농도의 증가는 크지 않아서 인슐린 자가 면역 증후군을 고려하였으나, 인슐린 자가 면역 항체가 음성이었으며 고용량의 prednisolone의 치료에도 반응이 없었다.

Nesidioblastosis의 원인은 잘 알려져 있지 않으나 췌장의 낭성섬유증(cystic fibrosis)³⁾, Zollinger-Ellison 증후군⁴⁾, 설펜요소 치료를 받는 당뇨병환자⁵⁾와 연관이 있다는 보고가 있다. 또한 소도세포 형태 발생의 유전적 결함, 태생기에 비정상적인 소도세포의 발현 및 이러한 발현을 촉진하는 순환인자(circulating factor), 환경적 요인이 관여하는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 영유아 nesidioblastosis의 경우, 베타 세포막의 포타슘 채널인 ATP를 부호화하는 소단위에 관련된 ABCC8 (SUR1), KCNJ11 (Kir6.2) 유전자 및 글루코키나아제, GLUT1의 유전자 돌연변이에 의해 지속적으로 인슐린을 분비한다고 밝혀졌다⁷⁾. 그러나 현재까지 성인에서 유전자의 변이가 있다는 보고는 없다.

임상증상은 주로 저혈당으로 인해 발생하는 증상으로 인슐린종과 유사하며 교감신경계 증상과 중추신경계 기능이상 증상으로 크게 나눌 수 있다. 국소형 nesidioblastosis와 미만성 nesidioblastosis 사이에 증상의 차이는 없는 것으로 알려져 있다. 교감신경계 증상으로는 발한, 현훈, 쇠약감, 불안, 심계항진, 빈맥 등이 있고, 신경당결핍 증상으로는 두통,

불안, 시각장애, 경련, 혼수 등이 있다. 이러한 증상은 공복 또는 과도한 운동 시 잘 발생하며, 하루 중에는 공복시간이 가장 긴 아침에 잘 일어난다. 남녀에서 발생빈도가 비슷하고 어느 연령에서나 발병할 수 있으며, 진단적 저혈당 증상의 기간은 며칠에서부터 몇 달까지 다양한 것으로 알려져 있다⁸⁾.

성인에서 고인슐린혈증으로 인한 저혈당은 인슐린종이 원인인 경우가 90%에 달하므로 고인슐린혈증환자에게서 처음부터 nesidioblastosis를 의심하는 경우는 거의 없다. Whipple이 기술한 조건을 만족하는 저혈당증을 보이는 환자에서 우선 약물에 의한 경우, 위 수술의 과거력, 간성 원인 또는 당뇨병을 포함한 다른 내분비 기능의 장애에 의한 원인 등을 모두 배제한 뒤에야 비로소 췌장의 변화에 의한 가능성을 생각해 볼 수 있겠다. 지속적인 금식으로 저혈당을 유도하였을 때 혈중인슐린 농도와 C-peptide가 증가되어 있고, 인슐린($\mu\text{U/mL}$)/혈장포도당(mg/dL)를 구하여 0.3 이상인 경우에 인슐린 분비 과다에 의한 저혈당으로 간주하게 된다⁹⁾. 본 증례에서 I/G 비가 0.19로 측정이 되었는데, 드물지만 nesidioblastosis에서 I/G 비가 0.3보다 낮은 예가 보고된 바 있으며¹⁰⁾ Larijani 등¹¹⁾에 따르면 인슐린종 환자 45명에서 측정된 평균 I/G 비가 2.02 ± 2.0 로 낮은 예가 보고된 바 있다. 화학적 검사를 통해 고인슐린혈증이 확인되면 대부분이 인슐린종에 의한 것이므로 영상진단검사를 시행한다. 인슐린종에 대한 복부초음파검사, 복부전산화단층 촬영, 복부자기공명영상의 민감도는 보고마다 차이는 있지만 각각 11~33%, 24~35%, 38~72% 정도에 불과하나 비침습적인 방법이므로 임상적으로는 초기 검사로 많이 시행되고 있다¹²⁾. 이에 비해 복강동맥조영술은 종양 있는 경우 60~70%에서 췌장동맥의 전이나 과혈관 종양을 발견 할 수 있다. 이러한 검사로도 위치결정이 되지 않으면 경피적 경간문정맥혈 채취 및 동맥혈 칼슘자극검사를 시행하기도 한다. 동맥혈 칼슘 자극검사는 대퇴 동맥(femoral vein)에 카테터를 위치시킨 다음, 췌장에 공급되는 비장 동맥, 위십이지장 동맥, 상행성 장간막 동맥에 calcium gluconate 50 mg + saline 3 cc 혼합액을 해당 동맥에 주입하여 칼슘 주입 전, 칼슘 주입 후 30초, 60초, 90초, 120초에 간정맥에서 채혈하여 인슐린 농도의 차이를 보는 검사법으로 칼슘 주입 전보다 두 배 이상으로 인슐린 농도가 증가하면 종양이 위치하는 것으로 판정하며, 병변의 위치 확인에 대한 민감도가 89%에서 많게는 100%까지 보고되는 정확성이 가장 높은 것으로 알려져 있다^{13,14)}. 이에 본 증례에서는 수술적 치료를 시행하기에 앞서 병변의 위치 확인을 위해 동맥혈 칼슘 자극 검사를 재시행

