

Синдром выраженной селективной инсулинорезистентности с псевдоакромегалией

О.В. Ремизов, Л.Н. Щербачева, П.В. Юшков

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН
(дир. — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Сахарный диабет (СД) 2 типа является генетически и клинико-метаболически гетерогенным заболеванием. В его патогенез вовлечены 2 ключевых механизма: резистентность к биологическим эффектам инсулина в обмене глюкозы и липидов и неадекватная секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы. У лиц с генетической предрасположенностью к СД 2 типа дебют болезни обычно наступает при прогрессировании ожирения, особенно висцерального или с эктопическим перераспределением жировой ткани, что усугубляет инсулинорезистентность.

В настоящее время идентифицировано более 20 моногенно наследуемых синдромов с выраженной инсулинорезистентностью (табл. 1) [5]. При этом каждый генетический синдром, ассоциированный с инсулинорезистентностью, имеет свои клинико-лабораторные и патогенетические особенности.

Инсулинорезистентность при этих синдромах выраженная, уровень инсулина варьирует от 50–70 до 300 мкЕ/мл и выше натошак и от 300–400 до 2500–5000 мкЕ/мл после стимуляции глюкозой [7]. Такая инсулинорезистентность может быть обусловлена дефектами рецептора инсулина и большого количества различных сигнальных молекул, участвующих в важнейших этапах внутриклеточной трансдукции инсулинового сигнала. К настоящему времени наиболее изученными являются дефекты рецептора инсулина [8], относящиеся к первому уровню инсулинорезистентности (рис. 1) [3]. Они чрезвычайно редко встречаются в клинической практике. В мировой практике описано не более 50 мутаций в гене рецептора инсулина при таких синдромах как Донохью, синдром Рабсона-Менденхолла, синдром инсулинорезистентности типа А (у 10–20% больных) [10]. Мутации рецептора инсу-

лина также описаны у больных так называемым HAIR-AN синдромом — СД 2 типа в сочетании с ожирением и гиперандрогенией, acanthosis nigricans и нарушениями менструального цикла.

Мутации гена рецептора инсулина по S.I. Taylor и соавт. подразделяются на пять классов, которые обуславливают: нарушение процесса синтеза рецептора, нарушение транспортировки рецептора к поверхности клетки, снижение аффинности рецептора к инсулину, снижение активности тирозинкиназы и ускоренное разрушение рецептора [9]. Наиболее тяжелую клиническую картину имеет синдром Донохью (прежнее название — лепреухаунизм), впервые описанный в 1954 году у двух сестер. У таких больных эльфовидное лицо (шаровидные глаза, большие уши, микрогнатия), внутриутробная или постнатальная задержка роста, отсутствие подкожно-жировой клетчатки, гирсутизм, гиперплазия полового члена у мальчиков, клитора — у девочек, кистозные изменения яичников у девочек. Возможны пороки развития внутренних органов — легких, почек, выпадение прямой кишки. Больные синдромом Донохью гибнут в раннем детском возрасте (обычно в возрасте до 2 лет). Также характерны эпизоды гипогликемий натошак и выраженная посталиментарная гипергликемия. В крови гиперинсулинемия, достигает очень высоких цифр (500–5000 мкЕд/л). Для компенсации сахарного диабета требуются огромные дозы экзогенного инсулина. Причиной инсулинорезистентности являются различные мутации экстрацеллюлярного домена рецептора инсулина, которые приводят к уменьшению взаимодействия инсулина с рецептором, скорости транспорта рецептора к мембране, диссоциации инсулина от рецептора и т.д. Связывающая способность рецептора инсулина составляет менее 10% от нормы. Внутриутробная задержка роста боль-

