

Сочетание липоатрофического сахарного диабета с системной склеродермией и фенилкетонурией

© Г.Н. Светлова^{1*}, Т.Л. Кураева^{1,2}, Д.Л. Алексеев³, В.А. Петеркова^{1,2}

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия; ³ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Впервые описана редкая форма липоатрофического сахарного диабета у ребенка с парциальной аутоиммунной липодистрофией в сочетании с системной склеродермией и фенилкетонурией. Рассмотрены особенности клинических проявлений, диагностики и терапии. Для исключения моногенной формы липодистрофии проведен молекулярно-генетический анализ генов *ZMPSTE24*, *LMNA*, *BSCL2*, *PLIN1*, *PTRF*, *LMNB2*, *POLD1*, *AKT2*, *CIDEA*, *PIK3CA*, *PPARG*, *PSMB8*, *CAV1*, *PPP1R3A*, *AGPAT2*, ответственных за развитие липодистрофии и инсулинорезистентности, который не выявил мутаций. Наличие у пациентки системной склеродермии, имеющей аутоиммунный генез, позволяет диагностировать аутоиммунную форму липодистрофии. Лечение инсулинорезистентного сахарного диабета при липодистрофиях представляет большие сложности: из-за нарушений функций печени лечение бигуанидами опасно, а инсулинотерапия недостаточно эффективна; требуется назначение высоких доз. Наличие фенилкетонурии еще больше затрудняет соблюдение диетического режима. Сочетание у одной пациентки трех редких заболеваний — липоатрофического диабета, фенилкетонурии, системной склеродермии — не встречалось в доступной нам литературе.

Ключевые слова: липоатрофический сахарный диабет, инсулинорезистентность, стеатогепатит, системная склеродермия.

Combination of lipotrophic diabetes mellitus with systemic scleroderma and phenylketonuria

© Galina N. Svetlova^{1*}, Tamara L. Kuraeva^{1,2}, Dmitry L. Alekseev³, Valentina A. Peterkova^{1,2}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ³Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russia

We present the first report of a rare form of lipotrophic diabetes mellitus in a child with partial autoimmune lipodystrophy combined with systemic scleroderma and phenylketonuria. We describe the features of clinical manifestations, diagnosis, and therapy. To exclude the monogenic form of lipodystrophy, we performed a molecular genetic analysis of genes *ZMPSTE24*, *LMNA*, *BSCL2*, *PLIN1*, *PTRF*, *LMNB2*, *POLD1*, *AKT2*, *CIDEA*, *PIK3CA*, *PPARG*, *PSMB8*, *CAV1*, *PPP1R3A*, and *AGPAT2* that are responsible for the development of lipodystrophy and insulin resistance. No mutations were found. The presence of systemic scleroderma of autoimmune genesis enabled the diagnosis of autoimmune lipodystrophy. Treatment of insulin-resistant diabetes mellitus in lipodystrophy is a challenge: biguanide therapy is dangerous due to impairment of liver functions, and insulin therapy is not effective enough; administration of high doses is required. The presence of phenylketonuria further complicates compliance with the dietary regimen. The combination of three rare diseases — lipotrophic diabetes, phenylketonuria, and systemic scleroderma — in one patient has not been found in the available literature.

Keywords: lipotrophic diabetes mellitus, insulin resistance, steatohepatitis, systemic scleroderma.

Липодистрофии представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующуюся полным или частичным отсутствием жировой ткани, выраженной дислипидемией и жировым гепатозом, уменьшением уровня гормонов адипоцитов — лептина и адипонектина [1—4]. Несмотря на манифестацию в разном возрасте, клиническая картина заболевания схожа. Кроме потери жировой ткани, заболевание проявляется выраженной инсулинорезистентностью, диабетом, триглицеридемией и стеатогепатитом [5—7].

