

1-1-1979

Insulin antibodies

ศรัสุดา ลิตยรัชชา

สมพงษ์ จินายน

พวงพยอม รัชชากาศ

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

ลิตยรัชชา, ศรัสุดา; จินายน, สมพงษ์; and รัชชากาศ, พวงพยอม (1979) "Insulin antibodies," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 23: Iss. 1, Article 1.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol23/iss1/1>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

Insulin antibodies

ศรีสุดา สิตปรีชา*

สมพงษ์ จินายน**

พวงพยอม ปรีชาภาศ***

จากสมมติฐานที่ว่าโรคเบาหวานเป็น *autoimmune disease* โดยเกิดจาก มี *autoantibodies* คือ *endogenous insulin* ผู้รายงานจึงได้ศึกษาหาปริมาณของ *insulin antibodies* เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่าง *insulin antibodies* และสาเหตุของโรค

ผลการศึกษาในคนปกติจำนวน 25 ราย ผู้ป่วยเบาหวานที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาจำนวน 17 ราย ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยยาอิน 42 ราย และ ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยอินสุลิน 17 รายพบว่า *insulin antibodies* มีค่าต่ำในคนปกติ ในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่ได้รับการรักษาอินสุลิน และในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยยาอิน และค่าเหล่านั้นไม่มีความแตกต่างกัน แต่ *insulin antibodies* มีค่าสูงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยอินสุลิน และมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้รับอินสุลิน กล่าวคือค่าจะสูงขึ้นเมื่อได้อินสุลินนานวัน

เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า การใช้อินสุลิน ที่เกิดขึ้นจะมีผลเพียงเล็กน้อยต่อการรักษาด้วย จากสัตว์รักษาโรคเบาหวานนั้น ทำให้เกิด อินสุลิน เนื่องจากอินสุลินรวมกับแอนติบอดี *insulin-binding antibodies* ขึ้นในร่างกาย ได้น้อย หรือ *insulin antibody complex* นั้น ผู้ป่วย^{3,7,20,40} โดยทั่วไป *insulin antibodies* ยังคงออกฤทธิ์ในร่างกายได้²¹ แต่ในกรณีที่มี

* แผนกอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** แผนกเวชศาสตร์ชันสูตร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** แผนกรังสีและไอโซโทป คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การรวมตัวของอินซูลินกับแอนติบอดีอย่างมาก ฤทธิ์ของอินซูลินจะน้อยลง จึงทำให้เกิดมีความต้องการของอินซูลินที่ใช้ในการรักษาสูงขึ้น เป็นภาวะที่เรียกว่า คือต่ออินซูลิน ในภาวะเช่นนี้จะเห็นถึงความสำคัญของ insulin antibodies^{12,19} นอกจากนี้มีผู้เสนอว่า insulin antibodies นี้ อาจจะเป็นสาเหตุของพยาธิสภาพในเส้นเลือด (microangiopathy) ในผู้ป่วยเบาหวาน⁹ และจากการทดลองของ Moloney และพวก²⁴ พบว่าหนูที่ได้รับการฉีด anti-insulin serum (ได้จากหนูตะเภาที่ได้รับการฉีด bovine insulin) จะเกิดโรคเบาหวานขึ้น จึงได้มีผู้ตั้งสมมุติฐานว่า โรคเบาหวานเป็น autoimmune disease โดยเกิดจากมี autoantibodies ต่อ endogenous insulin^{9,27}

เนื่องจาก insulin antibodies มีความสำคัญดังกล่าว จึงเป็นสิ่งที่น่าสนใจที่จะทำการศึกษาหาปริมาณของ insulin antibodies ในผู้ป่วยเบาหวาน เพื่ออาจจะทราบถึงความสัมพันธ์ของ insulin antibodies กับสาเหตุของโรคและความสัมพันธ์กับการใช้อินซูลินและยารับประทานในการรักษาโรคเบาหวาน

