

Κλινική εικόνα – Διάγνωση συνδρόμων που οφείλονται σε γενετική βλάβη του μορίου της ινσουλίνης ή του υποδοχέα της

Περίληψη

Κ. Καζάκος

Ορισμένα σπάνια σύνδρομα, που συνοδεύονται από ινσουλινοαντίσταση, οφείλονται σε γενετικές ανωμαλίες του μορίου της ινσουλίνης ή του υποδοχέα της. Οι ινσουλινοπάθειες οφείλονται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της ινσουλίνης. Το σύνδρομο Τύπου Α, που προσβάλλει νέες γυναίκες, οφείλεται σε γενετικές ανωμαλίες του υποδοχέα της ινσουλίνης και συνδυάζεται με μελανίζουσα ακάνθωση. Ο λεπρεχωνισμός οφείλεται σε γενετική ανωμαλία του υποδοχέα, ενώ η λιποατροφία, που χαρακτηρίζεται από έλλειψη υποδορίου λίπους, μπορεί να είναι συγγενής ή επίκτητη. Το σύνδρομο Τύπου Β, οφείλεται σε αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ινσουλίνης. Η ινσουλινοαντίσταση μπορεί να εκτιμηθεί με την ενδοφλέβια δοκιμασία ινσουλίνης ή το ενγλυκαιμικό «clamp» της ινσουλίνης. Για περαιτέρω έλεγχο απαιτούνται εξειδικευμένες τεχνικές γενετικής ανάλυσης.

Τα σύνδρομα, που οφείλονται σε γενετικές ανωμαλίες του μορίου της ινσουλίνης ή του υποδοχέα της, είναι σπάνια παρουσιάζουν όμως μεγάλο διαγνωστικό και θεραπευτικό ενδιαφέρον και πρέπει να γνωρίζουμε την Κλινική τους εικόνα και να τα συμπεριλαμβάνουμε στη διαφορική μας διάγνωση. Στην ταξινόμηση που φαίνεται στον πίνακα 1 υπάρχουν αρκετές επικαλύψεις. Έτσι για παράδειγμα το σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης Τύπου Α και ο λεπρεχωνισμός στην ουσία φαίνεται ότι οφείλονται σε παρόμοια γενετική διαταραχή του υποδοχέα της ινσουλίνης, που εκφράζεται σε διαφορετικό βαθμό. Ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης δεν συγκαταλέγεται στα γενετικά σύνδρομα, με την αυστηρή έννοια του όρου. Από πρόσφατες όμως μελέτες φαίνεται, ότι έχει ισχυρή γενετική βάση, που σχετίζεται ίσως με ανωμαλίες στο γονίδιο της ινσουλίνης ή της αμυλίνης, που εκφράζονται στο Β-κύτταρο ή στο γονίδιο του υποδοχέα της ινσουλίνης, των γλυκοζομεταφορέων και της γλυκοκινάσης. Κοινό χαρακτηριστικό σε όλο τα σύνδρομα, χωρίς αμφιβολία είναι η σοβαρή ινσουλινοαντίσταση που δεν σημαίνει κλινικά κατ' ανάγκη σακχαρώδη διαβήτη. Στην περίπτωση που ο ασθενής με αντίσταση, έχει τη δυνατότητα να αντιρροπεί

Α΄ Παθολογική Κλινική
του ΑΠΘ,
Διαβητολογικό Κέντρο
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

Πίνακας 1. Ταξινόμηση

-
- Γενετική βλάβη του μορίου της ινσουλίνης
 - * ινσουλινοπάθειες
 - Γενετική βλάβη του υποδοχέα της ινσουλίνης
 - * σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης Τύπου A
 - * σύνδρομο Rabson-Mendenhall
 - * λεπρεχωνισμός
 - Λιποατροφικός διαβήτης
 - NIDDM
-

αυξάνοντας την παραγωγή της ινσουλίνης του, μπορεί να εμφανίζεται μόνο με διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη ή ευγλυκαιμία.

