

Received: 14.02.2006

Accepted: 06.03.2006

Published: 31.03.2006

Rodzinna ogniskowa lipodystrofia

Familial partial lipodystrophy

Adres do korespondencji: Zespół Chorób Nerwowo-Mięśniowych, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, ul. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa, tel. 022 608 65 06, e-mail: amadej@amwaw.edu.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Rodzinna ogniskowa lipodystrofia (typu Dunnigana) jest jedną z postaci laminopatii. Charakteryzuje się utratą podskórnej tkanki tłuszczowej na kończynach i tułowiu z przesunięciem jej na twarz i szyję oraz zaburzeniami metabolicznymi w postaci insulinoopornej cukrzycy i dyslipidemii. Zespół metaboliczny sprzyja rozwojowi miażdżycy, co predysponuje do ujawnienia się choroby wieńcowej w młodym wieku. U niektórych chorych obserwuje się zaburzenia endokrynologiczne pod postacią wielotorbielowatości jajników i cech akromegalooidalnych. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się oporność na insulinę, hiperinsulinemię, hiperglikemię, hipertriglicerydemię oraz niskie stężenie cholesterolu HDL. Średnie stężenie wolnych kwasów tłuszczowych jest u chorych na lipodystrofię typu Dunnigana wyższe, zaś stężenie leptyny i adiponektyny niższe niż u osób zdrowych. Na lipodystrofię typu Dunnigana częściej chorują kobiety. Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący. Najczęściej obserwowaną mutacją jest R482W w eksonie 8. genu *LMNA*, niemniej znane są także mutacje zlokalizowane w eksonie 11., dotyczące wyłącznie laminy A. Obserwuje się dużą wewnątrzrodzinną zmienność fenotypową. Najważniejszym celem w leczeniu lipodystrofii jest terapia zaburzeń lipidowych oraz cukrzycy (dietetyczna i farmakologiczna).

SŁOWA KLUCZOWE: lipodystrofia, lamina A/C, *LMNA*, laminopatia, insulinooporność

Summary

Familial partial lipodystrophy (Dunnigan type) belongs to group of laminopathies. The main features of the disease include loss of subcutaneous adipose tissue from limbs and trunk, sparing the face and neck, associated with insulin resistant diabetes mellitus and dyslipidemia. Metabolic syndrome is responsible for atherosclerosis which predisposes to coronary heart disease in young people. Hormonal disorders, i.e. polycystic ovarian syndrome and acromegalooid features are found in some patients. Laboratory tests reveal insulin resistance, hyperinsulinemia, hyperglycemia, hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol. Mean FFA level is higher and leptin and adiponectin levels are lower in patients with lipodystrophy type Dunnigan in comparison to healthy people. Women predominance and intrafamilial variability are observed. The disease is characterized by autosomal dominant inheritance. The most frequent mutation is R482W in exon 8, but mutations in exon 11, affecting only lamin A, are also known. Treatment of dyslipidemia and diabetes (diet and pharmacotherapy) are main purposes of therapy.

KEY WORDS: lipodystrophy, lamin A/C, *LMNA*, laminopathy, insulin resistance

Rodzinna ogniskowa lipodystrofia typu Dunnigana (ang. *familial partial lipodystrophy, type 2, FPLD 2*) jest jedną z postaci laminopatii. Charakteryzuje się zanikiem tkanki tłuszczowej, czemu często towarzyszą insulinooporna cukrzyca i dyslipidemia⁽¹⁾. Pierwsze opisy chorych z ogniskową lipody-

strofią, u których występował zanik tkanki tłuszczowej na kończynach i tułowiu wraz z jej gromadzeniem na twarzy, pochodzą z pierwszej połowy lat siedemdziesiątych, jednak dopiero w 1998 roku stwierdzono, że zależy ona od mutacji w genie *LMNA* kodującym białko – laminę A/C⁽²⁾.

