

## EXPERIENCIA CLINICA SOBRE 37 CASOS DE INSULINOMA

ADRIANA G. DIAZ<sup>1</sup>, SABRINA LUCAS<sup>1</sup>, PEDRO FERRAINA<sup>2</sup>, ARIEL FERRARO<sup>2</sup>,  
FELIX PUCHULU<sup>3</sup>, ANDREA PAES DE LIMA<sup>4</sup>, MARIA DEL CARMEN MASELLI<sup>5</sup>,  
REYNALDO M. GOMEZ<sup>1</sup>, OSCAR D. BRUNO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisiones Endocrinología y <sup>3</sup>Diabetología, <sup>2</sup>Departamentos de Cirugía y de <sup>4</sup>Patología, <sup>5</sup>Bioquímica,  
Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

**Resumen** El insulinoma es el tumor neuroendocrino pancreático más frecuente. Se manifiesta por signos adrenérgicos y de neuroglucopenia. Su diagnóstico se confirma documentando la existencia de hipoglucemia junto a una inapropiada secreción de insulina. Desde 1988 fueron estudiados 23 mujeres ( $48 \pm 18$  años) y 14 varones ( $45 \pm 19$  años) con diagnóstico de insulinoma. La evolución de la enfermedad hasta el diagnóstico fue de  $2.8 \pm 2.1$  años. Veintisiete pacientes (73%) presentaron principalmente síntomas de neuroglucopenia, y el 27% refirió síntomas adrenérgicos. El laboratorio mostró glucemia en ayunas  $32.4 \pm 8.7$  mg/dl, insulina (RIA)  $38.2 \pm 39.7$   $\mu$ U/ml (n=11), insulina (quimioluminiscencia)  $23.8 \pm 18.1$   $\mu$ U/ml (n=26), péptido C  $1.15 \pm 1.6$  nmol/l (n=14). El test de ayuno prolongado fue diagnóstico a las  $9.0 \pm 5.2$  horas (n=21). La localización preoperatoria fue posible en el 73% por imágenes, arteriografía con estimulación de calcio y/o ecografía intraoperatoria. Once casos fueron operados por laparoscopia, y el resto por vía convencional. El diagnóstico fue confirmado por histología e inmunohistoquímica. Veintidos pacientes (61.1%) presentaron insulinomas únicos (16 en cuerpo y cola, 6 en la cabeza y proceso uncinado), 6 eran portadores de insulinomas múltiples, 5 de insulinomas malignos, 1 de nesidioblastosis del adulto y en 2 casos los hallazgos fueron característicos. En 3 pacientes se halló un glucagonoma asociado (1 de ellos con NEM1). Una paciente no fue operada recibiendo tratamiento con verapamilo, con buena respuesta clínica. El seguimiento postquirúrgico fue de  $60.4 \pm 59.9$  meses.

**Palabras clave:** insulinoma, hipoglucemia, tumor neuroendocrino pancreático

**Abstract** *Clinical experience in 37 cases of insulinoma.* Insulinoma is the most frequent pancreatic islet cell tumor. Clinical manifestations include adrenergic and neuroglycopenic symptoms. Diagnosis is established through demonstration of inappropriately elevated insulin serum concentrations in the presence of hypoglycemia. The aim of this study is to show our experience in the management of insulinoma. Since 1988, 23 women ( $48 \pm 18$  years) and 14 men ( $45 \pm 19$  years) were studied. Seventy three percent of them suffered mainly from neuroglycopenic symptoms while 27% referred adrenergic signs. Mean duration of symptoms before diagnosis was  $2.7 \pm 2$  years. Mean fasting serum glucose was  $32.4 \pm 8.7$  mg/dl, insulin  $38.2 \pm 39.7$   $\mu$ U/ml (RIA, n= 11) or  $23.8 \pm 18.1$   $\mu$ U/ml (chemoluminescence, n=26) and C-peptide  $1.15 \pm 1.60$  nmol/l (n=14). Twenty one patients developed clinical and/or biochemical hypoglycaemia within  $9.0 \pm 5.2$  hours of supervised fast. Preoperative localization was performed in 73% by imaging techniques, arterial calcium stimulation and/or intraoperative ultrasonography and palpation by the surgeon. Thirty six patients were operated on by conventional surgery in 25, or laparoscopic approach in 11 cases. In 22 patients, a solitary tumor was excised (61.1%). Six cases presented multiple insulinomas. Five patients had malignant insulinomas. In one case, a pattern of nesidioblastosis was found and 2 patients presented unspecific findings. In 3 patients another tumour (glucagonoma) was found (1 of them with MEN 1). One patient was treated with verapamil with good clinical response. Mean postoperative follow up was  $60.4 \pm 59.9$  months.