Ινσουλινοπάθειες

Είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων στο γονίδιο της ινσουλίνης, που οδηγούν στη σύνθεση και απέκκριση ανωμάλου μορίου ινσουλίνης^{1,2,3}. Οι μέχρι σήμερα γνωστές μεταλλάξεις είναι αυτές που φαίνονται στον πίνακα 2. Οι ασθενείς έχουν πολύ υψηλά επίπεδα ενδογενούς ινσουλίνης και διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη. Ανταποκρίνονται όμως πολύ καλά στην εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη^{3,4,5}, κάτι το οποίο αναπόφευκτα οδηγεί στο συμπέρασμα, ότι η ινσουλίνη του ασθενούς σε κάτι διαφέρει από τη φυσιολογική. Η γενετική βλάβη του μορίου της ινσουλίνης, φαίνεται ότι δεν αρκεί από μόνη της για την εμφάνιση κλινικού διαβήτη^{4,6}. Στους ασθενείς που εμφάνισαν σακχαρώδη διαβήτη συνυπήρχε και κάποια άλλη διαταραχή.

Μελανίζουσα ακάνθωση

Είναι μια δερματική εκδήλωση, που συχνά συνοδεύει αυτά τα σύνδρομα και γενικότερα τις περιπτώσεις ινσουλινοαντίστασης^{7,8}. Είναι ένα

Πίνακας 2. Ινσουλινοπάθειες

- Insulin Chicago	Phe B ₂₅ Leu
- Insulin Los Angeles	Phe B ₂₄ Ser
- Insulin Wakayama	Val B ³ Leu
- Proinsulin Tokyo	Arg 65.... His
- Proinsulin Boston	Arg 65.... by?
- Proinsulin Providence	His B ₁₀ Asp

εξάνθημα, που χαρακτηρίζεται από θηλωματώδη υπερκεράτωση και υπέρχρωση της επιδερμίδας. Οι βλάβες συνήθως εντοπίζονται στον αυχένα και τις μασχάλες. Η μελανίζουσα ακάνθωση μπορεί να συνοδεύει αρκετές ενδοκρινολογικές παθήσεις καθώς και κακοήθειες ιδίως του γαστρεντερικού. Όταν διαπιστώνεται αποτελεί ένδειξη τουλάχιστον μετρίου βαθμού ινσουλινοαντίστασης. Σε τυχαίο δείγμα πληθυσμού από 1412 μαθητές στο Τέξας βρέθηκε σε ποσοστό 7,1%. Η συχνότητα εμφάνισης ήταν ίδια και στα δύο φύλα. Η εμφάνιση της μελανίζουσας ακάνθωσης έχει αποδοθεί στην υπερινσουλιναίμια που τη συνοδεύει. Η ινσουλίνη, που υπάρχει σε περίσσεια, δρώντας μέσω των IGF-1 υποδοχέων, προκαλεί αύξηση και υπερκεράτωση στην επιδερμίδα, που χαρακτηρίζουν τη μελανίζουσα ακάνθωση. Ο μηχανισμός δράσης μιας ορμόνης μέσω των υποδοχέων μιας άλλης, που αποτελεί ένα είδος διασταυρούμενης αντίδρασης ονομάζεται «specificity spillover». Το αποτέλεσμα το καθορίζει ο υποδοχέας και όχι η ορμόνη. Υπάρχουν πολλά άλλα παραδείγματα στην ενδοκρινολογία όπως, το σύνδρομο της υπερπρολακτιναίμιας στην ακρομεγαλία.

Σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης τύπου A

Το σύνδρομο οφείλεται σε γενετικές ανωμαλίες στην περιοχή κωδικοποίησης του υποδοχέα της ινσουλίνης. Τυπικά εμφανίζεται σε νέες γυναίκες, ηλικίας 10-20 ετών, αδύνατες με υπερτριχωση και διαταραχές περιόδου. Αρχικά περιγράφηκε από τον Kahn σε τρεις αδύνατες νέες γυναίκες με σοβαρή διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη, ινσουλινοαντίσταση, μελανίζουσα ακάνθωση και υπερανδρογοναιμία¹⁰. Το κλινικό φάσμα διευρύνθηκε στη συνέχεια, όταν παρουσιάστηκαν περιπτώσεις που αφορούσαν άνδρες, περιπτώσεις μέτριας παχυσαρκίας και περιπτώσεις με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη. Η εμφάνιση του συνδρόμου είναι σποραδική. Η μεγάλη ανάπτυξη κατά την παιδική ηλικία και τα ακρομεγαλικά χαρακτηριστικά, που μπορεί να συνοδεύουν το σύνδρομο, είναι πιθανώς αποτέλεσμα της δράσης των υψηλών επιπέδων ινσουλίνης μέσω των IGF-1 υποδοχέων. Η ωθητική δυσλειτουργία είναι συχνή και εκδηλώνεται με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αμηνόρροια, αρρενοποίηση, αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης και πολυκυστικές ωθήκες¹¹.

Παραλλαγές του τύπου Α

Μια παραλλαγή του συνδρόμου, που αποκαλείται και σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης τύπου C, διαθέτει φυσιολογικούς υποδοχείς και ένδειξη για βλάβη σε επίπεδο μετά τον υποδοχέα¹². Μια άλλη παραλλαγή, αποτελεί το σύνδρομο Rabson-Mendenhall, όπου υπάρχει μελανίζουσα ακάνθωση, αρρενοποίηση και αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως και στον τύπο Α¹³. Επιπροσθέτως όμως υπάρχει πρώιμη ήβη, υπερπλασία του κωναρίου, υπερπλασία και δυσμορφίες στα δόντια και τα νύχια. Άλλη παραλλαγή αποτελεί μια ιδιαίτερη κατηγορία γυναικών με πολυκυστικές ωθήκες και υπερανδρογοναιμία, που τις συναντά κανείς σε ενδοκρινολογικές κλινικές προσπάθειες να δώσουν λύση στη στειρότητα και την υπερτριχώσή τους¹⁴.

Λεπρεχωνισμός

Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1948 από τον Donahue¹⁵ και αποτελεί μια σπάνια συγγενή διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ιδιότυπο προσώπιο, ελάττωση του υποδορίου λίπους, υπερτριχώση, μελανίζουσα ακάνθωση και καθυστέρηση της ανάπτυξης κατά την ενδομήτριο και τη νεογνική περίοδο. Υπάρχει υπερινσουλιναίμία και σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη, που συνδυάζεται με μεταγευματική υπεργλυκαιμία και παράδοξη υπογλυκαιμία νήστεως.

Έχουν περιγραφεί συνολικά 50 περίπου περιστατικά, αλλά πολύ λίγα έχουν μελετηθεί αναλυτικά. Εμφανίζεται συχνότερα στα θήλεα και περίπου το 1/3 των ασθενών είχαν γονείς που ήταν συγγενείς εξ αίματος. Ανάμεσα στα περιστατικά που μελετήθηκαν αναλυτικά, όπως φαίνεται από τη βιβλιογραφία, βρέθηκαν τέσσερα με ανώμαλο καρύοτυπο, χωρίς όμως κάποια σταθερή και συγκεκριμένη ανωμαλία.

Η ινσουλινοαντίσταση μόνη της φαίνεται απίθανο να προκαλεί τις σοβαρές σωματικές ανωμαλίες και τη μικρή επιβίωση των ασθενών αυτών. Πιστεύεται ότι οι ασθενείς με λεπρεχωνισμό παρουσιάζουν γενικευμένη ορμονική αντίσταση¹⁶, η οποία ευθύνεται για την ιδιαίτερα σοβαρή κλινική έκφραση αυτού του συνδρόμου.

Λιποατροφικός διαβήτης

Με τον όρο λιποατροφικός διαβήτης χαρακτηρίζεται μια ομάδα από σπάνια σύνδρομα, με

μεγάλη αντίσταση στην ινσουλίνη και απουσία υποδόριου λιπώδους ιστού. Έχουν περιγραφεί διάφοροι τύποι ανάλογα με τον τύπο που κληρονομούνται και την έκταση της λιποατροφίας (Πίν. 3).

