# Κληρονομούμενα και επίκτητα σύνδρομα βαριάς αντίστασης στην ινσουλίνη

12

ΒΑΣΙΛΙΚΗ Ε. ΓΚΡΕΚΑ-ΣΠΗΛΙΩΤΗ

*Αναπλ. Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας*
*Μονάδα Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας και Διαβήτη*
*Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών*

## Ι. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

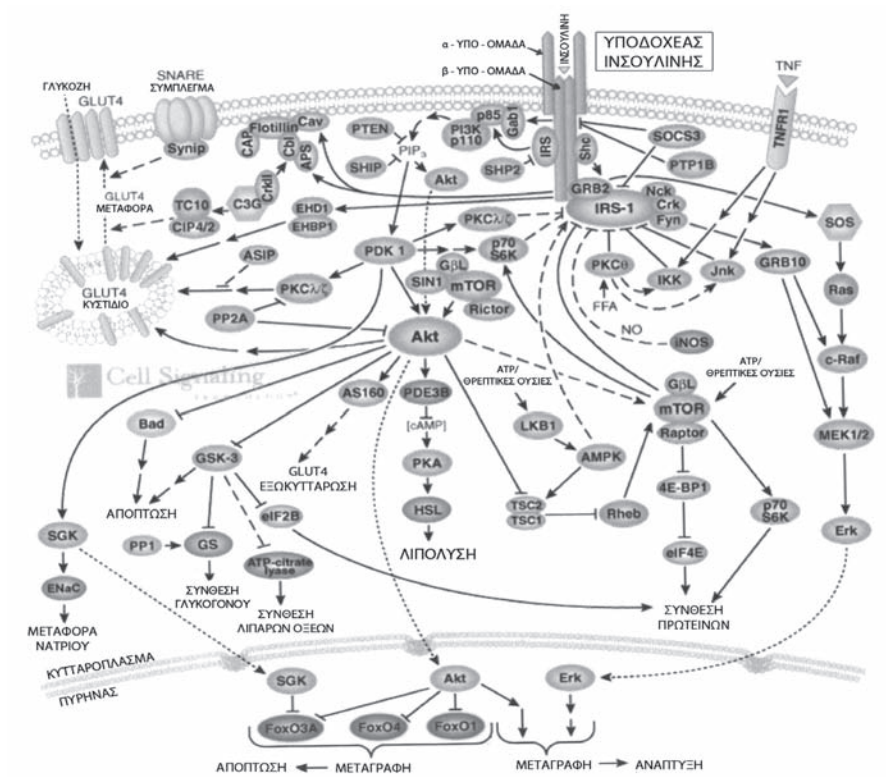
Η ινσουλίνη είναι μία σημαντική ορμόνη, κρίσιμη για την ρύθμιση της ενέργειας του οργανισμού που διεξάγεται δια μέσου του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων. Η Εικόνα 1 περιγράφει ορισμένα από τα σημνατικότερα μεταγωγικά μονοπάτια (signaling pathways) της ινσουλίνης (Zaid et al, 2008).

Ο υποδοχέας της ινσουλίνης, μία ετεροτετραμερή (heterotetrameric) μεμβρανική πρωτεϊνη, αποτελείται από 2 εξωκυτταρικές α υπο-μονάδες, που μεσολαβούν στην σύνδεση της ινσουλίνης, και 2 ενδοκυτταρικές β υπο-μονάδες με τυροσίνη κινάση δράση (tyrosine kinase activity). Η σύνδεση της ινσουλίνης με των α υπο-ομάδων προκαλεί την αυτοφωσφορυλίωση και ενεργοποίηση της τυροσίνη κινάσης της β υπο-ομάδας και την ενεργοποίηση και επιστράτευση διαφόρων ενδοκυτταρικών υποστρωμάτων. Από τις σημαντικότερες ομάδες αυτών των υποστρωμάτων είναι η οικογένεια πρωτεϊνών που αποτελούν τα Υποστρώματα του Υποδοχέα της Ινσουλίνης [Insulin Receptor Substrates, (IRS)]. Το ενεργοποιημένο (φωσφορυλιωμένο) IRS συνδέεται με διάφορους πρωτεϊνικούς μεταβιβαστές του σήματος (signaling partners), όπως την «Phosphatidylinositol -3 Kinase» (PI3K), μία κρίσιμη κινάση που προάγει την περαιτέρω μεταγωγή του σήματος της ινσουλίνης. Η PI3K παίζει ένα κύριο ρόλο στην δράση της ινσουλίνης κυρίως δια μέσου της ενεργοποίησης της σερίνη/θρεονίνη πρωτεϊνικής κινάσης (serine/threonine protein kinase) Akt/PKB και της πρωτεϊνικής κινάσης «PKCzeta» (PKCz). Η ενεργοποιημένη Akt προάγει: (1) την σύνθεση του γλυκογόνου, δια μέσου της καταστολής της γλυκογόνο συνθάση κινάσης-3 [Glycogen Synthase Kinase-3, (GSK-3)] και (2) την σύνθεση των πρωτεϊνών δια μέσου της πρωτεϊνικής κινάσης mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) και βοηθάει στην κυτταρική επιβίωση (cell survival) δια μέσου της καταστολής διαφόρων ουσιών που προάγουν την απόπτωση των κυττάρων όπως η GSK-3 και ο BAD (Bcl Antagonist of cell Death).