วัสดุและวิธีการ

ได้ทำการศึกษาในคนปกติและผู้ป่วยเบาหวานโดยแบ่งเป็น 4 กลุ่ม คือ

1. คนปกติ จำนวน 52 ราย น้ำหนักตัว 39-70 กก. อายุ 16-69 ปี
2. ผู้ป่วยเบาหวานที่ยังไม่เคยได้รับการรักษา จำนวน 17 ราย น้ำหนักตัว 35-82 กก. อายุ 17-73 ปี
3. ผู้ป่วยเบาหวานที่รักษาด้วยยาเกิน chlorpropamide ขนาด 125-500 มก. ต่อวันระยะเวลาที่ได้ยา 2 เดือน ถึง 5 ปี จำนวน 42 ราย น้ำหนักตัว 41-86 กก. อายุ 36-84 ปี
4. ผู้ป่วยเบาหวานที่รักษาด้วยอินซูลิน อินซูลินที่ใช้เป็นอินซูลินผสมที่ได้จากหมูและวัว จำนวน 17 ราย น้ำหนักตัว 40-60 กก. อายุ 17-73 ปี ชนิด, ขนาดของอินซูลินและระยะเวลาที่ได้ยานี้แสดงในตารางที่ 1

ในการตรวจ insulin antibodies นี้ ใช้ซีรัม โดยเจาะเลือด 5 มล. ในตอนเช้า (7.00-8.00 น.) หลังจากงดอาหารประมาณ 12 ชม. และในกลุ่มที่ 4 เจาะเลือดภายหลังฉีดอินซูลิน 24 ชม. เก็บซีรัมไว้ที่อุณหภูมิ -20°ซ. จนถึงเวลาที่ทำการตรวจวัดค่า

การตรวจหา insulin antibodies ใช้วิธี radioimmunoassay¹ ซึ่งคัดแปลงมาจากวิธีของ Albino และ Ekins² โดยวัดเปอร์เซ็นต์ insulin binding capacity ในซีรัม

ตารางที่ 1 ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน

| ผู้ป่วย | เพศ | อายุ (ปี) | น้ำหนัก (กก.) | ระยะเวลาที่ได้ อินซูลิน (วัน) | ชนิดของอินซูลินและ ขนาด (หน่วย/วัน) | Insulin binding capacity % |
|---------|------|--------------|------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|
| 1. | หญิง | 35 | 50 | 27 | NPH 80 RI 40 | 15.5 |
| 2. | หญิง | 51 | 41 | 55 | NPH 40 RI 10 | 76.5 |
| 3. | ชาย | 38 | 53 | 2 | RI 120 | 2.4 |
| 4. | ชาย | 17 | 42 | 45 | RI 110 | 62.5 |
| 5. | ชาย | 63 | 52.5 | 2 | RI 30 | 9.1 |
| 6. | หญิง | 70 | 60 | 5 | RI 22 | 8.5 |
| 7. | หญิง | 41 | 50 | 60 | NPH 90 | 74.0 |
| 8. | หญิง | 62 | 49 | 5 | RI 7 | 3.8 |
| 9. | หญิง | 58 | 48 | 30 | RI 100 | 50.2 |
| 10. | หญิง | 22 | 47 | 50 | NPH 75 | 74.1 |
| 11. | หญิง | 64 | 60 | 18 | NPH 52 | 50.8 |
| 12. | ชาย | 73 | 40 | 40 | NPH 50 | 51.1 |
| 13. | หญิง | 69 | 40 | 13 | NPH 15 | 38.5 |
| 14. | หญิง | 67 | 50 | 24 | NPH 95 RI 35 | 52.5 |
| 15. | ชาย | 67 | 53 | 20 | NPH 30 | 14.72 |
| 16. | หญิง | 61 | 59 | 12 | NPH 20 | 18.12 |
| 17. | หญิง | 51 | 56 | 28 | NPH 25 | 48.0 |

