

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С СИНДРОМОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ТИПА А

© Е.А. Сечко*, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова, Д.Н. Лаптев

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

Синдром инсулинорезистентности типа А — моногенное заболевание, в основе которого лежит дефект действия инсулина, наблюдается у лиц женского пола с acanthosis nigricans (AN), гиперандрогенией, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью (ИР) без ожирения.

Представлен семейный случай сахарного диабета (СД) с ИР у двух сестер с ожирением и отягощенной наследственностью по СД в трех поколениях.

Через 5–6 мес после перенесенной инфекции COVID-19 была зафиксирована гипергликемия в 13 лет у старшей сестры и в 11 — у младшей сестры. У матери, 40 лет, СД 2 типа (СД2) диагностирован одновременно с детьми. У бабушки по материнской линии СД2 с 58 лет. Через 6 мес после диагностики гипергликемии проведено обследование. У старшей сестры отмечались ожирение, AN, стрии. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 6,2%, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гиперинсулинемия и ИР, гиперандрогения. Диагностированы неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), артериальная гипертензия. У младшей сестры — ожирение, стрии. HbA_{1c} — 6,0%. Диагностированы нарушение гликемии натощак, НТГ, гиперинсулинемия, ИР, НАЖБП. Аутоантитела (ААТ) к ZnT8A, IA2, GAD отсутствовали у обеих сестер. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена гетерозиготная мутация в гене *INSR* p.V167M у обеих сестер, матери и бабушки.

Особенностью данного клинического случая является диагностика синдрома ИР типа А в семье с фенотипом СД2, что демонстрирует необходимость проведения молекулярно-генетического исследования детям с нарушениями углеводного обмена и ожирением при отсутствии ААТ. Одновременная диагностика СД у трех членов одной семьи после перенесенной инфекции COVID-19, ранее не имевших нарушений углеводного обмена, позволяет предполагать, что SARS-CoV-2 может явиться триггером развития нарушений углеводного обмена при ИР типа А.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет у детей; инсулинорезистентность; инсулинорезистентность типа А; моногенный сахарный диабет; рецептор инсулина; ген *INSR*; гиперандрогения

DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH TYPE A INSULIN RESISTANCE

© Elena A. Sechko, Tamara L. Kuraeva, Valentina A. Peterkova, Dmitry N. Laptev

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Insulin resistance type A is a monogenic disorder with insulin action defect, observed in females with acanthosis nigricans (AN), hyperandrogenism, hyperinsulinemia, insulin resistance (IR) without obesity.

We present a family case of diabetes mellitus (DM) with IR in two sisters with obesity and positive family history of DM in three generations. Hyperglycemia was identified at the age of 13 in the older sister and at 11 in the younger sister after COVID-19. Type 2 diabetes (DM2) was diagnosed in mother in the same time with children. Maternal grandmother was diagnosed with DM2 in 58 years old.

Patients were examined in 6 months after diagnosis hyperglycemia in Endocrinology Research Centre. The older sister had obesity, AN, and striae distensae. Glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) 6.2%. Impaired glucose tolerance (IGT), hyperinsulinemia and IR, hyperandrogenism, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), arterial hypertension were diagnosed. The younger sister had obesity, striae distensae. HbA_{1c} — 6.0%. Impaired fasting glucose (IFG), IGT, hyperinsulinemia, IR, NAFLD were diagnosed. Antibodies (AAb) to ZnT8A, IA2, GAD absented in both sisters. A genetic test was provided, a heterozygous mutation in the *INSR* gene p.V167M was identified in both sisters, mother and grandmother.

IR type A was identified in a family with the phenotype of DM2 in this case. This case demonstrated that children with carbohydrate metabolism disorders and obesity without Islet cell autoantibodies have to be referred for a genetic testing. Disordered carbohydrate metabolism was diagnosed in the same time after a COVID-19 in three family members who did not previously have disordered carbohydrate metabolism. We suppose that SARS-CoV-2 can be a trigger for the development of carbohydrate metabolism disorders in IR type A.

