مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل
سال ۱۴۰۰، دوره ۲۳، صفحه ۲۷۹-۲۷۵

گزارش یک مورد نادر از سندرم داناهیو در یک نوزاد

علیرضا نوروزی (MD)[۱]، حمیدرضا نوروزی (MD)[۲]، فاطمه نوروزی (PhD)[۳]، فضیلت جوکار درزی (MD)[۴]، احسان اعلایی (MD)[۵]، سمیه نوعی تیمورداش (MD)[۶*]

۱-مرکز تحقیقات بیماری های تنفسی کودکان، پژوهشکده سل و بیماری های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲-مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۳-گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴-گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۵-مرکز تحقیقات سلامت نوزادان و کودکان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران
۶-گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۲۴، اصلاح: ۱۴۰۰/۲/۵، پذیرش: ۱۴۰۰/۲/۲۷

خلاصه

سابقه و هدف: سندرم Donohue یک بیماری اتوزومال مغلوب نادر و اغلب کشنده است که در اثر جهش در ژن INSR ایجاد می شود و با مقاومت شدید به انسولین همراه با هیپوگلیسمی ناشتا، هایپرگلیسمی بعد از غذا و صورت دیسمورفیک مشخص می شود. درمان بهینه این بیماران نامشخص است و اکثر بیماران مبتلا به سندرم داناهیو در دو سال اول زندگی می میرند. در این مطالعه یک مورد از بیماری لپرچانیسم به دلیل نادر بودن این سندرم (یک مورد از هر چهار میلیون زایمان) معرفی می گردد که با علائم بالینی و یافته های آزمایشگاهی تشخیص داده شد.

گزارش مورد: پسری ۴ روزه با ظاهر غیر طبیعی صورت و وزن کم هنگام تولد به دلیل خوب شیر نخوردن و زردی در بخش مراقبت های ویژه نوزادان (NICU) بستری شد. بیمار دارای چهره خشن، پرمویی، اتساع شکم، ژنیتومگالی و آکانتوزیس نیگریکانس بود. معاینات آزمایشگاهی هیپوگلیسمی ناشتا، هایپرگلیسمی بعد از غذا و هایپر انسولینمی را نشان داد. ترکیبی از تظاهرات دیسمورفیک و آزمایشات بیوشیمیایی منجر به تشخیص سندرم Donohue شد. درمان حمایتی مانند نگهداشتن قند خون در محدوده نرمال و تغذیه مداوم آغاز شد. بیمار چند روز بعد از بستری با شرایط مناسب مرخص شد اما در سن ۶ ماهگی به علت سپسیس مجدداً بستری و سپس فوت شد.

نتیجه گیری: بر اساس این گزارش در افراد مستعد به سندرم داناهیو، کنترل دقیق قند خون و همچنین مراقبت برای جلوگیری از عفونت و سپسیس توصیه می شود.

واژه‌های کلیدی: لپرچانیسم، سندرم داناهیو، مقاومت به انسولین، ناهنجاری سر و صورت.

