

BERKALA ILMU KEDOKTERAN (Journal of the Medical Sciences)

ISSN 0126 — 1312 CODEN: BIKEDW

Diterbitkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

Jilid XXIV

Juni 1992

Nomor 2

Reseptor Insulin dan Resistensi Insulin pada Diabetes Tipe 2

Oleh: Ahmad H. Asdie

Laboratorium/Unit Pelayanan Fungsional Ilmu Penyakit Dalam,
Jurusan Ilmu Kedokteran Medik, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

Ahmad H. Asdie — *Insulin receptor and insulin resistance in type -2 diabetes*

Resistance to the glucoregulatory effects of insulin is well-documented in type -2, non-insulin-dependent diabetes. Two separate factors may contribute in the pathogenesis, namely the obesity-related and the non-obesity-related.

Obesity-related insulin resistance is associated with hyperinsulinemia, reduced numbers of insulin receptors on target cells. The mechanism by which the insulin receptor number is decreased is not clearly understood. This phenomenon is called "down regulation". If the defect in glucose transport can not be overcome at any insulin concentration, insulin unresponsiveness is present. This is caused by unidentified abnormalities distal to the receptor, "postreceptor defect".

In non-obesity-related, α -cell dysfunction, secretion of abnormal insulin, failure to convert proinsulin to insulin, or hormonal antagonist to insulin, is thought to be responsible for the resistance.

Key Words: type -2 diabetes mellitus - insulin receptor - insulin resistance - insulin antagonist - obesity-related and non-obesity-related factors

PENGANTAR

Pada awal tahun 1970-an, melalui kemajuan teknik radiolabel hormon peptida, penelitian di bidang reseptor hormon berkembang dengan pesat (Cuatrecasas, 1971; Freychet *et al.*, 1971). Walaupun kemudian banyak penelitian yang dilakukan, tetapi peran reseptor dalam patogenesis diabetes mellitus tipe 2 belum seluruhnya terungkap dengan jelas.

0126-1312/92/2402-0041 \$01.00

© 1992 Berkala Ilmu Kedokteran

Insulin berperan penting dalam homeostasis glukosa dengan melalui efek biologik utamanya, yaitu memulai metabolisme glukosa. Insulin disekresi oleh sel beta pankreas sebagai responsi terhadap peninggian kadar glukosa vena porta; memacu ambilan (*uptake*) glukosa oleh sel hati (untuk sintesis glikogen) dan oleh otot, jaringan lemak, sel-sel dan organ-organ lain. Gangguan pada salah satu aspek dari fungsi insulin akan menimbulkan sejumlah kelainan klinik dan patofisiologik penting. Resistensi insulin terjadi apabila pada kadar insulin tertentu dihasilkan efek yang tidak sesuai dengan efek biologik normal yang diharapkan. Perjalanan insulin sebelum memulai efek biologiknya, sejak dari sel α pankreas, melalui sirkulasi, mencapai sel sasaran (*target cell*), dapat mengalami gangguan. Gangguan pada salah satu tempat dalam perjalanannya tersebut dapat menyebabkan gangguan klinik.

Dalam makalah ini diuraikan tinjauan tentang peran reseptor insulin dalam terjadinya resistensi insulin pada diabetes mellitus tipe 2, yang dikenal pula sebagai diabetes mellitus tidak tergantung insulin (*non-insulin-dependent diabetes mellitus*). Resistensi insulin dapat dikelompokkan sesuai dengan kausa yang telah diketahui sebagaimana yang tercantum dalam DAFTAR 1.

