

A szerzők dolgozatukkal Fehér János professzorra emlékeznek,  
halálának 10. évfordulóján

# Inzulin-túlérzékenységi reakció vagy valami más?

*Tanulságok egy eset kapcsán*

Nagy Eszter dr.<sup>1, 6</sup> ■ Komlósi Zsolt István dr.<sup>1, 2</sup> ■ Márton Dalma Fanni dr.<sup>3</sup>  
Halász Adrienn dr.<sup>4</sup> ■ Gergely Péter dr.<sup>1</sup> ■ Somogyi Anikó dr.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

<sup>4</sup>Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

<sup>5</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

<sup>6</sup>Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

Napjainkban az inzulin-túlérzékenységi reakciók az inzulininterápiát ritka mellékhatásának számítanak. Az inzulinallergiának vélt esetek kétharmadában a tünetek kiváltásáért azonban nem az inzulin a felelős. A szerzők egy inzulinnal kezelt, 64 éves nőbeteg esetét mutatják be, akinél az inzulininterápiát alatt jelentkező allergiás tünetek hátterét lymphocytatranszformációs teszt (LTT) segítségével próbálták tisztázni. Vizsgálataik az inzulinallergiát szembeni túlérzékenységet nem támasztották alá, ugyanakkor a protaminra pozitív LTT halallergia gyanúját vetette fel. A kiegészítő immunserológiai vizsgálatok a diabéteszrel társult, de korábban nem ismert pajzsmirigybetegségre is felhívták a figyelmet. Tudomásunk szerint ez az első olyan esetismertetés Magyarországon, amely a feltételezett inzulin-túlérzékenységi reakció valódi okát LTT segítségével próbálta tisztázni.

Orv Hetil. 2020; 161(35): 1483–1487.

**Kulcsszavak:** diabétesz, túlérzékenység, inzulin

## True insulin allergy?

### *Lessons from a case of suspected insulin allergy*

Today, insulin hypersensitivity reactions are rare side effects of insulin therapy. In two-thirds of the suspected insulin allergy cases, the clinical symptoms are not related to insulin. The authors report the case of a 64-year-old female patient, by whom lymphocyte transformation test (LTT) has been used to elucidate the background of allergic symptoms developed during insulin therapy. The performed LTT did not support hypersensitivity to insulin, however, the positive protamine test raised the suspicion of fish allergy. Complementary immunoserology also highlighted the coexistence of previously unrevealed thyroid disease. To our knowledge, this is the first documented case report in Hungary that attempts to address the real cause of a suspected hypersensitivity reaction to insulin by using LTT.

**Keywords:** diabétesz, hypersensitivity, insulin

Nagy E, Komlósi ZsI, Márton DF, Halász A, Gergely P, Somogyi A. [True insulin allergy? Lessons from a case of suspected insulin allergy]. Orv Hetil. 2020; 161(35): 1483–1487.

(Beérkezett: 2020. május 13.; elfogadva: 2020. június 15.)

### Rövidítések

ANA = antinukleáris antitest; anti-BrdU-POD = anti-BrdU-peroxidáz; BrdU = 5-bróm-2'-deoxiuridin; COPD = (chronic obstructive pulmonary disease) krónikus obstruktív tüdőbe-

tegség; DM = diabétesz mellitus; DNS = dezoxiribonukleinsav; ELISA = (enzyme-linked immunosorbent assay) enzimhez kapcsolt immunszorbens-vizsgálat; GADA = (glutamic acid decarboxylase antibody) glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest;

IA2 = tirozin-foszfataz-A2; IAA = inzulin elleni autoantitest; ICA = (islet-cell antibodies) pancreas szigetsejt elleni antitest; IgE = immunglobulin-E; IgG = immunglobulin-G; LTT = lymphocytranszformációs teszt; MEM = minimum essential medium; NCS = newborn calf serum; NPH = (neutral protamine Hagedorn) neutrális protamin Hagedorn szerint készíttve; PBMC = (peripheral blood mononuclear cells) a perifériás vér mononukleáris sejtjei; PBS = phosphate-buffered saline; PHA = phytohaemagglutinin; RPMI = Roswell Park Memorial Institute; SI = stimulációs index; TG = thyreoglobulin; TPO = thyreoida-peroxidáz; TSH = thyreoidestimuláló hormon; ZnT8 = cinktranszporter-8

