



Reacciones de hipersensibilidad a la insulina

Martín Becerril-Ángeles,* Cristina Moctezuma-Trejo,* Francisco Espinosa-Larrañaga**

RESUMEN

Antecedentes: las reacciones de hipersensibilidad a la insulina son poco frecuentes, pero de importancia clínica. Los mecanismos de hipersensibilidad involucrados pueden ser de tipo I, III y IV.

Objetivo: describir la fisiopatología de la hipersensibilidad a la insulina, sus manifestaciones clínicas y su abordaje diagnóstico y terapéutico, que ayuden a identificar los casos de alergia a la insulina e iniciar el tratamiento o, de ser necesario, enviar a los pacientes a los especialistas o a niveles de atención médica adecuados.

Método: estudio retrospectivo efectuado con base en la búsqueda electrónica en PubMed de artículos relacionados con la hipersensibilidad a la insulina; se seleccionaron los de mayor relevancia para esta revisión.

Resultados: se incluyeron 38 artículos de fisiopatología, de mecanismos de daño y referidos a los diferentes tipos de insulina involucrados en las reacciones de hipersensibilidad. También se incluyó información para el diagnóstico de hipersensibilidad a la insulina y algunas opciones de tratamiento para médicos de primer contacto o la referencia de pacientes con médicos especialistas en endocrinología y alergología.

Conclusiones: la hipersensibilidad a la insulina tiene una prevalencia baja y diversas manifestaciones clínicas. Los diferentes tipos de insulina disponibles permiten, en la mayoría de los casos de hipersensibilidad, continuar con el tratamiento de una manera eficaz y flexible.

Palabras clave: insulina, hipersensibilidad, alergia, inmunoterapia, enfermedad del suero, hipersensibilidad tardía.

ABSTRACT

Background: Hypersensitivity reactions to insulin are infrequent, yet of clinical importance. The mechanisms of hypersensitivity involved can be of three types: I, III and IV.

Objective: To describe the pathophysiology of hypersensitivity to insulin, its clinical features and diagnostic and therapeutic approach, that help identify the cases of allergy to insulin and begin a treatment, or if necessary, to refer patients to a specialists or appropriate medical attention.

Methods: An electronic search of papers related to insulin hypersensitivity was performed in PubMed and the articles selected were those considered the most relevant for this review.

Results: Thirty eight papers about pathophysiology, mechanisms of injury and the different types of insulin involved in hypersensitivity reactions were included. Likewise, information for the diagnosis of insulin hypersensitivity and some options of treatment for first contact physicians or the referral of patients to specialists in endocrinology and allergy were included.

Conclusions: Insulin hypersensitivity has a low prevalence and diverse clinical manifestations. The different types of insulin suitable allow the majority of cases of hypersensitivity to continue the treatment in a efficient and flexible manner.

Key words: insulin, hypersensitivity, allergy, immunotherapy, serum sickness, delayed hypersensitivity

* Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.

** División de Innovación Educativa, Coordinación de Educación en Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.

Correspondencia: Dr. Martín Becerril-Ángeles. Alondra 42, colonia El Rosedal, México 04330, DF. Correo electrónico: mbecer5@gmail.com

Declaración de conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses vinculados con este artículo.

Recibido: 20 de octubre de 2011. Aceptado: 4 de diciembre de 2011.

Este artículo debe citarse como: Becerril-Ángeles M, Moctezuma-Trejo CC, Espinosa-Larrañaga F. Reacciones de hipersensibilidad a la insulina. Rev Alerg Mex 2012;59(1):25-30.

