

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional /García-Ruiz VR, Quinto-Reyes F, Paz-Ibarra JL. Hipoglicemia severa en un adolescente de 14 años con exámenes de imágenes negativos y test de estimulación intraarterial con calcio no concluyente. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 23 de junio de 2024 [citado 23 de junio de 2024];17(2). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2024.172.2080](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2024.172.2080)

Recibido / 23/06/2023

Aceptado / 20/04/2024

Publicación en Línea / 23/06/2024



Hipoglicemia severa en un adolescente de 14 años con exámenes de imágenes negativos y test de estimulación intraarterial con calcio no concluyente.

Severe hypoglycemia in a 14-year-old adolescent with negative imaging tests and inconclusive intra-arterial calcium stimulation test.

Víctor Raúl García-Ruiz ^{1,2,a}; Fernando Quinto-Reyes ^{2,3,a}; José Luis Paz-Ibarra ^{1,2,a}

1. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud, Lima, Perú.
2. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.
3. Hospital Carlos Alcántara - EsSalud, Lima, Perú.
 - a. Médico especialista en Endocrinología.

ORCID:

Víctor Raúl García-Ruiz

<https://orcid.org/0000-0002-6846-7630>

vrsgarcia16@gmail.com

Fernando Quinto-Reyes

<https://orcid.org/0000-0002-2064-6509>

José Luis Paz-Ibarra

<https://orcid.org/0000-0002-2851-3727>

jose.paz1@unmsm.edu.pe

Contribuciones de los autores: VGR, FQR, JPI han participado por igual en la concepción del protocolo, recolección de datos, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final del mismo. Los autores reconocemos la autoría del presente trabajo, las responsabilidades éticas del mismo.

Conflicto de intereses: Ninguno

Financiamiento: Autofinanciado

Correspondencia:

Víctor Raúl García Ruiz

Dirección: Av. Edgardo Rebagliati 490, Jesús María 15072. Lima-Perú

e-mail: vrsgarcia16@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El insulinoma es la causa más frecuente de hipoglicemia adquirida. Su localización con el uso de imágenes auxiliares puede constituir un reto diagnóstico.

Reporte de caso: Adolescente de 14 años con convulsión y glucosa de 22mg/dl; insulina en 62UI/ml, péptido C: 9.4ng/ml, compatibles con hipoglicemia hiperinsulinémica. Tomografía, resonancia magnética de páncreas y ecoendoscopia son negativas. Se realiza test de estimulación intraarterial con calcio (TEIC) que muestra elevación de insulina menor al doble en arteria esplénica. Ante resultado no concluyente se decide pancreatectomía subtotal cuerpo-cola. Anatomía patológica informa: tumoración de 0.7cm compatible con insulinoma. **Discusión:** Insulinoma debería considerarse siempre como posibilidad diagnóstica en toda hipoglicemia hiperinsulinémica. No existe un protocolo definido a seguir en caso de TEIC no concluyente; hacer uso de otros marcadores como el péptido C, repetir este, analizar el número de veces que se eleva insulina respecto al basal sería una alternativa.

Palabras clave: Hipoglicemia, hiperinsulinismo, insulinoma oculto, test de estimulación intraarterial con calcio (DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Introduction: Insulinoma is the most frequent cause of acquired hypoglycemia. Tumor localization with auxiliary images is possible in many patients, and it is necessary to resort to other methods in the rest. **Report:** 14-year-old adolescent with seizure and glucose 22mg/dl; insulin at 62UI/ml, C-peptide: 9.4ng/ml, compatible with hyperinsulinemic hypoglycemia. Tomography, magnetic resonance imaging of the pancreas, and echoendoscopy are negative. An intra-arterial stimulation test with calcium (TEIC) was performed, which showed less than a double elevation of insulin in the splenic artery. Given the inconclusive result, a body-tail subtotal pancreatectomy was decided. Pathological anatomy reports: 0.7cm tumor compatible with insulinoma. **Discussion:** Insulinoma should always be considered as a diagnostic possibility in all hyperinsulinemic hypoglycemia. There is no defined protocol to follow in case of inconclusive TEIC; making use of other markers such as C-peptide, repeating this, analyzing the number of times that insulin rises with respect to baseline would be an alternative.