NPH = neutral protamine hegedorn (Isophane insulin) ซึ่งได้จากหมูและวัว

RI = regular insulin ซึ่งได้จากหมูและวัว

ผล

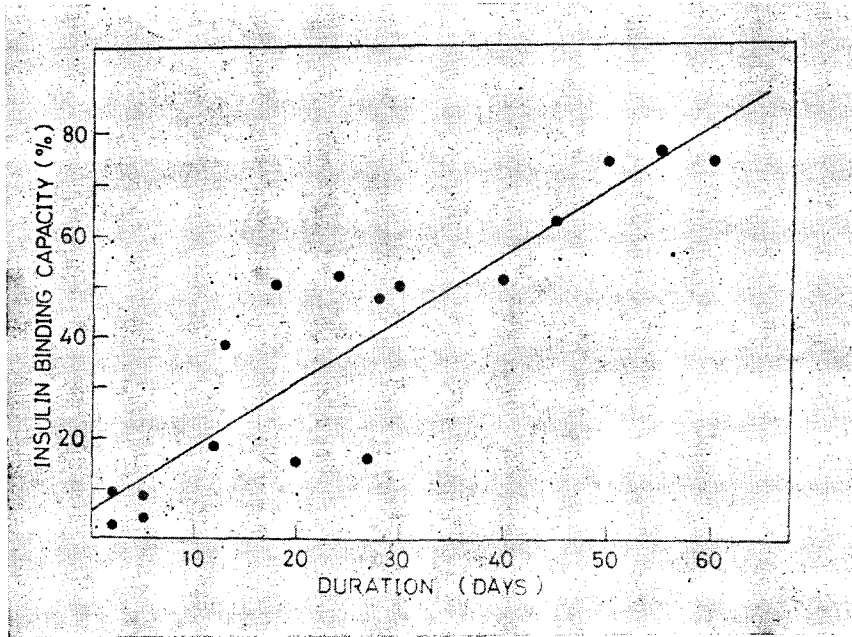
ค่าของ insulin binding capacity (insulin antibodies) ในซีรัมของกลุ่มที่ 1, 2, 3 และ 4 แสดงในตารางที่ 2 เมื่อเปรียบเทียบทางสถิติพบว่าค่าในคนปกติ (กลุ่มที่ 1) กับค่าในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่เคยได้รับการรักษา (กลุ่มที่ 2) ไม่มีความแตกต่างกัน ($p > 0.05$) และค่าในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่เคยได้รับการรักษา (กลุ่มที่ 2) ไม่ต่างกับค่าในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้ยารับประทาน คือ กลุ่มที่ 3 ($p > 0.05$)

ค่าของ insulin antibodies ในซีรัมของผู้ป่วยเบาหวานที่ได้อินซูลิน (กลุ่มที่ 4) จะสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับค่าในคนปกติ ($p < 0.001$) กับค่าในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่เคยได้รับการรักษา ($p < 0.001$) และกับค่าในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้ยารับประทาน ($p < 0.001$)

ค่าของ insulin antibodies ในซีรัมของผู้ป่วยเบาหวานที่ได้อินซูลิน มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาของการได้ยารับประทาน โดยมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้ยา correlation coefficient (r) = 0.894 $p < 0.001$ ดังแสดงในภาพที่ 1 และภาพที่ 2

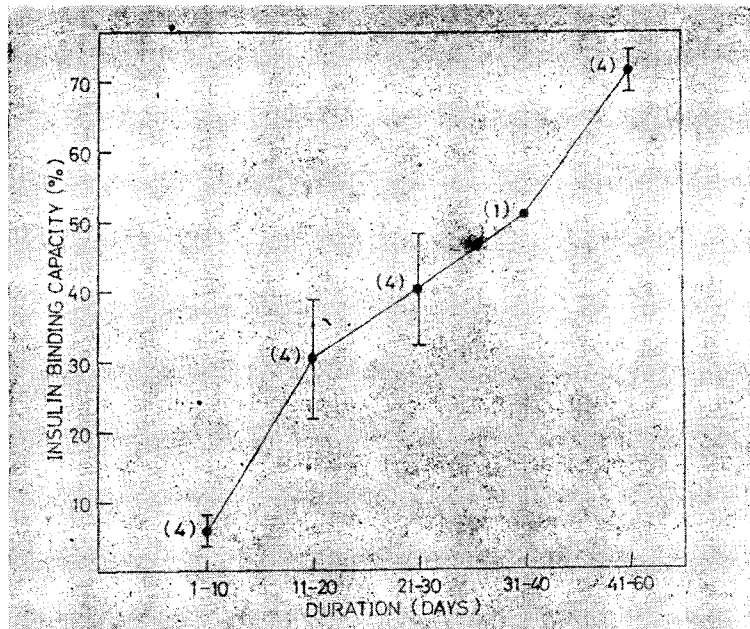
ตารางที่ 2 Insulin binding capacities ในซีรัมของคนปกติ ผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่ได้รับการรักษา และผู้ป่วยเบาหวานที่รักษาด้วยยาอิน

