

Conferencias y Simposios

SIMPOSIO 1: Cuando la diabetes no es autoinmune

Coordinador: Dr. Julio Bragagnolo

Lipodistrofias primarias y secundarias

Dra. Carla Musso

Médica Endocrinóloga, Servicio de Diabetes, Fundación Favaloro, Médica de Planta de la Unidad Asistencial “César Milstein”, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La lipodistrofia es una enfermedad compleja, que puede ser tanto congénita o adquirida, caracterizada por perdida de la grasa subcutánea, que puede ser total o parcial con aumento de grasa visceral.

Son múltiples las formas moleculares halladas. Las primeras que se describieron son el síndrome de lipodistrofia congénita generalizada el tipo 1 y el tipo 2. Algunos pacientes tienen formas moleculares aún no descriptas. La de tipo 1 se encontró en el cromosoma 9q34 y es la mutación de un gen 1-acilglicerol-3 fosfato-0-aciltransferasa 2 (AGPAT 2) que cataliza la reacción de acetilación durante la síntesis de fosfolípidos y triglicéridos, especialmente a nivel de tejido adiposo subcutáneo. La de tipo 2 es una mutación en el gen seipin, que codifica una proteína de función aún desconocida, razón por la que todavía se desconoce el mecanismo por el cual desencadenaría la lipodistrofia. Está ubicado en el cromosoma 11q13.

La lipodistrofia congénita parcial o de Dunnigan tiene características metabólicas similares, con mutaciones en la lámina.

La insulinorresistencia, siempre presente en los síndromes de lipodistrofia, se relacionaría con el depósito de ácidos grasos libres y de triglicéridos tanto en tejido muscular como en la célula beta, desencadenando el estado de lipotoxicidad. Las adipocitoquinas presentes en el tejido adiposo (leptina, adiponectina) juegan un rol fundamental en el desarrollo de insulinorresistencia. Prueba de esto fue la experiencia de implantar tejido adiposo en ratones con lipodistrofia, en los que revirtieron los parámetros metabólicos alterados. La severidad de la insulinorresistencia correlaciona con la mayor pérdida de tejido adiposo, razón por la que se considera a dicho tejido como un órgano endocrino trascendente.

La dislipemia presente en estos pacientes se caracteriza por la hipertrigliceridemia que suele ser extrema con alta incidencia de pancreatitis. La misma sería secundaria a la falta de tejido adiposo, depósito fisiológico de los triglicéridos. Así como también la ausencia de leptina principal activador de la AMPK tanto a nivel hepático como en músculo esquelético capaz de controlar la lipogénesis y la oxidación de ácidos grasos (B oxidación). La hipertrigliceridemia juega un rol importante en la génesis de la esteatosis hepática, esteatohepatitis y la cirrosis que caracteriza a estos pacientes.

La nefropatía es una patología muy frecuente en pacientes con lipodistrofia generalizada. Si bien en algunos casos se ha constatado que la nefropatía está relacionada con el mal control de la diabetes, se hallaron nefropatías asociadas a la lipodistrofia, como glomerulonefritis membranoproliferativa y glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

La implementación del tratamiento con leptina (metreleptin) ha logrado resultados satisfactorios en los niveles de glucemia y triglicéridos, como también en la esteatosis hepática dado que ha revertido la esteatohepatitis y todos los parámetros que acompañan a las alteraciones hepáticas del hígado graso. En el aspecto ginecológico, las pacientes han regularizado los ciclos menstruales.

La estabilización de los parámetros metabólicos y hormonales se alcanzó en forma inmediata y en la primera publicación los datos se lograron a los 4 meses de implementada la terapéutica con leptina.

Si bien la lipodistrofia en todas sus formas es una enfermedad poco frecuente y de difícil diagnóstico, es importante continuar con su difusión para reconocerla e implementar el tratamiento adecuado, dado que debido a las complicaciones de la enfermedad y las dificultades de acceso al tratamiento específico, el pronóstico de vida no es alentador.

Palabras clave: lipodistrofia; características.

SYMPOSIUM 1: When diabetes is not autoimmune

Coordinator: Dr. Julio Bragagnolo

Primary and secondary lipodystrophy

Dra. Carla Musso

Endocrinologist Physician, Diabetes Service, Favaloro Foundation, Staff Physician of the "César Milstein" Assistance Unit, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina

Lipodystrophy is a complex disease, which can be either congenital or acquired, characterized by the loss of subcutaneous fat, total or partial, with the increase of visceral fat. There are multiple molecular forms found; the first ones described are type 1 and type 2 congenital generalized lipodystrophy syndrome. Several patients exhibit molecular forms that have yet to be described. Type 1 has been found in chromosome 9q34 and it is the mutation of 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase (AGPAT2) that catalyzes acetylation reaction during phospholipid and triglycerides synthesis, especially at a subcutaneous adipose tissue level. Type 2 is a mutation in the seipin gene, which encodes a protein of a still unknown function. That is the reason why the mechanisms by which lipodystrophy is unchained are also still unknown. It is located in chromosome 11q13.

Congenital partial lipodystrophy, or Dunnigan-type, has similar metabolic characteristics, with mutations in the lamin.

Insulin resistance, which is always present in lipodystrophy syndromes, might be connected to the free fatty acids and triglycerides storage in both muscle tissue and beta-cell, unchaining a lipotoxicity state. Adipocytokines existing in the adipose tissue (leptin, adiponectin) play a fundamental role in the development of insulin resistance. Evidence of that was the experience of implanting adipose tissue in mice with lipodystrophy, in which altered metabolic parameters were reversed. The severity of the insulin resistance correlates to a higher loss of adipose tissue, which is why said tissue is considered to be an important endocrine organ.

Dyslipidemia in these patients is characterized by hypertriglyceridemia, which tends to be extreme and with a high pancreatitis incidence. It is secondary to the lack of adipose tissue, which is the physiological storage of triglycerides. And so is the lack of leptin, which is the main AMPK activator in both hepatic and skeletal muscle level and is capable of controlling lipogenesis and fatty acid oxidation (beta-oxidation). Hypertriglyceridemia plays an important role in the genesis of hepatic steatosis, steatohepatitis, cirrhosis and nephropathy, typical in these patients.

Nephropathy is a very frequent pathology in patients with generalized lipodystrophy. Although in some cases it has been confirmed that nephropathy is related to a poor diabetes control, it has also been found that certain nephropathies are associated to lipodystrophy, as is the case with membranoproliferative glomerulonephritis and focal segmental glomerulosclerosis.

The implementation of a leptin treatment (metreleptin) has achieved satisfactory results for glycemia and triglycerides levels, as it has for hepatic steatosis, since it has reversed steatohepatitis and all the parameters that accompany the hepatic alterations of the fatty liver. Regarding the gynecological aspect, patients have regularized their menstrual cycles.

The stabilization of the metabolic and hormonal parameters was reached immediately and, in the first publication, the data were the one reached 4 months after the implementation of the leptin therapy.

Although lipodystrophy in all its forms is an infrequent disease and of difficult diagnosis, it is important to continue with its diffusion to be able to recognize it and implement the adequate treatment, since survival rates are not encouraging due to its complications and the difficulty in accessing the specific treatment.

Key words: lipodystrophy; characteristics.