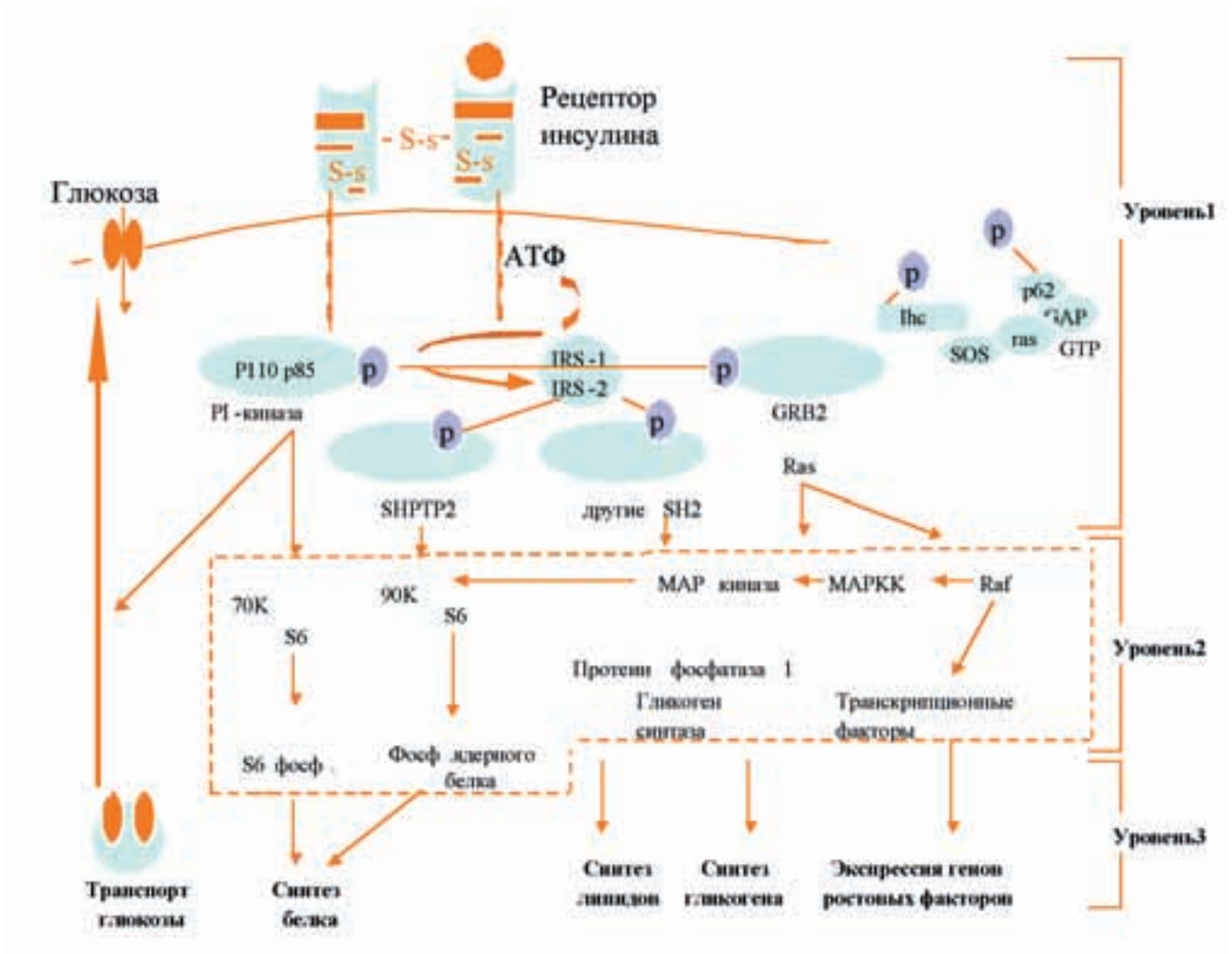


Рис. 1. Трансдукция инсулинового сигнала и уровни инсулинорезистентности.