Выделяют наследственную и приобретенную формы заболевания. При наследственных формах липодистрофии возможен отягощенный семейный анамнез, при генетическом обследовании находят мутации в ряде генов: *AGPAT2*, *BSCL2*, *CAV1*, *PTRF*, *LMNA*, *PPARG*, *PLIN1*, *AKT2*, *CIDEA*, кодирующих различные звенья липогенеза. Возможен как рецессивный, так и доминантный пути наследования [5—11].

При отсутствии генетических мутаций, а также при наличии у пациента других аутоиммунных заболеваний и сниженного уровня компонентов системы комплемента С3 и С4 предполагается преимущественно аутоиммунный генез заболевания [2, 5]. И при наследственной, и при приобретенной липодистрофии в зависимости от распределения подкожно-жировой клетчатки выделяют генерализованную [1, 8, 10] и парциальную [1, 12—15] формы.

Липодистрофии относят к редким заболеваниям. Частота встречаемости 1:10 000 000—15 000 000 человек. В литературе имеются немногочисленные их описания [1, 2, 4—6, 8, 10, 11, 13]. Приводим случай парциальной формы липодистрофии в сочетании с системной склеродермией и фенилкетонурией.

Описание случая

В ФБГУ ЭНЦ из Института ревматологии направлена пациентка Ю., 12 лет, с нарушением угле-

водного обмена. Из анамнеза известно, что с 1,5 мес жизни установлен диагноз фенилкетонурии, подтвержденный генетически (*R261Q/R408W*). Пациентка находилась на специальной диете. В возрасте 1 года 2 мес диагностирована системная склеродермия. Получала лечение пеницилламином, преднизолоном, нестероидными противовоспалительными средствами. С 11 лет отмечается ремиссия заболевания.

С 9 лет наблюдается гастроэнтерологом с диагнозом реактивный гепатит в связи с повышением в 5 раз уровня трансаминаз, увеличением размеров и гиперэхогенностью печени (по данным УЗИ). Аутоиммунный и инфекционный генез гепатита был исключен. В 12 лет впервые выявлено повышение гликемии натощак до 6,73 ммоль/л. При ОГТТ диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе. Диету не соблюдала. В 12,5 года впервые обследована в НИИ ревматологии, где выявлена гликемия натощак — 7,81 ммоль/л, в течение суток колебания гликемии от 5,3 до 14,6 ммоль/л. Гликированный гемоглобин 9,4%, инсулин 89 мкЕд/мл (норма 3,0—25,0), С-пептид 10,1 нг/мл (норма 1,1—4,4).

При первичном осмотре в ФГБУ ЭНЦ: рост 162 см, SDS роста 1,4. Масса тела 45 кг, ИМТ 17 кг/м, SDS ИМТ —0,5. Подкожно-жировая клетчатка полностью отсутствует в области туловища, конечностей и сохранена на лице, шее (рис. 1—3 см. на цв. вклейке). Курчавые волосы (с 5 лет). Распространенная депигментация на передней поверхности грудной клетки, шеи, дистрофические изменения кожи дистальных отделов конечностей (см. рис. 1—3 на цв. вклейке). Скованность суставов кистей. Тоны сердца звучные, тахикардия до 100 уд/мин. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот увеличен в объеме. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги, край плотный, безболезненный. Половое развитие: Таннер 2. При обследовании: гипертриглицеридемия до 3,5 (норма 0,1—1,7) ммоль/л при нормальном уровне холестерина, АЛТ 119,7 Ед/л (норма 0—41), АСТ 90,4 Ед/л (норма 0—38). ОГТТ: гликемия 0—60—120 мин: 6,4—15,6—13,7 ммоль/л соответственно; ИРИ 0—60—120 мин: 91,87—479,4—698,8 мкмоль/мл, С-пептид: 9,27—21,57—26,3 нг/мл соответственно. Индекс НОМА 27,1 (норма <3,2), Саг₀ 0,07 (норма >0,3).