하였다. 그 결과 상행성 장관막 동맥에서 칼슘 주입 전 인슐린 농도가 13.88 $\mu\text{U/mL}$ 에서 주입 60초 후 29.84 $\mu\text{U/mL}$ 로 두 배 이상 인슐린 농도가 증가한 소견을 보였으며 위십이지장 동맥과 비장 동맥에서는 의미 있는 변화가 관찰되지 않아 췌두부의 병변을 의심하였다. 성인 nesidioblastosis의 경우 치료를 위해서 수술적 절제를 하는 것이 원칙이다. 내과적 치료로는 insulin 분비 억제제인 diazoxide (K^+ channel opener)가 베타세포에서 K^+ ATP channel을 열어 인슐린 분비를 억제하는 기전이 있어 사용될 수 있으나 체액저류, 소화기계 과민성, 혈소판 감소증, 중성구 감소증, 고요산혈증 및 심부전이 발생할 수 있다. 또한 somatostatin analogue가 사용될 수 있는데 소화액 분비감소, 담석증, 지방변이 동반될 수 있고 비싸다는 단점이 있다. 그 외에도 dilantin, propranolol, corticosteroid, 포도당 정주 등의 방법이 있으나 그 효과에 대해서는 연구가 많지 않다. 수술적 절제범위에 대해서는 아직 논란이 있는 상태로 절제의 범위에 따라 저혈당의 재발이나 당뇨병 발병 등의 합병증이 발생하게 되므로 절제 범위를 결정하는 것은 중요하다¹⁵⁾. Nesidioblastosis의 경우 60~85% 췌장절제술 후 완치율이 44~87%로 보고되고 있으며, 췌장절제술 후 저혈당 증상이 지속되는 경우가 13~56%, 재수술을 요한 경우가 12~28%로 보고되고 있다¹⁶⁾. 본 증례에서는 병변으로 의심되는 췌장 두부를 포함한 40% 절제술을 시행하였고 현재까지 18개월간의 추적관찰상 재발의 증거는 없다.

Nesidioblastosis의 조직병리학적 진단기준은 우선 육안적, 현미경적, 면역화학적으로 인슐린종을 배제할 수 있어야 하며, 크고 과염색된 세포핵과 풍부한 세포질을 가진 β -세포가 다량 존재해야 한다. 또한 다양한 형태를 가지고 있는 도세포가 정상분포를 보여야 하며 내분비 세포의 증식 활성도가 없어야 한다¹⁷⁾. 조직학적 특징에 따라 국소형, 미만형으로 분류할 수 있으며 Goossen 등¹⁸⁾은 국소형은 거대핵을 가진 비후화된 도세포가 집단을 형성하여 결정성 과형성을 보이는 것으로, 미만형은 췌장 전반에 불규칙적인 모양의 도세포가 위치하는 것으로 분류하였다. 본 증례에서는 병리학적으로 소견상 과염색된 핵을 가진 소도세포의 수와 크기가 모두 증가하고 국소적인 분포양상을 보이면서 인슐린종의 소견을 보이지 않아 국소형 nesidioblastosis로 진단하였다.

본 증례는 제2형 당뇨병환자가 반복적인 저혈당으로 내원하여 췌장의 병변으로 인한 고인슐린혈증 의심하여 췌장절제술 후 조직검사서 국소형 nesidioblastosis로 진단된 예이다. 수술 후 환자는 저혈당은 호전되었고 현재는 당뇨병에 치료를 위해 metformin 500 mg 하루 2회 복용하면서

외래에서 추적 관찰 중이다.

