

РА.МАНУШАРОВА, д.м.н., профессор, Д.И.ЧЕРКЕЗОВ, к.м.н.,
Клиника гинекологии и андрологии, РМАПО, Москва

Инсулинома (клиника, диагностика и лечение)

Инсулинома — опухоль β -клеток островков Лангерганса, вырабатывающая избыточное количество инсулина, в результате чего возникают приступы гипогликемических симптомов. Симптомокомплекс гиперинсулинизма в 1924 г. впервые одновременно и независимо друг от друга описали Harris и В.А.Оппель.

Ключевые слова: инсулинома, гипогликемия, гиперинсулинизм, опухоль поджелудочной железы, бензотиазид

В 1927 г. Wilder и сотр., исследуя экстракты опухоли больного инсулиномой, обнаружили в них повышенное содержание инсулина. Floyd и сотр. (1964), изучая реакцию таких же больных на толбутамид, глюкагон и глюкозу, отмечали у них высокий уровень инсулина в крови. В 1929 г. была впервые выполнена успешная операция (Graham) по удалению инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы. Таким образом, потребовались годы упорных исследований, чтобы описать клиническую картину заболевания, методы его диагностики и лечения. В литературе данное заболевание называют по-разному: инсулома, гипогликемическая болезнь, органическая гипогликемия, относительная гипогликемия, гиперинсулинизм, инсулинсекретирующая инсулома, однако в настоящее время общепринят термин «инсулинома». Это новообразование встречается в основном у пациентов в возрасте 26—55 лет. Дети страдают инсулиномой крайне редко.

Патофизиологические основы клинических проявлений опухолей из β -клеток островков Лангерганса обусловлены гормональной активностью этих новообразований. Не подчиняясь физиологическим механизмам, регулирующим гомеостаз в отношении уровня глюкозы, β -клеточные аденомы приводят к развитию хронической гипогликемии. В связи с тем, что симптоматология инсулиномы возникает в результате гиперинсулинемии и гипогликемии, выраженность клинических проявлений заболевания в каждом отдельном случае свидетельствует об индивидуальной чувствительности больного к инсулину и недостатку сахара крови. Результаты наших наблюдений свидетельствуют, что больные по-разному переносят дефицит глюкозы в крови. Также понятны и чрезвычайный полиморфизм симптомов, и преобладание того или иного из них в общем симптомокомплексе заболевания у отдельных больных. Глюкоза крови необходима для жизнедеятельности всех органов и тканей организма, особенно мозга. На функцию мозга расходуется примерно 20% всей глюкозы, поступающей в организм. В отличие от других органов и тканей организма мозг не располагает запасами глюкозы и не использует в качестве энергетического источника

свободные жирные кислоты. Из-за прекращения поступления в кору больших полушарий глюкозы на 5—7 минут в ее клетках происходят необратимые изменения и гибнут наиболее дифференцированные элементы коры.

Gittler и соавт. выделили 2 группы симптомов, развивающихся при гипогликемии. В I группу включены обморочные состояния, слабость, дрожь, сердцебиение, чувство голода, повышенная возбудимость. Развитие этих симптомов автор связывает с реактивной гиперадреналинемией. Такие расстройства, как головная боль, нарушение зрения, спутанность сознания, преходящие параличи, атаксия, потеря сознания, кома, объединены во II группу. При постепенно развивающихся симптомах гипогликемии преобладают изменения, связанные с центральной нервной системой (ЦНС), а при остро возникшей гипогликемии — симптомы реактивной гиперадреналинемии. В результате срыва контринсулярных механизмов и адаптационных свойств ЦНС у больных инсулиномами происходит развитие острой гипогликемии.

Большинство авторов, рассматривая клинику и симптоматику инсулиномы, делают акцент на проявления приступов гипогликемии, но не меньшее значение имеет и изучение симптомов, наблюдаемых в межприступном периоде, т.к. они отражают повреждающее влияние хронической гипогликемии на ЦНС.

Наиболее характерными признаками инсулиномы являются ожирение и повышение аппетита. О.В.Николаев (1962) разделяет все симптомы, наблюдающиеся при инсулинпродуцирующих опухолях поджелудочной железы, на проявления латентного периода и на признаки периода выраженной гипогликемии. Эта концепция отражает наблюдающиеся у больных фазы относительного благополучия, которые периодически сменяются клинически выраженными проявлениями гипогликемии.