Σύνδρομο Dunnigan. Η περιγραφή αυτού του τύπου του συνδρόμου έγινε από τον Dunnigan σε δύο οικογένειες από τη Σκωτία¹⁷. Η λιποατροφία είναι συμμετρική στον κορμό και τα άκρα, όχι όμως στο πρόσωπο. Άλλα χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι η μελανίζουσα ακάνθωση, ο ινσουλινοάντοχος σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, η ηπατοσπληνομεγαλία, ο αυξημένος βασικός μεταβολισμός και τα οζώδη ξανθώματα. Η αναλυτική μελέτη σε πέντε οικογένειες έδειξε ότι μόνον τα θήλεα εμφάνιζαν τη διαταραχή, κάτι που ενισχύει την άποψη του φυλοσύνδετου μοντέλου μεταβίβασης, που ίσως δεν επιβιώνει στην ομόζυγο μορφή XY.

Σύνδρομο Seip-Berardinelli. Αυτός ο τύπος είναι συχνότερος από τον προηγούμενο και μεταβιβάζεται με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα¹⁸. Συχνά διαπιστώνεται συγγένεια εξ αίματος μεταξύ των γονέων και εμφανίζεται σε άρρενες και θήλεις με την ίδια συχνότητα. Η έλλειψη του υποδόριου λιπώδους ιστού παρατηρείται από τα αρχικά στάδια της ζωής, ενώ ο διαβήτης εμφανίζεται αργότερα¹⁹. Σε αντίθεση με το σύνδρομο Dunnigan η λιποατροφία αφορά και το πρόσωπο. Συνυπάρχει μελανίζουσα ακάνθωση και ακρομεγαλικά χαρακτηριστικά με φυσιολογικά επίπεδα GH. Η υπερτριγλυκεριδαιμία, που οφείλεται σε ελαττωμένη κάθαρση και σε αυξημένη σύνθεση λιποπρωτεϊνών μπορεί να προκαλέσει επεισόδια παγκρεατίτιδας, εξανθηματικά ξανθώματα και αμφιβληστροειδική λιπαιμία. Πολυκυστικές ωθήκες και ανωμαλίες περιόδου αποτελούν συχνό εύρημα και το σύνδρομο μπορεί να συνδυάζεται με νοητική καθυστέρηση, ψυχιατρικές διαταραχές και εγκεφαλικές διαμαρτίες. Η ηπατομεγαλία που παρατηρείται οφείλεται στην αυξημένη ενα-

Πίνακας 3. Κλινικά σύνδρομα λιποατροφικού διαβήτη

	Συγγενή
-	Σύνδρομο Dunnigan
-	Σύνδρομο Seip-Barardinelli
	Επίκτητα
-	Σύνδρομο Lawrence
-	Σύνδρομο Barraquer-Simons

πόθεση λίπους και γλυκογόνου και συχνά οδηγεί σε πυλαία υπέρταση και κίρρωση, που αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου σ' αυτούς τους ασθενείς.

Σύνδρομο Lawrence. Ο τύπος αυτός της γενεαυμένουσ επικτήτης λιποατροφίας περιγράφηκε αρχικά από τον Lawrence το 1946²⁰. Οι ασθενείς που προσβάλλονται εμφανίζονται με λιποατροφία, ινσουλινοάντοχο σακχαρώδη διαβήτη, αυξημένο βασικό μεταβολισμό, υπερλιπιδαιμία και ηπατοσπληνομεγαλία. Η εμφάνιση είναι σποραδική, χωρίς κληρονομική προδιάθεση και αρκετές φορές προηγείται ίωση, αν και δεν έχει αποδειχθεί σαφής αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στην ίωση και την εμφάνιση της λιποατροφίας. Εμφανίζεται συχνότερα στα θήλαα. Η λιποατροφία εμφανίζεται στην παιδική ηλικία ή αμέσως μετά την εφηβεία, ενώ ο κλινικός διαβήτης τυπικά ακολουθεί μετά από τέσσερα περίπου χρόνια. Η ηπατομεγαλία μπορεί να οδηγήσει στην κίρρωση, ενώ η υπερλιπιδαιμία οδηγεί στην αθηρωμάτωση των αγγείων και την πρόωμη εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.

