

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ТИПА А



© К.Д. Кокорева^{1,2*}, Н.Н. Волеводз^{1,2}

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова», Москва

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимиরского, Москва

Инсулинерезистентность (ИР) типа А — орфанное врожденное заболевание с частотой 1 на 100 тысяч человек. Развитие данной патологии связано с дефектом гена рецептора инсулина *INSR*. Чаще диагностируется среди молодых девушек в связи с симптомами гиперандrogenизма. У мужчин заболевание выявляется, как правило, после развития сахарного диабета.

В статье представлены описания клинических случаев ИР типа А у девушек-подростков без ожирения и нарушений углеводного обмена. Пациентка 1, 17,9 года, с жалобами на акне, гиперпигментацию в области подмышек, задней поверхности шеи, паховых складок, локтевых сгибов и внутренней поверхности бедер, без ожирения и нарушений менструального цикла. Базальный уровень инсулина составил 101 мкЕд/мл (HOMA-IR 18,9), а в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) уровень инсулина повысился до 684 мкЕд/мл. Пациентка 2 — 16,6 года, с жалобами на нерегулярный менструальный цикл до 90 дней, нормальным весом и множественными папилломами на теле. При обследовании выявлены нормогликемия на фоне выраженной ИР (до 366 мкЕд/мл в ходе ПГТТ) и лабораторные и ультразвуковые признаки синдрома поликистозных яичников. У обеих пациенток диагноз подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования: у пациентки 1 диагностирован ранее описанный в литературе патогенный гетерозиготный вариант в 19 экзоне гена рецептора инсулина *INSR* (NM 000208.4, chr19:7122707C>T, c.3436G>A), приводящий к замене аминокислоты в позиции 1146 белка (p.Gly1146Arg), у пациентки 2 выявлен гетерозиготный ранее не описанный в литературе вариант неизвестной клинической значимости в 17 экзоне гена *INSR* (NM 000208.4) c.3095G>A (HG38, chr19:7125446C>T), приводящий к аминокислотной замене глицина на аспартат в положении 1032 (p.Gly1032Asp). Пациенткам инициирована off-label терапия метформином гидрохлоридом в дозе 1500–2000 мг в сутки.

Данные клинические наблюдения демонстрируют выраженный клинический полиморфизм заболевания, от различающихся жалоб до компонентов синдрома, что обуславливает необходимость персонализированного подхода в лечении таких пациентов. Терапия метформином в высоких дозах может применяться с целью снижения выраженности ассоциированных с ИР черного акантоза, папилломатоза и синдрома поликистозных яичников. Генетическая верификация диагноза позволяет определить прогноз и провести медико-генетическое консультирование семьи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулинерезистентность типа А; гиперандrogenизм; синдром поликистозных яичников; черный акантоз; дефект гена рецептора инсулина *INSR*; метформина гидрохлорид.

DIFFERENT CLINICAL CHARACTERISTICS OF TYPE A INSULIN RESISTANCE SYNDROME

© Kristina D. Kokoreva^{1,2*}, Nataliya N. Volevodz^{1,2}

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirskey (MONIKI), Russia

Insulin resistance (IR) type A is an autosomal dominant condition with a prevalence of 1/100 thousand people. It's associated with a defect in the insulin receptor gene *INSR*. It's more often diagnosed among young women due to hyperandrogenism. In men, the disease is usually diagnosed only after they develop diabetes mellitus.