Η ινσουλίνη διεγείρει την πρόσληψη της γλυκόζης (glucose uptake) στους μύες και στα λιποκύτταρα και προκαλεί την μετατόπιση του μεταφορέα της γλυκόζης- 4 (GLUT-4) στην πλασματική μεμβράνη. Η μετατόπιση του GLUT-4 διεξάγεται με την συμμετοχή του μονοπάτι της PI3K/Akt και της φωφφορυλίωσης της προσαρμογέα πρωτεΐνης (adaptor protein) CAP (Cbl-Activating Protein) και της δημιουργίας του συμπλέγματος CAP:Cbl:CrkII με την πρωτεϊνη (proto-oncogene protein) Cbl και την προσαρμογέα πρωτεϊνη CrkII.

Η Ινσουλίνη επιδρά στην ανάπτυξη κυρίως δια μέσου του μεταγωγικού μονοπάτι της Akt και της ενεργοποίησης του Ras/MAPK (Mitogen- Activated Protein Kinase) μονπάτι. Οι Ras πρωτεϊνες παίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταγωγικό μονοπάτι επειδή μεσολαβούν στις επεξεργασίας πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης.

Επιπλέον υπάρχει ένα σήμα αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης (negative feedback) που προέρχεται από τα μονοπάτια των Akt/PKB και PKCz, της κινάσης p70S6K και της κινάσης MAPK και έχει σαν αποτέλεσμα την απενεργοποίηση του σήματος της ινσουλίνης δια μέσου της φοσφορυλίωσης με σερίνη αντι της τυροσίνης (Zaid et al, 2008).




*Εικόνα 1. Μεταγωγικά μονοπάτια της Ινσουλίνης (από Zaid et al, 2008)*

## Ι. ΚΛΗΡΟΝΟΜΟΥΜΕΝΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΒΑΡΙΑΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Υπάρχουν 4 κληρονομούμενα σύνδρομα βαριάς αντίστασης στην ινσουλίνη: (1) το Σύνδρομο Αντίστασης στην Ινσουλίνη Τύπου Α, (2) το Σύνδρομο Αντίστασης στην Ινσουλίνη Τύπου Β, (3) το Σύνδρομο Rabson-Medenhall και (4) το Σύνδρομο Donahue/leprechaunism.

Παραπάνω από 50 μεταλλαξεις στον υποδοχέα της ινσουλίνης έχουν βρεθεί που προκαλούν, στις περισσότερες περιπτώσεις, τα κληρονομούμενα σύνδρομα βαριάς αντίστασης στην ινσουλίνη. Γενικώς οι ασθενείς με 2 μεταλλαγμένα αλληλόμορφα γονίδια του υποδοχέα της ινσουλίνης έχουν ποίο βαρεία αντίσταση στην ινσουλίνη από ότι οι ασθενείς που είναι ετεροζυγώτες.

Ένα γονίδιο στο χρωμόσωμα 9 με 22 εξόνια κωδικοποιεί αμφότερες τις υποομάδες (α και β) του υποδοχέα της ινσουλίνης.

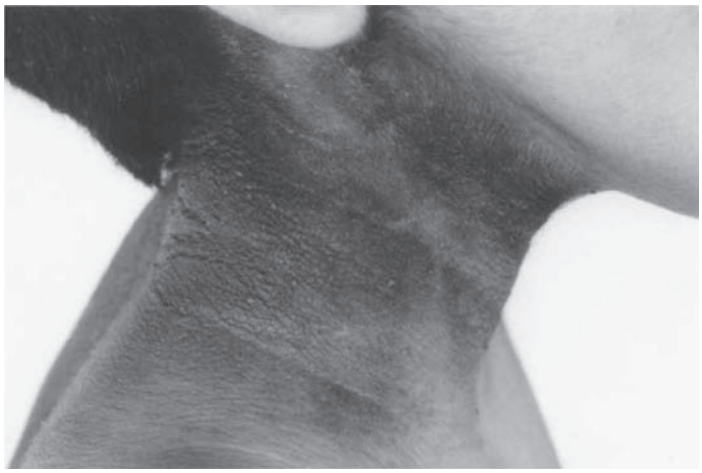
Οι μεταλλάξεις του υποδοχέα της ινσουλίνης μπορούν να ταξινομηθούν σε 5 κατηγορίες ανάλογα με τους μηχανισμούς που προκαλούν την βλάβη στην λειτουργία του υποδοχέα (Taylor SI, 1992):