요 약

Nesidioblastosis는 췌장 상피 세포로부터 발생하는 소도세포의 증식을 특징으로 하는 질환으로 성인에서 국소형 nesidioblastosis에 의한 저혈당의 보고는 거의 없었다. 본 예는 제2형 당뇨병이 있는 46세 남자 환자에서 저혈당을 주소로 내원하여 췌장 절제술을 통해 국소형 nesidioblastosis로 진단된 예이다. 수술 후 저혈당은 호전되었고 18개월 동안 저혈당의 재발없이 지내고 있다. 저자들은 성인에서 focal nesidioblastosis에 의한 저혈당 환자에서 부분 췌장절제술 후 치료된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. GF L: *Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas.* *american journal of pathology* 14:125, 1938
2. Karnauchow PN: *Nesidioblastosis in adults without insular hyperfunction.* *Am J Clin Pathol* 78:511-3, 1982
3. Brown RE, Madge GE: *Cystic fibrosis and nesidioblastosis.* *Arch Pathol* 92:53-7, 1972
4. Brown RE, Still WJ: *Nesidioblastosis and the zollinger-ellison syndrome.* *Am J Dig Dis* 13:656-63, 1968
5. Bloodworth JM, Jr: *Morphologic changes associated with sulfonylurea therapy.* *Metabolism* 12:287-301, 1963
6. Nathan DM, Axelrod L, Proppe KH, Wald R, Hirsch HJ, Martin DB: *Nesidioblastosis associated with insulin-mediated hypoglycemia in an adult.* *Diabetes Care* 4:383-8, 1981
7. Reinecke-Luthge A, Koschoreck F, Kloppel G: *The molecular basis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and its pathologic substrates.* *Virchows Arch* 436:1-5, 2000
8. Fong TL, Warner NE, Kumar D: *Pancreatic nesidioblastosis in adults.* *Diabetes Care* 12:108-14, 1989
9. Perry RR, Vinik AI: *Clinical review 72: diagnosis and management of functioning islet cell tumors.* *J*

- Clin Endocrinol Metab* 80:2273-8, 1995
10. Yasukura K, Ono A, Woo M, Matsuzaki S, Iwase S, Kobayashi Y: *A mild case of nesidioblastosis with diagnostic and therapeutic difficulty. Acta Paediatr Jpn* 35:258-61, 1993
 11. Larijani B, Aghakhani S, Lor SS, Farzaneh Z, Pajouhi M, Bastanagh MH: *Insulinoma in iran: A 20-year review. Ann Saudi Med* 25:477-80, 2005
 12. Machado MC, da Cunha JE, Jukemura J, Bacchella T, Penteadó S, Abdo EE, Machado MA, Herman P, Montagnini AL, Pinotti H: *Insulinoma: Diagnostic strategies and surgical treatment. A 22-year experience. Hepatogastroenterology* 48:854-8, 2001
 13. Youn JH, Joo YS, Kim BJ, Kim SH, Kwon KH, Jung MA, Yang JS, Jung IS, Kim CH, Cho SB, Lee TS, Kim EK: *A case of islets cell hyperplasia diagnosed by selective arterial calcium stimulation test. J Korean Soc Endocrinol* 16:515-9, 2001
 14. Pereira PL, Roche AJ, Maier GW, Huppert PE, Dammann F, Farnsworth CT, Duda SH, Claussen CD: *Insulinoma and islet cell hyperplasia: Value of the calcium intraarterial stimulation test when findings of other preoperative studies are negative. Radiology* 206:703-9, 1998
 15. Kaczirek K, Soleiman A, Schindl M, Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaserer K, Niederle B: *Nesidioblastosis in adults: A challenging cause of organic hyperinsulinism. Eur J Clin Invest* 33:488-92, 2003
 16. Jang HJ, Lee HK, Lee KU, Shong YK, Hong SK, Han DJ: *Surgically correctable hyperinsulinemic hypoglycemia in adults insulinoma vs. Nesidioblastosis. J Korean Surg Soc* 55:757-68, 1998
 17. Anlauf M, Wieben D, Perren A, Sipos B, Komminoth P, Raffel A, Kruse ML, Fottner C, Knoefel WT, Mönig H, Heitz PU, Klöppel G: *Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: Diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes. Am J Surg Pathol* 29:524-33, 2005
 18. Goossens A, Gepts W, Saudubray JM, Bonnefont JP, Nihoul F, Heitz PU, Klöppel G: *Diffuse and focal nesidioblastosis. A clinicopathological study of 24 patients with persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia. Am J Surg Pathol* 13:766-75, 1989