ных связана с уменьшением биологического действия инсулина на синтез ДНК. Это заболевание вызвано гомозиготными или сложными гетерозиготными мутациями в гене рецептора инсулина. Наследование – аутосомно-рецессивное. Для инсулинорезистентности типа А, синдрома Рабсона-Менденхолла, характерными являются гетерозиготные мутации. При этих заболеваниях наблюдается инсулинорезистентность в сочетании с синдром поликистозных яичников у девушек. При синдроме Рабсона-Менделхолла, впервые описанного в 1956 году, в отличие от синдрома Донохью, инсулинорезистентность менее тяжелая, дети живут до 5–15 лет. Гиперинсулинемия достигает 500–2000 мкЕд/мл и выше. При этом имеется сахарный диабет, требующий для своей компенсации больших доз инсулина, ускоренный рост, гиперплазия десен, признаки ложного преждевременного полового созревания, acanthosis nigricans, густые медленно растущие волосы на голове и утолщенные ногти. Нередко выявляется гиперплазия шишковидной железы, причина которой не установлена, с возможным повышением ее мелатонинообразующей функ-

ции. Течение диабета лабильное, плохо поддающееся компенсации, со склонностью к рефрактерному кетоацидозу, характерны микрососудистые осложнения. Причиной инсулиновой резистентности являются мутации в интрацеллюлярном домене рецептора инсулина, что приводит к снижению связывания инсулина с рецептором более чем на 70% от нормы. В 2004 году впервые сообщено об эффективности рекомбинантного лептина в лечении синдрома у двух больных сиблингов, получавших 2000 мг метформина и 2 мг розиглитазона ежедневно, причем больной брат получал еще 300 Ед. инсулина в сутки. Назначение лептина в течение 10 мес. привело к 40–60% снижению гликемии натощак, уровня инсулина и гликированного гемоглобина (международный конгресс эндокринологов, Лиссабон 2004).

С.Р. Kahn и соавт. в 1976 году разделили синдром инсулинорезистентности с акантозом на тип А и тип В [6]. Синдром инсулинорезистентности типа В был описан у женщин среднего и пожилого возраста с аутоиммунными заболеваниями, которые имели блокирующие антитела к рецептору инсулина. Синдром инсулинорезистентности ти-

Таблица 1

Некоторые синдромы выраженной инсулинорезистентности

Синдром	Ген	Тип наследования
Липодистрофии		
Семейная, частичная, тип Дуннигана	LMNA	АД
Семейная, частичная, Дунниган-подобный	PPARG	АД
Семейная, частичная с мандибулоакральной дисплазией	LMNA	АР
Частичная, «overlap syndromes»	LMNA	АД
Врожденная, генерализованная Берардинелли-Зейпа	BSCL2	
AGPAT2	AP	
Генерализованная с системным кистозным ангиоматозом	BSCL2	АР
SHORT синдром (низкорослость, гипермобильность суставов, грыжа, аномалия Ригера, задержка прорезывания зубов)	Не известен	Возможно АД
Прогерия	Не известен	
Синдром Видеманна-Раутенштрауха	Не известен	Возможно АР
Синдром Вернера	WRN	АР
Дефекты рецептора инсулина без ожирения		
Синдром Донохью	INSR	АР
Синдром Рабсона-Менденхолла	INSR	АР
Инсулинорезистентность типа А	INSR	АР
	(у 10-20% больных)	АД (тип А2)
Дефекты рецептора инсулина с ожирением		
HAIR-AN синдром	INSR	
Наследственные синдромы с ожирением		
Селективная инсулинорезистентность с псевдоакромегалией	PI3-K?	
Синдром Альстрема	ALMS1	АР
Синдром Бардет-Бидла тип 1	BBS1	АР
Синдром Бардет-Бидла тип 2	BBS2	АР
Синдром Бардет-Бидла тип 4	BBS4	АР
Синдром Бардет-Бидла тип 6	MKKS	АР
Синдром Бардет-Бидла тип 7	BBS7	АР
Мутации гена, кодирующего лептин	LEP	АР
Мутации гена, кодирующего рецептор лептина	LEPR	АР
Синдром Кроутона	R1 и R2 FGR	
SADDAN синдром	R3 FGR	
Синдром инсулинорезистентности типа В	Не известен	

