

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
**« ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ – ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΟΒΑΡΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ-
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ»**

ΠΑΠΠΑΣ Γ. ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ
ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ, ΛΑΜΠΑΔΙΑΡΗ ΒΑΪΑ

ΑΘΗΝΑ 2022

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
**« ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ – ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΟΒΑΡΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ-
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ»**

ΠΑΠΠΑΣ Γ. ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ
ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ, ΛΑΜΠΑΔΙΑΡΗ ΒΑΪΑ

ΑΘΗΝΑ 2022

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΛΑΜΠΑΔΙΑΡΗ ΒΑΪΑ , ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ- ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ
2. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΚΡΥΛΛΑΚΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ
3. ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΚΟΚΚΙΝΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ : 14\07\2022

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την καθηγήτρια και επιβλέπουσα της διπλωματικής εργασίας μου κα. Λαμπαδιάρη Βάϊα για την πολύτιμη βοήθεια και τη συμβολή της , όχι μόνο όσον αφορά την εργασία αλλά και κατά τη διάρκεια της πρακτικής μου άσκησης στο Διαβητολογικό Κέντρο του Αττικού νοσοκομείου καθώς και την ομάδα της για την άψογη συνεργασία μας. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Τεντολούρη Νικόλαο και όλους τους διδάσκοντες του προγράμματος για τις πλήρως καταρτισμένες και ενδιαφέρουσες διαλέξεις τους σε πολλά πεδία που αφορούν το μεταβολισμό.

Τέλος ευχαριστώ πολύ την οικογένειά μου και τη σύντροφό μου Ναταλί για την υποστήριξή τους σε όλη την προσπάθεια μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα και στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	7
SUMMARY.....	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	9
1. Ορισμός και γενικά χαρακτηριστικά των Λιποδυστροφιών.....	9
2. Λιπώδης ιστός.....	11
2.1 Χαρακτηριστικά των λιποκυττάρων.....	11
2.2 Ιστολογία.....	12
2.3 Κατανομή.....	12
2.4 Μεταβολική λειτουργία.....	14
2.5 Ενδοκρινική λειτουργία.....	19
3. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αντίστασης στην Ινσουλίνη στις Λιποδυστροφίες.....	27
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	31
1. ΣΚΟΠΟΣ.....	31
2. ΜΕΘΟΔΟΙ.....	32
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	33
3.1 Ταξινόμηση Λιποδυστροφιών.....	33
3.2 Γενετικές λιποδυστροφίες.....	33
3.2.1 Οικογενής Γενικευμένη Λιποδυστροφία.....	36
3.2.2 Οικογενής Μερική λιποδυστροφία.....	45

3.2.3	Συστηματικά σύνδρομα που σχετίζονται με φαινότυπο Λιποδυστροφίας.....	55
3.3	Επίκτητες Λιποδυστροφίες.....	60
3.3.1	Επίκτητη Γενικευμένη Λιποδυστροφία.....	61
3.3.2	Επίκτητη Μερική λιποδυστροφία.....	65
3.3.3	HIV σχετιζόμενη Λιποδυστροφία.....	70
3.4	Τοπική Λιποδυστροφία.....	72
3.5	Διαγνωστική Προσέγγιση Λιποδυστροφιών.....	74
3.6	Διαφορική διάγνωση	79
3.7	Θεραπευτική προσέγγιση.....	80
3.7.1	Θεραπεία μεταβολικών επιπλοκών.....	80
3.7.2	Μετρελεπτίνη	82
3.7.3	Μελλοντική θεραπεία δυσλιπιδαιμίας και ηπατικής στεάτωσης.....	90
3.8	Νοσοκομειακή εμπειρία – Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού.....	94
4.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	99
5.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	100

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι λιποδυστροφίες είναι σπάνια νοσήματα με γενετική ή επίκτητη αιτιοπαθογένεια που σχετίζονται με πλήρη ή μερική απώλεια του λιπώδους ιστού. Ο λιπώδης ιστός φυσιολογικά αποθηκεύει την περίσσεια της ενέργειας με τη μορφή των τριγλυκεριδίων και την απελευθερώνει σε καταστάσεις ένδειας μετά από κατάλληλη ορμονική σηματοδότηση. Ακόμη, έχει επιπρόσθετες ενδοκρινικές λειτουργίες εκκρίνοντας ένα μεγάλο ποσοστό βιοδραστικών μορίων , μεταξύ των οποίων είναι η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη που έχουν αρκετές ευεργετικές μεταβολικές δράσεις . Η απώλεια του λιπώδους ιστού στα λιποδυστροφικά σύνδρομα εκθέτει τον οργανισμό στη λιποτοξικότητα με αποτέλεσμα να προκαλείται έκτοπη εναπόθεση του λίπους ενδοηπατικά και ενδομυϊκά και τελικά αρκετά σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη, στην οποία συμβάλλουν και τα χαμηλά επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης.. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η ανάπτυξη μεταβολικών επιπλοκών , όπως η ηπατική στεάτωση, η υπερτριγλυκεριδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης που οδηγούν σε πρόωμη αθηρωμάτωση και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και σε αυξημένη θνητότητα των ασθενών . Τα λιποδυστροφικά σύνδρομα συχνά υποδιαγιγνώσκονται ενώ δεν έχουν θεσπιστεί επίσημα διαγνωστικά κριτήρια και η διάγνωσή τους βασίζεται στα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά , στις μεταβολικές επιπλοκές τους και στο γενετικό έλεγχο. Η θεραπεία τους δε, έγκειται στην αντιμετώπιση των μεταβολικών επιπλοκών τους καθώς και -με συγκεκριμένες ενδείξεις- στη χορήγηση ανασυνδυασμένης λεπτίνης που φαίνεται ότι βελτιώνει σε σημαντικό βαθμό το μεταβολικό προφίλ των ασθενών.

SUMMARY

Lipodystrophies are rare disorders with genetic or acquired etiology and are characterized of complete or partial loss of adipose tissue. Adipose tissue normally stores excess energy in the form of triglycerides and releases it in conditions of poverty after proper hormonal signaling. It also has additional endocrine functions by secreting a large percentage of bioactive molecules, among which are leptin and adiponectin which have several beneficial metabolic effects. The loss of adipose tissue exposes the non-adipose tissues to lipotoxicity resulting in ectopic deposition of fat intrahepatically and intramuscularly and finally quite severe insulin resistance, to which contribute the low levels of leptin and adiponectin. The result is the development of metabolic complications such as hepatic steatosis, hypertriglyceridemia and diabetes mellitus leading to early atherosclerosis and high cardiovascular risk and ultimately to increased mortality of these patients. Lipodystrophic syndromes are often underdiagnosed and there are not any diagnostic criteria as guidelines . Their diagnosis is based on phenotypic characteristics, their metabolic complications and genetic testing. Their treatment lies in the treatment of their metabolic complications as well as -with specific indications- in the administration of recombinant leptin which seems to significantly improve the metabolic profile of patients

1.ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ

Οι λιποδυστροφίες είναι κλινικά ετερογενείς , οικογενείς η επίκτητες διαταραχές που χαρακτηρίζονται από την επιλεκτική απώλεια λιπώδους ιστού.[1]

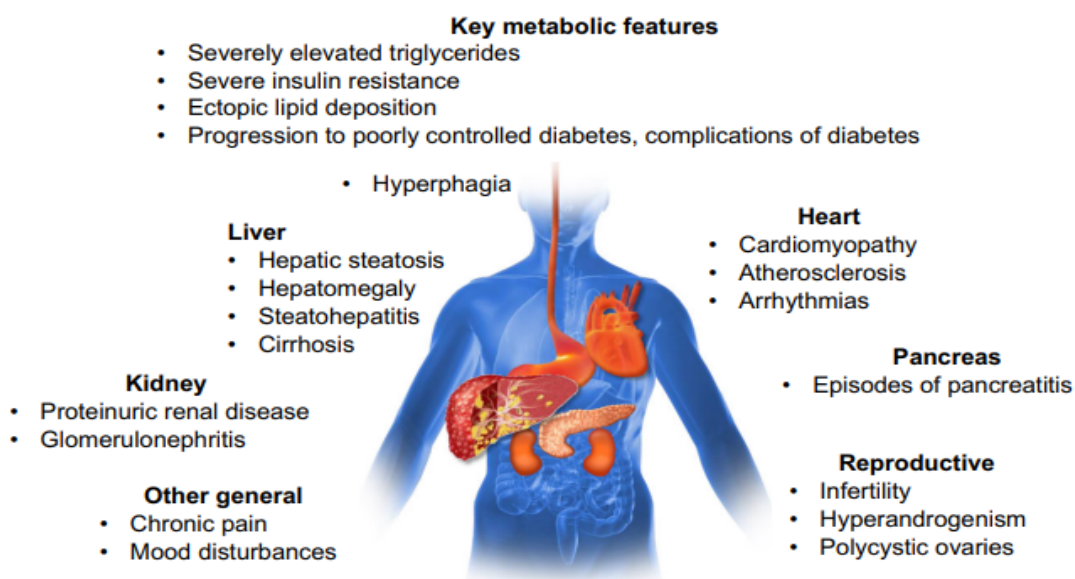
Αποτελούν σπάνια νοσήματα με πολύ σημαντικές επιπτώσεις για την υγεία και υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Συχνά είναι μη κατανοητές οντότητες στην καθ' ημέρα κλινική πράξη και διαλάθουν της προσοχής. Αυτό οφείλεται στη χαμηλή επίπτωση και στη μεγάλη φαινοτυπική ετερογένειά τους. Έτσι υποδιαγιγνώσκονται ή καθυστερεί αρκετά η διάγνωσή τους , κάτι το οποίο είναι αρκετά επιβλαβές για τους ασθενείς.

Βασικό χαρακτηριστικό τους είναι η λιποατροφία , η οποία μπορεί να είναι είτε γενικευμένη είτε μερική επί απουσίας διατροφικής διαταραχής , υποθρεψίας και άλλης καταβολικής κατάστασης. Ακόμη η απώλεια του λιπώδους ιστού είναι μη αναστρέψιμη. [2]

Οι διαταραχές αυτές σχετίζονται με πολύ σοβαρή μορφή του μεταβολικού συνδρόμου που προκαλείται από την έκτοπη εναπόθεση του λίπους , αφού δε μπορεί να δεσμευτεί φυσιολογικά από τις υποδόριες αποθήκες που λείπουν . Η απώλεια του λιπώδους ιστού συχνά οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα λεπτίνης , με αποτέλεσμα να προκύπτει διαταραχή στον υποθαλαμικό έλεγχο της πείνας και του κορεσμού και τελικά υπερφαγία [3]. Η περίσσεια των καταναλισκόμενων θερμίδων έκτοπα εναποτίθεται ως λίπος στο ήπαρ και στο μυϊκό ιστό και έτσι προκαλείται αντίσταση στην ινσουλίνη και μάλιστα αρκετά σοβαρή , ηπατική στεάτωση που μπορεί να οδηγήσει σε στεατοηπατίτιδα και υπερτριγλυκεριδαιμία. Ο σακχαρώδης διαβήτης συχνά συνυπάρχει και συνήθως με πτωχή γλυκαιμική ρύθμιση που χρειάζεται πολύ υψηλές δόσεις ινσουλίνης . Άλλες κλινικές εκδηλώσεις είναι η μελανίζουσα ακάνθωση , το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και η παρουσία ξανθωμάτων λόγω της

υπερτριγλυκεριδαιμίας. Οι μεταβολικές διαταραχές είναι συνήθως υπεύθυνες για τις σοβαρές συννοσηρότητες της λιποδυστροφίας , που είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και οι χρόνιες επιπλοκές του, η ηπατική κίρρωση , τα σοβαρά επεισόδια παγκρεατίτιδας , η πρωτεинуρία και η νεφρική νόσος καθώς και η πρώιμη καρδιαγγειακή νόσος.(εικόνα 1). Οι κυριότερες αιτίες θνησιμότητας είναι η καρδιαγγειακή νόσος, η οξεία παγκρεατίτιδα, η ηπατική ανεπάρκεια, η νεφρική ανεπάρκεια και η σήψη.[4,5]

Lipodystrophy Associated Severe Comorbidities



Εικόνα 1 : Επιπλοκές των λιποδυστροφικών συνδρόμων [5]

2. ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

Ο λιπώδης ιστός είναι ένας δυναμικός μεταβολικός ιστός του οργανισμού με πολλαπλές λειτουργίες. Στους υγιείς ενήλικες αποτελεί το 20% της μάζας σώματος στους άνδρες και το 30% στις γυναίκες.

2.1 Χαρακτηριστικά των λιποκυττάρων

Τα λιποκύτταρα βάσει των μορφολογικών χαρακτηριστικών τους και της λειτουργίας τους διακρίνονται σε 3 τύπους και συγκεκριμένα στο φαιό, το λευκό και το μπεζ λιποκύτταρο.

Το φαιό λιποκύτταρο έχει μικρότερο μέγεθος και συγκεκριμένα 15-20 μm , ελλειπτικό σχήμα, έκκεντρα τοποθετημένο πυρήνα και διαθέτει πολλά μικρά λιποσταγονίδια καθώς και άφθονα μιτοχόνδρια, τα οποία περιέχουν αυξημένη συγκέντρωση σιδήρου [6]. Στα κύτταρα αυτά υπερεκφράζεται η αποσυνζευκτική πρωτεΐνη UCP 1 (uncoupling protein 1) η οποία εντοπίζεται στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη και απελευθερώνει την ενέργεια της ηλεκτροχημικής βαθμίδωσης των πρωτονίων κατά τη διαδικασία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης ως θερμότητα, προκαλώντας αποσύζευξη ως προς τη χρήση της για σύνθεση ATP. Ενεργοποιείται κυρίως με έκθεση στο κρύο με τη $\beta 3$ -αδρενεργική διέγερση που προωθεί τη λιπόλυση μέσω ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA) που με τη σειρά της διεγείρει τα λιπολυτικά ένζυμα και την έκφραση του mRNA της πρωτεΐνης UCP1. Συμμετέχει στη θερμογένεση χωρίς ρίγος και την αύξηση του βασικού μεταβολικού ρυθμού.[7]

Το λευκό λιποκύτταρο έχει σφαιρικό σχήμα με ένα μεγάλο λιποσταγονίδιο που καταλαμβάνει σχεδόν ολόκληρο το κύτταρο και μπορεί να φτάσει σε μέγεθος ως 150 μm , μικρό ενδοπλασματικό δίκτυο και περιφερικά τοποθετημένο τον αποπεπλατυσμένο πυρήνα του. Περιέχει λίγα μιτοχόνδρια [8],(εικόνα 2)

Το μπεζ λιποκύτταρο μορφολογικά έχει πολλαπλά λιποσταγονίδια , φέρει αρκετά μιτοχόνδρια και εκφράζει την αποσυζευκτική πρωτεΐνη UCP1. Εντοπίζεται κυρίως στον υποδόριο λευκό λιπώδη ιστό και ενεργοποιείται κατά την έκθεση στο κρύο μέσω των β 3- αδρενεργικών υποδοχέων [9]

2.2 Ιστολογία του Λευκού Λιπώδους ιστού

Ο λευκός λιπώδης ιστός αποτελείται από λευκά λιποκύτταρα μεταξύ των οποίων υπάρχει χαλαρός συνδετικός ιστός σε διαφραγμάτια που φέρει αγγεία και νεύρα και κολλαγόνο τύπου I και III [10]. Εκτός των λιποκυττάρων στο λιπώδη ιστό υπάρχουν και ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες καθώς και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος , δηλαδή μακροφάγα, Τ λεμφοκύτταρα, NK κύτταρα και μαστοκύτταρα [11]. Τα μακροφάγα αποτελούν το 15% των κυττάρων του ιστού . Τα προλιποκύτταρα που διαφοροποιούνται και δίνουν γένεση στα ώριμα λιποκύτταρα βρίσκονται περιαγγειακά και αποτελούν το 30 % των κυτταρικών στοιχείων του ιστού [12].(εικόνα 2)

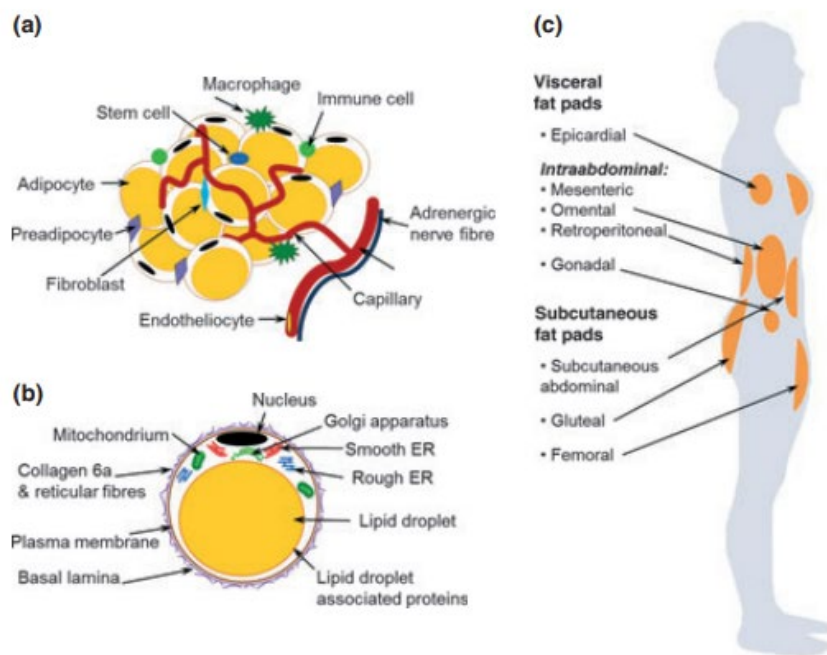
2.3 Κατανομή του Λευκού Λιπώδους ιστού

Ο λευκός λιπώδης ιστός εντοπίζεται σε πολλές ανατομικές περιοχές και φαίνεται πως κάθε μία από αυτές έχει διαφορετικό φυσιολογικό ρόλο. Οι 2 βασικότερες αποθήκες λίπους είναι ο υποδόριος λιπώδης ιστός και ο σπλαγχνικός. (εικόνα 2)

➤ Υποδόριος λιπώδης ιστός : πρόκειται για το λίπος που βρίσκεται κάτω από το δέρμα και περιλαμβάνει 2 πρότυπα κατανομής , τον γλουτομηριαίο λιπώδη ιστό που εντοπίζεται κυρίως στην περιοχή των γλουτών και των μηρών και τον κοιλιακό που εντοπίζεται στον κορμό και ιδίως στην κοιλιακή χώρα επιτολής των περιτονιών των μυών. Αποτελεί το 80% του συνόλου του λιπώδους ιστού.

➤ Σπλαγχνικός λιπώδης ιστός : είναι το λίπος που εντοπίζεται εντός του σπλαχνικού διαμερίσματος ταξινομείται ως επιπλοϊκό, μεσεντέριο και οπισθοπεριτοναϊκό , το οποίο περιλαμβάνει το περινεφρικό και το περιγonaδικό λίπος.

Ο σπλαγχνικός λιπώδης ιστός σε μικρότερες ποσότητες εντοπίζεται στο μεσοθωράκιο (ενδοθωρακικά και παρακαρδιακά) και γύρω από συγκεκριμένα όργανα όπως το επιγαστρικό λίπος, το επικαρδιακό λίπος και το περιαγγειακό λίπος.[13]



Εικόνα 2 : a) Ιστολογική δομή του λευκού λιπώδους ιστού. Λιποκύτταρα και προ-λιποκύτταρα συνυπάρχουν με στρωματικά στοιχεία, ινοβλάστες και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, b) δομή του λευκού λιποκυττάρου με ένα ευμεγέθες λιποσταγονίδιο που καταλαμβάνει ολόκληρο το κυτταρόπλασμα , c) κατανομή του λευκού λιπώδους ιστού στο σώμα [13]

Οι διαφορετικές λειτουργίες του υποδόριου και του σπλαγχνικού λιπώδους ιστού σχετίζονται με τη διαφορετική ικανότητα διαφοροποίησης των προλιποκυττάρων τους , που είναι αυξημένη στις υποδόριες αποθήκες και μειωμένη στο σπλαγχνικό λίπος . Αυτό σημαίνει πως

ο υποδόριος λιπώδης ιστός κυρίως επεκτείνεται με τη δημιουργία νέων ώριμων λιποκυττάρων μετά από διαφοροποίηση , ενώ ο σπλαγχνικός επεκτείνεται μέσω της υπερτροφίας των ήδη υπαρχόντων λιποκυττάρων .

Ο υποδόριος λιπώδης ιστός αποτελείται από λιποκύτταρα μικρότερου μεγέθους , είναι περισσότερο αγγειοβριθής συγκριτικά με το σπλαγχνικό και διατηρεί υψηλή ικανότητα αγγειογένεσης . Ακόμη είναι λιγότερο μεταβολικά ενεργός με χαμηλότερα επίπεδα λιπόλυσης σε σχέση με τον σπλαγχνικό ,ειδικά όταν κατανέμεται γλουτομηριαία, και δεσμεύει κυρίως ελεύθερα λιπαρά οξέα με τη μορφή των VLDL λιποπρωτεϊνών (Very Low Density Lipoproteins) . Η γλουτομηριαία κατανομή ακόμη σχετίζεται με υψηλότερη τιμή της HDL χοληστερόλης (High Density Lipoprotein) και της αδιπονεκτίνης και χαμηλότερη τιμή της LDL χοληστερόλης (Low Density Lipoprotein) καθώς και μειωμένη διήθηση από μακροφάγα. . Τα προαναφερθέντα καταδεικνύουν το γεγονός πως ο υποδόριος λιπώδης ιστός ασκεί προστατευτικό ρόλο στον οργανισμό από τη φλεγμονή και τη λιποτοξικότητα και έχει ευνοϊκή μεταβολική δράση αποτρέποντας την εκδήλωση αντίστασης στην ινσουλίνη .

Ο σπλαγχνικός λιπώδης ιστός αποτελείται από υπερτροφικά λιποκύτταρα και είναι διηθημένος από μακροφάγα . Παρουσιάζει αυξημένη βασική και κατεχολαμινεργική λιπόλυση με αποτέλεσμα την αυξημένη απελευθέρωση λιπαρών οξέων στην πυλαία κυκλοφορία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ακόμη από το σπλαγχνικό λιπώδη ιστό εκκρίνονται χαμηλότερα ποσά της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης . Η αύξηση του ποσοστού του σπλαγχνικού λίπους σχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο, το σακχαρώδη διαβήτη και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.[13]

2.4 Μεταβολική λειτουργία

Ως μεταβολικό όργανο ο λιπώδης ιστός αποθηκεύει τριγλυκερίδια και απελευθερώνει λιπαρά οξέα μέσω των διαδικασιών της λιπογένεσης και της λιπόλυσης, αντίστοιχα. Σε έναν υγιή

ενήλικο το βάρος των τριγλυκεριδίων του λιπώδους ιστού αντιπροσωπεύει περίπου τα 10-20 κιλά του βάρους του σώματος και αυτό ερμηνεύεται σε αποθηκευμένη ενέργεια της τάξεως των 90.000-180.000 kcal. Σε συνθήκες έλλειψης ενέργειας τα τριγλυκερίδια διασπώνται σε λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται από το λιπώδη ιστό προς τη συστηματική κυκλοφορία έτσι ώστε να χρησιμοποιηθούν από πολλούς ιστούς και όργανα για παραγωγή ενέργειας, όπως οι σκελετικοί μυς, η καρδιά, το ήπαρ και ο νεφρικός φλοιός. Ακόμη στο ήπαρ τα ελεύθερα λιπαρά οξέα υπό την επίδραση κατάλληλων ορμονικών ερεθισμάτων μετατρέπονται σε κετονοσώματα, τα οποία χρησιμοποιούνται από τον εγκέφαλο για παραγωγή ενέργειας σε ένδεια γλυκόζης. Μαζί με τα λιπαρά οξέα απελευθερώνονται από το λιπώδη ιστό και μόρια γλυκερόλης που χρησιμοποιούνται ως υποστρώματα γλυκονεογένεσης στο ήπαρ. Η αποθηκευμένη ενέργεια στο λιπώδη ιστό είναι αρκετή για την επιβίωση του οργανισμού 60-70 ημέρες σε κατάσταση λοιμού.[14]

Η λιπογένεση και η λιπόλυση είναι συνυφασμένες με τη λήψη τροφής και τη νηστεία. Συστηματικά, η σίτιση διεγείρει τη λιπογενετική οδό και την αποθήκευση των τριγλυκεριδίων στον λιπώδη ιστό, ενώ η νηστεία επάγει την ενεργοποίηση της λιπολυτικής οδού και προάγει τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων και την απελευθέρωση λιπαρών οξέων. Ακόμη η αερόβια άσκηση αυξημένης έντασης και διάρκειας κινητοποιεί τα λιπαρά οξέα από το λιπώδη ιστό για προσφορά ενέργειας.[15] Οι μεταβολικές ορμόνες και κυρίως η ινσουλίνη και οι κατεχολαμίνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των διεργασιών αυτών. Η ινσουλίνη επάγει ουσιαστικά τη λιπογενετική διαδικασία και τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων μέσω πολλαπλών δράσεων και συγκεκριμένα με αύξηση της αγγείωσης του λιπώδους ιστού μέσω της σύνθεσης του μονοξειδίου του αζώτου, την είσοδο της γλυκόζης στα λιποκύτταρα και τη σύνθεση της 3 φωσφορικής γλυκερόλης, την ενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης για τη διάσπαση των λιποπρωτεϊνών που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια της συστηματικής κυκλοφορίας και μέσω της μεταγραφικής και μεταφραστικής αύξησης των

λιπογενετικών ενζύμων. Παράλληλα αναστέλλει τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό.[16] Αντιθέτως οι κατεχολαμίνες ενεργοποιούν τη λιπολυτική διαδικασία κυρίως μέσω ενεργοποίησης των λιπασών και μέσω αναστολής σε μετα-μεταφραστικό επίπεδο των λιπογενετικών ενζύμων.[17]

Η σύνθεση των τριγλυκεριδίων απαιτεί τη σύνδεση 3 μορίων ενεργοποιημένων λιπαρών οξέων, δηλαδή συζευγμένων με το ακέτυλο συνένζυμο Α με ένα μόριο 3- φωσφορικής γλυκερόλης. Τα ένζυμα που καταλύουν την αντίδραση αυτή εντοπίζονται στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου και ονομάζονται ακυλομεταφοράσες των τριαγλυκερολών. Βασικά ενδιάμεσα προϊόντα είναι το φωσφατιδικό οξύ και η διακυλογλυκερόλη που αποτελούν ακόμη πρόδρομα μόρια για τη σύνθεση των φωσφολιπιδίων. Μετά τη σύνθεσή τους τα τριγλυκερίδια μαζί με φωσφολιπίδια και πρωτεΐνες από το ενδοπλασματικό δίκτυο δημιουργούν το λιποσταγονίδιο που αποτελεί το κυρίαρχο κυτταροπλασματικό στοιχείο του λιποκυττάρου.[18]

Το μόριο της γλυκερόλης στα λιποκύτταρα προέρχεται από τη γλυκολυτική πορεία από την διυδροξυακετόνη, γεγονός που καταδεικνύει την αναγκαιότητα παρουσίας γλυκόζης και ινσουλίνης για τη δημιουργία τριγλυκεριδίων. Τα λιπαρά οξέα που αποτελούν το άλλο υπόστρωμα προέρχονται από δύο πηγές. Η πρώτη πηγή είναι τα τριγλυκερίδια της συστηματικής κυκλοφορίας, δηλαδή τα καταναλωθέντα με τη διατροφή λιπίδια με τη μορφή χυλομικρών και τα λιπίδια που συντίθενται ενδογενώς στο ήπαρ και συνθέτουν τις λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας(VLDL). Η δεύτερη πηγή είναι μέσω της ενδογενούς λιπογένεσης που λαμβάνει χώρα στα λιποκύτταρα και είναι ουσιαστικά η μετατροπή υδατανθράκων και συγκεκριμένα της γλυκόζης σε λιπαρά οξέα μετά τη μετατροπή της κατά τη γλυκολυτική πορεία σε ακέτυλο- συνένζυμο Α. [19]

Η ενδογενής λιπογένεση στο λιπώδη ιστό φαίνεται πως διατηρείται σε χαμηλά επίπεδα συγκρινόμενη με τη λιπογένεση στο ήπαρ και το φαιό λιπώδη ιστό, ωστόσο σε πειραματόζωα

καταδείχθηκε πως μετά από την κατανάλωση γεύματος πλούσιου σε υδατάνθρακες η διαδικασία αυτή αυξάνεται [14]. Αυτό συμβαίνει λόγω της αυξημένης παροχής γλυκόζης και ινσουλίνης στο λιπώδη ιστό που ρυθμίζουν θετικά τα λιπογενετικά ένζυμα . Η ινσουλίνη αυξάνει την έκφραση του παράγοντα SREBP1c (Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c)που ελέγχει την έκφραση γονιδίων για τη σύνθεση χοληστερόλης, φωσφολιπιδίων, λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων [20]. Η γλυκόζη φαίνεται πως αυξάνει την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα ChREBP (Carbohydrate-Responsive Element-Binding Protein) ο οποίος προωθεί τη σύνθεση των λιπογενετικών ενζύμων [21]. Ένζυμο κλειδί στη διαδικασία της ενδογενούς λιπογένεσης είναι η καρβοξυλάση του ακέτυλο- συνενζύμου Α (ACC- acetylCoA carboxylase) που ουσιαστικά καρβοξυλιώνει το ακέτυλο συνένζυμο Α προς το σχηματισμό του μαλόνυλο- συνενζύμου Α που αποτελεί το υπόστρωμα της συνθάσης των λιπαρών οξέων (FAS- fatty acid synthase) για την περαιτέρω σύνθεση αυτών.[22]

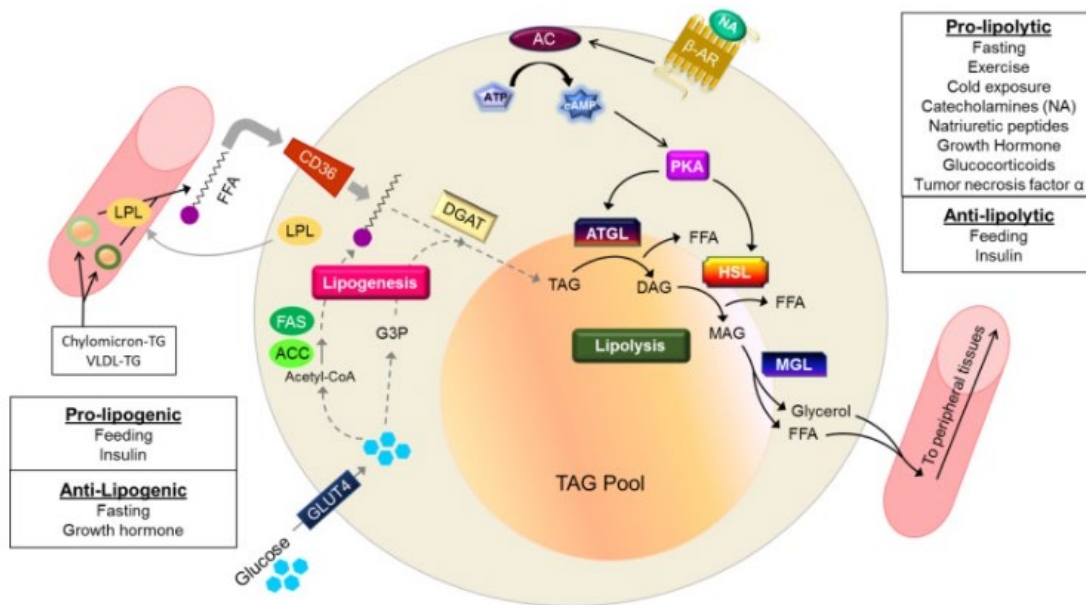
Η κυριότερη πηγή λιπαρών οξέων στο λιπώδη ιστό για τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων και την αποθήκευση ενέργειας είναι τα κυκλοφορούντα τριγλυκερίδια που βρίσκονται με τη μορφή των χυλομικρών και των VLDL τα οποία δε μπορούν να εισέλθουν στα ενδοθηλιακά κύτταρα του λιπώδους ιστού και στα λιποκύτταρα λόγω του μεγάλου μεγέθους τους. Προκειμένου αυτό να γίνει εφικτό διασπώνται με τη δράση ενός ενζύμου που ονομάζεται λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL- lipoprotein lipase) σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και μονοακυλογλυκερόλη . Η λιποπρωτεϊνική λιπάση συντίθεται στα λιποκύτταρα και μεταφέρεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων όπου και αλληλεπιδρά με τις λιποπρωτεΐνες για να επιτευχθεί η υδρόλυση των τριγλυκεριδίων τους.[19]

Στη γευματική κατάσταση η λιποπρωτεϊνική λιπάση ρυθμίζεται κυρίως σε επίπεδο μεταγραφής από τους παράγοντες SREBP1c που ενεργοποιείται από την ινσουλίνη και PPAR gamma (Peroxisome proliferator- activated receptor gamma) , που αυξάνουν την έκφρασή της. Ακόμη η δραστηριότητά της ρυθμίζεται θετικά από τη δράση της ινσουλίνης σε μετα-

μεταφραστικό επίπεδο [39]. Στην κατάσταση νηστείας αυξάνεται η μεταγραφή του γονιδίου του παράγοντα ANGPTL4 (Angiopoietin-like 4) στα λιποκύτταρα, ο οποίος καταστέλλει την LPL μέσω αδρανοποίησης της επηρεάζοντας την τελική διαμόρφωσή της ή/και μέσω ενδοκυττάριας αποικοδόμησής της [23].