Napjainkban az inzulin-túlérzékenységi reakció az inzulininterápia egyik ritka szövődményének számít. A rekombináns humán inzulin és inzulinanalógok bevezetésének köszönhetően gyakorisága ma már <1–2% [1–3]. A beteg számára azonban a létfontosságú inzulinnal szemben kialakuló allergiás reakció komoly problémát jelent. Az allergiás reakció tünetei igen változatosak lehetnek, a beadás helyére korlátozott enyhe formáktól a súlyos, életet veszélyeztető anafilaxiás reakciókig terjedhetnek [4]. A tünetek jelentkezhetnek azonnal, az inzulin beadását követően több órával vagy akár 1–2 nappal később is. Míg az azonnali és egyben leggyakoribb allergiás reakciókért elsősorban az inzulinra specifikus IgE felelős (I-es típus), a ritkábban előforduló, késői típusú reakcióknak fontos közvetítői az inzulin elleni IgG-antitestek inzulinnal alkotott komplexei (Arthus-reakció, szérumbetegség III-as típus) vagy az inzulint specifikusan felismerő T-sejtek (IV-es típus) [1, 5, 6]. Az egyes reakciótipusokat nem egyszerű elkülöníteni egymástól, ráadásul esetenként többféle immunmechanizmus is zajlik egy időben. Az inzulin-túlérzékenységi reakciók azonosítását tovább nehezíti, hogy az inzulinon kívül allergiás reakciót válthatnak ki az inzulinkészítmények segédanyagai is (például nikkkel, cink, protamin, tartósítók vagy oldószerek) [1, 7, 8].

Egységes nemzetközi ajánlás hiányában a diagnózis a szakemberek számára is komoly kihívást jelent. A részletes és pontos anamnézist követően azonnali típusú reakció gyanúja esetén Prick- és intracutan bőrteszt, valamint specifikus-IgE-meghatározás javasolt mind az inzulin, mind a segédanyagok vonatkozásában, míg késői típusú allergiás reakció esetén epicutan bőrteszt, immunkomplex-, valamint inzulinspecifikus-IgG-meghatározás ajánlott [9, 10]. A T-sejt-mediált, késői típusú allergiás reakció kivizsgálásának egyik további alternatívája lehet a lymphocytranszformációs teszt (LTT) [11].

A vizsgálatok sorrendjének megválasztása mindig egyedi mérlegelés alapján történik a tünetek súlyossága, a készítmény provokáló hatása, az egyes tesztek hozzáférhetősége és megbízhatósága alapján. Ismert például, hogy a humán inzulinnal kezelt betegek közel harmadában pozitív Prick-teszt és inzulinspecifikus-IgE mutatha-

tó ki alacsony titerben, továbbá a betegek jelentős részénél inzulin elleni IgG-antitestek is detektálhatók inzulinallergiára utaló tünetek nélkül is [12–14].

## Esetismertetés

A 64 éves nőbeteg anamnézisében az 1980-as években diagnosztizált tuberkulotikus kaverna, krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), depresszió, 2-es típusú diabetes mellitus (DM) szerepel, mely utóbbi miatt 15 éve inzulininterápiában részesül. A korábban használt inzulinkészítmények között Insulatard (NPH) intermedier hatású humán inzulin, rövid hatású aszpart (NovoRapid) és glulizin (Apidra), valamint hosszú hatású detemir (Levemir), glargin (Lantus, Toujeo) és degludek (Tresiba) bázisinzulin-analógok szerepelnek.

A beteg 2019 augusztusában újonnan fellépő bőrtünetek miatt kereste fel házi orvosát, aki szteroidkezelést rendelt el. Felső légúti fertőzés is igazolódott, az antibiotikum- (amoxicillin-klavulánsav) kúra után panaszai rendeződtek. 2019. szeptember végén a hosszú hatású bázisinzulin (Tresiba) beadásának helyén vörös kiütések jelentek meg az alsó végtagon. A tünetek az inzulin beadása után több óra elteltével jelentkeztek. A rövid hatású inzulin (Apidra) beadási helyén hasonló elváltozásokat nem észlelt a beteg. A fenti panaszok miatt a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikájának



1. ábra | Az inzulin beadása után több óra elteltével jelentkező maculopapulus exanthema az alsó végtagon

diabetológiai szakrendelésén jelentkezett. A bőrgyógyászati konzílium az elvégzett fizikális vizsgálattal az alsó végtagon, nyomásnak kitett felületen maculopapulosus exanthemának megfelelő elváltozásokat írt le (1. ábra). A bőrtüneteket láz, hőemelkedés, hányás, hasmenés, torokfájás, köhögés nem kísérte, a beteg nyelési nehezítettségre vagy nehézlégzésre nem panaszkodott. Az inzulinkészítményekkel egy időben alkalmazott további gyógyszereket illetően a beteg az elmondása alapján a tünetek jelentkezését megelőzően a COPD-jére szedett glükokortikoid és hosszú hatású  $\beta_2$ -agonista kombinációját tartalmazó inhalációs oldatot (Foster), valamint egy gyógyszernek nem minősülő, halolajat és ómega-3 zsírsavakat tartalmazó készítményt kezdett el használni.