АД — аутосомно-доминантный

АР — аутосомно-рецессивный

па А был описан у худощавых девочек подросткового возраста, имеющих выраженную инсулинорезистентность, acanthosis nigricans, выраженную гиперандрогению яичникового генеза. В допубертатном возрасте единственным клиническим симптомом является наличие acanthosis nigricans. В период полового созревания появляются умеренно выраженные признаки гиперандрогении (гирсутизм, акне), ановуляторный менструальный цикл, олигоменорея вплоть до аменореи. Изменения в содержании половых и гонадотропных гормонов близки к таковым при синдроме поликистозных яичников. Нарушение углеводного обмена у многих подростков отсутствует. Значительно позже этот синдром описан у лиц мужского

пола. В 1978 году R.S. Var и соавт. показали, что причиной синдрома инсулинорезистентности типа А могут быть не только рецепторные дефекты (тип А1), но и пострецепторные нарушения (тип А2) [1]. Мутации рецептора инсулина имеют аутосомно-доминантный или рецессивный тип наследования с различной степенью пенетрантности. Следует отметить, что в отличие от больных инсулинорезистентностью типа А, больные HAIR-AN синдромом имеют ожирение [10]. Сравнительно недавно, в 1993 году, был описан синдром выраженной селективной инсулинорезистентности с псевдоакромегалией [4]. В отличие от синдрома инсулинорезистентности типа А, для таких больных также характерно ожирение.



Рис. 2. Больная Н.П., 13 лет, выраженная селективная инсулинорезистентность с псевдоакромегалией.

Приводим собственное наблюдение.

Больная Н.П., 13 лет, (рис.2) поступила с диагнозом соматотропинома. При поступлении предъявляла жалобы на высокорослость, избыточную массу тела, нарушение менструального цикла.

Девочка родилась в срок от II беременности, протекавшей с угрозой выкидыша. Первый ребенок умер в возрасте 8 мес. Мать и родная сестра матери больны СД 2 типа. Масса тела при рождении: 3750 г., рост 53 см. Превышение 99 перцентили по массе тела и ростовым показателям с первых лет жизни (рис.3). Menses с 11,5 лет, нерегулярные.

При поступлении рост 177,5 см, масса тела 98 кг. ИМТ = 31,1 кг/м² (95 перцентиль = 26,1 кг/м²).

Верхние и нижние конечности, молочные железы ассиметричны (левая половина значительно преобладает над правыми отделами). Кисти рук и стопы непропорционально большие, крылья носа, ушные раковины и язык несколько увеличены, между зубами тремы. Нижняя макрогнатия. Волосы тусклые, сухие, рост волос по белой линии живота. Множественные аспае vulgaris на коже лица, верхней части туловища, acanthosis

nigricans в подмышечной области, на шее, внутренней поверхности бедер, сгибательной поверхности локтевых сгибов. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно. Умеренная гипертрофия мышц, несмотря на низкую физическую активность. Половой статус по Таннеру: В-3, Р-4. Гликемия от 6,4 до 9,2 ммоль/л, гликированный гемоглобин A1c – 7,5% (норма до 6,4%), фруктозамин – 379 μmol/l (норма 205–285), глюкоза в моче до 1%. ГАД антитела и IA-2- отрицательные. Ацетона в моче нет. Общий анализ крови, мочи без патологических изменений. В биохимическом анализе крови повышение уровня трансаминаз: АЛТ- 129 е/л (5–30), АСТ – 52 е/л (10–40). МАУ – 51,4 мг/л (норма до 23 мг/л). Уровень соматотропного гормона, тироксина, трийодтиронина, тиреотропного гормона, секс-стероид связывающего глобулина, пролактина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в пределах нормы. Иммунореактивный инсулин (ИРИ) натошак 126 мкЕд/мл. Индекс инсулинорезистентности НОМА = 38,7 (норма до 4 в пубертатном периоде). В ходе внутривенного глюкозотолерантного теста (ВВГТТ) определяется гиперинсулинемия натошак и во II фазе, I фаза соответствует 10–25 перцентили (рис. 4).

