

# 불량한 혈당 조절을 주소로 내원한 제2형 당뇨병 환자에서 우연히 진단된 제1형 다발성 내분비선종의 1예

이용훈, 이유창, 이정은, 이슬재, 정수진, 김종화  
세종병원 내과

## A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Type 2 Diabetes Mellitus with Poor Glycemic Control

Yong Hoon Lee, Yu Chang Lee, Jung Eun Lee, Sol Jae Lee, Su Jin Jeong, Chong Hwa Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Sejong General Hospital, Bucheon, Korea

### Abstract

The primary causes of uncontrolled diabetes are poor life-style, infection, ischemic heart disease and inappropriate usage of oral anti-diabetic agents and insulin. Supplementary causes are stroke, acute pancreatitis and endocrine diseases. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) is an autosomal dominant syndrome characterized by primary hyperparathyroidism, pituitary neoplasia, and foregut lineage neuroendocrine tumors, and is associated with increased glucose levels. We present a case of a 69-year-old woman who had polyuria, polydipsia, weight loss and hyperglycemia over 6 months. She had hypertrophy of the face, hand, and foot, and active bleeding and large folds were observed in the stomach and duodenum upon esophagogastroduodenoscopy. She also had high levels of IGF-1 and gastrin and got the failure of growth hormone suppression after an oral glucose load (75 g). These findings suggested a diagnosis of acromegaly and gastrinoma, which was clinically diagnosed along with *MEN 1*. The patient improved glycemic control and symptoms after being treated with somatostatin analogues and insulin therapy over a 5-month follow-up period. Here, we report a case of *MEN 1* in type 2 diabetes mellitus with a poorly controlled blood glucose level. Clinicians should consider endocrine disease in patients with poor glycemic control in diabetes.

Corresponding author: Chong Hwa Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Sejong General Hospital, 28, Hohyeon-ro 489beon-gil, Bucheon 14754, Korea,  
E-mail: drangelkr@hanmail.net

Received: Oct. 10, 2016; Revised: Nov. 3, 2016; Accepted: Dec. 27, 2016

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2017 Korean Diabetes Association

**Keywords:** Acromegaly, Gastrinoma, Multiple endocrine neoplasia type 1, Type 2 diabetes mellitus

## 서론

당뇨병은 유전적 또는 환경적 요인에 의해 인슐린의 표적 세포에 대한 인슐린의 작용이 감소되고 이와 함께 인슐린의 상대적 또는 절대적 결핍이 동반되어 고혈당 상태가 초래되는 질환이다. 당뇨병의 한 분류인 제2형 당뇨병을 진단 받고 치료를 받고 있던 환자들에게서 불량한 혈당 조절이 발생한 경우, 흔하게 생각해 볼 수 있는 1차적 원인으로는 불량한 생활습관, 감염, 심근 허혈 및 심근 경색, 부적절한 약물요법-경구혈당강하제와 인슐린 치료 등이며, 그 외 2차적 원인으로는 뇌졸중, 급성 췌장염, 임신 및 내당능 장애를 일으키는 쿠싱증후군, 갑상선 기능 항진증, 말단 비대증(acromegaly), 갈색세포종, 원발성 알도스테론증 및 다양한 내분비 질환이 함께 병발하는 내분비 질환 등을 생각해 볼 수 있다.

본 증례에서는 20년 전 제2형 당뇨병을 진단 받고 경구혈당 강하제로 치료를 받고 있던 환자가 6개월 전부터 지속적으로 발생한 고혈당을 주소로 내원하여 말단 비대증과 가스트린종(gastrinoma)으로 제1형 다발성 내분비선종(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN 1)을 우연히 진단 받고 이에 대한 치료를 통해 인슐린 요구량 및 당화혈색소가 감소한 것을 확인하였다. 본 저자들은 지속적인 불량한 혈당 조절이 발생한 제2형 당뇨병 환자에서 병발한 MEN 1의 경험에 대해 보고하고자 한다.