Ten typ lipodystrofii ujawnia się klinicznie w okresie pokwitania. Zanik podskórnej tkanki tłuszczowej obejmuje początkowo kończyny górne i pośladki, a następnie brzuch i przednią stronę klatki piersiowej, czemu towarzyszy gromadzenie się tkanki tłuszczowej na twarzy i szyi, na plecach, w dołach pachowych, w obrębie warg sromowych większych oraz w przestrzeni wewnątrzbrzusznej. Po drugiej dekadzie życia często rozwijają się cukrzyca oraz miażdżyca, co wraz z nadciśnieniem tętniczym predysponuje do wcześniejszego rozwoju choroby wieńcowej, często ujawniającej się przed 55. rokiem życia^(3,4). Mogą wystąpić ostre zapalenie trzustki oraz stłuszczenie wątroby. U niektórych chorych z lipodystrofią obserwuje się rogowacenie ciemne (*acanthosis nigricans*) oraz zaburzenia endokrynologiczne pod postacią wielotorbielowatości jajników i cech akromegaloidalnych. Choroba częściej dotyczy kobiet, a towarzyszące zaburzenia metaboliczne mają u nich cięższy przebieg niż u mężczyzn, u których rozpoznanie lipodystrofii niejednokrotnie sprawia trudności. W grupie chorych z lipodystrofią obserwuje się dużą wewnątrzrodzinną zmienność fenotypową.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się oporność na insulinę, hiperinsulinemię, hiperglikemię, hipertriglicydemię oraz niskie stężenie cholesterolu HDL. Najwcześniej w przebiegu choroby pojawia się hiperinsulinemia, która początkowo może kompensować insulinooporność. Stężenie insuliny na czczo jest porównywalne u kobiet i mężczyzn, niemniej u kobiet metaboliczne powikłania hiperinsulinemii są cięższe. Hipertriglicydemia jest bardziej nasiloną u kobiet z większą insulinoopornością. Dyslipidemia poprzedza rozwój zaburzeń gospodarki węglowodanowej⁽⁵⁾. U chorych z lipodystrofią średnie stężenie wolnych kwasów tłuszczowych jest wyższe, zaś stężenie leptyny i adiponektyny niższe niż u osób zdrowych⁽⁶⁾. Poziom adiponektyny jest odwrotnie proporcjonalny do insulinooporności, niezależnie od masy ciała⁽⁷⁾. Niedobór leptyny może być wynikiem zmniejszenia masy tkanki tłuszczowej wskutek apoptozy i degeneracji adipocytów, jak również odzwierciedlać upośledzoną interakcję zmutowanych lamin z innymi białkami oraz ich wpływ na modyfikacje potranslacyjne⁽⁸⁾. Chorzy z lipodystrofią mają niższy poziom IGFBP-1 (*insulin-like growth factor binding protein* – białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu), a wyższy współczynnik IGF-1/IGFBP-1, co może odzwierciedlać wyższą biodostępność IGF-1 (*insulin-like growth factor* – insulinopodobny czynnik wzrostu). Sugeruje się, że rogowacenie ciemne, wielotorbielowatość jajników oraz cechy akromegaloidalne mogą zależeć od bezpośredniego działania IGF-1 na receptor IGF-1⁽⁹⁾.

Ogniskowa rodzinna lipodystrofia dziedziczy się w sposób autosomalnie dominujący. Mutacje *LMNA* obejmują głównie koniec karboksylowy *LMNA* i dotyczą przede wszystkim eksonu 8.⁽¹⁰⁾ Najczęściej występuje mutacja R482W. W jej przypadku lipodystrofii mogą towarzyszyć

miopatia i patologia mięśnia sercowego (przerost przegrody, zmiany miażdżycowe, zaburzenia przewodnictwa)⁽¹¹⁾. Wokół aminokwasu R482W zlokalizowany jest duży, dodatkowo naładowany region laminy, odpowiedzialny za wiązanie DNA. Mutacja punktowa w pozycji 482. zmniejsza powinowactwo laminy do DNA⁽¹²⁾ i prawdopodobnie upośledza zdolność laminy A/C do formowania blaszki jądrowej oraz interakcji laminy A/C z białkiem błony jądrowej – emeryną⁽¹³⁾. Inna mutacja punktowa stwierdzana u chorych na ogniskową lipodystrofię, R584H, jest zlokalizowana w eksonie 11. i dotyczy wyłącznie laminy A⁽¹⁴⁾. Domena końcowa prawidłowej laminy A wiąże czynnik transkrypcyjny SREBP-1c (*sterol regulatory element-binding protein-1c*)⁽¹⁵⁾, obecny w adipocytach, wątrobie i mięśniach, wpływający na ekspresję białek zaangażowanych w szlaki metaboliczne zależne od insuliny, np. heksokinazy II⁽¹⁶⁾. Mutacje w genie *LMNA* stwierdzone w lipodystrofii zaburzają wiązanie laminy A ze SREBP-1c. Znana jest również trzecia lokalizacja mutacji w lipodystrofii – w eksonie 1. U chorych z tej grupy lipodystrofii towarzyszy kardiomiopatia rozstrzeniowa⁽¹⁷⁾.