**Key words:** insulinoma, hypoglycemia, pancreatic endocrine tumor

El insulinoma es el tumor neuroendocrino pancreático más frecuente con una incidencia de aproximadamente 1-4 casos por millón de habitantes por año. La mayoría

de ellos corresponde a tumores menores de 2 cm, únicos y benignos (90%), aunque pueden ser multifocales (5-10%) o malignos (<10%). Generalmente se trata de tumores no familiares y esporádicos, pero aproximadamente el 10% está asociado a la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (NEM 1)<sup>1</sup>.

La característica clínica del insulinoma es la hipoglucemia en ayunas, con signos y síntomas de neuroglucopenia, que pueden estar precedidos o no por manifestaciones adrenérgicas. El diagnóstico se basa en

Recibido: 16-XI-2005

Aceptado: 22-VI-2006

**Dirección postal:** Dr. Oscar D. Bruno. División Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 5950-8828 e-mail: divendhcli@intramed.net

verificar una inapropiada secreción de insulina durante la hipoglucemia, en relación con los síntomas del paciente<sup>2</sup>.

El objetivo de este trabajo es mostrar nuestra experiencia en el diagnóstico y tratamiento de los insulinomas, con especial énfasis en los procedimientos más útiles para su localización y abordaje quirúrgico.

## Materiales y métodos

Se analizaron en forma retrospectiva 37 pacientes que fueron atendidos en el Hospital de Clínicas José de San Martín en el lapso 1988 a 2005. En todos los pacientes el diagnóstico de insulinoma fue sugerido por la presencia de signos clínicos adrenérgicos: taquicardia, temblor, sudoración y/o de neuroglucopenia, confusión mental, excitación psicomotriz, convulsiones, que cedían tras la ingesta. La confirmación del diagnóstico se realizó mediante la demostración de hipoglucemia (glucemia en ayunas < 45 mg/dl) en presencia de niveles inadecuadamente elevados de insulina (> 6 µU/ml por RIA o > 3 µU/ml por quimioluminiscencia) acompañados de péptido C > 0.2 nmol/l en la misma muestra de sangre venosa<sup>2</sup>, sea espontáneamente o provocada por un test de ayuno prolongado. En nuestra rutina de estudio, los pacientes fueron evaluados mediante una prueba de ayuno breve, entre las 8 y las 17 horas, que se llevó a cabo en forma ambulatoria y bajo estricto control médico. Para este test los pacientes fueron citados a las 8 h de la mañana en ayunas, aunque en los pacientes con hipoglucemias nocturnas se les sugirió concurrir al servicio tras un desayuno alrededor de las 7 h. Los pacientes que no desarrollaron hipoglucemia durante el test corto fueron hospitalizados, prolongándose el ayuno hasta 72 horas. En todos los casos, se obtuvieron muestras de sangre capilar para determinación de glucemia con tiras reactivas (reflectómetro) a intervalos regulares; en toda ocasión en que aparecieron signos sugestivos de hipoglucemia, se obtuvieron muestras de sangre venosa para medición de insulina, glucemia y péptido C a fin de confirmar el diagnóstico.

