

medgen 2017 · 29:374–388
<https://doi.org/10.1007/s11825-017-0162-2>
Online publiziert: 21. Dezember 2017
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.



Konstanze Miehle¹ · Julia von Schnurbein^{2,3} · Mathias Fasshauer^{1,4} · Michael Stumvoll¹ · Guntram Borck^{2,5} · Martin Wabitsch^{2,3}

¹ Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

² Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE), Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

³ Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE), Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, Deutschland

⁴ IFB Adipositaserkrankungen, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland

⁵ Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Lipodystrophie-Erkrankungen

Empfehlungen zur Diagnostik und zur Patientenversorgung

Einleitung

Unter dem Begriff Lipodystrophie werden ätiologisch unterschiedliche Erkrankungen zusammengefasst, die zu einem Verlust subkutanen Fettgewebes führen, ohne dass eine Katabolie vorliegt. Mit Ausnahme der Humanes Immundefizienz-Virus(HIV)-assoziierten Lipodystrophien handelt es sich um sehr seltene Erkrankungen. Im vorliegenden Artikel wird ausschließlich auf die nicht HIV-assoziierten Lipodystrophien eingegangen.

Lipodystrophien können auf verschiedene Weise eingeteilt werden – nach der Ätiologie des Fettgewebsverlustes (genetisch oder erworben) und nach Ausbreitung und Ausmaß des Fettgewebsverlustes. Hier unterscheidet man generalisierte und partielle Formen. Bei den generalisierten Lipodystrophien betrifft der Verlust des subkutanen Fettgewebes den gesamten Körper, während bei partiellen Formen nur Teile des Körpers betroffen sind. Insgesamt unterscheidet man somit vier wesentliche Kategorien: die kongenitale generalisierte Lipodystrophie (CGL), die familiäre partielle Lipodystrophie (FPLD), die erworbene generalisierte Lipodystro-

phie (AGL) und die erworbene partielle Lipodystrophie (APL; **Abb. 1**). Des Weiteren wurden Lipodystrophien auch im Rahmen komplexer genetischer Erkrankungen wie des SHORT-Syndroms oder verschiedener Progeroid-Syndrome beschrieben (**Tab. 1**).

Die einzelnen unterschiedlichen Lipodystrophieformen weisen unterschiedliche Komorbiditäten (wie Kardiomyopathien oder Fehlbildungen) auf (**Tab. 2**). Allen gemeinsam ist die metabolische Einschränkung durch das fehlende Fettgewebe, dessen Ausprägung je nach Subtyp variiert. Da das Fettgewebe als Puffer für mit der Nahrung aufgenommene Fette fehlt, entwickeln die Patienten oft schwerste Hypertriglyzeridämien, die bis hin zu einer akuten Pankreatitis führen können [2]. Des Weiteren besteht das Risiko von vaskulären Komplikationen inklusive frühzeitiger koronarer Herzerkrankung und Myokardinfarkte, welche häufige Mortalitätsursachen bei Patienten mit Lipodystrophie-Erkrankungen darstellen [3]. Zusätzlich führt der Verlust an subkutanem Fettgewebe zu einer ektopen Einlagerung von Fett in verschiedene Organe. Es resultieren daraus Komplikationen wie Insulinresistenz, Diabetes mellitus, polyzystisches Ovarsyndrom und nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD; [2]). Die NAFLD kann im weiteren Verlauf zu einer Leberzirrhose mit dem Risiko einer Oesophagusvarizenblutung und

der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms führen [4, 5].

Verstärkt werden die metabolischen Komplikationen durch einen Mangel an dem hauptsächlich im Fettgewebe produzierten Hormon Leptin.

Neben seiner Funktion als Sättigungshormon hat Leptin auch einen starken Einfluss auf die metabolische Stoffwechsellage, wie z. B. Dyslipidämie und Fettleber [6–8]. Zusätzlich wirkt Leptin permissiv auf die Pubertätsentwicklung. Daher können bei Patienten mit ausgeprägtem Leptinmangel auch eine verzögerte Pubertät bzw. Fertilitätsstörungen auftreten [9].

Im Folgenden werden die Subgruppen der Lipodystrophie-Erkrankungen detailliert vorgestellt.

Angeborene Lipodystrophien

Kongenitale generalisierte Lipodystrophie (CGL, Berardinelli-Seip-Syndrom)

Hierbei handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Bei den Patienten fehlt das subkutane Fettgewebe fast vollständig [10–12]. Dadurch treten Muskulatur und Venenzeichnung verstärkt hervor. Der Fettgewebsverlust ist bereits im Neugeborenenalter auffällig. Durch die schwere Insulinresistenz entsteht eine Acanthosis nigricans. Die ektope Einlagerung von Triglyzeriden

Diese Arbeit wurde auf der Grundlage einer internationalen Konsensus-Leitlinie unter Beteiligung zahlreicher Fachgesellschaften erstellt [47].