Σε αντίθεση με τη λιπογένεση η λιπόλυση είναι η διάσπαση των τριγλυκεριδίων σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και μόρια γλυκερόλης, έτσι ώστε τα μιν να χρησιμοποιηθούν ως υποστρώματα ενέργειας ή για σύνθεση κετονοσωμάτων και τα δε για να χρησιμοποιηθούν για την ηπατική γλυκονεογένεση. Ακόμη η λιπόλυση ουσιαστικά επάγει τη θερμογένεση και την κατανάλωση ενέργειας [24]. Σε κατάσταση νηστείας τα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης αναστέλλουν την λιπογένεση και η αύξηση των αντι-ινσουλινικών ορμονών και κυρίως των κατεχολαμινών ενεργοποιεί τη λιπολυτική οδό μετά από ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A. Η λιπόλυση περιλαμβάνει τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων, των διγλυκεριδίων και των μονογλυκεριδίων σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη και διαμεσολαβείται από τις λιπάσες. Η λιπάση των τριγλυκεριδίων (AGTL- Adipose triglyceride lipase) και η ορμονοευαίσθητη λιπάση (HSL- Hormone-sensitive lipase) ασκούν πρωταρχικό ρόλο στη διάσπαση των τριγλυκεριδίων σε διγλυκερίδια και των διγλυκεριδίων σε μονογλυκερίδια. Η AGTL είναι υπεύθυνη για τη βασική λιπόλυση. Η φωσφορυλίωση των περιλιπινών, δηλαδή πρωτεϊνών που εντοπίζονται στη μεμβράνη του λιποσταγονιδίου από την PKA μετατοπίζει την ορμονοευαίσθητη λιπάση στο εσωτερικό του για λιπόλυση. Η λιπάση της μονοακυογλυκερόλης (MGL- Monoacyloglycerol lipase) τελικά διασπά τα προκύπτοντα μονογλυκερίδια. [25,26]

Άλλα βιοδραστικά μόρια που ρυθμίζουν θετικά τη λιπολυτική διαδικασία εκτός από τις κατεχολαμίνες είναι τα νατριουρητικά πεπτίδια, η αυξητική ορμόνη, τα γλυκοκορτικοστεροειδή και ο TNF α παράγοντας (Tumor necrosis factor alpha).[27]



Εικόνα 3: Μεταβολικές λειτουργίες του λιπώδους ιστού . Λιπογένεση και Λιπόλυση – Ορμονική ρύθμιση [28]

2.5 Ενδοκρινική λειτουργία

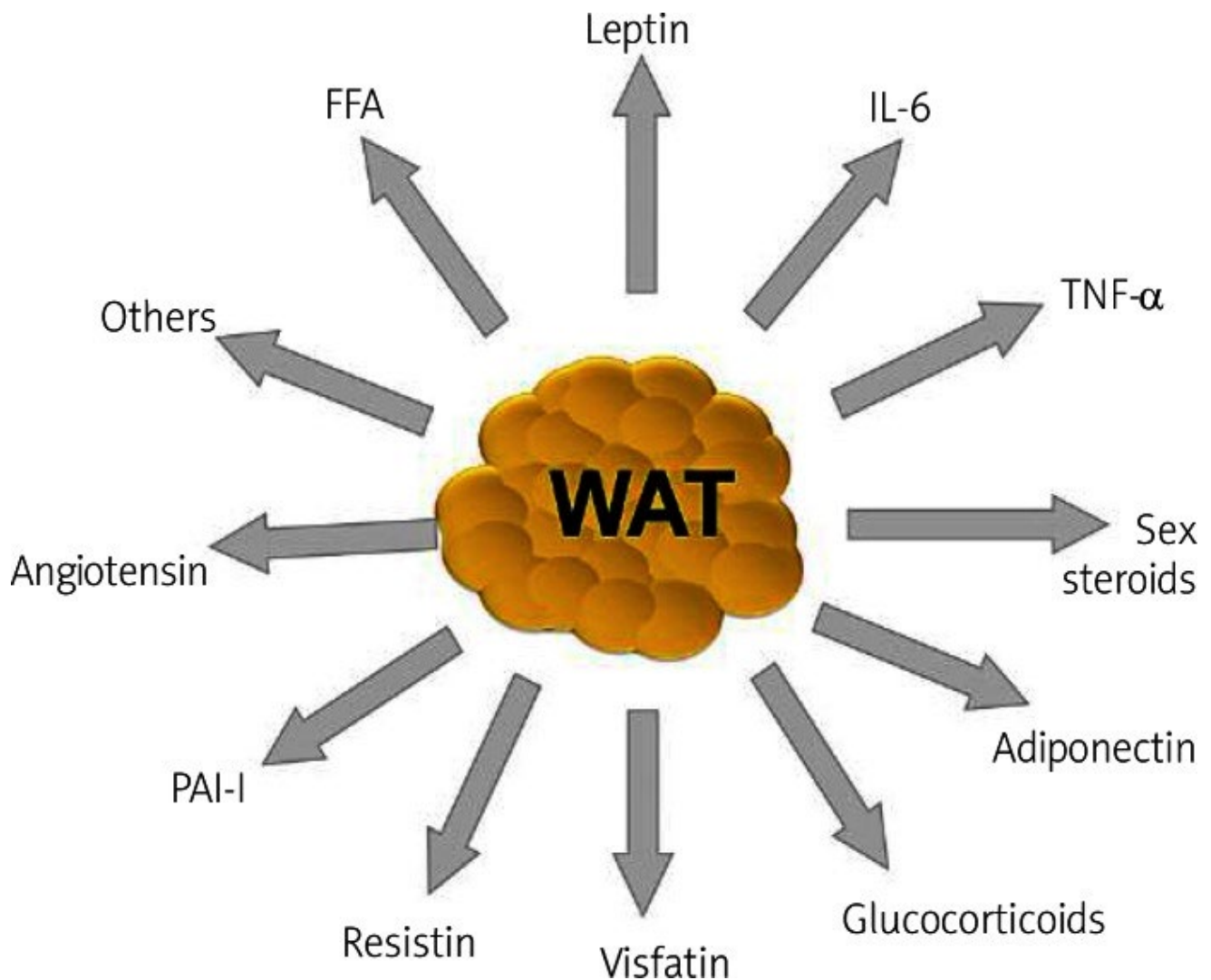
Ο λιπώδης ιστός αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο ενδοκρινή αδένά του σώματος και έχει μεγάλη εκκριτική ικανότητα πολλών μορίων που ασκούν κυρίως παρακρινή δράση αλλά και ενδοκρινικών ορμονών.

Φυσιολογικά λόγω της ενδοκρινικής του ικανότητας συμμετέχει σε πολλές λειτουργίες του οργανισμού που δεν έχουν να κάνουν μόνο με το μεταβολισμό. Συγκεκριμένα οι λειτουργίες του λιπώδους ιστού είναι οι εξής [29]

- Ο μεταβολισμός της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων
- Η ρύθμιση της όρεξης και του κορεσμού
- Η ομοιοστασία του βάρους του σώματος
- Η αναπαραγωγή
- Η πήξη και η ινωδόλυση

- Η ρύθμιση του αγγειακού τόνου και της αγγειογένεσης
- Η αλληλεπίδραση με το ανοσοποιητικό σύστημα

Τα εκκριτικά μόρια του λιπώδους ιστού εκκρίνονται είτε από τα λιποκύτταρα είτε από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και περιλαμβάνουν τις λιποκίνες λεπτίνη και αδιπονεκτίνη, την αδιψίνη, τη ρεζιστίνη, τη βισφατίνη, την αγγειοτενσίνη, ένζυμα μεταβολισμού των στεροειδών ορμονών, τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, τον ιστικό παράγοντα, ένζυμα μεταβολισμού των λιπιδίων καθώς και φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως ο παράγοντας TNF- α και η ιντερλευκίνη 6 καθώς και τη χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων. (εικόνα 6)



Εικόνα 4: Ενδοκρινής δράση του λιπώδους ιστού. [29]

Λεπτίνη

Η λεπτίνη είναι μία λιποκίνη που παράγεται κυρίως από το λιπώδη ιστό και μάλιστα κατά τρόπο ανάλογο της λιπώδους μάζας. Κωδικοποιείται από το γονίδιο της παχυσαρκίας , στην αγγλική ορολογία obesity gene – ob gene , το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7. Αποτελείται από 167 αμινοξέα και η τελική δομή της είναι όμοια με τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-6 . [30]

Τα επίπεδα της λεπτίνης σχετίζονται με την ποσότητα της λιπώδους μάζας και φαίνεται πως παράγεται κυρίως από το υποδόριο λίπος συγκριτικά με το σπλαγχνικό . Η έκκρισή της εκτός από τη μάζα του λιπώδους ιστού επηρεάζεται και από τη διατροφική κατάσταση και συγκεκριμένα αυξάνεται όταν καταναλώνονται υψηλές ποσότητες τροφής ενώ σε καταστάσεις νηστείας και λοιμού ελαττώνεται σημαντικά.[31,32]

Η λεπτίνη ρυθμίζει πολλαπλές λειτουργίες του οργανισμού όπως η λήψη τροφής , το βάρος του σώματος και η αναπαραγωγική λειτουργία και διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρύου, στις προφλεγμονώδεις ανοσιακές απαντήσεις , στην αγγειογένεση και τη λιπόλυση .

Ο υποδοχέας της λεπτίνης (LEP -R) εκφράζεται σε πολλούς ιστούς και συγκεκριμένα σε περιοχές του εγκεφάλου, στον υποθάλαμο, στο ήπαρ , στο πάγκρεας, στο λιπώδη ιστό , στα καρδιακά κύτταρα καθώς και σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.[33] Ο υποδοχέας μετά την πρόσδεση της λεπτίνης ενεργοποιεί κυρίως το μονοπάτι σηματοδότησης JAK-STAT (Janus kinase- signal transducer and activator of transcription), αλλά και άλλα μονοπάτια όπως το IRS-PI3K (insulin receptor substrate -phosphatidylinositol 3-kinase), τη MAPK (mitogen-activated protein kinase) και την AMPK (5' adenosine monophosphate-activated protein kinase) [34]

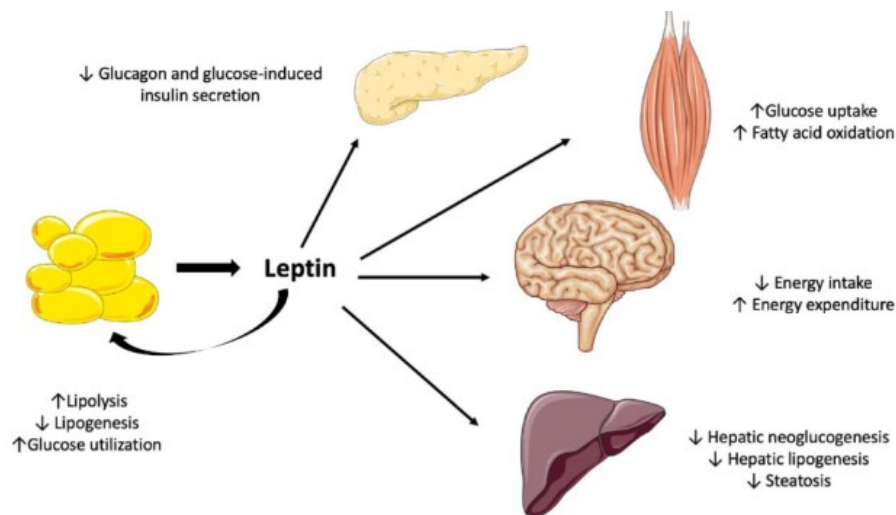
Η λεπτίνη έχει ανορεξιογόνο δράση. Στον υποθάλαμο δρα κυρίως στον τοξοειδή πυρήνα , όπου ασκεί ανασταλτική δράση στα κύτταρα που παράγουν ορεξιογόνα μόρια , δηλαδή το νευροπεπτίδιο Υ (NPY- neuropeptide Y) και την AGRP (agouti related protein) και διεγερτική δράση στα κύτταρα που παράγουν ανορεξιογόνα μόρια ,όπως η α-MSH (α- melanocortin stimulating hormone) μετά από επεξεργασία της προ-οπιομελανοκορτίνης (POMC- pro-opiomelanocortin) και το CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript). Περαιτέρω δράσεις των παραγόμενων μορίων συμβαίνουν κυρίως στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου που είναι κέντρο κορεσμού και σχετίζεται με ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η λεπτίνη δρα με ανασταλτικά σήματα στον πλάγιο υποθάλαμο, που είναι κέντρο όρεξης και αλληλεπιδρά με το μεσεγκέφαλο και έτσι η ανορεξιογόνος δράση της συνδέεται με το μεσομεταιχμιακό σύστημα ντοπαμίνης και την ηδονική πείνα.[35]

Η λεπτίνη είτε με άμεσους είτε με έμμεσους μηχανισμούς αλληλεπιδρά με νευροενδοκρινικούς άξονες που κυρίως έχουν να κάνουν με τη θυρεοειδική λειτουργία και τις γονάδες. Καταστάσεις υπολεπτιναιμίας σχετίζονται με μειωμένη παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών και ορμονών του φύλου κυρίως μέσω διαταραχή έκκρισης της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) [35] .

Οι μεταβολικές δράσεις της λεπτίνης διέπονται τόσο από τι δράσεις της στο κεντρικό νευρικό σύστημα και συγκεκριμένα με την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αλλά και από άμεσες δράσεις της στους περιφερικούς υποδοχείς της.

Αρχικά η λεπτίνη δρα στα νησίδια του παγκρέατος μειώνοντας την έκκριση γλυκαγόνης από τα α- κύτταρα και την έκκριση ινσουλίνης από τα β- κύτταρα, τόσο τη βασική όσο και τη γλυκοζοεξαρτώμενη. Στα μυϊκά κύτταρα αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης και τη β οξείδωση των λιπαρών οξέων μέσω ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της AMPK κινάσης. Στο ήπαρ η λεπτίνη δρα καταστέλλοντας την ηπατική γλυκονεογένεση και

μειώνει την ηπατική λιπογένεση και την ηπατική στεάτωση αναστέλλοντας λιπογενετικά ένζυμα μέσω του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και προωθώντας τη λιπόλυση μέσω αύξησης της έκφρασης του PGC1α(Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha). Στο λιπώδη ιστό αναστέλλει τη de novo λιπογένεση και προωθεί τη λιπόλυση. [35] (εικόνα 5)



Εικόνα 5: Μεταβολικές δράσεις της λεπτίνης στον εγκέφαλο, στο ήπαρ, τους μυς, το πάγκρεας και το λιπώδη ιστό [35]

Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη που αποτελεί μέλος της οικογένειας του συμπληρώματος 1α, είναι μια αδιποκίνη 244 αμινοξέων με μοριακό βάρος 28-kDa . Το γονίδιο της εδράζεται στο χρωμόσωμα 3. Παράγεται κυρίως από τα λιποκύτταρα και ασκεί πολλαπλά ευεργετικά αποτελέσματα συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της ευαισθησίας στη δράση της ινσουλίνης, καρδιαγγειακή προστασία και αντιφλεγμονώδη δράση. Τα επίπεδα κυκλοφορίας της αδιπονεκτίνης είναι ~10–30 μg/mL και είναι αξιοσημείωτα υψηλότερα σε σύγκριση με άλλες ορμόνες όπως η ινσουλίνη και η λεπτίνη [36].

Οι υποδοχείς της αδιπονεκτίνης είναι δύο και συγκεκριμένα οι ADIPOR1 και οι ADIPOR2 και εντοπίζονται στους σκελετικούς μυς με υπεροχή των 1 και στο ήπαρ με υπεροχή των 2 , αλλά φαίνεται πως εκφράζονται και σε άλλους ιστούς όπως στο μυοκάρδιο, στα μακροφάγα , στον εγκέφαλο, στα ενδοθηλιακά κύτταρα , στα λεμφοκύτταρα και το λιπώδη ιστό καθώς και στα β παγκρεατικά κύτταρα των νησιδίων [37]

Η ενεργοποίηση των υποδοχέων της αδιπονεκτίνης έχει ως αποτέλεσμα την σύνδεση σε αυτόν μίας προσαρμοστικής πρωτεΐνης APPL1 (Adaptor Protein, Phosphotyrosine Interacting With PH Domain And Leucine Zipper 1) η οποία διεγείρει την εσωτερική του υποδοχέα δραστηριότητα κεραμιδάσης. Αυτό ενεργοποιεί πολλαπλά μόρια σηματοδότησης. Αρχικά ενεργοποιούνται τα υποστρώματα του υποδοχέα της ινσουλίνης με αποτέλεσμα τελικά να ενισχύεται η σηματοδότηση μέσω του μονοπατιού PI3K-AKT (AKT or protein kinase B). Αυτό φαίνεται ότι συμβαίνει στη γευματική κατάσταση όπου υπάρχει πληθώρα μακροθρεπτικών συστατικών και έτσι ενισχύονται οι αναβολικές δράσεις της ινσουλίνης. Μέσω του APPL1 ενεργοποιείται ακόμη η AMPK κινάση και αυτό φαίνεται πως αποτελεί το σημαντικότερο βήμα για τις περαιτέρω δράσεις της ορμόνης . Η AMPK ενεργοποιεί την πρόσληψη γλυκόζης στους ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς μέσω αύξησης των GLUT 4 (Glucose transporter type 4) υποδοχέων και τα καταβολικά μονοπάτια , δηλαδή τη β- οξειδωση των λιπαρών οξέων και τη γλυκόλυση καθώς και τη μιτοχονδριακή σύνθεση, ενώ αναστέλλει τη γλυκονεογένεση και τη σύνθεση των λιπαρών οξέων , της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων. Επιπλέον η ενεργοποίηση της AMPK επάγει τη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου μέσω της συνθετάσης του NO (nitric oxide) και αναστέλλει τη διαμεσολαβούμενη απόπτωση από τις IKK/NFκB/PTEN (IkappaB kinase, Nuclear factor-κB, Phosphatase and tensin homolog) . Άλλο ένα σημαντικό μόριο που ενεργοποιείται από τη σηματοδότηση της αδιπονεκτίνης είναι ο παράγοντας PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha) , ένας μεταγραφικός παράγοντας που ρυθμίζει θετικά την ακετυλο συνένζυμο Α οξειδάση και τις

αποσυζευκτικές πρωτεΐνες οδηγώντας στην οξειδωση των λιπαρών οξέων και στην κατανάλωση ενέργειας [38,39]. (εικόνα 6)

Στους σκελετικούς μυς η αδιπονεκτίνη κατά μη ινσουλινοεξαρτώμενο τρόπο αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης και τη γλυκολυτική οδό καθώς και τη β – οξειδωση των λιπαρών οξέων και μειώνει τη συγκέντρωση των κηραμιδίων στο εσωτερικό των κυττάρων. Ευοδώνει με αυτούς τους τρόπους την αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

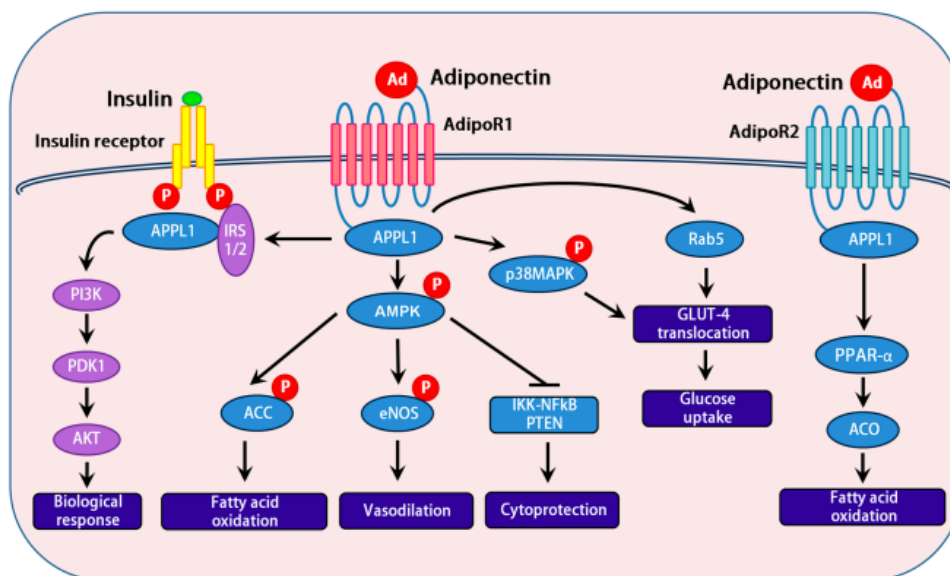
Στα ηπατικά κύτταρα η αδιπονεκτίνη αναστέλλει τη γλυκονεογένεση και τη βιοσύνθεση των λιπιδίων και επάγει τη β – οξειδωση των λιπαρών οξέων . Τα επίπεδά της σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με το ποσοστό της λιπώδους διήθησης του ήπατος. Ακόμη μέσω της μείωσης των κηραμιδίων συμβάλλει στην αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και μέσω της βελτίωσης της μιτοχονδριακής λειτουργίας εμποδίζει τη δημιουργία των ελεύθερων ριζών οξυγόνου και προστατεύει από τη στεατοηπατίτιδα και την ίνωση.

Στα λιποκύτταρα η αδιπονεκτίνη δρα κυρίως με αυτοκρινή και παρακρινή τρόπο και φαίνεται πως αναστέλλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως ο TNF α .[39]

Ακόμη φαίνεται πως η αδιπονεκτίνη έχει προστατευτικό ρόλο στη μάζα των β παγκρεατικών κυττάρων των νησιδίων αφού ασκεί αντιφλεγμονώδεις δράσεις που προστατεύουν τα κύτταρα αυτά από την απόπτωση και από τη διαταραχή της έκκρισης ινσουλίνης και αυτό αποδείχθηκε κυρίως σε *in vitro* μελέτες . *In vivo* η αδιπονεκτίνη συμβάλλει στην αναγέννηση των β κυττάρων μέσω της έκφρασης του παράγοντα HNF4A (Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha) που αποτελεί μεταγραφικό παράγοντα αυτών.[40,41]

Η αδιπονεκτίνη ασκεί αντιφλεγμονώδεις δράσεις στα μακροφάγα , στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα καρδιομυοκύτταρα και στους ινοβλάστες , μειώνοντας τη αθηρογένεση και βελτιώνοντας την ενδοθηλιακή λειτουργία . Αρχικά αναστέλλει τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και την έκφραση του TNF α και της MMP2 (matrix metalloproteinase-2) από τα μακροφάγα και επάγει

φαινοτυπική αλλαγή αυτών από τον M1 πληθυσμό στον M2 . Τα M2 μακροφάγα εκκρίνουν IL10 και έχουν αντιφλεγμονώδη δράση . Στα ενδοθηλιακά κύτταρα επάγει τη σύνθεση μονοξειδίου του αζώτου και μειώνει την έκφραση μορίων προσκόλλησης όπως VICAM1 (vascular cell adhesion molecule 1), ICAM 1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) και την έκφραση της IL6. Ακόμη αναστέλλει τη πάχυνση του μέσου χιτώνα των αρτηριών μέσω αναστολής του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων του αγγείου. Στα μυοκαρδιακά κύτταρα αναστέλλει την έκφραση του TNFα παράγοντα και φαίνεται πως ασκεί προστατευτικό ρόλο στην υπετροφία του μυοκαρδίου μέσω της ενεργοποίησης της T-cadherin.[42]



Εικόνα 6: Μοριακοί μηχανισμοί δράσεις της αδιπονεκτίνης στο μεταβολισμό και τη φλεγμονή [39]

3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΣΤΙΣ ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ

Ως αντίσταση στην ινσουλίνη ορίζεται η αδυναμία της ινσουλίνης να επιτελέσει επαρκώς τις βιολογικές της λειτουργίες και αυτό αφορά τόσο τις μεταβολικές της δράσεις όσο και τις δράσεις της στα αγγεία. Το πάγκρεας και συγκεκριμένα τα β κύτταρα , όταν ο πληθυσμός τους είναι ακέραιος λειτουργούν ως αντιρροπιστικός μηχανισμός στην κατάσταση αυτή , αυξάνοντας την έκκριση της ινσουλίνης προκειμένου να επιτευχθούν οι λειτουργίες της και έτσι προκαλείται υπερινσουλιναιμία. [43]

Οι λιποδυστροφίες ανήκουν στην ομάδα των συνδρόμων που σχετίζονται με σοβαρή μορφή της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Η σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να οριστεί ως μια σημαντικά μειωμένη απόκριση στις βιολογικές επιδράσεις της ινσουλίνης και χαρακτηρίζεται από σημαντική υπερινσουλιναιμία και πτωχή γλυκαιμική απόκριση στην ενδογενή αλλά και την εξωγενή ινσουλίνη. Μπορεί να παρουσιαστεί με διαταραχή της ομοιοστασίας της γλυκόζης , που απαιτεί μεγάλες ποσότητες εξωγενούς ινσουλίνης για τη διατήρηση της ευγλυκαιμίας. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να εμφανίσουν επεισόδια υπογλυκαιμίας, τα οποία μπορεί να προηγούνται της υπεργλυκαιμίας. Ο επιπολασμός των σοβαρών συνδρόμων αντίστασης στην ινσουλίνη δεν είναι καλά τεκμηριωμένος, αλλά μπορεί να αντανakλά το 0,1%-0,5% των ασθενών που παρακολουθούνται στα νοσοκομειακά διαβητολογικά κέντρα [44].

Ο λιπώδης ιστός δρα φυσιολογικά ως ένας ρυθμιστικός ιστός αποθήκευσης της περίσσειας της ενέργειας μέσω της λιπογένεσης και της σύνθεσης των τριγλυκεριδίων , ασκώντας προστατευτικό ρόλο στους άλλους ιστούς από τη λιποτοξικότητα, δηλαδή τη συσσώρευση λιπαρών οξέων.

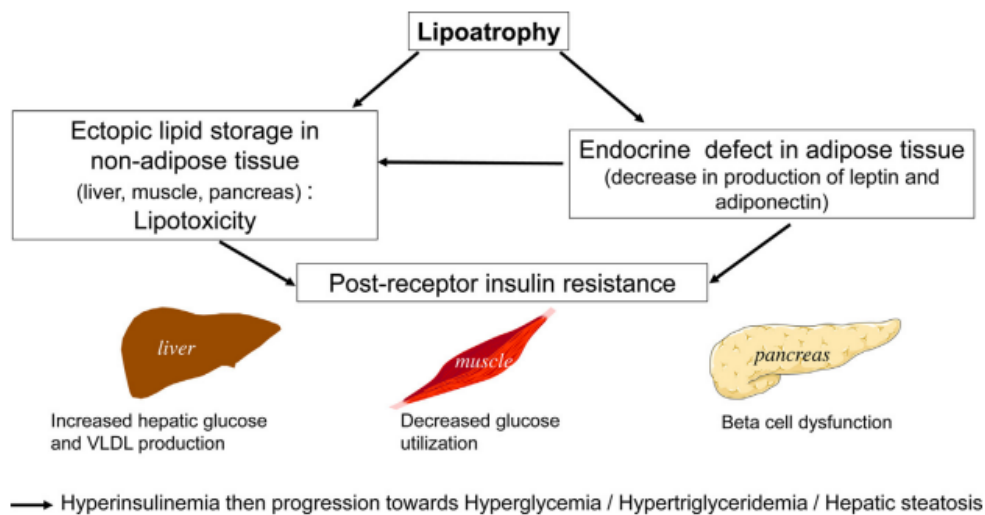
Στα λιποδυστροφικά σύνδρομα η λιποατροφία είναι ο βασικός αιτιολογικός παράγοντας πρόκλησης των μεταβολικών επιπλοκών τους. Συγκεκριμένα η πολύ περιορισμένη επεκτασιμότητα του λιπώδους ιστού, λόγω της σημαντικής μείωσης της ικανότητας του να αποθηκεύει λιπίδια, εκθέτει τα μη λιπώδη όργανα στη λιποτοξικότητα ακόμη και σε μία ισορροπημένη διατροφή. Προκύπτει λοιπόν αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης σε επίπεδο μυών , μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, δυσλειτουργία των β παγκρεατικών κυττάρων καθώς και ενδοθηλιακή και μυοκαρδιακή δυσλειτουργία.