Таким образом, при обследовании диагностирован инсулинрезистентный сахарный диабет. При молекулярно-генетическом анализе не выявлены мутации в генах *ZMPSTE24*, *LMNA*, *BSCL2*, *PLIN1*, *PTRF*, *LMNB2*, *POLD1*, *AKT2*, *CIDEC*, *PIK3CA*, *PPARG*, *PSMB8*, *CAVI*, *PPP1R3A*, *AGPAT2* (анализ проведен на панели custom Ampliseq_IR_LD (инсулинорезистентность, липодистрофии) в лаборатории наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ (руководитель — проф. А.Н. Тюльпаков).

По данным эугликемического гиперинсулинемического КЛЭМП теста, М — 1,38, что соответ-

ствует выраженной инсулинорезистентности. Протонная МР-спектроскопия печени подтвердила наличие жирового гепатоза.

Назначена диетотерапия с исключением легкоусвояемых углеводов и жиров животного происхождения, на фоне которой в течение 2 нед стационарного лечения уровень глюкозы составлял 5,0—8,0 ммоль/л, однако после выписки гликемия возросла до 10—14 ммоль/л, в связи с чем по месту жительства был назначен метформин в дозе 850 мг 2 раза в день с хорошим эффектом. Уровень трансаминаз оставался прежним. Через 6 мес после начала терапии — гликированный гемоглобин 6,7%, инсулин 44,8 мкЕд/мл, индекс НОМА 14, АЛТ 108,5 Ед/л, АСТ 58 Ед/л. Однако через год терапии уровень АЛТ повысился до 415 Ед/л, АСТ до 120 Ед/л. При приеме гепатопротекторов уровень трансаминаз оставался высоким, в связи с чем доза метформина была снижена до 1000 г в сутки. Уровень гликированного гемоглобина через 5 мес повысился до 9,8%. При повторном поступлении в ФГБУ ЭНЦ бигуаниды были отменены, начата инсулинотерапия в интенсифицированном режиме. Суточная доза инсулина (Хумалог + Левемир) постепенно была повышена до 1,8 ед/кг, однако компенсации достичь не удавалось. При переводе на помповую инсулинотерапию суточная доза инсулина была снижена до 1,3 ед/кг веса в сутки. Учитывая снижение уровня трансаминаз, через 2 нед после госпитализации к терапии был вновь добавлен метформин в дозе 250 мг 2 раза в сутки, на фоне чего наблюдалось улучшение компенсации углеводного обмена и отсутствие гепатотоксичности. Выписана с дозой инсулина 1,1 ед/кг в сутки. Гликемия от 5,0 до 12 ммоль/л. Из-за материальных трудностей в покупке расходных материалов помпа была снята через 3 мес.

При следующей госпитализации пациентка поступила на терапии инсулином Хумалог перед основными приемами пищи в дозе 20 ед. 3 раза в день. Гликированный гемоглобин 8,2%, АЛТ 218 Ед/л, АСТ 93 Ед/л. При выписке: АЛТ 144 Ед/л, АСТ 47 Ед/л. Переведена на инсулин Лантус в дозе 30 ед. в сутки, метформин 250 мг 2 раза в день. Достигнута компенсация углеводного обмена. При последней госпитализации в марте 2017 г. НЬ_{A_{1c}} 9,9%, ТГ до 11,3 ммоль/л, АЛТ 289 Ед/л, АСТ 154 Ед/л. Вновь госпитализирована на инсулинотерапии Лантус 30 ед. в сутки, метформин 250 мг 2 раза в день, гликемия при поступлении от 8,0 до 17 ммоль/л. Пациентка не комплаентна, нарушает диету. На фоне диетотерапии уровень трансаминаз снизился (АЛТ 175 Ед/л, АСТ 75 Ед/л) и улучшились показатели углеводного обмена. Динамика лабораторных показателей представлена в таблице.