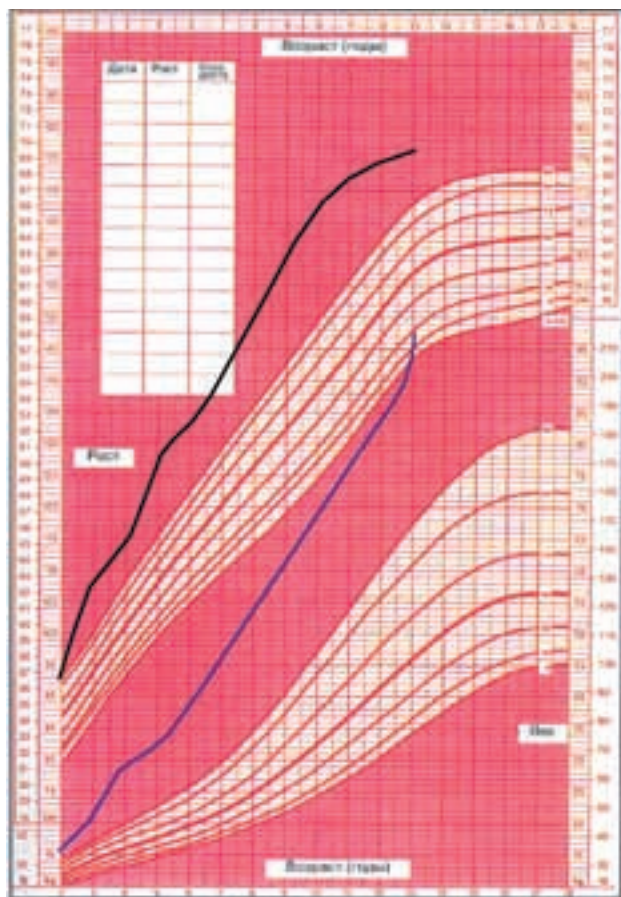


Рис. 3. Динамика роста и массы тела больной Н.П.

ИФР-1 — 468,7 нг/мл (норма 39—406), тестостерон — 9,8 нмоль/л (норма до 2,7). На ЭКГ умеренные изменения миокарда. ЭхоЭЭГ — признаки внутричерепной гипертензии. Рентгенограмма черепа без особенностей. «Костный возраст»

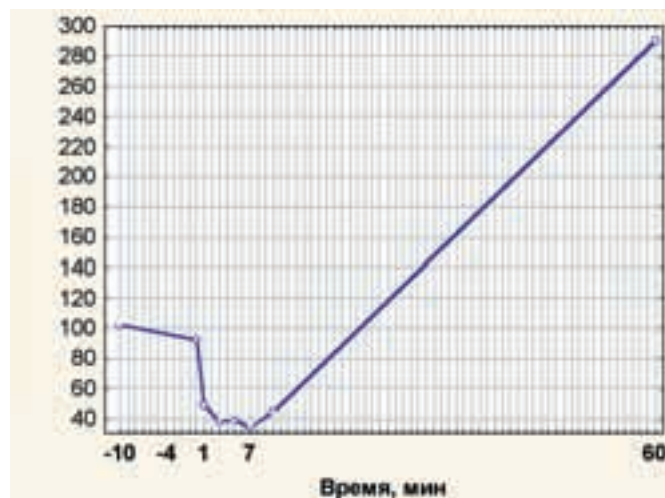


Рис. 4. Уровень инсулина натощак и его секреция в ходе ВВГТ у больной Н.П.

соответствует 14 годам. Ультразвуковое исследование: правая доля печени увеличена до 14,3 см, левая доля до 8,0 см, структура повышенной эхогенности, диффузно неоднородная, без объемных образований, признаки жировой инфильтрации. Селезенка увеличена (размерами 13,0х6,1 см), контуры ровные, структура гомогенная. Матка в anterversio, размерами 4,5х3,6х2,4 см, длина шейки матки — 2,5 см. Толщина эндометрия — 0,3 см. Яичники увеличены: правый размерами 4,2х2,2х3,2 см (объем — 14,8 мл); левый 5,5х3,1х3,5 см (29,8 мл), капсула яичника утолщена. В яичниках визуализируются множественные кистозные образования округлой формы, с четкими контурами, диаметром 0,5—0,7 см, левый содержит жидкостное образование размерами 3,3х2,9х2,0 см. Между маткой и правым яич-