DAFTAR 1. - Kausa resistensi insulin

Produk sel beta abnormal	Molekul insulin abnormal (familial) Gangguan konversi proinsulin (familial)
Antagonis insulin	Hormonal <ul style="list-style-type: none"> - hormon tumbuh (akromegali) - kortisol (sindroma Cushing) - katekolamina - glukagon Imunologis <ul style="list-style-type: none"> - antibodi anti-insulin reseptor - antibodi anti-insulin
Defek jaringan sasaran	Penurunan jumlah reseptor Defek post-reseptor <ul style="list-style-type: none"> - pengangkut glukosa - metabolisme glukosa - lain-lain

PEMBAHASAN

Struktur reseptor insulin

Reseptor insulin merupakan komponen glikoprotein dari membran plasma. Reseptor berikatan dengan insulin di permukaan luar sel. Ikatan ini menunjukkan afinitas yang tinggi terhadap insulin, dan bereaksi secara spesifik, cepat, dapat jenuh, dan reversibel (Cautrecasas, 1974; Kasuga *et al.*, 1981). Dengan kemajuan teknologi selanjutnya struktur reseptor dapat diketahui (Heinrich *et al.*, 1980; Czech *et al.*, 1981) yang paling sedikit terdiri dari empat subunit glikoprotein (GAMBAR 1), dua sub-unit α dan dua sub-unit β (Goldfine, 1987).

Sub-unit glikoprotein tersebut membentuk kompleks globuler besar dengan radius 7 nm dengan masa molekul relatif yang jelas (*apparent relative molecular mass*) (M_r) 350-400 K (Massague *et al.*, 1980; Ulrich *et al.*, 1985). Sub-unit α (sub-unit besar dengan *apparent Mr* 120 000 - 130 000; ikatan S-S kelas I) sedang dua

Mekanisme resistensi insulin pada diabetes mellitus tipe 2

Secara teoretis, resistensi insulin dapat disebabkan oleh kelainan produk sel beta pankreas, adanya antagonis insulin dalam sirkulasi atau abnormalitas reaksi jaringan sasaran (*target tissue*) terhadap insulin atau defek struktur reseptor insulin akibat kelainan genetik (Grunberger *et al.*, 1984) (lihat DAFTAR 1). Semua mekanisme tersebut di atas, dilaporkan terdapat pada diabetes mellitus tipe 2. Defek genetik dibantah oleh sementara peneliti (Howard *et al.*, 1981; Williams *et al.*, 1987). Kelainan molekul insulin pernah dilaporkan terdapat pada sekelompok keluarga (Tager *et al.*, 1979) dan terdapat pula keluarga yang gagal mengubah proinsulin menjadi insulin (Gabbay *et al.*, 1976).

Di jaringan sasaran, defisiensi reseptor berat sangat jarang terjadi (Kahn *et al.*, 1976). Pada sebagian besar kasus defisiensi reseptor hanya ringan saja (Olefsky & Kolterman, 1981). Ini berarti mekanisme defisiensi reseptor saja tidak cukup kuat untuk mendukung penurunan responsi terhadap insulin. Para pakar kemudian menoleh pada konsep defek post-reseptor dalam aksi insulin. Ikatan insulin dengan reseptornya hanyalah merupakan langkah awal dari efek biologik insulin. Defek pada setiap langkah dalam proses ini dapat menyebabkan resistensi insulin.

Produk sel beta pankreas abnormal

Molekul insulin abnormal

Dengan dijumpainya penderita-penderita dengan hiperglikemia dan hiperinsulinemia pada waktu puasa, dan menunjukkan sensitivitas yang normal terhadap insulin eksogen, maka dugaan adanya sekresi molekul insulin yang abnormal menjadi kenyataan (Given *et al.*, 1980). Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa insulin penderita berbeda dengan insulin normal berupa substitusi asam amino leusina untuk fenilalanina pada posisi 24 dari rantai B insulin (Tager *et al.*, 1979). Molekul insulin yang abnormal ini menunjukkan sifat ikatan dan efek biologik yang sangat menurun, sehingga menyebabkan diabetes mellitus.