The article presents clinical cases reports of IR type A in an adolescent girls with no obesity and prediabetes and diabetes. Patient 1, 17.9 years old presented complaining of acne, darkening of the skin on armpits, back of the neck, groins, elbows, inner thighs. Her fasting insulin was 101 μed/ml (HOMA-IR 18,9). 2 hours after glucose loading insulin was at the level of 684 μed/ml. Patient 2 — 16.6 years old, presented with the complaints of an irregular menstrual cycle of up to 90 days. She had no excess weight (SDS BMI = -0.7 SD). Multiple skin papillomas were observed. Laboratory and ultrasound signs of polycystic ovary syndrome were revealed, as well as normoglycemia and severe IR (up to 366 μU/ml during oral fasting glucose tolerance test). In both patients, the diagnosis was confirmed by the results of genetic testing. Patient 1 was diagnosed with a pathogenic heterozygous defect in exon 19 of the *INSR* insulin receptor gene (NM 000208.4, ch19:7122707C>T, c.3436G>A), leading to an amino acid substitution at protein position 1146 (p.Gly1146Arg). Patient 2 revealed a heterozygous variant unknown clinical significance in exon 17 of the *INSR* gene (NM 000208.4) c.3095G>A (HG38, chr19:7125446C>T),



leading to the amino acid substitution of glycine for aspartate at position 1032 (p.Gly1032Asp). Metformin off-label therapy (1,500–2,000 mg per day) was initiated in both girls.

Presented clinical case reports demonstrate different patient complaints and clinical characteristics of type A insulin resistance syndrome. Patients with type A IR need personalized approach. High-dose metformin therapy can be used to reduce the severity of IR-associated skin symptoms such as acanthosis nigricans, papillomatosis, and polycystic ovary syndrome. Genetic diagnosis allows determining the prognosis and providing genetic counseling.

KEYWORDS: *Insulin resistance type A; hyperandrogenism; polycystic ovary syndrome; acanthosis nigricans; defect of insulin receptor gene INSR; metformin hydrochloride.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Инсулинорезистентностью (ИР) называют состояние сниженного ответа органов и тканей на действие инсулина. Физиологическая ИР может наблюдаться в период беременности, пубертата, голодаания, интеркуррентных инфекционных заболеваний. Кроме этого, причинами ИР могут быть такие патологические состояния, как феохромоцитома, глюкагонома, образование антител к рецептору инсулина (ИР типа В), нарушения сигнального пути инсулина (ИР типа С), а также дефект самого рецептора инсулина — ИР типа А [1].

ИР типа А — орфанное заболевание, предполагаемая частота которого составляет 1:100 000 человек [2]. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно. При подобном типе наследования состояние должно наблюдаться среди мужчин и женщин одинаково часто, однако известно, что среди женщин, особенно молодых, заболевание диагностируется в 4 раза чаще [3].

Классической «триадой» симптомов, позволяющих заподозрить заболевание, считают гиперинсулинемию, кожные проявления ИР, такие как черный акантоз, папилломатоз, и признаки гиперандрогенеза с развитием синдрома поликистозных яичников в отсутствие ожирения [4]. У части пациентов могут наблюдаться нарушения углеводного обмена [5].

На настоящий момент в связи с низкой встречаемостью заболевания публикации, посвященные ИР типа А, представлены в основном описанием единичных клинических случаев [6, 7] или семейных форм заболевания [5, 8, 9], что в совокупности с полиморфизмом клинической картины даже у родственников одной семьи [5, 10], т.е. отсутствием гено-фенотипической корреляции [11], обуславливает не только крайнюю сложность диагностики, но и объясняет отсутствие унифицированной тактики ведения таких пациентов.

Низкая встречаемость патологии диктует необходимость повышения настороженности специалистов в отношении редких генетических синдромов. Данная статья представляет собой описание двух случаев ИР типа А у девушек-подростков, отражающих клинический полиморфизм заболевания. Кроме этого, в статье обсуждается вопрос off-label применения препаратов метформина у пациенток с выраженной ИР и нормогликемией.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Пациентка 1, девушка, 17 лет 9 мес, обратилась в консультативно-диагностическое отделение ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России с жалобами на акне и гипер-

пигментацию в области подмышек, на локтевых сгибах, паховых складках и по внутренней поверхности бедер.

Девочка от 2-й нормальной беременности, 2-х самостоятельных родов в срок. Родилась с массой 3,4 кг и длиной тела 52 см. Известно, что бабушка и прабабушка по материнской линии страдают сахарным диабетом 2 типа (СД2), а у старшей сестры отмечается избыток веса с гиперинсулинемией и гиперандрогенезом.