**1η Κατηγορία:** Μεταλλάξεις που προκαλούν μειωμένο αριθμό υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη. Κάποιες μεταλλάξεις μειώνουν την ποσότητα του mRNA ή εμποδίζουν την βιοσύνθεση του υποδοχέα με την εισαγωγή ενός πρόωρου κοδικόνιου λήξεως της αλυσίδας (premature chain termination codon).
**2η Κατηγορία:** Μεταλλάξεις που εμποδίζουν την μεταφορά των υποδοχέων στην πλασματική μεμβράνη δια μέσου του ενδοπλασματικού δικτύου και των σωματίων Golgi.
**3η Κατηγορία:** Μεταλλάξεις που εμποδίζουν την λειτουργία του υποδοχέα με την μείωση της ικανότητας του υποδοχέα να συνδεθεί με την ινσουλίνη.
**4η Κατηγορία:** Μεταλλάξεις που εμποδίζουν την λειτουργία του υποδοχέα δια μέσου της μείωσης της δραστηριότητας της τυροσίνη κινάσης.
**5η Κατηγορία:** Μεταλλάξεις που επιταχύνουν την αποδόμηση των υποδοχέων με αποτέλεσμα να μειώσουν τον αριθμό των υποδοχέων στην κυτατταρική μεμβράνη.

### (1) Σύνδρομο Αντίστασης στην Ινσουλίνη Τύπου Α (ΣΑΙ-Α)

Το Σύνδρομο Αντίστασης στην Ινσουλίνη Τύπου Α περιγράφτηκε για πρώτη φορά το 1976 σε νεαρές γυναίκες με δασυτριχισμό και υψηλές συγκεντρώσεις ανδρογόνων (υπερανδρογοναιμία), επιτάχυνση στην αναπτυξή κατά μήκος, μελανίζουσα ακάνθωση, διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη, υπερινσουλιναιμία και σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη (Kahn et al, 1976). Επίσης διαπιστώθηκε ότι η πλειοψηφία των γυναικών με ΣΑΙ-Α έχουν όλα τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά

του Συνδρόμου των Πολυκυστικών Ωοθηκών. Επίσης τα περισσότερα άτομα με ΣΑΙ-Α.εχουν φυσιολογικό Δείκτη Σωματικού Βάρος (BMI) (Musso et al, 2004)..



*Εικόνα 1. Τραχηλική και αυχενική μελανίζουσα ακάνθωση σε ασθενή με Συνδρομο Αντίστασης στην Ινσουλίνη Τυπου Α (από Musso et al, 2002)*

Διάφορες ετερόζυγες μεταλλάξεις στον υποδοχέα της ινσουλίνης έχουν βρεθεί στις περιπτώσεις ασθενών με ΣΑΙ-Α που εμφανίζουν την τριάδα της αντίστασης στην ινσουλίνη, της μελανίζουσας ακάνθωσης και της υπερανδρογοναιμίας με αρρενοποίηση (Kahn et al, 1976). Οι μεταλλάξεις αυτές συμπεριλαμβάνουν τις εξής διαταραχές στον υποδοχέα της ινσουλίνης: (1) Μείωση στον αριθμό των υποδοχέων (Bar et al, 1980), (2) Μεταλλάξεις της α υπο-ομάδας με μείωση στην δεσμευτική συγγένεια (binding affinity) του υποδοχέα και μείωση στην δραστηριότητα της τυροσίνη κινάσης(Kobayashi et al, 1978; Bar et al, 1980; Grunberger et al, 1984; Taylor et al, 1985; Muller-Wieland et al, 1993; Kosztolanyi et al,1997), (3) Μεταλλάξεις της β υπο-ομάδας με μείωση της δεσμευτικής συγγένειας (binding affinity) του υποδοχέα και μείωση της δραστηριότητας της τυροσίνη κινάσης στις περισσότερες περιπτώσεις (Bar et al, 1980; Taylor et al, 1985; Accili, et al,1989; Muller-Wieland et al, 1989; Sasoka et al, 1989; Roach et al, 1994; Takahashi et al, 1997) ενώ έχουν περιγραφτεί και περιπτώσεις με φυσιολογική δεσμευτική συγγένεια του υποδοχέα και φυσιολογική δραστηριότητα της τυροσίνη κινάσης (Grunberger et al, 1984; Cama et al, 1991). (4) Μετάλλαξη στο γονίδιο του υποδοχέα της ινσουλίνης με εξάλειψη του 14ου εξονίου της β υπο-ομάδας (Shimada et al, 1990). (5) Μετάλλαξη στον υποκινητή του υποδοχέα με αλλαγή βάσεων από Arg-Lys-Arg-Arg σε Arg-Lys-Arg-Ser (Yoshimasa et al, 1988). (6) Μετάλλαξη στην α υπο-ομάδα του υποδοχέα της ινσουλίνης που εμποδίζει την βιοσύνθεση του υποδοχέα λόγω της εισαγωγής της

Arg345 που προκαλεί πρόωρη λήξη της αλυσίδας (premature chain termination) (Hashiramoto et al, 2005).