La alergia a la insulina es una complicación que se manifiesta en menos de 1% de los pacientes tratados con ésta.¹ El consumo de insulina humana en los últimos años ha disminuido los casos de alergia a la insulina.² La insulina humana es menos inmunogénica que la bovina y la porcina. Las reacciones alérgicas causadas por la insulina se deben a los mecanismos de hipersensibilidad I, III y IV.³ En la actualidad, se dispone de varias opciones de tratamiento para la alergia a la insulina que permiten que la atención médica sea eficaz.⁴

La alergia a la insulina sobreviene después de aplicar varias dosis; tiene diferentes manifestaciones clínicas y está mediada inmunológicamente por varios mecanismos de hipersensibilidad. En el tipo I participa la IgE, que causa reacciones de presentación inmediata. El tipo III está mediado por complejos inmunitarios vinculados con reacciones locales tipo Arthus y enfermedad del suero generalizada. En el tipo IV participan linfocitos que originan reacciones de hipersensibilidad tardía.⁴

Mecanismos de hipersensibilidad y manifestaciones clínicas

La composición proteica de sus dos cadenas, su peso molecular de 5,800 Da y su estructura terciaria, confieren inmunogenicidad a la insulina humana.⁵ La insulina humana es menos inmunogénica que la de origen bovino o porcino, lo que se explica porque la insulina bovina difiere de la humana en tres aminoácidos y de la porcina sólo en uno. Además, la cadena A de la porcina es idéntica a la humana.^{6,7}

Desde que se inició la aplicación de la insulina se han reportado casos de alergia a la insulina de origen animal; sin embargo, a partir del decenio de 1960 se han identificado anticuerpos IgE específicos de insulina. Las insulinas altamente purificadas de finales de la década de 1970 y la introducción posterior de la insulina humana disminuyeron la síntesis de anticuerpos anti insulina y las reacciones adversas locales y sistémicas.⁸

En personas no tratadas con insulina pueden detectarse autoanticuerpos anti insulina aunque con mayor riesgo de diabetes tipo 1 o en pacientes que han tenido enfermedades virales, fueron tratadas con varios medicamentos, o tienen enfermedades autoinmunes o síndromes paraneoplásicos. Algunos factores del huésped, como los

haplotipos HLA-B15, DR4 y DR7 se han relacionado con mayor síntesis de anticuerpos anti insulina.^{9,10}

Reacciones de hipersensibilidad tipo I

Las reacciones alérgicas de tipo I son las más frecuentes. Se manifiestan inmediatamente después de la administración de insulina humana recombinante, por la unión de determinantes antigénicos (ausentes en la insulina endógena humana) o aditivos de la insulina a anticuerpos de clase IgE, lo que ocasiona la liberación de mediadores vasoactivos, sobre todo desde células cebadas y basófilos y se manifiestan con edema y eritema pruriginosos en el sitio de la inyección.^{11,12} Otras veces puede haber prurito palmar y plantar, eritema generalizado, urticaria, angioedema e incluso episodios graves de anafilaxia sistémica. La hipersensibilidad de tipo I puede manifestarse en forma bifásica, con una fase tardía entre 4 y 6 horas después de la reacción inicial. Este mecanismo de alergia suele ocurrir semanas después de iniciado el tratamiento con insulina o cuando se reanuda luego de suspenderlo. Entre los aditivos de la insulina, asociados con las reacciones alérgicas, la protamina tiene un efecto de coadyuvante y el cinc cristalino modifica la estructura de la cadena B. Los casos de alergia a la insulina implican la presencia de IgE específica sola o en combinación con IgG.^{11,12}

Reacciones de hipersensibilidad tipo III

La hipersensibilidad de tipo III a la insulina es excepcional. Aparece como reacción localizada tipo Arthus por efecto de la liberación de mediadores vasoactivos, la fijación del complemento, infiltrado leucocitario y una respuesta inflamatoria por la formación de complejos inmunes. De 4 a 8 horas después de haberse inyectado la insulina localmente aparecen lesiones subdérmicas pequeñas, sensibles, o nódulos eritematosos que duran hasta 48 horas. Las reacciones de enfermedad del suero están mediadas por IgG. Se ha descrito la presentación simultánea de reacciones tipo I y III. No se ha documentado que los complejos inmunitarios de insulina o los anticuerpos anti-insulina tengan participación en el daño vascular o glomerular.¹³ Las lesiones de lipoatrofia que se manifestaban en 20% de los pacientes tratados con insulinas no purificadas, ahora casi en desuso, se relacionaron con el depósito local de complejos inmunitarios.¹⁴

Reacciones de hipersensibilidad tipo IV

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV ocasionadas por la insulina están medidas por linfocitos T y se manifiestan como nódulos entre 8 y 12 horas después de inyectar la insulina y pueden persistir hasta una semana. Estas lesiones, generalmente, aparecen al inicio del tratamiento con insulina. Está reportado el caso de una mujer de 29 años de edad con diabetes tipo 1 que sufrió elevación de las enzimas hepáticas y edema de la vesícula biliar, como manifestaciones de hipersensibilidad tardía, relacionadas con la administración de protamina.^{3,15}

Otros autores han descrito reacciones tardías con un patrón histológico de vasculitis leucocitoclástica.¹⁶

Se conocen reacciones de hipersensibilidad para todos los análogos de la insulina humana, de acción rápida o lenta. En el caso de la insulina inhalada (Exubera) no se han documentado reacciones alérgicas en los ensayos clínicos de las fases 2 y 3.¹⁷

Diagnóstico de alergia a la insulina

El diagnóstico de alergia a la insulina se basa en la historia clínica completa que considere los antecedentes familiares y personales atópicos, el tipo de insulina y su tiempo de aplicación y las manifestaciones clínicas.¹⁸

Es importante verificar si las lesiones resultan de una técnica incorrecta de aplicación de la insulina, la antisepsia con alcohol o reacción alérgica al látex.¹⁸

Por medio de técnicas de laboratorio pueden identificarse anticuerpos de clase IgE e IgG específicos de insulina. Los anticuerpos IgE específicos tienen relevancia clínica cuando son iguales o mayores a la clase 2. La concentración de IgE anti insulina puede ser 10 a 20 veces mayor en pacientes con antecedentes atópicos que en los no alérgicos.^{19,20} Los anticuerpos específicos de insulina de clase IgG4 se han descrito ocasionalmente como causa de reacciones alérgicas, pero su utilidad clínica es reducida.²¹ La coexistencia de anticuerpos anti insulina en pacientes diabéticos que reciben insulina sólo indica sensibilización, y tiene importancia clínica cuando hay manifestaciones locales o sistémicas de hipersensibilidad. Se han observado anticuerpos IgE anti insulina en 28% de los pacientes diabéticos sin síntomas de alergia a la insulina.²²

Las pruebas cutáneas de punción (*prick*) son de gran utilidad para confirmar hipersensibilidad tipo I a la insulina.

En las pruebas debe incluirse la insulina (y sus aditivos) que se aplica al paciente y las preparaciones alternativas de insulina, un testigo positivo (histamina 10 mg/mL) y un testigo negativo (NaCl 0.9%).⁴ Entre los aditivos de la insulina, el sulfato de protamina es la causa más frecuente de reacciones alérgicas. Otros aditivos, como el cinc y el metacresol también se han relacionado con respuestas alérgicas.²³ El látex de los tapones de los viales de insulina también puede ser la causa de reacciones alérgicas y algunos autores sugieren su inclusión en las pruebas cutáneas.²⁴ Los resultados de las pruebas se miden 15 minutos después de la punción y se consideran positivos si hay una roncha mayor de 3 mm que el testigo negativo o si son iguales o mayores al testigo positivo.⁴ Para obtener resultados confiables, el paciente debe evitar antihistamínicos al menos siete días antes de las pruebas cutáneas.

La cuantificación de complejos inmunitarios para el diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad de tipo III sólo se determina en laboratorios especializados o en protocolos de investigación.

Las reacciones por hipersensibilidad de tipo IV pueden valorarse en el consultorio mediante la aplicación de pruebas intradérmicas en el antebrazo con el tipo de insulina que se aplica al paciente.³ La lectura de los resultados es a las 48 y 72 horas. La transformación blastoide o linfocitaria es una técnica de laboratorio para identificar hipersensibilidad tardía, pero su disponibilidad es muy limitada.

Tratamiento de la alergia a la insulina

La forma más sencilla de tratar la alergia a la insulina es cambiar el tratamiento a hipoglucemiantes orales. Sin embargo, en la vida real para los pacientes alérgicos a la insulina es indispensable su uso y la primera línea de tratamiento es cambiar a otro tipo de insulina.⁴ Se recomienda utilizar las preparaciones de insulina con resultados negativos en las pruebas cutáneas. Cuando los aditivos son la causa de las reacciones adversas, deberá prescribirse la preparación de insulina sin ese aditivo. En los casos de reacciones alérgicas locales se ha usado la inyección conjunta de 1 µg de dexametasona por cada unidad de insulina.²⁵ La aplicación de insulina mediante bomba de infusión continua ha permitido su uso regular, al inducir tolerancia en pacientes previamente alérgicos, quizá por las dosis pequeñas liberadas de insulina.^{26,27}

Las alternativas de tratamiento incluyen a los análogos de insulina lispro, aspart y glargina, que por su disociación inmediata a monómeros parecen menos antigénicos y sin un riesgo mayor de reacciones alérgicas, aunque también se conocen casos de alergia. Los análogos de insulina de acción larga, glargina y detemir, han sido útiles en el tratamiento de alergia a la insulina, quizá por la disolución lenta y constante de los precipitados subcutáneos de insulina, semejante al efecto de la infusión continua subcutánea, aunque hay reportes de casos de alergia.^{4,28}

Para el tratamiento de las reacciones sistémicas causadas por insulina se han indicado esteroides sistémicos e inmunosupresores; sin embargo, su utilidad está limitada por las reacciones adversas con el uso prolongado y porque no modifican el estado de hipersensibilidad. Estos medicamentos son de mayor beneficio en el tratamiento de la resistencia inmuno-lógica a la insulina.^{29,30}

En una paciente de 59 años de edad, con diabetes tipo 1 y alergia grave a la insulina, con fracaso previo a la desensibilización con insulina y al tratamiento con inmunosupresores se aplicó con éxito la combinación secuencial de rituximab y omalizumab.³¹

Se ha recurrido a la plasmaféresis como un recurso temporal para eliminar complejos inmunitarios en la alergia tipo III a la insulina y en los episodios de enfermedad del suero.^{32,33}

Hay dos casos con buena respuesta al trasplante de páncreas por alergia sistémica a la insulina. Ambos pacientes cursaban con diabetes tipo 1, sin respuesta a otro tipo de insulina, inmunoterapia ni a esteroides sistémicos e inmunosupresores.^{34,35}

Inmunoterapia específica con insulina

La inmunoterapia específica ha demostrado su eficacia en pacientes alérgicos a la insulina. Este procedimiento induce la disminución de IgE sérica y favorece la síntesis de anticuerpos IgG específicos, que no se asocian con resistencia a la insulina. La inmunoterapia es un recurso cuando las alternativas de tratamiento han fallado y persisten las reacciones alérgicas. Se recomienda que los pacientes que reciben inmunoterapia con insulina se apeguen al tratamiento porque la tolerancia inducida

se pierde al suspender las inyecciones de insulina. La inmunoterapia con insulina es eficaz para la hipersensibilidad de tipo I, pero no para los tipos III y IV.^{36,37} Debido al riesgo de reacciones anafilácticas durante el procedimiento, la inmunoterapia debe aplicarse en pacientes hospitalizados y disponer de los recursos de atención médica adecuados.⁴

En pacientes con síntomas graves de alergia, la dosis inicial recomendada es de 0.00001 unidades de insulina, con incremento de diez veces en las dosis subsecuentes hasta llegar a una unidad, después 2, 4, 8, 12, 16 y 20 unidades. En caso de haber una reacción local se repite la última dosis hasta que cese esa reacción y se continúa con las dosis subsecuentes. Si aparece una reacción sistémica, se aplica la mitad de la última dosis y se continúa con el esquema. Durante la inmunoterapia debe haber un control de la glucemia con dieta e hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes tipo 2. En los casos con diabetes tipo 1 es necesario aplicar análogos de insulina con bomba de infusión, diferentes a la insulina de la inmunoterapia, tomando en cuenta que el procedimiento puede durar hasta dos días. Cuando se alcanzan las dosis altas de insulina es conveniente administrar una solución de glucosa al 10% para controlar la hipoglucemia.⁴

La infusión de insulina por vía intravenosa ha sido un recurso eficaz en los pacientes con alergia grave a la insulina que no responden a la inmunoterapia específica, la inyección subcutánea continua con insulina lispro o los antialérgicos orales.³⁸ Se puede aplicar una preparación de 100 U de insulina en 500 mL, con una bomba de infusión portátil, a una velocidad de 5-10 mL/h, que debe ajustarse según las concentraciones de glucosa.⁴

CONCLUSIONES

La alergia a la insulina es un problema poco frecuente en la práctica médica, pero cuando se presenta puede ser grave. Cualquier tipo de insulina puede ocasionar reacciones alérgicas. Se dispone de varias opciones eficaces de tratamiento para continuar con el uso regular de insulina. Se recomienda la atención conjunta de los pacientes alérgicos a la insulina entre los médicos tratantes, endocrinólogos y alergólogos.

REFERENCIAS

- Federlin K, Kelcorsky H, Maser E. Clinical aspects of immunity to insulin. In: Keck K, Erb P, eds. Basic and clinical aspects of immunity to insulin. Berlin: Walter de Gruyter, 1981;275-284.
- Fernandez L, Duque S, Montalban C, Bartolomé B. Allergy to human insulin. *Allergy* 2003;58:1317.
- deShazo RD, Boehm TM, Kumar D, Galloway JA, Dvorak HF. Dermal hypersensitivity reactions to insulin: correlations of three patterns to their histopathology. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:229-237.
- Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy* 2008;63:148-155.
- Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1996;1487-1517.
- Scherntaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. *Diabetes Care* 1993;16(Suppl. 3):155-165.
- Cutfield JF, Cutfield SM, Carne A, Emdin SO, Falkmer S. The isolation, purification and amino-acid sequence of insulin from the teleost fish *Cottus scorpius* (daddy sculpin). *Eur J Biochem* 1986;158:117-123.
- Patterson R, Lucena G, Metz R, Roberts M. Reaginic antibody against insulin: demonstration of antigenic distinction between native and extracted insulin. *J Immunol* 1969;103:1061-1071.
- Kahn CR, Mann D, Rosenthal AS, Galloway JA, Johnson AH, Mendell N. The immune response to insulin in man: interaction of HLA alloantigens and the development of the immune response. *Diabetes* 1982;31:716-723.
- Fineberg SE, Kawabata TT, Finco-Kent D, Fountaine RJ, Finch GL, Krasner AS. Immunological responses to exogenous insulin. *Endocrine Rev* 2007;28:625-652.
- deSchazo RD, Mather P, Grant W, Carrington D, Frentz JM, Lueg M, Lauritano AA, Falholt K. Evaluation of patients with local reactions to insulin with skin tests and in vivo technics. *Diabetes Care* 1987;10:330-336.
- Scherntaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. *Diabetes care* 1993;16(suppl.3):155-165.
- Charles MA, Ong K, Slater L, Golden M, Arquilla ER. Immunologic implications of insulin delivery and the role of immune complexes in diabetic sequelae. *Diabetes care* 1982;5 (Suppl. 1):88-92.
- Reeves WG, Allen BR, Tattersall RB. Insulin-induced lipodystrophy: evidence for an immune pathogenesis. *Br Med J* 1980;280:1500-1503.
- Kawasaki F, Kamei S, Tatsumi F, Hamamoto Shimosa M, Tawaramoto K, et al. Gallbladder edema in type 1 diabetic patient due to delayed-type insulin allergy. *Inter Med* 2009;48:1545-1549.
- Mandrup-Poulsen T, Molvig J, Pildal J, Rasmussen AK, et al. Leukocytoclastic vasculitis induced by subcutaneous injection of human insulin in a patient with type 1 diabetes and essential thrombocytopenia. *Diabetes Care* 2002;25:242-243.
- Fineberg SE, Kawabata T, Finco-Kent D, Liu C, Krasner A. Antibody response to inhaled insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes: an analysis of initial phase II and III inhaled insulin (Exubera) trials and a two year extension trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3287-3294.