Gangguan dalam konversi proinsulin

Dalam keadaan normal, proinsulin diubah menjadi insulin dan C-peptida oleh enzim proteolitik di dalam granula sekresi sel B pankreas. Konversi ini biasanya hampir sempurna. Biasanya hanya sekitar 5% berupa proinsulin. Gabbay *et al.* (1976) melaporkan adanya hiper-proinsulinemia familial. Proinsulin yang dihasilkan oleh penderita menunjukkan adanya substitusi asam amino di titik pemecahan rantai C-peptida. Akibat substitusi tersebut terjadi resistensi pemecahan proinsulin oleh enzim proteolitik. Walaupun begitu, kelompok penderita ini sebenarnya tidak otomatis menjadi pengidap diabetes, karena penderita dapat mengatasinya dengan sekresi proinsulin yang berlebihan. Akan tetapi pemeriksaan laboratorium memberikan kesan hiperinsulinemia yang sebenarnya adalah peninggian *insulin-like material* yang imunoreaktif.

Antagonis insulin

Antagonis insulin dalam sirkulasi umumnya digolongkan menjadi bentuk hormonal dan bentuk non-hormonal atau imunologis.

Bentuk hormonal meliputi semua hormon yang dikenal sebagai regulasi kontra terhadap efek insulin, seperti kortisol, hormon tumbuh (*growth hormone*), glukagon dan katekolamina. Penyakit-penyakit seperti akromegali (Hansen *et al.*, 1986), sindroma Cushing (Wajchenberg *et al.*, 1984), dan pemakaian pil kontrasepsi oral (Bertoli *et al.*, 1980; De Pirro *et al.*, 1981) merupakan contoh resistensi insulin pada diabetes mellitus bentuk hormonal.

Bentuk non-hormonal atau *bentuk imunologis* meliputi adanya antibodi anti-insulin dan anti-reseptor insulin (Dean *et al.*, 1984). Antibodi anti-insulin dapat timbul spontan walaupun penderita tidak mendapat terapi insulin eksogen (Goldman *et al.*, 1979). Penderita acanthosis nigricans sering disertai diabetes mellitus dan resistensi insulin berat. Pada penderita didapat adanya antibodi terhadap molekul reseptor insulin (Flier *et al.*, 1976; Kahn *et al.*, 1976; Matsuoka *et al.*, 1987). Mungkin pula tidak didapat adanya antibodi terhadap reseptor insulin (Flier *et al.*, 1985). Adanya obesitas yang sering menyertai *acanthosis nigricans*, atau karena mutasi gena reseptor insulin mungkin pula ikut berperan dalam terjadinya resistensi insulin (Podskalny & Kahn, 1982; Moller & Flier, 1988).

Defek jaringan sasaran

Insulin memulai efek biologiknya dengan cara berikatan dulu dengan reseptor spesifik di permukaan sel. Setelah berikatan, terjadilah kompleks insulin reseptor yang menimbulkan satu atau lebih isyarat. Isyarat tadi, disebut *second messenger* aksi insulin, dapat berupa pembentukan mediator kimiawi, penyesuaian di dalam membran plasma, perubahan dalam keluar-masuknya ion, atau transfer informasi lain (Czech, 1980). Unit efektifnya adalah aktivasi fosforilasa glikogen, atau enzim-enzim yang terlibat dalam pemecahan substrat metabolisme glukosa. Aksi insulin dalam metabolisme menyebabkan sederetan reaksi, dan tiap gangguan di sepanjang urutan tersebut dapat menyebabkan resistensi insulin.