Обсуждение

Парциальная семейная форма липодистрофии (синдром Даннигана—Кобберлинга) впервые опи-

Динамика лабораторных показателей

Лабораторный показатель	Возраст, годы					
	10	12	13	14	15	16
HbA _{1c} , %	—	7,3	7,3	9,8	8,2	9,9
Инсулин (3—25 мкмоль/мл)	—	91,87	88,82	67,9	105,8	—
Холестерин (3,3—5,2 ммоль/л)	3,95	3,97	4,09	4,5	4,72	6,5
Триглицериды (0,1—1,7 ммоль/л)	3,78	3,38	3,93	4,2	4,17	11,7
Общий белок (60—80 г/л)	—	—	—	90	83	85
АЛТ (0—55 ед/л)	194,7	120	119	362	218	289
АСТ (5—34 ед/л)	112,1	90	58,4	177	93	154
ГГТ (9—36 ед/л)	—	129	120	138	135	200

сана М. Dunnigan и соавт. в 1964 г. В 1975 г. J. Koberling описал данную форму липодистрофии в книге по генетике сахарного диабета [12, 13, 15].

Приобретенная парциальная форма липодистрофии с характерным уменьшением подкожно-жировой клетчатки лица и туловища и нормальным или увеличенным ее объемом в области таза и ног впервые описана испанским врачом R. Barraquer и немецким врачом А. Simons в начале XX века [14].

В нашей стране первое подробное клиническое описание липодистрофий принадлежит Н.Т. Старковой и Е.К. Летовой [1].

С развитием молекулярной генетики появилась возможность разделить врожденную и приобретенную (аутоиммунную) форму липодистрофии.

В нашем случае отсутствие отягощенной наследственности и мутаций в вышеперечисленных генах, а также наличие аутоиммунного заболевания (системной склеродермии) позволяет предположить аутоиммунный генез липодистрофии.

Верификация диагноза парциальной липодистрофии у данной пациентки имела определенные сложности, поскольку клинические проявления склеродермии в некоторой степени напоминают симптоматику парциальной липодистрофии (сходные изменения кожных покровов). Диагноз парциальной формы липодистрофии установлен пациентке в 12 лет, со времени появления сахарного диабета, однако повышенный уровень трансаминаз и триглицеридемия выявлены с 9 лет. Отсутствие под-

кожно-жировой клетчатки на туловище и конечностях расценивалось как склеродермическое поражение.

Заключение

Лечение сахарного диабета при липодистрофиях представляет большие сложности. Из-за нарушения функции печени лечение бигуанидами ограничено, а инсулинотерапия требует больших доз и достаточной комплаентности пациентов. Наличие фенолкетонурии еще больше затрудняет соблюдение диеты. Данное наблюдение представляет значительный интерес в связи с сочетанием трех редких заболеваний и их взаимных влияний на клинические проявления и особенности терапии.

В настоящее время для лечения генерализованной формы липодистрофии используют генно-инженерный препарат метрилептин, однако при парциальной форме он неэффективен [9].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациента. Пациентка и ее мама добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (именно в этом журнале).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Тюльпакову Анатолию Николаевичу, профессору, руководителю лаборатории наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Старкова Н.Т., Летова Е.К. Генерализованная липодистрофия в клинической практике. — М.: Медицина; 2001. [Starikova NT, Letova EK. *Generalizovannaya lipodistrofiya v klinicheskoy praktike*. Moscow: Meditsina; 2001. (in Russ.)]
2. Garg A, Misra A. Lipodystrophies: rare disorders causing metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33(2):305-331. doi: 10.1016/j.ecl.2004.03.003.
3. Haque WA. Serum Adiponectin and Leptin Levels in Patients with Lipodystrophies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2395-2395. doi: 10.1210/jc.87.5.2395.
4. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4500-4511. doi: 10.1210/jc.2016-2466.

К статье М.А. Каревой и соавт. «Синдром Кушинга у ребенка первого года жизни»

