

Joanna Oświęcimska, Katarzyna Ziara, Antoni Dyduch

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Endokrynologii Dziecięcej Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze

Lipodystrofia nabyta i wrodzona

Acquired and congenital lipodystrophy

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2006, tom 2, nr 1, s. 22–29

STRESZCZENIE

Lipodystrofie są heterogenną grupą rzadkich schorzeń o różnej etiologii. Charakteryzują się one uogólnionym lub ograniczonym tylko do niektórych części ciała zanikiem tkanki tłuszczowej. Zwykle schorzeniom tym towarzyszą zaburzenia metaboliczne i endokrynne: insulinooporność, hiperinsulinizm, nietolerancja glukozy lub cukrzyca typu 2 oraz hipertriglicerydemia. Zaburzenia te są podobne do występujących w zespole metabolicznym bez otyłości, jednak ich nasilenie w lipodystrofiach jest zdecydowanie większe. Zwykle występują także rogowacenie ciemne, stłuszczenie wątroby i zespół policystycznych jajników u kobiet. Wyróżnia się lipodystrofie uogólnione i częściowe. Etiologia tych schorzeń jest zróżnicowana i nie do końca wyjaśniona — część z nich jest uwarunkowana genetycznie, w niektórych podkreśla się udział czynników immunologicznych. W niniejszej pracy przedstawiono najnowsze poglądy dotyczące etiopatogenezy, objawów i leczenia lipodystrofii.

Słowa kluczowe: lipodystrofie nabyte, lipodystrofie wrodzone, lipodystrofie częściowe, lipodystrofie uogólnione, zespół Berardinelli-Seipa, zespół Lawrence'a, zespół Barraquer-Simonsa, zespół Dunningana, zakażenie HIV

ABSTRACT

Lipodystrophies are heterogenic and rare diseases of various etiology. Generalized or partial (limited to some parts of the body lipoatrophy) localization is the main feature of lipodystrophies. These diseases are frequently accompanied by metabolic disturbances as: insuline resistance, hyperinsulinism, glucose intolerance or type 2 diabetes and hypertriglyceridaemia. Metabolic disturbances in lipodystrophies are similar but more intensive to the metabolic syndrome without obesity. Patients with lipodystrophy very often reveal acanthosis nigricans, liver steatosis and polycystic ovary syndrome. Lipodystrophies are divided into generalized and partial types. The etiology of lipodystrophies is diverse and unclear — some of them have genetic genesis and in some immunological factors are underlined. The review of lipodystrophies' latest opinions concerned etiopathogenesis, symptoms and treatment are presented in this paper.

Key words: acquired lipodystrophies, congenital lipodystrophies, partial lipodystrophies, generalized lipodystrophies, Berardinelli-Seip syndrome, Lawrence syndrome, Barraquer-Simons syndrome, Dunningan syndrome, HIV infection

Lipodystrofie to grupa rzadkich schorzeń charakteryzujących się uogólnionym lub ograniczonym do niektórych części ciała zanikiem tkanki tłuszczowej. Zwykle schorzeniom tym towarzyszą zaburzenia metabo-

liczne, takie jak: insulinooporność, cukrzyca, hipertriglicerydemia i stłuszczenie wątroby. Stopień nasilenia zaburzeń metabolicznych zależy od intensywności zaniku tkanki tłuszczowej [1, 2].

W zależności od lokalizacji zaniku tkanki tłuszczowej lipodystrofie można podzielić na 2 główne typy: uogólnione i częściowe. Każda z nich może być uwarunkowana genetycznie (wrodzona) lub też być schorzeniem nabytym (tab. 1). Lipodystrofie nabyte występują znacznie częściej niż wrodzone [3].

Adres do korespondencji: dr med. Joanna Oświęcimska
Klinika Pediatrii, Nefrologii i Endokrynologii Dziecięcej ŚIAM
ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze
tel.: (032) 37 04 281, faks: (032) 271 87 01
e-mail: endo_dz_zabrze@wp.pl
Copyright © 2006 Via Medica
Nadesłano: 23.03.2006 Przyjęto do druku: 29.03.2006

Tabela 1. Podział lipodystrofii (wg Garg A. [3] w modyfikacji własnej)

| |
|--|
| I. Lipodystrofie uogólnione |
| 1. Wrodzona lipodystrofia uogólniona (zespół Berardinelli-Seipa) |
| 2. Nabyta lipodystrofia uogólniona (zespół Lawrence'a) |
| II. Lipodystrofie częściowe |
| 1. Wrodzone lipodystrofie częściowe |
| a. lipodystrofia Dunningana |
| b. lipodystrofia związana z mutacjami receptora PPAR γ |
| c. dysplazja żuchwowo-dystalnokończynowa |
| 2. Nabyta lipodystrofia częściowa (zespół Barraquer-Simonsa) |
| 3. Lipodystrofia u pacjentów zakażonych wirusem HIV |
| 4. Lipodystrofie miejscowe |
| a. wywołane lekami (np. insulina, antybiotyki, steroidy) |
| b. wywołane uciskiem |
| c. wywołane zapaleniem tkanki podskórnej (<i>panniculitis</i>) |
| d. idiopatyczne |

Lipodystrofie uogólnione

Lipodystrofie uogólnione są heterogenną grupą chorób charakteryzujących się uogólnionym zanikiem tkanki tłuszczowej oraz insulinoopornością. Cechami wspólnymi dla lipodystrofii uogólnionych niezależnie od ich etiopatogenezy są: zmiany skórne o charakterze rogowacenia ciemnego (*acanthosis nigricans*), przerost mięśni, hiperandrogenizm, powiększenie wątroby, nietolerancja glukozy lub cukrzyca oraz hipertriglicydemia [1–4]. Wyróżnia się formę wrodzoną tego schorzenia [zespół Berardinelli-Seipa; numer 26 970 w klasyfikacji *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM)] oraz nabytą (AGL, *acquired generalized lipodystrophy*) [zespół Lawrence'a] [1–3]. Cechy charakterystyczne dla obu tych form przedstawiono w tabeli 2.