Избыток веса, появление и прогрессию потемнения кожи девочка отмечала с 12 лет (рис. 1). По данному поводу ранее принимала препарат метформина в дозе 800 мг/сут. Через 6 месяцев прием препарата прекратила в связи с отсутствием влияния на гиперпигментацию.

При осмотре показатели роста пациентки находились в пределах нормальных значений (рост — 170 см, SDS роста — 1,1 SD). Отмечался некоторый избыток веса — 75,5 кг (SDS индекса массы тела = 1,2 SD). При осмотре обращают на себя внимание акне, acanthosis nigricans в паховых складках, в области подмышек, на локтевых сгибах. Подкожно-жировая клетчатка развита несколько избыточно. Щитовидная железа не увеличена, 0 степени по ВОЗ, клинически — эутиреоз. Стул оформленный. Половое развитие: Таннер 5. Менструальный цикл регулярный.



Рисунок 1. Черный акантоз в области подмышек у пациентки 1.

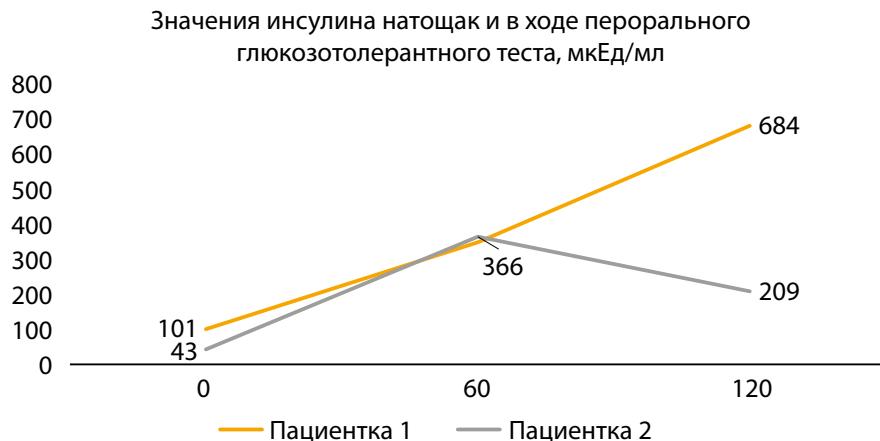


Рисунок 2. Уровни инсулина натощак и в ходе перорального глюкозотолерантного теста у пациентки 1 и пациентки 2.

По месту жительства пациентке было проведено предварительное обследование, в ходе которого выявлено повышение инсулина натощак до 101 мкЕд/мл, а по результатам перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) уровень инсулина увеличился до 684 мкЕд/мл на 120-й минуте теста на фоне нормогликемии (рис. 2): 0 минута теста — глюкоза 4,2 ммоль/л, 120-я минута — 5,3 ммоль/л, HOMA-IR 18,85 при норме до 3. Дислипидемия не отмечалось: общий холестерин — 3,2 ммоль/л, ЛПВП — 1,45 ммоль/л, ЛПНП — 1,6 ммоль/л, триглицериды — 0,5 ммоль/л. Гликированный гемоглобин — 5,1%.

Сочетание выраженной гиперинсулинемии у пациентки без значимого избытка веса является характерным признаком ИР типа А, по поводу чего была проведена генетическая диагностика — NGS секвенирование панели генов «Сахарный диабет — Гиперинсулинизм». В панель были включены следующие гены: *ABCC8*, *AKT2*, *ALMS1*, *ARMC5*, *BLK*, *CACNA1D*, *DIS3L2*, *EIF2AK3*, *FOXA2*, *GATA6*, *GCG*, *GCGR*, *GCK*, *GLIS3*, *GLUD1*, *GPC3*, *HADH*, *HNF1A*, *HNF1B*, *HNF4A*, *IGF1*, *IGF1R*, *INS*, *INSR*, *KCNJ11*, *KDM6A*, *KLF11*, *LIPE*, *MC3R*, *MC4R*, *NEUROD1*, *NSD1*, *PAX4*, *PDX1*, *PGM1*, *PIK3CA*, *PPARG*, *PPP1R3A*, *PTF1A*, *RFX6*, *SH2B1*, *SIM1*, *SLC16A1*, *TUB*, *UCP2*, *WFS1*, *ZFP57* (средняя глубина покрытия — 201x, процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием >10x — 99%). По результатам исследования был выявлен неоднократно ранее описанный в литературе патогенный гетерозиготный вариант в 19 экзоне гена рецептора инсулина *INSR* (NM 000208.4, chr19:7122707C>T, c.3436G>A), приводящий к замене аминокислоты в позиции 1146 белка (p.Gly1146Arg с глубиной покрытия 260x).