KEYWORDS: diabetes mellitus in children; insulin resistance; insulin resistance type A; monogenic diabetes mellitus; insulin receptor; gene *INSR*; hyperandrogenism

АКТУАЛЬНОСТЬ

Инсулинорезистентность (ИР) — патологическое состояние, которое характеризуется снижением биологических эффектов инсулина и сопровождается нарушением метаболизма углеводов, жиров, белков. Развитие ИР может быть ассоциировано с наличием ожирения [1] или быть обусловленным генетическими причинами [2]. Клинически ИР проявляется асантиозом (AN), гиперандрогенией, синдромом поликистозных яичников (СПЯ), неалкогольной дистрофией печени, дислипидемией, дисфункцией эндотелия сосудов и т.д. [3].

С увеличением частоты ожирения в популяции детей во всем мире частота ИР среди них возрастает, вместе с тем увеличивается частота сахарного диабета 2 типа (СД2). Все чаще различные формы СД (СД 1 типа (СД1), моногенные формы СД) сочетаются с ожирением и ИР [4, 5]. У лиц с нормальной массой тела также может быть выявлена ИР: у детей в период полового созревания отмечается физиологическая ИР [1]. ИР без ожирения может быть одним из компонентов многих генетических патологий — синдрома Донахью, Рабсона–Минденхолла, ИР типа А, врожденной генерализованной липодистрофии, семейной парциальной липодистрофии, прогероидных синдромов, мандибулоакральной дисплазии и пр. [2].

Синдромы Донахью и Рабсона–Минденхолла — заболевания с аутомно-рецессивным типом наследования и тяжелой ИР с мутацией в гене рецептора к инсулину [6, 7]. Менее выраженная ИР наблюдается при аутомно-доминантных формах заболевания — при ИР типа А [2].

ИР типа А — редкое заболевание, которое характеризуется, как правило, сочетанием ИР с AN, гиперандрогенией, СПЯ у женщин без ожирения и признаков липодистрофии, при этом синдроме также может быть диагностирован СД [8, 9].

В данном наблюдении представлен случай семейного синдрома ИР типа А, при котором СД у трех членов семьи был диагностирован после перенесенной инфекции COVID-19.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В детское отделение ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России поступили две сестры, 13 и 11 лет, в связи с повышением гликемии после перенесенной вирусной инфекции COVID-19. До заболевания COVID-19 у обеих сестер определялась нормогликемия (проводился периодический контроль уровня глюкозы в связи с ожирением, а также наличием СД2 у бабушки).

У старшей сестры, 13 лет, ожирение наблюдалось с 3 лет прогрессирующего характера (за последний год прибавка в весе 15 кг). Через 5–6 мес после перенесенного COVID-19 появились жалобы на приступы слабости, вялости, ощущения жара в теле, повышение артериального давления (АД) до 130/90 мм рт.ст., зафиксирована гипергликемия натощак в лабораторных условиях 7,2–7,7 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) — 6,2%, гиперинсулинемия натощак — 14,3 мкЕд/мл.

У младшей сестры, 11 лет, ожирение с 3 лет. Наблюдается у невролога с задержкой развития, в 6 лет диагностирован аутизм. В связи с гипергликемией у старшей сестры и перенесенной инфекцией COVID-19 исследован углеводный обмен: гликемия натощак — 7,2 ммоль/л, HbA_{1c} — 6,2%.

Обеим сестрам назначена терапия метформином 500 мг/сут.

Семейный анамнез по СД отягощен: у матери 40 лет имеется ожирение с 24 лет; проводился периодический контроль гликемии в связи с наличием ожирения и отягощенной наследственностью по СД, определялась нормогликемия. Во время двух беременностей нарушения углеводного обмена диагностированы не были. СД2 диагностирован одновременно с детьми в 40 лет через 5–6 мес после перенесенной вирусной инфекции COVID-19, проведено исследование гликемии в связи с выявлением гипергликемии у старшей дочери, клинических симптомов СД не отмечалось. Гликемия натощак 11 ммоль/л, HbA_{1c} — 6,4%, назначена терапия: дапаглифлозин, саксаглиптин, метформин. У матери отмечаются клинические проявления ИР (AN в подмышечных