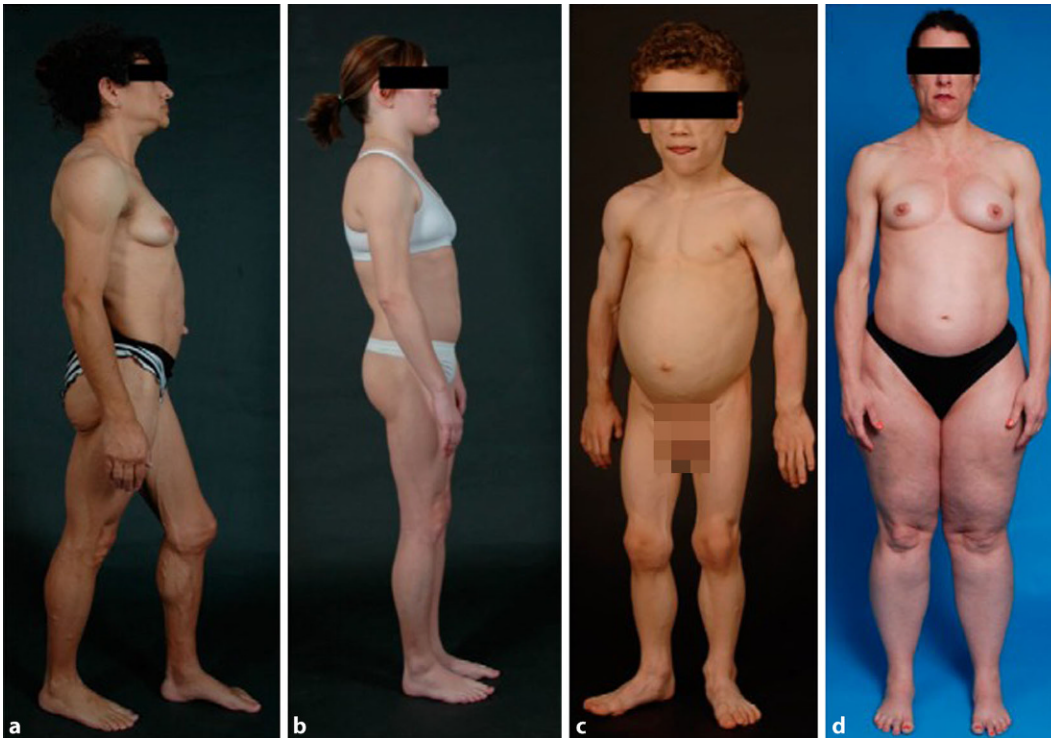


Abb. 1 ▲ Phänotyp der vier Subtypen der Lipodystrophie (mod. nach [40]). **a** 33-jährige Frau mit kongenitaler generalisierter Lipodystrophie (Berardinelli-Seip) Typ 1 mit homozygoter Mutation im *AGPAT2*-Gen (c.589-2A>G; p.[Val197Glufs*32]). Auffällig sind ein generalisierter Verlust des subkutanen Fettgewebes, eine axilläre und nuchale Acanthosis nigricans, ein prominenter Bauchnabel sowie Akromegaliezeichen (vergrößerte Hände und Füße, prominente Mandibula). **b** 26-jährige Patientin mit familiärer partieller Lipodystrophie vom Typ Dunnigan mit heterozygoter Mutation im *LMNA*-Gen (c.575A>T; p.[Asp192Val]). Der Fettgewebsverlust betrifft die Arme und Beine während im Gesicht- und Kinnbereich eine Vermehrung des subkutanen Fettgewebes zu verzeichnen ist. **c** 8-jähriger Junge mit erworbener generalisierter Lipodystrophie. Es besteht ein ausgeprägter Fettgewebsverlust und eine deutliche Acanthosis nigricans nuchal, axillär und inguinal. **d** 45-jährige Patientin mit erworbener partieller Lipodystrophie (Barraquer-Simons-Syndrom). Das Fettgewebe an den oberen Körperregionen (Gesicht, Hals, Arme, Thorax) ist vermindert, während an den Beinen eine vermehrte Fettgewebsanlagerung zu finden ist

und freien Fettsäuren in Leber und Milz führt zur Hepato- und Splenomegalie. Zudem leiden Patienten unter einer ausgeprägten Hyperphagie [10–12]. Schwere metabolische Komplikationen wie Diabetes mellitus, Pankreatitis, nicht alkoholische Steatohepatitis und Leberzirrhose treten oft bereits frühzeitig auf [11, 12]. Entsprechend der betroffenen Gene unterscheidet man verschiedene Untergruppen der CGL mit jeweils unterschiedlicher klinischer Ausprägung ([10, 13–15]; ■ Tab. 1).

Familiäre partielle Lipodystrophie (FPLD)

Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen der Fettgewebsverlust nur Teile des Körpers betrifft. Der Erbgang ist meist autosomal-dominant, in seltenen Fällen ist auch eine auto-

somal-rezessive Vererbung beschrieben worden. In der Kindheit besteht noch eine normale Körperfettverteilung. Der Fettgewebsverlust beginnt üblicherweise in der Pubertät und tritt vor allem an den unteren Extremitäten, der Hüft- und Gesäßregion auf [12]. Je nach Subtyp der Erkrankung kommt es teilweise auch zu einer Vermehrung von subkutanem Fettgewebe im Gesicht, am Hals und im Nacken. Intraabdominell findet sich vermehrt viszerales Fettgewebe. Es resultiert daraus ein cushingioder Habitus.

Stoffwechselkomplikationen im Sinne eines Diabetes mellitus und einer Hypertriglyceridämie treten häufig erst im Erwachsenenalter auf [16]. Patienten mit einer FPLD haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [17].