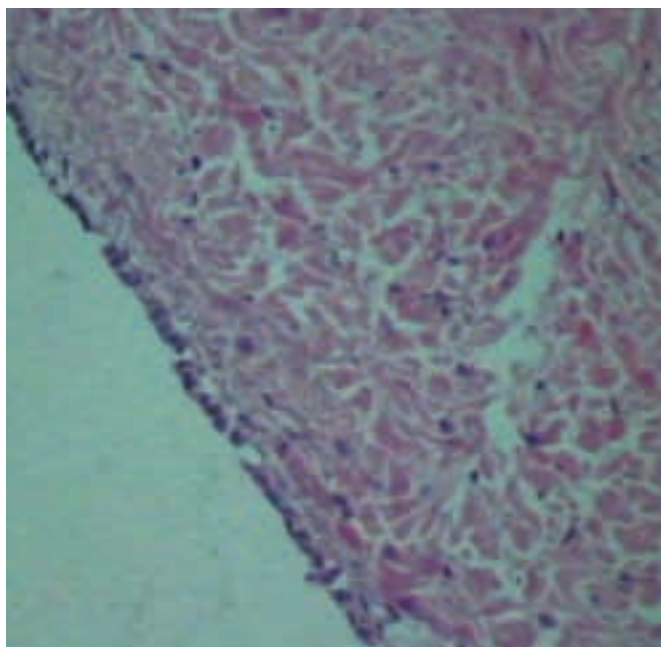


Рис. 6. Очаговый склероз стромы яичника больной Н.П.

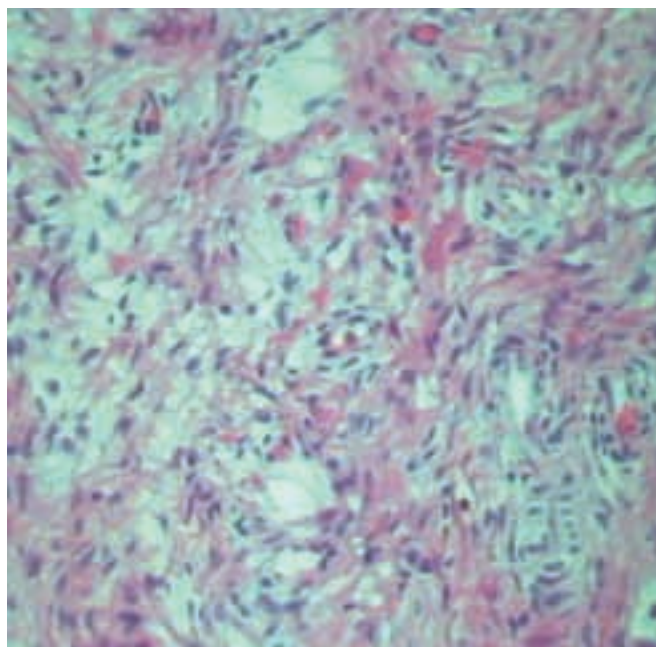


Рис. 7. Текаматоз стромы яичника больной Н.П.

ником визуализируется жидкостное образование размерами 7,0х6,8х5,5 см (рис. 5). Проведена клиновидная резекция обоих яичников, энуклеация параовариальных кист справа и слева, энуклеация фолликулярной кисты левого яичника. При патоморфологическом исследовании выявлен в обоих яичниках очаговый склероз (рис. 6) и текаматоз (рис. 7) стромы, множественные кистозно-атрезированные фолликулы с гипертрофией *teca interna* (рис. 8), в правом яичнике обнаружена мезонефральная киста (рис. 9). Для коррекции углеводного обмена назначен метформин в суточной дозе 2,0 г. Через 2 года катамнестического наблюдения масса тела 97 кг, гликированный гемоглобин $A1c=5,6\%$ (норма до 6,4%), уровень тестостерона 3,5 нмоль/л (норма до 2,7), цикл нерегулярный. На фоне приема, назначенного по месту жительства, этинилэстрадиол-дропириенон комбинированного препарата (Ярина®) отмечается увеличение массы тела до 103 кг.