Η λιποτοξικότητα με την αύξηση των λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία του αίματος διαταράσσει τη φωσφορυλίωση της γλυκόζης και την οξειδωσή της καθώς και την ικανότητα σύνθεσης του γλυκογόνου. Ήδη από το 1963 ο Randle και οι συνεργάτες του κατέδειξαν πως τα μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα δρουν ανασταλτικά στη γλυκολυτική πορεία. Η αυξημένη οξειδωσή τους από τα μυϊκά κύτταρα προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης του ακέτυλο συνενζύμου Α και του κιτρικού , τα οποία καταστέλλουν δύο γλυκολυτικά ένζυμα και συγκεκριμένα τη φωσφοφρουκτοκινάση και την πυροσταφυλική αφυδρογονάση. Αποτέλεσμα αυτού είναι η αύξηση της ενδοκυττάριας γλυκόζης και της 6- φωσφορικής γλυκόζης και η μείωση της ινσουλινοεξαρτώμενης πρόσληψης γλυκόζης.[45]

Ακόμη η λιποτοξικότητα προκαλεί αυξημένη έκτοπη εναπόθεση του λίπους ενδομυϊκά και ενδοηπατικά με αποτέλεσμα την αντίσταση στην ινσουλίνη σε περιφερικό και κεντρικό επίπεδο αντίστοιχα. Οι ενδοκυττάριοι ενδιάμεσοι μεταβολίτες των τριγλυκεριδίων και των λιπαρών οξέων και συγκεκριμένα τα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου (LCFA- long chain fatty acids) , η διακυλογλυκερόλη , τα κηραμίδια και οι ακυλοκαρνιτίνες, που αυξάνονται στα μυϊκά κύτταρα και το ήπαρ σε καταστάσεις λιποτοξικότητας διαταράσσουν τη σηματοδότηση της ινσουλίνης και το μεταβολισμό της γλυκόζης. [46]

Σε κατάσταση λιποτοξικότητας η μάζα των β – παγκρεατικών κυττάρων ελαττώνεται και εμφανίζεται διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης. Ακόμη η λιποτοξικότητα έχει δυσχερείς επιπτώσεις στην ενδοθηλιακή και τη μυοκαρδιακή λειτουργία. Η υπεροξείδωση των λιπιδίων καθώς και η προβληματική β οξείδωση τους έχει ως αποτέλεσμα την πυροδότηση του στρες του ενδοπλασματικού δικτύου και το σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου που οδηγούν στην ενεργοποίηση προφλεγμονωδών σημάτων, στη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και στην απόπτωση.[46]

Επιπλέον η λιποατροφία συνεπάγεται διαταραχή στην έκκριση των λιποκινών και συγκεκριμένα μείωση της έκκρισης της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης. Η υπολεπτιναιμία οδηγεί σε διαταραχή στον υποθαλαμικό έλεγχο του κορεσμού και προκαλείται τελικά υπερφαγία με αποτέλεσμα να αυξάνονται σημαντικά οι καταναλισκόμενες θερμίδες και ακόμη φαίνεται πως τροφοδοτεί και ενισχύει τη λιποτοξικότητα και την έκτοπη εναπόθεση λίπους Τα μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης συμβάλλουν στην αντίσταση στην ινσουλίνη και τη συστηματική φλεγμονή και σχετίζονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.[47] (εικόνα 7)



Εικόνα 7: Παθοφυσιολογία των λιποδυστροφικών συνδρόμων μέσω της λιποατροφίας. Η λιποτοξικότητα και μείωση της έκκρισης των αδιποκινών λεπτίνης και αδιπονεκτίνης λόγω της απώλειας του λιπώδους ιστού σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη μετά τον υποδοχέα της [124].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Οι λιποδυστροφίες είναι νοσήματα του λιπώδους ιστού και χαρακτηρίζονται από τη λιποατροφία . Σχετίζονται με πολύ σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη και κατ' επέκταση με πολλές μεταβολικές επιπλοκές, όπως η υπερτριγλυκεριδαιμία, η ηπατική στεάτωση, ο σακχαρώδης διαβήτης , η νεφρική και η καρδιαγγειακή νόσος. Είναι σπάνιες κλινικές οντότητες και αρκετά ετερογενείς ως προς τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά τους. Λόγω αυτού δεν τίθεται εύκολα η υποψία τους από τους κλινικούς ιατρούς και καθυστερεί αρκετά η διάγνωσή τους οδηγώντας σε πρόωμη θνητότητα των ασθενών.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με τις λιποδυστροφίες , την ταξινόμησή τους , την αιτιολογία τους και τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά τους καθώς και τη διαγνωστική προσπέλαση και θεραπεία αυτών.

2. ΜΕΘΟΔΟΙ

Για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας ανασκόπησης χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων PubMed, Google Scholar και CrossRef και έγινε αναζήτηση των εξής λέξεων-κλειδιών: «Lipodystrophy», «Lipodystrophy etiology», «Lipodystrophy – molecular basis», «Lipodystrophy and metabolic complications», «Lipodystrophic diabetes and insulin resistance», « Lipodystrophy diagnostic approach» και «Lipodystrophy treatment». Χρησιμοποιήθηκαν φίλτρα αναζήτησης ώστε να περιληφθούν άρθρα από κλινικές μελέτες, και κυρίως μελέτες κοορτής και παρεμβατικές μελέτες καθώς και βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις (reviews) των τελευταίων ετών. Μετά από αξιολόγηση των περιλήψεων των άρθρων (abstracts), έγινε επιλογή εκείνων που αναφέρονταν στην περιγραφή των συνδρόμων, στην ανάλυση των γενετικών μοριακών μεταλλάξεων, στον διαγνωστικό αλγόριθμο καθώς και εκείνων που μελέτησαν αναδρομικά ασθενείς ως προς τις μεταβολικές επιπλοκές και των κλινικών μελετών παρέμβασης με διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές.

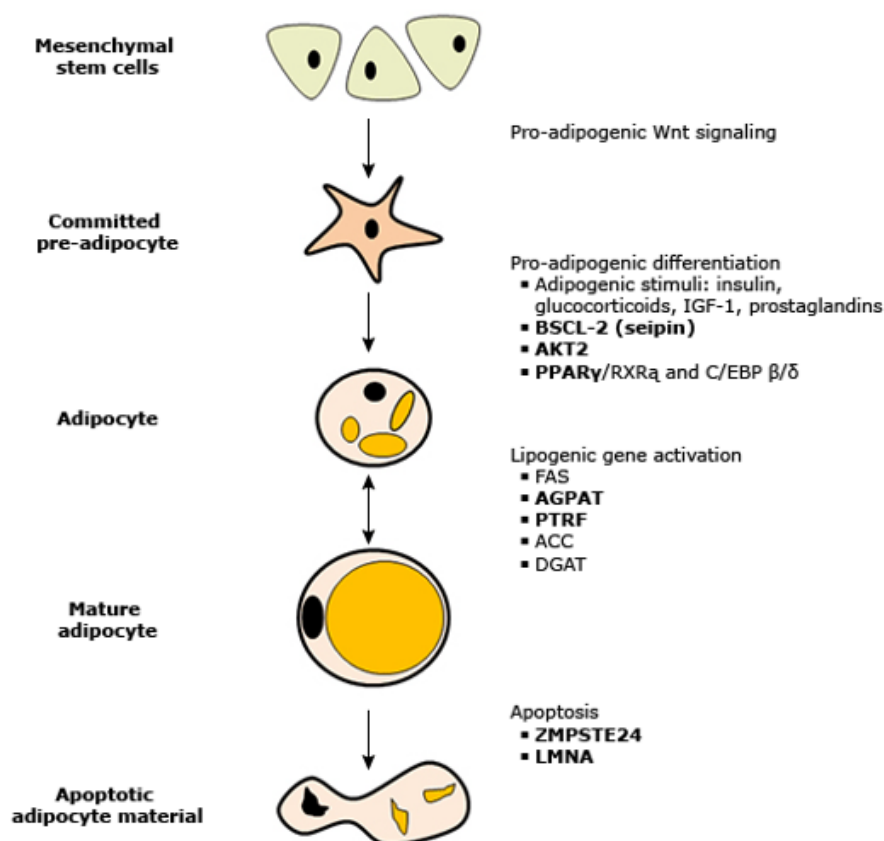
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΩΝ

Οι λιποδυστροφίες ταξινομούνται ανάλογα με την αιτιολογία τους, δηλαδή αν πρόκειται για γενετικές ή επίκτητες διαταραχές και με βάση τον κλινικό τους φαινότυπο, δηλαδή αν πρόκειται για γενικευμένη ή μερική απώλεια του λιπώδους ιστού. Έτσι διακρίνονται 4 βασικές κατηγορίες : η οικογενής γενικευμένη λιποδυστροφία, η οικογενής μερική λιποδυστροφία, η επίκτητη γενικευμένη λιποδυστροφία και η επίκτητη μερική λιποδυστροφία.

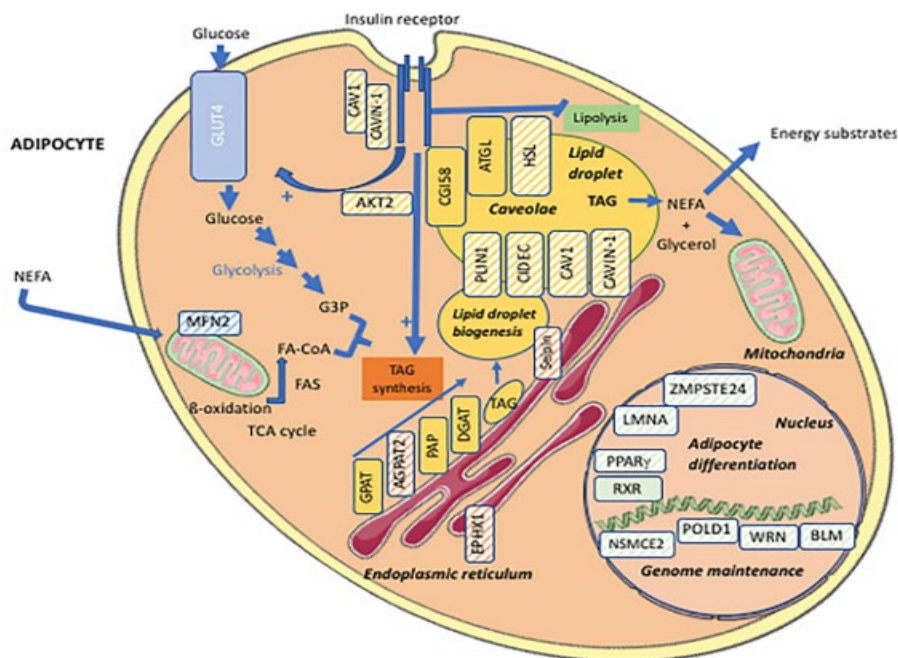
3.2 ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ

Οι οικογενείς μορφές της λιποδυστροφίας σχετίζονται με μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν μόρια απαραίτητα για τη διαφοροποίηση των προλιποκυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα , για τη σύνθεση και αποθήκευση των τριγλυκεριδίων στα λιποσταγονίδια καθώς και γονιδίων των οποίων οι μεταλλάξεις οδηγούν στην απόπτωση. (εικόνες 8,9)



Εικόνα 8 : Τα λιποκύτταρα προέρχονται από κύτταρα μεσοδερματικής αρχής που δίνουν γένεση σε πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα . Αρχικά η δέσμευση των μεσεγχυματικών κυττάρων για το σχηματισμό των προλιποκυττάρων επάγεται από τη σηματοδότηση της WNT – β κατενίνης και άλλων σημάτων. Η ωρίμανση των προλιποκυττάρων προς το σχηματισμό λιποκυττάρων ξεκινά μετά από σηματοδότηση από την ινσουλίνη, τον παράγοντα IGF1 (insulin-like growth factor 1) , τα κορτικοστεροειδή και τις προσταγλανδίνες. Ο βασικότερος παράγοντας διαφοροποίησης των λιποκυττάρων που ενεργοποιείται είναι ο μεταγραφικός παράγοντας PPAR gamma , ο οποίος σε συνδυασμό με τον παράγοντα Cebp α (CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha) προωθεί τη σύνθεση πολλών λιπογενετικών ενζύμων , ενζύμων μεταφοράς λιπαρών οξέων στο εσωτερικό του κυττάρου καθώς και της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Σημαντικό σηματοδοτικό μόριο είναι η AKT2 (serine/threonine-protein kinase 2) που ενεργοποιείται από τη σηματοδότηση της

ινσουλίνης και προωθεί τη σύνθεση λιπογενετικών ενζύμων . Η σεϊπίνη αποτελεί επίσης βασικό μόριο στην ωρίμανση των λιποκυττάρων γιατί είναι υπεύθυνη για την εκβλάστηση του λιποσταγονιδίου και τη δομική σταθερότητα αυτού. Σημαντικά λιπογενετικά ένζυμα που ενεργοποιούνται ως προς της σύνθεση των τριγλυκεριδίων είναι η ACC, η FAS, η AGPAT2 (1-Acylglycerol-3-Phosphate O-Acyltransferase 2) , η DGAT (Diacylglycerol acyltransferase) καθώς και η PTRF (Polymerase I and transcript release factor) που έχει να κάνει με τη δομική ακεραιότητα και τη λειτουργία του λιποσταγονιδίου. Σε οποιοδήποτε στάδιο της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων προκύψει μετάλλαξη εμφανίζεται ο κλινικός φαινότυπος της λιποδυστροφίας. Ακόμη μεταλλάξεις μορίων που ρυθμίζουν την πυρηνική λειτουργία όπως οι πρωτεΐνες της λάμινας , οδηγούν στην απόπτωση των λιποκυττάρων και στην εκδήλωση λιποδυστροφίας. [48]



Εικόνα 9: Μοριακές μεταλλάξεις που σχετίζονται με τα σύνδρομα λιποδυστροφίας , επισημαίνονται στα πλαίσια. Η AGPAT2 συμμετέχει στη σύνθεση των τριγλυκεριδίων. Στη δημιουργία , αύξηση και διατήρηση της ακεραιότητας της δομής του λιποσταγονιδίου συμμετέχουν τα μόρια PLIN1 (perilipin1),CIDEC (Cell death-inducing DFFA-like effector protein C),CAV1 (caveolin-1),CAVIN1 και η ορμονοευαίσθητη λιπάση HSL. Η σεϊπίνη είναι πρωτεΐνη του ενδοπλασματικού δικτύου που σχετίζεται με τη μεταφορά λιπιδίων και πρωτεϊνών στο αναπτυσσόμενο λιποσταγονίδιο. Στη σηματοδότηση της ινσουλίνης όσον αφορά τη λιπογένεση σημαντικό μόριο είναι το AKT2. Ο PPAR gamma παράγοντας είναι ο βασικός ρυθμιστής της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων . Η LMNA (lamin A/C) πρωτεΐνη σχηματίζει το πυρηνικό έλασμα και ευοδώνει την ομαλή πυρηνική λειτουργία. Η πρωτεΐνη ZMPSTE (Zinc metalloproteinase STE24) σχετίζεται με τη μετα-μεταφραστική τροποποίησή της.[49]

3.2.1 ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ- CONGENITAL GENERALIZED LIPODYSTROPHY (CGL)

Είναι σπάνιο σύνδρομο που έχει να κάνει σχεδόν με πλήρη απώλεια του λιπώδους ιστού. Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα.[50] Ονομάζεται και Berardinelli-Seip σύνδρομο προς τιμή του ενδοκρινολόγου Berardinelli W που ανέφερε 2 ασθενείς με το σύνδρομο το 1954 στη Βραζιλία και του Νορβηγού παιδίατρου Seip M που συνέβαλε στην κλινική περιγραφή το 1959.[51,52]

Η απώλεια του λιπώδους ιστού αναγνωρίζεται αμέσως μετά τη γέννηση ή στα πρώτα χρόνια της ζωής , ωστόσο ενδέχεται να διαγνωσθεί και μεταγενέστερα , κατά την εφηβεία ή ακόμη και την ενήλικη ζωή. Στην ιατρική βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί περίπου 500 ασθενείς με CGL, ενώ ο εκτιμώμενος παγκόσμιος επιπολασμός είναι περίπου 1 στα 10 εκατομμύρια άτομα στο γενικό πληθυσμό. Η διαταραχή έχει αναφερθεί σε άτομα κάθε εθνικότητας και φυλής.[50]

Τα βρέφη με όλες τις μορφές CGL έχουν σχεδόν πλήρη απώλεια σωματικού λίπους κατά τη γέννηση ή αμέσως μετά με αποτέλεσμα έναν εξαιρετικά μυώδη φαινότυπο και φλεβεκτασίες των επιφανειακών φλεβών. Κατά τη διάρκεια της πρώιμης παιδικής ηλικίας, τα περισσότερα παιδιά αναπτύσσονται με επιταχυνόμενο ρυθμό και έχουν ελαφριά διόγκωση άνω και κάτω άκρων και σιαγόνων (ακρομεγαλικά χαρακτηριστικά) καθώς και προχωρημένη οστική ηλικία. Τα βρέφη και τα παιδιά έχουν αξιοσημείωτα αυξημένη όρεξη και παρουσιάζουν κρίσεις υπερφαγίας λόγω της διαταραγμένης έκκρισης της λεπτίνης.[53] (εικόνα 10)

Στους ασθενείς με CGL υπάρχει έκτοπη εναπόθεση λίπους στους μύες και στο ήπαρ. Κατά συνέπεια μπορεί να αναπτυχθεί μη φυσιολογική διόγκωση των μυών (μυϊκή υπερτροφία) και του ήπατος (ηπατομεγαλία). Μερικοί ασθενείς μπορεί επίσης να παρουσιάζουν εκσεσημασμένη σπληνομεγαλία. Η ηπατομεγαλία παρατηρείται συχνά κατά τη βρεφική ηλικία και συνδυάζεται με περιομφαλική προπέτεια. Η ηπατική στεάτωση μπορεί τελικά να προκαλέσει φλεγμονή και ίνωση στο ήπαρ και κατά την εξέλιξη της νόσου κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια.[54]

Τα άτομα με CGL αναπτύσσουν μεταβολικές επιπλοκές που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναίμία. Από τη βρεφική ηλικία παρουσιάζουν μελανίζουσα ακάνθωση, ιδιαίτερα των περιοχών πτυχώσεων του δέρματος, όπως ο τράχηλος, η βουβωνική χώρα καθώς και οι μασχαλιαίες χώρες. Άλλες επιπλοκές της αντίστασης στην ινσουλίνη εμφανίζονται σε νεαρή ηλικία (συχνά μεταξύ 15-20 ετών) συμπεριλαμβανομένης της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη, της υπερτριγλυκεριδαιμίας και του σακχαρώδους διαβήτη, ο οποίος παρουσιάζει πτωχή ρύθμιση και ελέγχεται με δυσκολία χωρίς ωστόσο να υπάρχει ένδειξη κετοναιμίας ή κετοξέωσης και συνήθως συνοδεύεται με γλυκοζουρία άνω των 200 γραμμαρίων την ημέρα. Μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ακραία υπερτριγλυκεριδαιμία και σε ορισμένες περιπτώσεις αυτό μπορεί να οδηγήσει σε πολλαπλά

υποτροπιάζοντα επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας . Τα επίπεδα της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης είναι αρκετά χαμηλά .[53,55]

Μετά την εφηβεία, ορισμένες γυναίκες με CGL μπορεί να αναπτύξουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), υπερτρίχωση και κλιτορομεγαλία. Οι περισσότερες γυναίκες με CGL παρουσιάζουν διαταραχές γονιμότητας, ωστόσο σε λίγες περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, οι προσβεβλημένες γυναίκες είχαν επιτυχείς εγκυμοσύνες. Οι προσβεβλημένοι άνδρες δεν παρουσιάζουν διαταραχές γονιμότητας. [50]

Διακρίνεται σε 4 κύριους υπότυπους βάσει της μετάλλαξης. Κάθε υπότυπος του συνδρόμου παρουσιάζει διακριτά διαφοροδιαγνωστικά χαρακτηριστικά που έχουν να κάνουν με το ποσοστό απώλειας του λιπώδους ιστού καθώς και με την ύπαρξη μυοκαρδιοπάθειας, παθολογίας των οστών και του μυϊκού συστήματος και διανοητικών διαταραχών . Σύμφωνα με την ανασκόπηση του Aquiles Sales Craveiro Sarmento και των συνεργατών του αναφέρεται πως ο συχνότερος τύπος οικογενούς γενικευμένης λιποδυστροφίας είναι ο 2 (50.3 %), ακολουθούμενος από τον τύπο 1 (38.0%).[55]



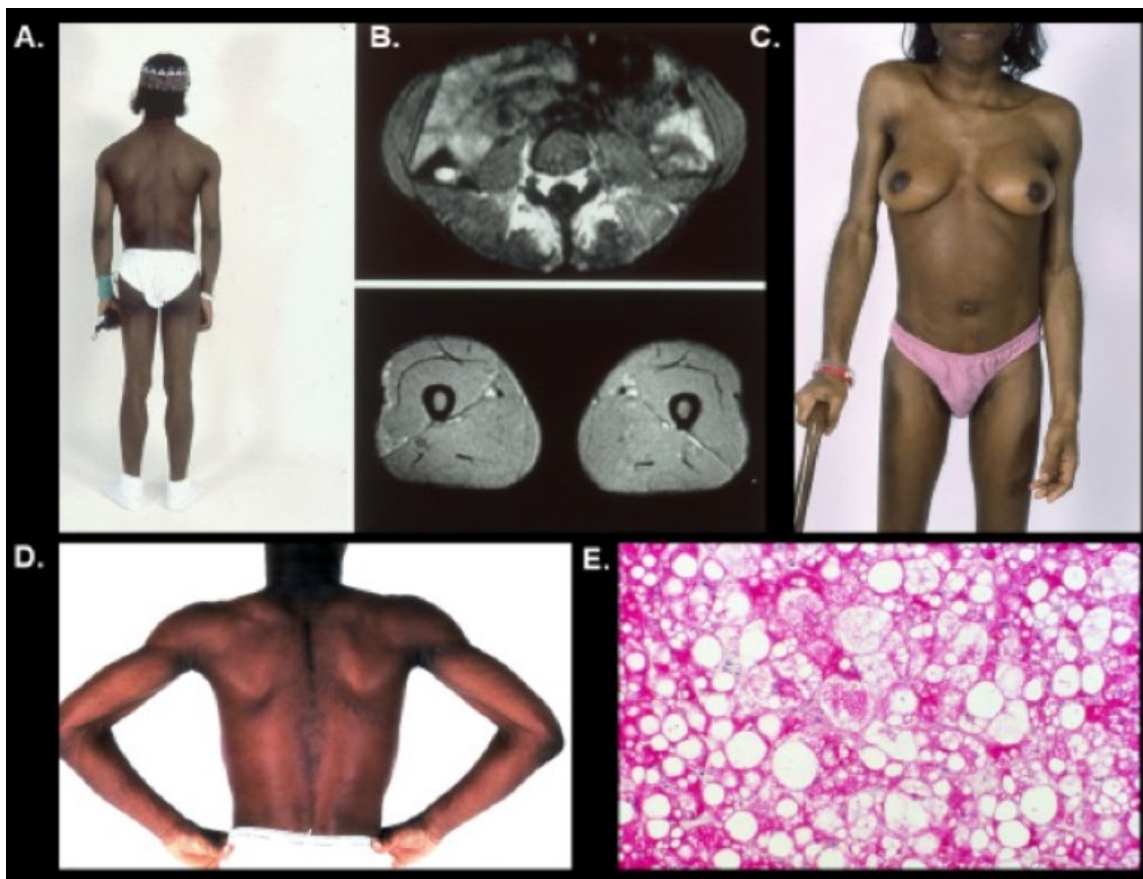
Εικόνα 10 : Οικογενής γενικευμένη λιποδυστροφία Α) σε βρέφος 6 μηνών με μυώδη φαινότυπο και φλεβεκτασίες Β) σε 16 χρονών κορίτσι με μελανίζουσα ακάνθωση και ομφαλική προπέτεια και Γ) σε 15 χρονών αγόρι με ομφαλική προπέτεια και μυώδη φαινότυπο.[54]

Οικογενής Γενικευμένη Λιποδυστροφία τύπου 1 (CGL1)

Η οικογενής γενικευμένη λιποδυστροφία τύπου 1 προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου της AGPAT2, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9q34 και κωδικοποιεί της ακυλομεταφοράση του λυσοφωσφατιδικού οξέος , ενός ενζύμου που συμμετέχει στη σύνθεση των τριγλυκεριδίων. Το ένζυμο αυτό υπερεκφράζεται στο λιπώδη ιστό , αποτελείται από 278 αμινοξέα και καταλύει την αντίδραση σύνθεσης του φωσφατιδικού οξέος από το λυσοφωσφατιδικό μέσω της εστεροποίησης του μορίου της γλυκερόλης στη θέση sn 2. Η δημιουργία του φωσφατιδικού οξέος είναι ένα σημαντικό ενδιάμεσο βήμα για την περαιτέρω σύνθεση τόσο των τριγλυκεριδίων όσο και των φωσφολιπιδίων καθώς το μόριο αυτό χρησιμοποιείται ως βασικό υπόστρωμα .

Περισσότερο από το 90% των ασθενών εμφανίζουν εκμηδενιστικές (null) μεταλλάξεις χωρίς καθόλου ενζυμική δραστηριότητα in vitro .Η έλλειψη του AGPAT2 σχετίζεται με ελαττωμένη σύνθεση των τριγλυκεριδίων και των φωσφολιπιδίων καθώς και διαταραγμένη σηματοδότηση κομβικών μορίων όπως ο παράγοντας PPAR gamma και η PI3K/AKT με αποτέλεσμα την αναστολή της λιπογένεσης.[56,57]

Σε αυτόν τον τύπο ο μηχανικός λιπώδης ιστός , δηλαδή το λίπος που προστατεύει περιοχές του σώματος που υπόκεινται σε μηχανικές πιέσεις και βρίσκεται στις παλάμες , στα πέλματα ,στις κόγχες των ματιών, στο τριχωτό της κεφαλής και γύρω από τις αρθρώσεις διατηρείται. Ακόμη οι ασθενείς που φέρουν μετάλλαξη στο συγκεκριμένο γονίδιο παρουσιάζουν οστικές κύστες κατά της εφηβική ηλικία και αργότερα και συνεπώς είναι ομάδα υψηλού κινδύνου για παθολογικά κατάγματα. [58] (εικόνα 11)



Εικόνα 11 : Ασθενής με οικογενή γενικευμένη λιποδυστροφία τύπου 1. Χαρακτηριστικά παρατηρείται γενικευμένη απώλεια λιπώδους ιστού και μυώδης φαινότυπος με μελανίζουσα ακάνθωση στις μασχαλιαίες χώρες και την περιοχή του αυχένα. Στην εικόνα Β σε μαγνητική τομογραφία αναδεικνύεται η πλήρης απώλεια του υποδόριου λίπους και στην εικόνα Ε η βιοψία ήπατος αναδεικνύει την ηπατική στεάτωση.[59]

Οικογενής Γενικευμένη Λιποδυστροφία τύπου 2 (CGL2)

Αυτός ο τύπος γενικευμένης οικογενούς λιποδυστροφίας προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο BSCL2 , που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11q13 και κωδικοποιεί μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη 398 αμινοξέων που ονομάζεται σείπίνη. Η πρωτεΐνη αυτή έχει σημαντικό ρόλο τόσο στη σύνθεση του λιποσταγονιδίου όσο και στη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. Εντοπίζεται στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου και ευοδώνει την αλληλεπίδραση μεταξύ αυτής και του λιποσταγονιδίου, διευκολύνοντας τη μεταφορά πρωτεϊνών και λιπιδίων

στο αναπτυσσόμενο λιποσταγονίδιο. Ακόμη συνδέεται με τη φωσφατάση του φωσφατιδικού οξέος και αλληλεπιδρά με την AGPAT 2 οδηγώντας στη σύνθεση των τριγλυκεριδίων και των φωσφολιπιδίων . Χωρίς την σειπίνη τα λιποσταγονίδια έχουν ανώμαλο σχήμα και είναι ετερογενή όσον αφορά το μέγεθος τους και φέρουν αλλαγές στο πρωτέωμά τους καθώς και στα φωσφολιπίδια που περιέχουν. Όσον αφορά τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων φαίνεται πως η έλλειψη της σειπίνης αναστέλλει τη μεταγραφική δράση του PPAR gamma μέσω αύξησης της συγκέντρωσης του φωσφατιδικού οξέος. Φαίνεται ακόμη πως υπάρχει αυξημένη έκφραση της σειπίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα και συγκεκριμένα στο φλοιό της παρεγκεφαλίδας, στον πρόσθιο λοβό και στην υπόφυση και πως οι μεταλλάξεις της οδηγούν σε σοβαρό νευροεκφυλιστικό σύνδρομο.[60-62]

Οι ασθενείς που φέρουν τη συγκεκριμένη μετάλλαξη έχουν την πιο σοβαρή μορφή της οικογενούς γενικευμένης λιποδυστροφίας και παρουσιάζουν πλήρη απώλεια του λιπώδους ιστού από τη γέννηση και του μεταβολικά ενεργού αλλά και του μηχανικού λίπους. Οι ασθενείς έχουν υψηλό επιπολασμό μυοκαρδιοπάθειας και νοητικής διαταραχής. Και σε αυτήν την κατηγορία διαπιστώνονται οστικές λυτικές βλάβες κατά την εφηβεία .Η υπετριγλυκεριδαιμία και η ηπατική στεάτωση διαπιστώνονται πολύ νωρίς στην παιδική ηλικία και η ηπατική συμμετοχή είναι πολύ πιο σοβαρή από τις άλλες κατηγορίες του συνδρόμου. Τα επίπεδα λεπτίνης είναι σημαντικά μειωμένα αλλά τα επίπεδα αδιπονεκτίνης ενώ είναι χαμηλότερα από τα φυσιολογικά όρια φαίνεται πως είναι πιο υψηλά σε αυτό τον τύπο λιποδυστροφίας συγκριτικά με τους υπόλοιπους. (εικόνα 12)

Διαφοροδιαγνώσκονται σε σχέση με την CGL1 λόγω της απώλειας και του μηχανικού λιπώδους ιστού .[63]



Εικόνα 12 : Ασθενής με οικογενή γενικευμένη λιποδυστροφία τύπου 2 . Χαρακτηριστικά παρατηρείται πλήρης απώλεια λιπώδους ιστού και του μηχανικού λίπους από τις παλάμες και

τα πέλματα καθώς και μελανίζουσα ακάνθωση και ομφαλική προπέτεια λόγω της οργανομεγαλίας. [64]

Οικογενής Γενικευμένη Λιποδυστροφία τύπου 3 (CGL3)

Προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο *CAV1* που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7q31 . Κωδικοποιεί την πρωτεΐνη caveolin 1 που είναι αναπόσπαστο τμήμα των caveolae στις πλασματικές μεμβράνες. Τα Caveolae διατηρούν την ακεραιότητα και τη λειτουργία του λιποσταγονιδίου και είναι υπεύθυνα για τη δέσμευση, τη μεταφορά ή/και την αποθήκευση λιπαρών οξέων και χοληστερόλης σε αυτά και ακόμη φαίνεται πως αυξάνουν τη σηματοδότηση της ινσουλίνης και κατ' επέκταση τη λιπογένεση ενώ αναστέλλουν τη σηματοδότηση της PKA και τη λιπολυτική πορεία. Η πρωτεΐνη caveolin 1 επηρεάζει την σύσταση των πρωτεϊνών και των λιπιδίων στην επιφάνεια του λιποασταγονιδίου καθώς και την αύξηση του μεγέθους του. Από μελέτες λιποκυττάρων ποντικών καταδείχθηκε πως η caveolin 1 είναι απαραίτητη για την αύξηση της πυκνότητας των Caveolae, την αποθήκευση των λιπιδίων στα λιποσταγονίδια και για την κυτταρική ανάπτυξη του λιποκυττάρου .[65]

Ομόζυγη μετάλλαξη αναφέρθηκε σε μία γυναίκα 20 ετών από τη Βραζιλία . Ο κλινικός φαινότυπος περιλάμβανε τη γενικευμένη απώλεια λιπώδους ιστού με διατήρηση του λίπους στο μυελό των οστών καθώς και του μηχανικού λίπους. Ακόμη παρουσίασε μελανίζουσα ακάνθωση, πρωτοπαθή αμηνόρροια, ηπατική στεάτωση και υπερτριγλυκεριδαιμία. Άλλα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν στο περιστατικό είναι η αντίσταση στη δράση της βιταμίνης D, η υπασβεστιαϊμία , η υπομαγνησισαιμία, η χαμηλή οστική πυκνότητα και ο λειτουργικός mega-οισοφάγος[66]

Οικογενής Γενικευμένη Λιποδυστροφία τύπου 4 (CGL4)

Προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο PTRF, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17q21.2 και κωδικοποιεί το πρωτεϊνικό μόριο PTRF (γνωστό και ως πρωτεΐνη cavin-1), που είναι μία πολυμεράση τύπου 1 και αποτελεί βασικό παράγοντα στη βιογένεση των caveolae. Η Cavin-1 εντοπίζεται μαζί με την caveolin 1 στη μεμβράνη των caveolae στα λιποκύτταρα. Συγκεκριμένα η cavin 1 εντοπίζεται στην εσωτερική πλευρά της μεμβράνης των caveolae και μέσω αλληλεπιδράσεων με τον κυτταροσκελετό σταθεροποιεί τη δομή τους. Ρυθμίζει τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και είναι καθοριστικός παράγοντας της ικανότητας αύξησης του λιπώδους ιστού. [67]

Περίπου 30 ασθενείς με γενικευμένη λιποδυστροφία τύπου 4 και μεταλλάξεις στο γονίδιο PTRF έχουν αναφερθεί. Η σοβαρή μορφή της λιποδυστροφίας μπορεί να μην υπάρχει από τη γέννηση και οι ασθενείς να παρουσιάζουν προοδευτική απώλεια του λιπώδους ιστού κατά τη βρεφική ηλικία. Ο μηχανικός λιπώδης ιστός και ο λιπώδης ιστός του μυελού των οστών διατηρούνται. [67]

Οι ασθενείς ακόμη παρουσιάζουν γενικευμένη μυοπάθεια με υψηλά επίπεδα στον ορό αίματος της κινάσης της κρεατίνης. Άλλα κλινικά χαρακτηριστικά είναι η οστεοπενία και η άπω μεταφυσιακή παραμόρφωση με σκληρία των αρθρώσεων, η πυλωρική στένωση, η ατλαντοαξονική αστάθεια και οι τοπικές παρατεταμένες μυϊκές συσπάσεις. Οι ασθενείς έχουν προδιάθεση για ανάπτυξη σοβαρών αρρυθμιών, όπως η κατεχολαμινεργική πολυμορφική κοιλιακή ταχυκαρδία, η παράταση του διαστήματος QT, ακόμη και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος. Αυτός ο τύπος λιποδυστροφίας σχετίζεται και με την εκδήλωση μυοκαρδιοπάθειας. [68,69]

Οικογενής γενικευμένη λιποδυστροφία οφειλόμενη στον παράγοντα PPAR gamma

Το 2014 αναφέρθηκε στη βιβλιογραφία μία ασθενής με γενικευμένη λιποδυστροφία από την βρεφική ηλικία που αργότερα ανέπτυξε υπερτριγλυκεριδαιμία και παγκρεατίτιδα, ανθεκτικό στη θεραπεία σακχαρώδη διαβήτη, διαταραχές εμμήνου ρύσεως και νεφρική ανεπάρκεια. Διεπιστώθησαν μεταλλάξεις και στα 2 αλληλόμορφα του PPAR gamma . Οι μεταλλάξεις του παράγοντα αυτού σχετίζονται με μερική μορφή λιποδυστροφίας ωστόσο πιθανώς όταν επηρεάζονται και τα 2 αλληλόμορφα του να προκύπτει ένας πολύ σοβαρός φαινότυπος γενικευμένης λιποδυστροφίας με θανατηφόρες μεταβολικές επιπλοκές.[70]

3.2.2 ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΜΕΡΙΚΗ ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ – FAMILIAL PARTIAL LIPODYSTROPHY (FPL)

Η Οικογενής μερική λιποδυστροφία (FPL) είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από επιλεκτική, προοδευτική απώλεια λιπώδους ιστού από διάφορες περιοχές του σώματος , κυρίως από τα άνω και κάτω άκρα και τους γλουτούς και από ποικίλα πρότυπα απώλειας λίπους από την περιοχή του κορμού, της κεφαλής και του αυχένα. Η επίπτωσή της κυμαίνεται σε 1-9/1.000.000 πληθυσμού . Στην Ευρώπη κυμαίνεται σε λιγότερο από 1/100.000 πληθυσμού αλλά θεωρείται πως είναι υποεκτιμημένη.[71]

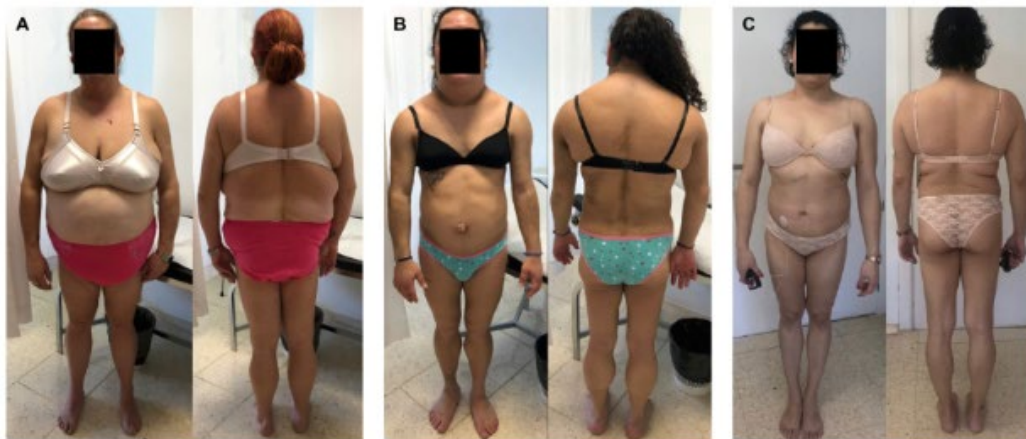
Οι προσβεβλημένοι ασθενείς παρουσιάζουν φυσιολογική κατανομή του λιπώδους ιστού κατά την παιδική ηλικία και κατά την όψιμη παιδική ηλικία ή την εφηβεία ξεκινά η διαδικασία της προοδευτικής απώλειας υποδόριου λίπους τυπικά από τα άκρα και την περιοχή των γλουτών προσδίδοντας μύωδη φαινότυπο στους ασθενείς .Αντίθετα οι προσβεβλημένοι ασθενείς έχουν υπερβολική συσσώρευση υποδόριου λίπους σε άλλες περιοχές του σώματος, ειδικά στον αυχένα , στο πρόσωπο , στην περιοχή του περινέου και ενδοκοιλιακά. (cushingoid appearance) (εικόνα 13)

Η FPL μπορεί να συσχετιστεί με μια ποικιλία μεταβολικών ανωμαλιών. Η έκταση της απώλειας λιπώδους ιστού συνήθως καθορίζει τη σοβαρότητα των σχετικών μεταβολικών επιπλοκών. που περιλαμβάνουν τη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη , το σακχαρώδη διαβήτη και την υπερτριγλυκεριδαιμία , η οποία είναι αρκετά σοβαρή και οδηγεί σε επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας. Ακόμη οι ασθενείς παρουσιάζουν μελανίζουσα ακάνθωση και ηπατική στεάτωση .

Οι γυναίκες ασθενείς εμφανίζουν μικρό μέγεθος μαστών λόγω της απώλειας λίπους και αρρενωπή εμφάνιση με διαταραχές του εμμηνορυσιακού κύκλου. Στις ασθενείς αυτές υπάρχει αυξημένος επιπολασμός του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών καθώς και μεταβολικών επιπλοκών και αυτό συσχετίζεται θετικά με την εκ σεσημασμένη εναπόθεση λίπους στις μη λιποδυστροφικές περιοχές.

Επιπλέον οι ασθενείς που πάσχουν από οικογενή μερική λιποδυστροφία ενδέχεται να αναπτύξουν μυοκαρδιοπάθεια, διαταραχές του ερεθισματοαγωγού συστήματος της καρδιάς καθώς και μυοπάθεια. Έχει αναφερθεί και νεφρική νόσος με πρωτεϊνουρία .

Έχουν χαρακτηριστεί 6 κύριοι υποτύποι FPL και άλλες 4 μη ταξινομούμενες μορφές. Κάθε υποτύπος προκαλείται από μια μετάλλαξη σε διαφορετικό γονίδιο. Το πρότυπο κληρονομικότητας μπορεί να είναι είτε αυτοσωμικό επικρατές στην πλειονότητα των περιπτώσεων είτε αυτοσωμικό υπολειπόμενο.[2,4,72]



Εικόνα 13 : Ασθενείς με οικογενή μερική λιποδυστροφία, Α) τύπου 1 με πρότυπο απώλειας λιπώδους ιστού από τα άνω και κάτω άκρα και υπερσυσσώρευσης λίπους στον κορμό , στον αυχένα και στο πρόσωπο και κοιλιακή παχυσαρκία, Β) τύπου 2 με χαρακτηριστική λιποατροφία άνω και κάτω άκρων και γλουτιαίας περιοχής και συσσώρευση λίπους στον αυχένα και το πρόσωπο , Γ) τύπου 3 με λιποατροφία άκρων [73]

Οικογενής Μερική Λιποδυστροφία τύπου 1

Αυτό το σύνδρομο περιγράφηκε από τον Köbberling και ο κλινικός του φαινότυπος είναι τυπικός και περιλαμβάνει λιποατροφία των άκρων και ιδιαίτερα των κάτω άκρων και των γλουτών με έκτοπη εναπόθεση και συσσώρευση λίπους στο πρόσωπο, τον αυχένα και στον κορμό καθώς και σπλαγχνικά. Το χαρακτηριστικό αυτού του συνδρόμου είναι ο σχηματισμός μιας ψηλαφητής «προεξοχής» μεταξύ της φυσιολογικής και της λιποδυστροφικής περιοχής.(εικόνες 13,14)

Οι μεταβολικές επιπλοκές εμφανίζονται κατά την πρώιμη ενήλικη ζωή και οφείλονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη.

Συνήθως διαγιγνώσκεται σε κλινική βάση σε γυναίκες ασθενείς με λιποατροφία των άκρων , κεντρική παχυσαρκία και σοβαρή ινσουλινοαντίσταση , αφού αποκλειστεί η μερική

λιποδυστροφία τύπου 3 που οφείλεται σε μεταλλάξεις του PPAR gamma και έχει κοινό κλινικό φαινότυπο.

Έχει προταθεί πως η αιτιολογία του συνδρόμου είναι πολυγονιδιακή γεγονός που καταδεικνύει τη συμβολή κοινών αλληλομόρφων στη σοβαρή μορφή της αντίστασης στην ινσουλίνη.[74]



Εικόνα 14: Οικογενής μερική λιποδυστροφία τύπου 1 [74]

Οικογενής Μερική Λιποδυστροφία τύπου 2

Η λιποδυστροφία FPLD2 ή σύνδρομο Dunnigan είναι ο συχνότερος τύπος της οικογενούς μερικής λιποδυστροφίας και έχουν αναφερθεί πάνω από 500 ασθενείς ως σήμερα. Κληρονομείται με το αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο και σχετίζεται με μεταλλάξεις του γονιδίου LMNA που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1q21-22 και κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες των ενδιάμεσων ινιδίων λαμίνη A και C, οι οποίες εκφράζονται σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού.[75]

Οι πρωτεΐνες αυτές παρέχουν δομική σταθερότητα στον πυρηνικό φάκελο και τον κυτταροσκελετό. Σχηματίζουν την πυρηνική λάμινα , μία δομή που βρίσκεται μεταξύ της πυρηνικής μεμβράνης και της χρωματίνης . Οι παθογόνες μεταλλάξεις μπορεί να επηρεάσουν πολλά εξόνια του γονιδίου και διαταράσσουν την πυρηνική λειτουργία, την αλληλεπίδραση με την χρωματίνη και με τους μεταγραφικούς παράγοντες ,οδηγώντας σε απόπτωση και πρόωρο θάνατο των λιποκυττάρων. [76]

Ο κλασσικός φαινότυπος του συνδρόμου Dunnigan σχετίζεται κυρίως με μεταλλάξεις στο εξόνιο 8 του LMNA γονιδίου. [77]

Η απώλεια του υποδόριου λιπώδους ιστού ξεκινά κατά την εφηβεία και χαρακτηριστικά εμφανίζεται στα άκρα , στην περιοχή των γλουτών και στον κορμό . Υπερσυσσώρευση λίπους εμφανίζεται στην περιοχή της κεφαλής και του αυχένα καθώς και στην περιοχή του περινέου και ενδοκοιλιακά. Χαρακτηριστικά παρουσιάζεται μυώδης φαινότυπος στα άκρα και φλεβεκτασίες. Το γεγονός αυτό διευκολύνει τη διάγνωση του συνδρόμου στις γυναίκες ενώ οι άνδρες ελέγχονται κυρίως σε περιπτώσεις που μία γυναίκα συγγενής τους διαγνωσθεί.[78] (εικόνες 13,15,16)

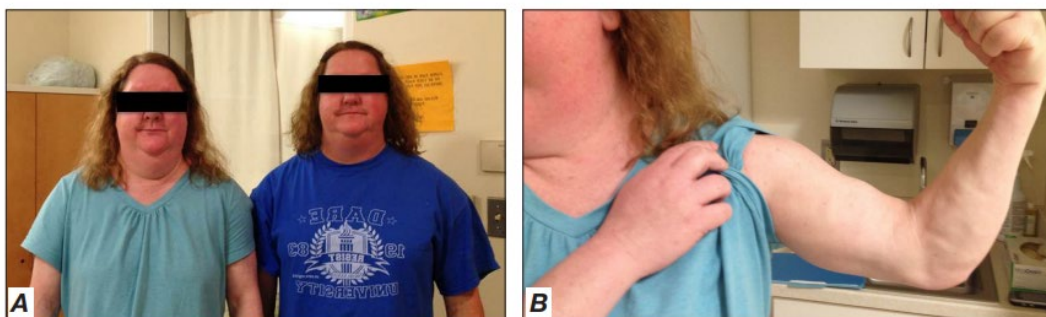
Οι ασθενείς παρουσιάζουν πρώιμη αντίσταση στην ινσουλίνη και τις μεταβολικές επιπλοκές της που περιλαμβάνουν τον σακχαρώδη διαβήτη, την υπερτριγλυκεριδαιμία, τη μειωμένη HDL και την ηπατική στεάτωση και έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Παρουσιάζουν ακόμη μελανίζουσα ακάνθωση , μυϊκά άλγη και λιπώματα.[79]

Οι γυναίκες ασθενείς παρουσιάζουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών καθώς και άλλα μαιευτικά προβλήματα ,όπως οι αποβολές και ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης. Ακόμη παρουσιάζουν διαταραχές γονιμότητας.[80]

Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν την πρόωμη αθηρωμάτωση, τις διαταραχές ρυθμού, την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και τη βαλβιδοπάθεια. Έχει αναφερθεί ακόμη και διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. [81,82]



Εικόνα 15 : Οικογενής μερική λιποδυστροφία τύπου 2 . Μυώδης φαινότυπος κάτω άκρων λόγω της λιποατροφίας και συσσώρευση λίπους στην περιοχή της κεφαλής και του αυχένα. [83]



Εικόνα 16 : Οικογενής μερική λιποδυστροφία τύπου 2 σε 2 αδερφές κοντά στην ηλικία των 30 ετών [54]

Οικογενής Μερική Λιποδυστροφία τύπου 3

Είναι ο δεύτερος σε συχνότητα τύπος της οικογενούς μερικής λιποδυστροφίας και έχει αναφερθεί σε 20 οικογένειες ως σήμερα.[84]

Προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον παράγοντα PPAR gamma που υπερεκφράζεται στα λιποκύτταρα και είναι ο κύριος ρυθμιστής της διαφοροποίησης τους , αυξάνοντας ποικίλα ένζυμα που έχουν να κάνουν τόσο με τη μεταφορά των λιπιδίων στο εσωτερικό του λιποκυττάρου όσο και με τη λιπογένεση. Σχετίζεται με τη δημιουργία μικρών ώριμων λιποκυττάρων και επηρεάζει θετικά την ευαισθησία στην ινσουλίνη ανεξάρτητα από τις λιπογενετικές του ιδιότητες. Κυρίως οφείλεται σε ετερόζυγες μεταλλάξεις που κληρονομούνται με το αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο , ενώ οι μεταλλάξεις που αφορούν και τα δύο αλληλόμορφα γονίδια σχετίζονται με πιο σοβαρό φαινότυπο.[85]

Η FPLD τύπου 3 χαρακτηρίζεται από ένα λιγότερο σοβαρό πρότυπο απώλειας λιπώδους ιστού από τα άκρα και τους γλουτούς, και εκδηλώνεται κατά την εφηβεία ή την πρώιμη ενήλικη ζωή. Διαφοροδιαγνωστικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά είναι η παρουσία σχετικής ποσότητας υποδόριου λίπους στους βραχίονες , η μη ύπαρξη φλεβεκτασιών και ο λιγότερο προεξέχων μυώδης φαινότυπος στα αντιβράχια και τις γαστροκνημίες. Η έκτοπη συσσώρευση λίπους στο πρόσωπο και τον αυχένα μπορεί να υφίσταται ή να απουσιάζει. (εικόνα 13)

Ωστόσο, οι κλινικές εκδηλώσεις και οι συννοσηρότητες είναι σοβαρότερες από ότι στη νόσο Dunnigan, με αξιοσημείωτη αντίσταση στην ινσουλίνη, πρώιμη εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη καθώς και σοβαρή και ανεπαρκώς ελεγχόμενη υπέρταση. Μπορεί επίσης να υπάρχει προεκλαμψία ή εκλαμψία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [86,87]

Οικογενής Μερική Λιποδυστροφία τύπου 4

Η FPLD τύπου 4 είναι μια σπάνια οντότητα που οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου PLIN 1 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη περιλιπίνη 1, η οποία αποτελεί βασικό δομικό συστατικό της μεμβράνης του λιποσταγονιδίου και ρυθμίζει τη λιπόλυση. Οι παθολογικές μεταλλάξεις μπλοκάρουν την ικανότητα της περιλιπίνης 1 για αναστολή της βασικής λιπόλυσης των τριγύκεριδίων του λιπώδους ιστού. Έχει περιγραφεί μόνο σε δέκα οικογένειες στη διεθνή βιβλιογραφία.

Η λιποατροφία εμφανίζεται στην παιδική ηλικία ή στην ενήλικη ζωή και επηρεάζει κυρίως τα άκρα και τη μηρογλουτιαία περιοχή, αλλά έχει παρατηρηθεί επίσης και ελάττωση του υποδόριου λιπώδους ιστού στον κορμό. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να συνυπάρχει συσσώρευση λίπους στο πρόσωπο, με cushingoid φαινότυπο. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν μυϊκή υπερτροφία, ωοθηκική δυσλειτουργία με χρόνια ολιγομηνόρροια και υπερτρίχωση.

Παρουσιάζουν μεταβολικές επιπλοκές, όπως η υπερινσουλιναίμια ή ο σακχαρώδης διαβήτης που είναι ανθεκτικός στην ινσουλίνη, η υπερτριγλυκεριδαιμία, η ηπατική στεάτωση και η μελανίζουσα ακάνθωση. [88,89]

Οικογενής Μερική Λιποδυστροφία τύπου 5

Η FPLD τύπου 5 έχει αναφερθεί μόνο σε μία ασθενή στη διεθνή βιβλιογραφία το έτος 2009. Οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί το πρωτεϊνικό μόριο CIDEC, το οποίο ουσιαστικά προωθεί το σχηματισμό του λιποσταγονιδίου μέσω μεταφοράς ουδέτερων λιπιδίων από τα μικρότερα στα μεγαλύτερα λιποσταγονίδια. Η μετάλλαξη κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο.[90]

Η ασθενής παρουσίασε τον κλινικό φαινότυπο της λιποδυστροφίας κατά την πρώιμη παιδική ηλικία με απώλεια του υποδόριου λιπώδους ιστού στα κάτω άκρα και στη μηρογλουτιαία περιοχή με ταυτόχρονη διατήρηση του λίπους στην περιοχή της κεφαλής και του αυχένα

καθώς και στις μασχαλιαίες χώρες όπως επίσης και διατήρηση του σπλαγχνικού λίπους. Ακόμη παρατηρήθηκε μυώδης φαινότυπος κάτω άκρων .

Από τις μεταβολικές επιπλοκές παρουσίασε υπερτριγλυκεριδαιμία που επεπλάκη με επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας , σακχαρώδη διαβήτη που ήταν επιρρεπής στην κέτωση, ηπατική στεάτωση και ηπατομεγαλία , αρτηριακή υπέρταση καθώς και μικρολευκωματινουρία.[91]

Οικογενής Μερική Λιποδυστροφία τύπου 6

Η FPLD 6 εμφανίζεται στην ενήλικη ζωή. Οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου LIPE , το οποίο κωδικοποιεί την ορμονοευαίσθητη λιπάση . Οι μεταλλάξεις αυτές σχετίζονται με δυσμορφικά χαρακτηριστικά και δυσλειτουργία των λιποκυττάρων. Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και έχει αναφερθεί σε δύο οικογένειες στη διεθνή βιβλιογραφία.

Ο κλινικός φαινότυπος έχει να κάνει με λιποατροφία στην γλουτιαία περιοχή και στα κάτω άκρα με συνοδό πολλαπλή λιπωμάτωση καθώς και μη φυσιολογική συσσώρευση λιπώδους ιστού στον αυχένα, στις υπερκλείδες και τις μασχαλιαίες χώρες , στη ράχη , στην κοιλιακή χώρα καθώς και στα μεγάλα χείλη του αιδοίου.

Ακόμη περιγράφεται μυϊκή δυστροφία και αυξημένα επίπεδα στον ορό της κινάσης της κρεατίνης.

Από τις μεταβολικές επιπλοκές εμφανίζεται υπερτριγλυκεριδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση καθώς και ηπατική στεάτωση.

Σε οφθαλμολογικές μελέτες διεπιστώθηκαν παθολογικές εναποθέσεις (auto-fluorescent drusen-like) στον αμφιβληστροειδή.[92,93]

Οικογενής Μερική Λιποδυστροφία σχετιζόμενη με το AKT2

Προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί το πρωτεϊνικό μόριο AKT2, που σχετίζεται με τη σηματοδότηση της ινσουλίνης ,οδηγώντας τελικά στην αύξηση της έκφρασης των λιπογενετικών ενζύμων . Έχει αναφερθεί σε 4 μέλη της ίδιας οικογένειας το έτος 2004 και φαίνεται πως κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο.

Οι προσβεβλημένοι ασθενείς παρουσίασαν σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη , σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακή υπέρταση σε συνδυασμό με έναν κλινικό φαινότυπο μερικής λιποδυστροφίας.[94]

PCYT1A- σχετιζόμενη Μερική Λιποδυστροφία

Η PCYT1A (Phosphate Cytidylyltransferase 1A) συμμετέχει στη βιοσύνθεση της φωσφατιδυλοχολίνης , η οποία διαδραματίζει κομβικό ρόλο στη λειτουργία του λευκού λιπώδους ιστού και στις δράσεις της ινσουλίνης. Οι μεταλλάξεις που σχετίζονται με απώλεια της λειτουργικότητάς της οδηγούν σε άτυπη μερική λιποδυστροφία.

Έχει αναφερθεί σε 2 ασθενείς που δεν ήταν συγγενείς το έτος 2014.

Η λιποατροφία εμφανίζεται στην παιδική ηλικία και επηρεάζει τα άνω και κάτω άκρα και τη γλουτιαία περιοχή . Ο λιπώδης ιστός διατηρείται στον κορμό , στην αυχενική μοίρα , υπογνάθια καθώς και στην ηβική χώρα και στα μεγάλα χείλη του αιδοίου. Ακόμη σχετίζεται με κοντό ανάστημα και μυϊκή ατροφία .

Ο σακχαρώδης διαβήτης ως επιπλοκή της ινσουλινοαντίστασης εμφανίζεται στη δεύτερη δεκαετία της ζωής. Ακόμη παρατηρείται υπερτριγλυκεριδαιμία , χαμηλή HDL χοληστερόλη και σοβαρή ηπατική στεάτωση.[95]

ADRA2A - σχετιζόμενη Μερική Λιποδυστροφία

Η ενεργοποίηση του ενζύμου ADRA2A (Adrenoceptor Alpha 2A) αναστέλλει την παραγωγή του μορίου cAMP και μειώνει τη λιπόλυση στα λιποκύτταρα. Η μετάλλαξη του γονιδίου του ενζύμου προκαλεί μία σπάνια , άτυπη μορφή μερικής λιποδυστροφίας.

Τρεις περιπτώσεις που ανήκουν στην ίδια οικογένεια έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία το έτος 2016.

Τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά εμφανίζονται κατά την εφηβεία με λιποατροφία στα άκρα και τον κορμό καθώς και στο κρανίο και τους οφθαλμικούς κόγχους με συνοδό συσσώρευση λίπους στον αυχένα , στη ράχη και ενδοκοιλιακά .Παρουσιάζεται εξαιρετικά μυώδης φαινότυπος στα άκρα .

Οι μεταβολικές επιπλοκές περιλαμβάνουν τον σακχαρώδη διαβήτη, την αρτηριακή υπέρταση και τη δυσλιπιδαιμία και εμφανίζονται αργότερα κατά την ενήλικη ζωή.[96]

3.2.3 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΙΣ ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ

Προγηροειδή Σύνδρομα

Τα σύνδρομα προγηρίας είναι μία ομάδα πολύ σπάνιων γενετικών νοσημάτων που διέπονται από κλινικά χαρακτηριστικά , τα οποία μιμούνται τη φυσιολογική γήρανση και είναι τα εξής :

- η αλωπεκία στο τριχωτό της κεφαλής
- το κοντό ανάστημα
- η δερματική σκληρία
- η δερματική ατροφία
- το γκριζάρισμα των τριχών
- το μικρό μέγεθος της κάτω γνάθου

- η δυσκαμψία των αρθρώσεων
- η χαμηλή μυϊκή μάζα
- τα στίγματα υπερμελάγχρωσης του δέρματος
- η οστεοπόρωση
- τα καρδιαγγειακά νοσήματα

Δεν υπάρχει διαφορά ως προς την εθνικότητα ή το φύλο όσον αφορά τον επιπολασμό τους και φαίνεται πως εμφανίζονται σε πρώιμη ηλικία κυρίως λόγω ελλειμμάτων στον πυρηνικό φάκελο και τους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς του DNA. Οι προσβεβλημένοι ασθενείς παρουσιάζουν θνησιμότητα σε πρόωρη ηλικία κυρίως λόγω των καρδιαγγειακών νόσων και των εκφυλιστικών αλλοιώσεων του μυοσκελετικού συστήματος.

Πολλές από τις κατηγορίες των συνδρόμων προγηρίας σχετίζονται με τον κλινικό φαινότυπο και τις επιπλοκές τόσο της γενικευμένης όσο και της μερικής λιποδυστροφίας. Παρακάτω τα προγηροειδή σύνδρομα διαφοροποιούνται βάσει του κλινικού φαινοτύπου της λιποδυστροφίας που προκαλούν.(εικόνα 17)

Προγηροειδή σύνδρομα με γενικευμένη λιποδυστροφία , στην παρένθεση αναφέρεται η μοριακή μετάλλαξη και το πρότυπο κληρονομικότητας :

- Hutchinson- Gilford προγηρία (LMNA, επικρατές)
- Άτυπο σύνδρομο Werner και άτυπο προγηροειδές σύνδρομο (LMNA, επικρατές)
- Σύνδρομο SHORT (PIK3R1, επικρατές)
- MDPL σύνδρομο (POLD1 - polymerase delta 1, επικρατές)
- Keppen – Lubinsky syndrome (KCNJ6 - Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 6 , επικρατές)
- Nestor – Guillermo προγηροειδές σύνδρομο (BANF1- BAF Nuclear Assembly Factor 1, υπολειπόμενο)

- Τύπου Β δυσλασία της κάτω γνάθου (Mandibuloacral dysplasia type B) (ZMPSTE24, υπολειπόμενο)
- Σύνδρομο Ruijs – Aalfs (SPRTN - SprT-Like N-Terminal Domain ,υπολειπόμενο)
- Σύνδρομο Cockayne (ERCC6, ERCC8 - ERCC Excision Repair , υπολειπόμενο)

Προγηροειδή σύνδρομα με μερική λιποδυστροφία :

- Σύνδρομο Marfan με νεογνικό προγηροειδές σύνδρομο (FBN1- Fibrillin 1, επικρατές)
- CAV 1 – σχετιζόμενο νεογνικό λιποδυστροφικό σύνδρομο (επικρατές)
- Σύνδρομο Werner (WRN/RECQL2- WRN RecQ Like Helicase, υπολειπόμενο)
- Τύπου Α δυσπλασία της κάτω γνάθου (Mandibuloacral dysplasia type A) (LMNA, υπολειπόμενο)
- PCYT1A λιποδυστροφία (υπολειπόμενο)
- Σύνδρομο Bloom (RECQL3, υπολειπόμενο)
- Νεογνικό προγηροειδές σύνδρομο (πιθανότατα σχετίζεται με το POLR3A - RNA Polymerase III Subunit A , υπολειπόμενο)

Πολλά από τα σύνδρομα προγηρίας που εκδηλώνονται με κλινικό φαινότυπο λιποδυστροφίας σχετίζονται με μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τη lamin A πρωτεΐνη ή σε γονίδια που επηρεάζουν τη μεταφραστική τροποποίηση της pre-lamin A και αναφέρονται ως λαμινοπάθειες. Αυτά περιλαμβάνουν

- Την προγηρία Hutchinson-Gilford Progeria (HGPS)
- Το σύνδρομο άτυπης προγηρίας (APS)
- Το άτυπο σύνδρομο Werner's (A-WS)
- Την τύπου Α Mandibuloacral Dysplasia (MADA),
- Την τύπου Β Mandibuloacral Dysplasia (MADB),

Η ηλικία έναρξης καθώς και η σοβαρότητα των κλινικών συμπτωμάτων ποικίλλουν μεταξύ των συνδρόμων και ακόμη μεταξύ των ασθενών που πάσχουν από τον ίδιο τύπο. Στην προγηρία Hutchinson-Gilford τα συμπτώματα εμφανίζονται λίγους μήνες μετά από τη γέννηση, ενώ στην Atypical Progeria Syndrome (APS) και στην type B Mandibuloacral Dysplasia (MADB) εμφανίζονται στον πρώτο χρόνο της ζωής. Στην MADA και στο Atypical-Werner's Syndrome (A-WS) εμφανίζονται κατά το τέλος της 1^{ης} δεκαετίας.[2,97,98]



Εικόνα 17: Προγηροειδή σύνδρομα που σχετίζονται με γενικευμένη λιποδυστροφία. Στην πρώτη εικόνα ασθενής με προγηρία Hutchinson-Gilford, στη δεύτερη με σύνδρομο Werner και στην τρίτη με άτυπο προγηροειδές σύνδρομο.[2]

Αυτοφλεγμονώδη Σύνδρομα

Τα σύνδρομα που ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία είναι τα εξής

- Το σύνδρομο Nakajo – Nishimura

- Το σύνδρομο JMP (Joint contractures - muscle atrophy - microcytic anemia – panniculitis)
- Το σύνδρομο CANDLE

Οι διαταραχές αυτές ξεκινούν από την παιδική ηλικία και η λιποδυστροφία μπορεί να είναι γενικευμένη ή μερική επηρεάζοντας κυρίως το πρόσωπο και τα άκρα.

Κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και σχετίζονται με μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες υπεύθυνες για την ωρίμανση και τη σύνδεση των υπομονάδων του πρωτεοσώματος. Συγκεκριμένα οι μεταλλάξεις και των τριών συνδρόμων εντοπίζονται στο γονίδιο PSMB8 (Proteasome Subunit , Beta-Type 8).

Φυσιολογικά η ιντερφερόνη τύπου 1 που εκκρίνεται από τα κύτταρα μετά από ιογενή λοίμωξη ή άλλους εκλυτικούς παράγοντες ενεργοποιεί το σηματοδοτικό μονοπάτι της JAK/STAT ,το οποίο παράγει αντιδραστικά οξειδωτικά και αζωτούχα προϊόντα. Τα προϊόντα αυτά είναι επιζήμια για τη λειτουργική ακεραιότητα των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών και απομακρύνονται με το σύστημα του πρωτεοσώματος – ανοσοπρωτεοσώματος. Στα αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα το μη λειτουργικό πρωτεόσωμα έχει ως συνέπεια την αδυναμία αποικοδόμησης των παθολογικών πρωτεϊνών που οδηγούν σε άυξηση του κυτταρικού στρες και την ιστική καταστροφή .

Το σύνδρομο Nakajo – Nishimura σχετίζεται με την εμφάνιση λιποατροφίας κυρίως στο άνω μέρος του σώματος και με αυξημένη σύσπαση των αρθρώσεων.

Το σύνδρομο JMP σχετίζεται με συσπάσεις των αρθρώσεων, μυϊκή ατροφία , μικροκυταρική αναιμία και λιποδυστροφία σχετιζόμενη με panniculitis.

Το σύνδρομο CANDLE εμφανίζεται με διαλείπουσα πυρετική κίνηση από την παιδική ηλικία, δακτυλιοειδείς πλάκες στα χείλη και στα βλέφαρα και ο λιποδυστροφικός φαινότυπος έχει να κάνει με απώλεια του υποδόριου λίπους από το πρόσωπο και τα άνω άκρα.

Τα σύνδρομα αυτά σχετίζονται ακόμη με αύξηση των δεικτών φλεγμονής και κυρίως της CRP (C-reactive protein) και της ΤΚΕ (ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών) καθώς και με υπεργαμμασφαιριναιμία , ενώ μπορεί να συνυπάρχει ηπατοσπληνομεγαλία.[99-101]

3.3 ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ

Οι επίκτητες μορφές λιποδυστροφίας έχουν ως κλινικό φαινότυπο είτε τη γενικευμένη λιποδυστροφία, είτε τη μερική είτε και την τοπική.

Συγκεκριμένα η ταξινόμησή τους είναι η εξής:

Επίκτητη Γενικευμένη λιποδυστροφία	Σύνδρομο Lawrence Παρανεοπλασματική Σχετιζόμενη με Immune checkpoint inhibitors
Επίκτητη Μερική Λιποδυστροφία	Σύνδρομο Barraquer-Simons Σχετιζόμενη με μεταόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων μυελού οστών Παρανεοπλασματική Σχετιζόμενη με Immune checkpoint inhibitors
Επίκτητη Τοπική Λιποδυστροφία	Ιδιοπαθής Επαναλαμβανόμενο τραύμα και πίεση Ενέσιμα φάρμακα Νοσήματα του συνδετικού ιστού

3.3.1 ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ

Σύνδρομο Lawrence

Χαρακτηρίζεται από σχεδόν πλήρη απώλεια του υποδόριου λιπώδους ιστού. Έλαβε το όνομά του από τον ιατρό Robert Daniel Lawrence , έναν βρετανό διαβητολόγο που ουσιαστικά παρουσίασε μία περίπλοκη περιγραφή της νόσου το 1946.[102]

Η επίκτητη γενικευμένη λιποδυστροφία αυτού του τύπου εμφανίζεται συνήθως κατά την παιδική ηλικία ή την εφηβεία αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστεί και στην ενήλικη ζωή. Χαρακτηριστικά οι γυναίκες προσβάλλονται κατά τρεις φορές περισσότερο συγκριτικά με τους άνδρες.

Η απώλεια του υποδόριου λιπώδους ιστού μπορεί αρχικά να επηρεάζει περιορισμένες περιοχές όπως τα άνω και τα κάτω άκρα αλλά προοδευτικά σε εύρος χρόνου που μπορεί να κυμαίνεται από εβδομάδες , μήνες ή και χρόνια επηρεάζει ολόκληρο το σώμα συμπεριλαμβανομένου και του μηχανικού λιπώδους ιστού στις παλάμες και τα πέλματα στο 1/3 έως το 1/2 των ασθενών. Αντιθέτως ο λιπώδης ιστός στο μυελό των οστών , περικογχικά και σε κάποιες περιπτώσεις και ενδοκοιλιακά διατηρείται. Το ποσοστό της συνολικής λιπώδους μάζας του οργανισμού κυμαίνεται μεταξύ 0,3 και 14.7 %. Οι ασθενείς παρουσιάζουν μυώδη φαινότυπο με φλεβεκτασίες , γενικευμένη αδυναμία και κόπωση . Ακόμη οι ασθενείς παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα λεπτίνης στον ορό και αυξημένη όρεξη ήδη από την παιδική ηλικία καθώς και επιταχυνόμενη ανάπτυξη. Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης είναι χαμηλά επίσης.(εικόνα 18)

Ο φαινότυπος αυτός σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τις επιπλοκές της , δηλαδή την υπετριγλυκεριδαιμία, το σακχαρώδη διαβήτη, την ηπατική στεάτωση και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Η παθογένεια της νόσου είναι άγνωστη, ωστόσο υπάρχει η υπόθεση πως προκαλείται με αυτοάνοσο μηχανισμό καταστροφής αντιγονικών στοιχείων του λιπώδους ιστού.[2,103]

Βάσει των κυριότερων κλινικών χαρακτηριστικών της επίκτητης γενικευμένης λιποδυστροφίας έγινε η ταξινόμηση του συνδρόμου σε τρεις τύπους.

➤ Ο τύπος 1 , που αφορά το 25% των περιπτώσεων ,σχετίζεται με μία οντότητα που στην αγγλική ορολογία περιγράφεται ως panniculitis , η οποία εκδηλώνεται συνήθως με φλεγμονώδη, οιδηματώδη και εξέρυθρα υποδόρια οζίδια και μερικές φορές με συνοδά συστηματικά συμπτώματα , όπως ο πυρετός, οι αρθραλγίες και το αίσθημα κόπωσης. Βιοψίες από τα οζίδια αυτά αποκαλύπτουν διήθηση του λιπώδους ιστού από λεμφοκύτταρα και ιστιοκύτταρα με μία κοκκιωματώδη αντίδραση και πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα. Η περιοχή της λιποδυστροφίας αρχικά είναι εντοπισμένη και συνορεύει με την περιοχή ανάπτυξης του νοσήματος και σταδιακά εξαπλώνεται μέχρι τελικά να εκδηλωθεί η γενικευμένη μορφή της. Η διαφορική της διάγνωση πρωτίστως πρέπει να γίνει από το αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο Nakajo Nishimura. Άλλα κλινικά χαρακτηριστικά του νοσήματος περιλαμβάνουν τη διαλείπουσα πυρετική κίνηση , την υπεργαμμασφαιριναιμία , την ηπατο- σπληνομεγαλία καθώς και τις αποτιτανώσεις στα βασικά γάγγλια. Οι ασθενείς που ανήκουν σε αυτόν το τύπο επίκτητης γενικευμένης λιποδυστροφίας παρουσιάζουν λιγότερο συχνά μεταβολικές επιπλοκές συγκρινόμενοι με τους άλλους τύπους και συγκεκριμένα το 44% εκδηλώνει σακχαρώδη διαβήτη και το 59% υπετριγλυκεριδαιμία. Αυτό πιθανώς αντανakλά τη λιγότερο εκτεταμένη απώλεια του λιπώδους ιστού, την αργή εξέλιξη της νόσου ή την πρόσφατη ανάπτυξή της.

➤ Ο τύπος 2 περιλαμβάνει ασθενείς που εμφανίζουν αυτοάνοσα νοσήματα και αποτελεί το 25% των περιπτώσεων του συνδρόμου. Οι αυτοάνοσες καταστάσεις που σχετίζονται με την επίκτητη γενικευμένη λιποδυστροφία είναι είτε οργανοειδικές είτε συστηματικές και περιλαμβάνουν την αυτοάνοση θρομβοκυτοπενία, την αυτοάνοση ηπατίτιδα, τη νεανική

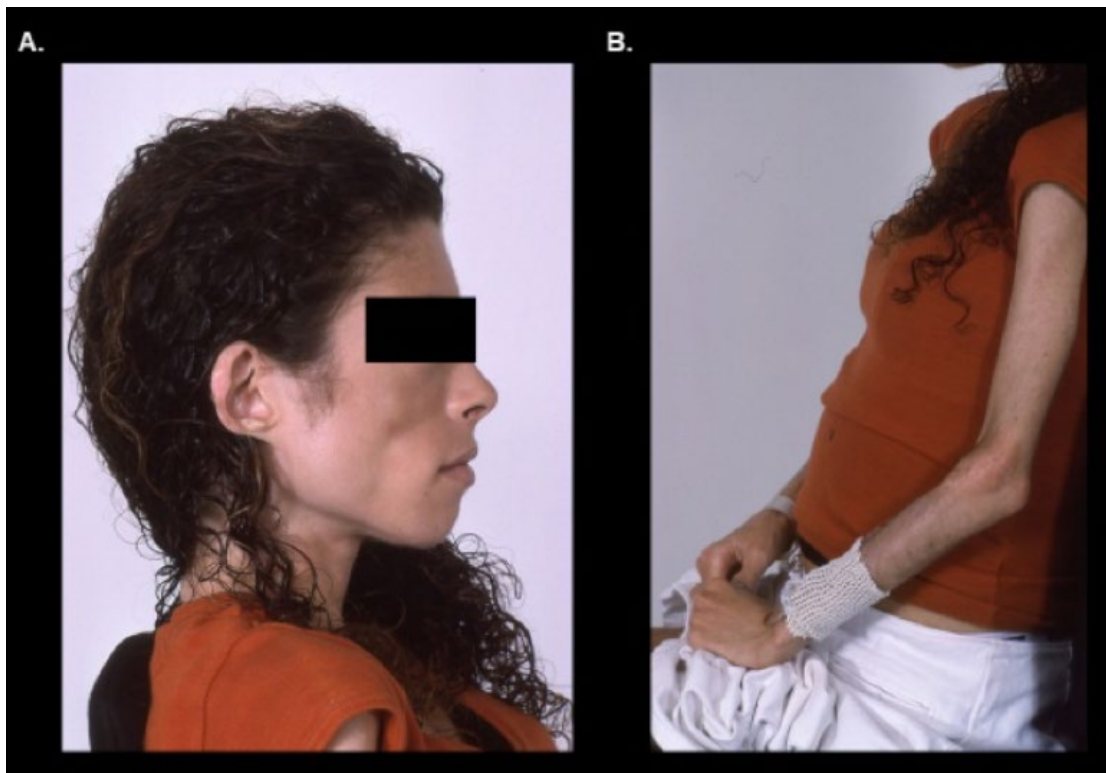
δερματομυοσίτιδα, τη νόσο Grave's , τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto , το σύνδρομο Sjogren, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, την αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, τη νόσο Crohn, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, το αυτοάνοσο πολυαδενικό σύνδρομο τύπου 1, τις καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας και τη χρόνια κνίδωση και το αγγειοοίδημα. Κυρίως συσχέτιση υπάρχει με τη νεανική δερματομυοσίτιδα και φαίνεται πως ποσοστό ασθενών 8-40% με αυτή τη νόσο αναπτύσσουν λιποδυστροφία. Επισημαίνεται πως η εξαιρετικά σπάνια συνύπαρξη αυτού του τύπου λιποδυστροφίας με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 χαρακτηρίζεται από έναν μεικτό φαινότυπο αντίστασης στην ινσουλίνη με συνοδό ινσουλινοπενία κάτι το οποίο ίσως δυσκολέψει τη διάγνωση καθώς και τη διαχείριση της υπεργλυκαιμίας.

➤ Ο τύπος 3 , που είναι και ο συχνότερος (50% των περιπτώσεων) δε συνδυάζεται ούτε με την κατάσταση που αναφέρεται ως panniculitis ούτε με την παρουσία αυτοάνοσου νοσήματος και πιθανώς έχει γενετικό υπόβαθρο. Χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής . [103]

Στην επίκτητη γενικευμένη λιποδυστροφία δεν υπάρχουν αντισώματα που να ανευρίσκονται πιο συχνά για να μπορέσει να υπάρξει συσχέτισή τους με το νόσημα. Σε τρεις ασθενείς αναφέρθηκε συνύπαρξη του συνδρόμου με αυτοάνοση ηπατίτιδα και μειωμένα επίπεδα του παράγοντα C4 του συμπληρώματος. Η κλασσική και η εναλλακτική οδός του συμπληρώματος διεγείρονται διαφορετικά αλλά και οι δύο ενεργοποιούν ειδικές C3 κονβερτάσες που σχηματίζουν ένα σύμπλοκο συμπληρώματος που επιτίθεται σε κυτταρικές μεμβράνες , καταστρέφοντας τις στα κύτταρα στόχους. Δεν έχει ταυτοποιηθεί ακόμη ειδικό αντιγόνο του λιπώδους ιστού που να πυροδοτεί την αυτοάνοση καταστροφή των λιποκυττάρων. Οι μελέτες του Hubler και των συνεργατών του ήταν οι πρώτες που κατέδειξαν την παρουσία αυτοαντισωμάτων IgG έναντι των μεμβρανών των λιποκυττάρων χρησιμοποιώντας τεχνικές άμεσου ανοσοφθορισμού σε βιοψίες υποδόριου λίπους ασθενών με AGL. Παρ'όλα αυτά δεν κατάφεραν να ταυτοποιήσουν συγκεκριμένο αντιγόνο. Μετά από αυτή την προσπάθεια άλλη ερευνητική ομάδα κατέδειξε μέσω βιοψιών ασθενών με AGL ότι η απώλεια λιπώδους ιστού

προκαλείται από απόπτωση των λιποκυττάρων, που διαμεσολαβείται από το CD95 σύστημα. Πιο πρόσφατα ο Corvillo και οι συνεργάτες του έδειξαν την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι της περιλιπίνης 1 στο 60% των ασθενών με AGL.

Η χρόνια διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος που σχετίζεται με τη γενικευμένη επίκτητη λιποδυστροφία αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος και κυρίως περιφερικού λεμφώματος από T κύτταρα, με επιπολασμό αυτού περίπου στο 7% των ασθενών.[104,105]



Εικόνα 18 : Επίκτητη γενικευμένη λιποδυστροφία σε ασθενή με νεανική δερματομυοσίτιδα. Διακρίνεται η απώλεια του υποδόριου λίπους σε συνδυασμό με τη μυϊκή ατροφία. [59]

3.3.2 ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΜΕΡΙΚΗ ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ

Επίκτητη Μερική λιποδυστροφία με κεφαλο-ουραία πρόοδο (Barraquer-Simons syndrome)

Είναι μία πολύ σπάνια μορφή της επίκτητης μερικής λιποδυστροφίας που χαρακτηρίζεται από κεφαλο-ουραία απώλεια του υποδόριου λιπώδους ιστού. Το όνομα της νόσου προήλθε από τον Dr Louis Barraquer, έναν Ισπανό νευρολόγο που περιέγραψε την απώλεια του υποδόριου λίπους από το πρόσωπο σε κορίτσι ηλικίας 13 μηνών μετά από μία ιογενή λοίμωξη και τον Arthur Simons , έναν Γερμανό νευρολόγο που διεύρυνε τη γνώση σε αυτό που αρχικά αποκάλεσε προοδευτική κεφαλοθωρακική λιποδυστροφία.[106,107]

Το σύνδρομο είναι πιο συχνό στις γυναίκες παρά στους άνδρες με αναλογία 4/1 και η απώλεια του υποδόριου λίπους αρχίζει από την όψιμη παιδική ηλικία ή την εφηβεία . Οι ασθενείς δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό λιποδυστροφίας .

Η απώλεια λίπους αρχικά επηρεάζει το πρόσωπο και επεκτείνεται στις ωμικές ζώνες ,τα άνω άκρα και στον κορμό, χωρίς όμως να επηρεάζει τους μαστούς και η διαδικασία αυτή μπορεί να διαρκέσει εβδομάδες , μήνες ή και έτη. Σε αντίθεση με αυτό παρατηρείται εκ σεσημασμένη συσσώρευση λίπους στην κατώτερη κοιλιακή χώρα , την περιοχή των γλουτών και των κάτω άκρων. Ουσιαστικά σχετίζεται με την εμφάνιση λιποιδήματος στα κάτω άκρα. (εικόνα 19)

Συνήθως οι ασθενείς έχουν ηπιότερες μεταβολικές επιπλοκές συγκριτικά με τις άλλες λιποδυστροφίες, λόγω διατήρησης ικανού ποσοστού υποδόριου λιπώδους ιστού με μεταβολικά θετική λειτουργία.

Έχει αναφερθεί συσχέτιση του συνδρόμου με πολλά αυτοάνοσα νοσήματα και συγκεκριμένα με το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και τη δερματομυοσίτιδα και λιγότερο συχνά με την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα , το εντοπισμένο σκληρόδερμα, το σύνδρομο Sjogren, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα , τη λεύκη και την αυτοάνοση θρομβοκυτοπενία.[108]

Πρόσφατα ευρήματα προτείνουν πως ο επιπολασμός των αυτοάνοσων νοσημάτων είναι στο 40% στους πάσχοντες από το σύνδρομο και πως η πλειονότητα των ασθενών (61.5%) είναι θετικοί για τουλάχιστον ένα από τα αυτοαντισώματα που ελέγχονται για αυτοανοσία, δηλαδή τα αντιπυρηνικά ANA, τα αντισώματα έναντι των εκχυλιστικών πυρηνικών αντιγόνων ENA, τα αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης, έναντι των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου, έναντι θυρεοσφαιρίνης και θυρεοειδικής υπεροξειδάσης και το ρευματοειδή παράγοντα. [109]

Επίσης η πλειονότητα των ασθενών και συγκεκριμένα πάνω από το 80% εμφανίζει χαμηλά επίπεδα του παράγοντα C3 του συμπληρώματος. Το χαρακτηριστικό αυτό αναγνωρίστηκε ως βιοδείκτης του συγκεκριμένου νοσήματος. Οι συγκεντρώσεις του ορού των παραγόντων της κλασσικής οδού του συμπληρώματος C1q, C2, C4 είναι εντός φυσιολογικών ορίων, γεγονός που καταδεικνύει μία εναλλακτική οδό ενεργοποίησης του C3. Το αυτοαντίσωμα έναντι του C3 νεφριτιδικού παράγοντα (C3NF), σταθεροποιεί το ενζυματικό σύμπλεγμα της C3 κονβερτάσης και υπερ- ενεργοποιεί την εναλλακτική οδό του συμπληρώματος και οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτό το αντίσωμα έχουν χαμηλά επίπεδα του C3. Οι πιθανοί μηχανισμοί σύνδεσης της μείωσης του C3 παράγοντα με τη λιποδυστροφία δεν έχουν διαλευκανθεί. Ένα ωστόσο ενδιαφέρον εύρημα είναι ότι το C3NF έχει την ικανότητα να προκαλεί λύση στα λιποκύτταρα. καθώς και το ότι η υπερ- ενεργοποίηση του συμπληρώματος στο λιπώδη ιστό, όπως αποδείχθηκε από τοπική ταυτοποίηση των IgG, C3, C5a and C5b-9 παραγόντων του συμπληρώματος προκαλεί βλάβη. Από την έναρξη της νόσου το 20-40% των ασθενών που παρουσιάζουν το αντίσωμα C3NF αναπτύσσουν μεμβρανουπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα.

Ακόμη η αδιψίνη μπορεί να αποτελέσει πιθανό βιοδείκτη όσον αφορά τη διάγνωση και την πρόγνωση των ασθενών με το σύνδρομο Barraquer-Simons καθώς βρέθηκε αυξημένη στα στρωματικά στοιχεία και στα λιποκύτταρα του ατροφικού λιπώδους ιστού ασθενούς που

έπασχε από το νόσημα. Η αδιψίνη ενεργοποιεί την ενναλακτική οδό του συμπληρώματος.
[104,110]

Οι λοιμώξεις έχουν προταθεί ως διεγέρτες του μηχανισμού αυτοανοσίας. Οι λοιμώξεις που προηγούνται της έναρξης εμφάνισης λιποδυστροφίας αυτού του τύπου φαίνεται να είναι η ιλαρά, η ανεμουλογιά, η ερυθρά, η παρωτίτιδα και η μηνιγγίτιδα με άγνωστο μηχανισμό .
[111]



Εικόνα 19 : Ασθενής με μερική επίκτητη λιποδυστροφία ,Α) στην ηλικία των 18 ετών με φυσιολογική συγκέντρωση υποδόριου λίπους στο πρόσωπο και το σώμα, στην ηλικία των 24 ετών παρατηρείται λιποατροφία Β) του προσώπου και Γ) του άνω μέρους του σώματος με συνοδό λιποϊδhma κάτω άκρων.[83]

Επίκτητη Μερική Λιποδυστροφία σχετιζόμενη με ολόσωμη ακτινοβολία αιμοποιητικών Βλαστοκυττάρων

Οι ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που κατά την παιδική ηλικία υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων έχουν υψηλότερη επίπτωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη και της ανακατανομής του σωματικού λίπους , που χαρακτηρίζεται από αυξημένη κεντρική εναπόθεση και κυρίως σπλαγχνικά με ταυτόχρονη λιποατροφία περιφερικά υποδόρια προσομοιάζοντας το φαινότυπο της μερικής λιποδυστροφίας.[112,113]

Αρκετοί ασθενείς ανέπτυξαν μερική λιποδυστροφία μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών σε παιδική ηλικία και ο κλινικός φαινότυπος ήταν η απώλεια υποδόριου λιπώδους ιστού από τα άκρα και τη γλουτιαία περιοχή με λιπουπερτροφία του προσώπου και του τραχήλου .

Φαίνεται πως η ολόσωμη ακτινοβολία έχει καταστροφικές συνέπειες για το λιπώδη ιστό. Ακόμη η φαρμακολογική προετοιμασία προ της λήψης του μοσχεύματος αλλά και για την πρόληψη επιπλοκών μετά από τη μεταμόσχευση μπορεί να συμμετέχει στην ανάπτυξη της νόσου. Κυτταροτοξικοί παράγοντες που χορηγούνται σε μία ευαίσθητη περίοδο για τη δέσμευση και διαφοροποίηση των προλιποκυττάρων μπορεί να επηρεάσουν τη φυσιολογική ανάπτυξη της λιπώδους μάζας και να οδηγήσουν κατά μέσο όρο σε 10 χρόνια αργότερα στη μερική λιποδυστροφία.[114,115]

Επίκτητη Μερική Λιποδυστροφία που σχετίζεται με Checkpoints Inhibitors

Οι Immune checkpoint inhibitors (ICIs) είναι μονοκλωνικά αντισώματα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία προχωρημένων συμπαγών όγκων. Μπλοκάρωντας τους επιφανειακούς υποδοχείς που εμπλέκονται στην ανοσιακή ρύθμιση όπως την πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1), το σύνδεσμό της PDL-1 (Programmed death-ligand 1) και το κυτταροτοξικό T-λεμφοκυτταρικό αντιγόνο 4 ενεργοποιούν το ανοσολογικό σύστημα εναντίον του καρκινικού κυττάρου και μεταβάλλουν την ικανότητα των ογκοκυττάρων να αποφεύγουν την αναγνώριση από τα ανοσολογικά κύτταρα. Έχουν ισχυρή αντικαρκινική δράση αλλά μπορεί ταυτόχρονα να πυροδοτήσουν ανοσολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως τα αυτοάνοσα νοσήματα. Επηρεάζονται κυρίως το γαστρεντερικό σύστημα, οι ενδοκρινείς αδένες , το δέρμα και το ήπαρ.

Η επίκτητη μερική λιποδυστροφία έχει αναφερθεί ως σήμερα σε 5 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα . Οι ασθενείς ως επί το πλείστον ήταν γυναίκες και μάλιστα με αναλογία 4/1 με μέση ηλικία τα 53,4 έτη και ηλικιακό εύρος 34-67 ετών. Όλες οι

αναφερόμενες περιπτώσεις συσχετίστηκαν με αντι -PD1 μονοκλωνικά αντισώματα , τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία προχωρημένου μελανώματος (4/5) ή του νεφροκυτταρικού καρκινώματος (1/5)

Όλοι οι ασθενείς είχαν μία ταχέως προοδευτική απώλεια του λιπώδους ιστού κατά μέσο όρο σε 7 μήνες θεραπείας με εύρος 2-18 μήνες. Μετά την εμφάνιση του φαινοτύπου της λιποδυστροφίας οι ασθενείς ανέπτυξαν μεταβολικές επιπλοκές όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερτριγλυκεριδαιμία και η ηπατική στεάτωση .

Βιοψίες του υποδόριου λιπώδους ιστού αποκάλυψαν λοβία λιποκυττάρων με χρόνια T-λεμφοκυτταρική διήθηση και σε 3 από τους 5 ασθενείς σημεία της panniculitis.

Ο μηχανισμός πρόκλησης της λιποδυστροφίας δεν είναι σαφής αλλά ίσως έχει να κάνει με τη διαταραγμένη ανοχή των T λεμφοκυττάρων στα αντιγόνα των λιποκυττάρων.[116,117]

Παρανεοπλασματική Επίκτητη Λιποδυστροφία

Η επίκτητη λιποδυστροφία περιγράφεται και ως παρανεοπλασματική εκδήλωση κυρίως όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος σε βρέφη και παιδιά. Ως σήμερα 5 περιπτώσεις έχουν αναφερθεί και οι 3 αφορούν ασθενείς με πιλοκυτταρικό αστροκύτωμα , και οι άλλες 2 ασθενή με πιλομυξοειδές αστροκύτωμα υποθαλάμου και ασθενή με κρανιοφαρυγγίωμα. Οι 4 εκ των 5 ασθενών παρουσίασαν γενικευμένη λιποδυστροφία ,ενώ ο ασθενής με το κρανιοφαρυγγίωμα είχε συσσώρευση λίπους υποδόρια στο πρόσωπο και τον τράχηλο , βουβάλειο ύβο και κοιλιακή προπέτεια με συνοδο λιποατροφία των άκρων. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον μία μεταβολική διαταραχή.

Ωστόσο η λιποδυστροφία και οι μεταβολικές επιπλοκές αναστρέφουν πλήρως μετά τη θεραπεία είτε χειρουργική είτε φαρμακευτική του όγκου γεγονός που καταδεικνύει πως προκαλούνται λόγω παρανεοπλασματικού συνδρόμου με αύξηση αυτοαντισωμάτων έναντι των λιποκυττάρων ή άλλων παραγόντων προκαλώντας εκ σεσημασμένη λιπόλυση.[111]

3.3.3 ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΟΝ HIV

Η λιποδυστροφία που σχετίζεται με τον HIV αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια της αντιρετροϊκής θεραπείας και προκαλείται λόγω ανακατανομής του σωματικού λίπους. Οι πρώτες αναφορές της κατάστασης αυτής ήταν το 1997 μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία.

Ο συγκεκριμένος τύπος λιποδυστροφίας έχει να κάνει και με τη συσσώρευση λίπους σε συγκεκριμένες περιοχές προκαλώντας λιπουπετροφία και με τη λιποατροφία. Χαρακτηριστικά παρουσιάζεται απώλεια λιπώδους ιστού από το πρόσωπο, τη γλουτιαία χώρα και τα άνω και κάτω άκρα με συνοδό εναπόθεση λίπους στην περιοχή του κορμού που εκδηλώνεται ως κοιλιακή παχυσαρκία, υπετροφία των μαστών, αύξηση του υποδόριου λίπους στην περιοχή του τραχήλου και ιδίως του αυχένα προκαλώντας το χαρακτηριστικό βουβάλειο ύβο ή ακόμη και λιπώματα. Οι αλλαγές αυτές και ειδικότερα η λιποατροφία στην περιοχή του προσώπου συνδέεται με την κατάθλιψη και τη μειωμένη αυτοεκτίμηση και επηρεάζει την ποιότητα ζωής του ασθενή με HIV λοίμωξη καθώς και την προσκόλλησή του στη θεραπεία. Οι μεταβολικές επιπλοκές που προκύπτουν από την αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και καθιστούν αναγκαία την έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία της λιποδυστροφίας στον τύπο αυτό.[118] (εικόνα 20)

Ο ακριβής επιπολασμός αυτού του τύπου λιποδυστροφίας είναι δύσκολο να καθοριστεί επακριβώς αλλά εκτιμάται σε ένα εύρος 10% - 80% μεταξύ των ασθενών με HIV λοίμωξη παγκοσμίως.[119]

Η παθοφυσιολογία της λιποδυστροφίας στους ασθενείς αυτούς έχει να κάνει με μηχανισμούς που σχετίζονται με την ίδια τη λοίμωξη καθώς και με την αντιρετροϊκή θεραπεία.