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Параметр	Старшая сестра, 13 лет	Младшая сестра, 11 лет	Референсные значения
Холестерин общий, ммоль/л	7,2	5,3	3,3–5,2
ЛПНП, ммоль/л	5,2	4,04	1,1–3,0
ЛПВП, ммоль/л	1,2	0,95	
Триглицериды, ммоль/л	2,56	1,65	0,1–1,7
Мочевая кислота, мкмоль/л	384,62	-	120–320
АСТ, Ед/л	23	107	7–35
АЛТ, Ед/л	23	181	15–60
Тестостерон общий, нмоль/л	3,3	0,9	0,2–1,0
ДГЭА-с, мкмоль/л	4,02	2,88	0,92–9,99
ЛГ, Ед/л	12,4	6,28	2,6–12,1
ФСГ, Ед/л	9,58	6,08	1,9–11,7
Эстрадиол, пмоль/л	121,69	141,36	97–592
С-пептид, нг/мл	5,32	5,43	1,1–4,4

Примечание. ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ДГЭА-с — дегидроэпиандростерона сульфат, ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

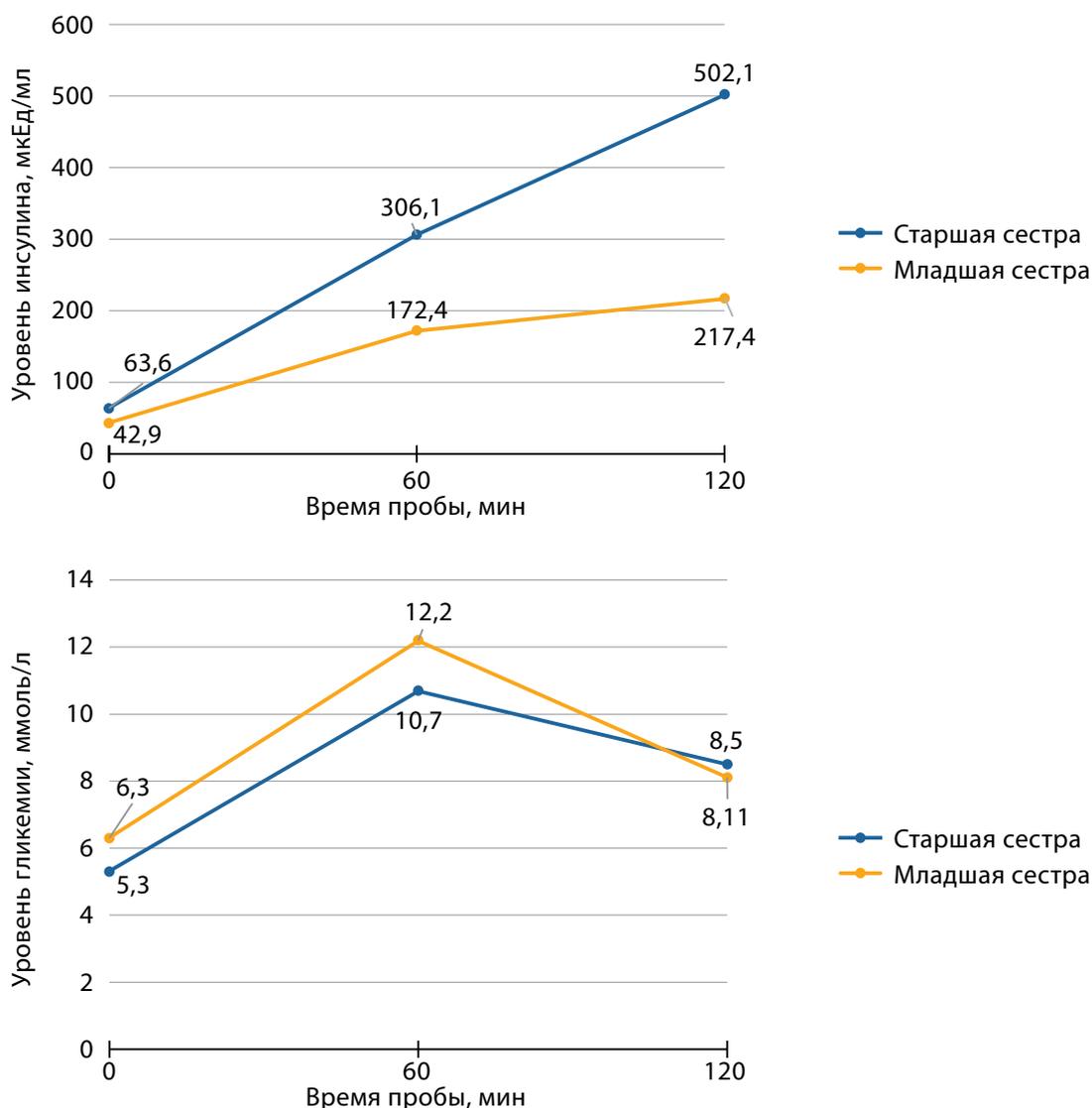


Рис. 1. Уровни глюкозы крови и секреция инсулина натощак и в ходе перорального глюкозотолерантного теста у старшей и младшей сестер.

