

LIPODISTROFIA PARCIAL ADQUIRIDA

RESISTENCIA INSULINICA, ACTIVIDAD LIPASA HEPATICA Y PARTICULAS LDL PEQUEÑAS Y DENSAS

ANA M. PAGLIONE¹, NORMA FERRARI², GABRIELA BERG¹, GUSTAVO FRECHTEL^{2,3}, MARIANO TAVERNA²,
VERONICA FASULO¹, GRACIELA I. LOPEZ¹, REYNALDO M. GOMEZ⁴, OSCAR BRUNO⁴,
MAXIMINO RUIZ², REGINA LW WIKINSKI¹

¹ Departamento de Bioquímica Clínica, ³ Cátedra de Genética y Biología Molecular, Facultad de Farmacia y Bioquímica,
² División Diabetología, ⁴ División Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina,
Universidad de Buenos Aires

Resumen La lipodistrofia parcial (LDP) es una alteración poco frecuente en la cual se observa pérdida simétrica de tejido adiposo subcutáneo que afecta la parte superior o inferior del cuerpo. Ocasionalmente la LD se produce solamente en las extremidades. En todos los casos se manifiesta con acantosis nigricans (AN), resistencia insulínica y alteraciones del metabolismo de lípidos e hidratos de carbono. Se describe el caso de una mujer de 49 años portadora de LDP adquirida con pérdida de tejido adiposo en cara y parte superior del cuerpo. No se observa obesidad en la parte inferior del cuerpo. La paciente presentó adelgazamiento facial a los 8 años, AN a los 11 años y diabetes gestacional durante el cuarto embarazo a los 33 años. No tiene antecedentes familiares. Actualmente se detectan hiperglucemia e hiperinsulinemia severas y marcada resistencia insulínica. Presenta hiperlipoproteinemia tipo IV (OMS), C-HDL y Apo A1 disminuidos con C-LDL bajo pero con alta proporción de partículas LDL pequeñas y densas. Los ácidos grasos no esterificados (AGNE) están elevados. Las actividades de lipoproteína lipasa (LPL) y lipasa hepática (LH) se hallan en el límite inferior y elevada respectivamente. La fracción C₃ del complemento está disminuida. No se hallaron mutaciones en los codones 170, 809 y 972 del receptor IRS-1, ni en el codon 276 del gen β_2 -adrenérgico.

Palabras clave: lipodistrofia parcial, diabetes, resistencia insulínica, metabolismo lipoproteico

Abstract *Acquired partial lipodystrophy. Insulin resistance, hepatic lipase activity and small and dense LDL particles.* Partial lipodystrophy (PLD) is an unfrequent condition characterized by symmetric loss of subcutaneous adipose tissue in the upper or lower part of the body, although occasionally it affects only the extremities. In all cases it appears along with acantosis nigricans (AN), insulin resistance and impairment in the metabolism of lipids and carbohydrates. The case depicted pertains to a 49 year old female with no family history involving loss of adipose tissue in face and upper body. No fat in lower part of body was observed. The patient showed facial thinning at age 8, AN at 11 and gestational diabetes during her fourth pregnancy at 33. At present, the patient presents severe hyperglycemia and hyperinsulinemia with a marked insulin resistance. Type IV hyperlipoproteinemia (OMS), declined C-HDL and Apo A1 and low C-LDL but with a high proportion of small and dense LDL particles were present. Non esterified fatty acids were high. Lipoprotein lipase and hepatic lipase activities are in the lower limit and increased respectively. Fraction C3 of the complement was diminished. No mutations were observed either in codons 170, 809 and 972 of the IRS-1 receptor or in codon 276 of the adrenergic β_2 gene.

Key words: partial lipodystrophy, diabetes, insulin resistance, lipoprotein metabolism

La lipodistrofia (LD) es una rara alteración metabólica que afecta con mayor frecuencia a las mujeres y se asocia con pérdida de grasa corporal subcutánea, acantosis nigricans (AN), resistencia insulínica, alteraciones del metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono, sin tendencia a la cetosis.

La lipodistrofia puede ser congénita o adquirida, parcial o generalizada. La lipodistrofia adquirida o síndrome de Lawrence¹ puede presentarse con distribución generalizada (LDG) o parcial (LDP). La parcial es una variante menos severa que la generalizada, comienza en la niñez o en la adolescencia temprana y a veces es desencadenada por alguna enfermedad infecciosa. Los síndromes de LDP se caracterizan por pérdida de tejido adiposo solamente en ciertas regiones anatómicas como la parte superior^{2,3} u ocasionalmente en la parte inferior del cuerpo^{2,4}. La LDG se asocia con hipertrigliceridemia, resistencia insulínica e hipertensión arterial, la LDP con altos ni-

Recibido: 21-VI-2000

Aceptado: 3-X-2000

Dirección postal: Bioq. Ana M. Paglione, Depto. Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Junin 956, 1113 Buenos Aires, Argentina.

Fax: (54-11) 4508-3645;

e-mail: ampaglione@dbc.ffyb.uba.ar

veles de ácidos grasos no esterificados (AGNE) que contribuyen a la resistencia insulínica e hipertrigliceridemia⁵.

Varios investigadores han sugerido que las alteraciones metabólicas observadas se deben a una falla en la regulación de las funciones de almacenamiento y liberación de ácidos grasos del tejido adiposo^{2-4, 6}. Se ha mencionado también que existen genes involucrados en las acciones efectoras de la insulina y en la proliferación y diferenciación de adipocitos. Se han analizado distintos genes candidatos como el receptor de insulina (RI)⁷, el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1)⁸ y el receptor β_2 adrenérgico⁹.

También se ha descrito la disminución en la fracción 3 del complemento, atribuyéndola a la activación de la C₃ convertasa, que se une a un autoanticuerpo IgG¹⁰.

Caso Clínico

En el presente artículo se describen las alteraciones clínicas y bioquímicas en una paciente de 49 años de edad, portadora de LDP adquirida, localizada en la parte superior del cuerpo y cara.

Antecedentes: La paciente refiere adelgazamiento facial a los 8 años, y AN a los 11 años. En su adolescencia fue internada por foliculitis reiteradas en axilas e ingles. A los 31 años se diagnosticó hipotiroidismo. A los 33 años en el cuarto embarazo presentó diabetes gestacional y a los 37 años se le realizó una colecistectomía. Realiza la primera consulta en 1981, a los 31 años, en el Hospital de Clínicas José de San Martín, por cambios en su fisonomía, dolores óseos, e hiperhidrosis. No presenta antecedentes familiares de diabetes o de diabetes lipotrófica.

Examen clínico: Datos relevantes

Retoma la consulta en 1995, presenta las características de una lipodistrofia parcial superior con ausencia de tejido adiposo subcutáneo en rostro, miembros superiores y tórax, predominancia de los relieves musculares y óseos y aspecto acromegaloide o masculino. Presenta AN en parte superior de cuello y región axilar, hipotrofia mamaria, hipertrofia de clítoris, hirsutismo moderado y hepatomegalia. No se observan xantomas eruptivos. Su peso es de 68 Kg, su talla 1.66 m, (BMI: 24.7 Kg/m²). El índice Cintura/Cadera es de 0.73, no presenta obesidad en la parte inferior del cuerpo. La tensión arterial medida en ese momento fue: 140-80 mmHg.

Resultados de Laboratorio: Actualmente la paciente presenta hiperglucemia e hiperinsulinemia severa luego de 12 horas de ayuno (tabla 1). Se consideró que la paciente presenta resistencia insulínica por que la dosis de insulina necesaria para mantener la normoglucemia es superior a 100 UI/ día. Se evaluó el perfil lipídico y lipoproteico de la paciente (Tabla 2). El colesterol total se encontró dentro de los valores deseables, pero se observó una hipertrigliceridemia con suero opalescente, aumento de la banda pre β , correspondiente a la VLDL, en el lipidograma electroforético, indicando una hipertrigliceridemia endógena. El colesterol-VLDL (C-VLDL) así como el colesterol de la lipoproteína de densidad intermedia (C-IDL) se encontraron aumentados, esta última superó el percentilo 90 de la población que es 12 mg/dl¹¹. El C-LDL estaba disminuído, con valores de apo B aumentados. Se separó por ultracentrifugación secuencial la fracción de LDL total en el rango de densidades 1.019-1.063 g/ml, y entre 1.048-1.063 g/ml se separó la LDL pequeña y densa, representando esta última fracción el 68% del total de la LDL. Este valor es alto en comparación con el hallado en nuestro laboratorio donde la proporción de dicha fracción fue de $26 \pm 10.14\%$ ($\bar{X} \pm DS$) en 20 controles sanos (datos no mostrados). El C-HDL estaba disminuído al igual que la apo A1. Se midió la actividad de las enzimas lipolíticas en plasma post-heparínico, lipoproteína lipasa (LPL) y lipasa he-

TABLA 1.- Parámetros bioquímicos

Determinaciones	Paciente	Valores de Referencia
Glucemia	298 mg/dl	70-110 mg/dl
Uremia	29 mg/dl	15-50 mg/dl
Creatininemia	0.7 mg/dl	0.6- 1.4 mg/dl
Insulinemia	144 μ U/ml	5 - 25 μ U/ml
HbA _{1c}	10.1 %	4 - 6 %
T ₃	124 ng/dl	87 -180 ng/dl
T ₄	7.1 μ g/dl	4.5 -12.5 μ g/dl
TSH	1.1 μ UI/ml	0.3 - 5.0 μ UI/ml
Complemento C ₃	37 mg/dl	84 - 193 mg/dl
Complemento C ₄	38 mg/dl	20 - 40 mg/dl
Microalbuminuria	83 μ g/min	7 -8 μ g/min
Glucosuria	54.5 g/l	negativo
Creatininuria	1114 mg/24 hs	1000-1800 mg/24 hs
Depuración de creatinina endógena relativa	107 ml / min	100 - 170 ml /min
Adrenalina en Orina	8.4 μ g/24 hs.	0.5- 20.0 μ g/24 hs.
Noradrenalina en Orina	64 μ g/24 hs.	15 - 80 μ g/24 hs.
Cetonuria	negativa	

TABLA 2.– Perfil Lipídico

Determinaciones	Paciente	Valores de Referencia
Triglicéridos	435 mg/dl	< 200mg/dl
Colesterol Total	190 mg/dl	límite <240 mg/dl - deseable <200 mg/dl
C- HDL	28 mg/dl	deseable > 45 mg/dl
C- LDL	60 mg/dl	límite <160 mg/dl - deseable <130 mg/dl
C- IDL	14.1 mg/dl	< 12 mg/dl
Apo A 1	106 mg/dl	> 130 mg/dl
Apo B	148 mg/dl	< 140 mg/dl
Lipidograma electroforético	Hiperlipemia Tipo IV	
AGNE	1500 µmol/lt	300 -700 µmol/lt
Lipasa Hepática	32.9 µmoles AGNE/ml PPH.h	5-25 µmoles AGNE/ml PPH.h
Lipoproteína Lipasa	0.35 µmoles AGNE/ml PPH.h	0.8-3.5 µmoles AGNE/ml PPH.h

pática (LH), utilizando el método de Nilsson Ehle¹². La actividad de la LPL estuvo en los valores inferiores del rango normal. La LH presentó actividad incrementada comparada con los valores normales, siendo compatible con el estado de resistencia insulínica de la paciente¹³. Se midió la concentración plasmática de los AGNE con un método extractivo y se encontraron aumentados (Tabla 2).

Se evaluó la complementemia plasmática y se hallaron valores disminuidos de C₃ y normales de C₄ (Tabla 1). Se encontró microalbuminuria positiva y glucosuria aumentada y los valores de creatinuria, y depuración de creatinina fueron normales. La noradrenalina y adrenalina urinarias estaban dentro de los valores de referencia (Tabla 1). Se midió testosterona plasmática, testosterona biodisponible, sulfato de dehidroepiandrosterona y androstenediona. Todos los parámetros presentaron valores normales, con excepción de la testosterona biodisponible, que fue el 55% de la testosterona normal, porcentaje mayor que el límite superior en mujeres que es 35.5%.

A partir del ADN de sangre periférica se estudiaron los genes del receptor de insulina (IRS-1) y β_2 adrenérgico por PCR-RFLP. Todas las mutaciones analizadas en la paciente correspondieron a una forma homocigota normal, no hallándose mutaciones en los codones 170, 809 y 972 del IRS-1 ni en el codón 276 del gen β_2 adrenérgico

Tratamiento actual: Insulino-terapia intensificada: insulina humana NPH: 75 UI diarias, e insulina corriente humana, según valores glucémicos, aproximadamente 70 UI diarias porque la paciente presentó alergia a la insulina bovina y porcina. Sigue un plan de alimentación y recibe Levotiroxina: 100 µg/día.

Discusión

En esta paciente existe resistencia insulínica; en ausencia de mutaciones en los codones estudiados para el receptor IRS-1, es de notar que las experiencias anteriores realizadas para estudiar la resistencia insulínica en líneas celulares de fibroblastos procedentes de diabéticos lipoatróficos se han llevado a cabo en diabetes lipoatróficas generalizadas. Existen pocas publicaciones referidas a resistencia insulínica en LDP¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo se puede considerar que la forma parcial constituye una variante menos severa pero con posibles similitu-

des en cuanto a los mecanismos responsables de la resistencia insulínica, y otras alteraciones bioquímicas que aquí se mencionan.

El aumento en los AGNE circulantes podría asignarse al estado de resistencia insulínica, a la falta de depósito en los adipocitos atroficos que podrían estar reducidos en número y tamaño²⁻⁴ ó a la liberación de ácidos grasos por parte de los adipocitos subcutáneos ante el estímulo de la lipasa hormono-sensible (LHS) en el estado de resistencia insulínica. También se ha descrito el efecto directo de la norepinefrina producida por el sistema nervioso adrenérgico, sobre los adipocitos atroficos sensibles a ella⁶, pero en el caso que presentamos no se encontró elevación de las catecolaminas urinarias y tampoco hubo mutaciones en el receptor β_2 adrenérgico.

La actividad de LPL en el límite inferior se relaciona con el aumento de AGNE circulantes, que la inhiben y al estado de resistencia insulínica que presenta la paciente. Yost y col¹⁷, han descrito una disminución de la actividad de la LPL en tejido adiposo, en tanto que la del tejido muscular muestra una actividad baja o elevada en la resistencia insulínica. Dado que la actividad que se midió en el plasma post-heparínico es la suma de la proveniente de los diferentes tejidos, los cambios pueden ser pequeños. La actividad relativamente baja medida en este caso, es atribuible a la suma de la LPL del tejido adiposo restante y a la del tejido muscular esquelético y cardíaco. El aumento en la actividad de la LH, el incremento de la síntesis hepática de VLDL por mayor oferta de AGNE y el alto porcentaje de testosterona biodisponible están interconectados¹³. En el hipotiroidismo la actividad de la LH está disminuida y no se ha demostrado que el hipertiroidismo la aumente. En este caso la paciente está compensada como lo demuestran los datos de laboratorio. Por otra parte la relación entre hipotiroidismo y LDP parece absolutamente fortuita ya que el inicio de ésta data de 23 años antes de que se

manifestara la enfermedad tiroidea y su curso no cambia ni con el desarrollo del hipotiroidismo ni una vez compensado el mismo. La LH está involucrada en el catabolismo de la IDL y de las LDL ricas en triglicéridos, así como de las HDL, por su actividad de triglicéridolipasa y fosfolipasa. El aumento de LH, explica el aumento en la proporción de LDL pequeñas y densas. Esta situación, también favorece la disminución de las HDL, ya que la disminución de LPL se corresponde con menor síntesis y el aumento de LH con mayor catabolismo de HDL.

Se verificó una reducción de los niveles de C₃ plasmático ya mencionado por Sissons y col.¹⁰

La evaluación de la función suprarrenal permitió detectar un síndrome hiperandrogénico que se compensó con el tratamiento con dosis bajas de metil prednisona. Al momento actual solo presenta un índice de testosterona biodisponible elevado.

Se mencionó anteriormente que la paciente presenta aspecto acromegaloide. Jannssen y col.¹⁸ observa un incremento en la relación IGF-1 / IGFBP -1, en pacientes con LDP. Este autor considera que esta alteración podría inducir al desarrollo de características acromegaloideas, en las que se ha observado un efecto biológico anormal entre el IGF-1 y su receptor IGF-1.

El estudio metabólico lipídico y lipoproteico mostró, resistencia a la insulina, sin alteraciones en el gen IRS-1, aumento en la concentración de triglicéridos plasmáticos transportados en VLDL, que se asocian con incremento en la oferta de AGNE al hígado. La actividad de la LPL en el límite inferior podría obedecer a la disminución de la masa del tejido adiposo superior. Es notable el aumento de LH, que explica la disminución del C-HDL y el aumento de partículas de LDL pequeñas y densas.

Bibliografía

1. Lawrence R D. Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipaemia and other metabolic disturbances. *Lancet* 1946; 724: 773-5
2. Senior B, Gellis SS. Syndromes of total and partial lipodystrophy. *Pediatrics* 1964; 33: 592-612.
3. Boucher BJ, Cohen RD, Frankel RJ, Mason AS, Broadley G. Partial and total lipodystrophy: changes in circulating sugar, free fatty acids, insulin and growth hormone following the administration of glucose and of insulin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1973; 2: 111-26.
4. Davidson MB, Young RT. Metabolic studies in familial partial lipodystrophy of the lower trunk and extremities. *Diabetologia* 1975; 11: 561-68.
5. Laws A, Hoen HM, Selby JV, Saad SM, Haffner SM, Howard BV. Differences in insulin suppression of free fatty acid levels by gender and glucose tolerance status. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 64-71.
6. Jensen MD. Adrenergic regulation of lipolysis in a patient with lipodystrophy of the upper body. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 704-10.
7. Desbois-Mouthon F, Magré J, Amselen S. Lipodystrophic diabetes: genetic exclusion of the insulin receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 314-9.
8. Laakso M, Malkki M, Kekalainen P, Kuusisto J, Deeb S. Insulin Receptor Substrate 1 variants in non insulin dependent diabetes. *J Clin Invest* 1994; 94: 1141-6.
9. Ishiyama S, Yamada K, Yuan X, Ichikama F, Nonaka K. Association of polymorphism in the β_2 adrenergic receptor gene with obesity, hypertriglyceridemia and Diabetes Mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 98-101.
10. Sissons JGP, West RJ, Fallows J, Williams DG, Boucher BJ, Amos N et al. The complement abnormalities of lipodystrophy. *N Engl J Med* 1976; 294: 461-65.
11. Wikinski R, Scheirer LE, Rosental S. New method for isolating and quantifying intermediate and β -very low density lipoprotein. *Clin Chem* 1991; 37: 1913-6.
12. Nilsson-Ehle P, Ekman R. Rapid, simple and specific assays for lipoprotein lipase and hepatic lipase. *Artery* 1977; 3: 194-200.
13. Taskinen MR. Insulin resistance and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: 153-160.
14. Meyer L. Lipodystrophic diabetes and external pump. *Diabetes & Metabolism* 1998; 24: 545-6.
15. Vantyghem MC, Vigouroux C, Magré J, Desbois-Mouthon C, Pattou F, Fontaine P et al. Late-onset lipodystrophic diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1374-6.
16. Moore SJ, Auchterlonie IA, Cole GF, Gray ES, Dean JC. Partial lipodystrophy presenting with miopathy. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 127-31.
17. Yost TJ, Jensen DR, Eckel R. Changes in skeletal muscle lipoprotein lipase activity in response to insulin/glucose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1995; 44: 786-90.
18. Janssen JA, Hoogerbrugge N, van-Nek JW, Uitterlinden P, Lamberts SW. The IGD-1/IGFBP-1 system in congenital partial lipodystrophy. *Clin Endocrinol Oxf* 1998; 49: 465-73.

A new scientific truth does not triumph by convincing its opponents and making them see the light, but rather because its opponents eventually die out, and a new generation grows up that is familiar with it.

Una nueva verdad científica no triunfa porque convence a sus oponentes y los hace ver la luz, sino porque sus oponentes eventualmente mueren, y surge una nueva generación a la cual le es familiar.

Max Planck (1858-1947)

The Philosophy of Physics, 1936