A tünetek típusa és jelentkezési módja (több órával az inzulin beadását követően) késői típusú túlérzékenységi reakcióra utalt, melynek kivizsgálása céljából *in vivo* és *in vitro* tesztek tervezettünk. Az alapbetegségekre való tekintettel immunserológiai vizsgálatokat is végeztünk.

Az *in vivo* bőrtesztek potenciális provokáló hatása miatt elsőként a beteg számára is biztonságos *in vitro* LTT-t végeztük el. A teszt lényege, hogy a szenzibilizált egyén allergénreaktív memória-T-lymphocytáit *in vitro* stimuláljuk a kérdéses allergénnel. A stimulációt követően az allergénspecifikus T-lymphocyták proliferálnak, a proliferáció mértéke az osztódó sejtek DNS-ébe beépülő DNS-jelző segítségével megállapítható. A vizsgálathoz Na-heparinnal alvadásgátolt perifériás vérből Ficoll gradiensen mononukleáris sejteket (PBMC) szeparáltunk. A sejteket kétszer mostuk PBS-ben, majd 10% NCS-, 5% MEM-vitamin-, 5% penicillin/sztreptomycin és 5% amfotericin B-tartalmú RPMI 1640 tenyésztőmédiumban hígítottuk ( $1 \times 10^6$  sejt/ml). A sejteket az inzulinkészítmények (Lantus, Toujeo, Tresiba) 4 különböző koncentrációjú oldatával (10, 1, 0.1, 0.01 NE/ml, 3-3 párhuzamos) 5 napig tenyésztettük 37 °C-on, 5% szén-dioxidot tartalmazó termosztátban. Pozitív kontrollként 10  $\mu$ g/ml phytohaemagglutinint (PHA), negatív kontrollként nem kezelt sejteket használtunk. 5 nap után a sejteket 1  $\mu$ M 5-brom-2'-dezoxiuridinnal (BrdU) jelöltük, majd 37 °C-on, 5% szén-dioxidot tartalmazó termosztátban további 24 órán át tenyésztettük. Az osztódó sejtek DNS-ébe beépült BrdU mennyiségét peroxidázzal jelölt anti-BrdU-antitest (anti-BrDU-POD) segítségével határoztuk meg (Cell Proliferation ELISA, BrdU [colorimetric]; Roche, Bazel, Svájc). A lymphocyták proliferációjának mértékét stimulációs index (SI) formájában számszerűsítettük a kezelt és nem kezelt minták abszorbanciaértékeinek hányadosa alapján. A beteg mintájával párhuzamosan egy exogén inzulinnal nem kezelt, korban egyeztetett egészséges kontroll mintáját is vizsgáltuk. Mivel technikai okok miatt LTT-vizsgálatra sem az inhalációs, sem az olajos készítmények nem alkalmasak, az előbbi készítmény vizsgálatától eltekintettünk, míg a halolajat és ómega-3 zsírsavakat tartalmazó készítmény alternatívájaként protaminoldatos injekciót hasz-

náltunk, 4 különböző dózisban (100, 10, 1, 0.1 NE/ml, 3-3 párhuzamos).

A vizsgált inzulinkészítmények legtöbb dózisa mind a beteg, mind az egészséges kontroll esetében 2 alatti SI-értéket eredményezett. Bár a beteg vizsgálata során a Toujeo és a Lantus egy-két dózisénaál enyhe proliferációt tapasztaltunk (SI: 2–3), hasonló mértékű proliferációs választ mértünk az egészséges kontroll esetében is. Míg az egészséges kontrollnál a protamin minden dózisa 2 alatti SI-t eredményezett, addig a beteg mintájában az 1 NE/ml-es dózis 3 feletti, a 0,1 NE/ml-es dózis 2 és 3 közötti SI-értéket mutatott. Eredményeink alapján a beteg esetében az LTT-t a vizsgált inzulinkészítményekre negatívnak, protaminra pozitívnak véleményeztük.