впадинах и области шеи), гиперандрогении (гирсутизм, СПЯ). У бабушки 63 лет по материнской линии диагностирован СД2 без ожирения с 58 лет. Проводится терапия базальным инсулином.

Обследование сестер проведено при длительности СД 6 мес. Данные обследования представлены в табл. 1. Старшая сестра, 13 лет: рост — 167,6 см (SDS 1,5), вес — 93 кг, ИМТ — 33,1 кг/м² (SDS 2,3). При осмотре отмечался АН подмышечных впадин и шейной складки, стрии багрового цвета на внутренней поверхности бедер, боковых поверхностях живота, *аспе vulgaris*, половое оволосение с мужскими чертами. Половое развитие — Таннер 3 (P3; V3), Me abs. Уровень HbA_{1c} — 6,2%. По данным перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) (на фоне отмены метформина) диагностированы нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гиперинсулинемия натощак и при нагрузке, ИР НОМА 14,9 (норма до 3,2). Данные ПГТТ представлены на рис. 1.

Выявлено повышение уровня общего тестостерона — 3,3 нмоль/л (0,2–1,5). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) малого таза отмечается увеличение яичников: объем правого яичника — 12,7 см³, структура с множественными фолликулами диаметром 0,5–0,7 см, объем ле-

вого яичника — 10,7 см³, структура с фолликулами до 0,5 см. Гинекологом предположено начало развития СПЯ.

Выявлена дислипидемия. На основании данных УЗИ органов брюшной полости диагностирована неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

Диагностирована артериальная гипертензия — по данным суточного мониторирования среднее систолическое АД составило 152 мм рт.ст., среднее диастолическое АД — 81 мм рт.ст. Назначен анаприлин.

Младшая сестра, 11 лет: рост — 165,5 (SDS 2,38), вес — 67,3 кг, ИМТ — 24,6 кг/м² (SDS 1,63). При осмотре отмечаются стрии на боковых поверхностях живота багрового цвета. Половое развитие Таннер 2 (B2, P2), Me abs. Уровень HbA_{1c} — 6,0%. При проведении ПГТТ (на фоне отмены метформина) диагностированы НГН, НТГ, гиперинсулинемия, ИР (НОМА 12,06 (норма до 3,2)). Данные ПГТТ представлены на рис. 1. Выявлена дислипидемия. Диагностирована НАЖБП, стеатогепатит средней степени активности. Клинических и лабораторных признаков гиперандрогении не отмечалось.

Специфические панкреатические аутоантитела (Аат) (ZnT8A, IA2, GAD) отрицательные у обеих сестер.

Терапия метформином была продолжена в дозе 500 мг у обеих сестер.

Учитывая отягощенный семейный анамнез по СД в трех поколениях, отсутствие специфичных для СД1 Аат, заподозрена моногенная форма СД с аутосомно-доминантным типом наследования. Проведено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения (параллельного секвенирования целевых панелей — 27 генов), выявлена ранее не описанная, патогенная мутация в гене *INSR* p.V167M у обеих сестер, матери и бабушки.

Результаты последующего наблюдения. Через 6 мес у старшей сестры (длительность заболевания 1 год) отмечена прибавка массы тела на 4 кг до 97,9 кг (ИМТ 34,9 кг/м², SDS ИМТ 2,6), увеличение уровня HbA_{1c} до 6,7%. По данным ПГТТ определялся нормальный уровень гликемии натощак (4,6 ммоль/л) и диабетический на 120-й минуте (11,3 ммоль/л). У младшей сестры отмечена прибавка массы тела на 5 кг, масса тела 72,7 кг (ИМТ 25,7 кг/м², SDS ИМТ 1,7), увеличение уровня HbA_{1c} до 7,3%. По данным ПГТТ уровень гликемии натощак и на 120-й минуте соответствовал диабетическим значениям (уровень гликемии натощак — 7,3 ммоль/л, на 120-й минуте — 13,2 ммоль/л). Общим пациентам доза метформина была увеличена до 1000 мг/сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые в Российской Федерации описан семейный случай неиммунного СД в сочетании с ожирением, ИР, обусловленный мутацией в гене рецептора инсулина (*INSR*). При проведении молекулярно-генетического исследования методом секвенирования нового поколения (параллельного секвенирования целевых панелей) выявлен гетерозиготный вариант в гене *INSR* p.V167M. Вариант не имеет частот в базах данных аллельных вариантов человека и не описан в научной медицинской литературе. Компьютерные алгоритмы предсказания эффекта замены аминокислоты характеризуют данный вариант как патогенный.