Η λοίμωξη από τον HIV-1 ιό οδηγεί στην παρουσία προφλεγμονώδους κατάστασης στο λιπώδη ιστό. Διεγείρει την απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών όπως οι TNF-alfa, IL-6, and IL-1β, οι οποίοι οδηγούν σε φυσική κυτταρική καταστροφή των λιποκυττάρων.

Ακόμη ο παράγοντας TNF- α σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω μείωσης της δραστηριότητας κινάσης του ινσουλινικού υποδοχέα που πυροδοτεί τη λιπόλυση και την απόπτωση και μέσω μείωσης των υποστρωμάτων της κινάσης του ινσουλινικού υποδοχέα IRS 10 καθώς και των GLUT 4 .[120]

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα αντιρετροϊκά φάρμακα προκαλούν το φαινότυπο της λιποδυστροφίας δεν έχουν γίνει πλήρως κατανοητοί. Οι αναστολείς πρωτεάσης και οι αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης έχει δείχθει ότι διαταράσσουν τη λειτουργία των λιποκυττάρων καθώς και το μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης. Μειώνουν τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων όπως επίσης και την έκφραση και έκκριση της αδιπονεκτίνης από τα λιποκύτταρα. Ακόμη αυξάνουν τη λιπόλυση και καταστέλλουν τη λιπογένεση προκαλώντας μείωση της δεσμευτικής ικανότητας των ελευθέρων μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων από τα λιποκύτταρα καθώς και αύξηση της απελευθέρωσης των αποθηκευμένων τριγύκεριδίων και γλυκερόλης. Η μιτοχονδριακή τοξικότητα που προκαλείται από τους αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης και συγκεκριμένα μέσω της αναστολής της μιτοχονδριακής DNA πολυμεράσης γ προωθεί την καταβολική δραστηριότητα στα λιποκύτταρα μέσω διαταραχής στην παραγωγή και σύνθεση των ορμονών και των κυτοκινών.[121]

.Παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της λιποατροφίας φαίνεται πως είναι η χρήση των νουκλεοσιδικών αναστολέων της αντίστροφης μεταγραφάσης ,όπως η ζιδοβουδίνη και η σταβουδίνη, ενώ η χρησιμοποίηση νεότερων φαρμάκων όπως η αβακαβίρη και η τενοφοβίρη φαίνεται πως εμποδίζουν την επιδείνωση της κατάστασης.[122]



Εικόνα 20 : Ασθενείς με λιποδυστροφία σχετιζόμενη με την αντιρετροϊκή θεραπεία ART α) λιποατροφία προσώπου και β) κάτω άκρων, γ) λιπουπερτροφία στην κοιλιακή χώρα, δ) βουβάλειος ύβος και ε),f) κοιλιακή παχυσαρκία [120]

3.4 ΤΟΠΙΚΗ ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ

Η τοπική ή εντοπιζόμενη λιποδυστροφία είναι επίκτητη και χαρακτηρίζεται από επιλεκτική απώλεια του υποδόριου λιπώδους ιστού από συγκεκριμένες και περιορισμένες περιοχές του σώματος. Η τοπική λιποατροφία μπορεί να περιλαμβάνει μία ή περισσότερες περιοχές στα άκρα, τον κορμό ή και στο πρόσωπο και συνήθως είναι ασύμμετρη. Επιπλέον δε σχετίζεται με μεταβολικές επιπλοκές. Εκτός από τη λιποατροφία μπορεί να παρουσιάζεται και με λιπουπερτροφία.[72]

Η διάγνωσή της είναι κλινική , ωστόσο σε μερικές περιπτώσεις ενδέχεται να χρειαστεί η λήψη βιοψίας για να αποκλείσει υποκείμενες παθήσεις. Ο υπέρηχος μαλακών μορίων είναι ακόμη

χρήσιμο εργαλείο για ασφαλή και γρήγορη διαπίστωση της τοπικής λιποατροφίας συγκριτικά με τη γειτνιάζουσα περιοχή.[76]

Μπορεί να είναι ιδιοπαθής όταν εμφανίζεται χωρίς εκλυτικό παράγοντα αλλά και δευτεροπαθής .μετά από επαναλαμβανόμενο τραυματισμό ή άσκηση πίεσης , μετά από ενέσιμη φαρμακευτική αγωγή και ακόμη μπορεί να σχετίζεται με νοσήματα του συνδετικού ιστού.

Ο επαναλαμβανόμενος τραυματισμός ή η συνεχής άσκηση μηχανικής πίεσης σε μία περιοχή του σώματος σχετίζεται με τη μειωμένη αγγειακή παροχή που προκαλεί καταστροφή των υποδόριων λιποκυττάρων και τοπική λιποδυστροφία. Τα φάρμακα που σχετίζονται με την κατάσταση της τοπικής λιποατροφίας μετά από υποδόρια , δερματική ή ενδομυϊκή χορήγηση είναι η ινσουλίνη, τα κορτικοστεροειδή, τα αντιβιοτικά (πενικιλίνη, αμικασίνη και γενταμικίνη) , η μεθοτρεξάτη και εμβόλια κατά της γρίππης , του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων και του τετάνου/κοκκύτη/διφθερίτιδας.

Η πιο συχνή μορφή είναι η επαγόμενη από την ινσουλίνη τοπική λιποδυστροφία. Η επαναλαμβανόμενη ένεση στο ίδιο σημείο μπορεί να οδηγήσει σε τοπικό τραύμα του υποδόριου λιπώδους ιστού καθώς επίσης και σε μία τοπική ανοσιακή αντίδραση στους κρυστάλλους ινσουλίνης και τοπική υπερπαραγωγή TNFα και IL6 παρεμποδίζοντας τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και τη λιπογένεση, Οι λιποατροφικές περιοχές επηρεάζουν την απορρόφηση της ινσουλίνης οδηγώντας σε αύξηση των διακυμάνσεων της γλυκόζης.

Τοπική λιποδυστροφία έχει αναφερθεί ακόμη και σε νοσήματα του συνδετικού ιστού και συγκεκριμένα στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο, την panniculitis και τη δερματομυοσίτιδα.[123]

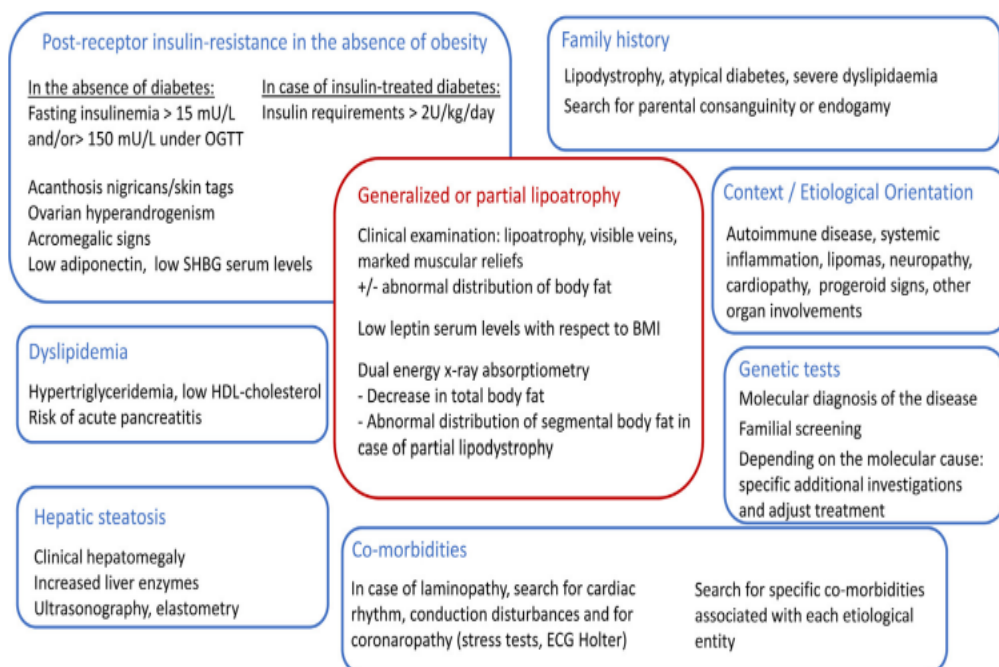
3.5 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ

Δεν έχουν θεσπιστεί επίσημα διαγνωστικά κριτήρια ούτε κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση των λιποδυστροφιών . Η βασική διαγνωστική προσέγγιση βασίζεται στο κλινικό ιστορικό και τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των ασθενών που αρχικά θέτουν την υποψία ύπαρξης λιποδυστροφίας .

Τα κλινικά χαρακτηριστικά που αυξάνουν την πιθανότητα της λιποδυστροφίας είναι αρχικά η ύπαρξη λιποατροφίας η οποία μπορεί να είναι γενικευμένη , μερική ή τοπική σε συνδυασμό με άλλα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά ,όπως :

- ο μυώδης φαινότυπος και οι φλεβεκτασίες
- η σοβαρή μελανίζουσα ακάνθωση
- η παρουσία ξανθωμάτων
- η εμφάνιση ακρομεγαλικών χαρακτηριστικών ή cushinoid φαινότυπου
- τα προγηροειδή χαρακτηριστικά
- ο σακχαρώδης διαβήτης που απαιτεί υψηλές δόσεις ινσουλίνης για να επιτευχθεί γλυκαιμική ρύθμιση , δηλαδή ≥ 200 μονάδες ινσουλίνης την ημέρα ή ≥ 2 μονάδες /κιλό βάρους σώματος/ ημέρα
- η σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία και συγκεκριμένα η μέτρηση τριγλυκεριδίων ≥ 500 mg με ή χωρίς φαρμακευτική αγωγή ή η μέτρηση τριγλυκεριδίων ≥ 200 mg παρά τη διατροφή και τη φαρμακευτική αγωγή
- το ιστορικό οξείας παγκρεατίτιδας δευτεροπαθώς στην υπερτριγλυκεριδαιμία
- η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα σε μη παχύσαρκο ασθενή
- το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- η καρδιομυοπάθεια σε πρώιμη ηλικία

- το αυτοσωμικό επικρατές ή υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομικότητας σε μέλη οικογενειών με παρόμοιο κλινικό φαινότυπο και μεταβολικές επιπλοκές
- οι κρίσεις υπερφαγίας με ακόρεστη πείνα σε βρέφη και παιδιά (εικόνα 21)



Εικόνα 21 : Διαγνωστικά χαρακτηριστικά των Λιποδυστροφιών και των επιπλοκών τους .[124]

Η διάγνωση της λιποδυστροφίας βασίζεται λοιπόν στο κλινικό ιστορικό με ενδελεχή έλεγχο του οικογενειακού ιστορικού , την κλινική εξέταση και στον καθορισμό της σύστασης του σώματος . Σημαντικός είναι και ο παρακλινικός έλεγχος για τον έλεγχο των συνοσηροτήτων και των επιπλοκών τους.[1]

Το ατομικό ιστορικό και η κλινική εξέταση αποκαλύπτουν το πρότυπο της λιποατροφίας , την ηλικία εμφάνισης του κλινικού φαινότυπου , συνοδά κλινικά χαρακτηριστικά που ενδέχεται να υποδηλώνουν την ύπαρξη συστηματικού συνδρόμου (πχ προγηροειδή σύνδρομο) καθώς και την ύπαρξη αυτοανοσίας , HIV λοίμωξης – θεραπείας και ενδεχόμενη μεταμόσχευση μυελού των οστών σε παιδική ηλικία.[2] (εικόνα 22)

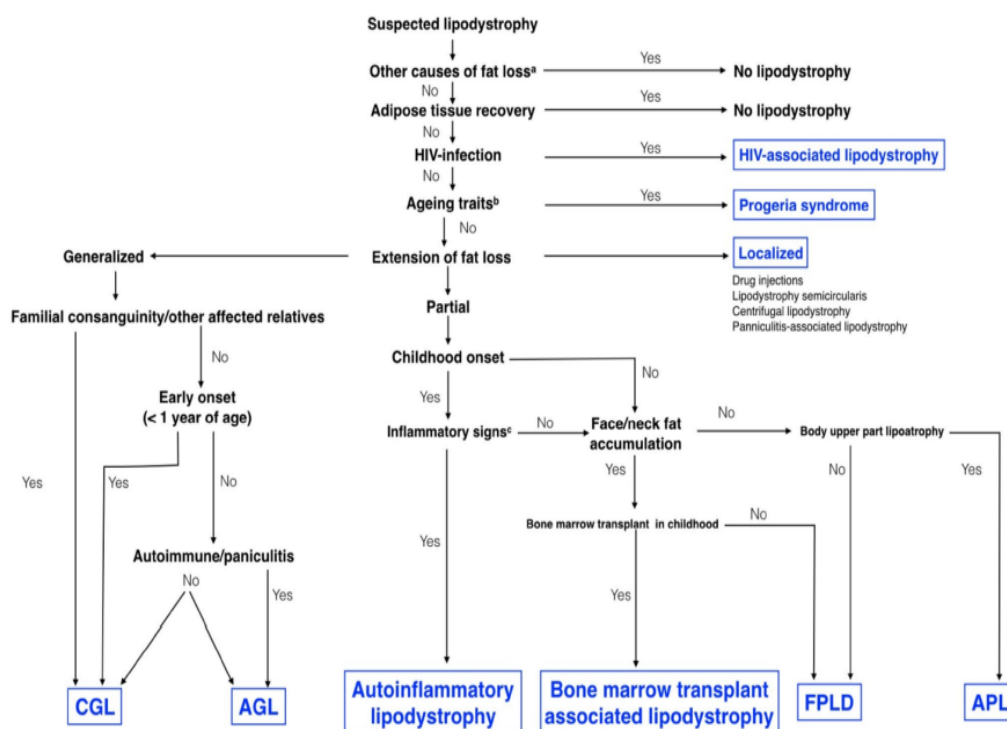
Από το οικογενειακό ιστορικό ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στον παρόμοιο φαινότυπο λιποδυστροφίας σε άλλα μέλη της οικογένειας καθώς και στο σχεδιασμό του γενεαλογικού δένδρου που μπορεί να καθορίσει ένα σαφές πρότυπο κληρονομικότητας. Σημαντικές πληροφορίες από το κληρονομικό ιστορικό αποτελούν και η εμφάνιση άτυπης μορφής σακχαρώδους διαβήτη σε μέλος της οικογένειας , δηλαδή πρώιμης έναρξης , σοβαρού και αταξινόμητου χωρίς την ύπαρξη παχυσαρκίας , η σοβαρή δυσλιπιδαιμία , ο προεξέχων μυώδης φαινότυπος και η υπερανδρογοναιμία στις γυναίκες συγγενείς, που μπορεί να υποδηλώνουν ένα αυτοσωμικό πρότυπο κληρονομικότητας. Επιπλέον πολύ σημαντικό είναι να καθοριστεί η ύπαρξη γονικής συγγένειας, καθώς αιμομικτικοί γάμοι μπορεί να οδηγήσουν σε ένα αυτοσωμικό υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομικότητας της νόσου. [124]

Δεν υπάρχουν επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες που να βασίζονται στη μέτρηση των δερματικών πτυχών , τη μέθοδο DEXA και την απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία για τη διάγνωση αλλά φαίνεται πως χρησιμοποιούνται ως βοηθητικά διαγνωστικά εργαλεία .Η μέτρηση του πάχους των πτυχών του δέρματος συνήθως είναι μικρότερη από τα 5 χιλιοστά σε απουσία δερματικής πάχυνσης. Η μέθοδος DEXA είναι η βασικότερη μέθοδος προσδιορισμού του ποσοστού της λιπώδους μάζας. Η μέτρηση παρέχει τη δυνατότητα του προσδιορισμού και της ολικής αλλά και της λιπώδους μάζας στην περιοχή του κορμού , η οποία είναι ισοδύναμη με την ποσότητα του σπλαγχνικού λίπους στους ασθενείς με λιποδυστροφία. Στους πάσχοντες το συνολικό ποσοστό της λιπώδους μάζας είναι 23% για φυσιολογική τιμή 30% αλλά μπορεί να είναι αρκετά χαμηλότερο ως 10%. Η μεταβολική μαγνητική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προσδιορίσει το ενδοκοιλιακό λίπος και συγκεκριμένα το σπλαγχνικό, το υποδόριο κοιλιακό και την ηπατική στεάτωση. [125,126]

Η μέτρηση της λεπτίνης είναι επίσης μία βοηθητική διαγνωστική εξέταση , χωρίς ωστόσο να υπάρχει σαφώς καθοριζόμενο όριο μέτρησης για να θέσει τη διάγνωση. Τα επίπεδα λεπτίνης διαφέρουν σημαντικά στους διάφορους υπότυπους της λιποδυστροφίας. Συγκεκριμένα

φαίνεται πως είναι χαμηλή στις γενικευμένες μορφές λιποδυστροφίας ενώ οι τιμές της ποικίλουν στις μερικές μορφές. [127] (πίνακας)

	ΕΠΙΠΕΔΑ ΛΕΠΤΙΝΗΣ (ng/ml)
Φυσιολογικό βάρος	7,5 ± 9,3
Παχυσαρκία	31,3 ± 24,1
Οικογενής Γενικευμένη Λιποδυστροφία	0,63 (0,05 – 3,7)
Επίκτητη Γενικευμένη Λιποδυστροφία	2,18 (0,05-11,3)
Οικογενής Μερική Λιποδυστροφία	2,6 (0,23-9)



Εικόνα 22 : Διαγνωστικός αλγόριθμος των λιποδυστροφικών συνδρόμων. Αφού τεθεί η υποψία της λιποδυστροφίας εξετάζεται το ενδεχόμενο να οφείλεται η απώλεια του λιπώδους ιστού στην γενικότερη απώλεια βάρους λόγω άλλου νοσήματος ή κατάστασης. Αφού αυτό αποκλειστεί και η λιποατροφία είναι μη αναστρέψιμη εξετάζεται η ύπαρξη HIV λοίμωξης καθώς

και η προηγηθείσα λήψη αντιρετροϊκής θεραπείας (HIV- σχετιζόμενη λιποδυστροφία). Έπειτα εξετάζεται η ύπαρξη προγηροειδών χαρακτηριστικών που θέτουν την υπόνοια ύπαρξης προγηρίας . Όταν αποκλειστούν οι διαγνώσεις αυτές εξετάζεται η έκταση και το πρότυπο της απώλειας του λιπώδους ιστού και περαιτέρω διαγνωστικές πληροφορίες συλλέγονται για την ηλικία εμφάνισης , το κληρονομικό ιστορικό, τη συνύπαρξη σημείων φλεγμονής ή αυτοανοσίας για να καθοριστεί η κατηγορία στην οποία ανήκει ο κλινικός φαινότυπος .[2]

Παρακλινικός έλεγχος

Όλοι οι ασθενείς με λιποδυστροφία πρέπει να ελεγχθούν για τα εξής

- την ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη ή διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη είτε με γλυκόζη νηστείας και μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης είτε με καμπύλη γλυκόζης
- την ύπαρξη δυσλιπιδαιμίας
- την ύπαρξη ηπατικής στεάτωσης με απεικονιστικές τεχνικές όπως ο υπέρηχος και η ελαστογραφία ήπατος καθώς και με εργαστηριακές εξετάσεις που περιλαμβάνουν τη φερριτίνη και τις τρανσαμινάσες για έλεγχο της στεατοηπατίτιδας
- μέτρηση της CPK
- την ύπαρξη συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών με μέτρηση των επιπέδων των ανδρογόνων , της προγεστερόνης και με υπέρηχο ωοθηκών
- την ύπαρξη νεφρικής νόσου με προσδιορισμό του GFR και της πρωτεΐνης ούρων είτε 24 ωρών είτε με τυχαίο δείγμα λευκωματίνης προς κρεατινίνης ούρων.
- την ύπαρξη καρδιολογικών επιπλοκών

Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές της λιποδυστροφίας περιλαμβάνουν

- την πρώιμη αθηρωμάτωση – στεφανιαία νόσο
- τις διαταραχές ρυθμού και του ερεθισματογωγού συστήματος της καρδιάς
- τη μυοκαρδιοπάθεια , υπερτροφική ή διατατική

Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την εμφάνισή τους με πρωταρχικό την παρουσία αντίστασης στη ινσουλίνη – υπερινσουλιναιμίας και σακχαρώδους διαβήτη, υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας αλλά και άλλοι που έχουν να κάνουν με διαφορετική παθοφυσιολογία όπως η λιπώδης διήθηση των μυοκαρδιακών κυττάρων, η ίνωση, η αυτόνομη νευροπάθεια, η πρώιμη κυτταρική γήρανση καθώς η ίδια η μετάλλαξη που προκαλεί τη νόσο, όπως στην περίπτωση των λαμινοπαθειών . Από τις γενικευμένες λιποδυστροφίες ο τύπος 2 σχετίζεται με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και ο τύπος 4 με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και επικίνδυνες καρδιακές αρρυθμίες. Οι λαμινοπαθειες σχετίζονται τόσο με την υπερτροφική όσο και με τη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.[128-130]

Γενετικός έλεγχος πραγματοποιείται όταν από το ιστορικό και την κλινική εξέταση αναγνωρίζεται η ύπαρξη ενός πιθανού προτύπου κληρονομικότητας , όταν η νόσος εκδηλώνεται σε μικρή ηλικία και όταν υπάρχουν άλλα συνηγορητικά στοιχεία υπέρ συστηματικού νοσήματος , όπως πχ τα προγηροειδή χαρακτηριστικά.[1]

3.6 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση της λιποδυστροφίας έγκειται από

- καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή απώλεια βάρους όπως η νευρογενής ανορεξία, ο λοιμός, η ελλιπής διατροφή, ο αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης , ο υπερθυρεοειδισμός, η επινεφριδιακή ανεπάρκεια , η καρκινική καχεξία και η χρόνια σοβαρή λοίμωξη
- άλλα ακραία γεντικά σύνδρομα αντίστασης στην ινσουλίνη όπως λεπρεχωνισμός και το σύνδρομο Rabson – Mendenhall που σχετίζονται με μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της ινσουλίνης
- τη συστηματική πολλαπλή λιπωμάτωση
- το σύνδρομο Cushing [2]

3.7 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΛΙΠΟΔΥΣΤΟΦΙΩΝ

3.7.1 Θεραπεία Μεταβολικών Επιπλοκών

Η θεραπεία των λιποδυστροφιών βασίζεται στη βέλτιστη αντιμετώπιση των επιπλοκών τους που έχουν να κάνουν με το μεταβολισμό, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και η αρτηριακή υπέρταση με στόχο τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και κατ' επέκταση της θνησιμότητας.

Δίαιτα και άσκηση

Χρειάζεται ισορροπημένη διατροφή όσον αφορά τα μακροθρεπτικά συστατικά. Δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες ωστόσο συνιστάται η αποφυγή των ευαπορρόφητων υδατανθράκων και ο εμπλουτισμός της διατροφής με σύμπλοκους υδατάνθρακες και φυτικές ίνες. Ακόμη συστήνεται αποφυγή της κατανάλωσης κορεσμένου λίπους και το ποσοστό του καταναλωθέντος λίπους να προέρχεται από μονοακόρεστα και πολυακόρεστα ω3 λιπαρά οξέα. Επιπρόσθετα η κατανάλωση των μέσης αλύσου λιπαρών οξέων που εισέρχονται στη μιτοχονδριακή μεμβράνη χωρίς το σύστημα της ακυλοκαρνιτίνης μπορεί να είναι βοηθητική στη λιποτοξικότητα.

Η άσκηση και κυρίως η αερόβια προτείνεται στους ασθενείς με λιποδυστροφία προκειμένου να μεταβολιστεί η περίσσεια των κυκλοφορούντων λιπαρών οξέων και να μειωθεί η λιποτοξικότητα. Ακόμη η άσκηση έχει θετική επίδραση στη γλυκαιμική ρύθμιση καθώς και στην ενδοθηλιακή λειτουργία.

Προσοχή χρειάζεται όσον αφορά την άσκηση στην εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο καθώς και στις γενετικές λιποδυστροφίες που σχετίζονται με μυοκαρδιοπάθειες όπως οι λαμινοπάθειες και η συγγενής γενικευμένη λιποδυστροφία τύπου 4.[131]

Θεραπεία της Δυσλιπιδαιμίας

Η υπερτριγλυκεριδαιμία και γενικότερα η δυσλιπιδαιμία που σχετίζεται με τη λιποδυστροφία θεραπεύεται με συνδυασμό στατίνης και φιβράτης. Συχνός έλεγχος και μεγάλη προσοχή

δίνεται λόγω του συνδυασμού αυτού που αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας και ηπατοτοξικότητας. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση των τριγλυκεριδίων μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με ακραία υπερτριγλυκεριδαιμία που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία ή σε ασθενείς με πολύ υψηλό κίνδυνο οξείας παγκρεατίτιδας παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή.[143]

Θεραπεία του Σακχαρώδους Διαβήτη

Η μετφορμίνη και η πιογλιταζόνη είναι φάρμακα που έχουν να κάνουν με τη βελτίωση της ινσουλινικής ευαισθησίας και χορηγούνται συχνά στους ασθενείς με λιποδυστροφία. [132]

Θετικά αποτελέσματα προκύπτουν από μελέτες με τη χορήγηση θειαζολιδινεδιονών στους ασθενείς με μερική λιποδυστροφία όσον αφορά τις μεταβολικές παραμέτρους που σχετίζονται με την υπεργλυκαιμία, τη δυσλιπιδαιμία και την υπερανδρογοναιμία ενώ άλλες μελέτες καταδεικνύουν αύξησης της λιπώδους μάζας με αυξημένη εναπόθεση λίπους στις μη λιποατροφικές περιοχές. Επίσης μεταλλάξεις στον παράγοντα PPAR gamma που σχετίζεται με την οικογενή μερική λιποδυστροφία τύπου 3 επηρεάζουν τη δραστηριότητα των φαρμάκων αυτών. Η καρδιομυοπάθεια όταν υπάρχει περιορίζει τη χρήση τους.[133]

Οι SGLT2 αναστολείς έχουν μη ινσουλινοεξαρτώμενη δράση στη ρύθμιση της γλυκόζης και ευεργετικά αποτελέσματα στην καρδιαγγειακή και νεφρική νόσο στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Αποτελέσματα από περιστατικά ασθενών με γενικευμένη λιποδυστροφία έδειξαν πως τα φάρμακα αυτά βελτιώνουν σημαντικά τις μεταβολικές παραμέτρους και την επίπτωση της μυοκαρδιοπαθειας. Ακόμη σε ασθενείς με οικογενή μερική λιποδυστροφία παρουσιάστηκε βελτίωση του μεταβολικού προφίλ και των απαιτήσεων σε εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης.[134]

Οι GLP 1 αγωνιστές έχουν πλειότροπη δράση που έχει να κάνει με τη γλυκοζο-εξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης , την αναστολή της έκκρισης της γλυκαγόνης , τις ανορεξιογόνες δράσεις , τη μείωση του ρυθμού της γαστρικής κένωσης και την αύξηση των νατριουρητικών

πεπτιδίων. Η χρησιμοποίηση τους σε περιστατικά ασθενών με οικογενή μερική λιποδυστροφία έδειξε βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων, μείωση της όρεξης και απώλεια βάρους . Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στο ιστορικό οξείας παγκρεατίτιδας λόγω της υπερτριγλυκεριδαιμίας στη χορήγηση αυτής της ομάδας φαρμάκων.[135]

Η ινσουλίνη κατέχει κεντρικό ρόλο στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη στα λιποδυστροφικά σύνδρομα και λόγω της ακραίας αντίστασης χρησιμοποιούνται συνήθως υψηλά μείγματα 200,300 ή και 500 μονάδων και συχνές και υψηλές δόσεις γευματικών ινσουλινών , χωρίς ωστόσο να είναι ικανοποιητική η ρύθμιση της γλυκαιμίας .

Μεταβολικό Χειρουργείο

Το μεταβολικό χειρουργείο έχει ερευνηθεί σε σειρές ασθενών με οικογενή μερική λιποδυστροφία . Η τεχνική που χρησιμοποιήθηκε ήταν η γαστρική παράκαμψη -Roux-en-Y gastric bypass (RYGB)-. Τα αποτελέσματα ήταν η σημαντική απώλεια βάρους των ασθενών και η βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων. Σε 3 ασθενείς με οικογενή μερική λιποδυστροφία τύπου 1 αναφέρθηκε διακοπή της χορήγησης ινσουλίνης μετά από το χειρουργείο λόγω βελτίωσης της γλυκαιμικής τους ρύθμισης .Ωστόσο δεν υπάρχουν στοιχεία για τις μακροχρόνιες επιδράσεις του μεταβολικού χειρουργείου ούτε μελέτες σύγκρισης των αποτελεσμάτων μεταξύ αυτού και των συμβατικών θεραπειών.[131]

3.7.2 Μετρελεπτίνη

Η μετρελεπτίνη είναι ένα ανάλογο της ανθρώπινης λεπτίνης που δημιουργήθηκε με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA με την προσθήκη μίας μεθυλικής ομάδας.

Σημαντικό ενδιαφέρον για τη χορήγηση ανασυνδυασμένης λεπτίνης σε ασθενείς με λιποδυστροφία προέκυψε κατά τα τέλη της δεκαετίας του 1990 , όπου μελέτες απέδειξαν πως η χορήγησή της χρησιμοποιώντας ως πειραματόζωα λιποδυστροφικούς ποντικούς βελτίωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη και τις μεταβολικές παραμέτρους.[136]

Το 2002 τα πρώτα κλινικά αποτελέσματα της χορήγησής της δημοσιεύτηκαν σε 8 ασθενείς που έπασχαν από γενικευμένη λιποδυστροφία και σε 1 ασθενή με μερική λιποδυστροφία . Σχεδιάστηκε μία προοδευτική κοόρτη που συμπεριέλαβε τα 9 αυτά περιστατικά . Οι τιμές της λεπτίνης ορού σε όλα τα περιστατικά ήταν κάτω από 4 ng/ml . Ο πρώτος ασθενής έλαβε ανασυνδυασμένη λεπτίνη τον Ιούλιο του 2000. Σημαντική μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (1,9%) παρατηρήθηκε σε 8 από τους 9 ασθενείς που είχαν σακχαρώδη διαβήτη και η δοκιμασία ανοχής στην ινσουλίνη έδειξε βελτίωση της ινσουλινικής ευαισθησίας σε ολόκληρο το σώμα. Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων μειώθηκαν κατά 60% μετά από 4 μήνες χορήγησης της μετρελεπτίνης. Ο όγκος του ήπατος μειώθηκε κατά μέσο όρο 28% και μείωση παρουσίασαν επίσης και οι τιμές των τρανσαμινασών. Ακόμη περιορίστηκε η κατανάλωση θερμίδων με παράλληλη μείωση του βασικού μεταβολικού ρυθμού. Εκτός από έναν ασθενή όλοι παρουσίασαν απώλεια βάρους με ένα σημαντικό ποσοστό αυτής της απώλειας να οφείλεται στη μείωση του μεγέθους του ήπατος. Όταν η θεραπεία διεκόπη τα τριγλυκερίδια νηστείας και τα επίπεδα της ινσουλίνης ξεκίνησαν να αυξάνονται εντός 48 ωρών και διορθώθηκαν με την επαναχορήγηση λεπτίνης.[137]

Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της μετρελεπτίνης καταδείχθηκε από μελέτες κοόρτης σε ενηλίκους και παιδιά που έδειξαν όφελος από τη χορήγησή της σε πολλές μεταβολικές παραμέτρους .