Lipodystrofie uogólnione są niezwykle rzadkimi schorzeniami. Dotychczas opisano około 250 pacjentów z zespołem Berardinelli-Seipa i około 80 pacjentów z zespołem Lawrence'a [2].

Na podstawie badań genetycznych u pacjentów z zespołem Berardinelli-Seipa wykazano mutacje w obrębie dwóch genów: *AGPAT2* — zlokalizowanego w chromosomie 9q34 oraz *seipiny* — zlokalizowanego w chromosomie 11q13, co było podstawą do wyróżnienia 2 typów tej choroby [5, 6]. U niektórych pacjentów nie stwierdzono żadnej ze znanych do tej pory mutacji, co sugeruje udział również innych *loci* genowych [3]. Mutacje genów odpowiedzialnych za występowanie

Tabela 2. Cechy charakterystyczne dla lipodystrofii uogólnionych (wg Magre J. i wsp. [4])

| |
|---|
| Wrodzona lipodystrofia uogólniona (zespół Berardinelli-Seipa) |
| 1. Zanik tkanki tłuszczowej podskórnej i trzewnej |
| 2. Insulinooporność wywołująca cukrzycę, hipertriglicydemię, obniżone stężenia leptyny i adiponektyny |
| 3. Powiększenie wątroby |
| 4. Zwiększone łaknienie i hipermetabolizm |
| 5. Zespół anaboliczny charakteryzujący się przyspieszeniem wieku kostnego w dzieciństwie, przerostem mięśni, akromegalią, organomegalią |
| 6. Hiperandrogenizm (przerost łechtaczki, zespół policystycznych jajników, hirsutyzm) |
| 7. Rogowacenie ciemne (<i>acanthosis nigricans</i>) |
| 8. Upośledzenie umysłowe |
| 9. Kardiomiopatia przerostowa |
| 10. Torbiele kostne |

Nabyta lipodystrofia uogólniona (AGL, *acquired generalized lipodystrophy*, zespół Lawrence'a)

| |
|---|
| 1. Zanik tkanki tłuszczowej dotyczący dużych części ciała (twarzy, kończyn górnych i dolnych) oraz prawdopodobnie tkanki tłuszczowej trzewnej |
| 2. Insulinooporność wywołująca cukrzycę, hipertriglicydemię, obniżone stężenia leptyny i adiponektyny |
| 3. Powiększenie wątroby |
| 4. Zwiększone łaknienie i hipermetabolizm |
| 5. Zespół anaboliczny charakteryzujący się przyspieszeniem wieku kostnego w dzieciństwie, przerostem mięśni, akromegalią, organomegalią |
| 6. Hiperandrogenizm (przerost łechtaczki, zespół policystycznych jajników, hirsutyzm) |
| 7. Rogowacenie ciemne (<i>acanthosis nigricans</i>) |
| 8. Udział czynników autoimmunologicznych, w wywiadzie choroby infekcyjne poprzedzające zanik tkanki tłuszczowej |
| 9. Kardiomiopatia przerostowa |

nie zespołu Berardinelli-Seipa dziedziczą się autosomalnie recesywnie [5, 6].

W typie 1 zespołu Berardinelli-Seipa stwierdzono mutacje genu *AGPAT2* składającego się z 6 eksonów [6]. Ekspresja mRNA *AGPAT2* w tkance tłuszczowej sieci 2-krotnie przewyższa ekspresję mRNA *AGPAT1*, natomiast w wątrobie oraz w mięśniach szkieletowych wykazano przeważającą ekspresję mRNA *AGPAT1* [7]. Dotychczas zidentyfikowano 28 mutacji genu *AGPAT2* [6–8]. Najczęściej, zwłaszcza u chorych pochodzenia afrykańskiego, stwierdza się mutację IVS4–2A > G [2].

Produkt tego genu 1-acyloglicerol-3-fosfo O-acylotransferaza 2 jest enzymem katalizującym stereospecyficzną reakcję glicerolo-3-fosforanu w pozycji 2 w czasie syntezy triglicerydów i fosfolipidów w retikulum endoplazmatycznym [9, 10]. Składa się on z 278 aminokwasów tworzących 3 domeny przezbłonowe [4].

Zaburzenia w budowie i działaniu *AGPAT2* poprzez ograniczenie syntezy triglicerydów w tkance tłuszczowej oraz zmniejszenie biodostępności kwasu fosfatydowego i fosfolipidów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania błon komórkowych oraz właściwej sygnalizacji wewnątrzkomórkowej mogą wywoływać lipoatrofię [11]. Wykazano bowiem, że kwas fosfatydowy jest kofaktorem receptora *PPAR γ* , który uczestniczy w procesie różnicowania się adipocytów [12].

Z typu 2 zespołu Berardinelli-Seipa stwierdzono mutacje genu *seipiny* [5], który jest zbudowany z 11 eksonów. Do tej pory wykryto mutacje w obrębie eksonu 2, 4, 6, 7 i 8 [5, 13, 14]. Funkcja biologiczna 398-aminokwasowego białka sepiny, posiadającego 2 domeny przezbłonowe, nie została dotychczas poznana, dlatego mechanizm powstawania lipoatrofii w tym przypadku jest niemożliwy do określenia. Prawdopodobnie sepina odgrywa rolę komórkowego regulatora metabolicznego [4]. U pacjentów z zespołem Berardinelli-Seipa typu 2 wykazano znacznie wyższą ekspresję mRNA *seipiny* w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w porównaniu ze słabą ekspresją obwodową [13]. Znaczenie kliniczne tego faktu jest jednak niejasne.