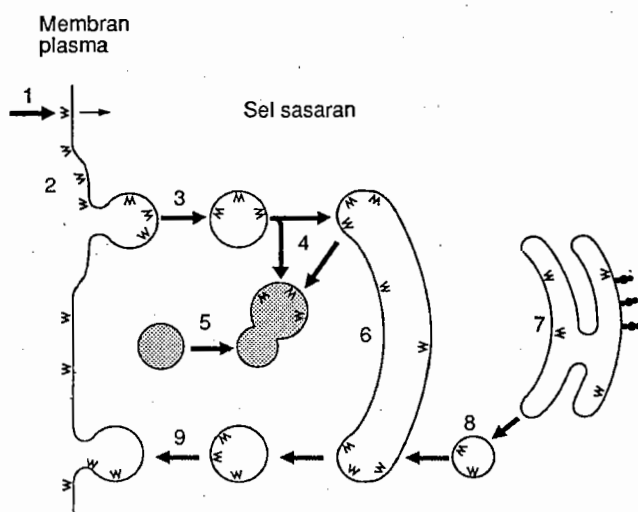
Defek reseptor insulin

Karena langkah awal dalam aksi insulin adalah berikatan dengan reseptornya, maka penurunan jumlah reseptor insulin akan menyebabkan resistensi insulin. Penurunan jumlah reseptor insulin dijumpai pada banyak keadaan. Yang paling sering terdapat pada obesitas (Olefsky, 1976) dan diabetes mellitus tipe 2 (Beck-Nielsen, 1978; DeFronzo *et al.*, 1979). Penurunan jumlah reseptor dilaporkan pula terdapat pada akromegali (Muggeo *et al.*, 1977; Hansen *et al.*, 1986), setelah pemberian terapi kortikosteroida (Kahn *et al.*, 1978), pil kontrasepsi (Bertoli *et al.*, 1980) dan keadaan lain yang jarang dijumpai di klinik seperti lipodystrophia disseminata kongenital (Oseid *et al.*, 1977) dan ataksia teleangiektasia (Bar *et al.*, 1978).

Akan tetapi kaitan penurunan jumlah reseptor dengan resistensi insulin tidak seluruhnya dapat dijelaskan. Dari fakta yang ada, menurut Kono & Barham (1971), tiap sel jaringan mempunyai reseptor cadangan (*spare receptor*). Konsep reseptor cadangan ini didasarkan pada kenyataan bahwa efek insulin maksimal dicapai apabila konsentrasi insulin menduduki sebagian saja dari reseptor yang dipunyai sel tadi. Efek maksimal insulin di jaringan adiposit tercapai apabila hanya 10% dari jumlah reseptor yang diduduki insulin (Kono & Barham, 1971).

Sisa yang 90%-nya adalah reseptor cadangan. Semua reseptor cadangan ini potensial efektif. Tetapi responsi seluler terhadap peninggian kadar insulin adalah peninggian ikatan dengan reseptor dan efek biologik sampai titik kritis jumlah reseptor yang diperlukan untuk menimbulkan efek maksimal insulin. Peninggian kadar insulin di atas kadar titik kritis tersebut akan diikuti peninggian ikatan reseptor tanpa diikuti peningkatan responsi biologik.

Dengan demikian, maka penurunan jumlah reseptor insulin akan diikuti dengan penurunan efek insulin sampai pada kadar insulin tertentu, yang terikat pada sebagian saja dari jumlah reseptor yang diperlukan untuk memberikan efek maksimal.



GAMBAR 3. - Skema kompleks ikatan insulin-reseptor, internalisasi, degradasi insulin dan resirkulasi insulin (Bailey *et al.*, 1984). (1) Insulin berikatan dengan reseptor membran plasma. (2) Agregasi reseptor. (3) Internalisasi reseptor oleh endositosis. (4) Vesikula endositosis berfusi dengan aparatus Golgi dan lisosoma. (5) Degradasi enzimatik insulin (dan reseptor?). (6) Resirkulasi sebagian dari reseptor. (7) Reseptor insulin disintesis di retikulum endoplasmik kasar. (8) Reseptor insulin yang baru terbentuk dihantar ke aparatus Golgi. (9) Reseptor dari resirkulasi dan yang baru terbentuk dikeluarkan ke membran plasma melalui proses eksositosis.

Defek post-reseptor

Efek insulin secara keseluruhan terdiri dari sederetan tahap dengan tahap awal adalah ikatan insulin dengan reseptornya. Setiap defek di sebelah distal reseptor dapat pula berakibat gangguan efek insulin dan resistensi insulin. Defek dapat terjadi pada kompleks ikatan insulin-reseptor dan sistem transportasi glukosa (Hissin *et al.*, 1982), atau defek enzim intraseluler yang aktif dalam metabolisme glukosa (Larskin, 1985).

Apabila sel sasaran kontak dengan insulin, akan terjadi agregasi kompleks insulin-reseptor ke bagian membran plasma yang melekok ke dalam (internalisasi) dengan endositosis (Gordon *et al.*, 1980; Marshall & Olefsky, 1981). Proses

internalisasi tampaknya merupakan jalan untuk degradasi insulin intraseluler, dan resirkulasi reseptor (GAMBAR 3). Vesikula endositosis terdiri dari reseptor yang mengalami internalisasi berkombinasi dengan elemen vesikula lain dan berkaitan dengan aparatus Golgi. Keterlibatan bagian aparatus Golgi dan proses biokimiawi disebut lisosoma, walau masih dipertentangkan para pakar. Degradasi enzimatik insulin dan reseptornya diduga terjadi di dalam lisosoma, dan sebagian dari reseptor tampaknya diresirkulasikan melalui aparatus Golgi (Goldstein & Livingston, 1981).

Obesitas

Pada obesitas dijumpai adanya hiperinsulinemia, resistensi insulin dan penurunan jumlah reseptor. Mekanisme penurunan jumlah reseptor tidak seluruhnya terungkap. Fenomena ini disebut *down regulation* (Olefsky, 1981; Clark *et al.*, 1983). Di antara penyandang obesitas terdapat defek reseptor maupun post-reseptor. Pada penderita obesitas ringan tampaknya ada korelasi positif antara kadar insulin yang tinggi dengan penurunan jumlah reseptor. Pada obesitas dengan resistensi insulin berat dijumpai adanya penurunan jumlah reseptor dengan satu atau lebih gangguan post-reseptor. Kelainan post-reseptor ini tampaknya hanya terdapat pada sel jaringan tertentu saja (Kolterman *et al.*, 1981). Yang berperan dalam pengurangan jumlah reseptor diduga adalah hiperinsulinemia, *insulin-induced receptor loss* (Marshall & Olefsky, 1981; Clark *et al.*, 1983).

Heterogenitas diabetes tipe 2

Telah dilaporkan adanya sebagian penderita diabetes mellitus tipe 2 *non-obese* yang hipoinsulinemik dan resisten terhadap insulin (Ginsberg & Rayfield, 1981; Temple *et al.*, 1989). Penderita tersebut setelah mendapat terapi insulin selama 1-8 minggu, efek biologis insulinnya kembali normal (Ginsberg & Rayfield, 1981). Tidak didapat adanya antagonis insulin. Dengan ini dapat disimpulkan bahwa penderita yang kembali normal tersebut, defek reseptor atau post-reseptornya dapat terkoreksi dengan terapi insulin yang diberikan. Dan mungkin pula bahwa adanya defisiensi insulin menyebabkan gangguan pada reseptor insulin.

Penelitian Helderman dan Raskin (1980) pada kultur limfosit T yang *in vivo* tidak menunjukkan adanya reseptor, tetapi setelah diaktivasi dengan mitogen atau antigen, ternyata *in vitro* menunjukkan adanya reseptor insulin. Jadi tampaknya reseptor pada limfosit T tidak terpengaruh oleh lingkungan *in vivo*. Aktivasi limfosit T penderita diabetes mellitus tipe 1 menunjukkan jumlah dan afinitas reseptor yang normal, sedang pada diabetes mellitus tipe 2 didapat penurunan jumlah reseptor dengan afinitas normal. Dengan demikian terlihat adanya heterogenitas dalam status reseptor insulin pada diabetes mellitus tipe 2. Terapi insulin dosis besar pada kelompok ini akan diikuti perbaikan defek reseptor yang ada.