مقدمه

Leprechaunism یا سندرم داناهیو (Donohue= DS) یک بیماری بسیار نادر است که شیوع آن یک از هر چهار میلیون تولد زنده است. سندرم Donohue اولین بار توسط Donohue & Uchida در سال های ۱۹۴۸ و ۱۹۵۴ در فرزندان متولد شده از والدین منسوب درجه یک گزارش شد. نوزادان تظاهرات تیپیک صورت شبیه جن های افسانه های ایرلندی داشتند (۱). سندرم Donohue یک اختلال ژنتیکی اتوزومال مغلوب است که در اثر جهش ژنی در گیرنده های انسولین ایجاد شده و منجر به مقاومت شدید به انسولین می شود و معمولاً کودکان متولد شده از والدین منسوب درجه یک را تحت تأثیر قرار می دهد. تعداد موارد گزارش شده در جهان کمتر از صد مورد است (۱). اشکال دیگر سندرم مقاومت به انسولین شامل سندرم رابسون- مندن هال، مقاومت به انسولین نوع A و B، لیپودیستروفی ها و سندرم HAIR-AN است. پرمویی قابل توجه، صورت خشن، تاخیر رشد داخل رحمی، هیپوگلیسمی ناشتا، هایپرگلیسمی بعد از غذا ناشی از مقاومت به انسولین از ویژگی های خاص این سندرم است. اکثر این موارد در سال اول زندگی می میرند (۳و۲). بیماری لپرچانیسم نیازمند تشخیص زود هنگام است. آگاهی از تظاهرات تیپیک بالینی حتی با حداقل یافته های آزمایشگاهی می تواند پزشکان را در تشخیص به موقع این سندرم کمک کند تا اقدامات حمایتی زودرس را انجام دهند. در این مقاله، یک مورد بیمار مبتلا به لپرچانیسم به دلیل نادر بودن بیماری و همچنین مطالعات اندک معرفی می گردد که با تظاهرات دیسمورفیک واضح سر و صورت و علائم متابولیک مشخص شد.

گزارش مورد

این مطالعه توسط کمیته اخلاق مرکز تحقیقات سل و بیماری های ریوی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد IR.SBMU.NRITLD.REC.1400.006 تأیید شد. رضایت آگاهانه به منظور انتشار تصاویر و سایر اطلاعات بالینی در گزارش این مورد کسب شده است.

*مسئول مقاله: دکتر سمیه نوعی تیمورداش
آدرس: تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان فیروزگر. تلفن: ۰۲۱-۸۲۱۴۱۳۲۱
E-mail: sono_20med@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.39.8]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.275]

همچنین، در این مقاله، هیچ گونه اطلاعات شخصی قابل شناسایی وجود ندارد. یک نوزاد پسر ۴ روزه به دلیل خوب شیر نخوردن و زردی به بخش مراقبت های ویژه نوزادان (NICU) بیمارستان شهید صیاد شیرازی گرگان ارجاع شد. بیمار سابقه وزن کم هنگام تولد (۲۰۶۰ گرم، صدک< ۵٪). دور سر ۳۲/۵ سانتی متر (صدک< ۵٪) و قد ۴۳ سانتی متر داشت (صدک< ۵٪). نمره آپگار در دقیقه ۱ پس از تولد ۸ و در دقیقه ۵ پس از تولد ۹ بود. به دلیل پرزانتاسیون بریچ جنین، زایمان به روش سزارین در سن حاملگی ۳۸ هفته در یک مادر سالم ۲۷ ساله انجام شد. سونوگرافی بارداری در هفته ۳۶ حاملگی، تاخیر رشد داخل رحمی (IUGR) را نشان داد. والدین بیمار منسوب نبودند. بیمار یک برادر سالم ۸ ساله داشت. مادر سابقه مصرف دارو در دوران بارداری نداشت. بیمار دارای تظاهرات دیسمورفیک سر و صورت (شکل ۱، A و C) و اتساع شکم (شکل ۱، B) بود. آزمایشات بیوشیمیایی هیپوگلیسمی ناشتا (۵۳ میلی گرم در دسی لیتر)، هیپرگلیسمی پس از غذا (۲۰۶ میلی گرم در دسی لیتر)، هیپر انسولینمی شدید (<۵۰۰ میکرو واحد در میلی لیتر)، هیپربیلی روبینمی مستقیم (بیلی روبین توتال برابر ۸/۴ میلی گرم در دسی لیتر، بیلی روبین مستقیم برابر ۵/۵ میلی گرم در دسی لیتر) و افزایش خفیف ترانس آمینازهای کبدی (AST= ۸۸، ALT=۱۱۰) نشان داد. آزمایش موکوپلی ساکاریدهای ادرار منفی بود. در سونوگرافی شکمی یافته های طبیعی (بدون بزرگی کبد، طحال، کلیه) به جز اتساع منتشر لوپ های روده مشخص شد. اکوکاردیوگرافی هیپرتروفی خفیف میوکارد را نشان داد. تشخیص سندرم Donohue با ترکیبی از تظاهرات دیسمورفیک و نتایج بیوشیمیایی مشخص شد. تغذیه مداوم از طریق نازوگاستریک برای جلوگیری از سنتز انسولین غیر طبیعی که با مصرف خوراکی تحریک می شود، آغاز شد و آنتی بیوتیک نیز شروع شد. گلوکز خون اندازه گیری شد و با تجویز انسولین هیپرگلیسمی پس از غذا تحت درمان قرار گرفت. بیمار به دلیل اختلالات انعقادی FFP و ویتامین K دریافت کرد. پس از دو هفته، بیمار بهبود یافت و از بیمارستان مرخص شد. پیگیری در کلینیک کودکان توصیه شد. پنج ماه بعد، شیرخوار در شرایط بحرانی به اورژانس بیمارستان مراجعه کرد. با تشخیص سپسیس، درمان آنتی بیوتیکی شروع شد، اما بیمار پس از ۴ روز در ۶ ماهگی فوت کرد.