U kobiet częściej stwierdza się mutacje *AGPAT2* i typ 1 zespołu Berardinelli-Seipa, natomiast u mężczyzn częściej występuje typ 2 uwarunkowany mutacjami *seipiny* [5, 15].

W zespole Lawrence'a nie stwierdzono mutacji genów *AGPAT2* lub *seipiny* [4], co wskazuje na odmienną etiologię tej choroby. Oprócz występowania sporadycznego opisuje się również przypadki rodzinnego zespołu Lawrence'a u potomstwa rodziców spokrewnionych lub gdy oboje z nich cierpią na cukrzycę typu 2 [16, 17].

Sposób dziedziczenia nie jest jednak jasny — może on być zarówno recesywny, jak i dominujący. Do tej pory nie stwierdzono jednak mutacji w obrębie genów kandydujących do roli odpowiedzialnych za powstawanie tej choroby jak gen receptora insulinowego, *IRS1*, *PPAR γ* , lamininy A czy *AGPAT1* [18].

Lokalizacja oraz początek zaników tkanki tłuszczowej w poszczególnych formach lipodystrofii uogólnionych są różne. Zespół Berardinelli-Seipa charakteryzuje się prawie kompletnym brakiem tkanki tłuszczowej stwierdzanym już po urodzeniu się dziecka. Pacjenci z typem 1 tej choroby cierpią na brak aktywnej metabolicznie podskórnej tkanki tłuszczowej, a także

w obrębie jamy brzusznej, klatki piersiowej i szpiku kostnego [2–4]. Natomiast mechaniczna tkanka tłuszczowa spełniająca rolę ochronną w okolicach stawów, oczodołów, dłoni i stóp, krocza, sromu oraz wokół nerek jest zachowana, co przypisuje się zwiększonej aktywności innych izoform *AGPAT* w tych regionach [2].

W typie 2 zespołu Berardinelli-Seipa dochodzi do zaniku zarówno aktywnej metabolicznie, jak i mechanicznej tkanki tłuszczowej [19].

Zanik tkanki tłuszczowej w uogólnionej, nabytej lipodystrofii (*AGL*, *Acquired Generalized Lipodystrophy*) rozpoczyna się zwykle później — w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania i trwa miesiącami lub latami. Dotyczy on przede wszystkim kończyn, twarzy, szyi i tułowia [3]. Zanik często rozpoczyna się od jednej części ciała, co może sprawiać trudności diagnostyczne z lipodystrofiami częściowymi [20]. Bywa on poprzedzony przebyciem ospy wietrznej, odry, krztuśca, błonicy, zapalenia płuc, zapalenia kości, świnki, mononukleozy, aczkolwiek nie wykazano bezpośredniego związku tych zakażeń z powstaniem lipodystrofii [3]. U około 25% pacjentów lipoatrofię wyprzedzał stan zapalny tkanki podskórnej (*panniculitis*) [21, 22]. Kolejnych 25% pacjentów z *AGL* cierpi na współistniejące schorzenia o charakterze autoimmunologicznym, jak: zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty, niedokrwistości autoimmunohemolityczne, zespół Sjögrena i autoimmunologiczne zapalenie wątroby [8, 23]. Obserwowano również u nich poliklonalną aktywność układu limfocytów B i hipergammaglobulinemię, a także obecność przeciwciał przeciwmitochondrialnych, przeciwko mięśniom gładkim i przeciwko adipocytom [8, 23]. Misra i Garg [21] zaproponowali następujący podział nabytej lipodystrofii uogólnionej: postać z zapaleniem tkanki podskórnej, postać z towarzyszącymi schorzeniami autoimmunologicznymi oraz postać idiopatyczną. Podział ten nie wydaje się jednak satysfakcjonujący ze względu na opisywane współistnienie zmian zapalnych w tkance podskórnej z chorobami autoimmunologicznymi i prawdopodobnie ulegnie on zmianie wraz z postępem w wyjaśnieniu etiopatogenezy tej choroby.

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne stwierdzane w uogólnionych lipodystrofiach obejmują: hiperinsulinizm, hiperlipidemię, hipermetabolizm oraz obniżone stężenia leptyny i adiponektyny [3, 4].

Insulinooporność tkanek obwodowych (wątroba, mięśnie) prowadzi do zwiększonej produkcji insuliny przez komórki β trzustki. Początkowo hiperinsulinizm jest kompensowany przez insulinooporność i wartość glikemii jest prawidłowa, niemniej jednak stopniowo postępująca atrofia i amyloidoza komórek β trzustki

prowadzi do powstania nietolerancji glukozy i cukrzycy typu 2 [2, 24].

Hipertriglicydemia dotyczy większości pacjentów z uogólnioną lipodystrofią niezależnie od jej etiopatogenezy. Stopień nasilenia zmian zależy od wielu czynników, takich jak: dieta, wiek, aktywność fizyczna, predyspozycje rodzinne [15, 23]. Dyslipidemia prowadzi do akumulacji w tkankach chylomikronów, lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL, *very low density lipoprotein*), co przyczynia się do rozwoju insulinooporności [24, 25]. Nagromadzenie kwasów tłuszczowych i ich metabolitów (acylo-CoA, malonylo-CoA) i triglicerydów w tkankach innych niż tkanka tłuszczowa powoduje zaburzenia przekazywania sygnału insuliny, prowadząc do „lipotoksyczności” [26]. Stężenia fosfolipidów i cholesterolu są zwykle prawidłowe lub nieznacznie powiększone, a stężenie cholesterolu frakcji HDL — obniżone [3].

Zarówno metabolizm podstawowy, jak i termogeneza są zwiększone. Stwierdza się umiarkowaną hipertermię przy prawidłowej funkcji tarczycy [4].