KESIMPULAN

1. Resistensi insulin merupakan gambaran yang khas pada diabetes tipe 2 dan obesitas.

2. Defek reseptor insulin masih belum terungkap jelas, apakah defek reseptor yang primer (defek genetik) atau sekunder akibat dari diabetes mellitus.
3. Pada resistensi insulin bentuk ringan, gangguan terdapat pada penurunan jumlah reseptor insulin yang menyebabkan penurunan sensitivitas insulin.
4. Pada bentuk resistensi insulin berat, penurunan jumlah reseptor dan gangguan post-reseptor terdapat bersama.
5. Evaluasi reseptor insulin menyokong heterogenitas diabetes, tidak hanya antar (inter)-tipe melainkan juga di dalam satu tipe (intra).

KEPUSTAKAAN

- Bailey, C. J., Lord, J. M., & Atkins, T. W. 1984 The insulin receptor and diabetes, dalam M. Nattrass & J. V. Santiago (eds): *Recent Advances in Diabetes*, pp. 27-44. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Bar, R. S., Lewis, W. R., Rechler, M. M., Harrison, L. C., Siebert, C., Podskalny, J., Roth, J., & Muggeo, M. 1978 Extreme insulin resistance in ataxia teleangiectasis: Defect in affinity of insulin receptors. *New Engl. J. Med.* 298:1164-71.
- Beck-Nielsen, H. 1978 The pathogenetic role of an insulin receptor defect in diabetes mellitus of the obese. *Diabetes* 27:1175-81.
- Bertoli, A., DePirro, R., Fusco, A., Greco, A. V., Magnatta, R., & Lauro, R. 1980 Differences in insulin receptors between man and menstruating women and influence of sex hormones on insulin binding during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 50:246-50.
- Cautrecasas, P. 1971 Insulin-receptor interactions in adipose tissue cells: Dirt measurement and properties. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 68:1264-8.
- 1974 Membrane receptors. *Ann. Rev. Biochem.* 43:169-214.
- Clark, M. G., Rattigan, S., & Clark, D. G. 1983 Obesity with insulin resistance: Experimental insight. *Lancet* 2:1236-9.
- Czech, M. P. 1980 Insulin action and the regulation of hexose transport. *Diabetes* 29:399-409.
- , Massague, J., & Pilch, P. F. 1981 The insulin receptor: Structural feature. *Trends Biochem. Sci.* 6:222-5.
- Dean, B., Peluso, I., & Harrison, L. C. 1984 A postbinding inhibitor of insulin action: Increased concentrations in the plasma of non-insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes* 33:450-54.
- DeFronzo, R. A., Diebert, D., Hendlar, R., Felig, P., & Soman, V. 1979 Insulin sensitivity and insulin binding to monocytes in maturity-onset diabetes. *J. Clin. Invest.* 234:939-46.
- DePirro, R., Forte, F., Bertoli, A., Greco, A. V., & Lauro, R. 1981 Changes in insulin receptors during oral contraception. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52:29-33.
- Flier, J. S., Eastman, R. C., Minaker, K. L., Matteson, D., & Rowe, J. W. 1985 Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism: Characterization of an insulin-resistant state distinct from type A and B syndrome. *Diabetes* 34:101-107.
- , Kahn, C. R., Jarret, D. B., & Roth, J. 1976 Characterization of antibodies to the insulin receptor. *J. Clin. Invest.* 58:1442-9.
- Freychet, P., Roth, J., & Neville, D. M. 1971 Insulin receptors in the liver: Specific binding of (¹²⁵I) insulin to the plasma membrane and its relation to insulin bioactivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 68:1833-7.
- Gabbay, K. H., DeLuca, K., Fisher, J. N. Jr., Mako, M. E., & Rubenstein, A. H. 1976 Familial hyperproinsulinemia: An autosomal dominant defect. *New Engl. J. Med.* 294:911-5.
- Gambhir, K. K., Archer, J. A., & Bradley, C. J. 1978 Characteristics of human erythrocyte insulin receptors. *Diabetes* 27:701-708.

- Ginsberg, H., & Rayfield, E. J. 1981 Effect of insulin therapy on insulin resistance type 2 diabetic subjects: Evidence for heterogeneity. *Diabetes* 30:739-45.
- Given, B. D., Mako, M. E., Tager, H., Baldwin, D., Markese, J., Rubenstein, A. H., Olefsky, J. M., Kobayashi, M., Kolterman, O. G., & Poucher, R. 1980 Circulating insulin with reduced biological activity in a patient with diabetes. *New Engl. J. Med.* 302:129-35.
- Godfine, I. D. 1987 The insulin receptor: Molecular biology and transmembrane signaling. *Endocr. Rev.* 8:235-55.
- Goldman, J., Baldwin, D., Rubenstein, A. H., Klink, D. D., Blackard W. G., Fisher, L. K., Roe, T. F., & Schnure, J. M. 1979 Characterization of circulating insulin and proinsulin-binding antibodies in autoimmune hypoglycemia. *J. Clin. Invest.* 63:1050-1059.
- Goldstein, B. J., & Livingston, J. N. 1981 Insulin degradation by insulin target cells. *Metabolism* 30:825-35.
- Gordon, P., Carpentier, J. L., Freychet, P., & Orci, L. 1980 Internalisation of polypeptide hormones: Mechanism, intracellular localisation and significance. *Diabetologia* 8:263-74.
- Grunberger, G., Taylor, S. I., Dons, R. F., & Gorden, P. 1983 Insulin receptors in normal and disease states. *Clin. Endocrinol. Metab.* 12:191-219.
- Hansen, I., Tsalikian, E., Beaufrere, B., Gerich, J., Haymond, M., & Rizza, R. 1986 Insulin resistance in acromegaly: Defects in both hepatic and extrahepatic insulin action. *Am. J. Physiol.* 250:E269-73.
- Heinrich, J., Pilch, P. F., & Czech, M. P. 1980 Purification of the adipocyte insulin receptor by immunoaffinity chromatography. *J. Biol. Chem.* 255:1732-7.
- Helderman, J. H., & Raskin, P. 1980 The T-lymphocyte insulin receptor in diabetes and obesity: An intrinsic binding defect. *Diabetes* 29:551-7.
- Hissin, P. J., Karniell, E., Simpson, I. A., Salans, L. B., & Cushman, S. W. 1982 A possible mechanism of insulin resistance in the rat adipose cell with high-fat/low-carbohydrate feeding: Depletion of intracellular glucose transport systems. *Diabetes* 31:589-92.
- Howard, B. V., Hidaka, H., Ishibashi, F., Fields, R. M., & Bennett, P. H. 1981 Type II diabetes and insulin resistance: Evidence for lack of inherent cellular defects in insulin sensitivity. *Diabetes* 30:562-7.
- Kahn, C. R., Flier, J. S., Bar, R. S., Archer, J. A., Gorden, P., Martin, M., & Roth J. 1976 The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: Insulin receptor disorders in man. *New Engl. J. Med.* 294: 739-45.
- , Goldfine, I. D., Neville, D. M., Jr., & DeMeys, P. 1978 Alterations in insulin binding induced by changes in vivo in the levels of glucocorticoids and growth hormone. *Endocrinology* 103:1054-1066.
- Kasuga, M., Karlsson, F. A., & Kahn, C. R. 1981 Insulin stimulates the phosphorylation of the 95 000-Dalton subunit of its own receptor. *Science* 215:185-7.
- Kolterman, O. G., Gray, R. S., Griffin, J., Burstein, P., Insel, J., Scarlett, J. A., & Olefsky, J. M. 1981 Receptor and post-receptor defects contribute to the insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 68:957-69.
- Kono, T., & Barham, F. W. 1971 The relationship between the insulin-binding capacity of fat cells and the cellular response to insulin studies with intact and trypsin-treated fat cells. *J. Biol. Chem.* 246:6210-16.
- Krupp, M. N., & Livingston, J. N. 1978 Insulin binding to solubilized material from fat cell membranes: Evidence for two binding species. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75:2593-7.
- Larskin, R. G. 1985 The insulin receptor and insulin resistance, dalam B. A. K. Khalid, & N. M. Lian (eds): *Proceedings of the Third Congress of Endocrinology and Diabetes for Practicing Physicians*, pp. 25-8. Asean Federation of Endocrine Society, Kuala Lumpur.
- Marshall, S., & Olefsky, J. M. 1981 Characterization of insulin-induced receptor loss and evidence for internalization of the insulin receptor. *Diabetes* 30:746-53.

- Massague, J., Pilch, P. F., & Czech, M. P. 1980 Electrophoretic resolution of three major insulin receptor structures with unique subunit stoichiometries. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:7137-41.
- Matsuoka, L. Y., Goldman, J., Worstman, J., Kleinsmith, D., & Kupchella, C. E. 1987 Antibodies against the insulin receptor in paraneoplastic acanthosis nigricans. *Am. J. Med.* 82:1253-6.
- Moller, D. E., & Flier, J. S. 1988 Detection of an alteration in the insulin receptor gene in a patient with insulin resistance, acanthosis nigricans, and the polycystic ovary syndrome (type A syndrome). *New Engl. J. Med.* 319:1526-9.
- Muggeo, M., Bar, R. S., Roth, J., Kahn, C. R., & Gorden, P. 1977 The insulin resistance of acromegaly: Evidence for two alterations in the insulin receptor on circulating monocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48:17-25.
- Olefsky, J. M. 1976 The insulin receptor: Its role in insulin receptor defect and diabetes. *Diabetes* 25:1154-64.
- 1981 Insulin resistance and insulin action: An in vitro and in vivo perspective. *Diabetes* 30:148-62.
- , & Kolterman, O. G. 1981 Mechanisms of insulin resistance in obesity and non-insulin dependent (type II) diabetes. *Am. J. Med.* 70:151-68.
- Oscid, S., Beck-Nielsen, H., & Pedersen, O. 1977 Decreased binding of insulin to its receptor in patients with congenital generalized lipodystrophy. *New Engl. J. Med.* 296:245-8.
- Podskalny, J. M., & Kahn, C. R. 1982 Cell culture studies on patients with extreme insulin resistance. I. Receptor defects of cultured fibroblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54:261-8.
- Pottick, L. A., Moxley, R. T., & Livingston, J. N. 1981 Tissue differences in insulin receptors: Acute changes in insulin binding characteristics induced by wheat germ agglutinin. *Diabetes* 30:196-202.
- Tager, H., Given, B., Baldwin, D., Mako, M., Markese, J., Rubenstein, A. H., Olefsky, J. M., Kobayashi, M., Kolterman, O. G., & Poucher, R. 1979 A structurally abnormal insulin causing human diabetes. *Nature* 281:122-5.
- Temple, R. C., Carrington, C. A., Luzio, S. D., Owens, D. R., Schneider, A. E., Sobey, W. J., & Hales, C. N. 1989 Insulin deficiency in non-insulin dependent diabetes. *Lancet* 1:293-5.
- Ullrich, A., Bell, J. R., Chen, E. Y., Herrera, R., Petruzelli, L. M., Dull, T. J., Gray, A., Coussens, L., Liao, Y. C., Tsubokawa, M., Mason, A., Seeburg, P. H., Grundfeldt, C., Rosen, O. M., & Ramchandran, J. 1985 Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. *Nature* 313:756-61.
- Wajchenberg, B. J., Leme, C. E., Lerario, A. C., Toledo e Souza, A. T., Rodbard, H. W., & Rodbard, D. 1984 Insulin resistance in Cushing's disease: Evaluation by studies of insulin binding to erythrocyte. *Diabetes* 33:455-9.
- Williams, G., Pickup, J. C., & Keen, H. 1987 Massive insulin resistance apparently due to rapid clearance circulating insulin. *Am. J. Med.* 82:1247-52.
-