Molekulare Pathogenese der angeborenen Lipodystrophien

Die derzeit bekannten lipodystrophieassoziierten Gene sind in ■ Tab. 1 zusammengefasst. Einige der in die Pathogenese der Lipodystrophie involvierten Gene spielen eine zentrale Rolle in der Triglyceridsynthese und Adipozytendifferenzierung. So kodiert das *1-Acylglycerol-3-Phosphat O-Acyltransferase 2 (AGPAT2)*-Gen für das Enzym 1-Acylglycerol-3-Phosphat O-Acyltransferase 2, das einen wesentlichen Schritt der Biosynthese von Triglyceriden und Phospholipiden aus Glycerol-3-Phosphat katalysiert [5]. Bei pathologisch reduzierter *AGPAT2*-Aktivität resultiert eine verminderte Triglycerid- und Phospholipidbiosynthese in den Adipozyten [5].

Das von *BSCL2* kodierte Protein Seipin ist an der Formation von Lipidtröpf-

medgen 2017 · 29:374–388 <https://doi.org/10.1007/s11825-017-0162-2>
 © Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

K. Miehle · J. von Schnurbein · M. Fasshauer · M. Stumvoll · G. Borck · M. Wabitsch

Lipodystrophie-Erkrankungen. Empfehlungen zur Diagnostik und zur Patientenversorgung

Zusammenfassung

Hintergrund und Methoden. Lipodystrophien sind sehr seltene Erkrankungen, die durch einen Mangel oder eine Fehlverteilung an subkutanem Fettgewebe charakterisiert sind. Zudem können Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie und Fettlebererkrankung daraus resultieren. Aufgrund ihrer Seltenheit und ihrer großen Heterogenität sowohl bezüglich der Genese als auch bezüglich des Phänotyps werden Lipodystrophie-Erkrankungen oft sehr spät diagnostiziert.

Im vergangenen Jahr wurde durch mehrere Fachgesellschaften eine gemeinsame Praxisleitlinie erstellt, die die aktuelle Grundlage für die Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Lipodystrophie-Erkrankungen darstellt. Nicht berücksichtigt in dieser Leitlinie sind Patienten, die aufgrund einer Humanes Immundefizienz-Virus(HIV)-Erkrankung oder einer Medikamentennebenwirkung eine Lipodystrophie entwickelt haben. Die

in der vorliegenden Arbeit dargestellten Empfehlungen wurden auf der Grundlage dieser Praxisleitlinie verfasst und an die Situation in Deutschland angepasst. Sie sollen dazu beitragen, den Weg zur klinischen und molekulargenetischen Diagnosestellung bei Patienten mit Lipodystrophie-Erkrankungen zu verkürzen und damit auch die Therapieergebnisse zu verbessern.

Ergebnisse und Schlussfolgerung. Lipodystrophie-Erkrankungen werden in angeborene und erworbene Formen eingeteilt. Zudem unterscheidet man auf der Basis des Ausmaßes des Fettgewebsverlustes partielle und generalisierte Lipodystrophien. Die Diagnosestellung erfolgt klinisch (Anamnese, Beschreibung des klinischen Phänotyps, Familienanamnese, Labor). Bei Verdacht auf eine familiäre Form kann die Diagnostik ggf. durch eine genetische Untersuchung ergänzt werden. Bei einem großen Teil der Lipodystrophie-Erkrankungen wird eine jähr-

liche Untersuchung auf Folgeerkrankungen (Diabetes, Dyslipidämie, Leber-, Nieren- und Herzerkrankungen) empfohlen. Die Grundlage für die Behandlung der metabolischen Folgen bei Lipodystrophie-Erkrankungen ist eine spezielle Ernährungstherapie. Als spezifische Therapie steht – speziell für Patienten mit generalisierter Lipodystrophie sowie für einzelne Patienten mit partieller Lipodystrophie und einem erniedrigten Serum-Leptinspiegel – die Behandlung mit humanem rekombinantem Leptin (Metreleptin) zur Verfügung. Zusätzlich können andere, nicht spezifische Therapieansätze helfen, die Folgeerkrankungen der Lipodystrophie zu behandeln (z. B. Metformin bei Diabetes, Statine oder Fibrate bei Hyperlipidämie).

Schlüsselwörter

Diabetes mellitus · Hypertriglyzeridämie · Insulinresistenz · Metreleptin · Lipodystrophie

Lipodystrophy syndromes. Recommendations for diagnosis and patient management

Abstract

Objective and methods. Lipodystrophy comprises a group of rare disorders sharing the symptom of subcutaneous adipose tissue loss or maldistribution. Moreover, metabolic dysfunctions such as diabetes mellitus, hypertriglyceridemia, and non-alcoholic fatty liver disease can result from this. Because of the rarity and heterogeneity of the disease, and both the origin and the phenotype, diagnosis of lipodystrophy is often delayed. Last year, several societies published a practice guideline that summarizes current knowledge of the diagnosis and management of patients with lipodystrophy syndromes. Patients who have developed lipodystrophy because of HIV or medication-induced side effects are not included in the guideline. The recommendations described in the current report were compiled based on this

practice guideline and have been adapted to the situation in Germany. They play a part in reducing the time to clinical and molecular genetic diagnosis in patients with lipodystrophy syndromes and thus improving the treatment results.