Obniżone stężenia hormonów tkanki tłuszczowej, takich jak leptyna i adiponektyna, wynikają z zaniku wydzielającej je tkanki tłuszczowej. Obniżenie wydzielania leptyny jest wprost proporcjonalne do stopnia zaniku tkanki tłuszczowej, natomiast stężenie adiponektyny jest obniżone u wszystkich pacjentów z lipodystrofią, niezależnie od stopnia nasilenia lipopatii [27, 28]. Zarówno leptyna, jak i adiponektyna aktywują kinazę AMP w mięśniach, prowadząc do zmniejszenia poziomu nagromadzonego w nich malonylo-CoA oraz stymulując degradację kwasów tłuszczowych w procesie β -oksydacji. W ten sposób wywierają one działanie ochronne w rozwoju insulinooporności i związanych z nią zaburzeń metabolicznych [29, 30].

W lipodystrofiach wrodzonych stwierdza się powiększenie wątroby, wynikające ze stłuszczenia tego narządu, często prowadzące do marskości, rozwoju nadciśnienia wrotnego i niewydolności wątroby. Bardzo wysokie stężenia triglicerydów mogą wywołać zapalenie trzustki. Nadmierne wydzielanie insuliny powoduje stopniową degradację funkcji komórek β trzustki. U pacjentów z lipodystrofią uogólnioną często występuje również powiększenie śledziony oraz uogólniony przerost tkanki limfatycznej [2–4].

Dzieci z lipodystrofią uogólnioną mają nadmierny apetyt, stwierdza się u ich przyspieszenie wieku kostnego, jednak ostateczny wzrost jest prawidłowy. Umiarkowany przerost żuchwy, powiększenie dłoni i stóp spowodowane hiperinsulinizmem sprawiają, że pacjenci tacy przypominają osoby z akromegalią [23]. Częstym zjawiskiem jest przepuklina pępkowa lub pępek

skórzasty [4]. Charakterystyczna jest umięśniona, zan드로genizowana sylwetka ciała, co wynika z zaników tkanki tłuszczowej oraz z przerostu mięśni szkieletowych. U pacjentów z zespołem Berardinelli-Seipa widoczna jest ona tuż po urodzeniu, natomiast w zespole Lawrence’a pojawia się z czasem, w miarę zaniku tkanki tłuszczowej [2]. W mikroskopie elektronowym stwierdzono zwiększenie długości włókien mięśniowych z ich defragmentacją oraz zwiększenie zawartości lipidów w miocytach [23, 25].

Przerost mięśni dotyczy również mięśnia sercowego. U 30% pacjentów z zespołem Berardinelli-Seipa pojawia się kardiomiopatia przerostowa [15]. Przede wszystkim dotyczy to osób z typem 2 choroby (mutacją *seipiny*), której mogą towarzyszyć jej zmiany włókniste w osierdziu. Kardiomiopatia przerostowa ma zwykle charakter symetryczny z pogrubieniem ściany komór oraz przegrody międzykomorowej, rzadko jest asymetryczna [5, 15].

Wskutek hiperandrogenizmu możliwe jest wystąpienie przedwczesnego dojrzewania płciowego. U kobiet występuje przerost lechtaczki i warg sromowych, hirsutyzm oraz zaburzenia miesiączkowania pod postacią pierwotnego i wtórnego braku miesiączki. Towarzyszący hiperinsulinizm sprzyja rozwojowi zespołu policystycznych jajników. W związku z powyższymi zaburzeniami płodność kobiet z uogólnioną lipodystrofią jest zaburzona, natomiast płodność mężczyzn pozostaje prawidłowa [2].

Najczęstszą ze zmian skórnych w uogólnionej lipodystrofii jest nasilone rogowacenie ciemne (*acanthosis nigricans*) zlokalizowane na szyi, w dołach pachowych, pachwinach oraz na tułowiu. Skóra jest sucha i pobruzdowana. Często jest nadmierne owłosienie twarzy. Z powodu zaburzeń lipidowych (hipertriglicydemia) pojawiają się kępki żółte (*xanthoma*) [15, 21, 23].

U 78% pacjentów z zespołem Berardinelli-Seipa typu 2 występuje upośledzenie umysłowe w stopniu lekkim do umiarkowanego [15]. W badaniach pneumoencefalograficznych wykazano u nich różne anomalie układu komorowego — umiarkowane poszerzenie komory trzeciej, zbiorników podstawy lub poszerzenie układu komorowego w całości [31]. Seip i Trygstad [23] w ostatnich badaniach wykazali niespecyficzne zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowej dotyczącej jąder podstawnych oraz wydzielania hormonu follikulotropowego (FSH, *follicle stimulating hormone*), czynnika uwalniania kortykoliberyny (CRF, *corticotropin-releasing factor*) i czynnika uwalniania melatoniny (MRF, *melanotropin releaseing factor*).

Zmiany kostne obejmują ogniska osteolizy w obrębie nasad kości długich, zmiany włókniste oraz torbiele

kostne [31]. Szczególnie narażeni są na nie pacjenci z typem 1 zespołu Berardinelli-Seipa, gdyż występują one u 30% z nich [32].

Lipodystrofie częściowe

Mają one różną etiopatogenezę. Vigouroux i wsp. [33] uważają, że lipodystrofie te stanowią formy kliniczne zespołu metabolicznego o cięższym przebiegu. Jak wiadomo, otyłość nie jest koniecznym warunkiem jego rozpoznania, a zaburzenia, takie jak insulinooporność, cukrzyca typu 2, hipertriglicerydemia, stłuszczenie wątroby czy zespół policystycznych jajników, są cechami wspólnymi dla zespołu metabolicznego i lipodystrofii, w której są nawet wyraźniej zaznaczone [33, 34].