Az immunserológiai vizsgálatok során enyhén emelkedett össz-IgE-szintet (119 NE/ml, normáltartomány 0–100 NE/ml), valamint normál C3-, C4- és keringő immunkomplexszintet mértünk. Nem volt igazolható antinukleáris antitest (ANA) és diabetes-autoantitestek (szigetsejt elleni autoantitest [ICA], glutaminsav-dekarboxiláz elleni autoantitest [GADA], tirozin-foszfataz-A2 [IA2] elleni autoantitest, inzulin elleni autoantitest [IAA], cinktranszporter [ZnT8] elleni autoantitest) jelenléte. A pajzsmirigy elleni autoantitestek közül a thyreoglobulin (TG) elleni autoantitest negatív, a thyreoidea-peroxidáz (TPO) elleni autoantitest pozitív lett. A TPO elleni antitest-pozitivitás miatt TSH-meghatározást is végeztünk, mely normálértéket mutatott. Mivel a beteg az *in vivo* bőrtesztet nem vállalta, ezt a vizsgálatot nem tudtuk elvégezni.

## Megbeszélés

Inzulinnal szembeni túlérzékenységi reakciók ma már igen ritkán fordulnak elő. A pontos diagnózis felállításához a részletes anamnézis mellett az egyéb lehetséges okok kizárása alapvető fontosságú. Irodalmi adatok támasztják alá, hogy az inzulinallergiának vélt esetek kétharmadában a tünetek hátterében nem inzulinallergia, hanem egyéb okok állnak (például helytelen beadás, az inzulinkészítmények segédanyagai, további gyógyszerek, virális vagy bakteriális infekciók vagy különböző fizikai tényezők) [7]. A diagnosztikában segítséget nyújthatnak az *in vivo* bőrtesztek és *in vitro* laboratóriumi vizsgálatok, melyek elvégzése azonban konszenzus hiányában egyéni döntéseken alapul.

Esetünkben a bőrtünet lokálisan, több órával az inzulin beadását követően jelentkezett, ami késői típusú allergiás reakcióra utalt. Ilyen típusú reakció esetén a bőrtünet jellemzően több óra vagy nap múlva jelenik meg, és csak napok, esetleg hetek alatt szűnik meg, az allergén eliminációja után. A betegnek sem az allergiás reakciót utánzó egyéb alapbőr-betegsége, sem korábbról ismert gyógyszer-túlérzékenysége nem volt. Az egyéb lehetséges okok közül a helytelen beadási módot szintén ki lehetett zárni. A segédanyagok közül a tünetek kiváltásában a cink és a metakrezol szerepét elvetettük, mivel