Results and conclusion. Lipodystrophy syndromes may be of acquired or inherited origin. Depending on the pattern and extent of fat loss, partial and generalized lipodystrophies are distinguished. The diagnosis is made by clinical evaluation of medical history, description of the clinical phenotype, family history, and laboratory results. If familial lipodystrophy is suspected, genetic testing may help to confirm the diagnosis. Annual screening for complications of lipodystrophy (diabetes, dyslipidemia, hepatic steatosis, renal insufficiency, heart

disease) is recommended in a large proportion of lipodystrophy patients. The basis for the treatment of the metabolic consequences of lipodystrophy syndromes is special nutritional therapy. Treatment with recombinant human methionyl leptin (metreleptin) is available specifically for patients with generalized lipodystrophy and for individual patients with partial lipodystrophy and hypoleptinemia. In addition, other nonspecific treatment approaches may help to treat the complications of lipodystrophy (e. g., metformin treatment for diabetes, statins or fibrates for hyperlipidemia).

Keywords

Diabetes mellitus · Hypertriglyceridemia · Insulin resistance · Metreleptin · Lipodystrophy

chen und der Adipozytendifferenzierung beteiligt. Das Fehlen von BSCL2 führt zu einer mangelnden Induktion von für die Lipogenese wichtigen Transkriptionsfaktoren und Enzymen wie sterol regulatory element-binding protein (SREBP1c), AGPAT2 und Lipin1 [5, 18, 19].

PTRF kodiert für Cavin1, ein Protein, das für die Formation von Caveolae – kleiner Invaginationen der Plasmamembranen, die unter anderem für Endozytose, Cholesteroltransport und Signaltransduktion verantwortlich sind – essenziell ist [13].

Durch Mutationen in den genannten Genen kommt es zu einer Akkumulation von Triglyzeridvorstufen, zur verminderten Bildung und verminderten Einlagerung von Triglyzeriden in Adipozyten und somit durch eine gestörte Lipogenese zur Lipodystrophie.

Tab. 1 Klassifikation angeborener und erworbener Lipodystrophie-Erkrankungen

Vererbung	Subtyp	Phänotyp	Betroffene Gene	Referenz
Autosomal-rezessiv	CGL	Fast völliger Fettgewebsverlust, metabolische Komplikationen	<i>AGPAT2, BSCL2, CAV1, PTRF, PCYT1A, PPARG</i>	[13, 18, 87–90]
	Progeroid-Syndrome	Partieller oder generalisierter Fettgewebsverlust, Progerie-Symptome, metabolische Komplikationen in variabler Ausprägung	<i>LMNA, ZMPSTE24, SPRTN, WRN, BANF1</i>	[20–22, 91, 92]
	FPLD	Fettgewebsverlust an den Extremitäten, metabolische Komplikationen	<i>CIDEA, LIPE, PCYT1A</i>	[89, 92–95]
	Autoinflammatorisch	Fettgewebsverlust und metabolische Komplikationen in variabler Ausprägung	<i>PSMB8</i>	[96]
Autosomal-dominant	FPLD	Fettgewebsverlust an den Extremitäten, metabolische Komplikationen	<i>LMNA, PPARG, AKT2, PLIN1</i>	[23, 97–101]
	Progeroid-Syndrome	Partieller oder generalisierter Fettgewebsverlust, Progerie-Symptome, metabolische Komplikationen in variabler Ausprägung	<i>LMNA, FBN1, CAV1, POLD1, KCNJ6</i>	[102–107]
	SHORT-Syndrom	Fettgewebsverlust in variabler Ausprägung, metabolische Komplikationen	<i>PIK3R1</i>	[108]
Erworben	AGL	Fast völliger Fettgewebsverlust, metabolische Komplikationen	Keine	[2]
	APL	Fettgewebsverlust im Bereich des Oberkörpers, vermehrtes Fettgewebe an Gesäß, Hüfte, Oberschenkeln, milde bis fehlende metabolische Komplikationen	Keine	[27]

AGL erworbene generalisierte Lipodystrophie, APL erworbene partielle Lipodystrophie, CGL kongenitale generalisierte Lipodystrophie, FPLD familiäre partielle Lipodystrophie

Tab. 2 Komplikationen bei angeborenen und erworbenen Lipodystrophie-Erkrankungen

Komplikation	Vorkommen bei Lipodystrophie-Subtyp	Referenz
Hyperphagie	CGL, AGL, (FPLD)	[2, 12, 109]
Dyslipidämie (Hypertriglyzeridämie, erniedrigtes HDL-Cholesterin, akute Pankreatitis, eruptive Xanthome)	CGL, AGL, FPLD	[2, 5, 11, 15, 33, 40, 110]
Insulinresistenz, Diabetes mellitus inkl. diabetischer Komplikationen, Acanthosis nigricans	CGL, AGL, FPLD	[2, 5, 11, 15, 27, 30, 33, 72, 110]
Reproduktive Dysfunktion (PCOS, Oligomenorrhoe, herabgesetzte Fertilität, Hirsutismus, Präeklampsie, Fehlgeburten, Makrosomie)	CGL, AGL, FPLD	[2, 5, 12, 16, 30, 110–112]
NAFLD	CGL, AGL, FPLD, (APL)	[2, 5, 8, 12, 27, 29, 57, 72, 113]
Nierenveränderungen (diabetische Nephropathie, Proteinurie, MPGN, FSGS)	CGL, AGL, FPLD, APL	[27, 44, 114]
Kardiale Komplikationen (KHK, Kardiomyopathie, Arrhythmien, arterielle Hypertonie)	CGL, AGL, FPLD	[1, 2, 11, 15, 17, 35, 110]
Autoimmunerkrankungen	AGL, APL	[2, 12, 27, 29, 30]