Wrodzona dystrofia częściowa (zespół Dunningana) oraz lipodystrofia żuchwowo-dystalnokończynowa są uwarunkowane genetycznie [2, 33]. U pacjentów z tymi schorzeniami wykazano mutacje w genie kodującym laminę A i C (*LMNA*) znajdującym się w chromosomie 1q21–22 [35]. Gen ten składa się z 12 eksonów [36]. Najczęściej występującą mutacją w zespole Dunningana jest *LMNA* 4482W, a w lipodystrofii żuchwowo-dystalnokończynowej *LMNA* Arg527His [37, 38]. Laminę A i C są składnikami wewnętrznej błony jądrowej, tworząc homo- i heteropolimery z laminą B, co zapewnia strukturalną integralność jądra komórkowego. Wchodzą one również w reakcje z chromatyną i białkami jądra komórkowego. Mutacje genu *LMNA* poza zespołem Dunningana i lipodystrofią żuchwowo-dystalnokończynową stwierdza się również w zespole Emery-Dreifusa, dystrofii mięśniowej typu 1B, kardiomiopatii rozstrzeniowej oraz progerii. W związku z tym tę grupę schorzeń ogólnie określa się mianem laminopatii [2, 33, 39].

Co ciekawe, u niektórych pacjentów z zespołem Dunningana rozwija się łagodna miopatia, dystrofia mięśniowa, kardiomiopatia i zaburzenia przewodnictwa pod postacią migotania przedsionków, wymagającego wszczepienia rozrusznika serca, co stanowi dowód na wspólne tło genetyczne laminopatii [39].

Na temat mechanizmu zaniku tkanki tłuszczowej w laminopatiach istnieją 2 teorie patofizjologiczne. Pierwsza z nich zakłada, że mutacje genu kodującego laminę A/C prowadzą do syntezy nieprawidłowych lamin A/C o zaburzonej strukturze trzeciorzędowej i w konsekwencji do zaburzeń stabilności jądra komórkowego i jego zwiększonej wrażliwości na uszkodzenia mechaniczne [37, 40]. Druga teoria mówi o tym, że nieprawidłowości w budowie lamin A/C powodują zaburzenia ich interakcji z czynnikami transkrypcyjnymi, ta-

kimi jak: białko Rb, Mye1 lub SREBP1, co wywiera wpływ na regulację genów tkankowo-specyficznych i w konsekwencji uniemożliwia prawidłowe różnicowanie adipocytów i ich odpowiedź na insulinę [37, 40].

W zespole Dunningana, dziedziczącym się autosomalnie dominująco, na skutek różnej penetracji genu spotyka się bardzo różne fenotypy pacjentów [2]. Najczęściej dystrybucja tkanki tłuszczowej w dzieciństwie jest prawidłowa. W okresie dojrzewania rozpoczyna się stopniowy jej zanik w obrębie ramion, kończyn dolnych, a następnie w okolicy brzucha i klatki piersiowej, co daje obraz umięśnionej, zandrogenizowanej sylwetki ciała [3, 33]. Z tego względu u kobiet rozpoznanie choroby jest łatwiejsze. U wielu pacjentów, szczególnie u kobiet, dochodzi do nadmiernego nagromadzenia tkanki tłuszczowej w obrębie twarzy, szyi i w jamie brzusznej, co powoduje wygląd „cushingoidalny” [2].

Zaburzenia metaboliczne w tym typie lipodystrofii są bardzo częste i obejmują insulinooporność, bardzo wysokie stężenia triglicerydów oraz niskie stężenia cholesterolu frakcji HDL. W drugiej dekadzie życia zwykle rozwija się cukrzyca. Powikłaniem dyslipidemii jest stłuszczenie wątroby — jednak marskość w tym przypadku występuje rzadko — oraz ostre zapalenie trzustki i rozwój miażdżycy [33].

Lipodystrofia żuchwowo-dystalnokończynowa jest jedną z najrzadszych lipodystrofii. Do tej pory opisano około 40 przypadków tej choroby [2]. Jej cechy charakterystyczne to hipoplazja żuchwy, obojczyka, ogniska osteolizy w dystalnych częściach kości długich, „ptasi” wyraz twarzy, deformacje zębów, zaburzenia pigmentacji skóry z jej atrofią i tysieniem oraz lipoatrofia. W typie A zanik tkanki tłuszczowej dotyczy ramion i kończyn dolnych, a w typie B jest on bardziej uogólniony. U niektórych pacjentów opisywano ponadto insulinooporność, hiperinsulinizm i typowe dla lipodystrofii zaburzenia metaboliczne [33, 41].

Oprócz mutacji genu *LMNA* w tym typie lipodystrofii stwierdza się także mutacje genu metaloproteinazy cynkowej (*ZMPSTE24*) [42]. Enzym ten uczestniczy w proteolizie prekursora laminę A — prelaminę A [2]. U części pacjentów nie stwierdzono zaburzeń w obrębie genu *LMNA* i *ZMPSTE24*, co sugeruje udział innych *loci* genowych w patogenezie tego schorzenia.

Stosunkowo niedawno Agarwal i Garg opisali mutację *de novo* Arg397Cys w genie *PPAR γ* u 64-letniej kobiety z cukrzycą, hipertriglicerydemią, hirsutyzmem i zanikiem tkanki tłuszczowej w obrębie kończyn i twarzy. Przede wszystkim był on widoczny w obrębie pośladków i przedramion [43]. Wiadomo, że mutacja genu *PPAR γ* może spowodować lipodystrofię w wyniku zaburzenia różnicowania adipocytów, niemniej jednak

mechanizm wybiórczego zaniku tkanki tłuszczowej w tym typie lipodystrofii pozostaje nieznyany.