## 증례

환자: 여자, 69세

주소: 6개월 전부터 지속된 불량한 혈당 조절

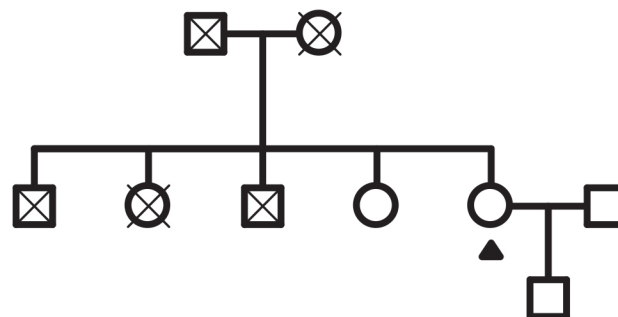
현병력: 내원 20년 전 제2형 당뇨병으로 진단 받고 개인 의원에서 경구 혈당 강하제 복용하던 환자로, 내원 6개월

전부터 다음, 다뇨, 체중감소와 당화혈색소 12.0%로 혈당 조절이 잘 되지 않았고, 내원 2주 전부터 자가 혈당 측정시 500 mg/dL 이상 지속되고 복통을 동반한 수양성 설사, 흑색변, 전신기력 저하 소견이 있어 개인 의원에서 고혈당으로 전원되어 외래 통해 입원하였다.

과거력: 20년 전 제2형 당뇨병 및 고혈압을 진단 받고 개인 의원에서 경구 혈당 강하제 약물 투여 중이었다.

가족력 및 사회력: 2남 3녀 중 다섯째이며, 특이사항은 없었다(Fig. 1).

이학적 소견: 인체계측상 키 151 cm, 몸무게 61.8 kg, 체질량지수 27.47 kg/m<sup>2</sup>였다. 혈압은 100/60 mm Hg, 맥박수 100회/min, 호흡수 26회/min, 체온은 36.5℃였다. 의식은 명료하였으나 급성 병색을 보이고 있었다. 두경부 관찰시 전두부 돌출되어 있었고, 코 끝이 돌출되어 있었으며 입술이 두꺼워져 있었다. 경부 진찰상 양쪽 갑상선에 촉진되는 결절이 있었다. 흉부 청진상 호흡음은 깨끗하였고, 심음은 정상이었다. 전반적인 복부 압통이 있었으나 반발통은 없었다. 사지 검사상 수지 말단 비대가 보였으며, 피부 주름이 증가되어 있었다. 직장수지 검사상 흑색변이 관찰되었고, 비위관 삽입 세척술 결과 상부 위장관의 출혈 의심 소견이 보였다.



**Fig. 1.** A family pedigree of the patient (arrowhead). She refuses genetic test for *MEN1* gene mutation.

일반 검사실 검사: 일반 혈액검사에서 혈색소 백혈구 6,420/mm<sup>2</sup> (정상범위 4,000~10,000/mm<sup>2</sup>), 혈색소 5.9 g/dL (정상범위 12.0~14.9 g/dL), 혈소판 173,000/mm<sup>2</sup> (정상범위 150,000~400,000/mm<sup>2</sup>), 망상적혈구비율 5.24% (정상범위 0.5~2.0%)를 보였다. 생화학검사에서 혈청요소질소는 84 mg/dL (정상범위 8.0~23.0 mg/dL), 크레아티닌 0.91 mg/dL (정상범위 0.5~0.9 mg/dL), 혈중 나트륨 132 mmol/L (정상범위 136~145 mmol/L), 혈중 칼륨 5.1 mmol/L (정상범위 3.5~5.1 mmol/L), 혈중 포도당 580 mg/dL (정상범위 70~100 mg/dL)를 보였다. 혈중 칼슘 9.3 mg/dL (정상범위 8.6~10.0 mg/dL), 알부민 3.3 g/dL (정상범위 3.5~5.2 g/dL), 인 3.9 mg/dL (정상범위 2.5~4.5 mg/dL), 마그네슘 3.4 mg/dL (정상범위 1.6~2.4 mg/dL)를 보였으며, C 반응성 단백은 < 0.3 mg/L (정상범위 < 0.5 mg/L)를 보였다. 요검사상 포도당 4+ (정상수치 음성), 케톤 음성 소견을 보였다.

내분비학적 검사: 입원 당시 혈중 당화혈색소 11.8% (정상범위 4.0~6.0%), 인슐린 8.7  $\mu$ U/mL (정상범위 2.6~24.9  $\mu$ g/mL), C-펩티드(peptide) 6.14 ng/mL (정상범위 1.1~4.4 ng/mL)를 보였고, 부신피질자극호르몬은 28.5 pg/mL (정상범위 7.2~63.3 pg/mL), 혈청 코르티솔 29.8  $\mu$ g/dL (정상범위 7~28  $\mu$ g/dL)를 보였다. 갑상선호르몬검사에서는 thyroid stimulating hormone, 1.150  $\mu$ U/mL (정상범위 0.35~5.0  $\mu$ U/mL); free T4, 1.4 ng/dL (정상범위 0.8~1.7 ng/dL)를 보였고, 부갑상선 호르몬 25.0 pg/mL (정상범위 15~65 pg/mL), 칼시토닌 1.0 pg/mL (정상범위 0~10 pg/mL)를 보였다. 입원 당시 신체 형태학적 모습으로 말단 비대증 의심 소견을 보여 검사한 인슐린양 성장인자-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)은 614.5 ng/mL (정상범위 78~258 ng/mL)로 상승되어 있었고, 공복시 혈청 가스트린(gastrin)은 209.9 pg/mL (정상범위 25~111 pg/mL), 프로락틴 25.14 ng/mL (정상범위

**Table 1.** Results of the GH response to the 75 g oral glucose loading test

Time (minute) to 75 g OGTT	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
GH (ng/mL) to 75 g OGTT	19.63	16.00	18.25	22.00	24.25

GH, growth hormone; OGTT, oral glucose tolerance test.

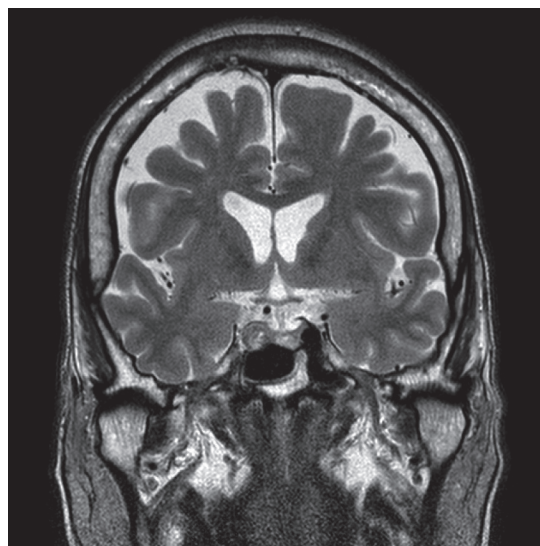
**Table 2.** Results of the combined pituitary stimulation test

Time (minute) to 75 g combined pituitary stimulation test	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Glucose (mg/dL) to insulin induced hypoglycemia test	146	103	65	55	78
GH (ng/mL) to insulin induced hypoglycemia test	14.88	> 40.00	> 40.00	36.25	24.13
ACTH (pg/mL) to insulin induced hypoglycemia test	30.8	27.4	37.4	58.1	46.2
Prolactin (ng/ml) to TRH stimulation test	23.88	91.08	74.89	53.13	45.17
TSH ( $\mu$ IU/mL) to TRH stimulation test	2.210	11.980	12.430	9.570	7.920
FSH (mIU/mL) to GnRH stimulation test	59.4	68.3	79.6	91.2	95.3
LH (mIU/mL) to GnRH stimulation test	22.2	39.2	62.1	73.7	70.6