Key words: Hypoglycemia, hyperinsulinism, occult insulinoma, intra-arterial calcium stimulation test (MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN:

La hipoglicemia se define como un valor de glucosa lo suficientemente bajo para producir sintomatología (glucemia <55mg/dl en individuos sanos); siendo los más severos los de tipo neurológico como confusión, convulsiones y pérdida de la conciencia⁽¹⁾. La etiología en población pediátrica es amplia, siendo la causa más frecuente el hiperinsulinismo congénito; pero también se puede deber a trastornos innatos del metabolismo; hipopituitarismo; enfermedades de depósito; autoinmune⁽²⁾. En adolescentes las causas típicas suelen ser el uso subrepticio de insulina, alcohol y medicamentos⁽³⁾.

El insulinoma es un tumor neuroendocrino del páncreas, causa más frecuente de hipoglicemia hiperinsulinémica adquirida; con una incidencia de 2-4 casos por millón al año, siendo un tumor raro en adultos y aún más en niños⁽⁴⁾. Suelen ser tumores benignos y esporádicos (90%), solitarios, con edad media de presentación de 45-50 años⁽⁴⁾. No obstante, entre 5-10% de casos se asocia a síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1) con presentación a edades más tempranas (<25 años)⁽⁵⁾. En 25-35% de insulinomas la localización prequirúrgica del tumor utilizando métodos de imagen convencionales no es posible; por lo cual se tiene que recurrir a métodos invasivos como el test de estimulación intraarterial con calcio (TEIC) de sensibilidad de hasta 95%⁽⁶⁾.

Reportamos el caso de un varón de 14 años con episodios de hipoglicemia recurrentes de 2 meses de evolución con estudios de imágenes negativos y TEIC no concluyente para insulinoma, constituyendo un reto diagnóstico.

REPORTE DE CASO

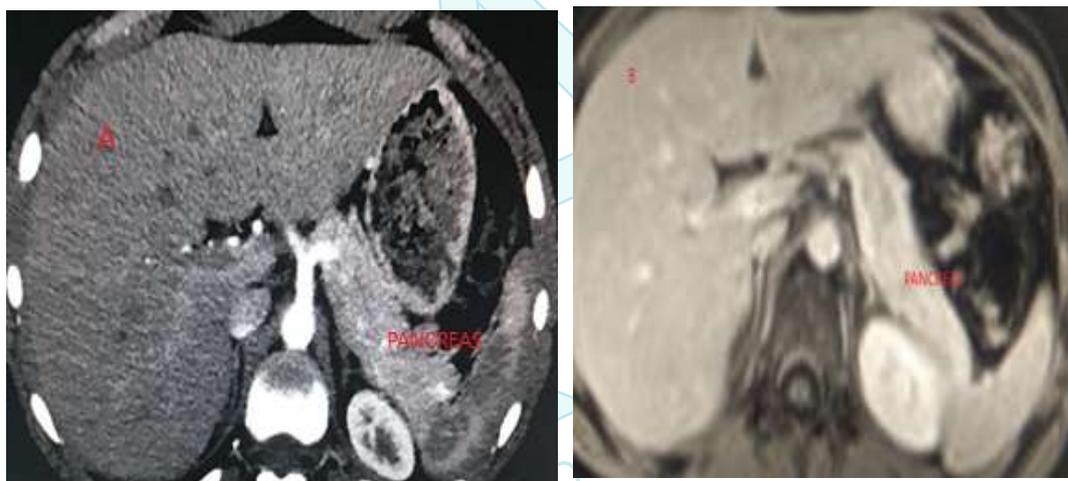
Adolescente varón de 14 años traído a emergencia de su policlínico de referencia por cuadro de cefalea intensa seguido de pérdida brusca del conocimiento y movimientos tónico-clónicos de 1 minuto de duración. Tomografía cerebral sin lesiones; glucometría capilar indetectable. Trastorno del sensorio revierte después de 4 ampollas de dextrosa al 33%. Analítica evidencia glucosa: 22mg/dl; función renal, electrolitos, hemograma, perfil hepático sin alteraciones; examen de orina no presencia de cuerpos cetónicos, lactato normal. Referido a Hospital Nacional Edgardo Rebagliati para continuar estudio. Relata enfermedad de 2 meses caracterizada por cefalea, debilidad, sudoración y palpitaciones de predominio en las madrugadas y al despertar que mejoran después que ingiere alimentos. Producto de primera gestación sin complicaciones; desarrollo psicomotor adecuado; sin antecedentes patológicos. No antecedentes de neoplasia endocrina múltiple (MEN) en la familia. Niega consumo de alcohol, drogas ilícitas o medicamentos. Peso 67kg (Percentil 89), talla: 169cm (Percentil: 70), IMC: 23 (Percentil 88). Examen neurológico normal. Tanner estadio 4. Resto del examen físico sin alteraciones.