Nabyta lipodystrofia częściowa (zespół Barraquer-Simonsa) prawdopodobnie nie ma tła genetycznego. Schorzenie to występuje zdecydowanie częściej u kobiet (częstość 1:4 w porównaniu z mężczyznami) i często kojarzy się ze schorzeniami o charakterze autoimmunologicznym: mezangiokapilarnym kłębkowym zapaleniem nerek, toczniem rumieniowatym układowym, zapaleniem skórno-mięśniowym, celiakią, reumatoidalnym zapaleniem stawów, chorobą Hashimoto, leukoklastycznym zapaleniem naczyń. U niektórych pacjentów stwierdzano obecność przeciwciał przeciwjądrowych [2, 3, 33].

Zanik tkanki tłuszczowej rozpoczyna się tutaj przed 16. rokiem życia (zwykle około 8. rż.), obejmując początkowo twarz, a następnie szyję, kończyny górne oraz górną część tułowia. Kończyny dolne pozostają bez zmian. Zaburzenia metaboliczne pojawiają się stosunkowo rzadko i mają niewielkie nasilenie [3].

Charakterystyczną cechą tej lipodystrofii jest obniżone stężenie składowej C3 dopełniacza przy prawidłowym stężeniu składowej C4 [1, 2]. U około 90% pacjentów w surowicy krwi stwierdza się obecność immunoglobuliny G zwanej czynnikiem nefrytycznym C3 (C3Nef) [44], który odpowiada za aktywację alternatywnej ścieżki dopełniacza. Obecność C3Nef stwierdzano również u pacjentów z mezangiokapilarnym kłębuszkowym zapaleniem nerek oraz w posocznicy meningokokowej [45]. Wybiórczy zanik tkanki tłuszczowej, ograniczony tylko do górnej połowy ciała, próbowano tłumaczyć zwiększoną zawartością adypsiny (czynnika D dopełniacza), która jest syntetyzowana w komórkach tłuszczowych i uczestniczy w alternatywnej ścieżce aktywacji dopełniacza. Nie wykazano jednak różnic w jej dystrybucji między tkanką tłuszczową górnej i dolnej części ciała [1].

Przypuszcza się, że w patogenezie zespołu Barraquer-Simonsa biorą udział nieokreślone do tej pory mechanizmy immunologiczne. Podobnie jak w zespole Lawrence'a, zanik tkanki tłuszczowej u niektórych pacjentów był poprzedzony infekcją wirusową lub bakteryjną [46]. W badaniach *in vitro* wykazano silny wpływ czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor- α*) na poziom adypsiny (czynnika D) w komórkach tłuszczowych [47]. Ponadto TNF- α w kulturach komórek tłuszczowych wywołuje ich apoptozę [48]. Czynniki TNF- α w bezpośredni sposób wpływa także na metabolizm komórek tłuszczowych poprzez supresję specyficznych genów kodujących lipazę lipoproteinową, insulinowrażliwy transporter dla glukozy GLUT-4 oraz blokując działanie kinazy tyrozynowej

w obrębie receptora insulinowego, co prowadzi do rozwoju insulinooporności. Podobne działanie mają także inne cytokiny prozapalne, jak interleukina-1 (Il-1, *interleukin-1*) i interleukina-6 (Il-6, *interleukin-6*) [1].

Lipodystrofia u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Obecnie jest to najczęściej występująca lipodystrofia [2], która charakteryzuje się zanikiem podskórnej tkanki tłuszczowej w obrębie twarzy i kończyn, występującym u pacjentów zakażonych wirusem HIV leczonych inhibitorami proteaz (np. indinawir, nelfinawir, rytonawir) [49]. Pojawia się ona u około 40% osób otrzymujących leki z tej grupy [50]. U niektórych pacjentów mamy do czynienia z równoczesnym nadmiernym odkładaniem się tkanki tłuszczowej w obrębie szyi i karku (podwójny podbródek i bawoli kark). Ponadto mogą się pojawić zaburzenia metaboliczne — insulinooporność, hipertriglicerydemia oraz niskie stężenia cholesterolu frakcji HDL. Dość częste jest stłuszczenie wątroby. Cukrzyca i rogowacenie ciemne występują stosunkowo rzadko [49, 50]. Zaprzeszczenie leczenia inhibitorami proteaz prowadzi do normalizacji zaburzeń metabolicznych, jednak nie wpływa na dystrybucję tkanki tłuszczowej i efekt kosmetyczny [51].

Mechanizm powstawania lipodystrofii w czasie leczenia inhibitorami proteaz oraz potencjalny współdziałanie infekcji wirusem HIV w jej powstawaniu są niejasne. Wydaje się, że mamy tu do czynienia z kilkoma czynnikami patogenetycznymi. U większości pacjentów leczonych inhibitorami proteaz stwierdzono łagodne do umiarkowanego nasilenie procesów apoptozy komórek tłuszczowych [52]. Z kolei wskutek zmniejszenia ekspresji mRNA dla czynników transkrypcyjnych regulujących dojrzewanie komórek tłuszczowych, jak PPAR γ i SREBP1c, synteza adipocytów jest zmniejszona [53]. W badaniach *in vitro* udowodniono, że wzmożona sekrecja TNF- α i Il-6 stwierdzana w zakażeniu HIV, oraz inhibitory proteaz przyczyniają się do zmniejszenia stężenia adiponektyny, która ma właściwości przeciwlipotoksyczne [50].

Leczenie lipodystrofii

Największym problemem dla pacjentów z lipodystrofiami są defekty kosmetyczne. Oprócz zaników tkanki tłuszczowej, a w niektórych przypadkach jej nadmiernej akumulacji w pewnych okolicach ciała proble-

mem jest również rogowacenie ciemne, nadmiernie umięśniona sylwetka ciała oraz hirsutyzm [2].