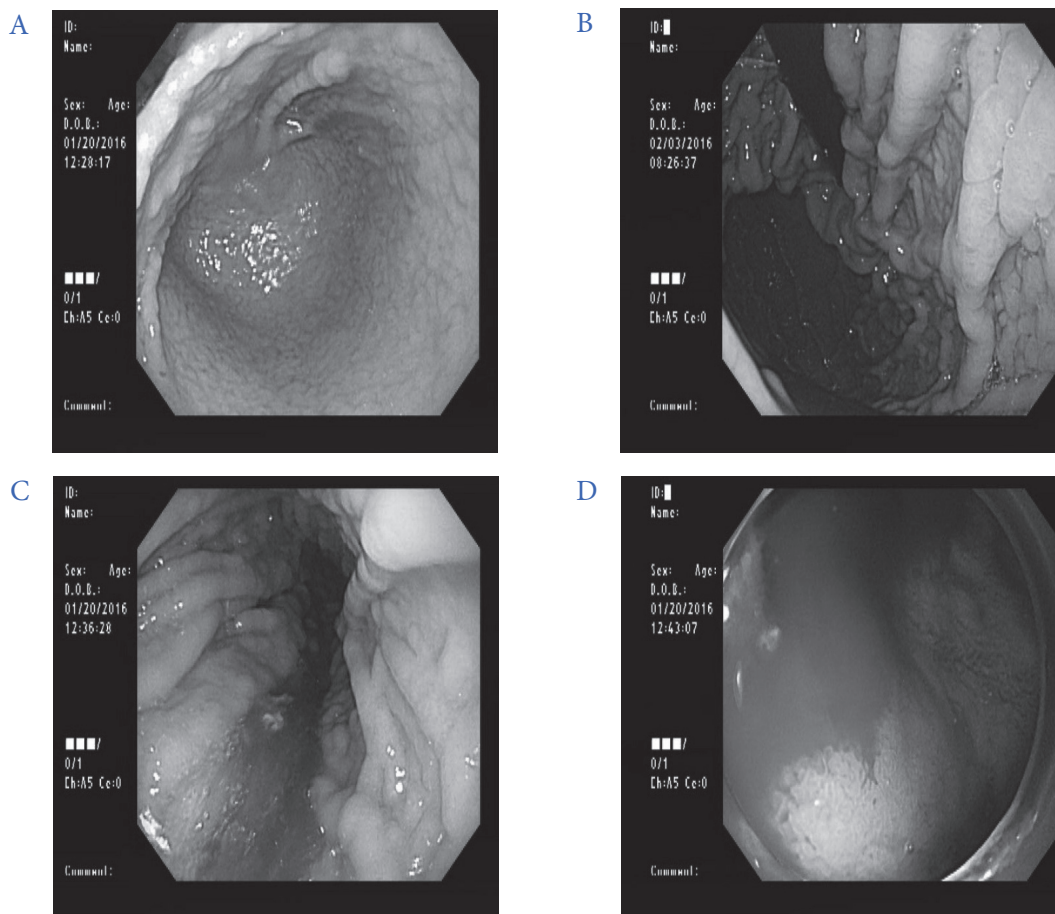
GH, growth hormone; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; TRH, thyrotropin releasing hormone; TSH, thyroid stimulating hormone; FSH, follicle stimulating hormone; GnRH, gonadotropin releasing hormone; LH, luteinizing hormone.

10~25 ng/mL), 황체형성호르몬 17.5 mIU/mL (정상범위 16~66 mIU/mL), 여포자극호르몬 51.7 mIU/mL (정상범위 27.7~93.3 mIU/mL), 에스트라디올 12.5 pg/mL (정상범위 15~50 pg/mL)을 보였다. 75 g 경구 포도당 부하에 의한 성장호르몬억제검사서 성장 호르몬이 억제되지 않았으며, 복합뇌하수체자극검사서 뇌하수체 기능 저하는 보이지 않았다(Table 1, 2).

방사선학적 검사: 단순 흉부 사진상 특이 소견은 없었고, 두개골의 단순 X선검사에서는 터키안이 확장되어 있었다. 뇌하수체 자기공명검사서 오른쪽 안장부에  $1.6 \times 1.1 \times 1$  cm 크기의 뇌하수체 거대선종이 관찰되었고, 중앙 내부 중앙에 낭성 부위가 보였다. 이 선종은 우측 해면정맥동에 부착되어 있었고, 우측 내경동맥은 구경이 좁아지게 보였다(Fig. 2). 갑상선 초음파 결과 우엽에 동일에코성 결절



**Fig. 2.** Sella magnetic resonance imaging (MRI). T2 weighted coronal view of sella MRI shows poorly enhancing mass in right sella,  $1.6 \times 1.1 \times 1$  cm.