Ген *INSR* у человека, кодирующий рецептор инсулина, локализован на 19 хромосоме, состоит из 22 экзонов [10] и экспрессируется в большинстве тканей. Рецептор гена инсулина — трансмембранный гликопротеиновый рецептор, относящийся к классу тирозинкиназных рецепторов, представляет собой гетеротетрамер и состоит из двух α-субъединиц и двух β-субъединиц, связанных между собой дисульфидными мостиками. α-Субъединицы расположены внеклеточно и формируют инсулинсвязывающий участок. β-Субъединицы локализованы внутри клеточной мембраны, внутриклеточная часть рецептора обладает тирозинкиназной активностью. Трансмембранный домен β-субъединицы, состоящий из липофильных аминокислот, фиксирует комплекс в мембране и стабилизирует его конформационные изменения. При связывании инсулина с α-субъединицами активируется киназная активность β-субъединиц и запускается цепь реакций, приводящих к реализации эффектов инсулина, в том числе поступление в β-клетку глюкозы посредством переносчика глюкозы GLUT-4 [11–13]. В настоящее время известно более 100 мутаций в гене *INSR* [14]. Мутации в гене *INSR* являются причиной нескольких синдромов, ассоциированных с тяжелой ИР. К синдромам с рецессивным типом наследования относятся лепречаунизм (или

синдром Донахью) и синдром Рабсона–Минденхолла, с аутосомно-доминантным типом наследования — ИР типа А [2, 6, 7]. Лепречаунизм и синдром Рабсона–Минденхолла характеризуются тяжелым течением, включая внутриутробную и постнатальную задержку роста, пороки развития, СД, раннюю гибель [6, 7]. Для ИР типа А характерно более легкое течение [15]. В описанном нами клиническом случае выявлена гетерозиготная мутация в гене *INSR* p.V167M у четырех членов семьи с СД, в трех поколениях. Данная мутация ранее не описана, однако А. Pique и соавт. описали клинический случай ИР типа А с миссенс-мутацией в том же положении (мутация p.V167L), которая была выявлена у девочки с акне, АН, гиперандрогенией, гиперинсулинизмом, диагностированными в возрасте 14 лет. Данная мутация расположена во втором экзоне в консервативном регионе, который принимает ключевое участие в фолдинге и функции белка. Известно, что мутации в данном регионе нарушают транспорт рецептора к инсулину на поверхность клетки и снижают аффинность рецептора к инсулину [16].

ИР типа А впервые описали Kahn R. и соавт. в 1976 г. у пациентов с экстремальной ИР [15]. Данное заболевание значительно чаще диагностируется у женщин, чем у мужчин. При данном заболевании отмечаются ИР без ожирения, АН, гиперандрогения, СПЯ [14, 15, 17]. Степень проявления тех или иных симптомов очень вариабельна, в том числе в пределах одной семьи [18, 19]. У мужчин — носителей мутаций в гене *INSR* могут наблюдаться гиперинсулинемия, ИР, АН, а также СД [19].

В описанном случае ИР типа А у двух сестер с ожирением выявлена в возрасте 11 и 13 лет. Данный синдром был диагностирован в связи с выявлением СД у двух сестер и их матери, у всех СД был активно выявлен после перенесенной инфекции COVID-19, ранее проводился периодический контроль гликемии у всех членов семьи в связи с настороженностью в отношении СД, ожирением и отягощенной наследственностью (СД2 у бабушки). В настоящее время активно обсуждается вопрос о роли инфекции COVID-19 в развитии СД. Вероятными механизмами влияния SARS-CoV-2 на углеводный обмен могут быть: прямое цитологическое воздействие на β-клетку, опосредованное повреждение β-клеток через активацию системы врожденного иммунитета, усиление ИР из-за повышенной секреции контринсулярных гормонов [20]. Учитывая одновременное появление нарушений углеводного обмена у 3 членов одной семьи, а также достаточно раннее для данного синдрома развитие СД, можно предположить, что в описанном нами клиническом случае SARS-CoV-2 явился триггером для развития диабета.