W celu rekonstrukcji twarzy stosowano zabiegi chirurgiczne z zastosowaniem płatów skórnych, przemieszczenie mięśni twarzy, implanty z tworzyw sztucznych oraz iniekcje kolagenu w okolice policzków. Nadmiar tkanki tłuszczowej usuwano w czasie zabiegów liposukcji i lipektomii [54].

Bardzo ważne w leczeniu lipodystrofii są odpowiednia dieta i umiarkowany wysiłek fizyczny. Zaleca się wykonywanie ćwiczeń aerobowych 3 razy w tygodniu przez 45 minut, a także dietę z ograniczeniem cukrów prostych, a w przypadku nasilonej hipertriglicydemii również niskotłuszczową. Dzieci z lipodystrofią powinny otrzymywać odpowiednią podaż kalorii w celu zapewnienia prawidłowego wzrostu. Korzystnie działają także wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 zawarte w oleju rybim [2, 3, 55].

Leczenie farmakologiczne obejmuje stosowanie metforminy oraz pochodnych tiazolidynodionów (rozglitazon) [55].

W terapii eksperymentalnej z dobrym skutkiem stosowano rekombinowaną ludzką leptynę [56]. Zastosowanie rekombinowanego hormonu wzrostu w leczeniu lipodystrofii u pacjentów zakażonych wirusem HIV miało korzystny efekt kosmetyczny, niemniej jednak nie uzyskano poprawy parametrów gospodarki lipidowej, a kontrola wartości glikemii znacznie się pogorszyła [57].

Jeżeli dyslipidemia wymaga stosowania leków hipolipemizujących, to najczęściej zaleca się połączenia fibratów ze statynami. Należy jednak unikać niacyny z powodu nasilania przez nią hipertriglicydemii. Z powodu ich niekorzystnego wpływu na stężenia triglicerydów u kobiet nie należy stosować antykoncepcji hormonalnej i hormonalnej terapii zastępczej [2].

Piśmiennictwo

1. Aronson I.K., Fiedler V.C.: Of mice and men. The road to understanding the complex nature of adipose tissue and lipodystrophy. *Arch. Dermatol.* 2003; 139: 81–83.
2. Garg A.: Lipodystrophies. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1220–1234.
3. Garg A.: Lipodystrophies. *Am. J. Med.* 2000; 108: 143–152.
4. Magre J., Boutet E., Vigouroux C., Capeau J.: Lipodystrophies generalisees. *Medicine Clinique Endocrinologie & Diabetes* 2003; 8: 44–52.
5. Agarwal A.K., Simha V., Oral E.A. i wsp.: Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4840–4847.
6. Garg A., Wilson R., Barnes R. i wsp.: A gene for congenital generalized lipodystrophy maps to human chromosome 9q34. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 3390–3394.
7. Agarwal A., Ariglu E., Almeida S. i wsp.: AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat. Genet.* 2002; 31: 21–23.
8. Magre J., Delephine M., Van Maldergem L.: Prevalence of mutations in AGPAT2 among human lipodystrophies. *Diabetes* 2003; 52: 1573–1578.
9. West J., Tompkins C.K., Balantac N. i wsp.: Cloning and expression of two human lysophosphatidic acid transferase cDNAs that enhance cytokine-induced signalling responses in cells. *DNA Cell Biol.* 1997; 16: 691–701.
10. Leung D.W.: The structure and functions of human lysophosphatidic acid acyltransferases. *Front. Biosci.* 2001; 6: D944–D953.
11. Fang Y.M., Vilella-Bach M., Flanigan A., Chen J.: Phosphatidic acid-mediated mitogenic activation of mTOR signaling. *Science* 2001; 294: 1942–1945.
12. McIntyre T.M., Pontsler A.V., Silva A.R. i wsp.: Identification of an intracellular receptor for lysophosphatidic acid (LPA): LPA is a transcellular PPARgamma agonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100: 131–136.
13. Magre J., Delephine M., Khallouf E. i wsp.: Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat. Genet.* 2001; 28: 365–370.
14. Heathcote K., Rajab A., Magre J. i wsp.: Molecular analysis of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy in Oman: evidence for multiple loci. *Diabetes* 2002; 51: 1291–1293.
15. Van Maldergem L., Magre J., Khallouf T.E. i wsp.: Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J. Med. Genet.* 2002; 39: 722–733.
16. Pardini V.C., Victoria I.M., Rocha S.M. i wsp.: Leptin levels, beta-cell function, and insulin sensitivity in families with congenital and acquired generalized lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 503–508.
17. Vigouroux C., Khallouf E., Bourut C. i wsp.: Genetic exclusion of 14 candidate genes in lipodystrophic diabetes using linkage analysis in 10 consanguineous families. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 3438–3444.
18. Okazawa H., Mori H., Tamori Y. i wsp.: No coding mutations are detected in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in Japanese patients with lipodystrophic diabetes. *Diabetes* 1997; 46: 1904–1906.
19. Simha V., Garg A.: Phenotypic heterogeneity in body fat distribution in patients with congenital generalized lipodystrophy caused by mutations in the AGPAT2 or seipin genes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 5433–5437.
20. Ziegler L.H.: Lipodystrophies: report of seven cases. *Brain* 1928; 51: 145–167.
21. Misra A., Garg A.: Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 129–146.
22. Bilings J.K., Milgraum S.S., Gupta A.K., Headington J.T., Rasmussen J.E.: Lipodystrophic panniculitis; a possible autoimmune inflammatory disease of fat: report of three cases. *Arch. Dermatol.* 1987; 123: 1662–1666.
23. Seip M., Trygstad O.: Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipodystrophy). *Acta Paediatr. Suppl.* 1996; 413: 2–28.
24. Haque W.A., Vuitch F., Garg A.: Post-mortem findings in familial partial lipodystrophy, Dunningan variety. *Diabet. Med.* 2002; 19: 1022–1025.
25. Szczepaniak L.S., Babcock E.E., Schick F. i wsp.: Measurement of intracellular triglyceride stores by ¹H spectroscopy: validation in vivo. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: E977–E989.
26. Unger R.H., Zhou Y.T., Orci L.: Regulation of fatty acid homeostasis in cells: novel role of leptin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 2327–2332.
27. Savage D.B., Tan G.D., Acerini C.L. i wsp.: Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes* 2003; 52: 910–917.
28. Hegele R.A., Cao H., Frankowski C., Mathews S.T., Leff T.: PPARγ F388L, a transactivation-deficient mutant, in familial partial lipodystrophy. *Diabetes* 2002; 51: 3586–3590.
29. Minokoshi Y., Kim Y.B., Peroni O.D. i wsp.: Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002; 415: 339–343.
30. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y. i wsp.: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.* 2002; 8: 1288–1295.
31. Westvik J.: Radiological features in generalized lipodystrophy. *Acta Paediatr. Suppl.* 1996; 413: 44–51.