A B C

شکل ۱. تظاهرات بالینی Leprechaunism در بیمار ما. A: چهره خشن و مثلثی شکل، هایپرتریکوز، چین های زیاد پوستی. B: اتساع شکم، ماکروفالوس و پاهای بزرگ، گوش های بزرگ و پایین تر از حد معمول. C: هیپرپلازی لثه و لب، چین های اینفرااربیتال، هایپرتروفی نیپل، چشم های برجسته.

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر، یک مورد بیماری لپرچانیسم به دلیل نادر بودن این سندرم در یک نوزاد ۴ روزه گزارش گردید که با تظاهرات دیسمورفیک صورت و یافته های آزمایشگاهی مطابق با سندرم Donohue و همچنین هیپرتروفی خفیف میوکارد مشخص شد. سندرم Donohue (DS) یک بیماری نادر با وراثت اتوزومی مغلوب و اختلال مقاومت به انسولین است (۴). جهش های مربوط به این وضعیت در توالی کد گذاری ژن INSR (گیرنده انسولین) در بازوی کوتاه کروموزوم ۱۹ (19p13.2) که منجر به ایجاد مولکول های رسپتور غیر فعال می گردد، شناسایی می شود (۵). بیش از ۱۵۰ جهش در ژن رسپتور انسولین شناسایی شده است (۶). این بیماری به دلیل عدم وجود رسپتور فانکشنال انسولین و تولید رسپتورهای ناقص که توسط آلل جهش یافته ایجاد می شوند و تنها حدود ۱۵٪ رسپتور طبیعی موثرند، رخ می دهد. سلول های بتا در پانکراس، که انسولین را تولید و ذخیره می کنند و در صورت لزوم آن را آزاد می کنند، اغلب بسیار بزرگ و متعدد هستند. انسولین از طریق رسپتور انسولین اثرات متابولیکی و میتوژنیکی بر روی سلولهای هدف خود دارد (۶و۵). جذب گلوکز داخل سلولی در بیماران مبتلا به سندرم داناهیو مختل می شود و آتروفی به دلیل تخریب بافت های عضله- چربی وابسته به انسولین بدون جایگزینی، ایجاد می شود (۶). تظاهرات معمول سندرم داناهیو (DS) شامل تظاهرات مختلف منحصر به فرد از جمله ناهنجاری در ناحیه سر و صورت با ظاهر شبیه جن (کام باریک قوس دار، هیپرتلوریسم، پروپتوز، چین های اینفرا اربیتال، ضخیم شدن ورمیلیون لب پایین، هیپرتروفی لثه، ضخیم شدن پره بینی، گوش های بزرگ و پایین تر از حد عادی)، ناهنجاری های پوستی (دست های بزرگ، پای بلند)، اتساع شکم (بزرگ شدن کلیه ها، کبد و طحال)، ژنیتومگالی و یافته های متابولیکی از جمله هیپرانسولینمی و سطح بسیار بالای پپتید C پلاسما با نوسان سطح گلوکز خون (هیپوگلیسمی ناشتا، هیپرگلیسمی پس از غذا)، هیپرتریکوز، آکانتوزیس نیگریکانس، ویریلیزاسیون، عدم رشد (FTT)، لیپوآتروفی و در نهایت کتواسیدوز می باشد (۷و۸). مطالعات نشان داده است که کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک در نوزادان مبتلا به هیپرانسولینیسم مادرزادی، از جمله نوزادان مادران دیابتی و در سایر شرایط با مقاومت به انسولین رخ می دهد (۹). شایان ذکر است که بیشتر علائم مربوط به DS از نظر شدت تظاهرات از بیماری به بیمار دیگر متفاوت است (۱۱و۱۰). تشخیص DS بر اساس ترکیبی از ویژگی های متمایز، بررسی های کلینیکی،