После генетического подтверждения диагноза было проведено дообследование на предмет гиперандрогенезии: уровень общего тестостерона в норме — 1,5 нмоль/л, ультразвуковых признаков синдрома поликистозных яичников не выявлено (яичники нормальной структуры, правый яичник объемом 3 мл, левый — 3,5 мл).

Пациентке была рекомендована инициация терапии метформином off-label в дозе 1500 мг в сутки (500 мг утром, 1000 мг вечером) с целью воздействия на участки гиперпигментации. Однако через полгода терапии необходимого эффекта от терапии не наблюдалось, в связи с чем было решено увеличить дозу до 2000 мг в сутки. На настоящий момент за пациенткой продолжено катам-

нестическое наблюдение. Планируется поиск выявленного варианта в гене *INSR* у старшей сестры, наблюдающейся с избытком веса, ИР и гиперандрогенезом.

Пациентка 2 — 16,6 года, обратилась на амбулаторный прием в связи с жалобами на нарушение менструального цикла. Девочка от 2-х самостоятельных родов на 36-й неделе, масса тела при рождении — 2200 г, длина тела — 47 см. Раннее развитие с некоторой задержкой: ходит с 1 года 4 мес, говорит с 3 лет. Наблюдается у ЛОР-врача с хроническим тонзиллитом и у офтальмолога с миопией. В течение последних 2 месяцев по назначению гинеколога принимает препарат, содержащий инозитол и фолиевую кислоту. Наследственный анамнез отягощен по многоузловому зобу у матери. Сибсов нет.

С момента наступления первой менструации в возрасте 14 лет у девочки отмечался нерегулярный менструальный цикл, до 90 дней. При обследовании по месту жительства на 5-й день менструального цикла были выявлены косвенные признаки синдрома поликистозных яичников: превышение лютеинизирующего гормона (ЛГ) над фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) более чем в 2 раза (ЛГ — 16,6 Ед/л, ФСГ — 7,8 Ед/л), а также повышение уровня общего тестостерона до 4,3 нмоль/л на фоне нормальных значений 17-ОН-прогестерона. Выявлено повышение базального инсулина до 41,6 мкЕд/мл (2,6–24,9). По данным ультразвукового исследования органов малого таза на 9-й день менструального цикла отмечалось увеличение объема правого яичника до 10,7 мл; объем левого яичника — 8,2 мл, яичники мультифолликулярной структуры.

При осмотре: рост — 157,4 см (-0,9 SD), вес — 47 кг, ИМТ — 19 кг/м², SDS ИМТ= -0,7 SD. На коже отмечается множественные папилломы. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, 0 степени по ВОЗ, клинически эутиреоз. Половое развитие Таннер 4 (B4, P4), Менструации нерегулярные.

Для подтверждения гиперандрогенезии было проведено мультистероидное исследование методом tandemной масс-спектрометрии (TMC), по результатам которого была установлена гиперандрогенезия яичникового генеза (общий тестостерон — 2,08 нмоль/л на фоне низких показателей 17ОНпрогестреона, 21-дезоксикортизола

Таблица 1. Результаты мультистериоидного исследования методом tandemной масс-спектрометрии у пациентки 2