AGL erworbene generalisierte Lipodystrophie, APL erworbene partielle Lipodystrophie, CGL kongenitale generalisierte Lipodystrophie, FPLD familiäre partielle Lipodystrophie, FSGS fokale segmentale Glomerulosklerose, HDL high-density Lipoprotein, KHK koronare Herzerkrankung, MPGN membranoproliferative Glomerulonephritis, NAFLD nichtalkoholische Fettlebererkrankung, PCOS polyzystisches Ovarsyndrom

Andere mit Lipodystrophie assoziierte Gene sind wichtig bei der Bildung der nukleären Lamina. *LMNA* kodiert für Lamin A und C. Diese stellen als Intermediärfilamente essenzielle Bausteine der nukleären Lamina dar. Sie stabilisieren die Kernhülle und interagieren mit verschiedenen Kernmembranproteinen [5, 20]. Die Zink-Metalloproteinase (*ZMPSTE24*) ist verantwortlich für die posttranslationale Umwandlung von Prelamin in Lamin [21]. Ein *ZMPSTE24*-Mangel führt zu einer Ansammlung von

zytotoxischem farnesylierten Prelamin A in den Zellen [21]. Auch das Genprodukt von *BANF1* ist am Aufbau der Kernhülle beteiligt und interagiert mit Lamin A [22]. Mutationen in *LMNA*, *ZMPSTE24* und *BANF1* schwächen die Struktur und Integrität der Kernhülle und führen letztlich zu einer verfrühten Apoptose der Adipozyten [5].

Auch Mutationen in *PPARG* oder *AKT2* wurden bei Patienten mit Lipodystrophie beschrieben. *PPAR γ* ist ein nukleärer Transkriptionsfaktor, der

für eine normale Adipogenese erforderlich ist. *AKT2* kodiert für eine Serin/Threonin-Proteinkinase, die vorwiegend in insulinsensitiven Geweben exprimiert wird und eine Rolle bei der Postrezeptor-Insulinsignaltransduktion (z. B. Inhibition der Lipolyse) spielt. Zudem ist *AKT2* in die Adipozytendifferenzierung involviert [23]. Entsprechende Mutationen in *PPARG* oder *AKT2* bedingen eine Lipodystrophie durch Störung der Adipozytenreife [5, 23–25].

Erworbene Lipodystrophien

Erworbene generalisierte Lipodystrophie (AGL, Lawrence-Syndrom)

Die meisten Patienten mit AGL verlieren Fettgewebe am gesamten Körper einschließlich des Baufettes an Hand- und Fußsohlen [2]. Allerdings ist das Ausmaß des Fettgewebsverlustes individuell variabel [5]. Bei manchen Patienten bleiben Fetteinlagerungen im Knochenmark und das intraabdominelle Fettgewebe vom Fettgewebsverlust verschont. Der Fettgewebsverlust zieht sich häufig über mehrere Monate bis Jahre, kann aber auch schneller ablaufen [2]. Es kann sein, dass im Bereich des Gesichts und des Halses Fettgewebe bestehen bleibt. Die Erkrankung tritt bei Frauen dreimal häufiger auf als bei Männern. Die Krankheit beginnt meist im Kindesalter oder in der Adoleszenz, kann aber in jedem Lebensalter auftreten [2]. Die meisten Patienten leiden unter teils schweren metabolischen Komplikationen. Die exakte Pathogenese des Fettgewebsverlustes ist unklar. Es besteht eine Assoziation mit Autoimmunerkrankungen und Pannikulitiden [2, 26, 115].

Erworbene partielle Lipodystrophie (APL, Barraquer-Simons-Syndrom)

Bei dieser Form der Lipodystrophie schreitet der Fettgewebsverlust in kraniokaudaler Richtung fort. Zuerst geht Fettgewebe im Gesicht und am Hals verloren, später auch an den Armen und am Rumpf. Typischerweise bleibt das subkutane Fettgewebe an den unteren Extremitäten und in der Gesäßregion erhalten. Hier kommt es sogar zu einer vermehrten Akkumulation von Fettgewebe [27]. Der Erkrankungsbeginn liegt meist im Kindesalter oder in der Adoleszenz. Frauen sind von der Erkrankung häufiger betroffen als Männer. Das Geschlechterverhältnis beträgt 4:1. Metabolische Komplikationen wie Hypertriglyzeridämie, Insulinresistenz oder Diabetes mellitus treten bei dieser Form der Lipodystrophie deutlich seltener auf als bei anderen Lipodystro-

phieformen [27]. Ebenso wie bei der AGL findet sich bei der erworbenen partiellen Lipodystrophie eine Assoziation mit Autoimmunerkrankungen. Hier sind insbesondere die membranproliferative Glomerulonephritis und der systemische Lupus erythematoses zu nennen [27]. Zudem wurde bei vielen Betroffenen eine niedrige Serum-Komplementfaktor 3 (C3)-Konzentration gemessen. Teils konnte auch der C3-Nephritis-Faktor nachgewiesen werden [27].