Σύνδρομο επί μέρους λιποατροφίας. Έχουν περιγραφεί διάφοροι τύποι²¹. Η απώλεια του λιπώδους ιστού συνήθως αφορά το πρόσωπο και τον κορμό, ενώ η εναπόθεση λίπους από τη μέση και κάτω είναι φυσιολογική ή και αυξημένη. Προσβάλλονται κυρίως τα θήλαα. Σε μερικές σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να μεταπέσει σε γενεαυμένη μορφή. Το σύνδρομο εμφανίζεται στην παιδική ηλικία και αρκετές φορές προηγείται κάποια ίωση.

Εργαστηριακά οι ασθενείς έχουν ελάττωση του συμπληρώματος και το σύνδρομο μπορεί να συνοδεύεται από την εμφάνιση σπειραματονεφρίτιδας. Τα ανωτέρω πιθανολογούν κάποια συσχέτιση του συνδρόμου με το ανοσοποιητικό σύστημα. Στη συνέχεια θα γίνει σύντομη αναφορά στην κλινική εικόνα των συνδρόμων, που οφείλονται σε ανοσολογικές διαταραχές του μορίου της ινσουλίνης ή του υποδοχέα της (Πίν. 4).

Αντισώματα κατά της ινσουλίνης

Αποτελούν σπάνια αιτία αντίστασης στην ινσουλίνη²². Ινσουλινοεξαρτώμενοι διαβητικοί ασθενείς, προ της έναρξης της ινσουλινοθεραπείας, έχουν συχνά χαμηλούς τίτλους τέτοιων αντισωμάτων, που σχετίζονται με την αυτοάνοση φύση της ίδιας της νόσου²³. Χαμηλοί τίτλοι IgG αντισωμάτων στην ινσουλίνη υπάρχουν σχεδόν

Πίνακας 4. Σύνδρομο που οφείλονται σε ανοσολογικές διαταραχές του μορίου της ινσουλίνης ή του υποδοχέα της

-
- Αντισώματα κατά του μορίου της ινσουλίνης
 - Αντισώματα κατά του υποδοχέα της ινσουλίνης
 - * σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης Τύπου Β
 - * αταξία τηλαγγειεκτασία
-

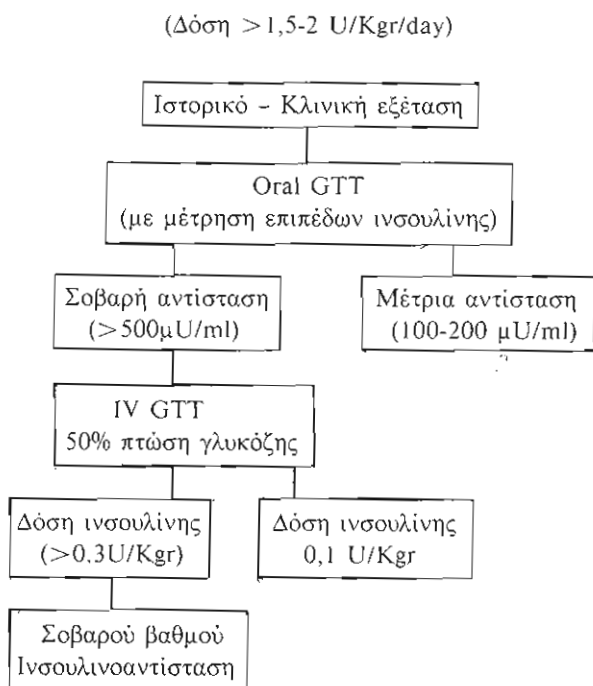
σε όλους τους ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς και σε μια σειρά διαβητικών ασθενών που μελετήθηκε στην κλινική Joslin βρέθηκε 1 στους 1000 ασθενείς με αντισώματα και σημαντική αντίσταση στην ινσουλίνη. Γενικά η ινσουλινοαντίσταση σ' αυτούς τους ασθενείς εμφανίζεται προοδευτικά και συνδυάζεται συχνά με ιστορικό διαλείπουσας θεραπείας κατά το παρελθόν. Πολλοί ασθενείς αναφέρουν προηγούμενη χρήση ινσουλινών ζωικής προέλευσης λιγότερο κεκαθαμένων. Για τη διάγνωση είναι απαραίτητος ο ποσοτικός προσδιορισμός των αντισωμάτων.