Показатель, единицы измерения	Результат	Референсные значения
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	2,6	0,2–6,0
11-дезоксикортизол (MS), нмоль/л	0,2	0,0–10,0
21-дезоксикортизол (MS), нмоль/л	<0,20	0,0–1,2
Адростендион (MC), нмоль/л	8,35	0,8–9,0
Кортикостерон (MS), нмоль/л	2,4	1,0–50,0
Тестостерон (MS), нмоль/л	0,8	0,3–2,5
Кортизол, (кровь), утро (MS), нмоль/л	182,0	140–360
Альдостерон в положении сидя, пмоль/л	263,0	70–980
Дезоксикортикостерон (MS), нмоль/л	0,1	0,0–10,0
Дегидроэпиандростерон (MS), нмоль/л	7,4	4,0–50,0
17-гидроксипрегненолон, нмоль/л	2,0	0,0–20,0

Таблица 2. Результаты перорального глюкозотолерантного теста у пациентки 2

Время, минуты	0	30-я	60-я	90-я	120-я
Глюкоза, ммоль/л	5,1	6,6	6,7	6,5	6,7
Инсулин, мкЕд/мл	43	77	366	227	209

и высоконормального уровня андростендиона, табл. 1). При повторном УЗИ органов малого таза в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России были выявлены признаки синдрома поликистозных яичников: увеличение объема обоих яичников до 11,2 мл со множественными фолликулами диаметром 0,4–0,8 см.

В связи с повышением базального уровня инсулина был проведен ПГТТ: максимальный уровень инсулина в ходе теста составил 366 мкЕд/мл (рис. 2). Нарушение углеводного обмена выявлено не было (табл. 2). По индексам HOMA-IR (9,75 при норме до 3) и Matsuda (1,1 при норме более 2,5) отмечалась тяжелая ИР, которая в сочетании с отсутствием избытка веса свидетельствовала в пользу синдрома ИР типа А. Проведено NGS секвенирование панели генов «Сахарный диабет — Гиперинсулинизм»: выявлен гетерозиготный ранее не описанный в литературе вариант неизвестной клинической значимости в 17 экзоне гена *INSR* (NM 000208.4) c.3095G>A (HG38, chr19:7125446C>T), приводящий к аминокислотной замене глицина на аспартат в положении 1032 (p.Gly1032Asp) с глубиной покрытия 194x. Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD и расположен в консервативной позиции. Компьютерные алгоритмы предсказывали патогенный эффект варианта на белок. Все экзоны и прилегающие экзон-инtronные соединения данного гена были покрыты полностью. Впоследствии вариант был подтвержден секвенированием

по Сэнгеру. Для установления происхождения варианта был проведен сегрегационный анализ: у родителей вариант не выявлен (оценка родства не проводилась). С учетом полученных результатов сегрегационного анализа проведена повторная оценка патогенности выявленного варианта согласно критериям Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG): вариант классифицирован как патогенный (критерии PM2, PP3, PM1, PS2, PP4). С целью снижения ИР и коррекции инсулинозависимой гиперандрогении пациентке off-label был рекомендован прием метформина 1500 мг в сутки, однако в связи с развитием побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта доза метформина была снижена до максимально переносимой дозы в 1000 мг в сутки. На фоне приема метформина и назначенного гинекологом препарата, содержащего инозитол и фолиевую кислоту, отмечалась некоторая нормализация менструального цикла. В дальнейшем при неэффективности низких доз метформина планируется перевод пациентки на пробную терапию тиазолидинионами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген рецептора инсулина *INSR* (NM 000208.4) картирован на 19 хромосоме и состоит из 22 экзонов. На настоящий момент известно около 60 мутаций в этом гене, приводящих к развитию инсулинерезистентности типа А [12]. В большинстве случаев ИР