### (2) Σύνδρομο Αντίστασης στην Ινσουλίνη Τύπου Β (ΣΑΙ-Β)

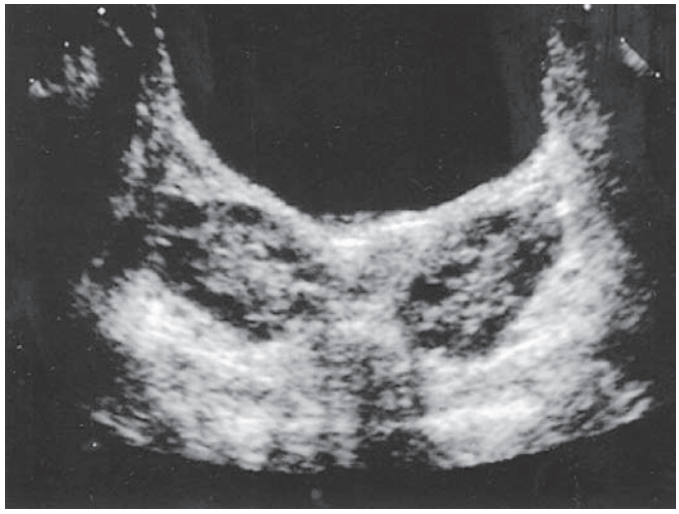
Το Σύνδρομο Αντίστασης στην Ινσουλίνη Τύπου Β επίσης περιγράφτηκε για πρώτη φορά το 1976 σε γυναίκες μεγάλες στην ηλικία με δασυτριχισμό, περι-οφθαλμική και περι-στοματική μελανίζουσα ακάνθωση (εικόνα 2), μελανίζουσα ακάνθωση των μεγάλων χειλέων του αιδοίου, μαρασμό (εικόνα 3), ψηλή συγκέντρωση ανδρογόνων στον ορό, διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη, υπερινσουλιναιμία, σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη, συμπτώματα αυτοάνοσο νοσήματος και αυτοαντισώματα έναντι τον υποδοχέα της ινσουλίνης (Kahn et al, 1976).

*Εικόνα 3. Περι-οφθαλμική και περι-στοματική μελανίζουσα ακάνθωση σε ασθενή με Συνδρομο Αντίστασης στην Ινσουλίνη Τυπου Β (από Arioglu et al, 2002)*

*Εικόνα 4. Μαρασμός σε ασθενή με Συνδρομο Αντίστασης στην Ινσουλίνη Τυπου Β (από Arioglu et al, 2002)*

Τα αυτοαντισώματα εναντίον τον υποδοχέα της ινσουλίνης προκαλούν ένα μεγάλο φάσμα διαταραχών της γλυκόζης, από σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη (Gorden et al, 1993), υπογλυκαιμία μετά από νηστεία (Taylor et al, 1982) μέχρι σοβαρή συνεχόμενη υπογλυκαιμία (Taylor et al,1989). Τα συμπτώματα αυτά βελτιώνονται με την εξαφάνιση των αυτοαντισωμάτων (Arioglu et al, 2002).

Συμπτώματα από διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα [όπως, στις περισσότερες περιπτώσεις, τον Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΛΕ) και ποίο σπάνια την Σκληροδερμία ή την Θυροειδίτιδα Hashimoto's] είναι συνήθης στους ασθενείς με ΣΑΙ-Β. Σε πολλούς ασθενείς τα μεταβολικά συμπτώματα του ΣΑΙ-Β προηγούνται την διάγνωση του ΣΛΕ. Επίσης έχουν περιγραφτεί περιπτώσεις ΣΑΙ-Β μαζι με Πολλαπλούν Μυέλωμα και με την Νόσο Hodgkins όπου η παρουσία των αυτοαντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της ινσουλίνης θεωρήθηκε σαν παρανεοπλασματικό συμβάν (Braund et al, 1987, Arioglu et al, 2002) Περισσότερα από 50% των ασθενών εμφανίζουν πρωτεϊνουρία. Το ΣΑΙ-Β παρουσιάζεται και σε νεαρα κορίτσια μαζί με μεγέθυνση των ωωθηκών (Εικόνα 4).