| ผู้ที่ได้รับการตรวจ | จำนวน (ราย) | Insulin binding capacities (%) | |
|---------------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|
| | | range | mean±SD |
| 1. คนปกติ | 52 | 0-13.4 | 3.01±3.14 |
| 2. ผู้ป่วยเบาหวาน (ไม่ได้รับการรักษา) | 17 | 0-18.12 | 5.24±5.53 |
| 3. ผู้ป่วยเบาหวาน (ได้ยาอิน) | 42 | 0-19.1 | 6.16±5.70 |
| 4. ผู้ป่วยเบาหวาน (ได้ยาอินซูลิน) | 17 | 2.4-76.5 | 38.26±26.29 |



ภาพที่ ๑ ความสัมพันธ์ระหว่าง serum insulin binding capacity และระยะเวลาที่ผู้ป่วยด้วยโรคเบาหวานแต่ละรายได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน

correlation coefficient (r) = 0.894, p < 0.001, n = 17
 regression equation y = 6.1711 ± 1.25094



ภาพที่ ๒ ระดับ serum insulin binding capacity (mean ± SEM) สูงขึ้นตามระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการฉีดอินซูลิน (จำนวนเลขในวงเล็บแสดงจำนวนของผู้ป่วย)

บทวิจารณ์

เนื่องจาก autoimmune mechanism เป็นสาเหตุหนึ่งของ hypothyroidism¹⁷ และ hypoadrenalism^{8,18} ดังนั้นจึงมีผู้คิดว่าสาเหตุของโรคเบาหวานอาจมาจาก autoimmune process ซึ่งทำให้เกิดความเสื่อมของ pancreatic islets ขึ้น ได้มีการศึกษาและทราบถึง antigenicity ของอินซูลิน ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1928³⁹ และได้พบว่ามี lymphocyte infiltration ที่ islet of Langerhans ในวัวและกระต่ายภายหลังให้อินซูลิน^{12,29,30} พร้อมกับมีอาการของโรคเบาหวานเกิดขึ้นในกระต่ายตัว จากการศึกษาพยาธิสภาพของ islet of Langerhans ในเด็กแรกเกิดจากแม่ที่เป็นเบาหวานมี eosinophil infiltration 30%³³ และในผู้ป่วยเบาหวานอายุน้อย (juvenile) จำนวนมากมี lymphocyte infiltration ที่ islet^{13,22} นอกจากนี้การตรวจพยาธิสภาพของผนังหลอดเลือดในอวัยวะต่าง ๆ ของผู้ป่วยเบาหวานมีลักษณะซึ่งว่ามี insulin antibody complex เกิดขึ้น^{9,10,25} และในสัตว์ทดลองจะพบพยาธิสภาพเช่นเดียวกับที่ผนังของเส้นเลือดภายหลังให้อินซูลิน^{28,31} การตรวจหา insulin antibodies ในซีรัมของผู้ป่วยเบาหวานซึ่งยังไม่ได้รับการรักษาเป็นวิธีการอีกอย่างหนึ่งที่จะศึกษาในเรื่อง autoimmune mechanism Pav ได้ตรวจ