Фенотипически клиническая картина соответствовала СД2. У обеих сестер отмечалось ожирение. При обследовании выявлены гиперинсулинемия и ИР. У пациента также диагностирован метаболический синдром (НАЖБП, артериальная гипертензия), который, вероятно, является осложнением ожирения. Возраст диагностики СД2 у детей приходится на середину пубертатного периода, в среднем 13–14 лет, стадия полового развития 3 и выше по Таннеру (клинические рекомендации). В нашем наблюдении возраст диагностики СД составил 11 и 13 лет и половое развитие соответствовало 2 и 3 стадии по Таннеру у старшей и младшей сестры

соответственно. Согласно критериям диагностики, СД2 может быть диагностирован у детей с СД и ожирением без иммунологических маркеров СД1 и генетических маркеров моногенного СД [21]. В данном клиническом наблюдении иммунологических маркеров СД1 выявлено не было. Однако, учитывая отягощенную наследственность по СД в трех поколениях, дифференциальная диагностика также проводилась с моногенными формами СД, прежде всего MODY, так как наличие у пациенток ожирения не исключает вероятность наличия у них моногенной формы СД, более того, обсуждается роль ожирения как фактора более ранней диагностики моногенного СД [22, 23]. Проведение молекулярно-генетического исследования методом секвенирования нового поколения (параллельного секвенирования целевых панелей, 27 генов) позволило выявить мутацию в гене *INSR* и диагностировать ИР типа А. Из компонентов данного синдрома, помимо гиперинсулинемии, ИР, АН, СД, у старшей сестры дополнительно выявлены гиперандрогения и формирующий СПЯ. Течение СД у наших пациенток носило прогрессирующий характер, за полгода наблюдения отмечено увеличение уровня HbA_{1c} . Учитывая выявленный патогенный вариант в гене рецептора инсулина у двух сестер с одинаковым фенотипом, СД можно расценивать как компонент синдрома ИР типа А в сочетании с ожирением.

Известно, что степень нарушений углеводного обмена при ИР типа А может варьировать от бессимптомной гипергликемии, не требующей лечения, до СД с тяжелым течением. Описаны случаи СД при ИР типа А, для лечения которого назначали экстремально высокие дозы инсулина — до 3000 Ед/сут. Добавление к терапии метформина позволяло снизить дозу в ряде случаев и даже полностью отменить инсулин. Несмотря на высокую дозу инсулина, комбинированную терапию, не всегда удавалось достичь компенсации углеводного обмена — уровень HbA_{1c} достигал 11,8% [19].

При СД, обусловленном мутациями в гене *INSR*, описано раннее развитие хронических диабетических осложнений. В 30-летнем проспективном исследовании С. Musso и соавт. при наблюдении за 8 женщинами с ИР типа А описано развитие ранних хронических осложнений СД у 6 пациенток, в том числе у 3 диагностирована полинейропатия, у 4 — нефропатия, у 5 — ретинопатия. Ретинопатия носила быстро прогрессирующий пролиферативный характер и у двух пациенток привела к слепоте. В связи с нефропатией двум пациенткам проводился гемодиализ [19].

В описанном клиническом случае у обеих пациенток синдром ИР типа А был диагностирован на фоне ожирения. Для ИР типа А ожирение не характерно, однако описаны единичные случаи сочетания данного синдрома с ожирением [9, 19]. В Японии описан случай ИР типа А, подтвержденный молекулярно-генетическим исследованием — выявлена гетерозиготная мутация p.Gln205Ter в гене *INSR* в сочетании с СД и избыточной массой тела. У девочки с избыточной массой тела (SDS ИМТ 1,7) в возрасте 9 лет выявлены гипергликемия 12,2 ммоль/л, ИР (НОМА 8,5), гиперинсулинемия, уровень HbA_{1c} 6,6%. Назначен метформин в суточной дозе 250 мг/сут с положительным эффектом — уровень HbA_{1c} снизился до 5,1–5,5%. При дальнейшем наблюдении отмечалось

повышение уровней тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-с) без клинических проявлений гиперандрогении, по данным МРТ диагностирован СПЯ [9].