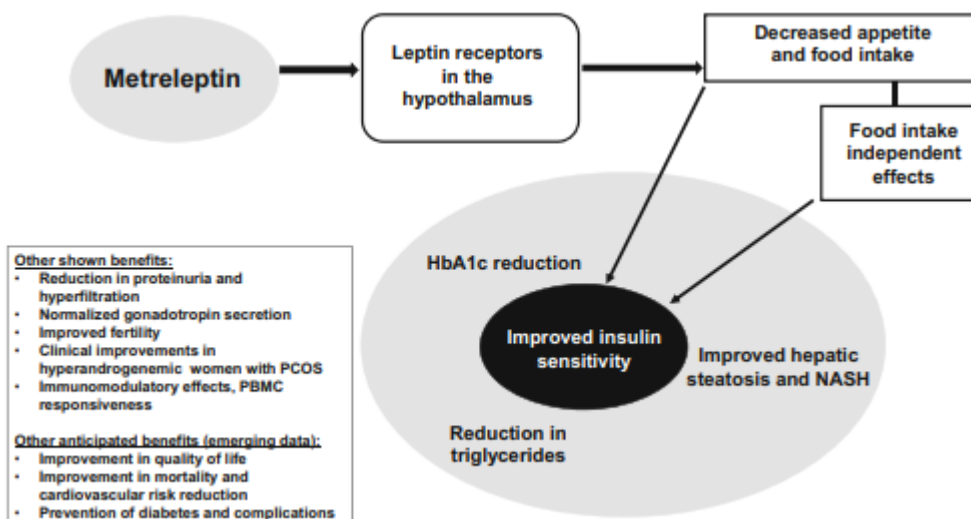
Το 2014 η μετρελεπτίνη εγκρίθηκε από τον FDA (United States Food and Drug Administration) για τη θεραπεία της γενικευμένης λιποδυστροφίας που χαρακτηρίζεται από υπολεπτιναιμία είτε είναι οικογενής είτε επίκτητη.

Ο EMA (European Medicines Agency) υιοθέτησε μία θετική άποψη για τη χορήγηση μετρελεπτίνης σε ασθενείς με γενικευμένη λιποδυστροφία άνω των 2 ετών και σε ασθενείς με μερική λιποδυστροφία άνω των 12 ετών που δεν ελέγχονται με τις συμβατικές θεραπευτικές

τεχνικές. Την άποψη αυτή ακολούθησε τελικά η έγκριση από την ευρωπαϊκή ένωση και το Ηνωμένο Βασίλειο στις 31 Ιουλίου του 2018.

Η θεραπεία υποκατάστασης με μετρελεπτίνη επίσης εγκρίθηκε στην Ιαπωνία ειδικά για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη ή/και της υπετριγλυκεριδαιμίας σε ασθενείς με γενετική ή επίκτητη λιποδυστροφία είτε γενικευμένη είτε μερική.

Από την άλλη πλευρά η θεραπεία με μετρελεπτίνη δεν έχει εγκριθεί για ασθενείς που πάσχουν από HIV – λιποδυστροφία ούτε για ασθενείς που πάσχουν από μεταβολικά νοσήματα όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπετριγλυκεριδαιμία.[131]



Εικόνα 23 : Μηχανισμός δράσης της μετρελεπτίνης. Οι δράσεις της διαμεσολαβούνται κυρίως από τους υποδοχείς της στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στον υποθάλαμο και σχετίζονται με την ανορεξιογόνο δράσης της όσο και με ανεξάρτητους μηχανισμούς. [131]

Η μετρελεπτίνη δρα στους υποδοχείς της στον υποθάλαμο κυρίως και ρυθμίζει θετικά τις μεταβολικές επιπλοκές της λιποδυστροφίας (εικόνα 23)

Επιδράσεις της μετρελεπτίνης στο βάρος του σώματος , τη λήψη τροφής και την ποιότητα ζωής

Η χορήγηση ανασυνδυασμένης λεπτίνης αυξάνει το αίσθημα του κορεσμού και επιδρά στην ηδονική πείνα με αποτέλεσμα μικρότερα θερμιδικά γεύματα να προκαλούν ευχαρίστηση. Αυτό έχει να κάνει με νευροενδοκρινείς αποκρίσεις και είναι μόνιμο και διαρκές κατά τη χορήγηση θεραπείας.

Οι ασθενείς κατορθώνουν να επιτύχουν μείωση του σωματικού βάρους τους κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας αλλά αργότερα το βάρος σταθεροποιείται. Η απώλεια βάρους σχετίζεται και με τη λιπώδη αλλά και την άλιπο μάζα και πολλές φορές μπορεί να είναι αίτιο διακοπής της θεραπείας.

Η βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων προσφέρει αύξηση της αυτοεκτίμησης των ασθενών και καλύτερη ποιότητα ζωής. [138]

Επιδράσεις της μετρελεπτίνης στο μεταβολισμό της γλυκόζης και το σακχαρώδη διαβήτη

Παρουσιάζεται βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου στους ασθενείς με λιποδυστροφία και σακχαρώδη διαβήτη. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας μειώνονται γρήγορα μετά από λίγους μήνες θεραπείας κατά 1,5% και πάνω από 40 mg/dl αντίστοιχα. [139]

Η αποτελεσματικότητα εμφανίζεται και στους ασθενείς με γενικευμένη αλλά και σε αυτούς με μερική λιποδυστροφία με μεγαλύτερη μείωση της γλυκοζυλιωμένης να επιτυγχάνεται στη γενικευμένη μορφή (2% έναντι 1%).[140]

Ανεξάρτητα από το γενετικό προφίλ των ασθενών η χορήγηση λεπτίνης κατορθώνει να ελαττώσει τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και στους ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο της λαμίνης A και στους ασθενείς με μεταλλάξεις του PPAR gamma με αποτελεσματικότερη μείωση της στους δεύτερους.[141]

Η βελτίωση των γλυκαιμικών παραμέτρων οφείλεται στη βελτίωση της ινσουλινικής αντίστασης και της γλυκοζοεξααρτώμενης έκκρισης ινσουλίνης. Η βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη προκύπτει με μηχανισμό ανεξάρτητο από τις ανορεξιογόνες δράσεις της μετρελεπτίνης και μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της δόσης της εξωγενούς ινσουλίνης ή ακόμη και στη διακοπή της.[140]

Επιδράσεις της μετρελεπτίνης στο μεταβολισμό των λιπιδίων και στη δυσλιπιδαιμία

Παρατηρείται μείωση της *de novo* λιπογένεσης στο ήπαρ με αποτέλεσμα τη μείωση των ηπατικών τριγλυκεριδίων και των τριγλυκεριδίων της συστηματικής κυκλοφορίας. Αυτό διαμεσολαβείται από την αύξηση της ινσουλινικής ευαισθησίας, τη μείωση της βασικής έκκρισης της ινσουλίνης και τη βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης.[142]

Σε κλινικές μελέτες και αναδρομικές σειρές ασθενών υπό θεραπεία με μετρελεπτίνη παρουσιάζεται μείωση του ποσοστού των τριγλυκεριδίων πάνω από 30-35% με καλύτερα αποτελέσματα να παρατηρούνται στη γενικευμένη λιποδυστροφία συγκριτικά με τη μερική (60% έναντι 20% αντίστοιχα).[143] Ακόμη η μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων είναι υψηλότερη στους ασθενείς με μεταλλάξεις στον PPAR gamma συγκριτικά με τους ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο της λαμίνης A. [141]

Μερικές μελέτες ουσιαστικά εστίασαν στο μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων και κυρίως στην κάθαρση αυτών από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση, η οποία είναι επηρεασμένη στους λιποδυστροφικούς ασθενείς λόγω αύξησης των συγκεντρώσεων των αναστολέων της, όπως η apoCII, η apoCIII και η ANGPTL3. Η μετρελεπτίνη σχετίστηκε με μείωση των αναστολέων αυτών.[144]

Τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης δεν αυξάνονται μετά τη θεραπεία με μετρελεπτίνη όπως αποδείχθηκε από αρκετές μελέτες εκτός από μία που ανέδειξε μικρή αύξηση της από 28 mg/dl σε 32 mg/dl μετά από 12 μήνες θεραπείας σε ένα πληθυσμό από 7 ασθενείς με γενικευμένη λιποδυστροφία και 6 με μερική.

Τα επίπεδα της LDL- χοληστερόλης συνήθως δεν είναι αυξημένα στους ασθενείς με λιποδυστροφία , αλλά η θεραπεία με μετρελεπτίνη κατορθώνει μείωση των τιμών τους λόγω μείωσης της συγκέντρωσης της PCSK9 .[111]

Επιδράσεις της μετρελεπτίνης στην ηπατική στεάτωση

Η θεραπεία με μετρελεπτίνη ελαττώνει τα ηπατικά ένζυμα και τα επίπεδα της γGT σε πολλές μελέτες . Η ομάδα του NIH διαπίστωσε βελτίωση και στο ποσοστό της στεάτωσης και στο NASH activity score στην μαγνητική τομογραφία ήπατος και στις ηπατικές βιοψίες. Μείωση του όγκου του ήπατος από 3209 cc σε 2391 cc στη μαγνητική τομογραφία παρατηρήθηκε σε μία μελέτη 10 ασθενών με λιποδυστροφία (8 με γενικευμένη και 2 με μερική) μετά από 12 μήνες θεραπείας με μετρελεπτίνη. Η περιεκτικότητα λίπους στο ήπαρ μειώθηκε επίσης από 31% σε 11%. Τα αποτελέσματα είναι αξιοσημείωτα στους ασθενείς με γενικευμένη λιποδυστροφία αλλά όχι σε αυτούς με μερική , όπου φαίνεται πως ελαττώνεται ο όγκος του ήπατος αλλά όχι σε σημαντικό βαθμό τα ηπατικά ένζυμα.[140]

Επιδράσεις της μετρελεπτίνης στην υπέρταση και στο καρδιαγγειακό σύστημα

Οι θετικές επιδράσεις της θεραπείας στις καρδιαγγειακές εκβάσεις έχει να κάνει κυρίως με τη βελτίωση στους παράγοντες κινδύνου ,όπως η δυσλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης. Σε μελέτες ποντικών η μετρελεπτίνη βελτίωσε την ενδοθηλιακή λειτουργία ,αλλά αυτό το αποτέλεσμα δεν έχει μελετηθεί σε ανθρώπινο επίπεδο και κυρίως στις λαμινοπάθειες που σχετίζονται με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια.[145]

Όσον αφορά την υπέρταση μελέτη που χρησιμοποίησε 112 ασθενείς με λιποδυστροφία εκ των οποίων υπέρταση παρουσίασε το 54% κατέδειξε πως στο 59% των υπερτασικών ασθενών παρουσιάστηκε ελάττωση της αρτηριακής πίεσης και συγκεκριμένα άνω των 20 mmHG της συστολικής και άνω των 10 mmHg της διαστολικής . Από τους ασθενείς που παρουσίασαν μείωση της αρτηριακής πίεσης το 77% έπασχε από γενικευμένη λιποδυστροφία

και το 35% από μερική. Παρόλα αυτά δεν είναι γνωστός ο αριθμός των χρησιμοποιούμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων των μελετηθέντων ασθενών .[146]

Επιδράσεις της λεπτίνης στη νεφρική λειτουργία

Η επίδραση της μετρελεπτίνης στη νεφρική λειτουργία μελετήθηκε σε μία σειρά 115 ασθενών με λιποδυστροφία στις Ηνωμένες Πολιτείες εκ' των οποίων οι 73 είχαν γενικευμένη λιποδυστροφία με μέσο όρο ηλικίας τα 18 έτη . Το 78% των ασθενών είχε σακχαρώδη διαβήτη μέσης διάρκειας 4,5 ετών και το 80% παρουσίασε πρωτεϊνουρία άνω των 150 mg/24h χωρίς διαταραχή του GFR. Αυτή η σειρά ασθενών συμπεριέλαβε και 42 ασθενείς με μερική λιποδυστροφία , μέσης ηλικίας 35 ετών εκ των οποίων το 83% είχαν σακχαρώδη διαβήτη μέσης διάρκειας 1 έτους και το 61% πρωτεϊνουρία χωρίς διαταραχή του GFR .

Η χορήγηση μετρελεπτίνης για 1 έτος έδειξε σημαντική βελτίωση της πρωτεϊνουρίας στους πάσχοντες από γενικευμένη λιποδυστροφία και συγκεκριμένα άνω του 20% στην πρωτεΐνη ούρων 24 ωρών χωρίς αλλαγή στο GFR αλλά δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην πρωτεϊνουρία των ασθενών με μερική λιποδυστροφία , οι οποίοι ωστόσο παρουσίαζαν μέτρια πρωτεϊνουρία προ της χορήγησης θεραπείας.[147]

Επιδράσεις της μετρελεπτίνης στην αναπαραγωγική λειτουργία

Οι γυναίκες με λιποδυστροφία συχνά παρουσιάζουν υπερανδρογοναιμία, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό. Η μετρελεπτίνη αποδείχθηκε αποτελεσματική στη βελτίωση του εμμηνορυσιακού κύκλου και αυτό φαίνεται πως οφείλεται στην αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη καθώς και στη φυσιολογική κατά ώσεις έκκριση της ωχρινοτρόπου ορμόνης LH μέσω νευροενδοκρινών οδών. Η ολική τεστοστερόνη μειώνεται στις γυναίκες ασθενείς και αυξάνεται στους άνδρες.[148]

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης της μετρελεπτίνης – αντενδείξεις

Δεν υπάρχει αντένδειξη στη χορήγηση της μετρελεπτίνης εκτός από την εμφάνιση αλλεργικής αντίδρασης στο έκδοχο.

Η χορήγηση της πραγματοποιείται με καθημερινές υποδόριες ενέσεις με αρχική δόση 2,5 mg/ημέρα στους άνδρες και 5 mg ανά ημέρα στις γυναίκες άνω των 40 κιλών . Η μέγιστη δόση που μπορεί να χορηγηθεί είναι τα 10 mg ημερησίως και τροποποιείται αναλόγως της μεταβολικής απάντησης που έχει να κάνει με τη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, την ημερήσια δόση ινσουλίνης και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων. Μπορεί να χορηγηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό και μάλιστα χωρίς διαλειμματική χορήγηση.

Ειδική προσοχή δίνεται στην εκσεσημασμένη απώλεια σωματικού βάρους που πρέπει να οδηγήσει σε μείωση της δοσολογίας της. Δε χρειάζεται τροποποίηση της δόσης της σε περίπτωση νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας.

Συστήνεται να μη χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και το θηλασμό ωστόσο η ενδοκρινολογική εταιρεία συνιστά τη χορήγηση της εάν η διακοπή της ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στη μητέρα ή το έμβρυο.[140]

Ανεπιθύμητες ενέργειες και ασφάλεια χορήγησης

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης που εμφανίζονται σε ποσοστό 1- 10% των ασθενών και μπορεί να οδηγήσουν σε διακοπή της θεραπείας και η παρουσία αντισωμάτων έναντι της ανασυνδυασμένης λεπτίνης που παρατηρείται σε ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών που μπορεί να φθάνει το 85-90%. Εμφανίζονται στους πρώτους μήνες της θεραπείας αλλά η συγκέντρωσή τους μπορεί να μειωθεί με την πάροδο του χρόνου ακόμα και με τη συνέχιση της θεραπείας. Ωστόσο σχετίζονται με προοδευτική επιδείνωση των μεταβολικών επιπλοκών.

Υπογλυκαιμία μπορεί να παρατηρηθεί κατά την έναρξη της θεραπείας και διορθώνεται με τη μείωση της δοσολογίας της ινσουλίνης.

Λόγοι διακοπής της θεραπείας είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας από τους ίδιους τους ασθενείς και προβλήματα που έχουν να κάνουν με τον τρόπο και την ευκολία χορήγησης του φαρμάκου.[140]

3.7.3 Πιθανές μελλοντικές θεραπείες με στόχο την υπερτριγλυκεριδαιμία και την ηπατική στεάτωση

Volanesorsen

Το volanesorsen είναι ένα ολιγονουκλεοτίδιο δεύτερης γενιάς που χορηγείται με υποδόρια ένεση και στοχεύει ανασταλικά την ανθρώπινη απολιποπρωτεΐνη CIII, η οποία αποτελεί δομικό στοιχείο των λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια και είναι αναστολέας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Η apoCIII είναι ο κυριότερος ρυθμιστής των επιπέδων των τριγλυκεριδίων του πλάσματος.[131]

Ο FDA έδωσε την έγκριση στη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς που πάσχουν από οικογενή χυλομικροναιμία.

Η μελέτη BROADEN είναι μία μελέτη 52 εβδομάδων φάσης 2/3 που συμπεριέλαβε 40 ασθενείς (11 άνδρες και 29 γυναίκες) με μερική λιποδυστροφία, που διαγνώστηκε είτε μέσω γενετικού ελέγχου είτε μέσω των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών με τριγλυκερίδια νηστείας άνω των 200 mg/dl και σακχαρώδη διαβήτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1 προς 1 ως προς τη λήψη του volanesorsen έναντι placebo. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό μεταβολής των τριγλυκεριδίων νηστείας που αξιολογήθηκε στους 3 μήνες ενώ τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που ήταν η μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και το ποσοστό λιπώδους διήθησης του ήπατος αξιολογήθηκαν στους 12 μήνες.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν τα εξής

- η θεραπεία με το Volanesorsen μείωσε τα τριγλυκερίδια νηστείας κατά ποσοστό 80% έναντι 22% του placebo ($P = 0.0009$) και η μείωση αυτή διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης
- η θεραπεία με το volanesorsen μείωσε σημαντικά την ποσότητα λίπους στο ήπαρ στους 12 μήνες συγκριτικά με το placebo (-51.9% έναντι $+1,5\%$ αντίστοιχα $P = 0.004$)
- δε βελτίωσε τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης και η θρομβοπενία . χωρίς ωστόσο κάποιος ασθενής να παρουσιάσει σοβαρή θρομβοπενία με αιμοπετάλια $<50.000/\text{mm}^3$. [149]

Ολιγονουκλεοτίδια που στοχεύουν τον παράγοντα ANGPTL3

Ο παράγοντας ANGPTL3 (angiotensin-like 3) είναι μία ηπατοκίνη που αυξάνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, της LDL και της HDL χοληστερόλης στο πλάσμα. Τα ολιγονουκλεοτίδια που στοχεύουν ανασταλικά το μόριο αυτό χορηγούνται με υποδόρια ένεση και μειώνουν τα επίπεδά του οδηγώντας σε μείωση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος και προστασία από την αθηρογένεση. [131]

Βάσει αυτού του σκεπτικού δημιουργήθηκε μία μελέτη φάσης 2 για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια χορήγησης αυτών των ολιγονουκλεοτιδίων σε ασθενείς με οικογενή μερική λιποδυστροφία . 4 συνολικά ασθενείς (3 γυναίκες και 1 άνδρας) στρατολογήθηκαν , οι 2 με μεταλλάξεις στο γονίδιο LMNA και οι 2 χωρίς αιτιολογική μετάλλαξη με σακχαρώδη διαβήτη ($\text{HbA}_{1c} > 6.5\%$) και υπερτριγλυκεριδαιμία ($\geq 500 \text{ mg/dL}$ ή $\geq 200 \text{ mg/dL}$ για ασθενείς με γενετικά ή οικογενή κριτήρια από το ιστορικό).

Το φάρμακο δόθηκε με υποδόρια ένεση σε δοσολογία 20 mg εβδομαδιαίως για 26 εβδομάδες. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό μεταβολής των τριγλυκεριδίων του πλάσματος από τη βασική τιμή την 27^η εβδομάδα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν τα εξής

- η θεραπεία μείωσε τα τριγλυκερίδια σε ποσοστό $60 \pm 26\%$ από τη βασική τιμή που ήταν $818 \pm 432 \text{ mg/dL}$
- τα επίπεδα του ANGPTL3 μειώθηκαν κατά $55 \pm 10\%$.
- Τα επίπεδα της apoCIII μειώθηκαν κατά $51 \pm 27\%$
- Τα ολικά VLDL και τα χυλομικρά μειώθηκαν κατά $64 \pm 24\%$

- Η ολική χοληστερόλη μειώθηκε κατά $18 \pm 15\%$
- Η HbA1c παρουσίασε μέση μείωση κατά $0.2 \pm 1.0 \%$

Όλα τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά. Το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό και δε δημιουργήθηκαν προβλήματα με την ασφάλειά του. Παρά το ότι η μελέτη ήταν μικρή τα αποτελέσματά της καταδεικνύουν πως η στόχευση του ANGPTL3 μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στον έλεγχο της μεταβολικής δυσλιπιδαιμίας.[150]

Gemcabene

Το Gemcabene είναι ένα άλας μονοασβεστίου ενός δικαρβοξυλικού οξέος διακυλαιθέρα που ενισχύει την κάθαρση των VLDL μέσω της μείωσης του mRNA της ηπατικής απολιποπρωτεΐνης CIII . Με αυτόν τον τρόπο μπλοκάρεται η παραγωγή των ηπατικών τριγλυκεριδίων και η σύνθεση χοληστερόλης και αυξάνεται η HDL χοληστερόλη. Ακόμη το φάρμακο έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Σε κλινικές μελέτες καταδείχθηκε πως η χορήγησή του ελάττωσε τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων κατά 20-50% και της LDL χοληστερόλης κατά 17-21 % σαν προσθήκη στη στατίνη ενώ αύξησε τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Επιπλέον μείωσε τα επίπεδα της hsCRP άνω των 50%. Η χορήγησή του σε ασθενείς με οικογενή μερική λιποδυστροφία σε μελέτη φάσης 2 είχε θετικά αποτελέσματα στο λιπιδαιμικό προφίλ και στη στεατοηπατίτιδα.[131]

Setmelanotide

Είναι ένας αγωνιστής του υποδοχέα της μελανοκορτίνης 4 MCR 4, ο οποίος διαμεσολαβεί στις ανορεξιογόνες και άλλες κεντρικές δράσεις της λεπτίνης. Χορηγήθηκε σε ένα μεμονωμένο περιστατικό με οικογενή μερική λιποδυστροφία που παρουσίασε αντισώματα έναντι της μετρελεπτίνης χωρίς ωστόσο να έχει αποτελεσματικότητα.[151]

Baricitinib

Είναι ένας αναστολέας των Janus κινασών 1 και 2 (JAK 1/2). Χρησιμοποιείται σε θεραπευτικό πρωτόκολλο για τη θεραπεία σπάνιων αυτοφλεγμονωδών συνδρόμων που σχετίζονται με λιποδυστροφία όπως το σύνδρομο CANDLE με θετικά αποτελέσματα από μελέτη και όσον αφορά τις κλινικές εκδηλώσεις του νοσήματος αλλά και στους βιοδείκτες φλεγμονής και την ιντερφερόνη.[152]

3.8 ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Περιγραφή ενός ενδιαφέροντος περιστατικού Λιποδυστροφίας που παρακολουθείται στο ειδικό ιατρείο Λιποδυστροφιών του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αττικού.

Περίπτωση

Γυναίκα 61 ετών με Σακχαρώδη Διαβήτη από την ηλικία των 29 ετών , που αρχικά ταξινομήθηκε ως Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 με αρνητικά ωστόσο αντισώματα , ελάμβανε πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης ημερησίως με υψηλές απαιτήσεις , δηλαδή 5 IU/kg/ ημέρα , και μετφορμίνη σε δοσολογία 2 gr/ημερησίως . Ο δείκτης μάζας σώματος της ασθενούς ήταν 19,4 kg/m². Η ασθενής ακόμη παρουσίασε αρτηριακή υπέρταση στην ηλικία των 5 ετών και βρισκόταν υπό θεραπεία με συνδυασμό νιφεδιδίνης 120 mg/ημέρα , υδροχλωροθειαζίδης 25 mg/ημέρα και επλερενόνης 25 mg/ημέρα καθώς και δυσλιπιδαιμία που παρατηρήθηκε από την ηλικία των 35 ετών με αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης και σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία παρά το διαιτητικό περιορισμό του λίπους και τη βέλτιστη υπολιπιδαιμική θεραπεία με συνδυασμό ροσουβαστατίνης 40 mg/ημέρα, φαινοφιμπράτης 125 mg/ημέρα και ω3 λιπαρών οξέων.

Επιπλέον παρουσίασε μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη γεγονός που έδειχνε πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο . Συγκεκριμένα παρουσίασε περιφερική διαβητική νευροπάθεια (άπω συμμετρική πολυνευροπάθεια) και διαβητική νεφροπάθεια με GFR=43 ml/min και αλβουμινουρία της τάξης των 314 mg/24 ώρες. Ακόμη είχε εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο με περιφερική αρτηριοπάθεια (διαλείπουσα χωλότητα) και αθηρωματική νόσο των καρωτίδων, για την οποία υπεβλήθη σε ενδοαρτηρεκτομή δεξιά στην ηλικία των 52 ετών, καθώς και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Ελάμβανε κλοπιδογρέλη των 75 mg/ημερησίως.

Από το γυναικολογικό της ιστορικό παρουσίασε εμμηναρχή στην ηλικία των 11 ετών και μετέπειτα διαταραχές εμμήνου ρύσεως και πρώιμη εμμηνόπαυση σε ηλικία 38 ετών. Ακόμη ανέφερε ιστορικό συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών , χωρίς να έχει λάβει αντισυλληπτική αγωγή. Υπεβλήθη σε υστερεκτομή λόγω ινομυωμάτων σε ηλικία 52 ετών.

Από το οικογενειακό ιστορικό της ανέφερε φαινότυπο λιποδυστροφίας με απώλεια της λιπώδους μάζας από τα άνω και κάτω άκρα στη μητέρα και τη μητρική θεία της, με σακχαρώδη διαβήτη σε ηλικίες 25 και 28 ετών αντίστοιχα και καρδιαγγειακή νόσο που εκδηλώθηκε με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ηλικία 45 ετών αντίστοιχα. Η μητέρα της είχε διαταραχές στον εμμηνορυσιακό κύκλο και συνολικά 6 αποβολές. Από τα αδέρφια της 2 από τις 4 αδερφές της και ένας αδερφός της παρουσίασαν αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία σε νεαρή ηλικία.

Η ασθενής παραπέμφθηκε στο ειδικό ιατρείο Λιποδυστροφίας λόγω του αρρυθμισμού Σακχαρώδους Διαβήτη παρά τις υψηλές δόσεις ινσουλίνης και της σοβαρής ινσουλινοαντίστασης σε συνδυασμό με το χαμηλό δείκτη μάζας σώματος.

Από την κλινική εξέταση διεπιστώθηκαν τα εξής

- Λιποδυστροφικός φαινότυπος με λιποατροφία κάτω άκρων και γλουτιαίας χώρας καθώς και προσώπου και κοιλιακή προπύεση (εικόνα 24)
- Δείκτης μάζας σώματος $19,4 \text{ kg/m}^2$ (ύψος = 154 εκατοστά, βάρος = 46 κιλά)
- Μελανίζουσα ακάνθωση , υπερτρίχωση και φλεβεκτασίες άκρων
- Αρτηριακή Πίεση 175/84 mmHg

Ο συγκεκριμένος φαινότυπος παρουσιάστηκε από την ηλικία των 20 ετών.

Πραγματοποιήθηκε μοριακός γενετικός έλεγχος με την τεχνική ανάλυσης ακολουθίας και διαγραφής/διπλασιασμού των γονιδίων ADRA2A, AGPAT2, AKT2, BSCL2, CAV1, CAVIN1, CIDEA, FBN1, KCNJ6, LIPE, LMNA, LMNB2, PCYT1A, PIK3R1, PLIN1, POLD1, PPARG,

PSMB8 και ZMPSTE24. Η ανάλυση ανακάλυψε νέα ετερόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο PPARG (c470A>G, σελ. Glu157Gly, εξόνιο3). Η συγκεκριμένη μετάλλαξη δεν έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ως σήμερα ωστόσο φαίνεται πως η αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος με τη γλυκίνη οδηγεί στο σχηματισμό μη λειτουργικής πρωτεΐνης που ευθύνεται για το λιποδυστροφικό φαινότυπο.



Εικόνα 24 : Λποατροφία των άκρων και των γλουτών – φαινότυπος Λιποδυστροφίας

Από το βιοχημικό έλεγχο προέκυψαν τα εξής

- Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) =10%
- Ολική χοληστερόλη = 132 mg/dl
- HDL =25 mg/dl
- Τριγλυκερίδια =2919 mg/dl (σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία)
- Κρεατινίνη = 1.3 mg/dl , GFR = 43 ml/min, αλβουμίνη ούρων = 314 mg/24 ώρες

- Το τεστ γλυκαγόνης ανέδειξε υπολειπόμενη έκκριση ινσουλίνης (C – πεπτίδιο νηστείας =2.09 ng/ml και 6 λεπτά μετά τη χορήγηση 1 mg γλυκαγόνης 3.13 ng/ml)
- Τα επίπεδα της λεπτίνης ήταν σχεδόν μηδενικά και συγκεκριμένα 0,43 ng/ml

Απεικονιστικός έλεγχος

- Ο υπέρηχος άνω κοιλίας ανέδειξε λιπώδη διήθηση του ήπατος και η ελαστογραφία ήπατος ανέδειξε ηπατική σκληρία της τάξεως 18 Kpa.
- Η μαγνητική τομογραφία κοιλίας ανέδειξε ηπατομεγαλία με ποσοστό λιπώδους διήθησης 9.4% και σπληνομεγαλία
- Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς ανέδειξε υπερτροφία αριστεράς κοιλίας με μέγιστο πάχος τοιχώματος 17 χιλιοστών και ίνωση στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα
- Ο υπέρηχος καρδιάς ανέδειξε σοβαρού βαθμού υπερτροφία αριστεράς κοιλίας , μικρού βαθμού ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας και κλάσμα εξώθησης = 60%

Αρχικά λόγω του πτωχού γλυκαιμικού ελέγχου η αντιδιαβητική της θεραπεία ενισχύθηκε με την προσθήκη εμπαγλιφλοζίνης 10 mg/ημέρα και λιραγλουτίδης 1.8 mg/ ημέρα χωρίς ωστόσο να παρουσιαστεί ικανοποιητική βελτίωση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη μετά από 3 μήνες , η οποία ελαττώθηκε σε τιμή 9.3 %. Καμία βελτίωση δεν παρουσιάστηκε στην τιμή των τριγλυκεριδίων της.

