

Приобретенные и наследственные липодистрофии

Acquired and Inherited Lipodystrophies.

Abhimanyu Garg, M.D. The New England Journal of Medicine, 2004, 350 (12): 1220-1234. Англ.

Липодистрофии – гетерогенные приобретенные или наследственные заболевания, характеризующиеся избирательной потерей жировой ткани.

Приобретенные липодистрофии (ЛД) встречаются чаще, чем наследственные, и каждый вид имеет специфическую клиническую картину и патогенез.

Частичная ЛД у пациентов с вирусом иммунодефицита человека

У пациентов, зараженных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), получающих антиретровирусную терапию ингибиторами протеаз (ИП), часто развивается ЛД с потерей подкожного жира на лице, верхних и нижних конечностях, иногда в сочетании с его избыточным накоплением в области шеи. ЛД может сочетаться с инсулинорезистентностью (ИР), гипертриглицеридемией (ГТ) и снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке, а также стеатозом печени. Реже встречаются гипергликемия и acanthosis nigricans. На сегодняшний день приобретенная частичная липодистрофия у пациентов, зараженных ВИЧ, является самым распространенным типом липодистрофий.

У ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих аналоги нуклеозидов, могут наблюдаться перераспределение жировой ткани в сочетании с потерей веса, нарушением функции печени, асцитом и молочно-кислым ацидозом, при этом гиперинсулинемия (ГИ) или гиперлипидемия встречаются редко.

Точные механизмы, способствующие развитию ЛД при терапии ИП, не установлены. Предполагается, что ИП нарушают дифференцировку преадипоцитов, приводя к апоптозу подкожных адипоцитов. Выявлено, что в жировой ткани пациентов, получавших ИП, уменьшается количество матричной РНК (mRNA) некоторых ключевых факторов транскрипции, вовлеченных в адипогенез: стерол-регулируемой частицы, связывающей белок 1c (SREBP1c), и активируемого пролифератором пероксином рецептора (PPAR).

Приобретенные частичные ЛД (Синдром Barraquer-Simons)

Вторым по встречаемости типом приобретенных частичных липодистрофий является форма, описанная Mitchell, Barraquer и Simons. К настоящему времени в литературе сообщается о 250 пациентах различного этнического происхождения. Заболевание встречается чаще у женщин, чем у мужчин (4:1 соответственно). Исчезновение жировой ткани происходит в детстве или юности, преимущественно на лице, шее и верхней части туловища. Может отмечаться отложение жира в области ягодиц и бедер, особенно у женщин. Инсулинорезистентность и ее осложнения встречаются при этой форме редко. У 20% больных приблизительно через 8 лет после манифестации ЛД развивается мезангиокапиллярный (мембранопролиферативный) гломерулонефрит. В ряде случаев выявляются другие аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка и ювенильный

дерматомиозит.

Предполагается, что ключевую роль в развитии данной формы ЛД могут играть так называемый С3-нефротический фактор и фактор D (адипсин).

Приобретенные генерализованные липодистрофии

В литературе описано 80 пациентов с приобретенной генерализованной липодистрофией преимущественно белой расы (соотношение мужчины:женщины – 1:3). При этой форме ЛД потеря жира происходит в детском и юношеском возрасте, затрагивая большие по площади области, преимущественно на лице, верхних и нижних конечностях. Иногда исчезает подкожный жир на ладонях и подошвах при сохранении ретроорбитальной клетчатки и жировой ткани костного мозга. Степень потери интраабдоминального жира различна. У большинства пациентов с детства развиваются acanthosis nigricans и стеатоз печени, у 20% – цирроз печени. Уровни лептина и адипонектина в сыворотке, как правило, низкие.

Приблизительно у 25% пациентов приобретенную генерализованную ЛД связывают с паникулитом. Еще у 25% выявляется ассоциация ЛД с аутоиммунными болезнями, в основном с ювенильным дерматомиозитом. Около 50% пациентов имеют идиопатический вариант ЛД. Среди больных с ЛД, обусловленной паникулитом, меньше выражена потеря жировой ткани, ниже распространенность сахарного диабета 2 типа (СД-2) и ГТ по сравнению с другими пациентами с приобретенными генерализованными ЛД.