32. Brunzell J.D., Shankle S.W., Bethune J.E. i wsp.: Congenital generalized lipodystrophy accompanied by cystic angiomas. *Ann Intern. Med.* 1968; 69: 501–516.
33. Vigouroux C., Magre J., Duboscq E. i wsp.: Diagnostic et physiopathologie des lipodystrophies. Formes partielles en dehors de l'infection par le VIH. *Medicine Clinique Endocrinologie & Diabete* 2003; 8: 53–58.
34. Milewicz A.: Fenotypy otyłości a skład masy ciała i profil metaboliczny. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2005; 1: 15–19.
35. Peters J.M., Barnes R., Bennett L., Gitomer W.M., Bowcock A.M., Garg A.: Localization for the gene for familial partial lipodystrophy. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9: 109–112.
36. Lin F., Worman H.J.: Structural organization of the human gene encoding nuclear lamin A and nuclear lamin C. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 16321–16326.
37. Krimm I., Ostlund C., Gilquin B. i wsp.: The Ig-like structure of the C-terminal domain of lamin A/C, mutated in muscular dystrophies, cardiomyopathy and partial lipodystrophy. *Structure* 2002; 10: 811.
38. Novelli G., Muchir A., Sangiuolo F. i wsp.: Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71: 426–431.
39. van der Kooi A.J., Bonne G., Eymard B. i wsp.: Lamin A/C mutations with lipodystrophy, cardiac abnormalities and muscular dystrophy. *Neurology* 2002; 59: 620–623.
40. Dhe-Paganon S., Werner E.D., Chi Y.I., Shoelson S.E.: Structure of the globular tail of nuclear lamin. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 17381–17384.
41. Simha V., Garg A.: Body fat distribution and metabolic derangements in patients with familial partial lipodystrophy associated with mandibuloacral dysplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 776–785.
42. Agarwal A.K., Fryns J.P., Auchus R.J., Garg A.: Zinc metalloproteinase ZMP-STE24 is mutated in mandibuloacral dysplasia. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12: 1995–2001.
43. Agarwal A.K., Garg A.: A novel heterozygous mutation in peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene in a patient with familial partial lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 408–411.
44. Misra A., Peethambaram A., Garg A.: Clinical features and metabolic and autonomic derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of literature. *Medicine* 2004; 83: 18–34.
45. Skattum L., Martensson A.G., Sjöholm A.G.: Hypocomplementaemia caused by C3 nephritic factors (C3 NeF): clinical findings and the coincidence of C3 NeF type II with anti-C1q autoantibodies. *J. Int. Med.* 1997; 242: 455–464.
46. Mathieson P.W., Peters D.K.: Lipodystrophy in MCGN type II: the clue to links between adipocyte and the complement system. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 1804–1806.
47. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M.: Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91.
48. Prins J.B., Niesler C.U., Winterford C.M. i wsp.: Tumor necrosis factor- α induces apoptosis of human adipose cell. *Diabetes* 1997; 46: 1939–1944.
49. Gange S.J., Barron Y., Greenblatt R.M. i wsp.: Effectiveness of highly active antiretroviral therapy among HIV-1-infected women. *J. Epidemiol. Community Health* 2002; 56: 153–159.
50. Capeau J., Bastard J.P., Caron M., Vigouroux C.: Diagnostic et pathophysiopathologie des lipodystrophies. Formes acquises chez les patients infectés par le VIH. *Medicine Clinique Endocrinologie & Diabete* 2003; 8: 59–64.
51. Carr A., Hudson J., Chuah J. i wsp.: HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label, multicentre study. *AIDS* 2001; 15: 1811–1822.
52. Dowell P., Flexner C., Kwiterovich P.O., Lane M.D.: Suppression of preadipocyte differentiation and promotion of adipocyte death by HIV protease inhibitors. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 41325–41332.
53. Bastard J.P., Caron M., Vidal H. i wsp.: Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1 infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002; 359: 1026–1031.
54. James J., Carruthers A, Carruthers J.: HIV-associated facial lipodystrophy. *Dermatol. Surg.* 2002; 28: 979–986.
55. Vigouroux C., Capeau J.: Prise en charge thérapeutique de lipodystrophies. *Medicine Clinique Endocrinologie & Diabete* 2003; 8: 65–71.
56. Petersen K.F., Oral E.A., Dufour S. i wsp.: Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J. Clin. Invest.* 2002; 109: 1345–1350.
57. Schwartz J.M., Mulligan K., Lee J. i wsp.: Effects of recombinant human growth hormone on hepatic lipid and carbohydrate metabolism in HIV-infected patients with fat accumulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 942–945.