Diagnostik der Lipodystrophie-Erkrankungen

Wesentlich für die Diagnosestellung sind die Anamnese und die klinische Untersuchung. Zudem ist die Durchführung einer Körperzusammensetzungsmessung hilfreich. Des Weiteren sollte eine Labordiagnostik zur Beurteilung des metabolischen Status erfolgen. Eine molekulargenetische Untersuchung ist bei Verdacht auf das Vorliegen einer familiären Form der Lipodystrophie angeraten, während bei erworbenen Lipodystrophien eine Autoantikörperbestimmung und Untersuchung der Serum-Komplementspiegel sinnvoll ist.

Klinische Diagnosestellung

Hinweise auf das Vorliegen einer Lipodystrophie sind eine lokale oder generalisierte Verminderung oder das Fehlen von subkutanem Fettgewebe. Der Phänotyp kann allerdings, insbesondere bei der partiellen Lipodystrophie, stark variieren und wenig prägnant sein. Unterstützend können neben der Inspektion verschiedene andere anthropometrische Methoden herangezogen werden, z. B. die Kaliprometrie, die bioelektrische Impedanzanalyse, die duale Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) oder die Fettgewebsquantifizierung mittels MRT [28]. Bei Männern ist die Diagnosestellung häufig erschwert durch den physiologisch niedrigeren Anteil an Körperfettgewebe. Zudem sind die metabolischen Komplikationen bei Männern im Allgemeinen weniger stark ausgeprägt. Da die Bestimmungsmethoden für die Serum-Leptinkonzentration noch nicht standar-

disiert sind und es insbesondere bei der partiellen Lipodystrophie eine Überlappung der Leptinkonzentration im Serum zwischen Lipodystrophiepatienten und der Normalpopulation gibt, ist die Bestimmung des Serum-Leptinspiegels für die Diagnosestellung der Lipodystrophie nicht hilfreich.

Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch muss insbesondere eine HIV-assoziierte Lipodystrophie bzw. ein HIV-assoziiertes Wasting-Syndrom ausgeschlossen werden. Zudem sollten andere Ursachen eines Fettgewebs- bzw. Gewichtsverlustes in Betracht gezogen werden. Insbesondere sind dies Gewichtsverluste im Rahmen einer malignen Erkrankung, chronischer Infektionskrankheiten, einer Malnutrition oder einer Anorexia nervosa. Auch ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus kann zu einer Gewichtsreduktion durch osmotische Diurese führen. Zudem findet sich bei einem schlecht eingestellten Diabetes mellitus wie bei der Lipodystrophie auch häufig eine Hypertriglyzeridämie. Eine weitere Differentialdiagnose der generalisierten Lipodystrophie ist die Akromegalie, da bei den Patienten häufig Akromegaliezeichen vorliegen. Bei Patienten mit familiärer partieller Lipodystrophie wird aufgrund ihres Phänotyps oftmals Hypercortisolismus fehldiagnostiziert.

Bestimmung des Lipodystrophie-subtyps

Für die genaue Klassifizierung der Erkrankung ist die Bestimmung des Subtyps erforderlich. Die meisten Lipodystrophie-Erkrankungen zeigen eine charakteristische Ausbreitung des Fettgewebsverlustes. Typischerweise ist bei der AGL das subkutane Fettgewebe im Kleinkindesalter noch vorhanden, während der Fettgewebsverlust bei Patienten mit CGL bereits im Säuglingsalter auffällt. Zur Differenzierung können hier z. B. Fotografien des Patienten aus der frühen Kindheit herangezogen werden. Jedoch besteht teils eine individuelle Variation auch hinsichtlich des Beginns und der Ausprägung des Fettgewebsverlustes.