หา insulin antibodies โดยวิธี complement consumption test พบว่า insulin antibodies ในผู้ป่วยเบาหวานที่ยังไม่ได้รับการรักษาจะมีค่าสูงกว่าในคนปกติ²⁷ แต่ผลที่ได้จากการศึกษาใหม่พบว่า insulin antibodies ในซีรัมของผู้ป่วยเบาหวานมีค่าต่ำและไม่แตกต่างกับค่าในคนปกติซึ่งตรงกับรายงานอื่น ๆ^{26,32,34,41} ในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม sulphonylurea นั้น ได้มีรายงานถึงยา tolbutamide ทำให้มี insulin antibodies สูงขึ้น แต่ chlorpropamide จะไม่มีผลเช่นนั้น¹⁴ จากการศึกษาผู้ป่วยซึ่งได้ยา chlorpropamide พบว่าค่า insulin antibodies ในผู้ป่วยพวกนี้ไม่แตกต่างกับค่าในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา

จากการศึกษานี้พบว่าค่าของ insulin antibodies ในซีรัมของผู้ป่วยเบาหวานที่ได้อินซูลินจะสูงขึ้นและมีความแตกต่างกับค่าในคนไข้เบาหวานที่ไม่เคยได้รับการรักษา ซึ่งตรงกับรายงานอื่น ๆ^{3,7,20,40} เนื่องจากอินซูลินที่ใช้มีสารอื่นปนอยู่ด้วย เช่น proinsulin, arginine insulin, insulin ethyl ester เป็นต้น Steiner³⁸ ได้ทำการแยกสารเหล่านั้นตามน้ำหนักโมเลกุลด้วย sephadex และแบ่งออกได้เป็น 3 ส่วน คือ a, b และ c ส่วน a และส่วน b เป็นแอนติเจนที่ทำให้เกิดแอนติบอดีได้มากแต่ส่วน c นั้นมักจะไม่ทำให้เกิดแอนติ-

บอดี้อย่างอื่น นอกจากนั้นในระหว่างการเก็บอินซูลิน จะมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะของอินซูลิน เกิดเป็น desamido insulin และ degradation products อื่น ๆ ซึ่งทำให้เกิดแอนติบอดีได้ จำนวนน้อยในสัตว์^{35,36} แต่ในคนได้มีรายงาน ว่า desamido insulin ทำให้เกิดได้จำนวนมาก¹⁵ insulin antibodies ที่เกิดอย่างน้อยมี 2 ชนิด ชนิดหนึ่งเคลื่อนย้ายไปกับ β -globulin^{4,23} ไม่ทนความร้อน เป็นสาเหตุของการแพ้อินซูลิน โดยแสดงอาการของลมพิษ angioneurotic edema และ anaphylactic shock อีกชนิดหนึ่งเคลื่อนย้ายไปกับ α -globulin มีการรวมตัวกับอินซูลิน^{4,5} ถ้ามีจำนวนมากขึ้น อาจจะทำให้เกิดคอต้ออินซูลิน⁵

สำหรับความสัมพันธ์ของ insulin antibodies กับขนาดของอินซูลินและระยะเวลาที่ได้ อินซูลินนั้นจากรายงานนี้ พบว่า insulin antibodies ไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดของอินซูลิน ซึ่งสนับสนุนผลงานของ Skom และ Hurn^{37,16} แต่ insulin antibodies มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้อินซูลิน โดยค่าจะสูงขึ้นเมื่อได้อินซูลินนานวัน ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Sebr- iakova³⁴ ที่พบว่าค่าของ insulin antibodies

ที่เกิดภายหลังได้อินซูลินจะสูงขึ้นเรื่อยๆ จนถึง เกือบที่ 6 และจากนั้นจะลดลง

การศึกษานี้เป็นเพียงขั้นแรก ควรได้มีการศึกษาต่อไปโดยการหาค่า insulin antibodies เป็นระยะๆ ผู้ป่วยเบาหวานซึ่งได้อินซูลิน จำนวนคงที่และระยะเวลานาน เพื่อจะแสดงความสัมพันธ์ของ insulin antibodies และ ระยะเวลาได้ชัดเจนขึ้น นอกจากนั้นการตรวจหา insulin antibodies ที่เกิดจากอินซูลินชนิด ต่าง ๆ อาจจะเป็นประโยชน์ในการเลือกชนิด ของอินซูลินในการนำมาใช้ในการรักษาในด้าน การป้องกันผลข้างเคียงที่เกิดจากอินซูลิน หรือ โรคแทรกซ้อนซึ่งอาจจะเกิดจาก insulin- antibodies complex และในการลดปริมาณ อินซูลินที่ใช้