Ограниченные липодистрофии

У больных с ограниченными ЛД потеря подкожного жира происходит на небольших по площади областях, реже вовлекаются большие участки туловища или конечностей. Как правило, ЛД развиваются в местах инъекций препаратов, таких как инсулин и кортикостероиды, а также в результате длительного сдавления, паникулита или без видимой причины.

Наследственные формы ЛД встречаются достаточно редко, при этом между ними существуют различия.

Врожденная генерализованная ЛД (Синдром Berardinelli-Seip)

Врожденная генерализованная ЛД – редкое аутосомно-рецессивное заболевание. К настоящему времени сообщается о 250 пациентах различного этнического происхождения. Распространенность заболевания в мире – приблизительно 1 на 10 миллионов человек. Самая характерная клиническая особенность – почти полное отсутствие жировой ткани, при этом контур мышц хорошо прослеживается уже при рождении.

Для пациентов с врожденной генерализованной ЛД характерны ускоренный линейный рост, опережение костного возраста и повышенный аппетит. В дальнейшем появляется acanthosis nigricans в области шеи, местах трения и на туловище. Часто встречаются гепато- и спленомегалия. Почти у всех больных имеются выпячивание пупка или грыжа пупочной области и акромегало-

идные черты: небольшое увеличение нижней челюсти, рук и ног. У девочек после полового созревания могут развиваться клиторомегалия и синдром поликистозных яичников (СПЯ). У мужчин фертильность обычно не нарушена. У некоторых пациентов выявляются гипертрофическая кардиомиопатия и умеренное отставание в умственном развитии. Выраженные ГИ и ГТ могут наблюдаться уже в раннем детском возрасте, а в юношеском обычно манифестирует СД-2. Уровни сывороточно-го лептина и адипонектина чрезвычайно низкие.

Выделяют две молекулярно различные формы врожденных генерализованных ЛД – тип 1 и 2. Однако, некоторых пациентов нельзя отнести к какому-либо определенному типу.

Предполагается, что причиной типа 1 врожденной генерализованной ЛД может являться мутация AGPAT2 (1-ацилглицерол-3-фосфат О-ацилтрансфераза 2) на хромосоме 9q34, что приводит к сокращению синтеза ТГ в жировой ткани и формированию адипоцитов, обедненных ТГ и/или с недостаточным накоплением фосфолипидов, необходимых для внутриклеточной передачи сигналов и обеспечения нормальной функции мембран. У больных отмечается исчезновение метаболически активной жировой ткани в большинстве подкожных областей, интраабдоминальной и внутригрудной областях и костном мозге при сохранении механической жировой ткани, выполняющей защитную и амортизирующую функции, в частности в области суставов, орбите, ладонях, подошвах и др. Возможно, что сохранение механической жировой ткани у пациентов с AGPAT2 мутациями происходит из-за повышения экспрессии других изоформ AGPAT.

В настоящее время считается, что причиной типа 2 врожденной генерализованной ЛД может являться мутация в *seipin*-гене. Однако точные механизмы развития данной формы ЛД неясны. При обследовании у пациентов с типом 2 выявляется исчезновение как метаболически активной, так и механической жировой ткани. Кроме того, пациенты с *seipin*-мутациями имеют более высокую распространенность умеренной умственной отсталости и гипертрофической кардиомиопатии, чем лица с AGPAT2 мутациями.

Вариант Dunnigan семейной частичной липодистрофии

Семейные частичные ЛД – это гетерогенные аутосомно-доминантные заболевания с различным фенотипом. Наиболее распространенный фенотип (больше 200 случаев, главным образом среди пациентов европейского происхождения) был первоначально описан Dunnigan и соавторами. Распределение жировой ткани в детстве нормальное. Исчезновение подкожного жира происходит в основном на верхних и нижних конечностях и наблюдается с наступлением половой зрелости. Позднее затрагиваются области живота и груди. У многих больных, особенно у женщин, может наблюдаться кушингоидное перераспределение жира с преимущественным накоплением его в области лица, шеи и интраабдоминально. При МРТ визуализируются потеря подкожного жира, увеличение межмышечного жира на конечностях и избыток его в интраабдоминальном депо. У больных с вариантом Dunnigan семейной частичной ЛД редко встречаются *acanthosis nigricans* и СПЯ. Сопутствующие нарушения углеводного и жирового обмена более распространены у женщин, чем у мужчин и развиваются обычно во втором десятилетии жизни. ГТ может приводить к острому панкреатиту. Иногда развиваются умеренная миопатия, мы-