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.39.8]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.275]

یافته های آزمایشگاهی به ویژه، هیپرانسولینمی مشخص می شود (۷). درمان DS باید براساس علائم متمایزی که در هر بیمار وجود دارد، انجام شود و تلاش مشترک متخصصان در چند رشته از جمله متخصصان اطفال، متخصصان غدد، متخصصان پوست و سایر متخصصان را ضروری می سازد (۷). درمان بهینه و استاندارد مشخص نیست اما هدف از درمان کنترل و حفظ قند خون در محدوده طبیعی است. تجویز متفورمین در ترکیب با پیوگلیتازون یا روزیگلیتازون اولین خط درمان از طریق سرکوب خروج گلوکز کبدی است (۱). تغذیه مداوم ممکن است موثر باشد (۱۲). تجویز به موقع و مداوم IGF-1 نوترکیب انسانی به تنهایی یا همراه با IGFBP 3 با تحریک مصرف گلوکز محیطی و سرکوب گلوکونئوژنز در کبد، اثرات متابولیکی مفیدی را برای کاهش هیپرانسولینمی و خصوصیات مرتبط با آن نشان داده است (۱۳). زمان، دوز و مدت زمان مطلوب IGF-1 در درمان بیماران DS به درستی تعیین نشده است. دوزهای توصیه شده از ۸۰ تا ۱۱۲۰ میکروگرم بر کیلوگرم در روز است (۱۳).

در سال ۲۰۰۸، Fukunaga و همکاران یک مورد از بیماری لپرچانیسم را گزارش کردند که بیش از ۲ سال به دلیل درمان طولانی مدت با rhIGF 1 زندگی کرد (۱۴). خطرات و مزایای نسبی نیز مشخص نشده است (۱۵). به نظر می رسد استفاده از درمان مداوم پمپ انسولین زیر جلدی امیدوار کننده باشد (۵). گزینه دیگر، درمان با لپتین نوترکیب انسانی (r met hu leptin) است. ۴۰ تا ۶۰ درصد کاهش گلوکز خون ناشتا و بهبود قابل توجهی در سطح Hb گلیکوزیله با تجویز r met hu leptin در ترکیب با متفورمین (۲۰۰ میلی گرم) و پیوگلیتازون در دو خواهر و برادر مبتلا به سندرم رابسون- مندن هال پس از ده ماه درمان گزارش شده است (۱). درمان با مکاسرمین در ترکیب با IGF-1 منجر به نتایج خوبی بر اساس گزارش اخیر یک مورد توسط Plamper و همکاران شد. هیپرتروفی لنفوئیدی تنها عارضه جانبی این درمان گزارش شده است (۱۳). بیشتر نوزادان مبتلا به سندرم داناهیو در طول سال اول زندگی می میرند (۱۲و۷و۴و۲). علل اصلی مرگ و میر شامل عفونت های مکرر تنفسی، کاردیومیوپاتی و عوارض هیپوگلیسمی است. قابل ذکر است که خانواده های در معرض خطر داشتن فرزند با سندرم داناهیو می توانند با آزمایش ژنتیکی قبل از لانه گزینی (PGD) فرزندان سالم داشته باشند (۱۰) مشاوره و بررسی های ژنتیکی می تواند مانع از تکرار این تجربیات دشوار در بیماران، پزشکان و خانواده ها شود (۹). در مطالعه حاضر، ویژگی های دیسمورفیک که در شیرخوار مورد مطالعه مشاهده شد، مشابه بیماران گزارش شده در سایر مطالعات بود. همچنین وی دارای معیارهای بیوشیمیایی DS مانند هیپرگلیسمی بعد از غذا، هیپوگلیسمی ناشتا و هیپرانسولینمی بود. ایکتر کلستاتیک (هیپربیلی روبینمی مستقیم) همراه با افزایش آنزیم های کبدی نیز مشاهده شد. همانند اکثر مطالعات، این مورد DS نیز به علت سپسیس به طور پیشرونده ای بد حال و در نهایت فوت شد.

بر اساس گزارش مورد حاضر، کنترل دقیق قند خون و همچنین مراقبت های لازم برای پیشگیری از عفونت و سپسیس توصیه می شود. درمان این بیماران نیازمند مشاوره های چند رشته ای مانند متخصص نوزادان، گوارش کودکان، غدد و قلب و عروق می باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از آقای دکتر حسین زائری، خانم دکتر مریم فولادی نژاد و مرکز تحقیقات بیماری های تنفسی کودکان و بیمارستان مسیح دانشوری تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.39.8]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.275]

A Rare Case of Donohue Syndrome in a Neonate: A Case Report

A. R. Norouzi (MD)[1], H. R. Norouzi (MD)[2], F. Norouzi (PhD)[3], F. Jokar Darzi (MD)[4], E. Alaee (MD)[5], S. Noei Teymoordash (MD)*[6]

1.Pediatric Respiratory Diseases Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran
2.Social Determinants of Health Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran
3.Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran
4.Department of Internal Medicine, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran
5.Children's and Neonatal Health Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, I.R.Iran
6.Department of Obstetrics & Gynecology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran

J BabolUniv Med Sci; 23; 2021; PP: 275-279

Received: Feb 12nd 2021, Revised: Apr 25th 2021, Accepted: May 17th 2021.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Donohue syndrome (DS) is an extremely rare and usually fatal inherited disease resulted from mutations in the INSR (Insulin Receptor) gene and delineated by severe insulin resistance with fasting hypoglycemia, postprandial hyperglycemia, and facial dysmorphism. Optimal treatment of these cases is unclear and most DS cases die during the first two years of life. Herein, we introduce a case of leprechaunism due to the rarity of this syndrome (one case in every four million birth) revealed by clinical and laboratory findings.

CASE REPORT: We present a 4-day old boy with an abnormal facial appearance, low birth weight who was admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) due to poor feeding and jaundice. The patient had coarse facies, hypertrichosis, abdominal distention, genitomegaly, and acanthosis nigricans. Laboratory examinations revealed fasting hypoglycemia, postprandial hyperglycemia, and hyperinsulinemia. The diagnosis of Donohue Syndrome was characterized by the combination of dysmorphic features and biochemical results. Supportive care such as normalizing blood glucose and continuous feeding was initiated. He was discharged with good condition several days later but was admitted again at 6 months of age due to sepsis and then died.

CONCLUSION: According to the present case report, close monitoring of blood glucose as well as caring to prevent infection and sepsis is recommended.

KEY WORDS: *Leprechaunism, Donohue Syndrome, Insulin Resistance, Craniofacial Abnormalities*.

Please cite this article as follows:

Norouzi AR, Norouzi HR, Norouzi F, Jokar Darzi F, Alaee E, Noei Teymoordash S. A Rare Case of Donohue Syndrome in a Neonate: A Case Report. J Babol Univ Med Sci. 2021; 23: 275-9.

***Corresonding Author: S. Noei Teymoordash (MD)**
Address: Firoozgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran
Tel: +98 21 82141321
E-mail: sono_20med@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.39.8]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.275]

References

1.Joshi SR, Pendyala GS, Shah P, Pustake B, Mopagar V, Padmawar N. Severe insulin resistance syndrome – A rare case report and review of literature. Natl J Maxillofac Surg. 2021;12(1):100-5.

2.Sen S, Roy A, Gangopadhyay A, Halder C. Leprechaunism - a case report. Indian J Dermatol. 2012;57(6):499-501.

3.Poonia AK, Garhwal S, Chaturvedi A. Leprechaunism as initial presentation in french canadian type of leigh disease in a neonate: Index of suspicion. J Clin Neonatol. 2021;10(1):54-5.

4.Zahed Pasha Y, Ahmadpour-Kacho M, Behmadi R, Jahangir T. Donohue Syndrome in a Neonate with Central Hypothyroidism. J Babol Univ Med Sci. 2013;15(6):108-12. [In Persian]

5.Nayak CN, Patro S, Pattnaik N, Debata A, Das M, Das A. Challenges in the Management of Donohue Syndrome: A Case Report. J Res Adv Dent 2020;10(3):22-5.

6.Kirel B, Bozdağ Ö, Köşger P, Aydoğdu SD, Alıncak E, Tekin N. A case of Donohue syndrome "Leprechaunism" with a novel mutation in the insulin receptor gene. Turk Pediatri Ars. 2017;52(4):226-30.

7.Nijim Y, Awni Y, Adawi A, Bowirrat A. Classic Case Report of Donohue Syndrome (Leprechaunism; OMIM *246200): The Impact of Consanguineous Mating. Medicine (Baltimore). 2016;95(6):e2710.

8.Harouch SB, Klar A, Zaccai TCF, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. INSR-related severe syndromic insulin resistance. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2018. p.1-22.

9.Hovnik T, Bratanič N, Podkrajšek KT, Kovač J, Paro D, Podnar T, et al. Severe progressive obstructive cardiomyopathy and renal tubular dysfunction in Donohue syndrome with decreased insulin receptor autophosphorylation due to a novel INSR mutation. Eur J Pediatr. 2013;172(8):1125-9.

10.Longo N, Langley SD, Griffin LD, Elsas LJ. Two mutations in the insulin receptor gene of a patient with leprechaunism: application to prenatal diagnosis. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(5):1496-501.

11.Semple RK, Savage DB, Brierley GV, O'Rahilly S. Syndromes of severe insulin resistance and/or lipodystrophy. In: Weiss RE, Refetoff S, editors. Genetic diagnosis of endocrine disorders, 2nd ed. Elsevier; 2015. p.307-24.

12.de Bock M, Hayes I, Semple R. “Donohue Syndrome”. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(5):1416-7.

13.Plamper M, Gohlke B, Schreiner F, Woelfle J. Mecasermin in Insulin Receptor-Related Severe Insulin Resistance Syndromes: Case Report and Review of the Literature. Int J Mol Sci. 2018;19(5):1268.

14.Fukunaga T, Murakami T, Tanaka H, Miyawaki S, Yamashiro T, Takano-Yamamoto T. Dental and craniofacial characteristics in a patient with leprechaunism treated with insulin-like growth factor-I. Angle Orthod. 2008;78(4):745-51.

15.Semple RK, Williams RM, Dunger DB. What is the best management strategy for patients with severe insulin resistance?. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;73(3):286-90.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.39.8]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.275]