El diagnóstico de localización de los tumores se estableció mediante estudios por imágenes no invasivos (ecografía, TAC y RMN) o invasivos (ecoendoscopia y arteriografía selectiva con estimulación con gluconato de calcio), según la disponibilidad y los resultados obtenidos en la evaluación inicial. La localización intraoperatoria se realizó mediante palpación bimanual del páncreas y ecografía intraoperatoria (en los casos tratados por laparoscopia se utilizó un transductor translaparoscópico).

El diagnóstico de insulinoma fue confirmado por biopsia por congelación intraoperatoria e inmunohistoquímica en el examen histológico luego de la cirugía. Los tumores que presentaron invasión a tejidos vecinos, embolias vasculares y/o metástasis a distancia en el momento del diagnóstico o en el seguimiento posterior, fueron catalogados como malignos.

## Resultados

Se incluyeron 37 pacientes con una edad promedio de  $47 \pm 18$  años (rango: 15-72): 23 mujeres de  $48 \pm 18$  años (rango 23-76) y 14 varones de  $45 \pm 19$  años (rango: 15-72). El tiempo de evolución de la enfermedad hasta el diagnóstico fue de  $2.8 \pm 2.1$  años (rango: 23 días-10 años).

Diez de los 37 pacientes (27%) refirieron principalmente síntomas adrenérgicos (temblor, taquicardia, sudoración) mientras que en los 27 restantes (73%), predominaron los síntomas de neuroglucopenia (deterioro del sensorio, excitación psicomotriz, convulsiones y coma) (Tabla 1). Una paciente presentó cuadriplejía reversible luego de administración de solución glucosada hipertónica i.v., en tanto que 2 pacientes presentaron diplopía y visión borrosa luego de realizar ejercicio. En 8 pacientes se constató aumento de peso de 10-80 kilogramos desde el inicio de los síntomas. Cinco pacientes tuvieron un primer diagnóstico erróneo de epilepsia, y en otro caso los episodios de hipoglucemia fueron interpretados como accidentes cerebrovasculares transitorios.

En 3 pacientes el inicio de los síntomas estuvo relacionado con el embarazo o puerperio inmediato: en una paciente comenzaron durante el primer trimestre del embarazo y fueron controlados con alimentación enteral (debido a la asociación con hiperemesis gravídica), reapareciendo los síntomas al mes luego del parto; en otras 2 pacientes los síntomas se iniciaron 23 días y 3 meses posteriores al alumbramiento, respectivamente.

La Tabla 2 muestra los resultados de laboratorio de los pacientes con insulinoma. El test de ayuno fue diag-

TABLA 1.- Signos clínicos en 37 pacientes con insulinoma

Clínica	N° de pacientes	%
Temblor	10	27
Taquicardia	10	27
Sudoración	10	27
Excitación psicomotriz	6	16
Deterioro de la conciencia	26	70
Convulsiones	7	19
Coma	7	19

TABLA 2.- Estudios de laboratorio en 37 pacientes con insulinoma

	n	Media $\pm$ DS (rango)	v.n.
Glucemia en ayunas	37	32.4 $\pm$ 8.7 mg/dl (17-42)	70-110 mg/dl
Insulina (RIA)	11	38.2 $\pm$ 39.7 µU/ml (10.7-130)	5-25 µU/ml
Insulina (QML)	26	23.8 $\pm$ 18.1 µU/ml (4.7 -68.7)	5-25 µU/ml
Péptido C	14	1.15 $\pm$ 1.6 nmol/l (0.29 $\pm$ 6.4)	> 0.2 nmol/l

RIA: radioinmunoanálisis, QML: quimioluminiscencia, v.n.: valor normal

nóstico a las  $9.0 \pm 5.2$  horas (rango: 1-17 horas; n=21). El 80% de los pacientes presentó síntomas compatibles

TABLA 3.— Métodos empleados para la localización en 37 pacientes con insulinoma

	Nº de pacientes	Casos positivos	Sensibilidad (%)
Localización prequirúrgica:			
Ecografía abdominal	15	1	6.7
Ecoendoscopia	14	6	42.8
TAC	27	9	33.3
RMN	8	4	50.0
Arteriografía	13	5	38.5
Arteriografía + calcio	15	14	93.3
Localización intraquirúrgica:			
Ecografía intraoperatoria	17	15	88.2
Palpación del páncreas	28	26	92.8

con hipoglucemia, 4 de ellos (20%) no presentaron signos ni síntomas de hipoglucemia al finalizar el test de ayuno, a pesar de tener valores de laboratorio compatibles con el diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno.