mindkét segédanyag a beteg által használt több inzulin-készítmény alkotóeleme. Az inzulininterápia mellett alkalmazott további gyógyszerek kapcsán azonban egy halolajat és ómega-3 zsírsavakat tartalmazó készítmény is említésre került, melyet a beteg a tünetek jelentkezését megelőzően kezdett használni. Mivel a késői típusú gyógyszer-túlérzékenységi reakció gyanúja esetén indokolt az LTT-vizsgálat, a kérdéses inzulin-készítményekkel, valamint protaminnal LTT-t terveztünk. Ismert, hogy az LTT-eredmény diagnosztikus értéke függ a reakciót kiváltó gyógyszertől, a reakció típusától és a vizsgálat időzítésétől is. A <sup>3</sup>H-timidin beépülésén alapuló LTT átlagos szenzitivitása 56%, specificitása 94% [15–17]. Ezzel a módszerrel a legtöbb gyógyszer esetén a 2 vagy azt meghaladó SI-értéket tekintik pozitívnak. Bizonyos gyógyszerek azonban enyhe proliferációs választ indukálnak a nem szenzitivált egyénekben is, ez utóbbiaknál az SI határértéke 2-nél magasabb [15, 18]. Mivel az inzulin-készítményekkel való stimulációt követően enyhe proliferációs választ mértünk az egészséges kontrollnál is, a betegnél mért hasonló SI-értékeket negatívnak vélelmeztük. Az inzulin elleni autoantitest (IAA)-vizsgálat szintén negatív eredményt mutatott. Fontos megjegyezni, hogy míg az allergiás reakciót kiváltó inzulinantitestek az exogén inzulin ellen termelődnek, az endogén inzulin elleni autoantitest elsősorban az 1-es típusú, gyermekkori DM-ra jellemző – az inzulininterápiát megelőzően. Az inzulininterápia megkezdése után az IAA-t nem lehet megkülönböztetni az exogén inzulin elleni antitesttől [19]. Egy kínai tanulmány szerint az időskori 2-es típusú DM-ban az IAA prevalenciája jóval magasabb (27%) az ICA vagy GADA autoantitestekéhez képest (5-5%), és jelenléte gyakran társul inzulininterápiával [20]. Mivel esetünkben mind az LTT-, mind az IAA-vizsgálat eredménye negatív volt, az inzulin szembeni túlérzékenység lehetőségét elvetettük. Ugyanakkor a protaminra pozitív LTT protaminszenzibilizációra utal, melynek hátterében a protamin-szulfát-tartalmú NPH humán inzulin-készítmény korábbi használata állhat. A protamin lazacok spermiumából származó, kis molekulás polikationos fehérje, mely az intermedier hatású inzulin-készítményekhez keverve az inzulin felszívódásának lassításával nyújtja meg az inzulin farmakológiai hatását. A protamintartalmú készítményekkel való kezelése során azonban az adverz reakciók kockázata fokozott, melyek kiváltásában immunológiai és nem immunológiai mechanizmusokat egyaránt feltételeznek [1, 21, 22]. Bár a beteg az utóbbi években protamin-szulfát-tartalmú inzulin-készítményt nem kapott, és anamnézisében halallergia sem szerepelt, a halolajat és ómega-3 zsírsavakat tartalmazó készítmény használata során fellépő keresztreakció lehetősége nem zárható ki. Ezt támasztja alá, hogy a készítmény szedésének felfüggesztése után a tünetek az inzulininterápia folytatása ellenére fokozatosan megszűntek. Az enyhén emelkedett össz-IgE szintén utalhat szenzibilizációra, bár ez az eltérés a betegnél

fennálló egyéb betegségekkel is magyarázható. Ugyanakkor az allergiás reakciót megelőzően zajló bakteriális fertőzésnek szintén lehetett szerepe. A kiegészítő autoantitest-vizsgálatok során detektált, TPO elleni autoantitest-pozitivitás nem meglepő, hiszen a pajzsmirigybetegség magasabb prevalenciája mind az 1-es, mind a 2-es típusú DM-ra jellemző [23, 24]. A pajzsmirigyfunkció monitorozása a két kórkép társulásából eredő komplikációk miatt különösen fontos, de az erre vonatkozó irányelvek főleg a 2-es típusú DM-betegek esetében nem egyértelműek [25]. A kiegészítő vizsgálataink során igazolt TPO elleni autoantitest-pozitivitás ennek fontosságára hívja fel a figyelmet. Eredményeink alapján a beteg inzulininterápiáját a rövid hatású Apidra, valamint a hosszú hatású Toujeo humán inzulin-készítmények kombinációjával folytattuk, melyek mellett a beteg tünetmentes maradt. A protaminnal szembeni szenzibilizáció lehetősége miatt azonban protamintartalmú inzulin-készítmények használatát a későbbiekben nem javasoljuk. Ugyanakkor a diabeteshez társult szubklinikus Hashimoto-thyreoiditis miatt javasoljuk a pajzsmirigyfunkció monitorozását.

## Következtetés

Esetünk jól szemlélteti az inzulin-túlérzékenységi reakciók felismerésével kapcsolatos kihívásokat. A reakció valódi okának felderítését a pontos és részletes anamnézis mellett további célzott laboratóriumi vizsgálatok segíthetik. Mivel az erre vonatkozó nemzetközi ajánlások hiányoznak, a vizsgálatok megválasztása egyedi mérlegelésen alapul, az eredmények interpretációja pedig minden esetben alapos körülmények között igényel. Az ilyenkor elvégzett kiegészítő vizsgálatok a diabeteszrel gyakrabban társuló kórképek időben történő felismerését is segíthetik.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* S. A., M. D. F. a közlésre került eset gondozásában, ellátásában vett részt. N. E., K. Zs. I. az LTT kivitelezését és értékelését végezte. S. A., G. P., K. Zs. I., H. A. szakmai és kritikai javaslatokkal járult hozzá a kézirat megírásához. A kéziratot N. E. írta. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekeltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

## Köszönetnyilvánítás

Köszönjük *Dr. Beleznay Zsuzsannának* a diabetes-autoantitestek mérésében és értékelésében nyújtott segítségét, *Fazekasné Puskás Irénnek* az LTT kivitelezésében nyújtott munkáját, és nem utolsósorban *Prof. Dr. Vásárhelyi Barnának*, a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézete igazgatójának, hogy biztosította a laboratóriumi vizsgálatok kivitelezéséhez szükséges feltételeket.