สรุป

ในคนปกติ ในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน และในคนไข้เบาหวาน ที่ได้ยาเกินระดับของ insulin antibodies มีค่าต่ำ และค่าเหล่านั้นไม่มีความแตกต่างกัน การให้อินซูลินในการรักษาผู้ป่วยเบาหวาน ทำให้ค่า insulin antibodies สูงขึ้นซึ่งมีความแตกต่างกับค่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาและมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้อินซูลิน

เอกสารอ้างอิง

1. สมพงษ์ จินายน, ศรีสุดา สิตปรีชา, พวงพยอม อาริวัฒนา: Radioimmunoassay of serum insulin and its clinical application. *จุฬาลงกรณ์เวชสาร* 17:117-129, 2515.
2. Albino J, Ekins PP: The attainment of high sensitivity and precision in radio-immunoassay techniques as exemplified in a simple assay of serum insulin. In vitro procedures with radioisotopes in medicine. Proc of IAEA symposium, 1970, pp. 491.
3. Banting FG, Franks WR, Gairns, S: Anti-insulin activity of serum of insulin treated patients, *Am J Psychiatry* 95:562-564, 38.
4. Berson SA, Bauman A, Rothschild MA, et al: Insulin¹³¹I metabolism in human subjects: demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects. *J Clin Invest* 35:170-190, 56.
5. Berson SA, Yalow RS: Studies with insulin-binding antibody. *Diabetes* 6:402-407, 57.
6. Berson SA, Yalow RS: Kinetics of reaction between insulin and insulin-binding antibody. *J Clin Invest* 36:873-874, 57.
7. Berson SA, Yalow RS: Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin-binding antibody. *J Clin Invest* 38:1996-2016, 59.
8. Blizzard RM, Kyle M: Studies of the adrenal antigens and antibodies in Addison's disease. *J Clin Invest* 42:1653-1660, 63.
9. Blumenthal HT, Goldenberg S, Berns AW: Pathology and pathogenesis of the disseminated angiopathy of diabetes mellitus. In on the nature and treatment of diabetes, Liebel BS, Wrenshall GA, editors. Amsterdam, Excerpta Medica, 1965, pp 397-406.
10. Burkholder PM: Immunohistopathologic study of localized plasma proteins and fixation of guinea pig complement in renal lesions of diabetic glomerulosclerosis. *Diabetes* 14:755-770, 65.
11. Feldman R, Grodsky GM, Kohout FW, et al: Immunologic studies in a diabetic subject resistant to bovine insulin but sensitive to porcine insulin. *Am J Med* 35:411-417, 63.
12. Grodsky GM, Forsham PH: Insulin and the pancreas. *Ann Rev Physiol* 28:347-380, 66.
13. Gepts W: Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 14:619-633, 65.
14. Gulati OD, Patel DG: Effects of various drugs on insulin antibodies. *BR J Pharmacol* 42:66-77, 71.
15. Galloway JA, Root MA, Chance RE, Jackson RL, Wentworth SM, Davidson A: New forms of insulin. In *Endocrinology and Diabetes*. Grune E Stratton, 1975, p 329.