Ινσουλινοαντίσταση τύπου Β

Θεωρείται σύνδρομο αυτοάνοσης αιτιολογίας και χαρακτηρίζεται από αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ινσουλίνης²⁴. Έχουν περιγραφεί 25 περίπου περιπτώσεις. Είναι συχνότερο στα θήλαα και εκδηλώνεται κατά την 4η με 6η δεκαετία ζωής. Η ινσουλινοαντίσταση σε επίπεδο υποδοχέα και η ενδογενής υπερινσουλιναιμία είναι χαρακτηριστικά κοινά με τον Τύπο Α, με τον οποίο μοιράζονται και κλινικά χαρακτηριστικά όπως η μελανίζουσα ακάνθωση, η υπερτριχώση, η αμηνόρροια και η υπερανδρογοναιμία. Εν τούτοις στον Τύπο Β συχνά συνυπάρχουν εκδηλώσεις αυτοανοσίας²⁵. Κλινικά οι ασθενείς μπορεί να έχουν αλωπεκία, λεύκη, αρθρίτιδα και σπληνομεγαλία, διόγκωση σιελογόνων αδένων και φαινόμενο Raynaud. Το 1/3 περίπου των ασθενών πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΕΛ ή του συνδρόμου Sjogren. Εργαστηριακά διαπιστώνεται αυξημένη ΤΚΕ, αυξημένα επίπεδα γ-σφαιρινών, αντιπυρηνικά αντισώματα και αντισώματα έναντι του DNA.

Παραλλαγές τύπου Β

Αταξία-τηλαγγειεκτασία: Είναι σπάνια και

Πίνακας 5. Ασθενείς με ινσουλινοαντίσταση

χαρακτηρίζεται από προοδευτική παρεγκεφαλιδική αταξία, τηλαγγειεκτασία, λοιμώξεις αναπνευστικού και ποικίλες διαταραχές ανοσοποιητικού χαρακτήρα. Το 60% των ασθενών έχουν διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη, υπερινσουλιναιμία και ελαττωμένη ευαισθησία στην εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη²⁶. Σε μερικές περιπτώσεις έχουν βρεθεί αντισώματα κατά των υποδοχέων χαμηλού MB τύπου IgM.

Διάγνωση

Κοινό χαρακτηριστικό αυτών των συνδρόμων, αποτελεί χωρίς αμφιβολία η σοβαρού βαθμού ινσουλινοαντίσταση από όπου και θα πρέπει να ξεκινήσει η διερεύνηση. Ασθενείς που χρειάζονται > 1,5-2,0 U/Kg/day ινσουλίνης θεωρείται ότι έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Σ' αυτούς θα πρέπει αρχικά να καθοριστεί το μέγεθος της αντίστασης και στη συνέχεια να καθοριστεί ο υπεύθυνος παθογενετικός μηχανισμός.

Μετά από ένα προσεκτικό ιστορικό, θα πρέπει να αποκλείονται προβλήματα συμπεριφοράς και κατανόησης των οδηγιών, η κακή συμμόρφωση του ασθενούς καθώς και λανθασμένοι θεραπευτικοί χειρισμοί. Κατά την κλινική εξέταση αναζητώνται σημεία, που συνοδεύουν την ινσουλινοαντίσταση, όπως είναι η μελανίζουσα ακάν-

θωση, η υπερτριχώση και η λιποατροφία. Το επόμενο βήμα της διερεύνησης είναι η από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη με παράλληλες μετρήσεις των επιπέδων της ινσουλίνης του πλάσματος. Σε περιπτώσεις σοβαρής αντίστασης πολλές φορές οι τιμές ξεπερνούν τις 1000 μU/ml. Στη συνέχεια εκτιμάται η απάντηση στην εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης. Μετά από ολονύχτια νηστεία, η χορήγηση 0,1 U/Kg IV ινσουλίνης ταχείας δράσης σε φυσιολογικά άτομα, ελαττώνει τα επίπεδα γλυκόζης κατά 50%. Εάν η απαιτούμενη δόση ινσουλίνης, για να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα, είναι τριπλάσια, τίθεται η διάγνωση της σοβαρής ινσουλινοαντίστασης. Βέβαια η πιο ακριβής μέθοδος για την εκτίμηση του μεγέθους της αντίστασης είναι το ευγλυκαιμικό «clamp» της ινσουλίνης, όπου μετράται ο ρυθμός χρησιμοποίησης της γλυκόζης σε G1/Kg/min²⁷.