## Irodalom

- [1] Ghazavi MK, Johnston GA. Insulin allergy. *Clin Dermatol.* 2011; 29: 300–305.
- [2] 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.
- [3] Scherthaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. *Diabetes Care* 1993; 16(Suppl 3): 155–165.
- [4] Blanco C, Castillo R, Quirarte J, et al. Anaphylaxis to subcutaneous neutral protamine Hagedorn insulin with simultaneous sensitization to protamine and insulin. *Allergy* 1996; 51: 521–524.
- [5] Akinci B, Yener S, Bayraktar F. Allergic reactions to human insulin: a review of current knowledge and treatment options. *Endocrine* 2010; 37: 33–39.
- [6] Royas J, Villalobos M, Martínez MS, et al. Successful management of insulin allergy and autoimmune polyendocrine syndrome type 4 with desensitization therapy and glucocorticoid treatment: a case report and review of the literature. *Case Reports Immunol.* 2014; 2014: 394754.
- [7] Bodtger U, Wittrup M. A rational clinical approach to suspected insulin allergy: status after five years and 22 cases. *Diabet Med.* 2005; 22: 102–106.
- [8] Wheeler BJ, Taylor BJ. Successful management of allergy to the insulin excipient metacresol in a child with type 1 diabetes: a case report. *J Med Case Rep.* 2012; 6: 263.
- [9] Jaeger C, Eckhard M, Brendel MD, et al. Diagnostic algorithm and management of immune-mediated complications associated with subcutaneous insulin therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 416–421.
- [10] Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, et al. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy* 2008; 63: 148–155.
- [11] Ratner RE, Phillips TM, Steiner M. Persistent cutaneous insulin allergy resulting from high-molecular-weight insulin aggregates. *Diabetes* 1990; 39: 728–733.
- [12] 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.
- [13] deShazo RD, Mather P, Grant W, et al. Evaluation of patients with local reactions to insulin with skin tests and *in vitro* techniques. *Diabetes Care* 1987; 10: 330–336.
- [14] Fineberg SE, Kawabata TT, Finco-Kent D, et al. Immunological responses to exogenous insulin. *Endocr Rev.* 2007; 28: 625–652.
- [15] Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004; 59: 809–820.
- [16] Mayorga C, Doña I, Perez-Inestrosa E, et al. The value of *in vitro* test to diminish drug challenges. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 1222.
- [17] Mayorga C, Ebo DG, Lang DM, et al. Controversies in drug allergy: *in vitro* testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143: 56–65.
- [18] Jakobicz E, Palotás Zs, Kohajda M, et al. Drugs giving false positive result in the lymphocyte transformation test (LTT). [Álpozítív eredményt adó gyógyszerek a limfocita transzformációs teszt (LTT) alkalmazása során.] *Bőrgyógy Venerol Szle.* 2019; 95: 3–7. [Hungarian]
- [19] Winter WE, Schatz DA. Autoimmune markers in diabetes. *Clin Chem.* 2011; 57: 168–175.
- [20] Li R, Huang J, Yu Y, et al. Islet autoantibody patterns in patients with type 2 diabetes aged 60 and higher: a cross-sectional study in a Chinese hospital. *Front Endocrinol.* 2018; 9: 260.
- [21] Weis ME, Adkinson NF Jr. Allergy to protamine. *Clin Rev Allergy* 1991; 9: 339–355.
- [22] Nell LJ, Thomas JW. Frequency and specificity of protamine antibodies in diabetic and control subjects. *Diabetes* 1988; 37: 172–176.
- [23] Nederstigt C, Corssmit EP, de Koning EJ, et al. Incidence and prevalence of thyroid dysfunction in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2016; 30: 420–425.
- [24] Gu Y, Li H, Bao X, et al. The relationship between thyroid function and the prevalence of type 2 diabetes mellitus in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 434–442.
- [25] Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid dysfunction and type 2 diabetes mellitus: screening strategies and implications for management. *Diabetes Ther.* 2019; 10: 2035–2044.

(Nagy Eszter dr.,  
Budapest, Üllői út 78/A, 1082  
e-mail: nagy.eszter@med.semmelweis-univ.hu)