*Εικόνα 4. Μεγέθυνση των ωωθηκών σε 10 ετών κορίτσι με Συνδρομο Αντίστασης στην Ινσουλίνη Τυπου Β (από Arioglu et al, 2002)*

Σε 30% των περπτώσεων με ΣΑΙ-Β τα αυτοαντισώματα έναντι τον υποδοχέα της ινσουλίνης εξαφανίζονται αυτομάτως μαζί με τις διαταραχές του μεταβολισμού. Η θεραπεία με πρεδνιζόνη μόνο σε λίγες περιπτώσεις ήταν αποτελεσματική. Επίσης φαίνεται ότι υπάρχει μεγάλη θνισμότητα στους ασθενείς με ΣΑΙ-Β σε ποσοστό ~50% προπαντώς στα άτομα όπου τα αρχικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας μετατράπηκαν κατά την πορεία της νόσο σε συμπτώματα υπογλυκαιμίας (Arioglu et al, 2002).

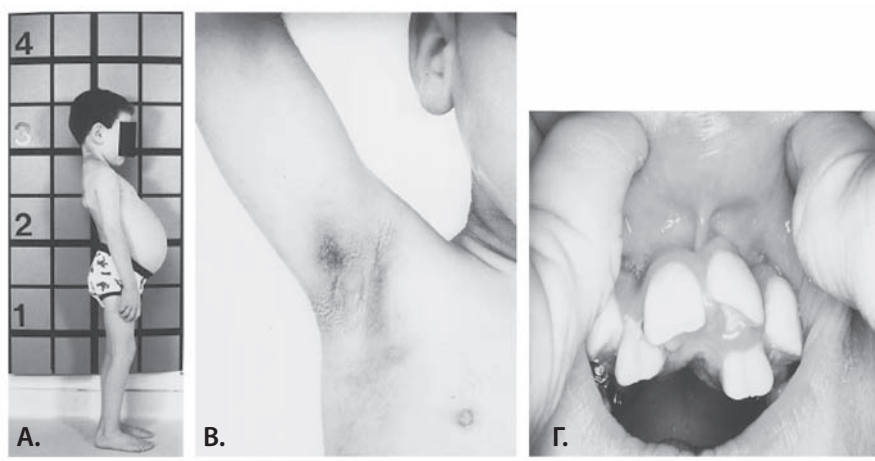
## (3) Σύνδρομο Rabson-Medenhall

Τα παιδιά με Σύνδρομο Rabson-Medenhall χαρακτηρίζονται από ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και προβλήματα στην ανάπτυξη μετεμβρυϊκός, δυσμορφικά χαρακτηριστικά του προσώπου, (που διαφέρουν όμως από αυτά του συνδρόμου Donahue) δυσπλαστικά δόντια, υπερτροφικά ούλα, διατεταγμένη κοιλιά, μελανίζουσα ακάνθωση και έλλειψη υποδορίου λίπος (εικόνα 5) (Longo et al, 1994). Επίσης έχουν και υπερτροφία της επίφυσης και μειωμένο χρόνο ζωής (Rabson et al, 1956; Barnes et al, 1974). Στο Σύνδρομο Rabson-Medenhall οι ασθενείς έχουν βαρειά αντίσταση στην ινσουλίνη με διαταραχή στην σταθερότητα και ρύθμιση της γλυκόζης αίματος με υπογλυκαιμία νήστεως και μετα-γευματική υπεργλυκαιμία. Αυτό γίνεται επειδή έχουν ψηλές συκεντρώσεις ινσουλίνης κατά την νηστεία επειδή τα β-κύτταρα του παγκρέατος παράγουν μεγάλες ποσότητες ινσουλίνη και υπάρχει και μεγάλος χρόνος ημιπερίοδος ζωής (half-life) της ινσου-

λίνης λόγω της μειωμένης ικανότητας των υποδοχέων της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς να δεσμεύσουν την ινσουλίνη (Longo et al, 1994). Οι ασθενείς με Rabson-Medenhall ζούνε πέραν από τα δύο έτη αλλά με το πέρας του χρόνου συνήθως δημιουργείται σοβαρή συνεχόμενη υπεργλυκαιμία και στην συνέχεια παθαίνουν βαρειά κετοξέωση και πεθαίνουν. Αυτό γίνεται επειδή στην πορεία υπάρχει προοδευτική μείωση της ινσουλίνης από το πάγκρεας και λόγω της έλλειψης της ινσουλίνης μαζί με την μειωμένη δέσμευση της από τους υποδοχείς της δεν εμποδίζεται η συνεχόμενη σύνθεση της γλυκόζης από το ήπαρ και η απελευθέρωση των λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό.