В 1941 г. Whipple описал триаду симптомов, наиболее полно объединяющих различные стороны клинических проявлений инсулиномы, а также результаты исследования уровня сахара крови в момент приступа гипогликемии:

- 1. Возникновение приступов спонтанной гипогликемии натощак или через 2—3 часа после еды.
- 2. Падение уровня сахара крови ниже 50 мг % во время приступа.

■ Инсулинома встречается в основном у пациентов в возрасте 26—55 лет.

■ 3. Купирование приступа внутривенным введением глюкозы или приемом сахара.

В латентной фазе при гиперинсулинизме, так же как при инсулиноме, ведущую роль играют нервно-психические расстройства. Неврологическая симптоматика при этом заболевании заключается в недостаточности VII и XII пар черепно-мозговых нервов по центральному типу, асимметрии сухожильных и периостальных, неравномерности или снижении брюшных рефлексов. Иногда наблюдаются патологические рефлексы Бабинского, Россоломо, Мари-неске — Радовича, реж — другие. У больных могут наблюдаться симптомы пирамидной недостаточности без патологических рефлексов, а также нарушения чувствительности, которые заключаются в появлении зон кожной гипералгезии, С3, Д4, Д12, L2-5. Зоны Захарьина — Геда, характерные для поджелудочной железы (Д7—9), наблюдаются крайне редко. Стволовые нарушения в виде горизонтального нистагма и пареза взора вверх отмечаются примерно у 15% пациентов. Неврологический анализ показывает, что левое полушарие головного мозга более чувствительно к гипогликемическим состояниям, чем и объясняется большая частота его поражений по сравнению с правым. При тяжелом течении заболевания наблюдаются симптомы сочетанного вовлечения в патологический процесс обоих полушарий. У некоторых мужчин развивалась эректильная дисфункция параллельно с усугублением заболевания. По нашим данным, неврологические расстройства в межприступном периоде у больных инсулиномой характеризовались полиморфизмом и отсутствием каких-либо симптомов, характерных для данного заболевания. Степень этих поражений отражает индивидуальную чувствительность нервных клеток организма к уровню глюкозы крови и свидетельствует о тяжести болезни.

Нарушение высшей нервной деятельности в межприступном периоде приводило к снижению памяти и умственной трудоспособности, безразличию к окружающему, потере профессиональных навыков, что часто вынуждало больных заниматься менее квалифицированным трудом, а иногда приводило к инвалидности. В тяжело протекающих случаях больные не помнили прошедшие события, а иногда не могли даже назвать своей фамилии и года рождения. Решающее значение в развитии расстройств психики имеет не продолжительность, а тяжесть заболевания, которая зависит от индивидуальной чувствительности больного к недостатку глюкозы крови и выраженности компенсаторных механизмов.

На электроэнцефалограммах больных, записанных вне приступа гипогликемии (натощак или после завтрака), выявлялись высоковольтные разряды О-волн, локальные острые волны и разряды острых волн, а во время приступа гипогликемии, помимо описанных изменений ЭЭГ, появлялась высоковольтная медленная активность, которая у большинства больных на высоте приступа занимала всю протяженность записи.

■ В отличие от других органов и тканей организма мозг не располагает запасами глюкозы и не использует в качестве энергетического источника свободные жирные кислоты.

Одним из постоянных симптомов, характерных для инсулиномы, принято считать чувство голода. Так, у большинства наших больных был повышенный аппетит с выраженным чувством голода перед приступом. У 50% из них отмечался избыток массы тела (от 10 до 80%) из-за частого приема пищи (в основном углеводов). Следует подчеркнуть, что некоторые пациенты съедали до 1 кг и более сахара или конфет в сутки. Однако некоторые больные, наоборот, испытывали от-

вращение к пище, требовали постоянного ухода и даже внутривенного вливания глюкозы и белковых гидролизатов из-за крайнего истощения.

Таким образом, ни повышенный аппетит, ни чувство голода нельзя считать характерными для данного заболевания, хотя эти симптомы

могут встречаться в отдельных случаях. Более ценно в диагностическом отношении указание больного на ношение с собой сладкого. Большинство наших больных всегда имели при себе конфеты, сдобные мучные изделия, сахар. У некоторых больных через определенное время возникало отвращение к такого рода пище, но они не могли отказаться от ее приема.

Нерациональное питание постепенно приводило к прибавке массы тела и даже к ожирению. Однако избыток массы тела отмечался не у всех больных, у некоторых из них она была нормальной и даже ниже нормы. Похудание чаще отмечалось у больных, аппетит которых был снижен, а также у пациентов, испытывающих отвращение к пище.

У некоторых больных наблюдались мышечные боли, которые многие авторы связывают с развитием различных дегенеративных процессов в мышечной ткани и замещением ее соединительной тканью.

Малая осведомленность врачей об этом заболевании часто приводит к диагностическим ошибкам, в результате чего больные с инсулиномой длительно и безуспешно лечатся от других заболеваний.

■ ДИАГНОСТИКА ИНСУЛИНОМЫ

При обследовании больных с инсулиномой из анамнеза выясняется время возникновения приступа, его связь с приемом пищи. Развитие гипогликемического приступа в утренние часы, а также при пропуске очередного приема пищи, при физическом и психическом напряжении, у женщин накануне менструаций свидетельствует в пользу инсулиномы. Физикальные методы исследования в диагностике инсулиномы не играют существенной роли из-за малого размера опухоли.

Важную роль при диагностике инсулиномы играют функционально-диагностические тесты.

При исследовании уровня сахара крови натощак до лечения было выявлено снижение его ниже 60 мг % у подавляющего большинства больных. Однако следует отметить, что у одного и того же больного в разные дни уровень сахара кро-

ви варьировал и мог быть нормальным. При определении уровня инсулина в сыворотке крови натощак было отмечено повышение его содержания у подавляющего большинства больных; однако в некоторых случаях при повторных исследованиях наблюдались и нормальные его значения. Такие колебания уровня сахара и инсулина крови натощак можно связать с неодинаковой гормональной активностью инсулиномы в разные дни, а также с неоднородной выраженностью контринсулярных механизмов.

Проведение суточного гликемического профиля на фоне обычной диеты у 52 больных позволило нам выделить 3 группы больных. В I группу вошли больные, у которых уровень сахара крови на протяжении суток довольно устойчиво держался ниже нормальных цифр (ниже 60 мг %). В этой группе чаще развивались клинически выраженные гипогликемические состояния. Во II группу входили больные с чередующимся нормальным и сниженным уровнем сахара крови, в III группу — больные с нормальным уровнем сахара крови в течение суток. У больных последних 2 групп приступ гипогликемии развивался значительно реже, чем в I группе.

Таким образом, в некоторых случаях результаты исследования уровней сахара крови в течение суток дают возможность судить о характере клинического течения заболевания.

Проба с голоданием является наиболее информативной при постановке диагноза инсулиномы. При проведении пробы с голоданием у 48 из 52 больных гипогликемический приступ развивался в течение 7—24 часов после начала голодания и лишь у 4 — через 40—50 часов. Сахар крови при этом снижался в среднем до 21 мг %.

Таким образом, приступ гипогликемии развивался у всех больных при проведении пробы с голоданием, хотя и в разное время. У 20 из 52 больных одновременно с исследованием уровня сахара крови была определена и инсулиновая активность сыворотки крови. Уровень общей инсулиновой активности во время приступа гипогликемии у 7 больных повысился в 2—2,5 раза, а у 10 — изменился незначительно по сравнению с первоначальным уровнем, а у 3 — снизился. Уровень свободной инсулиновой активности во время приступа гипогликемии повысился у 18 из 20 больных (в среднем в 1,5—3 раза), у одного больного не изменился, а у одного — снизился. Уровень радиоиммунного инсулина при проведении пробы с голоданием исследовали во время приступа гипогликемии у 9 больных; при этом у 3 из них он повысился в 1,5—2 раза, а у 6 больных не изменился.

При проведении пробы с голоданием у большинства больных происходило повышение биологической активности инсулина. Причина этого неясна. Возможно, именно это изменение приводило к возникновению гипогликемического приступа у этих больных. В то же время приступ гипогликемии при пробе с голоданием не всегда сопровождался высоким уровнем инсулина и мог возникать на фоне того же уровня инсулина, что и в начале пробы. При этом следует отметить, что у здоровых людей при длительном голодании наблюдается резкое снижение уровня инсулина, доходящее до неопределяемых значений из-за уменьшения его образования в β -клетках, в результате прекращения поступления

глюкозы в последние. Таким образом, можно высказать предположение, что и у этой группы больных уровень инсулина в момент гипогликемического приступа можно расценить как повышенный, если рассматривать его в отношении того уровня сахара крови, который наблюдался в момент приступа.

У 15 больных с инсулиномами была проведена проба с толбутаидом с одновременным исследованием уровня сахара и инсулина крови. Введение толбутаида здоровым лицам вызывало выраженное снижение содержания сахара в крови на 15—30 минуте приблизительно на 40% по сравнению с исходным уровнем с одновременным подъемом инсулиновой активности (общей и свободной) в 1,7—2,5 раза. Через 120 минут после введения препарата уровни инсулина и сахара крови у здоровых лиц возвращались к исходным и приступ гипогликемии у них не развивался. Из 15 больных с инсулиномами проба с толбутаидом оказалась положительной у 10 больных, хотя у всех 15 больных во время операции была обнаружена и удалена инсулинома. У 8 больных гипогликемический приступ развивался через 30—120 минут после введения толбутаида, при этом уровень сахара крови снижался до 21—42 мг %. Уровень инсулина в момент приступа повышался в 1,5—8 раз, т.е. мог повышаться во столько же раз, как у здоровых, однако абсолютные значения содержания инсулина во время приступа были значительно выше, чем у здоровых. У 2 больных гипогликемический приступ не развивался, однако уровни сахара в крови после введения толбутаида у них снизились на 40% от исходного и оставались низкими до конца исследования (в течение 3 часов). У этих 2 больных проба была расценена как положительная. После выведения больных из гипогликемического приступа внутривенным введением 40% раствора глюкозы уровни инсулина снижались, приближаясь к исходным значениям.

У 12 больных инсулиномами была проведена проба с лейцином. У здоровых людей после приема лейцина незначительно изменялся уровень сахара и инсулина крови, а у больных инсулиномами на 30—60 минуте после введения препарата наблюдалось выраженное снижение уровня сахара крови (на 40—80%) по сравнению с исходным уровнем и повышение уровня инсулина в среднем в 1,5—3 раза. В этот момент у больных развивался гипогликемический приступ. После выведения больного из приступа гипогликемии внутривенным введением 40% раствора глюкозы уровень сахара крови повышался, а инсулина сыворотки крови снижался. У 10 из 12 больных во время операции была обнаружена и удалена инсулинома, одна больная на момент проведения исследований еще не была оперирована и у одной на операции опухоль не была обнаружена (возможно, в последнем случае имело место атипичное расположение опухоли весьма малой величины, если принять во внимание, что и все остальные пробы у него были положительными). Таким образом, проба с лейцином является ценным диагностическим инструментом для быстрого выявления опухоли β -клеток островков Лангерганса.

У 55 больных была проведена гликемическая кривая с пероральной нагрузкой 50 г глюкозы. Уплотненный тип гликеми-

ческой кривой без выраженного подъема уровня сахара крови на 30 и 60 минуте был обнаружен у подавляющего большинства больных (44 из 55). У 11 больных гликемическая кривая носила такой же характер, как у здоровых. Плоский тип кривых при инсулиномах можно объяснить наличием высокого уровня инсулина в сыворотке крови, который, по-видимому, препятствует повышению концентрации сахара в крови при углеводной нагрузке. У всех больных уровень инсулиновой активности (общей и свободной) был высоким натошак и держался на этом уровне до конца исследования, иногда повышаясь к концу 2-го или 3-го часа. Такую реакцию инсулярного аппарата поджелудочной железы на введение глюкозы у больных инсулиномами, отличающуюся от реакции здоровых лиц, можно объяснить измененной чувствительностью опухолевых клеток к физиологическому стимулятору, каковым является глюкоза. Однако у некоторых больных к концу углеводной нагрузки развивался гипогликемический приступ, сопровождающийся повышением уровня инсулина.

■ Наиболее характерными признаками инсулиномы являются ожирение и повышение аппетита.

Сопоставление уровней сахара и инсулина крови натошак во время проведения проб с голоданием, лейцином и толбутаидом показало, что у подавляющего большинства больных в период выраженной гипогликемии, т.е. во время приступа, наблюдался наиболее высокий уровень инсулина. В то же время у части больных был отмечен высокий уровень инсулиновой активности натошак при нормальной концентрации сахара в крови. Такое расхождение уровней инсулина и сахара в крови натошак может быть обусловлено избыточной активностью контринсулярных механизмов в ответ на повышенную секрецию инсулина, а также тем, что большую часть инсулина в крови натошак могут составлять менее активные его формы.

Таким образом, можно сделать вывод, что наиболее информативной и доступной диагностической пробой при инсулиномах является проба с голоданием, которая у всех больных сопровождалась развитием приступа гипогликемии с резким снижением уровня сахара крови, хотя уровень инсулина при этой пробе нередко остается неизменным по сравнению с его уровнем до приступа. Проба с лейцином и толбутаидом у больных инсулиномами приводит к выраженному повышению уровня инсулина сыворотки крови и значительному снижению уровня сахара крови с развитием приступа гипогликемии. Однако эти пробы дают положительные результаты не у всех больных. Нагрузка глюкозой менее показательна в диагностическом отношении, хотя и имеет определенное значение при сопоставлении с другими функциональными пробами и клинической картиной заболевания.

В последнее время большое диагностическое значение придается тесту с подавлением С-пептида. В течение 1 часа больному внутривенно вводят инсулин из расчета 0,1 ЕД/кг. Наличие инсулиномы можно предположить при снижении С-пептида менее чем на 50%.

Подавляющее большинство инсулинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы не превышают в размере 0,5—2 см в диаметре, что создает трудности их обнаружения во время операции. Так, у 20% больных при первой, а иногда и при второй и третьей операции не удается обнаружить опухоль.

Злокачественные инсулиномы встречаются в 10—15% случаев, причем треть из них метастазируют. В целях топической диагностики инсулином используют в основном три метода: ангиографический, катетеризацию портальной системы и компьютерную томографию поджелудочной железы (Антонов А.В., 1991).

Ангиографическая диагностика инсулином основана на гиперваскуляризации этих новообразований и их метастазов. Артериальная фаза опухоли представлена наличием гипертрофированной, питающей опухоль артерии и тонкой сети сосудов в области очага поражения. Капиллярная фаза характеризуется локальным скоплением контрастного вещества в области новообразования.

■ При лечении инсулиномы предпочтение отдается препаратам, обладающим гипергликемизирующим эффектом.

Венозная фаза проявляется наличием дренирующей опухоли вены. Чаще всего обнаруживаются признаки капиллярной фазы. Ангиографический метод исследования дает возможность диагностировать опухоль в 60—90%

случаев. Однако наибольшие трудности возникают при малых размерах опухоли диаметром до 1 см и при ее локализации в головке поджелудочной железы.

Сложности локализации инсулином и их небольшие размеры создают трудности их выявления с помощью компьютерной томографии. Подобные опухоли, располагаясь в толще поджелудочной железы, не изменяют ее конфигурации, а по коэффициенту поглощения рентгеновских лучей не отличаются от нормальной ткани железы, что затрудняет их определение. Надежность метода составляет 50—60%. В некоторых случаях прибегают к катетеризации портальной системы с целью определения уровня ИРИ в венах различных отделов поджелудочной железы. О локализации функционирующего новообразования можно судить по максимальному значению ИРИ. Этот метод из-за технических сложностей обычно используется при отрицательных результатах исследования, полученных при проведении двух предыдущих.

Эхография в диагностике инсулином не получила широкого распространения из-за избыточной массы тела у подавляющего большинства больных, т.к. жировая прослойка является значительным препятствием для ультразвуковой волны.

У 80—95% больных с инсулиномами топическая диагностика с помощью современных методов исследования позволяет до проведения операции установить локализацию, размер, распространенность и злокачественность (метастазы) опухолевого процесса.

Дифференциальный диагноз инсулиномы проводится с непанкреатическими опухолями (опухоли печени, надпочеч-

ников, различные мезенхимомы). При всех этих опухолях наблюдаются гипогликемии. Непанкреатические опухоли отличаются от инсулином большими размерами (1000—2000 г). Такие размеры имеют опухоли печени, коры надпочечников и различные мезенхимомы. Подобного размера новообразования легко выявляются при физикальных или обычных рентгенологических методах исследования.

Большие трудности возникают в диагностике инсулиномы при тайном экзогенном применении препаратов инсулина. Основным доказательством экзогенного использования инсулина является наличие в крови больного антител к инсулину, а также низкое содержание С-пептида при высоком уровне общего ИРИ. Эндогенная секреция инсулина и С-пептида всегда находится в эквимольных соотношениях.

Незидиобластоз — гипогликемии у детей, обусловленные тотальной трансформацией протокового эпителия поджелудочной железы в b-клетки, занимают особое место в дифференциальной диагностике инсулиномы. Незидиобластоз можно установить только морфологически. Клинически он проявляется тяжелыми, трудно поддающимися коррекции гипогликемиями, что вынуждает принять срочные меры к уменьшению массы ткани поджелудочной железы. Общепринятый объем операции — 80—95% резекции железы.

ЛЕЧЕНИЕ ИНСУЛИНОМЫ

Единственным радикальным методом лечения инсулиномы является оперативное вмешательство. Консервативные методы лечения применяются лишь у неоперабельных больных, а также как средства, временно устраняющие гипогликемию и применяющиеся в целях подготовки больного к оперативному лечению.

Консервативная терапия при инсулиноме включает купирование и профилактику гипогликемических состояний и воздействие на опухолевый процесс. Для этого используют различные гипергликемизирующие средства. К традицион-

ным гипергликемизирующим средствам относятся адреналин и норадреналин, глюкагон, глюкокортикоиды. Однако они дают кратковременный эффект, и парентеральный способ применения большинства из них ограничивает их использование.

Например, гипергликемизирующий эффект глюкокортикоидов проявляется при применении больших доз препаратов, которые вызывают кушингоидные проявления. Некоторые авторы отмечают положительное влияние на гликемию дифенилгидантоина (Дифенина) в дозе 400 мг/сут. Гипергликемизирующий эффект этого недиуретического бензотиазидов основан на торможении секреции инсулина из опухолевых клеток. Применяется препарат в дозе 100—600 мг/сут в 3—4 приема. Выпускается в капсулах по 50 и 100 мг, благодаря выраженному гипергликемизирующему действию его можно применять длительно.

Выполнение хирургических операций на поджелудочной железе осложняют ее анатомические особенности, расположение в труднодоступной области, в непосредственном соседстве с рядом жизненно важных органов, повышенная чувствительность к операционной травме, переваривающие свойства ее сока, близость к обширным нервным сплетениям, связь с рефлексогенными зонами. За счет соответствующей предоперационной подготовки, выбора наиболее рационального метода обезболивания, минимальной травматичности манипуляций при поисках и удалении опухоли и проведения профилактических и лечебных мероприятий в послеоперационном периоде удастся уменьшить риск хирургического вмешательства (Николаев О.Б. и Вейнберг Э.Г., 1968).

Таким образом, основным методом лечения инсулиномы является хирургический, а консервативная терапия назначается в неоперабельных случаях, в случае отказа больного от операции, а также при неудачных попытках обнаружения опухоли во время операции. При этом применяются препараты, обладающие гипергликемизирующим эффектом.



ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А.В./Руководство для врачей. Клиническая эндокринология.-1991.— С. 262—274.
2. Манушарова Р.А./Функциональное состояние поджелудочной железы у больных инсулиномами до операции и в отдаленные сроки после удаления опухоли. Автореф. дис. канд. мед. наук.— 1972.
3. Клячко В.Р., Манушарова Р.А., Серцман В.И. и др. Проба с лейцином в диагностике инсулиномы.//Советская медицина. — 1972.— №6.— С. 18—22.
4. Манушарова Р.А., Френкель Г.М., Клячко В.Р. Проблемы эндокринологии. — 1973.— №2.— С. 30—37.
5. Манушарова Р.А. Функциональное состояние инсулярного аппарата поджелудочной железы у больных инсулиномами в отдаленные сроки после хирургического лечения.//Проблемы эндокринологии.— 1972.— №5.— С. 17—21.
6. Николаев О.В., Вейнберг Э.Г., Манушарова Р.А.//Сравнительная оценка проб с толбутамидом и лейцином при инсулиномах. Хирургия.— 1972.— №8.— С. 109—113.
7. Николаев О.В., Вейнберг Э.Г. Инсулома — М., Медицина, 1968.
8. Broder L.E., Carters K.//Ann. Intern. Med.— 1973. 79, №4.— P.108—118.
9. Eastman R.C., Come S.E., Strewler Q.J., et al. WJ.Clin.Endocr. — 1977. — vol.44, №1. — H/142—148.
10. Okada Yosuke, Tanikawa Takahisa, Inokuchi Nobuo, et al.//J.Jap. Diabet. Soc. — 2002. — vol.45. P.815—820.