Najważniejszym celem w leczeniu lipodystrofii jest terapia zaburzeń lipidowych oraz cukrzycy. Obejmuje ona stosowanie diety niskotłuszczowej, bogatej w wielonienasycone tłuszcze oraz regularny wysiłek fizyczny. W cięższych przypadkach stosowane są fibraty. Pacjenci z cukrzycą niejednokrotnie wymagają podawania dużych dawek insuliny z powodu insulinooporności. W celu poprawy wrażliwości na insulinę stosowane są metformina – lek z grupy biguanidów oraz rosiglitazon – pochodna tiazolidynodionów; podejmuje się także próby podawania leptyny^(18,19). Chorym z dużym zanikiem podskórnej tkanki tłuszczowej z pomocą przychodzi chirurgia plastyczna.

PIŚMIENNICTWO:

1. Garg A.: Acquired and inherited lipodystrophies. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1220-1234.
2. Peters J.M., Barnes R., Bennett L. i wsp.: Localization of the gene for familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) to chromosome 1q21-22. *Nat. Genet.* 1998; 18: 292-295.
3. Haque W.A., Oral E.A., Dietz K. i wsp.: Risk factors for diabetes in familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety. *Diabetes Care* 2003; 26: 1350-1355.
4. Hegele R.A.: Premature atherosclerosis associated with monogenic insulin resistance. *Circulation* 2001; 103: 2225-2229.
5. Hegele R.A.: Familial partial lipodystrophy: a monogenic form of the insulin resistance syndrome. *Mol. Genet. Metab.* 2000; 71: 539-544.
6. Hegele R.A., Kraw M.E., Ban M.R. i wsp.: Elevated serum C-reactive protein and free fatty acids among nondiabetic carriers of missense mutations in the gene encoding lamin A/C (*LMNA*) with partial lipodystrophy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 111-116.

7. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. i wsp.: Hypoadiponec-
tinemia in obesity and type 2 diabetes: close association
with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endo-
crinol. Metab.* 2001; 86: 1930-1935.
8. Garg A., Vinaitherthan M., Weatherall P.T., Bowcock A.M.:
Phenotypic heterogeneity in patients with familial partial
lipodystrophy (Dunnigan variety) related to the site of mis-
sense mutations in lamin A/C gene. *J. Clin. Endocrinol.
Metab.* 2001; 86: 59-65.
9. Janssen J.A., Hoogerbrugge N., van Neck J.W. i wsp.:
The IGF-I/IGFBP system in congenital partial lipodystro-
phy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1998; 49: 465-473.
10. Cao H., Hegele R.A.: Nuclear lamin A/C R482Q mutation
in Canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial
lipodystrophy. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9: 109-112.
11. Vantyghem M.C., Pigny P., Maurage C.A. i wsp.: Patients
with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type
due to a *LMNA* R482W mutation show muscular and car-
diac abnormalities. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89:
5337-5346.
12. Stierle V., Couprie J., Ostlund C. i wsp.: The carboxyl-ter-
minal region common to lamins A and C contains a DNA
binding domain. *Biochemistry* 2003; 42: 4819-4828.
13. Holt I., Clements L., Manilal S. i wsp.: The R482Q lamin
A/C mutation that causes lipodystrophy does not prevent
nuclear targeting of lamin A in adipocytes or its interac-
tion with emerin. *Eur. J. Hum. Genet.* 2001; 9: 204-208.
14. Hegele R.A., Cao H., Anderson C.M., Hramiak I.M.: Het-
erogeneity of nuclear lamin A mutations in Dunnigan-type
familial partial lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*
2000; 85: 3431-3435.
15. Lloyd D.J., Trembath R.C., Shackleton S.: A novel inter-
action between lamin A and SREBP1: implications for
partial lipodystrophy and other laminopathies. *Hum. Mol.
Genet.* 2002; 11: 769-777.
16. Gosmain Y., Lefai E., Ryser S. i wsp.: Sterol regulatory
element-binding protein-1 mediates the effect of insulin
on hexokinase II gene expression in human muscle cells.
Diabetes 2004; 53: 321-329.
17. Garg A., Speckman R.A., Bowcock A.M.: Multisystem
dystrophy syndrome due to novel missense mutations in
the amino-terminal head and alpha-helical rod domains of
the lamin A/C gene. *Am. J. Med.* 2002; 112: 549-555.
18. Simha V., Szczepaniak L.S., Wagner A.J. i wsp.: Effect of
leptin replacement on intrahepatic and intramyocellular
lipid content in patients with generalized lipodystrophy.
Diabetes Care 2003; 26: 30-35.
19. Ludtke A., Heck K., Genschel J. i wsp.: Long-term treat-
ment experience in a subject with Dunnigan-type familial
partial lipodystrophy: efficacy of rosiglitazone. *Diabet.
Med.* 2005; 22: 1611-1613.

Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 2 października 2004 roku
w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów
publikacja artykułu w czasopiśmie „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE”
– indeksowanym w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 20 punktów edukacyjnych
za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego.
Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.