Los métodos de localización prequirúrgicos permitieron la identificación del tumor en 27/37 pacientes (73%). Los procedimientos de localización efectuados están representados en la Tabla 3. En todos los pacientes se realizaron al menos 2 procedimientos, según disponibilidad y resultados obtenidos. La sensibilidad para la detección preoperatoria fue variable según el método empleado, observándose el mejor resultado con la arteriografía con estímulo de calcio (93.3% en los 15 pacientes estudiados). De los procedimientos intraoperatorios, tanto la ecografía como la palpación directa del páncreas por el cirujano fueron de gran utilidad para la detección del insulinoma. En la Fig. 1 pueden observarse ejemplos de imágenes características.

El tratamiento quirúrgico se efectuó mediante abordaje convencional por laparotomía en 25/36 pacientes,

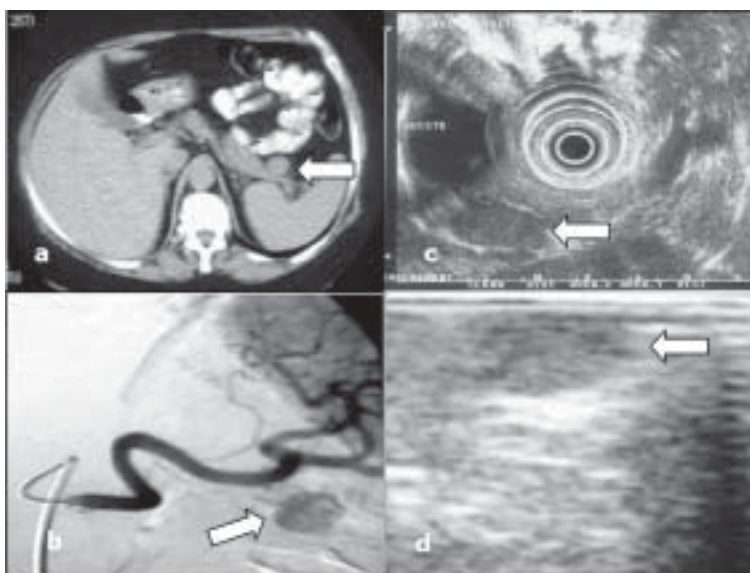


Fig. 1.— a) RMN, b) arteriografía con estimulación con calcio, c) ecoendoscopia, d) ecografía intraoperatoria; en cada caso la flecha indica la imagen del insulinoma.

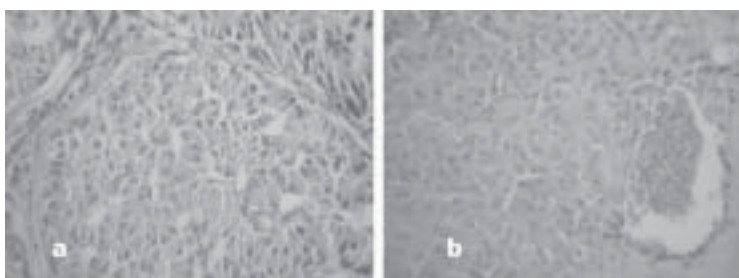


Fig. 2.— a) insulinoma benigno, b) insulinoma maligno con invasión vascular.

lográndose la resección exitosa de la o las lesiones. Los once pacientes restantes fueron operados por vía laparoscópica; en 7 de ellos se localizó y extirpó el insulinoma, mientras que en 1 caso la paciente fue reintervenida por vía convencional por persistencia de síntomas ocasionados por un segundo insulinoma. En otros 2 pacientes hubo necesidad de conversión a la vía convencional por dificultades técnicas vinculadas con el excesivo páncreas adiposo. Finalmente, en otros 2 casos no pudo identificarse la lesión por lo que fueron reoperados a cielo abierto, hallándose un insulinoma de la cabeza del páncreas paraduodenal y una nesidioblastosis del adulto que culminó con la resección del 85% de la glándula, respectivamente.

Veintiocho pacientes presentaron insulinomas benignos (Fig. 2a): en 22 casos (61.1%) fueron resecados nódulos únicos (16 localizados en cuerpo y cola y 6 en la cabeza y proceso uncinado del páncreas), 6 pacientes (16.7%) presentaban múltiples nódulos (en 2 de ellos 4 y 5 nódulos, respectivamente). El tamaño tumoral fue de  $2.02 \pm 1.73$  cm (0.4 a 10.0; n= 26). Sólo 5 de los 36 casos operados (13.9%) presentaron criterios de malignidad (Fig. 2b). En 1 paciente el diagnóstico fue nesidioblastosis del adulto y en otros 2 casos, los hallazgos fueron no característicos, persistiendo con hipoglucemias luego de la cirugía.

Tres pacientes tuvieron un insulinoma asociado con otro tumor neuroendocrino, en todos los casos fue un glucagonoma (en una paciente benigno y en 2 casos malignos). En una de las pacientes fue posible realizar el estudio molecular encontrándose una mutación germinal en el gen NEM 1 (exón 9, F 447 S), confirmando que se trataba de una paciente portadora de una neoplasia endocrina múltiple de tipo 1. Una paciente fue tratada con verapamilo, con buen control clínico-bioquímico, debido a la existencia de insuficiencia cardíaca que contraindicó la intervención quirúrgica. Veinticinco de los 31 pacientes con lesiones benignas fueron seguidos luego de la cirugía por  $60.4 \pm 59.9$  meses (rango: 4-198 meses), no observándose recidiva del cuadro; de los restantes, uno falleció a los 3 meses de la cirugía por sepsis y cinco pacientes no volvieron a la consulta. De los 5 pacientes con insulinomas malignos, uno falleció en el postquirúrgico inmediato por sepsis, dos permanecían asintomáticos luego de 45 y 58 meses de seguimiento mientras que los otros dos no volvieron a la consulta.

## Discusión

El insulinoma es un tumor muy poco frecuente, que provoca episodios reiterados de hipoglucemia. Estos episodios son diagnosticados por la triada de Whipple (presencia de síntomas adrenérgicos y/o de neuroglucopenia, niveles subnormales de glucemia durante los síntomas

resolución de los mismos tras la corrección de la hipoglucemia). Clásicamente, los síntomas se presentan varias horas luego de la última ingesta o luego de ejercicio, aunque la aparición de un episodio postprandial no excluye el diagnóstico<sup>1</sup>.

Es frecuente que estos pacientes tengan un primer diagnóstico erróneo de epilepsia o desórdenes psiquiátricos<sup>3</sup> hasta que tiempo después se llega al diagnóstico correcto de hipoglucemia. En distintas series el tiempo promedio de demora fue de 1.5-4 años<sup>4,5</sup>. En nuestro grupo de pacientes, los síntomas predominantes fueron los de neuroglucopenia en más de dos tercios de los casos, transcurriendo un tiempo promedio de 2.8 años desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico.

La sospecha de insulinoma se basa en confirmar el hiperinsulinismo endógeno mediante la demostración de niveles séricos de insulina inapropiadamente altos asociados con hipoglucemia, ya sea espontáneamente o durante el test de ayuno prolongado hasta 72 horas<sup>2,6</sup>; la mayoría de los pacientes presentan hipoglucemia y/o valores de laboratorio compatibles dentro de las primeras 48 horas<sup>7</sup>. En nuestro estudio, todos los pacientes presentaron hipoglucemia, sintomática o no, dentro de las 17 horas de iniciado el test, no siendo necesaria la hospitalización, con la consiguiente reducción de costos operativos y mayor confort para los pacientes.

Los criterios bioquímicos clásicamente utilizados basados en la relación insulina sérica-glucemia<sup>8</sup>  $\geq 0.3$ , presentan una elevada tasa de falsos positivos<sup>9</sup>, por lo que actualmente se prefiere utilizar los valores absolutos de glucemia = 45 mg/dl, asociada con insulina  $\geq 3$   $\mu$ U/ml medida por métodos ultrasensibles, acompañados por niveles de péptido C  $\geq 0.2$  nmol/l y, cuando fuera necesario, demostración de ausencia de sulfonilureas y determinación de cuerpos cetónicos  $< 2.7$  mmol/l<sup>2</sup>.

Una vez establecido el diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno, se debe evaluar la localización del tumor para planificar la conducta a adoptar, siendo la cirugía el tratamiento de elección<sup>4</sup>. La metodología de elección para detección preoperatoria de los insulinomas es aún motivo de debate<sup>10</sup>; resulta con frecuencia difícil establecer la localización por imágenes (ecografía transabdominal, tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear, centellograma con octeotride) debido al pequeño tamaño de las lesiones<sup>11,12</sup>. Actualmente, la ecoendoscopia<sup>13</sup> y la arteriografía selectiva con estimulación con calcio<sup>12,14</sup>, parecen ofrecer buenos resultados en la localización preoperatoria.

En nuestra casuística, la localización preoperatoria fue posible en el 73% de los pacientes, siendo el mejor método la arteriografía selectiva con estímulo de calcio que arrojó una sensibilidad de 93.3%. Sin embargo, este método es invasivo, por lo que algunos autores se inclinan por la detección intraoperatoria mediante la



ecografía<sup>11, 12</sup> y/o la palpación manual del páncreas por el cirujano experto, sin necesidad de estudios de localización preoperatorios<sup>4, 11, 15, 16</sup>; dichos procedimientos fueron de gran utilidad en nuestra experiencia.

En los últimos años, se ha intentado realizar un abordaje laparoscópico<sup>16, 19</sup> con resultados aún no concluyentes. Las características biológicas del insulinoma: benignidad, unifocalidad y pequeño tamaño, sumado a que entre un 65-80% asientan en el cuerpo y cola del páncreas, posibilitan que los pacientes puedan beneficiarse con la laparoscopia. Las ventajas de la laparoscopia se basan en la amplificación de la visión que permite el laparoscopio, brindando seguridad y precisión técnica en la identificación del conducto pancreático y en la disección tumoral, además de disminuir la posibilidad de fístula pancreática y un traumatismo casi nulo de la pared abdominal, con menor íleo postoperatorio y requerimiento de analgésicos. Esto permite un resultado funcional y estético muy diferente al de la cirugía convencional. La desventaja es la imposibilidad de la palpación de la glándula, paso indispensable en la cirugía convencional para la detección intraoperatoria. El único recurso de localización intraoperatoria que posee el cirujano laparoscopista es la ecografía translaparoscópica que requiere de un entrenamiento especial para su interpretación. Esto hace imperiosa la implementación de una localización preoperatoria más precisa para el abordaje laparoscópico.

La laparoscopia parece ser un buen método para el manejo de estos tumores, pero se deberá seleccionar adecuadamente. Quizás aquellos pacientes con insulinomas cefálicos de localización posterior o paraduodenal, o en pacientes con sospecha de neoplasia endocrina múltiple (NEM) (antecedentes de patología hipofisaria o litiasis renal recidivante en el paciente o en familiares directos), no serían candidatos al tratamiento laparoscópico. De todas maneras, el abordaje laparoscópico debe ser una alternativa porque siempre existe la opción de la conversión ante dudas en la localización intraoperatoria.

La presencia de un insulinoma asociado a otro tumor neuroendocrino pancreático evoca la posibilidad de estar en presencia de pacientes portadores de una NEM de tipo 1. En estos pacientes los insulinomas presentan el mismo cuadro clínico que en pacientes con tumores esporádicos, aunque con más frecuencia suelen presentarse a menor edad, ser múltiples, evidenciar mayor tasa de recurrencia y asociarse a otro tumor neuroendocrino<sup>1, 20</sup>. En una de nuestras pacientes fue posible la confirmación por estudio molecular de una mutación en el gen NEM1, hecho de gran importancia a fin de establecer un seguimiento más estrecho para diagnosticar precozmente el compromiso de otra glándula, así como para realizar el estudio en familiares con el fin de detectar portadores de la mutación.