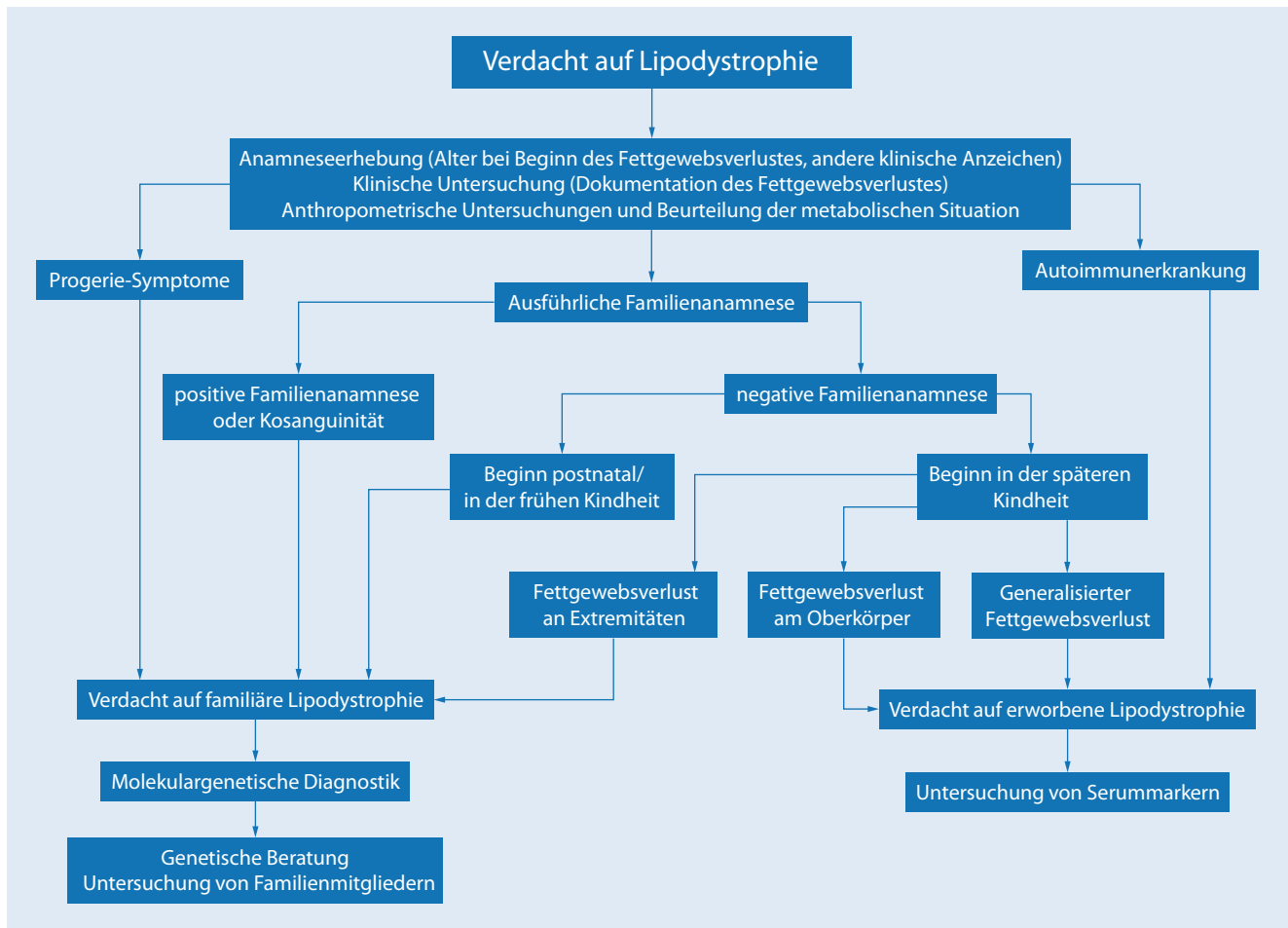


Abb. 2 ▲ Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf Lipodystrophie (mod. nach [47]). Der Verdacht auf das Vorliegen einer Lipodystrophie sollte bei einem partiellen oder generalisierten Fettgewebsverlust erhoben werden. Dabei sind im Rahmen der Anamneseerhebung insbesondere der Beginn des Fettgewebsverlustes und die Komorbiditäten zu erfragen. Bei der klinischen Untersuchung sollte auf die Verteilung des Fettgewebsverlustes, dadurch bedingtes Hervortreten von Muskeln und Venenzeichnung, eine Acanthosis nigricans, Hepato-/Splénomegalie, Xanthome, Zeichen einer Akromegalie (u. a. vergrößerte Hände und Füße, prominente Mandibula) oder Progerie (kraniofaziale Fehlbildungen, Kleinwuchs, hohe Stimme, Hautatrophie, Alopezie, Nageldysplasie) geachtet werden. Zur Diagnosestellung des Fettgewebsverlustes können auch anthropometrische Untersuchungen herangezogen werden (Kalipometrie, bioelektrische Impedanzanalyse, duale Röntgen-Absorptiometrie [DEXA] oder Fettgewebsquantifizierung mittels Magnetresonanztomographie [MRT]). Im Rahmen einer laborchemischen Evaluation sollte das Vorliegen von Insulinresistenz, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie untersucht werden. Bei den familiären Formen der Lipodystrophie sollte eine molekulargenetische Untersuchung zur Sicherung der Diagnose erfolgen. Des Weiteren wird in diesen Fällen eine genetische Beratung und Untersuchung weiterer Familienmitglieder empfohlen. Während das fehlende subkutane Fettgewebe bei Patienten mit kongenitaler generalisierter Lipodystrophie bereits postnatal bzw. in der frühen Kindheit auffällt, verlieren Patienten mit familiärer partieller Lipodystrophie subkutanes Fettgewebe erst in der Pubertät. Der Fettgewebsverlust bei familiärer partieller Lipodystrophie ist auf Extremitäten, Hüft- und Gesäßregion beschränkt. Bei erworbenen Lipodystrophien tritt der Fettgewebsverlust in der späteren Kindheit auf. Patienten mit erworbener generalisierter Lipodystrophie zeigen einen Fettgewebsverlust am gesamten Körper und leiden oftmals zusätzlich an einer Autoimmunerkrankung. Bei erworbenen partiellen Lipodystrophien geht subkutanes Fettgewebe in Gesicht, Hals, oberen Extremitäten und Thorax verloren. Oftmals haben diese Patienten niedrige Serum-Komplementfaktor 3-Spiegel

tes, was die Diagnosestellung erschweren kann.