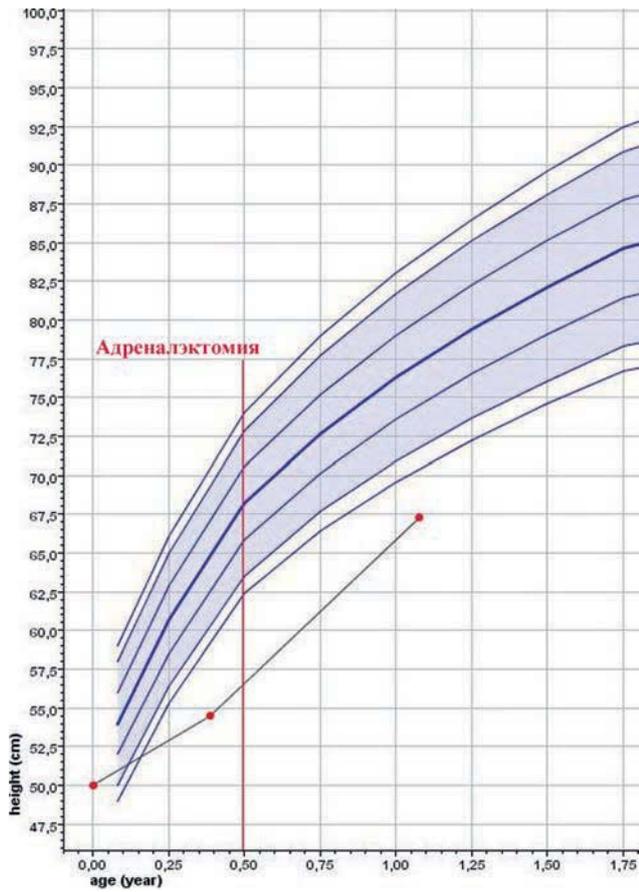


Рис. 1. График роста пациента.

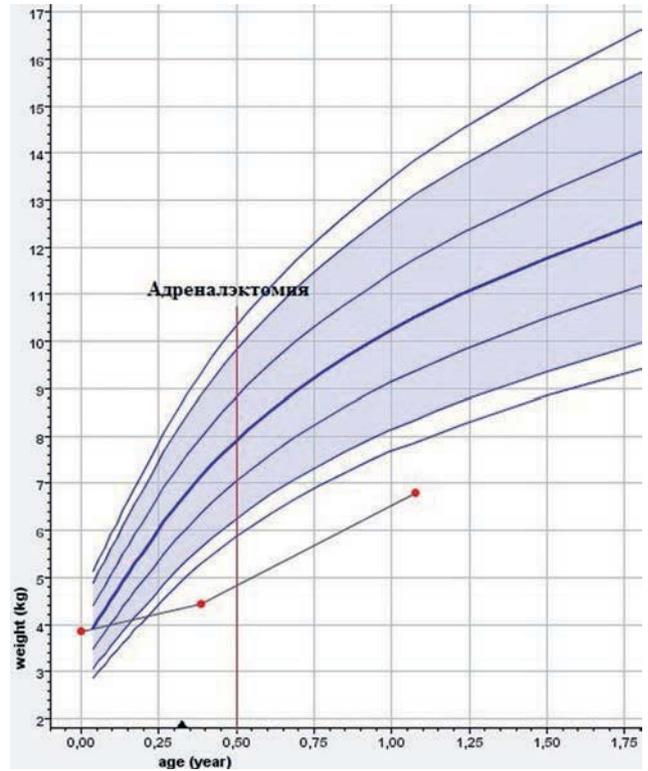


Рис. 2. График массы тела пациента.



Рис. 3. Пациент в возрасте 4 мес.

Рост 54,5 см. SDS роста -4.6 . Масса тела 4,44 кг. SDS массы тела -3.6 . Матронизм, пятна цвета «кофе-с-молоком», отсутствие избытка массы тела.



К статье *М.А. Каревой и соавт.* «Синдром Кушинга у ребенка первого года жизни»
(продолжение)



Рис. 4. Пациент в возрасте 1 года, через 8 месяцев после операции.
Рост 63,7 см. SDS роста $-3,62$. Масса тела 6,8 кг. SDS ИМТ $-2,14$.

К статье *Е.А. Боговой и Т.Ю. Ширяевой.* «Псевдогипертрофическая миопатия при гипотиреозе у ребенка (синдром Кохера—Дебре—Семильена)»



Рис. 1. Мальчик, 6 лет 11 мес, с впервые выявленным синдромом Кохера—Дебре—Семильена.