**Fig. 3.** Endoscopic findings show diffuse mucosal hypertrophy and enlarged gastric folds in the body of the stomach (A, B). There was a peptic ulcer with active bleeding in the 1st portion of the duodenum (C, D).



( $8.46 \times 12.1 \text{ mm}^2$ ), 저에코성 결절( $12.7 \times 17.1 \text{ mm}^2$ ), 좌엽에 낭성( $4.90 \times 7.39 \text{ mm}^2$ ), 저에코성 결절( $11.7 \times 15.8 \text{ mm}^2$ )이 보였으며, 부갑상선에는 특이적인 소견은 보이지 않았다. 심장초음파에서는 좌심실 비대(left ventricle mass = 158 g,  $101 \text{ g/m}^2$ ), 좌심방 확장(left atrium dimension = 40 mm)이 보였으며, 심장 박출률은 65%였다.

유전자검사: MEN 1 유전자 부위 염기서열 분석을 위해 유전자검사를 권유하였으나, 환자는 비용 문제로 거부하였다.

상부 위장관 내시경 소견 및 수술 소견: 흑색변을 동반한 혈색소 감소 및 불안정한 생체 징후 소견이 있어 위장관 출혈 감별을 위해 응급 상부 위장관 내시경을 시행하였다. 상부 위장관 내시경 결과 위, 십이지장 점막 주름이 두꺼웠으며, 십이지장 구부에서 제2부로 넘어가는 부위에서 혈괴가

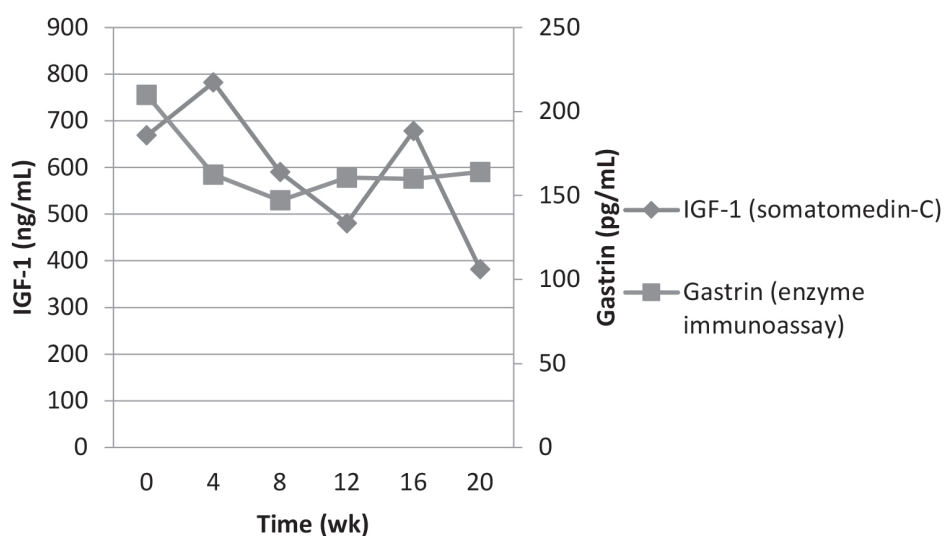
관찰되고 그 밑으로 십이지장 궤양과 활동성 출혈 관찰되었다(Fig. 3). 출혈을 동반한 궤양 부위에 내시경적 지혈술을 시도하였으나 시야 확보가 불가능한 상태였으며, 환자는 불안정한 생체 징후가 지속되어 외과적 응급 탐색적 개복술을 하였다.

개복 시 십이지장이 간과 유착되어 있었으며, 십이지장 후벽 첫 번째 부위에 1.5 cm 크기의 출혈성 궤양이 보였다. 이에 대해 봉합술을 시행하였고, 지속되는 출혈이 없음을 확인 후 수술을 종료하였다. 수술은 십이지장 궤양에 대한 단순 봉합술만 시행하여 조직 검체는 얻지 못하였다. 수술 2 주 후에 재검사한 위장관 내시경 결과 십이지장 구부에 이전의 절개 부위가 보였으며 제2부로 넘어가는 십이지장각의 전엽에 치유기 궤양이 관찰되고 출혈의 증거는 없었다. 환자는 재시행한 위장관 내시경 시 비용의 문제로 조직 생