Αποφασίστηκε η χορήγηση μετρελεπτίνης στην ήδη λαμβάνουσα αγωγή της σε δοσολογία 5 mg ημερησίως με θεαματική βελτίωση των μεταβολικών της παραμέτρων. Συγκεκριμένα στους 2 μήνες θεραπείας η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ελαττώθηκε σε τιμή 8.7% και τα τριγλυκερίδιά της ελαττώθηκαν από την τιμή 2919 σε 242 mg/dl. Στους 6 μήνες παρουσιάστηκε περαιτέρω μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε τιμή 7,9% και των

τριγλυκεριδίων σε τιμή 198 mg/dl. Τα αποτελέσματα αυτά διατηρήθηκαν και μετά την ολοκλήρωση του πρώτου έτους παρακολούθησης. Οι ανάγκες σε ημερήσια ινσουλίνη ελαττώθηκαν από 5 IU/ ημέρα σε 2.22 IU/ημέρα .

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι λιποδυστροφίες είναι νοσήματα του λιπώδους ιστού με πολλές μεταβολικές επιπλοκές που εκδηλώνονται σε μικρότερες ηλικίες από το αναμενόμενο, ακόμα και κατά την παιδική ή εφηβική ηλικία. Η λιποατροφία που αποτελεί το κύριο χαρακτηριστικό τους είναι μη αναστρέψιμη. Η θεραπευτική τους αποτελεί πρόκληση καθώς σχετίζονται με σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα να καθίσταται δύσκολη η ρύθμιση των μεταβολικών τους παραμέτρων με τις ήδη υπάρχουσες θεραπείες που έχουν να κάνουν με το σακχαρώδη διαβήτη και τη δυσλιπιδαιμία. Η μετρελεπτίνη αποδείχθηκε αρκετά επωφελής ιδίως στη γενικευμένη λιποδυστροφία έχοντας θεαματικά αποτελέσματα στο μεταβολικό προφίλ των ασθενών και στις καρδιαγγειακές εκβάσεις καθώς και στη ρύθμιση άλλων συνοσηροτήτων όπως η υπερανδρογοναιμία και η υπογονιμότητα. Τα τελευταία χρόνια αρκετές φαρμακευτικές ουσίες μελετώνται ως προς την πιο στοχευμένη θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαιμίας και της ηπατικής στεάτωσης στα σύνδρομα αυτά με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1]. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung P, *et al* The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016 101:4500–4511
- [2]. Araújo-Vilar, D., & Santini, F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. Journal of Endocrinological Investigation 2018
- [3]. Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y, Garg A (2002) Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. J Clin Endocrinol Metab 87:
- [4]. Akinci, B., Meral, R., & Oral, E. A. (2018). Phenotypic and Genetic Characteristics of Lipodystrophy: Pathophysiology, Metabolic Abnormalities, and Comorbidities. Current Diabetes Reports, 18(12)
- [5]. Baris Akinci & Rasimcan Meral & Elif Arioglu Oral, Phenotypic and Genetic Characteristics of Lipodystrophy: Pathophysiology, Metabolic Abnormalities, and Comorbidities, Current Diabetes Reports (2018) 18:143
- [6]. Cannon B & Nedergaard J 2004 Brown adipose tissue: function and physiological significance. Physiological Reviews 84 277–359
- [7]. Fedorenko A, Lishko PV & Kirichok Y 2012 Mechanism of fatty-aciddependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. Cell 151 400–413
- [8]. Ohsaki Y, Cheng J, Suzuki M *et al*, Biogenesis of cytoplasmic lipid droplets: from the lipid ester globule in the membrane to the visible structure. Biochim Biophys Acta. 2009 Jun;1791(6):399-407
- [9]. Wu J, Bostrom P, Sparks LM, *et al*. 2012 Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. Cell 150 366–376

- [10]. Joan Tordjman Histology of Adipose Tissue, Physiology and Physiopathology of Adipose Tissue , Springer-Verlag France 2013
- [11]. Henegar C, Tordjman J, Achard V *et al* (2008) Adipose tissue transcriptomic signature highlights the pathological relevance of extracellular matrix in human obesity. *Genome Biol* 9:R14
- [12]. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P *et al* (2002) Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 13:4279–4295
- [13]. Wronska, A., & Kmiec, Z. (2012). Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiologica*, 205(2), 194–208
- [14]. Fabienne Foufelle and Pascal Ferré , Mechanism of Storage and Synthesis of Fatty Acids and Triglycerides in White Adipocytes, Physiology and Physiopathology of Adipose Tissue, Springer-Verlag France 2013
- [15]. Kersten S. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO reports*. 2001; 2: 282-6.
- [16]. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V *et al* 2011 Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Research and Clinical Practice* 93 (Supplement 1) S52–S59
- [17]. Carmen GY & Victor SM 2006 Signalling mechanisms regulating lipolysis. *Cellular Signalling* 18 401–408
- [18]. Wendel AA, Lewin TM, Coleman RA (2009) Glycerol-3-phosphate acyltransferases: rate limiting enzymes of triacylglycerol biosynthesis. *Biochim Biophys Acta* 1791:501–506
- [19]. Kersten S 2014 Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochimica et Biophysica Acta* 1841 919–933

- [20]. Ferre P & Foulle F 2007 SREBP-1c transcription factor and lipid homeostasis: clinical perspective. *Hormone Research* 68 72–82
- [21]. Eissing L, Scherer T, Todter K, *et al.* 2013 De novo lipogenesis in human fat and liver is linked to ChREBP-beta and metabolic health. *Nature Communications* 4 1528
- [22]. Luo, L., & Liu, M. (2016). Adipose tissue in control of metabolism. *Journal of Endocrinology*, 231(3), R77–R99
- [23]. Dijk W, Beigneux AP, Larsson M *et al*, 2016 Angiopoietin-like 4 (ANGPTL4) promotes intracellular degradation of lipoprotein lipase in adipocytes. *Journal of Lipid Research* 57 1670–1683
- [24]. Langin D 2006 Adipose tissue lipolysis as a metabolic pathway to define pharmacological strategies against obesity and the metabolic syndrome. *Pharmacological Research* 53 482–491
- [25]. Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G *et al.* 2004 Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science* 306 1383–1386
- [26]. Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R *et al.* 2006 Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. *Science* 312 734–737
- [27]. Braun K, Oeckl J, Westermeier J *et al* ,M. Non-adrenergic control of lipolysis and thermogenesis in adipose tissues. *J. Exp. Biol.* 2018;221:1–14
- [28]. Richard AJ, White U, Elks CM, *et al.* Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction. [Updated 2020 Apr 4]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, *et al.*, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-
- [29]. Marisa Coelho, Teresa Oliveira, Ruben Fernandes, Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ, *Arch Med Sci.* 2013 Apr 20; 9(2): 191–200. Published online 2013 Feb 10

- [30]. Zhang Y, Proenca R, Maffei M *et al*. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425–432, 1994.
- [31]. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M *et al*. Transient Increase in Obese Gene Expression After Food Intake or Insulin Administration. *Nature* (1995) 377:527–9
- [32]. Boden G, Chen X, Mozzoli M *et al*. Effect of Fasting on Serum Leptin in Normal Human Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* (1996) 81:3419–23
- [33]. Bjørbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res.* 2004;59:305-31
- [34]. D.L. Morris, L. Rui, Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance , *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 297 (6) (2009), pp. E1247-E1259
- [35]. H-K Park, RS. Ahima Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism ,*Metabolism.*, 64 (1) (2015), pp. 24-3465
- [36]. Pajvani UB, Scherer PE. Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity. *Curr Diab Rep.* 2003 Jun;3(3):207-13
- [37]. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M *et al* , Adiponectin receptors: A review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28:15–23
- [38]. Yamauchi, T.; Kamon, J.; Ito, Y *et al* ,Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003, 423, 762–769.
- [39]. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017 Jun 21;18(6):1321
- [40]. Rakatzi I, Mueller H, Ritzeler O, *et al*. Adiponectin counteracts cytokine- and fatty acid–induced apoptosis in the pancreatic beta-cell line INS-1. *Diabetologia* 2004;47:249-58.

- [41]. Liu Q, Yuan B, Lo KA et al, Adiponectin regulates expression of hepatic genes critical for glucose and lipid metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Sep 4;109(36):14568-73
- [42]. Ohashi, K., Shibata, R., Murohara, T *et al* (2014). Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 25(7), 348–355
- [43]. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med*. 1991 Sep 26;325(13):938-48
- [44]. Parker VE, Semple RK. Genetics in endocrinology: genetic forms of severe insulin resistance: what endocrinologists should know. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(4):R71–R80
- [45]. Randle, P.J., P.B. Garland, C.N. Hales *et al*. Newsholme. 1963. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1: 785–789
- [46]. Carobbio S, Pellegrinelli V, Vidal-Puig A. Adipose Tissue Function and Expandability as Determinants of Lipotoxicity and the Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol* (2017) 960:161–96
- [47]. Polyzos SA, Perakakis N, Mantzoros CS. Fatty Liver in Lipodystrophy: A Review With a Focus on Therapeutic Perspectives of Adiponectin and/or Leptin Replacement. *Metabolism* (2019) 96:66–82
- [48]. Tsoukas MA, Mantzoros CS. Lipodystrophy Syndromes. In: *Endocrinology Adult and Pediatric*, 7th, Jameson JL, DeGroot LJ (Eds), Saunders
- [49]. Jamila Zammour¹, Camille Vazier, Emilie Capel et al, Molecular and Cellular Bases of Lipodystrophy Syndromes, *Front. Endocrinol.*, 03 January 2022
- [50]. Garg A (2004) Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 350:1220–1234

- [51]. W Berardinelli, An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases, *J Clin Endocrinol Metab*, 14 (2) (1954 Feb), pp. 193-204
- [52]. M. Seip, Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations; A new diencephalic syndrome?, *Acta Pediat*, 48 (1959), pp. 555-574
- [53]. Close Letova E.K., Starkova N.T. Differential diagnosis of generalized lipodystrophy syndrome. *Problems of Endocrinology*.1993 Oct;39(5):33–36
- [54]. Y. Handelsman, E.A. Oral, Z.T. Bloomgarden *et al.*, American Association of Clinical Endocrinologists. The clinical approach to the detection of lipodystrophy - an AACE consensus statement, *Endocr Pract*, 19 (1) (2013 Jan-Feb), pp. 107-116
- [55]. A.S. Craveiro Sarmiento, L.C. Ferreira, *et al.*, The worldwide mutational landscape of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy, *Mutat Res*, 781 (2019 Jul-Sep), pp. 30-52
- [56]. G. Ceccarini, S. Magno, C. Pelosini *et al.* Congenital Generalized Lipoatrophy (Berardinelli-Seip Syndrome) Type 1: description of Novel AGPAT2 Homozygous Variants Showing the Highly Heterogeneous Presentation of the Disease *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11 (2020 Feb), p. 39
- [57]. A.R. Subauste, A.K. Das, X. Li, B.G. Elliott *et al.* Alterations in lipid signaling underlie lipodystrophy secondary to AGPAT2 mutations *Diabetes*, 61 (11) (2012 Nov), pp. 2922-2931
- [58]. N. Patni, A. Garg Congenital generalized lipodystrophies—new insights into metabolic dysfunction *Nat Rev Endocrinol*, 11 (9) (2015 Sep), pp. 522-534
- [59]. Akinci B, Sahinoz M, Oral E. Lipodystrophy Syndromes: Presentation and Treatment. [Updated 2018 Apr 24]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-

- [60]. J. Magré, M. Delépine, E. Khallouf, *et al.* BSCL Working Group. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13 *Nat Genet*, 28 (4) (2001 Aug), pp. 365-370
- [61]. Y. Jin, Y. Tan, P. Zhao, *et al.*, SEIPIN: a key factor for nuclear lipid droplet generation and lipid homeostasis *Int J Mol Sci*, 21 (21) (2020 Nov), p. 8208
- [62]. S Sanchez-Iglesias, A Fernandez-Pombo, S Cobelo-Gomez, *et al.* Celia's Encephalopathy (BSCL2-Gene-Related): Current Understanding *J Clin Med*, 10 (2021)
- [63]. V. Simha, A. Garg 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*, 88 (11) (2003 Nov), pp. 5433-5437,
- [64]. Montenegro, R. M., Fernandes, V. O., Penaforte Saboia *et al.* (2019). Type 2 Congenital Generalized Lipodystrophy: The Diagnosis is in Your Hands. *The Journal of Pediatrics*, 207, 257–257.e1
- [65]. N. Briand, C. Prado, G. Mabilieu, *et al.* Caveolin-1 expression and cavin stability regulate caveolae dynamics in adipocyte lipid store fluctuation *Diabetes*, 63 (12) (2014 Dec), pp. 4032-4044,
- [66]. C.A. Kim, M. Delépine, E. Boutet, *et al.* Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy *J Clin Endocrinol Metab*, 93 (4) (2008 Apr), pp. 1129-1134
- [67]. Close Y.K. Hayashi, C. Matsuda, *et al.* Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy *J Clin Invest*, 119 (9) (2009 Sep), pp. 2623-2633

- [68]. S. Shastry, M.R. Delgado, E. Dirik, *et al* ,Congenital generalized lipodystrophy, type 4 (CGL4) associated with myopathy due to novel PTRF mutations Am J Med Genet A, 152A (9) (2010 Sep), pp. 2245-2253
- [69]. A. Rajab, V. Straub, L.J. McCann, *et al*. Fatal cardiac arrhythmia and long-QT syndrome in a new form of congenital generalized lipodystrophy with muscle rippling (CGL4) due to PTRF-CAVIN mutations PLoS Genet, 6 (3) (2010 Mar 12), Article e1000874
- [70]. D.A. Dymment, W.T. Gibson, L. Huang *et al* , Biallelic mutations at PPARG cause a congenital, generalized lipodystrophy similar to the Berardinelli-Seip syndrome Eur J Med Genet, 57 (9) (2014 Sep), pp. 524-526
- [71]. Expert reviewer(s): Pr Corinne VIGOUROUX - Last update: March 2020 The portal for rare diseases and orphan drugs : orphaned (Orphanet: Familial partial lipodystrophy)
- [72]. Hussain I, Garg A. Lipodystrophy syndromes. Endocrinol Metab Clin. 2016;45(4):783–797
- [73]. Antía Fernández-Pombo, Sofía Sánchez-Iglesias, Silvia Cobelo-Gómez, Álvaro Hermida-Ameijeiras, David Araújo-Vilar, Familial partial lipodystrophy syndromes, La Presse Médicale, Volume 50, Issue 3,2021,104071,ISSN 0755-4982
- [74]. C. Guillín-Amarelle, S. Sánchez-Iglesias *et al*. Type 1 familial partial lipodystrophy: understanding the Köbberling syndrome Endocrine, 54 (2) (2016), pp. 411-421
- [75]. S. Shackleton, D.J. Lloyd, S.N. Jackson, *et al*. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy Nat Genet, 24 (2) (2000), pp. 153-
- [76]. T. Dechat, K. Pflieger, K. Sengupta, *et al*. Nuclear lamins: major factors in the structural organization and function of the nucleus and chromatin Genes Dev, 22 (7) (2008), pp. 832-853

- [77]. R.A. Speckman, A. Garg, F. Du *et al*. Mutational and haplotype analyses of families with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) reveal recurrent missense mutations in the globular C-terminal domain of lamin A/C *Am J Hum Genet*, 66 (4) (2000), pp. 1192-1198
- [78]. D. Chan, A.D. McIntyre, R.A. Hegele *et al*, Familial partial lipodystrophy presenting as metabolic syndrome *J Clin Lipidol*, 10 (6) (2016), pp. 1488-1491
- [79]. I. Jeru, C. Vazier, M.C. Vantyghem, *et al* , LMNA-associated partial lipodystrophy: anticipation of metabolic complications *J Med Genet*, 54 (2017), pp. 413-416
- [80]. M.C. Vantyghem, D. Vincent-Desplanques, F. Defrance-Faivre, *et al*, .Fertility and obstetrical complications in women with LMNA-related familial partial lipodystrophy *J Clin Endocrinol Metab*, 93 (2008), pp. 2223-2229
- [81]. D. Araujo-Vilar, J. Lado-Abeal, F. Palos-Paz, *et al*. A novel phenotypic expression associated with a new mutation in LMNA gene, characterized by partial lipodystrophy, insulin resistance, aortic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 69 (2008), pp. 61-68
- [82]. P. Andre, S. Schneebeil, C. Vigouroux, *et al* Metabolic and cardiac phenotype characterization in 37 atypical Dunnigan patients with nonfarnesylated mutated prelamin A *Am Heart J*, 169 (2015), pp. 587-593
- [83]. Chan, J., & Oral, E. (2010). Clinical Classification and Treatment of Congenital and Acquired Lipodystrophy. *Endocrine Practice*, 16(2), 310–323.
- [84]. Bagias C, Xiarchou A, Bargiota A *et al* , Familial Partial Lipodystrophy (FPLD): Recent Insights. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1531-1544. Published 2020 May 6.

- [85]. Campeau PM, Astapova O, Martins R, *et al*. Clinical and molecular characterization of a severe form of partial lipodystrophy expanding the phenotype of PPAR γ deficiency. *J Lipid Res*. 2012;53 (9):1968–1978
- [86]. K. Al-Shali, H. Cao, N. Knoers, *et al* , A single-base mutation in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma4 promoter associated with altered in vitro expression and partial lipodystrophy *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (11) (2004), pp. 5655-5660
- [87]. Close M. Auclair, C. Vigouroux, F. Boccara, *et al*. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ mutations responsible for lipodystrophy with severe hypertension activate the cellular renin-angiotensin system *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 33 (4) (2013), pp. 829-838
- [88]. S. Gandotra, C. Le Dour, W. Bottomley, *et al*. Perilipin deficiency and autosomal dominant partial lipodystrophy *N Engl J Med*, 364 (8) (2011), pp. 740-748
- [89]. I. J  ru, M.C. Vantyghem, E. Bismuth *et al* , PLIN1-Study Group Diagnostic challenge in PLIN1-associated familial partial lipodystrophy *J Clin Endocrinol Metab*, 104 (12) (2019), pp. 6025-6032
- [90]. Chen FJ, Yin Y, Chua BT *et al* , CIDE family proteins control lipid homeostasis and the development of metabolic diseases. *Traffic*. 2020;21(1):94–105
- [91]. Close O, Rubio-Cabezas, V. Puri, *et al*. Partial lipodystrophy and insulin resistant diabetes in a patient with a homozygous nonsense mutation in CIDEC *EMBO Mol Med*, 1 (5) (2009), pp. 280-287
- [92]. S.M. Farhan, J.F. Robinson, A.D. McIntyre, *et al*. A novel LIPE nonsense mutation found using exome sequencing in siblings with late-onset familial partial lipodystrophy *Can J Cardiol*, 30 (12) (2014), pp. 1649-1654

- [93]. S. Zolotov, C. Xing, R. Mahamid, *et al*, Homozygous LIPE mutation in siblings with multiple symmetric lipomatosis, partial lipodystrophy, and myopathy *Am J Med Genet A*, 173 (2017), pp. 190-194
- [94]. S. George, J.J. Rochford, C. Wolfrum, *et al*. A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in AKT2 *Science*, 304 (5675) (2004)
- [95]. F. Payne, K. Lim, A. Grousse, *et al*. Mutations disrupting the Kennedy phosphatidylcholine pathway in humans with congenital lipodystrophy and fatty liver disease, *PNAS* June 2, 2014 .111 (24) 8901-8906
- [96]. A. Garg, S. Sankella, C. Xing *et al* .Whole-exome sequencing identifies ADRA2A mutation in atypical familial partial lipodystrophy *JCI Insight*, 1 (9) (2016), p. e86870
- [97]. Dido Carrero ,Clara Soria,-Valles Carlos López-Otín Hallmarks of progeroid syndromes: lessons from mice and reprogrammed cells REVIEW| 01 JULY 2016, DISEASE AND MODEL MECHANISMS
- [98]. Csoka AB, Cao H, Sammak PJ *et al* (2004) Novel lamin A/C gene (LMNA) mutations in atypical progeroid syndromes. *J Med Genet* 41:304–308
- [99]. Agarwal AK, Xing C, DeMartino GN *et al* (2010) PSMB8 encoding the beta5i proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. *Am J Hum Genet* 87:866–872
- [100]. Arima K, Kinoshita A, Mishima H *et al* (2011) Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:14914–14919
- [101]. Torrelo A (2017) CANDLE syndrome as a paradigm of proteasome-related autoinflammation. *Front Immunol* 8:927

- [102]. R.D. Lawrence Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipaemia, and other metabolic disturbances; a case throwing new light on the action of insulin *Lancet*, 1 (1946), pp. 773-775
- [103]. A. Misra, A. Garg ,Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature *Medicine*, 82 (2003), pp. 129-146
- [104]. A. López-Lera, F. Corvillo, P. Nozal, J.R. Regueiro *et al* , Complement as a diagnostic tool in immunopathology *Semin. Cell Dev. Biol.*, 85 (2019), pp. 86-97
- [105]. A. Hübler, K. Abendroth, T. Keiner, *et al*. Dysregulation of insulin-like growth factors in a case of generalized acquired lipoatrophic diabetes mellitus (Lawrence Syndrome) connected with autoantibodies against adipocyte membranes *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 106 (1998), pp. 79-84
- [106]. L. Barraquer ,Histoire clinique d'un cas d'atrophie du tissu celluloso- adipeux *Neurol Zentralblatt*, 6 (1907), p. 1072
- [107]. Simons Eine seltene Trophoneurose (Lipodystrophia progressiva“). *Zeitschrift für die gesamte Neurol Psychiatr*, 5 (1911), pp.
- [108]. A. Misra, A. Peethambaram, A. Garg ,Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature *Medicine*, 83 (2004), pp. 18-34
- [109]. F. Corvillo, G. Ceccarini, P. Nozal, S *et al*. Immunological features of patients affected by Barraquer-Simons syndrome *Orphanet J Rare Dis*, 15 (10) (2020)
- [110]. Close F. Corvillo, L. González-Sánchez, A. López-Lera, *et al*. Complement Factor D (adipsin) levels are elevated in Barraquer-Simons syndrome *Int J Mol Sci* (2021)

- [111]. Giovanni Ceccarini, Silvia Magno, Donatella Gilio *et al*, Autoimmunity in lipodystrophy syndromes, La Presse Médicale, Volume 50, Issue 3, 2021,104073, ISSN 0755-4982
- [112]. D.P. Rooney, M.F. Ryan .Diabetes with partial lipodystrophy following sclerodermatous chronic graft vs. host disease Diabet Med, 23 (2006), pp. 436
- [113]. A. Lorenc, J. Hamilton-Shield, R. Perry, *et al*. Body composition after allogeneic haematopoietic cell transplantation/total body irradiation in children and young people: a restricted systematic reviewJ Cancer Surviv, 14 (2020), pp. 624-
- [114]. G. Ceccarini, F. Ferrari, F. Santini , Acquired partial lipodystrophy after bone marrow transplant during childhood: a novel syndrome to be added to the disease classification list J Endocrinol Investig, 40 (2017), pp. 1273
- [115]. A. Shimabukuro-Vornhagen, M.J. Hallek, *et al*, , The role of B cells in the pathogenesis of graft-versus-host diseaseBlood, 114 (2009), pp. 4919-4927
- [116]. A. Rogiers, A. Boekhout, J.K. Schwarze *et al* ,Long-term survival, quality of life, and psychosocial outcomes in advanced melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitorsJ Oncol, 2019 (2019), Article 5269062
- [117]. M.A. Postow, R. Sidlow, M.D. Hellmann ,Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade N Engl J Med, 378 (2018), pp. 158-168
- [118]. Verolet CM, Delhumeau-Cartier C, *et al*, LIPO Group Metabolism. Lipodystrophy among HIV-infected patients: a cross-sectional study on impact on quality of life and mental health disorders. AIDS Res Ther. 2015;12:21
- [119]. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, *et al*. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. AIDS. 2003 May 02;17(7):971-9

- [120]. Koethe, J. R., Lagathu, C., Lake *et al* (2020). HIV and antiretroviral therapy-related fat alterations. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1).
- [121]. Glidden DV, Mulligan K, McMahan V *et al* . Metabolic Effects of Preexposure Prophylaxis With Coformulated Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine. *Clin Infect Dis*. 2018 Jul 18;67(3):411-419
- [122]. Martin A, Smith DE, Carr A, *et al*, Mitochondrial Toxicity Study Group. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS*. 2004 Apr 30;18(7):1029-36.
- [123]. Giovanni Ceccarini, Silvia Magno, Donatella Gilio, *et al* .Autoimmunity in lipodystrophy syndromes ,*La Presse Médicale*, Volume 50, Issue 3,2021,104073,ISSN 0755-4982
- [124]. Sollier, C., Vatieer, C., Capel, E. *et al* (2020). Lipodystrophic syndromes: From diagnosis to treatment. *Annales d'Endocrinologie*, 81(1), 51–60.
- [125]. Vatieer C, Vantyghem MC, Storey C, *et al*. Monogenic forms of lipodystrophic syndromes: diagnosis, detection, and practical management considerations from clinical cases. *Curr Med Res Opin* 2019;35:543–52
- [126]. Ji H, Weatherall P, Adams-Huet B, Garg A. Increased skeletal muscle volume in women with familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1410
- [127]. Tchang BG, Shukla AP, Aronne LJ. Metreleptin and generalized lipodystrophy and evolving therapeutic perspectives. *Expert Opin Biol Ther*. 2015 Jul;15(7):1061-75. doi: 10.1517/14712598.2015.1052789. PMID: 26063386.
- [128] . B. Akinci, E.A. Oral, A. Neidert, *et al*. Comorbidities and survival in patients with lipodystrophy: an International Chart Review Study *J Clin Endocrinol Metab*, 104 (2019), pp. 5120-5135

- [129]. Helena Mosbah, Camille Vazier, Franck Boccara, *et al.* , Cardiovascular complications of lipodystrophic syndromes – focus on laminopathies, *Annales d'Endocrinologie*, Volume 82, Issues 3–4, 2021
- [130]. Vantyghem, M.-C., Balavoine, A.-S., Douillard, C *et al.* (2012). How to diagnose a lipodystrophy syndrome. *Annales d'Endocrinologie*, 73(3),
- [131]. Baris Akinci^{1,2} & Rasimcan Meral¹ & Elif Arioglu Oral¹, Update on Therapeutic Options in Lipodystrophy, *Current Diabetes Reports* (2018) 18: 139
- [132]. Vantyghem MC, Vigouroux C, Magre J, *et al.* Late-onset lipodystrophic diabetes. Phenotypic and genotypic familial studies and effect of treatment with metformin and lispro insulin analog. *Diabetes Care*. 1999;22(8):1374–6. 18.
- [133]. Luedtke A, Boschmann M, Colpe C, *et al.* Thiazolidinedione response in familial lipodystrophy patients with LMNA mutations: a case series. *Horm Metab Res*. 2012;44(4):306–11
- [134]. Kawana Y, Imai J, Sawada S, *et al.* Sodium– glucose cotransporter 2 inhibitor improves complications of lipodystrophy: a case report. *Ann Intern Med*. 2017;166(6):450–451.
- [135]. Oliveira J, Lau E, Carvalho D *et al.* . Glucagon-like peptide-1 analogues-an efficient therapeutic option for the severe insulin resistance of lipodystrophic syndromes: two case reports. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):12
- [136]. I Shimomura, RE Hammer, S Ikemoto, *et al.* Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy *Nature*, 401 (6748) (1999), pp. 73-76
- [137]. EA Oral, V Simha, E Ruiz, *et al.* Leptin-replacement therapy for lipodystrophy *N Engl J Med*, 346 (8) (2002), pp. 570-578

- [138]. JR McDuffie, PA Riggs, KA Calis, *et al* . Effects of exogenous leptin on satiety and satiation in patients with lipodystrophy and leptin insufficiency J Clin Endocrinol Metab, 89 (9) (2004), pp. 4258-4263
- [139]. CloseC Vatie, S Fetita, P Boudou, *et al*. One-year metreleptin improves insulin secretion in patients with diabetes linked to genetic lipodystrophic syndromes Diabetes Obes Metab, 18 (7) (2016), pp. 693-697
- [140]. Benjamin Chevalier, Madleen Lemaitre, Lysiane Leguier, *et al* , Metreleptin treatment of non-HIV lipodystrophy syndromes, La Presse Médicale, Volume 50, Issue 3, 2021, 104070
- [141]. Hilal Sekizkardes, Elaine Cochran, Noemi Malandrino *et al* Efficacy of Metreleptin Treatment in Familial Partial Lipodystrophy Due to PPARG vs LMNA Pathogenic Variants, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 104, Issue 8, August 2019, Pages 3068–3076
- [142]. V Simha, LS Szczepaniak, AJ Wagner *et al*. Effect of leptin replacement on intrahepatic and intramyocellular lipid content in patients with generalized lipodystrophy Diabetes Care, 26 (1) (2003), pp. 30-35
- [143]. T Diker-Cohen, E Cochran, P Gorden *et al* , Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin J Clin Endocrinol Metab, 100 (5) (2015), pp. 1802-
- [144]. CloseR Muniyappa, BS Abel, A Asthana, *et al*. Metreleptin therapy lowers plasma angiopoietin-like protein 3 in patients with generalized lipodystrophy J Clin Lipidol, 11 (2) (2017), pp. 543-550

- [145]. Chen, EJ Chantemele ,Metreleptin restores vascular endothelial function in a mouse model of acquired lipodystrophy likely via PPAR γ -dependent reduction in reactive oxygen species FASEB J, 34 (S1) (2020), p. 1–1
- [146]. Close K Cook, K Adamski, A Gomes *et al*. Effects of metreleptin on patient outcomes and quality of life in generalized and partial lipodystrophy J Endocrine Soc (2021), p. bvab019
- [147]. CloseHL Lee, MA Waldman, S Auh, *et al* .Effects of metreleptin on proteinuria in patients with lipodystrophy J Clin Endocrinol Metab, 104 (9) (2019), pp. 4169-4177
- [148]. CloseC Musso, E Cochran, E Javor, *et al* ,The long-term effect of recombinant methionyl human leptin therapy on hyperandrogenism and menstrual function in female and pituitary function in male and female hypoleptinemic lipodystrophic patientsMetabolism, 54 (2) (2005), pp. 255-263
- [149]. Louis O'Dea, Joseph Tami, Veronica Alexander *et al*, Efficacy and safety of volanesorsen for the treatment of metabolic complications in patients with familial partial lipodystrophy: results of the BROADEN study, Endocrine Abstracts (2020) 70 OC3.7
- [150]. Foss-Freitas MC, Akinci B, Neidert A *et al*. Selective targeting of angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) with vupanorsen for the treatment of patients with familial partial lipodystrophy (FPLD): results of a proof-of-concept study. Lipids Health Dis. 2021 Dec 5;20(1):174
- [151]. Baris Akinci, Rasimcan Meral, Diana Rus *et al*, The complicated clinical course in a case of atypical lipodystrophy after development of neutralizing antibody to metreleptin: treatment with setmelanotide, Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2020; 2020: 19-0139. Published online 2020 Mar 25
- [152]. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, *et al*. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammation