Местная аллергическая реакция на человеческий инсулин

А.Н. Подгребельный, В.А. Горелышева, О.М. Смирнова

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

До появления человеческих рекомбинантных инсулинов при использовании бычьих и свиных инсулинов врачи часто сталкивались с различными осложнениями инсулинотерапии, обусловленными как наличием различных примесей в растворах инсулина, так и самой чужеродной нечеловеческой молекулой инсулина.

С появлением генноинженерных инсулинов осложнения, связанные с их использованием, развиваются все реже. И тем более невероятным кажется появление такого осложнения как аллергия к инсулину. Частота его развития колеблется от 5 до 10%; и отмечается дальнейшее его уменьшение за счет перехода на высокоочищенные ДНК-рекомбинантные человеческие инсулины [3, 6]. По данным разных авторов, аллергия обычно возникает не на белковую молекулу инсулина, а связана с низким качеством очистки препарата или с консервантами, используемыми для стабилизации раствора [2]. Местные аллергические реакции могут возникать в результате неправильного введения инсулина: внутрикожно или поверхностно подкожно, чрезмерной травматизации кожи при инъекции, введения сильно охлажденного препарата, неправильного выбора места для инъекции [1]. Однако возникновение местных и системных аллергических реакций на высокоочищенные человеческие инсулины указывает, что аллергеном является сам инсулин и/или его полимеры [3, 7, 8, 9].

Мы наболюдали случай местной аллергической реакции практически на все виды человеческих инсулинов.

К., 53 лет, поступила в отделение «Дебюта сахарного диабета» ЭНЦ РАМН с диагнозом: сахарный диабет типа 2, тяжелое течение, стадия декомпенсации; аллергическая реакция на все виды инсулинов; мелкоузловая аденома левого надпочечника, симпатикоадреналовые кризы; микроаденома гипофиза.

Жалобы при поступлении на сильную жажду, снижение веса на 10 кг за последние 3 мес, постоянные боли в ногах с усилением их интенсивности ночью, снижение чувствительности в ногах, судороги; периодическое повышение АД до 180/100 мм рт.ст., сопровождающееся сильной дрожью, гипотермией, общей слабостью.

Считает себя больной с 1983 г. (34 лет), когда при диспансерном осмотре обнаружен сахар в моче. Назначена диетотерапия, затем букарбан. На фоне терапии отмечались симптомы гипогликемии, несмотря на снижение доз препарата. В 1987 г. переведена на диабетон. В 1998 г. вновь стали беспокоить постоянная жажда, полиурия, гипергликемия (13,9-17,9-22,9 ммоль/л). Назначен манинил в дозе 15 мг/сут; гликемия на уровне 10 ммоль/л.

В 2001 г. состояние больной резко ухудшилось, потеряла в весе около 10 кг за полгода. Постоянная жажда, полиурия. Отмечено повышение гликемии до 25-30 ммоль/л. Больная переведена на инсулинотерапию. В течение месяца инсулинотерапии (Актрапид, Монотард) отмечалась компенсация углеводного обмена. Через месяц стала отмечать после каждой инъекции инсулина появление волдырей, с массивной гиперемией вокруг и сильным зудом. Эти явления проходили в течение 1-2 сут без лечения. Инсулины были заменены на другие человеческие инсулины – аллергические явления возникали через 3 нед, затем с первой инъекцией. Проведены пробы на чувствительность к Хумалогу, Хумулину Р и Н, Хумулину Н3, Актрапиду, Протофану, Монотарду, Микстарду М 3, Инсуман Базал – все были положительными.

На момент поступления больная принимала манинил по 15 мг/сут.

Оба родителя больной страдали сахарным диабетом и умерли от гангрены нижних конечностей, отец в 59 лет, мать – в 64 года. Дети и внуки больной сахарным диабетом не страдают.

Аллергических реакций на продукты питания и лекарственные средства нет.

При поступлении. Вес 51,5 кг, рост 163 см, ИМТ 19,4. Состояние удовлетворительное. Телосложение астенического типа. Кожные покровы бледные, чистые, сухие, тургор снижен. Тоны сердца приглушены, ритмичны,. АД 115/80 мм рт. ст., ЧСС – 70 в 1 мин. Пульсация магистральных сосудов на конечностях сохранена. Дыхание жесткое, проводится во все отделы легких, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень при пальпации мягкая, безболезненная; размеры (по Курлову): 8×8×6 см. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений, отеков нет. Щитовидная железа визуально не увеличена, безболезненна при пальпации, клинически – эутиреоз. Гликемия 26,7 ммоль/л, ацетона в моче нет.

HbA1c на момент поступления составил 12,2%

Анализ мочи на суточную микроальбуминурию: 1,54 г/сут. (норма до 30 г/сут).

Общий анализ крови: Hb 133 г/л; эритроциты 4,63; СОЭ 8; тромбоциты 209,0; лейкоциты 4,4; нейтрофилы сегменто-ядерные 48,3; эозинофилы 7,9; базофилы 1,6; лимфоциты 35,9; моноциты 6,2; гематокрит 40,1%.

Уровень общего холестерина 3,29 ммоль/л, креатинина 117 ед., калия 4,6 ммоль/л, мочевины 6,6 ммоль/л, АЛТ 80 ед., АСТ 76 ед., ГГТ – 56, фосфаты – 1,33, Са ионизир. 1,21. Уровень HbA1c – 12,2% (норма до 6,4%).

HBsAg – отрицательный; **anti-HCV** – положительный (2386,3%); **Siphilis RPR-Test** – отрицательный.

Гормональное иследование крови: альдостерон (покой) – 246 пмоль/л (97-830); альдостерон (нагрузка) – 220 пмоль/л (97-830); кортизол 412 нмоль/л (150-650); пролактин 165 мЕд/л (66-721); ТТГ 3,6 мЕд/л (0,25-3,5)

Гормональное иследование мочи: ВМК 0,12 мг/сут (0-7); норадреналин 6 мкг/сут (10-60); адреналин 1,5 мкг/сут (2-20)

HLA типирование: маркеры СД 1 типа не выявлены.

Иммунологические показатели: a/GAD (U/l) – 0,9; a/ICA – нет; a/IAA (U/l) – 25,1.

Показатель	Норма, %	Пациент	Норма,кл/мкл	Пациент
CD 3-Т клетки	72±7	↑88	1000-1800	1760
CD 4-Т хелперы, индукторы	39±5	↑↑60	600-1100	↑1200
CD 8-Т киллеры, супресоры	23±5	24	400-800	480
CD 16-NK клетки	12±6	10	200-400	200
CD 20-В клетки	9±6	13	260	260

Общий IgE – 47,11 МЕ/мл (0,00-130,00)

Денситометрия: данных за остеопороз нет.

МРТ: признаки дисциркуляторной энцефалопатии. Патологии гипоталамо-гипофизарной области не выявлено; ротация зуба аксиса; правый надпочечник не увеличен, с несколько нечеткими контурами, структура гомогенна; левый надпочечник не увеличен, в теле имеется узел до 9 мм в диаметре.

Консультация окулиста: «диабетическая ретинопатия II ст; состояние после ЛФК сетчатки; заднекамерная катаракта OU».

Консультация инфекциониста: «носительство вирусного гепатита С».

Консультация в отделении «Диабетическая стопа»: дистальная диабетическая нейропатия, болевая форма.

Консультация аллерголога: «учитывая данные течения заболевания, возможно формирование истинной аллергической реакции к инсулинам. Для исключения неспецифических реакций необходима дифференциальная диагностика гепатита С и опухоли надпочечника».

Консультация нейроэндокринолога: «гормонально неактивная узелковая гиперплазия левого надпочечника».

В течение первых 18 ч. проводилось наблюдение. На фоне приема манинила 15 мг/сут был получен следующий гликемический профиль:

9:00	13:00	17:00	22:00
26,7	17,9	26,6	30,0

На следующий день выполнены внутрикожные пробы на Хумулин Р, Инсуман Р и Инсуман Б. В область медиальной поверхности предплечий одной руки вводился внутрикожно раствор исследуемого инсулина в объеме 0,02 мл в III разведении (0,004 ед/мл). На другой руке также внутрикожно вводили 0,02 мл физиологического раствора. Больная не знала, в какую руку вводился инсулин, а в какую физиологический раствор, дабы исключить ложноположительную реакцию. Оценка кожной реакции проводилась через 60 мин по следующим критериям [12].

Размеры папулы (мм в диаметре)	Гиперемия (мм в диаметре)	Оценка
0	3	Отрицательная
4	10	Сомнительная
5-8	11-19	Слабо положительная
9-14	20-39	Положительная
более 15	более 40	Резко положительная

Получены следующие результаты: Химулин Р – положительная, Инсуман Р – слабо положительная, Инсуман Б – положительная. При всех пробах реакции на инъекции физиологического раствора были отрицательными.

На основании полученных реакций, а также сведений об аллергических реакциях на другие виды человеческих инсулинов было решено проводить десенсибилизирующую терапию к инсулину Инсуман Р.

Проведена десенсибилизирующая терапия по ускоренной схеме. Определены последовательные этапы введения инсулина. Каждому этапу соответствовали определенная концентрация раствора вводимого инсулина, объем и доза.

Этап	Концентрация, ед/мл	Объем, мл	Доза инсулина, ед
1	0,004	0,02	0,00008
2	0,004	0,04	0,00016
3	0,004	0,08	0,00032
4	0,04	0,02	0,0008
5	0,04	0,04	0,0016
6	0,04	0,08	0,0032
7	0,4	0,02	0,008
8	0,4	0,04	0,016
9	0,4	0,08	0,032
10	4	0,02	0,08
11	4	0,04	0,16
12	4	0,08	0,32
13	50	0,02	1

Инъекции производились внутрикожно (кроме 13-го этапа, на котором инъекции производились подкожно в обычные места инъекций инсулина) в предплечья обеих рук; местные реакции оценивались (по приведенным выше критериям) каждые 30 мин. вначале, а затем через каждые 60 мин. При отрицательной реакции переходили на следующий этап схемы, при положительной реакции возвращались на предыдущий этап, повторяли его 2 раза, и снова переходили на следующий этап схемы. При достижении последнего этапа проводили инсулинотерапию в такой же концентрации на протяжении суток, а при отсутствии каких-либо аллергических реакций далее переходили на обычную концентрацию инсулина. Терапия проводилась на фоне инъекций супрастина по 1 мл 3 раза в день. Десенсибилизация проводилась непрерывно на протяжении 22 ч и ее результаты представлены ниже.

Время	Реакция	Проведенный этап
11:15	до начала	р-р супрастина 1 мл в/м
11:20	начало	1
11:50	Отрицательная	2
12:20	Отрицательная	3
12:50	Отрицательная	4
13:30	Отрицательная	5
14:00	Отрицательная	6
14:30	Отрицательная	7
15:00	Отрицательная	8
15:30	Отрицательная	9
16:00	Отрицательная	10
16:30	**Положительная**	р-р супрастина 1 мл в/м
17:00	Отрицательная	9
17:30	Отрицательная	10
18:00	**Сомнительная**	11
18:30	**Сомнительная**	11
19:00	**Сомнительная**	11

Время	Реакция	Проведенный этап
19:30	**Слабо положительная**	10
20:00	**Слабо положительная**	10
20:30	**Слабо положительная**	9
21:00	Отрицательная	9
21:30	Отрицательная	10
22:00	**Сомнительная**	р-р супрастина 1 мл в/м
22:30	Отрицательная	11
23:00	**Сомнительная**	-
23:30	Отрицательная	12
0:00	**Сомнительная**	-
0:30	Отрицательная	13
1:00	**Сомнительная**	-
1:30	Отрицательная	13
2:00	**Сомнительная**	-
2:30	**Сомнительная**	13
3:00	**Сомнительная**	-
3:30	**Слабо положительная**	12
4:00	Отрицательная	12
4:30	**Сомнительная**	-
5:00	Отрицательная	13
5:30	**Сомнительная**	-
6:00	Отрицательная	13
6:30	**Сомнительная**	-
7:00	**Сомнительная**	13
7:30	**Сомнительная**	-
8:00	**Сомнительная**	р-р супрастина 1 мл в/м
9:00	Отрицательная	-

Через 24 ч от начала десенсибилизирующей терапии больная получала инсулин в разведении 1:1 по 1 ед каждые 2 ч. Инъекции делались подкожно, в область живота. Каких-либо аллергических реакций в местах инъекций не наблюдалось. Больная была переведена на оральное введение антигистаминных средств (Телфаст 180 мг 1 раз/сут.), Урсофальк 280 мг 2 раза в сут. (по рекомендации инфекциониста) и, учитывая сильные боли в ногах, особенно вечером и ночью – Финлепсин 200 мг по 1/2 таб. утром и на ночь.

На 3-й день терапии инсулин вводили в том же разведении по 2 ед 5 раз в сутки. На месте инъекций отмечалась сомнительная, слабо положительная реакция, проходящая через 1 ч после инъекций; зуда не было.

На 4-е сутки в области инъекций (новых и прежних) появился зуд, гиперемии не было. Были изменены места инъекций - инсулин стали вводить в плечо и бедро – с чередованием места при каждой инъекции. На месте новых инъекций отмечались сомнительная, слабо положительная реакция и зуд, которые проходили через 1 ч после инъекций. На бедрах, в местах инъекций, через некоторое время после инъекций стали образовываться участки «липодистрофий» по типу плюс-ткани, без гиперемии и зуда. Инъекции стали делать только в плечи.

Отмечали следующие колебания гликемии:

День	10.11	12.11	13.11	14.11	17.11	18.11
7 ч	26,7	9,6	3,6	8,3	11,8	21,8
13 ч	17,9	9,5	12,0	15,5	18,4	20,8
17 ч	26,6	15,1	13,4	17,8	21,3	18,6
22 ч	30,0	15,4	16,5	17,5	23,2	23,6

Через 6 дней от начала терапии в местах инъекций отмечались сомнительная, слабо положительная реакция и зуд, которые проходили через 1-2 ч после инъекций. На животе, в местах первых инъекций, на фоне интактной кожи имелся незначительный зуд. На бедрах сохранялись участки «липодистрофий», без гиперемии и зуда, которые стали менее выраженными. Подобные явления стали появляться и в местах инъекций на плечах. Гликемия была в прежних значениях, хотя больная получала инсулин по 10 ед/сут. и ранее на такой дозе мы наблюдали положительный эффект.

Проведена кожная проба на новый инсулин короткого действия НовоРапид (инсулин Аспарт) (НовоНордиск) – отрицательная.

Учитывая аллергические реакции на введение раствора Инсуман Р, не стабилизированную гликемию, а также отрицательную реакцию на НовоРапид, было решено перевести больную на инсулинотерапию НовоРапидом, без предварительной гипосенсибилизации. Терапию начали с неразбавленного инсулина (100 ед/мл) по прежней схеме – по 2 ед 5 раз в день (перед каждым приемом пищи, перед сном и в 3:00 ночи). В местах инъекций НовоРапида никаких признаков аллергических реакций не было. Это позволило на следующий день увеличить дозу вводимого инсулина: на основные приемы пищи – по 4 ед утром (в 6:00) и перед сном – по 2 ед (суточная доза – 16 ед). С каждым днем дозировка инсулина увеличивалась и последняя схема инсулинотерапии была следующая:6:00 НовоРапид 2-4 ед.; 9:00 и 14:00 НовоРапид 6-8 ед.; 18:00 НовоРапид 4-6 ед.; 23:00 НовоРапид 2-4 ед.

Гликемия.

День	19.11	20.11	21.11	22.11	23.11	24.11
7 ч	9,8	11,4	12,5	13,5	13,6	10,9
13 ч	12,3	10,4	12,5	13,5	6,7	10,9
17 ч	18,7	14,4	20,1	10,3	9,0	7,6
22 ч	14,4	10,8	11,8	2,3	9,5	11,2

Терапия Телфастом заменена на Кетотифен по 1 мг утром и вечером.

За все время введения больной НовоРапида каких-либо аллергический реакций отмечено не было.

Были проведены соответствующие исследования для дифференциальной диагностики опухолей надпочечников и гипофиза. При МРТ-иследовании патологии гипоталамо-гипофизарной области не выявлено. В теле левого надпочечника имеется узел до 9 мм в диаметре. Учитывая нормальные показатели гормонов (альдостерон в покое и при нагрузке, кортизол, пролактин) крови и мочи (ВМК, норадреналин и адреналин), нормальное давление в течение всего периода наблюдения в отсутствие гипотензивной терапии, было сделано заключение: гормонально неактивная узелковая гиперплазия левого надпочечника.

Больная выписана с диагнозом: сахарный диабет типа 2 на инсулине, тяжелая форма, стадия субкомпенсации; диабетическая микроангиопатия, дибетическая ретинопатия II, заднекамерная катаракта; дистальная диабетическая нейропатия (болевая форма); аллергия на все виды инсулина; гормонально неактивная узелковая гиперплазия левого надпочечника.

Учитывая данные анамнеза – начало заболевания в возрасте 34 лет, длительный период относительно удовлетворительной коррекции углеводного обмена

таблетированными сахаропонижающими препаратами (с частыми гипогликемиями), период полной отмены препаратов; данные наследственности – мать и отец больной страдали СД типа 2; данные HLA-типирования – отсутствие генетических маркеров СД 1 типа; данные иммунологического исследования – отрицательные антитела к GAD и ICA, больной был поставлен диагноз сахарного диабета типа 2.

Тактика ведения больных с аллергией на инсулин представляет серьезную проблему. Сам факт перевода больных СД типа 2 на инсулинотерапию в случае вторичной резистентности к пероральным препаратам часто исключает возврат на таблетированную сахаропонижающую терапию. Заместительная инсулинотерапия для них необходима по жизненным показаниям.

Когда ранее более широко применялись бычий и свиные инсулины, выходом был перевод больных на генноинженерные человеческие инсулины. В нашем случае аллергия возникла изначально на введение человеческих инсулинов и возможность замены таких инсулинов очень ограничена. Неоднократно обсуждался вопрос о том, что перевод больных на аналоги человеческого инсулина (в частности на Хумалог – инсулин ЛизПро) снижает вероятность возникновения аллергических реакций [4, 5, 8]. У нашей больной выявлена положительная реакция на Хумалог. Другим аналогом, появившимся в настоящее время, является НовоРапид (инсулин Аспарт), на который мы были вынуждены перевести пациентку.

Одним из возможных методов терапии является проведение десенсибилизации к инсулину [3, 6]. Десенсибилизация к инсулину заключается в его разведении и введении внутрикожно/подкожно с постепенно возрастающей дозой, при условии отсутствия аллергических реакций на инсулин в полной дозе. Существуют различные схемы десенсибилизации и методы ее проведения. Они отличаются по концентрации начального и последующих растворов, а также темпами десенсибилизации, местом и механизмом введения инсулина. Можно применять классический метод внутрикожного введения шприцем (какой мы и применяли в нашем случае), в то же время некоторые авторы сообщают об эффективности длительного введения неразбавленного инсулина подкожно с помощью инсулиновых помп [5, 11, 13]. При проведении десенсибилизирующей терапии нами был достигнут определенный эффект, заключающийся в минимализации аллергических проявлений на введение инсулина и снижении гликемии, но, учитывая аллергические реакции на введение раствора Инсуман Р, возврат гликемии к прежнему уровню и отрицательную реакцию на НовоРапид, было решено перевести больную на инсулинотерапию НовоРапидом.

Другим и более «грубым» методом терапии является введение инсулина с микродозами (менее 1 мг) гидрокортизона, которые смешивают в шприце [1, 6]. Этот метод можно назвать «методом отчаянья», так как гидрокортизон, хотя и снижает выраженность аллергических реакций, в то же время повышает инсулинорезистентность периферических тканей и вызывает гипергликемию, что приводит к увеличению потребности в инсулине. Этот метод создает определенные трудности для инсулинотерапии в амбулаторных условиях.

Было высказано мнение, что возможно гипокортицизм, вызванный опухолью надпочечника, мог вызвать нестабильность подкожной клетчатки и тем самым способствовать возникновению неспецифических местных аллергических реакций на введение инсулина, в связи с чем системное назначение глюкокортикоидов носило бы заместительный характер и позволило бы нивелировать аллергические реакции. Но в процессе исследования выявлен нормальный уровень кортизола, а образование в левом надпочечнике было расценено как гормонально неактивная узелковая гиперплазия. Сходным с глюкокортикоидами действием по стабилизации мембран тучных клеток обладает и Кетотифен, поэтому его назначение целесообразно для снижения местных неспецифических аллергических реакций, вызванных дегрануляцией этих клеток и выбросом БАВ (биологически активных веществ).

Учитывая вирусоносительство гепатита С – высокий титр anti-HCV и отсутствие клинической картины гепатита – возможно образование перекрестно-реагирующих антител, взаимодействующих в том числе и с молекулами инсулина, что вызывает неспецифические аллергические реакции в местах инъекций инсулина. Таким больным целесообразен длительный прием гепатотропных препаратов, таких как Урсофальк, Гептрал, Эссенциале. У больной обнаружены антитела к инсулину (IAA – + (25,1)), но, учитывая нормальное значение IgE, нельзя точно сказать, что эти антитела образовались только на сам инсулин или они перекрестно-реагирующие, так же как нельзя с полной уверенностью утверждать, что аллергическая реакция на введение инсулина вызвана именно ими.

Мы предполагаем, что у данной больной возникла специфическая аллергическая реакция именно на молекулу инсулина, а не на какие-то консерванты и примеси. На это указывают: период сенсибилизации в течение месяца от начала инсулинотерапии; положительные кожные пробы практически на все виды человеческих инсулинов, от разных фирм-изготовителей [9]; положительный, хотя и кратковременный, эффект от десенсибилизирующей терапии.

С чем же тогда может быть связано отсутствие аллергических реакций при использовании НовоРа-

пида? Существует несколько возможных мнений на этот счет.

В НовоРапиде пирролидин-α-карбоновая кислота заменена на аспарагиновую кислоту в положении В28, поэтому инсулин аспарт существует как экзамер, что позволяет ему быстро диссоциировать в мономеры и димеры после подкожной инъекции и соответственно быстро всасываться. Это делает его менее иммуногенным по сравнению с другими человеческими рекомбинантными инсулинами [10].

Область В26-В30 в молекуле инсулина не является особенно критической для связывания с инсулиновым рецептором. Поэтому она стала основным местом для структурных модификаций, нацеленных на изменение фармакокинетического профиля молекулы инсулина. У трансгенных мышей при введении НовоРапида антитела против инсулина не выявлялись по сравнению с другими аналогами. Это свидетельствует о сниженной антигенности инсулина Аспарт. Не опубликовано ни одного случая аллергических реакций при введении НовоРапида.

Предполагается, что позиция В28 может быть общим иммуногенным эпитопом в аллергии к инсулину. Поэтому модификация инсулина в позиции В28 позволяет увеличивать скорость всасывания из места инъекций и супрессию аллергии к инсулину [7].

В нашем случае НовоРапид (инсулин Аспарт) оказался единственно эффективным и позволил добиться снижения гликемии без аллергических реакций, несмотря на наличие аллергических реакций на другие человеческие рекомбинантные инсулины.

Литература

1. Балаболкин М. И. Диабетология – М.: Медицина, 2000. – с. 526-528
2. Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию. Руководство для врачей. – М.: Издательство Берег, 1998. – с. 75-76
3. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Лолора Г. младшего, Фишера Т. и Адельмана Д. – Пер. с англ. – М.: Практика, 2000. – с. 388-392
4. Abraham MR, Al-sharafi BA, Saaverdra GA, Khardori R. // Diabetes care – 1999 – Vol. 22(11) – P. 1916-1917
5. Eapen SS, Connor EL, Gern JE. // Ann Allergy Asthma Immunol – 2000 – Vol. 85(5) – P. 395-397
6. Galloway J, deShazo R. Complication of insulin treatment // New York, 1997 – P. 505-508
7. Hisafumi Y, Masao N, Hiroaki M, Kazuhiro F, Reiko K, Katsumi Y, Hiroo U, Koichi Y. // Diabetes Care – 2001 – Vol. 24(11) – P. 2008-2009
8. Kobayashi T. // Nippon Rinsho – 2001 – Vol. 59(11) – P. 2165-2172
9. Lee AY, Chey WY, Choi J, Jeon JS. // Acta Derm Venereol – 2002 – Vol. 82(2) – P. 114-117
10. Lorena A, Maurizio L, Alberto T. // Diabetes care – 2001 – Vol. 24(11) – P. 2000
11. Nagai T, Nagai Y, Tomizawa T, Mori M. // Intern Med – 1997 – Vol. 36(8) – P. 575-578
12. Nakagawa S, Saito N, Nakayama H, Sasaki T, Watanabe T, Aoki S. // Diabetologia – 1978 – Vol. 14(1) – P. 33-38
13. Pratt EJ, Miles P, Kerr D. // Diabet Med. – 2001 – Vol. 18(6) – P. 515-516