ИР является наиболее характерным симптомом ИР типа А. В основе патогенеза при ИР типа А лежит снижение аффинности к инсулину или тирозинкиназной активности инсулинового рецептора. Степень ИР, а также уровень инсулина натощак могут достигать экстремальных значений от 26 до 475 мкЕд/мл [16, 19], а индекс НОМА — 38,29 [18]. Клинически ИР проявляется АН, причиной возникновения которого является пролиферирующее действие инсулина на эпидермальные кератиноциты и фибробласты дермы, реализующееся через рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1 типа [24].

СД является частым, но необязательным компонентом ИР типа А. Чаще пациенты с данным заболеванием обследуются в подростковом возрасте в связи с АН и гирсутизмом, различными нарушениями менструального цикла (аменорея, олиго- и дисменорея) [19]. При обследовании выявляются повышенные уровни инсулина, тестостерона, ДГЭА-с и ИР.

Яичниковая гиперандрогения и СПЯ являются одними из основных компонентов ИР типа А, встречаются практически у всех женщин с данным синдромом и обусловлены стимуляцией продукции тестостерона яичниками высоким уровнем инсулина [25]. Клиническими проявлениями гиперандрогении являются гирсутизм, акне, клиторомегалия, нарушения менструального цикла и фертильности [19]. Для лечения гиперандрогении применяют ципротерона ацетат, спиронолактон, флуtamид [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром ИР типа А — редкое моногенное заболевание, в основе которого лежит моногенный дефект действия инсулина. Данный синдром в первую очередь следует заподозрить у лиц женского пола с АН, гиперинсулинемией, ИР без ожирения, гиперандрогенией. Особенностью нашего клинического наблюдения является диагностика данного синдрома в семье с фенотипом СД2, что демонстрирует необходимость проведения молекулярно-генетического исследования детей с нарушениями углеводного обмена и ожирением при отсутствии иммунологических маркеров СД1. Одновременная диагностика СД у трех членов одной семьи после перенесенной инфекции COVID-19 позволяет предполагать, что SARS-CoV-2 может явиться триггером развития нарушений углеводного обмена при синдроме ИР типа А.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания, номер государственного учета 123021000040-9.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Сечко Е.А. — концепция, получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Кураева Т.Л. — концепция, получение, анализ данных, интерпретация результатов,

написание статьи; Петеркова В.А. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Лаптев Д.Н. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты

работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Законный представитель пациентов добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, et al. Insulin resistance in children: Consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5189-5198. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1047>
- Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. Insulin resistance in children. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:523-527. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00342>
- Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2526-2539. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0276>
- Kleinberger JW, Copeland KC, Gandica RG, et al. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Genet Med.* 2018;20(6):583-590. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.150>
- Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. Неиммунный сахарный диабет у детей, обусловленный гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы (GCK-MODY): анализ данных 144 пациентов // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 145-154. [Sechko EA, Kuraeva TL, Zilberman LI, et al. Non-immune diabetes mellitus in children due to heterozygous mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY): data of 144 patients. *Diabetes mellitus.* 2022;25(2):145-154. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12819>
- Kirkwood A, Stuart G, Harding L. Donohue syndrome: A review of literature, case series, and anesthetic considerations. *Pediatr Anesth.* 2018;28(1):23-27. doi: <https://doi.org/10.1111/pan.13273>
- Longo N, Singh R, Griffin LD, et al. Impaired growth in Rabson-Mendenhall syndrome: lack of effect of growth hormone and insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(3):799-805. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.79.3.8077364>
- Angelidi AM, Filippaios A, Mantzoros CS. Severe insulin resistance syndromes. *J Clin Invest.* 2021;131(4):e142245. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI142245>
- Saito-Hakoda A, Nishii A, Uchida T, et al. A follow-up during puberty in a Japanese girl with type A insulin resistance due to a novel mutation in *INSR*. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2018;27(1):53-57. doi: <https://doi.org/10.1297/cpe.27.53>
- Seino S, Bell GI. Alternative splicing of human insulin receptor messenger RNA. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;159(1):312-316. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(89\)92439-X](https://doi.org/10.1016/0006-291X(89)92439-X)
- Epstein FH, Moller DE, Flier JS. Insulin resistance — mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med.* 1991;325(13):938-948. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199109263251307>
- Ullrich A, Bell JR, Chen EY, et al. Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. *Nature.* 1985;313(6005):756-761. doi: <https://doi.org/10.1038/313756a0>
- Ebina Y, Ellis L, Jarnagin K, et al. The human insulin receptor cDNA: The structural basis for hormone-activated transmembrane signalling. *Cell.* 1985;40(4):747-758. doi: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(85\)90334-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(85)90334-4)
- Ardon O, Procter M, Tvrđik T, et al. Sequencing analysis of insulin receptor defects and detection of two novel mutations in *INSR* gene. *Mol Genet Metab Reports.* 2014;1(1):71-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jymgmr.2013.12.006>
- Kahn CR, Flier JS, Bar RS, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med.* 1976;294(14):739-745. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197604012941401>
- Riqué S, Nogués C, Ibáñez L, et al. Identification of three novel mutations in the insulin receptor gene in type A insulin resistant patients. *Clin Genet.* 2000;57(1):67-69. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2000.570110.x>
- Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. Генетические дефекты действия инсулина. В кн.: *Сахарный диабет: многообразие клинических форм* / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. — М.: Изд-во МИА; 2016. — С. 114-122. [Peterkova VA, Kuraeva TL, Zilberman LI, et al. *Geneticheskie defekty deystviya insulin.* In: *Sakharnyy diabet: mnogoobrazie klinicheskikh form.* Ed by Dedov II, Shestakova MV. Moscow: MIA; 2016. P. 114-122. (In Russ.)].
- Dominguez-García Á, Martínez R, Urrutia I, et al. Identification of a novel insulin receptor gene heterozygous mutation in a patient with type A insulin resistance syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(5-6):67-69. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0284>
- Musso C, Cochran E, Moran SA, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (Type A and Rabson-Mendenhall Syndromes): A 30-year prospective. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(4):209-222. doi: <https://doi.org/10.1097/01.md.0000133625.73570.54>
- Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Скляник И.А., и др. Гипергликемия и возможные механизмы повреждения β-клеток у пациентов с COVID-19 // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №3. — С. 229-234. [Kalmykova ZA, Kononenko IV, Sklyanik IA, et al. Hyperglycemia and possible mechanisms of β-cell damage in patients with COVID-19. *Diabetes mellitus.* 2020;23(3):229-234. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12485>
- Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у детей.* — М.: МЗ РФ; 2020. [Rossijskaja asociacija jendokrinologov. *Klinicheskie rekomendacii. Saharnyj diabet 2 tipa u detej.* Moscow: MZ RF; 2020. (In Russ.)].
- Lehto M, Tuomi T, Mahtani MM, et al. Characterization of the MODY3 phenotype. Early-onset diabetes caused by an insulin secretion defect. *J Clin Invest.* 1997;99(4):582-591. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI119199>
- Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia.* 2001;44(7):914-922. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250100548>
- Phiske M. An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(3):239. doi: <https://doi.org/10.4103/2229-5178.137765>
- Diamanti-Kandaraki E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981-1030. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2011-1034>
- Wei C, Burren CP. Diagnostic and management challenges from childhood, puberty through to transition in severe insulin resistance due to insulin receptor mutations: WEI AND BURREN. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(8):835-838. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12486>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Сечко Елена Александровна, к.м.н. [Elena A. Sechko, MD, PhD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow 117292, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8181-5572>; eLibrary SPIN: 4608-5650; e-mail: elena.sechko@bk.ru

Кураева Тамара Леонидовна, д.м.н., профессор [Tamara L. Kuraeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4950-3920>; eLibrary SPIN: 8206-0406; e-mail: diabetkuraeva@mail.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, Professor, academician of Russian Academy of Medical Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; e-library SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; e-library SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Лаптев Д.Н. Сахарный диабет, ассоциированный с синдромом инсулинорезистентности типа А // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 284-290. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13011>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sechko EA, Kuraeva TL, Peterkova VA, Laptev DN. Diabetes mellitus associated with type A insulin resistance. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(3):284-290. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13011>