Рис. 2. Мальчик, 7 лет 7 мес, синдром Кохера—Дебре—Семильена на фоне 8-месячной терапии левотироксинном.



К статье *Е.А. Боговой и Т.Ю. Ширяевой. «Псевдогипертрофическая миопатия при гипотиреозе у ребенка (синдром Кохера—Дебре—Семильена)» (продолжение)*

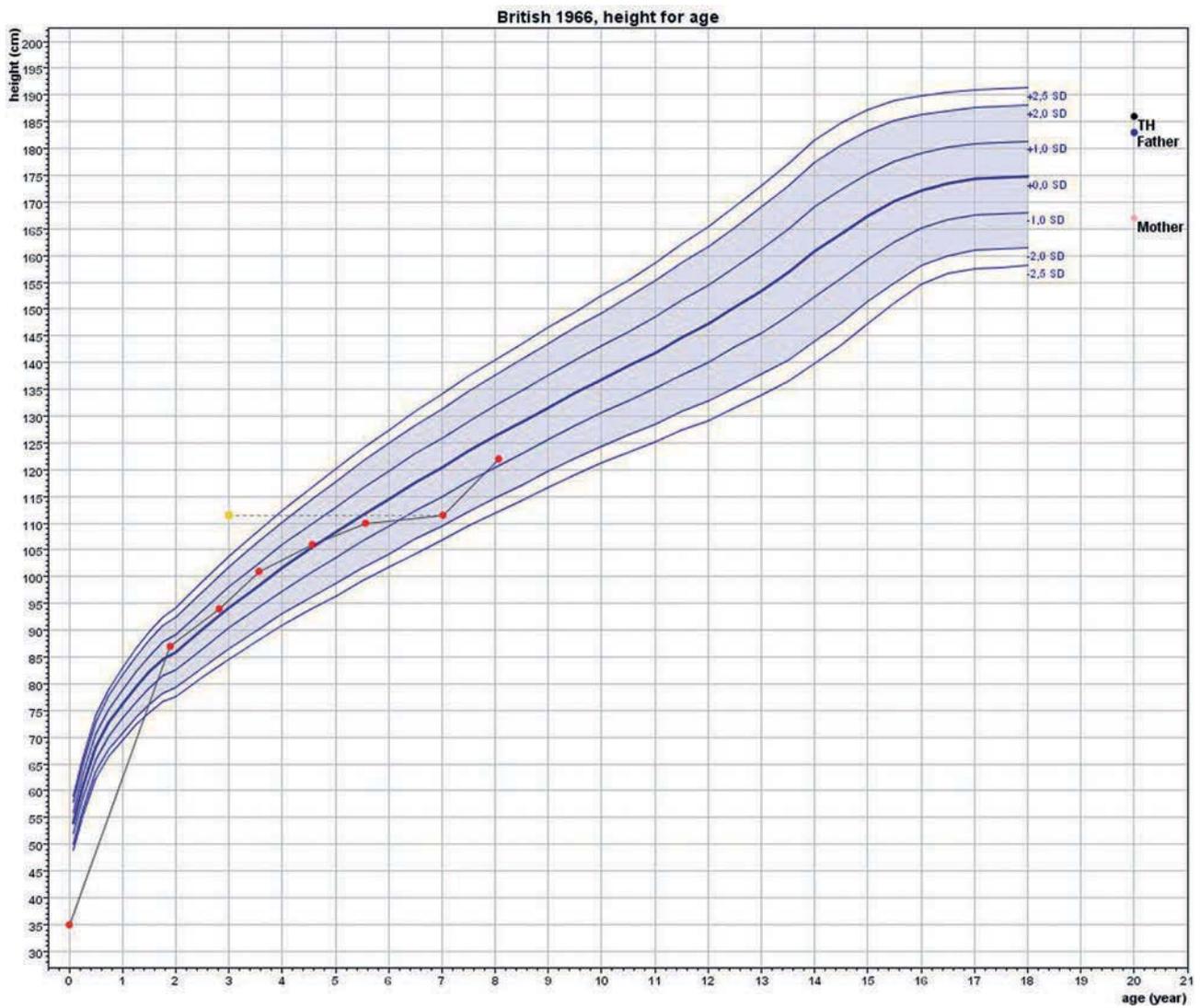


Рис. 3. Кривая роста ребенка 8 лет с синдромом Кохера—Дебре—Семильена, находящегося на терапии левотироксинном в течение последних 12 мес.