Αντίθετα από το σύνδρομο Donahue όμως, οι ψηλές δόσεις εξωγενής ινσουλίνης πολλες φορές μπορούν να ρυθμίσουν μερικώς την σοβαρή υπεργλύκαιμία επειδή ο υποδοχέας της ινσουλίνης στα κύτταρα τους έχει διατηρήση κάποιου βαθμού ικανότητας δέσμευσης της ινσουλίνης. Φαίνεται ότι η σοβαρότητα του φαινότυπου και ο χρόνος επιβίωσης των ατόμων με Rabson-Medenhall εξαρτάται από τον βαθμό της εφεδρικής ικανότητας του υποδοχεά να δεσμεύσει την ινσουλίνη στους περιφερικούς ιστούς (Longo et al, 2002).

Πολλές ομοζυγωτικές μεταλλαξεις (>22 της α υπο-ομάδας του υποδοχέα και >12 της β υπο-ομάδας) έχουν περιγραφτεί στην βιβλιογραφία μαζί με διάφορες σύνθετες ετροζυγωτικές (compound heterozygote) μεταλλάξεις στις 2 υπο-ομάδες του υποδοχέα. Επίσης έχουν περιγραφτεί και 2 καινούργιες μεταλλάξεις του υποδοχέα όπου υπάρχει μεγαλύτερη αποδόμηση του υποδοχέα σε σε ασθενείς με Rabson-Medenhall (Thiel 2008). Όμως, επειδή τα in vitro αντιδραστήρια που εξετάζουν την δεσμευτική ικανότητα του υποδοχέα της ινσουλίνης ανιχνεύουν μόνο ποιοτικές και όχι ποσοτικές διαταραχές στην δεσμευτική ικανότητα του υποδοχέα και στη μεταβίβαση του σήματος δεν μπορούν να ερμηνεύσουν την πραγματική δραστηριότητα του υποδοχέα. Φαίνεται ότι η ποιό έγκυρη παράμετρος της λειτουργίας του υποδοχέα είναι ο χρόνος επιβίωσης του ασθενή (Thiel 2008).




*Εικόνα 5. Ασθενή με Συνδρομο Rabson-Medenhall με διατεταμένη κοιλιά, μελανίζουσα ακάνθωση στις μασχάλες και δυσπλαστικά δόντια και υπερτροφικά ούλα (από Taylor et al, 1999)*

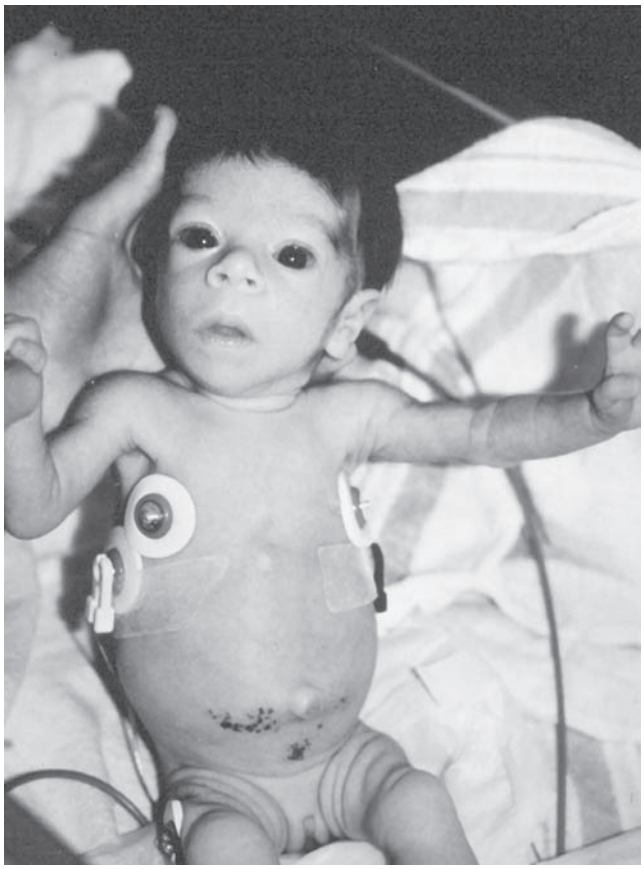
## 4) Σύνδρομο Donahue (Leprechaunism)

Οι ασθενείς με σύνδρομο Donahue έχουν τα ποιό σοβαρά προβλήματα από όλες τις μορφές της βαριάς αντίστασης στην ινσουλίνη. Χαρακτηρίζονται από ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, χνούδι στην μετωπιαία περιοχή, στις παρειές και στο σαγόνι, δυσμορφικά χαρακτηριστικά προσώπου με μεγάλα μάτια, ρουθούνια με προς τα άνω στροφή, χαμηλή πρόσφυση αυτιών με προς τα πίσω στροφή, έλλειψη υποδορίου λίπος, διατεταμένη κοιλιά, και μεγέθυνση των έξω γεννητικών οργάνων στα αγόρια και κυστικές ωοθήκες στα κορίτσια (Εικόνα 6). Έχουν βαρειά διαταραχή στην σταθερότητα και ρύθμιση της γλυκόζης αίματος με σοβαρή υπογλυκαιμία νήστεως και μετα-γευματική υπεργλυκαιμία. Η επιβίωση τους είναι συνήθως κάτω από τα 2 έτη ζωής.