шечная дистрофия, кардиомиопатия и нарушение проводимости, такие как предсердная фибрилляция, требующая имплантации водителя ритма.

Предполагается, что причиной развития семейной частичной ЛД (вариант Dunnigan) могут являться точечные мутации в гене, кодирующем пластинки А и С (LMNA). Возможно, что LMNA-мутации являются причиной мультисистемного синдрома дистрофии, при котором тяжесть и возраст начала различных клинических проявлений могут отличаться в зависимости от участка мутации. Однако, механизмы, лежащие в основе региональных отличий в потере жира, остаются до конца неясными.

Семейная частичная ЛД, связанная с мутациями PPAR γ -гена

Недавно описана гетерозиготная точечная мутация – Arg397Cys – в PPAR γ -гене у 64-летней женщины с СД-2, ГТ, гипертонией, гирсутизмом и исчезновением подкожного жира на лице, верхних и нижних конечностях. Наиболее выраженная потеря жировой ткани отмечалась на предплечьях и голени. Никаких дополнительных отложений жира в области туловища и шеи не было отмечено. В литературе описано еще три человека с семейной частичной ЛД, ИР, СД-2, гипертонией, ГТ и гетерозиготной мутацией в PPAR γ -гене (или Pro467Leu или Val290Met). Другая точечная мутация, Phe388Leu, так же связывается с семейной частичной ЛД. Возраст начала и тип потери жировой ткани при этой форме ЛД остаются не установленными.

Таким образом, мутации в PPAR γ -гене могут явиться причиной развития семейной частичной ЛД, приводя к нарушению дифференцировки адипоцитов, однако причины изолированной потери подкожного жира остаются неясными.

Другие типы семейной частичной липодистрофии

Описано несколько женщин с СД-2, ГТ, потерей жировой ткани на верхних и нижних конечностях при его достаточном развитии на лице и избыточном на туловище. Некоторые пациенты с семейной частичной ЛД, возможно, имеют уникальные фенотипы без очевидных мутаций в LMNA- или PPAR γ -генах.

Липодистрофия, ассоциированная с мандибулоакральной дисплазией

Мандибулоакральная дисплазия – чрезвычайно редкое аутосомно-рецессивное заболевание (описано приблизительно у 40 пациентов), характеризуется гипоплазией нижней челюсти и ключиц, акро-osteолизом, множественными контрактурами, птицеподобным лицом, неправильным формированием зубов, атрофией кожи с пятнистой пигментацией, облысением и ЛД. Выделяют два различных типа ЛД. При типе А потеря подкожного жира происходит на верхних и нижних конечностях при нормальном или избыточном отложении жира на лице и шее. Тип В характеризуется более выраженной потерей подкожного жира без нарушения его распределения. Сообщается о развитии у некоторых больных ГИ, ИР, нарушенной толерантности к глюкозе, СД-2 и гиперлипидемии.

Развитие мандибулоакральной дисплазии и парциальной ЛД (тип А) связывают с гомозиготной Arg527His-мутацией в LMNA-гене или сложной гетерозиготной мутацией в гене цинкметаллопротеиназы (ZMPSTE24). Однако, у некоторых пациентов с мандибулоакральной дисплазией не выявляется каких-либо очевидных изме-

нений, что дает основание предполагать существование других, пока еще неизвестных локусов для ЛД.