Приведенный случай является вариантом синдрома выраженной инсулинорезистентности, сочетающейся с псевдоакромегалией: ускорением роста, макроглоссией, увеличением ушных раковин, акральной гипертрофией. Следует отметить, что первые признаки псевдоакромегалии обычно появляются в возрасте старше 13 лет (хотя описано наблюдение этого синдрома у мальчика 5-и летнего возраста), а выраженные — старше 25 лет. Причиной такой симптоматики является так называемая селективная инсулиновая резистентность. В



Рис. 5. Параовариальная киста и киста яичника у больной Н.П.

культурах фибробластов таких больных стимулированный инсулином митогенез и поглощение аминокислот не нарушены, в то время как поглощение глюкозы снижено. К. Dib и соавт. (1998), обследовав пять больных с выраженной инсулинорезистентностью, установили, что у всех трех больных с псевдоакромегалией имеется снижение активности фосфоинозитид 3 киназы (PI киназа на рис. 1) на 70% по сравнению со здоровы-

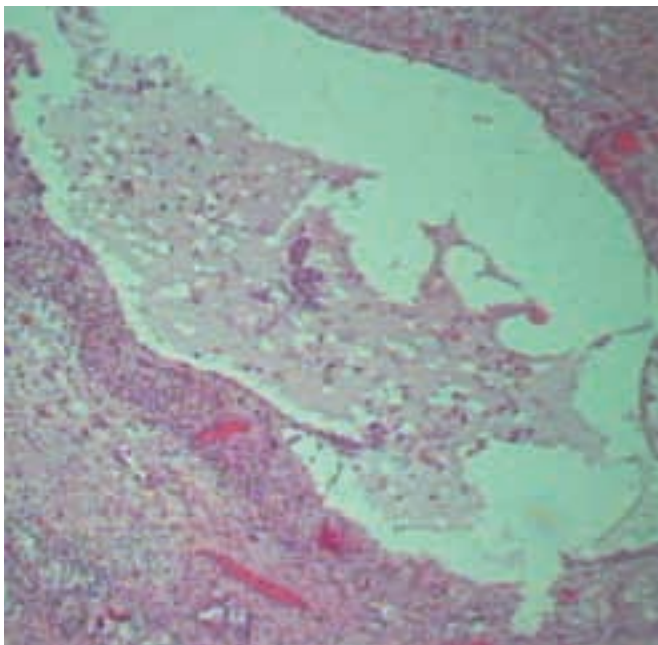


Рис. 8. Кистозно-атрезированные фолликулы с гипертрофией *teca interna* у больной Н.П.

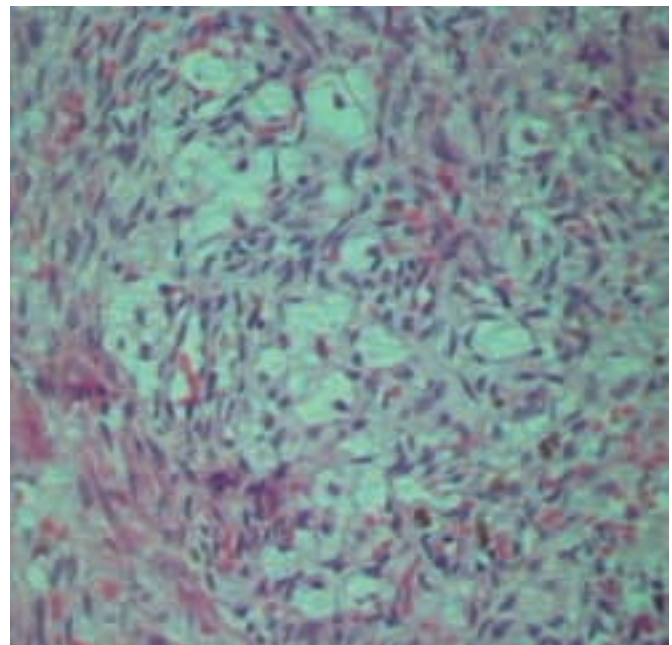


Рис. 9. Мезонефральная киста в правом яичнике у больной Н.П.