Κύτταρα από την πλειοψηφία των ασθενών με συνδρομο Donohue δείχνουν πλήρη εξάλειψη της δεσμευτικής ικανότητας του υποδοχεά και για αυτό τον λόγο η επιβίωση τους είναι μόνο μέχρι 2 ετών. Όπως και στο σύνδρομο Rabson-Medenhall, στο σύνδρομο Donohue δημιουργείται σοβαρή συνεχόμενη υπεργλυκαιμία και στην συνέχεια παθαίνουν βαρειά κετοξέωση και πεθαίνουν. Σε αντίθεση όμως με τους ασθενείς με Rabson-Medenhall δεν χρησιμεύει η εξωγενή ινσουλίνη σαν θεραπευτικό μέσο.

Πολλές ομοζυγωτικές μεταλλαξεις έχουν περιγραφτεί στην βιβλιογραφία μαζί με διάφορες σύνθετες ετροζυγωτικές (compound heterozygote) μεταλλάξεις στις 2 υπο-ομάδες του υποδοχέα σε ασθενείς με σύνδρομο Donohue (Thiel et al, 2008). Έχει ενδιαφέρον ότι βρέθηκαν 3 μεταλλάξεις στην τυροσίνη κινάση του υποδοχέα της ινσουλίνης σε ασθενείς με σύνδρομο Donohue όπου ο υποδοχέας

όμως παρουσίαζε μία μερική δεσμευτική ικανότητα (Desbois-Mouthon et al, 1996; Takahashi et al, 1997).



*Εικόνα 6. Ασθενή με Συνδρομο Donohue (από Taylor et al, 1999)*

## ΙΙ. Επίκτητα Σύνδρομα Αντίστασης στην Ινσουλίνη

Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδυάζεται με πολλές φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις όπως την εφηβεία, την παχυσαρκία, τον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου ΙΙ (ΣΔΙΙ), το Συνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών και το Μεταβολικό Συνδρομο.

Μελέτες που μετράνε την δεσμευτική ικανότητα του υποδοχέα έχουν δείξει ότι στην παχσαρκία, στον ΣΔΙΙ και στο Μεταβολικό Σύνδρομο μετά απο νηστεία ή/και απώλεια βάρος βελτιώνεται η δεσμευτική ικανότητα του υποδοχέα της ινσουλίνης (Tritos et al, 1998).

## Βιβλιογραφία


Accili D, Frapier C, Mosthaf L, McKeon C, Elbein SC, Permutt MA, Lander E, Ullrich A, Taylor SI. (1989) A mutation in the insulin receptor that impairs transport of the receptor to the plasma membrane and causes insulin resistant diabetes. EMBO J.;8:2509–2517.

Arioglu E, Andewelt A, Diabo C, Bell,M, Taylor,SI, Gorden P. (2002) Clinical course of autoantibodies to the insulin receptor (Type B Insulin Resistance) A 28-year perspective. Medicine 81:87-100.

Bar S, Muggeo M. Kahn CR, Gorden P, Roth J. (1980) Characterization of Insulin Receptors in Patients with the Syndromes of Insulin Resistance and Acanthosis Nigricans. Diabetologia 18: 209-216.

Barnes ND, Palumbo PJ, Hayles AB, Folgar H. (1974)Insulin resistance, skinchanges and virilization: A recessively inherited syndrome possibly due to pineal gland dysfuntion. Diabetologia. 10:285–289.

Braund WJ, Naylor BA, Williamson DH, Buley ID, Clark A, Chapel HM, Turner RC. (1987) Autoimmunity to insulin receptor and hypoglycaemia in patient with Hodgkin's disease. Lancet 1: 237–40.

Cama A, Sierra ML, Ottini L, Kadowaki T, Gorden P, McGinley IJ, Taylor SI. (1991) A mutation in the tyrosine kinase domain of the insulin receptor associated with insulin resistance in an obese woman. J ClinEndocrinol Metab.;73:894–901.

Desbois-Mouthon, C., DananC., AmselemS., Blivet-Van Eggelpoel

M.J., Sert-Langeron C., Goossens M., Besmond C., Capeau J, Caron M 1996) Severe resistance to insulin and insulin-like growth factor-I in cells from a patient with leprechaunism as a result of two mutations in the tyrosine kinase domain of the insulin receptor. Metabolism, 45, 1493–1500.

Gorden P, Collier E, Roach P. (1993) Autoimmune mechanisms of insulin resistance and hypoglycemia. In: Moller, DE, ed. Insulin Resistance. London: John Wiley, pp. 123-142.