Durante hospitalización presenta episodio espontaneo de hipoglicemia sintomática a las 6am durante el cual se toma muestra critica con resultados: glucosa: 33mg/dl; insulina: 62uU/ml, péptido C: 9.4ng/mL (VN: 1.1-4.4), cortisol: 15.02, GH: 13.04ng (VN: 0.06-5.0). Sintomatología revierte después de consumo de vaso de agua con 30g de azúcar. Se excluyen causas congénitas y trastornos innatos del metabolismo debido a la edad; desarrollo normal; ausencia de antecedentes familiares, clínica asociada, cuerpos cetónicos en orina y lactato normal. Episodios de hipoglicemia logran controlarse con dieta hipercalórica fraccionada y perfusión de dextrosa al 10%. Anticuerpos contra insulina en 2.8U/ml (VN: <12) descartan causa autoinmune. Resultados de TSH:

4.2mUI/L (VN: 0.4-4.2), T4L: 1.7ng/dL (VN: 0.9-2.3); ACTH: 20.1pg/mL (VN:9-52), cortisol 8am: 12.1ug/dL (VN:5-25), IGF1: 255ng/ml (VN: 202-433); normales. Con el diagnóstico de hipoglicemia hiperinsulinémica probablemente secundaria a insulinoma se complementa exámenes con prolactina: 15.51ng/mL (VN:0-22), PTH: 43pg/mL (VN:10-55), calcio: 9.4mg/dL (VN:8.5-10.2), fosforo: 3.2mg/dL (VN:2.5-2.5); cuyos valores normales descartan MEN.

Tomografía trifásica de páncreas (TC) no muestra lesiones en fase arterial, parénquima de realce normal, resonancia magnética (RMN) de páncreas tampoco evidencia tumor (figura 1A-B). Ecoendoscopia concluye parénquima pancreático sonográficamente normal.

FIGURA 1: Tomografía (TC) y resonancia magnética (RMN) de páncreas



Corte axial de abdomen en TC (A) y RMN (B) de páncreas, en los cuales no se visualiza tumor en dentro del parénquima pancreático.

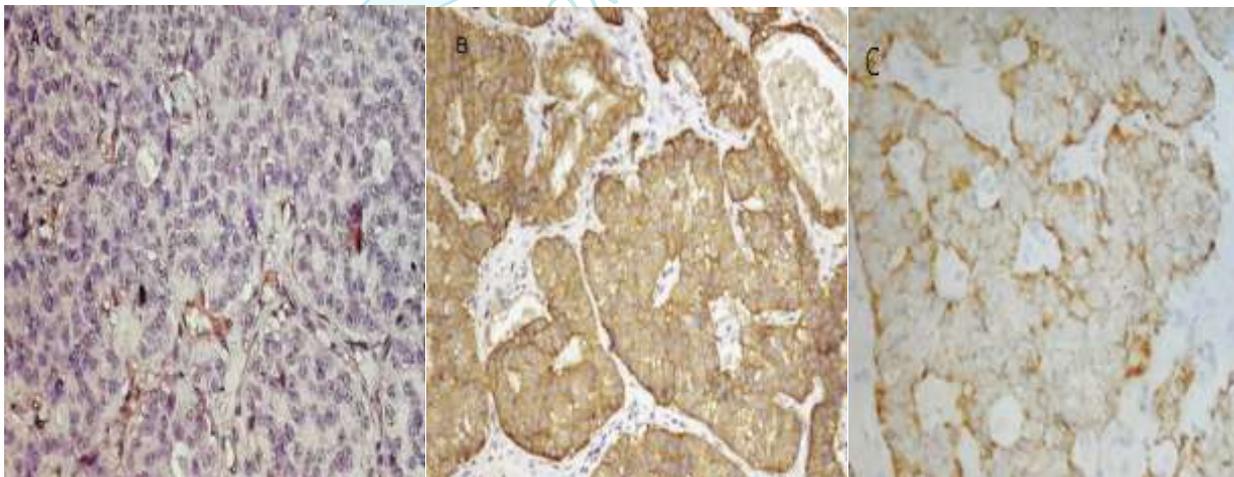
Ante estudio de imágenes negativos se decide test de estimulación intraarterial con calcio (TEIC) según protocolo establecido del servicio ⁽⁷⁾, adaptado de ⁽⁸⁾ (Anexo 1). En Unidad de Radiología Intervencionista, previo arteriograma, se procede a realizar cateterismo selectivo de arteria gastroduodenal, esplénica y mesentérica superior; se toma muestras de vena suprahepática de insulina y péptido c basales y a los 20, 40, 60, 90 y 120 segundos de cada arteria post administración de gluconato de calcio al 10%, dosis de 0.5mg de calcio elemental/kg diluido en NaCl 0.9% hasta completar 5cc (3.8cc de gluconato de calcio + 1.2cc de NaCl 0.9%). Procedimiento concluye sin intercurencias. Resultados: elevación de insulina estimulada hasta un máximo de 1.7 veces respecto al basal a nivel de arterial esplénica (Gráfico 1A), el cual no llega a ser el doble como mínimo para considerarse positiva. Se evidencia que el péptido C logra elevar más de dos veces respecto al basal (Gráfico 1B). (Resultados completos: tabla 1).

Tabla 1. Valores de insulina en uU/ml (A) y péptido C (B) en ng/mL obtenidos por TEIC. En rojo, el aumento de péptido C mayor al doble a los 20 segundos en arteria esplénica.

T	T:0''		T:20''		T:40''		T:60''		T:90''		T:120''	
Arteria	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
GD	67.1	7.47	62.5	7.9	68.8	7.78	65.9	7.4	72.1	8.4	80.9	9.1
MS	88.3	8.54	92.2	8.6	69.8	8.27	69	8.6	72.5	8.9	72.1	9
ESP	66.3	7.78	115.5	16.1	107	12.6	107	12.2	111	12.9	103	11.9

GD: Gastroduodenal; MS: Mesentérica Superior; ESP: Esplénica. T: Tiempo en segundos.

Con resultados no concluyentes, se realiza junta médica con Cirugía de Páncreas y se decide tratamiento quirúrgico: pancreatectomía subtotal (cuerpo y cola) por hallazgos de TEIC sugestivos en arteria esplénica. Dado la edad del paciente y estudios de imágenes negativos, leve estimulación en el TEIC en una sola arteria, se planteó también la posibilidad de nesidioblastosis focal. La anatomía patológica informó tumoración sólida de 0.7 cm en cola de páncreas; inmunohistoquímicamente reactividad pura para proliferación de células beta, sinaptofisina y cromogranina positivos, compatible con insulinoma (figura 2A-B-C). En seguimiento ambulatorio no se vuelve a reportar episodios de hipoglicemia.

FIGURA 2: Inmunohistoquímica de tumor pancreático

A: La tinción Hematoxilina-eosina muestra tumor compuesta de células de pequeño tamaño que se disponen en patrón sólido y trabecular. B: Inmunohistoquímica positiva para sinaptofisina. C: Inmunohistoquímica positiva para cromogranina.

DISCUSIÓN

El insulinoma es una causa rara de hipoglicemia en pacientes pediátricos con solo reportes de casos aislados o series pequeña^(9,10). Debe sospecharse siempre en pacientes cuya triada de Whipple- signos y síntomas compatibles con hipoglicemia, niveles bajos de glucosa, resolución de clínica con administración de carbohidratos- es documentada^(1,3). La confirmación bioquímica se realiza midiendo glucosa, insulina, péptido c durante un episodio de hipoglicemia -espontaneo o provocado con un test de ayuno- siendo concluyente la presencia de glucosa <55mg/dl, insulina >3uU/ml, péptido-C >0.6ng/ml⁽¹⁾. La edad de presentación en menores de 25 años se asocia a síndromes genéticos como MEN-1, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis 1 y enfermedad de Von Hippel-Lindau⁽¹¹⁾. En nuestro paciente; los valores normales calcio, PTH, prolactina alejaron la posibilidad de MEN1; asimismo al examen físico carecía de lesiones características de un síndrome genético. Adicionalmente valores de ACTH, cortisol, IGF1 y hormonas tiroideas normales descartaron un hipopituitarismo. Si bien la ausencia de cuerpos cetónicos en orina y un lactato normal descartaría un trastorno en la gluconeogénesis; nuestro principal criterio para descartar errores innatos del metabolismo fue que estos se suelen manifestar después del primer mes de vida con secuelas neurológicas severas⁽¹²⁾. Finalmente se descartó un hiperinsulinismo congénito como causa ya que suele aparecer en el periodo neonatal y los 18 meses de edad⁽⁴⁾.

La localización preoperatoria del tumor es importante porque aumenta la posibilidad de una resección exitosa, minimiza el tiempo operatorio y evita la necesidad de repetir cirugías asociadas con una alta morbilidad⁽⁵⁾. Tanto la TC como la RMN con contraste tienen una adecuada sensibilidad para estos tumores (83-94% y 35-63%)⁽¹¹⁾. Típicamente son lesiones solidas de gran realce en la fase arterial⁽¹³⁾ No obstante, hasta en el 25-35% de pacientes la localización preoperatoria de estos tumores, sobre todo cuando se trata de lesiones pequeñas, no es posible⁽¹⁴⁾. En estos casos se puede recurrir a otros exámenes como la ecoendoscopia que reporta una sensibilidad de hasta 95-98% para lesiones de cabeza y cuerpo; con menor sensibilidad en lesiones ubicadas en cola, como nuestro paciente⁽¹¹⁾. Ante una situación de estudios de imágenes negativas, y alta sospecha diagnóstica, las recomendaciones actuales sugieren como estudio final el TEIC^(6,7). Su utilidad se basa en que la inyección intraarterial de gluconato de calcio estimula la liberación de insulina de células β tumorales, pero no de células β normales⁽⁸⁾. El test es positivo cuando hay una elevación de al menos el doble respecto al basal de la muestra de insulina hepática, con una sensibilidad de 90-100%; permitiendo delimitar la localización del tumor mas no su visualización directa^(1,8). En nuestro paciente hubo una leve estimulación a nivel de arteria esplénica, sin llegar a ser el doble. Resultados falsamente negativos se han descrito en pacientes que estuvieron tomando diazóxido-y variantes anatómicas en las arterias pancreáticas⁽¹⁵⁾. Un arteriograma previo descartaba una variante anatómica en nuestro paciente y no estaba con algún medicamento salvo la infusión de dextrosa. Algunos estudios evidencian un aumento de insulina relativamente bajo en TEIC, respecto al basal, en pacientes con nesidioblastosis difusa⁽¹⁶⁾. Thompson et al encontró que el número de veces respecto al basal que se eleva la insulina en TEIC puede ayudar a diferenciar insulinoma de nesidioblastosis, alcanzando una especificidad de hasta 99% para insulinoma con un incremento de 19 veces⁽¹⁷⁾. Por otro lado, un estudio coreano sugiere que analizar el gradiente de péptido C podría ser de más ayuda, en lugar de insulina, para localizar el tumor⁽¹⁸⁾; con lo cual podríamos considerar en nuestro paciente un resultado positivo en arteria esplénica. Llama la atención el leve incremento de la insulina respecto al basal (no típico de insulinoma) y en base a reportes anteriores podríamos considerar, además, la posibilidad de otra causa de hiperinsulinismo

endógeno. Si bien se presentan con mayor frecuencia en el recién nacido, la nesidioblastosis puede presentarse también en jóvenes y adultos ⁽¹⁹⁾ El hecho que se estimule una sola arteria podría llevar a concluir que, si ese fuera el caso, sería focal. Se concluyó en junta médica con cirugía de páncreas tomando como positivo los resultados del TEIC a nivel de arteria esplénica realizar pancreatectomía subtotal (cuerpo y cola); el cual sería igual de útil como tratamiento definitivo se tratase finalmente de un insulinoma oculto o una nesidioblastosis focal. Finalmente, la anatomía patológica informa tumoración con inmunohistoquímica ya descrita compatible con insulinoma. No se apreció complejos ducto-acinares, hiperplasia de islote y epitelio ductal característicos de nesidioblastosis ⁽¹⁹⁾. La evolución favorable en el postoperatorio y meses después sin nuevos episodios de hipoglicemia confirma lesión única, focalizada, con curación completa.

Finalmente, concluimos, que a pesar de que el insulinoma es muy raro en la población pediátrica, debería considerarse siempre como posibilidad diagnóstica en toda hipoglicemia hiperinsulinémica. No existe un protocolo definido a seguir en caso de estudios de localización prequirúrgico negativos; si bien en otros lugares optan por estudios de imágenes nucleares más sofisticados que evidencian buenos resultados ⁽²⁰⁾, estos no están disponibles en nuestro medio. Optar por repetir el TEIC ante un resultado no concluyente o hacer uso de otros marcadores como el péptido C para valorar una estimulación positiva; valorar además el número de veces que se eleva la insulina respecto al basal, son posibilidades a tener en cuenta. El uso de la ecografía intraoperatoria y la palpación del páncreas es otra opción; no obstante, se prefiere siempre tener previamente un lugar de probable localización para planear un adecuado abordaje quirúrgico y evitar complicaciones.

REFERENCIAS

1. Cryer PE. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709–28. doi: 10.1210/jc.2008-1410. Epub 2008 Dec 16. PMID: 19088155.
2. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr* 2015; 167:238. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.057. Epub 2015 May 6. PMID: 25957977.
3. Guettier JM, Gorden P (2010). Insulin secretion and insulin producing tumors. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 5(2):217–227. doi: 10.1586/eem.09.83. PMID: 20401170; PMCID: PMC2853964.
4. Escartín R, Brun N, García Monforte MN, Ferreres JC, Corripio R. Insulinoma: A Rare Cause of Hypoglycemia in Childhood. *Am J Case Rep.* 2018; 19:1121–1125. doi: 10.12659/AJCR.910426. PMID: 30237390; PMCID: PMC6161565.
5. Guettier J, Kam A, Chang R, et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1074–1080. doi: 10.1210/jc.2008-1986. Epub 2009 Feb 3. PMID: 19190102; PMCID: PMC2682461.
6. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlwanger A, Grenacher L, Diener MK, Fonouni H, Golriz M, Garoussi C, Fard N, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas.* 2014; 43 675–686.

- doi: 10.1097/MPA.000000000000110. PMID: 24921202.
7. Paz-Ibarra, JOSE. Manual de Pruebas Diagnósticas en Endocrinología. Editorial Academia Española (2012). ISBN 13: 9783848468201 / ISBN 10: 3848468204.
 8. Doppman JL, Miller DL, Chang R, Shawker TH, Gorden P & Norton JA. Insulinomas: localization with selective intraarterial injection of calcium. *Radiology*. 1991;178:237–241. doi: 10.1148/radiology.178.1.1984311. Erratum in: *Radiology* 1993 Jun;187(3):880. PMID: 1984311.
 9. Miron I, Diaconescu S, Aprodu G, Ioniuc I, Diaconescu MR, Miron L. Diagnostic Difficulties in a Pediatric Insulinoma: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(11): e3045. doi: 10.1097/MD.0000000000003045. PMID: 26986124; PMCID: PMC4839905.
 10. Gudala M, Ahmed M, Conroy R, Tonyushkina K. Insulinoma masquerading as a loss of consciousness in a teenage girl: case report and literature review. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2017; 2017:13. doi: 10.1186/s13633-017-0049-7. Epub 2017 Oct 17. PMID: 29075301; PMCID: PMC5645892.
 11. Maggio I, Mollica V, Brighi N, et al. The functioning side of the pancreas: a review on insulinomas. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(2):139–148. doi: 10.1007/s40618-019-01091-w. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31368049.
 12. Weinstein DA, Steuerwald U, De Souza CFM, Derks TGJ. Inborn Errors of Metabolism with Hypoglycemia: Glycogen Storage Diseases and Inherited Disorders of Gluconeogenesis. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(2):247–265. doi: 10.1016/j.pcl.2017.11.005. PMID: 29502912.
 13. Yin T, Liu Y, Peeters R, Feng Y, Ni Y. Pancreatic imaging: Current status of clinical practices and small animal studies. *World J Methodol*. 2017;7(3):101–107. doi: 10.5662/wjm.v7.i3.101. PMID: 29026690; PMCID: PMC5618143.
 14. Thompson SM, Vella A, Service FJ, Grant CS, Thompson GB, Andrews JC. Impact of variant pancreatic arterial anatomy and overlap in regional perfusion on the interpretation of selective arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling for preoperative localization of occult insulinoma. *Surgery*. 2015;158(1):162–172. doi: 10.1016/j.surg.2015.03.004. Epub 2015 Apr 11. PMID: 25873534; PMCID: PMC4461470.
 15. Kenney B, Tormey CA, Qin L, Sosa JA, Jain D, Neto A. Adult nesidioblastosis. Clinicopathologic correlation between pre-operative selective arterial calcium stimulation studies and post-operative pathologic findings. *JOP*. 2008;9(4):504–11. PMID: 18648143.
 16. Thompson SM, Vella A, Thompson GB, et al. Selective Arterial Calcium Stimulation With Hepatic Venous Sampling Differentiates Insulinoma From Nesidioblastosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4189–4197. doi: 10.1210/jc.2015-2404. Epub 2015 Aug 27. PMID: 26312578; PMCID: PMC4702445.
 17. Sung YM, Do YS, Lee MK, et al. Selective intra-arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling for preoperative localization of insulinomas. *Korean J Radiol*. 2003;4(2):101–108. doi: 10.3348/kjr.2003.4.2.101. PMID: 12845305; PMCID: PMC2698067.
 18. Demirbilek H, Rahman SA, Buyukyilmaz GG, Hussain K. Diagnosis and treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia and its implications for paediatric endocrinology. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2017; 2017:9. doi: 10.1186/s13633-017-0048-8. Epub 2017 Aug 29. PMID: 28855921; PMCID: PMC5575922.
 19. Christ E, Antwi K, Fani M, Wild D. Innovative imaging of insulinoma: the end of sampling? *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(4): R79–R92. doi: 10.1530/ERC-19-0476. PMID: 31951592; PMCID: PMC7040495.