Другие наследственные липодистрофии

Описана липодистрофия, затрагивающая лицо, верхние конечности и иногда туловище, с сохранением жировой клетчатки на ногах у невысоких пациентов с гиперподвижными суставами, снижением зрения, аномалией Риджера (неправильное развитие радужной и роговой оболочек) и задержкой роста. Другие варианты ЛД, характеризующиеся почти полным отсутствием подкожного жира с момента рождения, но сохранением жира в крестцовой и ягодичной областях, выявлены у больных с ауtosомно-рецессивным прогероидным синдромом новорожденных. Недавно гетерозиготная Arg133Leu-мутация в LMNA-гене была идентифицирована у мужчины с постепенным началом генерализованной ЛД в пубертате, кардиомиопатией и депигментацией кожи.

Механизмы, лежащие в основе ИР и метаболических осложнений у пациентов с ЛД, неясны. Предполагается единый механизм их развития, так как эти нарушения выявляются как у людей с различными типами ЛД, так и на моделях животных, и серьезность этих осложнений определяется степенью потери жировой ткани. У больных с ЛД в оставшихся жировых депо могут быть сохранены только небольшие количества ТГ. Избыток триглицеридов при этом накапливается в печени и скелетных мышцах, способствуя развитию ИР. В случае развития ЛД на фоне терапии ингибиторами протеаз, манифестации ИР могут способствовать сами препараты, уменьшая селективно активность транспортера глюкозы-4. СПЯ, acanthosis nigricans и акромегалоидные проявления могут быть связаны с ростовыми эффектами ГИ через рецепторы инсулина или косвенно через инсулиноподобный фактор роста I.

Основными причинами заболеваемости и смертности пациентов с ЛД являются: СД-2 и его поздние осложнения, острый панкреатит в результате ГТ, цирроз печени как следствие длительно существующего стеатоза печени. Многие больные также имеют серьезные психологические проблемы из-за особенностей их внешности.

Терапевтические подходы

При выраженной потере лицевого жира проводятся различные типы косметических операций. Иногда требуются такие хирургические вмешательства как липосакция или липэктомия, в связи с избыточным отложением жира в области шеи. Снижение веса может уменьшить накопление жира в областях, не затронутых ЛД.

Для лечения семейной частичной ЛД в результате PPAR γ -мутации обсуждается использование тиазолидиндионов, способных несколько стимулировать адипогенез в областях ЛД и улучшить контроль за гликемией. Однако тиазолидиндионы могут усилить отложение жира в областях, не затронутых ЛД.

Пациентам с гипертриглицеридемией необходимо соблюдение очень низко жировой диеты (менее 15% жира в суточном рационе). Кроме того, у них должны присутствовать регулярные аэробные нагрузки для улучшения чувствительности к инсулину. Если ГТ сохраняется несмотря на изменения в питании, адекватную физическую нагрузку и эугликемию, рекомендуется терапия фибратами. Из-за возможности усиления ГТ следует избегать эстрогенов, назначаемых с целью контрацепции, лечения СПЯ или коррекции климактерического синдрома.

При развитии СД-2 используются пероральные гипогликемические препараты или инсулин. Особенно показан Метформин, который помимо основного действия, уменьшает аппетит, способствует снижению веса и положительно влияет на проявления СПЯ и стеатоза печени. Контроль гликемии является основным фактором для предотвращения поздних осложнений диабета.

Перевод ВИЧ-инфицированных пациентов больных ЛД с ИП на альтернативные антиретровирусные режимы может улучшить липидный спектр, но не восстановит полностью потерянный подкожный жир. Многие статины типа симвастатина, ловастатина и аторвастатина метаболизируются с помощью цитохрома P-450 изоформы 3A4, который блокируется ИП. Препаратом выбора для этих больных является правастатин.

Для уменьшения висцерального ожирения изучается возможность применения рекомбинантного человеческого гормона роста.

Сообщается о безопасном и эффективном применении рекомбинантного лептина у 9 женщин с ЛД и гиполептинемией.

Заключение

Дальнейшее изучение молекулярных механизмов наследственной и приобретенной липодистрофий будет способствовать пониманию биологии адипоцита и ИР при заболеваниях жировой ткани, разработке терапевтических подходов по предотвращению потерь адипоцитов, стимуляции адипогенеза в областях, затронутых ЛД, предотвращению или отсрочке метаболических осложнений у пациентов с ЛД.

Реферат подготовила Плохая А.А.