Grunberger G, Comi RJ, Taylor SI, Gorden P. (1984) Tyrosine kinase activity of the insulin receptor of patients with type A extreme insulin resistance: Studies with circulating mononuclear and cultured lymphocytes. J Clin Endocrinol Metab 59:1152–1158.

Hashiramoto M, Osawa H, Ando M, Murakami A, Nishimiya T, Nakano M, Nishida W, Onuma H, Makino H. (2005) A non-sense mutation in the Arg345 of the insulin receptor gene in a Japanese Type A insulin-resistant patient. Endocrine J 52(4):499-504.

Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer, JA Gorden P, Martin MM, Roth J. (1976) The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. NEJM 294(14): 739-745.

Kobayashi M, Sasaoka T, Takata Y, Hisatomi A, Shigeta Y. (1988) Insulin resistance by uncleaved insulin pro-receptor: Emergence of binding site by trypsinDiabetes. 37:653–656.

Kosztolanyi G. (1997) Leprechaunism/Donohue syndrome/insulin receptor gene mutations: A syndrome delineation story from clinicopathological description to molecular understanding. Eur J Pediat 156:253-255.

Longo N,Singh R, Griffin LD, Langley SD, Parks JS, Elsas LJ. (1994) Impaired growth in Rabson-Mendenhall syndrome: Lack of effect of growth hormone and insulin-like growth factor I. Jour Clin Endocr Metab 79:799-805.

Longo N, Wang SA, Smith SD, Langley LA, DiMeglio D, Giannella-Neto D. (2002) Genotype-phenotype correlation in inherited severe insulin resistance.

Hum Mol Genet 11:1465-1475.

Muller-Wieland D, Taub R, Tewari DS, Kriauciunas KM, Sethu S, Reddy K, Kahn R. (1989) Insulin-

receptor gene and its expression in patients with insulin resistance. Diabetes 38:31–38.

Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Arioglu E, Taylor SI, Gorden, P. (2004) Clinical Course of Genetic Diseases of the Insulin Receptor (Type A and Rabson-Mendenhall Syndromes). A 30-Year Prospective. Medicine 83(4): 209-222.

Rabson SM, MendenhallEN. (1956) Familial hypertrophy of pineal body, hyperplasia of adrenal cortex and diabetes mellitus: Report of 3 eases. Amer J Clin Pathol 26, 283—290.

Sasaoka T, Shigeta Y, Takata Y, Ishibashi O, Sugibayashi M, Hisatomi

A, Kobayashi M. (1989) Unprocessed insulin proceptor in cultured fibroblasts from a patient with extreme insulin resistance. Metabolism. 38: 990–996.

Shimada F, Taira M, Suzuki Y, Hashimoto N, Nozaki O, Tatibana M, Ebina Y, Tawata M, Onaya t, Makino H, Yoshida S. (1990) Insulin-resistant diabetes associated with partial deletion of insulin-receptor gene. Lancet 335:1179-1181.

Takahashi Y, Kadowaki H, Momomura K., Fukushima Y, Orban T, Okai T, Taketani Y, Akanuma Y, Yazak Y, Kadowaki T. (1997) A

homozygous kinase-defective mutation in the insulin receptor gene in a patient with leprechaunism. Diabetologia, 40, 412–420.

Taylor SI, Grunberger G, Marcus-Samuels B, Underhill LH, Dons RF,Ryan J, Roddam RF, Rupe CE, Gorden P. (1982) Hypoglycemia associatedwith antibodies to the insulin receptor. N Engl J Med 307: 1422-1426.

Taylor SI. Receptor defects in patients with extreme insulin resistance. (1985) Diabetes Metab Rev. 1:171–202.

Taylor SI, Barbetti F, Accili D, Roth J, Gorden P. (1989) Syndromes of autoimmunity and hypoglycemia. Autoantibodies directed against insulin andits receptor. Endocrinol Metab Clin North Am 18: 123–43.

Taylor, SI. (1992) Lilly Lecture; molecular mechanisms of insulin resistance. Lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. Diabetes 41 (11):1473-1490.

Taylor SI, Arioglu E. (1999) Genetically defined forms of diabetes in children.Jour Clin Endocr Metab 84 (12) 4390-4396.

Tritos NA, Mantzoros CS. (1998) Clinical Review 97. Syndromes of Severe Insulin Resistance. Jour Clin Endocr Metab 83 (9): 3025-3030.

Yoshimasa Y, Seino S, Whittaker J, Kakehi T, Kosaki A, Kuzuya H, Imura H, Bell GI, Steiner DF. (1988) Insulin-resistant diabetes due to a point mutation that prevents insulin prereceptor processing. Science 240:784-787.

Zaid, H., Antonescu, CN, Randhawa, VK, Klip, A. (2008), Insulin action on glucose transporters through molecular switches, tracks and tethers. Biochem J 413(2),201-215.