типа А наследуется аутосомно-доминантно, соответственно, клинические проявления заболевания будут наблюдаться у пациентов даже с гетерозиготными изменениями гена. Однако есть данные о том, что дефекты гена *INSR* не во всех случаях характеризуются менделевским наследованием [3]. Выявленный у пациентки 1 дефект гена рецептора инсулина *INSR* c.3436G>A (NM 000208.4, HG38, chr19:7122707C>T), приводящий к замене гуанина на аденин в положении 3436 в комплементарной ДНК в 19 экзоне гена и, соответственно, к аминокислотной замене глицина на аргинин в 1146 положении белка (p.Gly1146Arg), был описан ранее у мальчика 11 лет из Ирана с избыtkом веса, выраженным черным акантозом в области подмышек и сахарным диабетом. На 120-й минуте ПГТТ у данного пациента уровень инсулина увеличился до 8889,6 пмоль/л (в пересчете 1226,7 мкЕд/мл). Патогенность мутации была также подтверждена исследованиями *in vitro* [13]. У представленной в статье пациентки уровень инсулина в ходе ПГТТ повысился до 684 мкЕд/мл на фоне нормогликемии. У пациентки 2 также отмечалась нормогликемия, что подчеркивает уникальность описанных наблюдений, так как в большинстве публикаций в отечественной и зарубежной медицинской литературе диагноз устанавливался уже после развития нарушений углеводного обмена [5, 7, 8].

ИР типа А на настоящий момент, как и большинство врожденных генетических заболеваний, не имеет этиологического лечения, а применяемая патогенетическая терапия направлена в основном на коррекцию гиперандrogenии и профилактику долгосрочных осложнений диабета, которые при ИР типа А могут быть довольно тяжелыми [14, 15]. При этом на ранней стадии заболевания, наоборот, могут отмечаться постпрандиальные гипогликемии, вторичные по отношению к гиперинсулинемии [10, 16, 17].

Метформин и глитазоны, несмотря на ограниченную эффективность, являются основными терапевтическими методами в лечении ИР типа А. Так, пациентке 1 метформин был назначен с целью снижения выраженности черного акантоза, который, как известно, возникает в результате воздействия избыточного количества инсулина на рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1 типа на фибробластах и кератиноцитах [1]. Пациентке 2 бигуаниды были рекомендованы в связи с развитием синдрома поликистозных яичников с целью улучшения метаболических параметров, снижения уровня тестостерона и андростендиона [18–20]. Назначение данного класса препаратов требует контроля за развитием побочных эффектов, таких как диарея, тошнота, боли в животе, молочнокислый ацидоз (редко) и дефицит витамина В12 [21]. Риск молочнокислого ацидоза повышается при нарушении функции почек [21]. Кроме этого, в лечении ИР типа А обсуждается возможность применения рекомбинантного инсулиноподобного фактора роста 1 типа, активно используемого в лечении синдромов Донохью и Рабсона–Менденхолла [22] в связи с его положительным влиянием на уровень глюкозы крови [23].

ИР типа А относится к так называемым первичным подтипам ИР, при которых не развивается жировой болезни печени и дислипидемии, в отличие от вторичной

ИР на фоне эктопического отложения жировой ткани, что наблюдается, например, при ожирении и генерализованных или парциальных липодистрофиях [7, 8, 24]. Таким образом, отсутствие нарушений жирового обмена и гепатоза может сыграть ключевую диагностическую роль в определении причин ИР и развивающихся нарушений углеводного обмена.

В круг заболеваний, с которыми рекомендуется проводить дифференциальную диагностику синдрома ИР типа А, включают синдром поликистозных яичников как таковой [10] и СД2 типа [6]. Считается, что генетические синдромы, ассоциированные с тяжелой инсулинерезистентностью, выявляются у 0,1–0,5% пациентов, страдающих сахарным диабетом [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осведомленность врачей как первичного звена, так и узких специалистов, о симптомах орфанных заболеваний способствует ранней диагностике и улучшению качества жизни пациентов. ИР типа А — заболевание, диагностика которого сложна не только в силу редкости патологии, но и в связи с возможными различными клиническими проявлениями даже при одном и том же генетическом дефекте. Особенностью представленных клинических наблюдений является верификация диагноза еще до развития преддиабета, что, по нашим данным, является первым в отечественной литературе описанием ИР типа А у девушек-подростков на фоне нормогликемии. В статье также поднимаются вопросы off-label применения бигуанидов с целью коррекции выраженного черного акантоза, папилломатоза и проявлений синдрома поликистозных яичников в отсутствие нарушений углеводного обмена. На настоящий момент отсутствие унифицированной тактики ведения обуславливает необходимость персонализированного подхода в лечении пациентов с ИР типа А, а генетическое подтверждение диагноза позволяет не только спрогнозировать дальнейшее течение заболевания, но и оказать специализированную медицинскую помощь семье пациента в формате медико-генетического консультирования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Информация о финансировании. Мультистороннее исследование методом ТМС и молекулярно-генетические исследования проведены с использованием денежных средств, предоставленных благотворительным фондом поддержки и развития филантропии «КАФ».