Το κληρονομικό Ιστορικό, έχει μεγάλη σημασία και θα πρέπει σ' αυτό να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή. Για την εκτίμηση της ικανότητας σύνδεσης του μορίου της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της και της δραστηριότητας της πρωτεϊνικής κινάσης, χρησιμοποιούνται πρόσφατα κύτταρα αίματος ή ινσουλινοευαίσθητες, κυτταρικές καλλιέργειες, όπου μελετώνται και οι ενδοκυττάριοι οδοί που διεγείρονται από την ινσουλίνη. Η γενετική, με την εφαρμογή σύγχρονων μεθόδων όπως είναι η ανάλυση με ανασυνδυασμένο DNA, η μέτρηση των επιπέδων του αγγελιοφόρου RNA σε κυτταρικές καλλιέργειες και οι μέθοδοι μοριακής κλωνοποίησης μπορεί να δώσει συγκεκριμένες πληροφορίες για γονιδιακές ανωμαλίες της ινσουλίνης ή του υποδοχέα της ή ακόμη της αμυλίνης, των γλυκοζομεταφορέων και της γλυκοκινάσης^{28,29}.

Ο προσδιορισμός των αντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης ή των υποδοχέων της είναι χρήσιμος σε εκείνες ειδικά τις περιπτώσεις που τίθεται θέμα διαφορικής διάγνωσης με ανοσολογικά σύνδρομα.

Όλα αυτά βέβαια απαιτούν εξειδικευμένα κέντρα και έμπειρο προσωπικό.

Summary

Kazakos K. Clinical approach of syndromes due to genetic defects of insulin molecule or insulin receptor. *Hellen Diabetol Chron* 1996; 1: 24-30.

Several rare syndromes, associated with insulin resistance, are caused by various genetic

defects in the insulin molecule or insulin receptor. Insulinopathies arise from rare mutations in the human insulin gene. The Type A syndrome, due to various genetic defects in the insulin receptor predominantly affects young women and associated with acanthosis nigricans. Leprechaunism, is a rare and fatal congenital syndrome, due to inherited defects of the insulin receptor. Lipoatrophy may be congenital or acquired and is characterized by loss of subcutaneous fat. The Type B syndrome is due to antibodies directed against the insulin receptor. The most frequent diagnostic problem is that of insulin resistance, which can be confirmed by intravenous insulin tolerance test or euglycaemic clamp studies. More sophisticated techniques of DNA analysis are required for further investigation.