ми лицами и выраженное уменьшение в фибробластах больных активированного субстрата 1 рецептора инсулина, ассоциированного с фосфоинозитид 3 киназой [2]. Каких-либо нарушений активности самого субстрата 1 рецептора инсулина или рецептора инсулина выявлено не было. Инсулинорезистентность в описываемом синдроме относится к первому уровню (рис. 1). В отличие от большинства других синдромов первого уровня инсулинорезистентности, этот синдром по клинико-лабораторным характеристикам имеет в большей степени схожие черты с метаболическим синдромом, чем другие синдромы пер-

вого уровня инсулинорезистентности. Ожирение у таких больных развивается уже с первых лет жизни, выраженность его прогрессирует по мере снижения скорости роста. Высказано предположение, что патологический рост обусловлен высоким уровнем циркулирующего инсулина, который стимулирует процессы роста через интактный митогенный путь и, возможно, отчасти через активацию рецептора инсулиноподобного фактора роста 1, а фенотип обусловлен пострецепторным дефектом трансдукции инсулинового сигнала с нарушением метаболических, но не митогенных эффектов инсулина [2].

Литература

1. Bar R.S., Muggeo M., Roth J., Kahn C.R., Havrankova J., Imperato-McGinley J. Insulin resistance, acanthosis nigricans, and normal insulin receptors in a young woman: evidence for a postreceptor defect.// *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.- 1978.- Vol. 47, № 2.- P. 620-625
2. Dib K., Whitehead J.P., Humphreys P.J et al. Impaired activation of phosphoinositide 3-kinase by insulin in fibroblasts from patient with severe insulin resistance and pseudoacromegaly.// *Journal of Clinical Investigation*.- 1998.- Vol.101, № 5.- P. 1111-1120
3. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis.// *Endocrine Reviews*.-1997.- Vol.18, № 6.- P.774-800
4. Flier J.S., Moller D.E., Moses A.C. et al. Insulin-mediated pseudoacromegaly: clinical and biochemical characterization of a syndrome of selective insulin resistance.// *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.- 1993.- Vol. 76, № 6.- P.1533-1541
5. Hegele R.A. Monogenic forms of insulin resistance: apertures that expose the common metabolic syndrome.//*Trends in Endocrinology and Metabolism*.- 2003.- Vol.14,№ 8.- P. 371-377
6. Kahn C.R., Flier J.S., Bar R.S., Archer J.A., Gorden P., Martin M.M., Roth J. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin receptor disorder in man.// *New England Journal of Medicine*.- 1976.- Vol. 294, № 6.- P. 739-745
7. Longo N., Wang Y., Smith S.A., Langley S.D., DiMeglio L.A., Giannella-Neto D. Genotype-phenotype correlation in inherited severe insulin resistance.// *Human Molecular Genetics*.- 2002.- Vol. 11, № 12.- P. 1465-1475
8. Porter J.R., Barret T.G. Monogenic syndromes of abnormal glucose homeostasis: clinical review and relevance to the understanding of the pathology of insulin resistance and b-cell failure.// *J Med Genet*.- 2005.-Vol. 16, №3.- P. 672-685
9. Taylor S.I., Kadowaki T., Kadowaki H., Accili D., Cama A., McKeon C. Mutations in insulin-receptor gene in insulin-resistance patient.// *Diabetes Care*.- 1990.- Vol.13, №3.- P. 257-279
10. Tritos N.A., Mantzoros C. Syndromes of severe insulin resistance.// *The J. Clinical Endocrinology*.-1998.-Vol. 83, № 9.- P. 3025-3030