Участие авторов. Кокорева К.Д. — поисково-аналитическая работа и подготовка финальной версии статьи; Волеводз Н.Н. — редактирование текста, внесение ценных замечаний. 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. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Сахарный диабет».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Manni A, Quarade A. Endocrine Pathophysiology: a Concise Guide to the Physical Exam Endocrine Pathophysiology. Springer Nature Switzerland AG; 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-49872-6>
- Pliszka M, Szablewski L. Severe Insulin Resistance Syndromes: Clinical Spectrum and Management. *Int J Mol Sci.* 2025;26(12):5669. doi: <https://doi.org/10.3390/IJMS26125669>
- Collin-Chavagnac D, Saint-Martin C, Bedidi L, et al. Insulin receptor variants: Extending the traditional Mendelian spectrum. *Genet Med.* 2025;27(6):101404. doi: <https://doi.org/10.1016/J.GIM.2025.101404>
- Hughes EK, Brady MF, Rawla P. *Acanthosis Nigricans.* 2023 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025
- 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. [Sechko EA, Kuraeva TL, Peterkova VA, Laptev DN. Diabetes mellitus associated with type A insulin resistance. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(3):284-290. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13011>
- Сечко Е.А., Аль-Зрер К.М., Зюзикова З.С., Лаптев Д.Н. Клинический случай инсулинорезистентности типа А у подростка с фенотипом сахарного диабета 2 типа. В сборнике: Сборник тезисов X (XXXI) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия» (НДК 2025) 27–30 мая 2025 года. М.: 2025.— С. 336. [Sechko EA, Al-Zrer KM, Zuzikova ZS, Laptev DN. Klinicheskij sluchaj insulinorezistentnosti tipa A u podrostka s fenotipom saharnogo diabeta 2 tipa. In: Collection of abstracts of the X (XXXI) National Diabetology Congress with international participation "Diabetes mellitus is a non-infectious pandemic of the 21st century. Macro- and microvascular complications. Issues of interdisciplinary interaction", May 25–30, 2025. Moscow; 2025. p. 336. (In Russ.)]
- Lee NW, Jeong JE, Kim YH, et al. A case of type A insulin resistance syndrome in a 14-year-old adolescent girl without common clinical features. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2023;28(Suppl 1):S17-S19. doi: <https://doi.org/10.6065/APEM.2244106.053>
- Koca SB, Kulali MA, Göğüş B, Demirbilek H. Type A insulin resistance syndrome due to a novel heterozygous c.3486_3503del (p.Arg1163_Ala1168del) INSR gene mutation in an adolescent girl and her mother. *Arch Endocrinol Metab.* 2024;68:e210305. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-4292-2021-0305>
- Horikawa O, Ugi S, Takayoshi T, et al. A family with type A insulin resistance syndrome caused by a novel insulin receptor mutation. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2023;2023(2):22-0362. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-22-0362>
- Lin L, Chen C, Fang T, et al. Type A insulin resistance syndrome misdiagnosed as polycystic ovary syndrome: a case report. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):347. doi: <https://doi.org/10.1186/S13256-019-2304-4>
- Takasawa K, Tsuji-Hosokawa A, Takishima S, et al. Clinical characteristics of adolescent cases with Type A insulin resistance syndrome caused by heterozygous mutations in the β -subunit of the insulin receptor (INSR) gene. *J Diabetes.* 2019;11(1):46-54. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12797>
- Chandrasekaran P, Weiskirchen R. Cellular and Molecular Mechanisms of Insulin Resistance. *Curr Tissue Microenviron Rep.* 2024;5:79-90. doi: <https://doi.org/10.1007/S43152-024-00056-3>
- Tsuji-Hosokawa A, Takasawa K, Nomura R, et al. Molecular mechanisms of insulin resistance in 2 cases of primary insulin receptor defect-associated diseases. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(8):917-924. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12508>
- Angelidi AM, Filippaios A, Mantzoros CS. Severe insulin resistance syndromes. *J Clin Invest.* 2021;131(4):e142245. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI142245>
- Martin XD, Zenobi PD. Type a syndrome of insulin resistance: anterior chamber anomalies of the eye and effects of insulin-like growth factor-I on the retina. *Ophthalmologica.* 2001;215(2):117-123. doi: <https://doi.org/10.1159/0000050841>
- Dattani MT, Brook CGD. *Brook's clinical Paediatric Endocrinology.* New Jersey, United States: John Wiley and sons publications; 2020
- Huang Z, Li Y, Tang T, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia associated with a heterozygous missense mutation of R1174W in the insulin receptor (IR) gene. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(5):659-665. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03525.x>
- Heidarpour M, Mojarrad M, Mazaheri-Tehrani S, et al. Comparative Effectiveness of Antidiabetic Drugs as an Additional Therapy to Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review of Metabolic Approaches. *Int J Endocrinol.* 2024;2024:9900213. doi: <https://doi.org/10.1155/2024/9900213>
- Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):139-146. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6293>
- Brand KM, Gottwald-Hostalek U, Andag-Silva A. Update on the therapeutic role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome: Effects on pathophysiological process and fertility outcomes. *Womens Health (Lond).* 2025;21:17455057241311759. doi: <https://doi.org/10.1177/17455057241311759>
- Vieira IH, Barros LM, Baptista CF, Rodrigues DM, Paiva IM. Recommendations for Practical Use of Metformin, a Central Pharmacological Therapy in Type 2 Diabetes. *Clin Diabetes.* 2022;40(1):97-107. doi: <https://doi.org/10.2337/CD21-0043>
- Меликян М.А., Иванникова Т.Е., Милованова Н.В., и др. Синдром Донохью. Описание клинического случая и опыт применения непрерывной подкожной помповой терапии рекомбинантным ИФР-1 // Проблемы эндокринологии. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 79-86. [Meliikyan MM, Ivannikova TE, Milovanova NV, et al. Donohue syndrome and use of continuous subcutaneous IGF1 pump therapy. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(5):79-86. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13121>
- Regan FM, Williams RM, McDonald A, et al. Treatment with recombinant human insulin-like growth factor (rhIGF)-I/rhIGF binding protein-3 complex improves metabolic control in subjects with severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2113-2122. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2009-2088>
- Соркина Е.Л., Тюльпаков А.Н. Наследственные и приобретенные липодистрофии: Молекулярно-генетические и аутоиммунные механизмы // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15. — №1 — С. 39-42. [Sorkina EL, Tulyapakov AN. Inherited and acquired lipodystrophies: molecular-genetic and autoimmune mechanisms. *Obesity and metabolism.* 2018;15(1):39-42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET2018139-42>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Кокорева Кристина Дмитриевна, к.м.н. [Kristina D. Kokoreva, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-7442>; eLibrary SPIN: 1198-8594; e-mail: kristinadk@mail.ru

Волеводз Наталья Никитична, д.м.н., профессор [Natalya N. Volevodz, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6470-6318>; eLibrary SPIN: 1127-0933; e-mail: nnvolevodz@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Кокорева К.Д., Волеводз Н.Н. Клинический полиморфизм инсулинерезистентности типа А // Сахарный диабет. — 2025. — Т. 28. — №6. — С. 597-603. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13368>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kokoreva KD, Volevodz NN. Different clinical characteristics of type A insulin resistance syndrome. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(6):597-603. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13368>