Βιβλιογραφία

1. Elliott RB, O'Brien D, Roy CC. An abnormal insulin in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 1966; 14: 780-7.
2. Kimmel JR, Pollack HG. Studies of human insulin from nondiabetic and diabetic pancreas. *Diabetes* 1967; 16: 687-94.
3. Given BD, Mako ME, Tager HS, Baldwin D, Markese J, Rubenstein AH, Olefsky J, Kobayashi M, Kolterman O, Poucher R. Diabetes due to secretion of an abnormal insulin. *N Engl J Med* 1980; 302: 129-35.
4. Haneda M, Polonsky KS, Bergenstal RM, Jaspan JB, Shoelson SE, Blix PM, Chan SJ, Kwok SCM, Wishner WB, Zeidler A, Olefsky JM, Friedenberg G, Tager HS, Steiner DF, Rubenstein AH. Familial hyperinsulinemia due to a structurally abnormal insulin: definition of an emerging new clinical syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310: 1288-94.
5. Nanjo K, Sanke T, Miyano M, Okai K, Sowa R, Kondo M, Nishimura S, Iwo K, Miyamura K, Given BD, Chan SJ, Tager HS, Steiner DF, Rubenstein AH. Diabetes due to secretion of a structurally abnormal insulin (Insulin Wakayama). *J Clin Invest* 1986; 77: 514-19.
6. Shoelson SE, Polonsky KS, Zeidler A, Rubenstein AH, Tager HS. Human insulin (Phe \geq Ser): Secretion and metabolic clearance of the abnormal insulin in man and in a dog model. *J Clin Invest* 1984; 73: 1351-8.
7. Brown J, Winkelmann RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47: 33-51.
8. Stuart CA, Pate CJ, Peters EJ. Prevalence of acanthosis nigricans in an unselected population. *Am J Med* 1989; 87: 269-72.
9. Fradkin JE, Eastman RC, Lesniak MA, Roth J. Specificity Spillover at the hormone receptor. Exploring its role in human disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 640-5.
10. 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: 739-45.
11. Poretsky L, Kalin MF. The gonadotropic function of insulin. *Endocrine Rev* 1987; 8: 132-41.
12. Bar RS, Muggeo M, Roth J, et al. Insulin resistance, acanthosis nigricans, and normal insulin receptors in a young woman: evidence of a postreceptor defect. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 620-5.
13. Rabson SM, Mendenhall EN. Familial hypertrophy of pineal body hyperplasia of adrenal cortex and diabetes mellitus: report of 3 cases. *Am J Clin Pathol* 1956; 26: 283-90.
14. Flier JS, Eastman RC, Minaker KL, et al. Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism. Characterization of an insulin-resistant state distinct from the Type A and B syndromes. *Diabetes* 1985; 34: 101-7.
15. Donahue WL, Uchida J. Leprechaunism: euphemism for a rare familial disorder. *J Pediatr* 1954; 45: 505-19.
16. Reddy SSK, Kahn CR. EGF receptor defects in leprechaunism: a multiple growth factor-resistant syndrome. *J Clin Invest* 1989; 84: 1569-76.
17. Dummigan MG, Cochrane MA, Kelly A, et al. Familial lipodystrophic diabetes with dominant transmission: A new syndrome. *Q J Med* 1974; 43: 33-48.
18. Seip M. Generalized lipodystrophy. *Ergeb Inn Med Kinderheilk* 1971; 31: 59-95.
19. Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of two cases. *J Clin Endocrinol* 1954; 14: 193-204.
20. Lawrence RD. Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipaemia, and other metabolic disturbances. A case throwing new light on the action of insulin. *Lancet* 1946; i: 724-31.
21. Senior B, Gellus SS. The syndromes of total lipodystrophy and of partial lipodystrophy. *Pediatrics* 1964; 33: 593-612.
22. Kurtz AB, Nabarro JDN. Circulating insulin-binding antibodies. *Diabetologia* 1980; 19: 329-34.
23. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, Paquette TL. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before treatment. *Science* 1983; 222: 1337-9.
24. Kahn CR, Flier JS, Muggeo M, et al. Autoantibodies to the insulin receptor in insulin resistant diabetes. In: Irvine WJ, ed. *Immunology of Diabetes* Edinburgh: Teviot Scientific Publications Ltd, 1980: 205-18.
25. Tsokos GC, Gordon P, Antonovych T, et al. Lupus nephritis and other autoimmune features in patients with diabetes mellitus due to autoantibody to insulin receptors. *Ann Intern Med* 1985; 102: 176-81.
26. Bar RS, Lewis WR, Rechler MM, et al. Extreme insulin resistance in ataxia telangiectasia. Defect in affinity of insulin receptors. *N Engl J Med* 1978; 298: 1164-71.

27. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-23.
 28. O'Rahilly S, Choi WH, Patel P, et al. Detection of mutations in insulin-receptor gene in NIDDM patients by analysis of single-stranded conformation polymorphisms. *Diabetes* 1991; 40: 777-82.
 29. Goldstein BJ, Kahn CR. Insulin receptor messenger ribonucleic acid sequence alterations detected by ribonuclease cleavage in patients with syndromes of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 15-24.
-