16. Hurn BAL, Farrant PC, Youne BA et al: Insulin-binding antibody and hormone dosage in non-resistant diabetes. *Postgrad Med J* 45: 819-24, 69.
17. Hall R: Immunologic aspects of thyroid function. *New Eng J Med* 266: 1204-11, 62.
18. Irvine WJ, Stewart AG, Scarth L: A clinical and immunological study of adrenocortical insufficiency (Addison's disease). *Clin Exp Immunol* 2: 31-70, 67.
19. Karam JH, Grodsky GM, Forsham PH: Insulin-resistant diabetes with autoantibodies induced by exogenous insulin. *Diabetes* 18: 445-54, 69.
20. Lowell FC: Evidence for the existence of 2 antibodies for crystalline insulin. *Proc Soc Exper Biol + Med* 50: 167-72, 42.
21. Lev-ran A, Ratt L, Laor J: Some characteristics of insulin antibodies in nonresistant diabetes. *Isr J Med Sci* 8: 905-06, 72.
22. Le Compte PM: "Insulitis" in early diabetes. *Arch Path* 66: 450-57, 58.
23. Loveless MH, Cann JR: Distribution of allergic and "blocking" activity in human serum proteins fractionated by electrophoresis convection. *Science* 117: 105-08, 53.
24. Moloney PJ, Coval M: Antigenicity of insulin: diabetes induced by specific antibodies *Biochem. J* 59: 179-85, 55.
25. Mancini AM, Zampa GA, Costanzi G: Immunological aspects of lesions of diabetic microangiopathy. *Proc 2nd Int Congr of Series* 83: 893, 64.
26. Mitchell ML, Bradford AH: The Measurement of insulin binding by resin paper in vitro. *Diabetes* 12: 257-61, 63.
27. Pav J, Jezkva Z, Skrha F: Insulin antibodies. *Lancet* 2: 221-22, 63.
28. Prout TE: The clinical structure of insulin in relation to biological activity and to antigenicity. *Metabolism* 12: 673-86, 63.
29. Renold AE, Soeldner JS, Steinke J: Immunological studies with homologous and heterologous pancreatic insulin in the cow. *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology: Etiology of diabetes mellitus and its complications* 15: 122-39, 64.
30. Renold AE, Steinke J, Soeldner JS, et al: Immunological response of heifers to the administration of porcine and bovine (homologous) insulin. *J Clin Invest* 42: 969-70, 63.
31. Rabb GB, Getty RE, Williamson WM, et al: Spontaneous diabetes mellitus in tree shrews (*Urogale everetti*). *Diabetes* 15: 327-30, 66.
32. Renold AC, Quoted by Cobb R, Hanley T, et al: Reports from Meetings. "Antibodies to insulin" *Diabetologia* 2: 133, 66.
33. Silverman JL: Eosinophile infiltration in the pancreas of infants of diabetic mothers. A clinicopathologic study. *Diabetes* 12: 528-37, 63.

34. Sebriakova M, Little JA : A method for the determination of plasma insulin antibodies and its application in normal and diabetic subjects. *Diabetes* 22 : 30-40, 73.
35. Schlichtkrull J, Brange J, Christiansen AH, Hallund O, Heding LG, Jorgensen KH : Clinical aspects of insulin antigenicity. *Diabetes* 21 (Suppl 2) : 649-56, 72.
36. Schlichtkrull J, Brange J, Christainsen AH, Hallund O, Heding LG, Jorgensen KH, Rasmussen SM, Sorensen E, Volund A : Monocomponent insulin and its clinical implications. *Horm Metab Res* 5 (Suppl) : 134-143, 74.
37. Skom JH, Talmage DW : The role of nonprecipitating insulin antibodies in diabetes J. *Clin Invest* 37 : 787-93, 58.
38. Steiner DF, Oyer PE : The biosynthesis of insulin and a probable precursor of insulin by a human islet cell adenoma. *Proc Nat Acad Sci USA* 57 : 473-80, 67.
39. Tuft L : Insulin hypersensitiveness : Immunologic considerations and case reports. *Am J Med Sci* 176 : 707-20, 28.
40. Wasserman P, Broh-kahn RH, Mirsky IA : The antigenic properties of insulin. *J Immunol* 38 : 213-19, 40.
41. Welborn TA, Richards R, Fraser TR : Simple test for insulin antibodies in sera using¹³¹I-insulin and ethanol precipitation. *Br Med J* 1 : 719-22, 67.