En nuestro grupo de pacientes encontramos 3 casos de glucagonomas no sospechados previamente a la cirugía asociados al insulinoma. El glucagonoma puede presentarse con un amplio espectro clínico, desde asintomático hasta los signos característicos (eritema necrolítico migratriz, diabetes mellitus, pérdida de peso, glositis y queilitis, anemia normocítica normocrómica, trombosis venosa y trastornos psiquiátricos)<sup>21, 22</sup>. Si bien en nuestros casos no existían signos clínicos ni se realizó una determinación de glucagon sérico previo a la cirugía, la anatomía patológica confirmó la tinción positiva únicamente para glucagon por inmunohistoquímica.

El diagnóstico de un insulinoma durante el embarazo o en el puerperio es un hecho muy poco frecuente, habiéndose relatado no más de 20 casos en la literatura médica<sup>23</sup>, a los que se deberán agregar los 3 casos de la presente serie. Su diagnóstico en esta circunstancia fisiológica presenta diversas dificultades. En el primer trimestre de un embarazo normal es común observar una ligera hipoglucemia, debilidad y náuseas que confunden la interpretación de los signos patológicos. Posteriormente, con el correr del embarazo va apareciendo una insulinorresistencia fisiológica secundaria al incremento de las hormonas placentarias (principalmente GH), lo que permite explicar la disminución o ausencia de los síntomas típicos de hipoglucemia en la segunda mitad de la gesta<sup>24</sup>. La GH placentaria interferiría en la señal intracelular de la insulina. Luego del alumbramiento, tras la recuperación de la sensibilidad normal a la insulina, los síntomas suelen reaparecer<sup>25</sup>.

En conclusión, los insulinomas, aunque son tumores poco frecuentes y en su mayoría benignos, deben ser considerados dentro de los diagnósticos diferenciales de hipoglucemia y en todo cuadro poco claro de tipo convulsivo, con trastornos del sensorio o con signos de estimulación adrenérgica. Su identificación diagnóstica y tratamiento quirúrgico precoz evitarán las complicaciones asociadas y se verán seguidos, en la mayoría de los casos, de la resolución definitiva del problema.

## Bibliografía

1. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma: incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 711-9.
2. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995; 332: 1144-52.
3. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinoma. *Am J Med* 1999; 106: 307-10.
4. Grant CS. Insulinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7: 819-44.
5. Finlayson E, Clark OH. Surgical treatment of insulinomas. *Surg Clin N Am* 2004; 84: 775-85.
6. Service FJ, Natt N. The prolonged fast. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3973-4.

7. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, et al. Forty-eight-hour fast: The diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3222-6.
8. Eajans SS, Floyd JC Jr. Hypoglycemia: how to manage a complex disease. *Mod Med* 1973; 41: 24-31.
9. Service FJ, Dale AJ, Elveback LR, Jiang NS. Insulinoma, clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 417-29.
10. Hashimoto LA, Walsh RM. Preoperative localization of insulinomas is not necessary. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 368-73.
11. Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, et al. Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. *Surgery* 1991; 110: 989-97.
12. Brown CK, Bartlett DL, Doppman JL, et al. Intraarterial calcium stimulation and intraoperative ultrasonography in the localization and resection of insulinomas. *Surgery* 1997; 122: 1189-94.
13. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992; 326: 1721-6.
14. Chavan A, Kirchoff TD, Brabant G, et al. Role of the intra-arterial calcium stimulation in the preoperative localization of insulinomas. *European Radiology* 2000; 10: 1582-6.
15. Lo CY, Lam KY, Kung AW, et al. Pancreatic Insulinomas, A15-year experience. *Arch Surg* 1997; 132: 926-30.
16. Finlayson E, Clark OH. Surgical treatment of insulinomas. *Surg Clin N Am* 2004; 84: 775-85.
17. Raeburn CD, McIntyre RC Jr. Laparoscopic approach to adrenal and endocrine pancreatic tumors. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 1427- 41.
18. Mignon M. Natural history of neuroendocrine enteropancreatic tumors. *Digestion* 2000; 62: 51-8.
19. Mabrut JY, Fernandez Cruz L, Azagra JS, et al. Laparoscopic pancreatic resection: results of a multicenter European study of 127 patients. *Surgery* 2005; 137: 597-605.
20. O'Riordain DS, O'Brien T, van Heerden JA, et al. Surgical management of insulinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 1994; 18: 488-94.
21. Wermers RA, Fatourehchi V, Wynne AG, Kvoles LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome: clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine* 1996; 75: 53-62.
22. van Beek A, de Hass EMR, van Vloten WA, et al. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 531-37.
23. Takacs CA, Krivak TC, Napolitano PG. Insulinoma in pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 229-35.
24. Barbour LA, Shao J, Qiao L, et al. Human placental growth hormone increases expression of the p85 regulatory unit of phosphatidylinositol 3-kinase and triggers severe insulin resistance in skeletal muscle. *Endocrinology* 2004; 145: 1144-50.
25. Kiirwan JP, Varastehpour A, Presley L, Shao J, Friedman JE, Catalano P. Reversal of insulin resistance postpartum is linked to enhanced skeletal muscle insulin signaling. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4678-84.

-----

## LA TAPA

**Sellos postales de la República Democrática Alemana (Deutsche Demokratische Republik), 1980. Catálogo Ivert et Tellier, 1996, Europa del Oeste, 2192/3/4/5.**

Valor facial de 20 p: Microscopio de Huntley, Londres. 1740; de 25 p: Microscopio de Magny, París. 1751; de 35 p: Microscopio de Amici, Módena. 1845; de 70 p: Microscopio de Zeiss, Jena. 1873.  
De la colección de microscopios del Museo de Óptica de la Fundación Carl Zeiss, Jena.  
Sellos y fotografía del Dr. Claudio Zuckerberg.

El más antiguo de esta serie es el microscopio de Huntley (¿Robert?), constructor de *Optical, Philosophical and Mathematical Instruments* (lentes, termómetros, barómetros, telescopios, reglas de cálculo, sextantes, etc.).

El óptico Alexis Magny (1712-1777) construyó ocho microscopios entre 1751 y 1754, por encargo del duque de Chaulnes (1712-1777). Magny realizaba el cuerpo y la óptica del microscopio según las indicaciones del duque, miembro de la Academia de Ciencias. El estativo, la platina y partes del tubo son de bronce dorado y decorados en el estilo Luis XV por el escultor Jean-Jacques Caffieri (1725-1792).

Giovanni Battista Amici (1786-1863) ingeniero, matemático, óptico, microscopista, naturalista y astrónomo, construyó telescopios, micrómetros, cámaras lúcidas (cámaras claras) y alrededor de 300 microscopios. Compuso objetivos acromáticos, introdujo las técnicas de inmersión en agua y aceites e inventó el prisma de visión directa. Un cráter de la Luna lleva su nombre.

Carl Zeiss (1816-1888) óptico y mecánico, notable constructor de lentes; en 1847, en Jena, abrió un taller para dedicarse a la construcción de microscopios; primero simples, para disección, y, desde el año 1857, microscopios compuestos (*Stand I*). Para 1866 Zeiss había vendido 1000 microscopios. En 1872 Zeiss se asoció al físico Ernst Abbe (1840-1905); de la colaboración resultaron los trabajos de Abbe sobre el poder de resolución de los microscopios. El químico Otto Schott (1851-1935) desarrolló un nuevo vidrio y se conectó con Abbe, ambos se asociaron a Zeiss y produjeron el vidrio para construir, en 1886, los objetivos apocromáticos, calculados por Abbe. Un cráter de la Luna lleva el nombre de Abbe.