Рис. 1. Больная Ю., 12 лет, внешний вид.



Рис. 2. Больная Ю., нижние конечности.



Рис. 3. Больная Ю., кисти руки.

5. Garg A. Clinical review: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3313-3325. doi: 10.1210/jc.2011-1159.
6. Hussain I, Garg A. Lipodystrophy Syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(4):783-797. doi: 10.1016/j.ecl.2016.06.012.
7. Handelsman Y, Oral E, Bloomgarden Z, et al. The Clinical Approach to the Detection of Lipodystrophy — An AACE Consensus Statement. *Endocr Pract.* 2013;19(1):107-116. doi: 10.4158/endp.19.1.v767575m65p5mr06.
8. Agarwal AK, Arioglu E, De Almeida S, et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet.* 2002;31(1):21-23. doi: 10.1038/ng880.
9. Araujo-Vilar D, Sanchez-Iglesias S, Guillin-Amarelle C, et al. Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience. *Endocrine.* 2015;49(1):139-147. doi: 10.1007/s12020-014-0450-4.
10. Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1954;14(2):193-204. doi: 10.1210/jcem-14-2-193.
11. Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SNJ, et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet.* 2000;24(2):153-156. doi: 10.1038/72807.
12. Herbst KL, Tannock LR, Deeb SS, et al. Kobberling Type of Familial Partial Lipodystrophy: An underrecognized syndrome. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1819-1824. doi: 10.2337/diacare.26.6.1819.
13. Jackson SNJ, Howlett TA, McNally PC, et al. Dunnigan-Kobberling syndrome: an autosomal dominant form of partial lipodystrophy. *QJM.* 1997;90(1):27-36. doi: 10.1093/qjmed/90.1.27.
14. Oliveira J, Freitas P, Lau E, Carvalho D. Barraquer—Simons syndrome: a rare form of acquired lipodystrophy. *BMC Res Notes.* 2016;9(1). doi: 10.1186/s13104-016-1975-9.
15. Kobberling J, Willms B, Kattermann R, Creutzfeldt W. Lipodystrophy of the extremities. A dominantly inherited syndrome associated with lipatrophic diabetes. *Hum Genet.* 1975;29(2):111-120. doi: 10.1007/bf00430347.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Светлова Галина Николаевна, к.м.н. [Galina N. Svetlova, MD, PhD]; e-mail: g_svetlova@mail.ru; eLibrary SPIN: 9356-2673; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4328-2090>.

Кураева Тамара Леонидовна, д.м.н., профессор [Tamara L. Kuraeva, MD, PhD, Professor]; e-mail: diabetkuraeva@mail.ru; eLibrary SPIN: 8206-0406; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4950-3920>.

Алексеев Дмитрий Львович, к.м.н. [Dmitry L. Alekseev, MD, PhD]; e-mail: aleks0148@gmail.com; eLibrary SPIN: 6132-2306.

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, Professor]; e-mail: Peterkova-va@hotmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5507-4627>.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 16.03.2017. Одобрена к публикации: 22.03.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Светлова Г.Н., Кураева Т.Л., Алексеев Д.Л., Петеркова В.А. Сочетание липоатрофического сахарного диабета с системной склеродермией и фенилкетонурией // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №2. — С. 130—133. doi: 10.14341/probl2017631130-133

TO CITE THIS ARTICLE:

Svetlova GN, Kuraeva TL, Alekseev DL, Peterkova VA. Combination of lipoatrophic diabetes mellitus with systemic scleroderma and phenylketonuria. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(2):130-133. doi: 10.14341/probl2017632130-133