- Akinci B, Yener S, Bayraktar F, Yesil S. Allergic reactions to human insulin: a review of current knowledge and treatment options. *Endocr* 2010;37:33-39.
- Patterson R, Mellies CJ, Roberts M. Immunologic reactions against insulin. II IgE anti-insulin, insulin allergy and combined IgE and IgG immunologic insulin resistance. *J Immunol* 1973;110:1135-1145.
- Heding LG, Falholt K, Kristensen JS. IgE specific for insulin: formation and clinical significance. In: Andreani D, Di Mario U, Federlin KF, Heding LG, eds. Immunology in diabetes. London: Kimpton 1984;235-244.
- Madero MF, Sastre J, Carnes J, Quirce S, Herrera-Pombo JL. IgG(4)-mediated allergic reaction to glargine insulin. *Allergy* 2006;61:1022-1023.
- Velcovsky HG, Federlin KF. Insulin-specific IgG and IgE antibody response in type I diabetic subjects exclusively treated with human insulin (recombinant DNA). *Diabetes care* 1982;5(Suppl. 2):126-128.
- Bodtger U, Wittrop M. A rational clinical approach to suspected insulin allergy: status after five years and 22 cases. *Diabetic Med* 2005;22:102-106.
- Roest MA, Shaw S, Orton DI. Insulin-injection-site reactions associated with type I latex allergy. *N Eng J Med* 2003;348:265-266.
- Loeb JA, Herold KC, Barton KP, Robinson LE, Jaspan JB. Systematic approach to diagnosis and management to biphasic insulin allergy with local anti-inflammatory agents. *Diabetes Care* 1989;12:421-423.
- Moyes V, Driver R, Croom A, Mirakian R, Chowdhury TA. Insulin allergy in a patient with type 2 diabetes successfully treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2006;23:204-206.
- Radermecker RP, Scheen AJ. Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:348-355.
- Durand-Gonzalez KN, Guillausseau N, Pecquet C, Gayno JP. Glargine insulin is not alternative in insulin allergy. *Diabetes care* 2003;26:2216.
- Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:661-667.
- Page KA, Dejardin S, Kahn CR, Kulkarni RN, Herold KC, Inzucchi SE. A patient with type B insulin resistance syndrome, responsive to immune therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:835-840.
- Yong PFK, Malik R, Arik S, Peakman M, Amiel S, Ibrahim MAA. Rituximab and omalizumab in severe, refractory insulin allergy. *N Engl J Med* 2009;360:1045-1047.
- McLeod BC. Therapeutic apheresis: use of human serum albumin, fresh frozen plasma and cryosupernatant plasma in therapeutic plasma exchange. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:157-167.

33. Bayraktar F, Akinci B, Demirkan F, Yener S, Yesil S, et al. Serum sickness-like reactions associated with type III insulin allergy responding to plasmapheresis. *Diabet Med* 2009;26:659-660.
34. Oh HK, Provenzano R, Hendrix J, el-Nachef MW. Insulin allergy resolution following pancreas transplantation alone. *Clin Transplant* 1998;12:593-595.
35. Malaise J, Leonet J, Goffin E, Lefebvre C, Tennstedt D, et al. Pancreas transplantation for treatment of generalized allergy to human insulin in type 1 diabetes. *Transplant Proc* 2005;37:2839.
36. Yokoyama H, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Kitagawa Y, Nizhizawa Y. Insulin allergy: desensitization with crystalline zinc-insulin and steroid tapering. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:161-166.
37. Matheu V, Perez E, Hernandez M, Diaz E, Darias R, Gonzalez A, Garcia JC, Sanchez I, Feliciano L, Caballero A, de La Torre F. Insulin allergy and resistance successfully treated by desensitization with aspart insulin. *Clin Mol Allergy* 2005;3:16.
38. Asai M, Yoshida M, Miura Y. Immunologic tolerance to intravenously injected insulin. *N Engl J Med* 2006;354:307-309.