**Table 3.** Results of the somatostatin induced growth hormone suppression test

Time (minute) to somatostatin induced GH suppression test	0 min	60 min	120 min	240 min	360 min
GH (ng/mL) to octreotide 0.1 mg	19.63	5.23	3.33	5.93	11.30

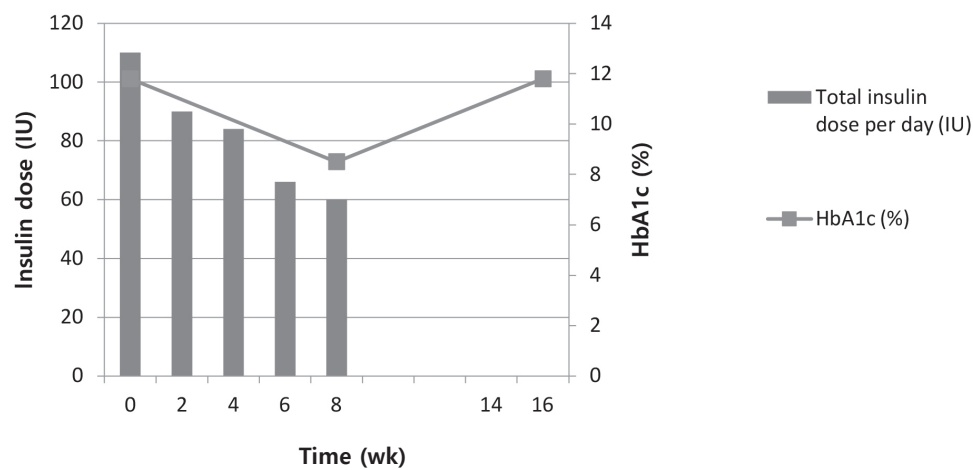
GH, growth hormone.



**Fig. 4.** Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and gastrin level during the treatment with long acting octreotide (Sandostatin LAR<sup>®</sup>; Sandoz Pharma Ltd., Basel, Switzerland) 20 mg for 0, 4th week, 30 mg for 8th, 12th week, 20 mg 16th, 20th week.



**Fig. 5.** Before treatment, an enlarged nose, protruding lips and thicker fingers were observed (A, C). After treatment, the patient’s appearance is better (B, D).



**Fig. 6.** At 8 week, Patient wanted to switch insulin treatment to oral anti-diabetes drugs. During insulin treatment with long acting octetide, total insulin dose per day and HbA1c were decreased. IU, international unit.

검을 거부하였다.

치료 및 경과: 75 g 경구 포도당 부하검사에서 혈청 성장호르몬은 억제되지 않고 증가된 소견을 보였으며, 공복 시 검사한 혈청 가스트린은 상승되어 있어 말단 비대증과 가스트린종을 확인하였고, 뇌하수체 종양과 장 체장 내분비 종양의 MEN 1을 임상적으로 진단할 수 있었다. 말단 비대증에 대한 치료로 환자는 십이지장의 출혈로 인한 개복술의 기왕력 및 전신 기력 저하를 이유로 외과적인 수술을 거부하여, 입원 중 somatostatin induced growth hormone stimulation test 시행 후 양성 소견을 보여 long acting octreotide (Sandostatin LAR®; Sandoz Pharma Ltd., Basel, Switzerland) 20 mg 치료를 시작하였다(Table 3).

환자는 퇴원 후 현재 외래에서 5개월 동안 질병의 활성도를 볼 수 있는 IGF-1와 공복시 혈청 가스트린 농도를 확인하고 있으며, 점차 감소하는 양상을 볼 수 있었고 첫 진단 당시의 손, 발의 말단 비대, 입술의 비대, 피부주름 증가, 이마돌출은 호전된 소견을 볼 수 있었다(Fig. 4, 5).

환자는 MEN 1에 대한 치료 시작 전 하루 인슐린 요구량이 100 IU (international unit)가 넘는 인슐린 저항성을 보였고 당화혈색소는 11.5%였으나, 입원 중 MEN에 대한 치료 시작 후 퇴원 8주에는 인슐린 하루 요구량은 60 IU, 당화혈색소는 8.5%로 각각 감소하였다(Fig. 6). 이후 환자에게 지속적인 인슐린 치료를 권고하였으나 거부하여, 퇴원 8주 이후부터 경구 혈당 강하제로 현재 유지 중이다.

## 고찰

대한당뇨병학회에서 발생한 Diabetes Fact Sheet in Korea 2013에 따르면 2011년 우리나라 30세 이상의 성인을 대상으로 한 연구에서 조사 대상의 12.4%, 약 800만여 명이 당뇨병 환자였으며, 20%인 61만 명이 당뇨병 전 단계인 내당능 장애를 진단 받은 것으로 나타났다. 연구에 따르면 당뇨병 환자의 77%가 경구혈당강하제, 11%가 인슐린으로 치료하고 있었으나 11%는 당뇨병에 대해 어떠한 치료도 하지 않고 있었으며, 치료 받는 환자군 중 약 28%만이 치료

적 목표 혈당 수치인 당화혈색소 6.5% 이하를 보여 현재 우리나라 성인 당뇨병 환자들에게서 적절한 혈당 조절이 되지 않고 있음을 알 수 있었다. 당뇨병 환자에서 불량한 혈당 조절을 유발시키는 데에는 여러 요인이 있겠지만 특히 다양한 내분비 질환이 함께 병발된 경우 내당능 장애 및 여러 호르몬 간의 상호 작용을 일으켜 지속적인 불량한 혈당 조절을 유발하며 이는 질환에 의한 사망률을 증가시킨다고 알려져 있다[1].

본 증례에서는 6개월 전부터 지속적으로 발생한 불량한 혈당 조절을 주소로 내원한 환자에서 혈당 상승의 원인 감별 중 이학적 소견 의심하에 시행한 75 g 경구 포도당검사와 공복 혈청 가스트린검사를 통해 뇌하수체 종양인 말단 비대증과 장 체장 내분비 종양인 가스트린종을 확인하여 MEN 1을 진단하였다.

MEN은 한 환자에게 다양한 내분비 종양들이 발생하여 복잡한 임상 양상을 보이는 드문 질환이며, 진단이 늦거나 치료를 소홀히 할 경우 치명적인 결과를 초래하므로 조기발견이 매우 중요하다. 임상 양상에 따라 제1형과 제2형으로 구분한다[2]. 이 중 본 증례의 MEN 1은 MEN 중 가장 흔하며, 부갑상선 종양(> 80%), 장 체장 내분비종양(75%), 뇌하수체 종양(60%) 중 2개 이상을 동반한 경우에 진단할 수 있다[3,4].

본 증례에서 확인되는 장 체장 내분비종양인 가스트린종은 MEN의 25%에서 진단되며, 발생 부위는 십이지장(50~75%), 췌장(20~40%)이다. 가스트린종은 상부 소화관의 궤양성 질환과 현저한 위산분비의 증가를 보이며 위산분비 억제 및 궤양의 치료에 도움이 되는 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor) 제제를 많이 사용하고 있으며, 궤양에 대한 합병증으로 위절제술이 필요한 경우는 반드시 위전절제술을 시행하도록 한다[5-7]. 본 증례의 환자는 입원 당시 상부 위장관 내시경에서 십이지장에 활동성 출혈을 동반한 궤양이 있었고, 위, 십이지장의 주름이 비정상적으로 두꺼워져 가스트린종을 의심할 수 있었으며 공복 시 검사한 혈청 가스트린의 상승 소견으로 진단할 수 있었다.

말단 비대증은 아주 드문 뇌하수체 질환으로 성장호르몬

의 지속적인 과다 분비로 인하여 골격과 결합 조직 및 내부 장기의 과잉 성장을 특징으로 하는 질환이다. 말단 비대증의 원인으로는 증례의 경우 처럼 뇌하수체에서 발생하는 거대선종이 대부분을 차지하며 99% 이상에서 성장 호르몬의 분비로 인해 발생한다[8-10]. 말단 비대증 환자는 전형적인 말단 비대의 외형적인 소견 이외에 두통 및 시력장애, 심비대, 대사성 질환 등이 나타날 수 있으며, 이 중 60~70%에서 내당능 장애가 동반되며 이는 고혈압과 함께 심근병을 악화시켜 사망률을 증가시키는 주요 요인이 된다[11]. 일반적으로 뇌하수체 종양의 치료는 수술적인 절제 치료가 치료 원칙이며 수술적인 방법은 성장 호르몬 수치를 1시간 이내에, IGF-1은 3~4일 이내에 정상화될 정도로 치료 효과가 빠르다. 약물 치료는 수술적인 치료에 비해 치료 효과는 낮다고 평가되나, 40~50%에서 뇌하수체 선종의 크기 감소, 75%에서는 IGF-1 레벨의 정상화가 된다고 알려져 있다[12,13].

환자는 입원 중 말단 비대증과 가스트린종에 대해 Sandostatin LAR® 20 mg 투여를 시작하였고, 4주 단위로 투약을 유지하였다. 퇴원 후 8주, 12주에는 Sandostatin LAR® 30 mg으로 증량하여 투약하였으며, 퇴원 이후 20주 현재 Sandostatin LAR® 20 mg으로 투약을 유지하고 있다. 질병의 활성도를 나타내는 IGF-1과 공복 시 혈청 가스 트린 농도는 지속적으로 감소되고 있으며, 외래에서 관찰한 손, 발 및 말단의 비대도 이전보다 호전된 모습을 보이고 있다. 아울러 환자는 입원 당시 하루 인슐린 요구량이 100 IU가 넘는 인슐린 저항성을 보였으나 MEN에 대한 치료 시작 4주, 8주 후 하루 인슐린 요구량 및 당화혈색소는 감소되는 소견을 보였다. 환자에게 지속적인 인슐린 치료를 권고했으나 환자는 외래에서 경구 혈당 강하제의 복용만을 원하여 8주 이후 인슐린 치료는 중단하였으며 경구혈당강하제로 변경하였다.

본 증례는 환자의 거부로 MEN 1에 대한 유전적 검사와 재시행 내시경시 조직 생검을 진행하지 못하였으며, 수술 시 십이지장 궤양에 대한 단순 봉합술만 시행하여 조직 검체를 얻지 못하였다는 점을 제한점으로 가지고 있다.

본 저자들은 조절되지 않는 혈당을 주소로 내원한 제2형 당뇨병 환자에서 이에 대한 원인 감별 중 우연히 MEN 1을 진단하였으며, 이는 지속적 고혈당의 원인임을 확인하였다. 이를 바탕으로 제2형 당뇨병 환자들에게서 불량한 혈당 조절 발생시 생각 해 볼 수 있는 원인으로 내분비학적 질환에 대해서 고려해 보아야 하겠다.

## CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## REFERENCES

1. Kim DJ. The epidemiology of diabetes in Korea. *Diabetes Metab J* 2011;35:303-8.
2. Marx SJ, Wells SA. Multiple endocrine neoplasia. In: Melmed S, Polonsky K, Larsen PR, Kronenberg H, eds. *Williams textbook of endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p1728-67.
3. Morelli A, Falchetti A, Martinetti V, Becherini L, Mark M, Friedman E, Brandi ML. MEN1 gene mutation analysis in Italian patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur J Endocrinol* 2000;142:131-7.
4. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1(MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 2008;29:22-32.
5. Stabile BE, Passaro E Jr. Recurrent peptic ulcer. *Gastroenterology* 1976;70:124-35.
6. Hirschowitz BI. Zollinger-Ellison syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol* 1997;92(4 Suppl):44S-48S; discussion 49S-50S.
7. Orloff SL, Debas HT. Advances in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Clin*



- North Am 1995;75:511-24.
8. Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand* 1988;223:327-35.
  9. Ezzat S, Melmed S. Clinical review 18: are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:245-9.
  10. Barzilay J, Heatley GJ, Cushing GW. Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intern Med* 1991;151:1629-32.
  11. Ganda OP, Bachman ES. Diabetes secondary to endocrinopathies. In: Porte D, Sherwin RS, Baron A, Ellenberg M, Rifkin H, eds. *Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p425.
  12. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355:2558-73.
  13. Webb SM, Casanueva F, Wass JA. Oncological complications of excess GH in acromegaly. *Pituitary* 2002;5:21-5.