Die Erhebung einer ausführlichen Familienanamnese ist erforderlich, um eine familiäre von einer erworbenen Lipodystrophie zu differenzieren. Allerdings muss bei unauffälliger Familienanamnese auch die Möglichkeit einer De-novo-

Mutation in Erwägung gezogen werden. Das gleichzeitige Vorliegen einer Autoimmunerkrankung spricht für eine erworbene Lipodystrophie [2, 12, 26, 27, 29, 30]. Der C3-Nephritis-Faktor und niedrige Konzentrationen des Serum-Komplementfaktors C3 können bei Patienten mit APL nachgewiesen werden (■ **Abb. 2**).

Molekulargenetische Diagnostik

Bei Verdacht auf eine genetische Ursache der Lipodystrophie ist eine molekulargenetische Diagnostik angezeigt. Diese kann entweder konventionell (Sanger-Sequenzierung und ggf. multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation

[MLPA]) mittels Krankheitsgenanalyse oder mittels Hochdurchsatzsequenzierung (Genpanel) durchgeführt werden. Exom- oder Genomsequenzierungen bleiben zzt. Forschungsfragen vorbehalten (z. B. familiäre Lipodystrophie, aber keine Mutation in einem der bekannten Krankheitsgene). Die genetische Untersuchung von Familienmitgliedern ist zur Beurteilung des Trägerstatus sinnvoll und kann zudem bei der Diagnose subtiler Lipodystrophiephänotypen helfen. Dies betrifft insbesondere Mutationen in Genen, die eine nur sehr milde phänotypische Variante der Lipodystrophie hervorrufen, [31, 32] oder die klinische Diagnosestellung bei Männern, die sich, wie oben beschrieben, schwieriger gestalten kann [33]. Insbesondere bei Lipodystrophie-Erkrankungen, die mit potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen wie Kardiomyopathien einhergehen, ist ein genetisches Screening von Familienmitgliedern angeraten.

Untersuchungen zur Diagnostik von Begleit- und Folgeerkrankungen

Grundsätzlich sollten Patienten mit einer Lipodystrophie-Erkrankung auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer Dyslipidämie, einer Fettlebererkrankung, einer kardiovaskulären Erkrankung und auf Störungen der Fertilität untersucht werden. Eine Ausnahme hierbei sind die Patienten mit APL, da bei ihnen ein relativ niedriges Risiko für das Vorliegen von Stoffwechselveränderungen vorliegt. Hier sollte die klinische Bewertung Grundlage für die diesbezügliche Diagnostik sein. Im folgenden Abschnitt wird auf die einzelnen Komorbiditätsuntersuchungen genauer eingegangen.

Außer den genannten Begleit- bzw. Folgeerkrankungen gibt es weitere, die oft spezifisch für einzelne Subtypen der Lipodystrophie-Erkrankungen sind. Diese werden hier nicht näher behandelt.

Diabetes mellitus

Ein Diabetes-Screening sollte jährlich durchgeführt werden, auf der Basis der Leitlinien der Deutschen Diabetes Ge-

sellschaft (DDG). Patienten mit AGL können zusätzlich zu einer deutlichen Insulinresistenz einen Typ 1 Diabetes mellitus entwickeln [34].

Dyslipidämie

Die Serum-Triglyzeridspiegel sollten mindestens 1 × jährlich nüchtern bestimmt werden. Beim Auftreten von abdominalen Schmerzen oder sich schnell entwickelnden Xanthomen sollten ebenfalls die Triglyzeridspiegel gemessen werden. Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin im Serum sollten ebenfalls jährlich ab einem Alter von zehn Jahren bestimmt werden.

Lebererkrankungen

Die Serumspiegel von Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase sollten jährlich bestimmt werden. Eine Ultraschalluntersuchung der Leber sollte bei Diagnosestellung und im weiteren Verlauf regelmäßig durchgeführt werden. Eine Leberbiopsie ist nur dann durchzuführen, wenn hierfür eine klare klinische Indikation vorliegt.

Als Ergänzung zur körperlichen Untersuchung können der Ultraschall und die Elastographie dazu verwendet werden, die Größe von Leber und Milz zu dokumentieren, den Schweregrad der Leberverfettung und ggf. der Fibrose zu bestimmen und Hinweise für eine portale Hypertension zu finden. Patienten mit der Diagnose CGL2 haben ein hohes Risiko für eine frühmanifeste Leberzirrhose. Patienten mit einer AGL können auch eine Autoimmunhepatitis zusätzlich zu einer Fettlebererkrankung entwickeln [29].

Fertilität

Je nach klinischem Befund sollten die Gonadotropine und die Sexualhormone im Serum bestimmt und eine Ultraschalluntersuchung der Gonaden durchgeführt werden.

Bei Kindern und Jugendlichen sollte eine regelmäßige Dokumentation des Pubertätsstadiums nach Tanner durchgeführt werden.

Bei Kindern mit generalisierter Lipodystrophie wurden eine frühe Adrenarche, eine echte Pubertas präcox und auch ein hypogonadotroper Hypogonadismus beschrieben. Bei Frauen mit Lipodystrophie-Erkrankungen findet man gehäuft eine Oligo- oder Amenorrhoe, eine verminderte Fertilität und ein polyzystisches Ovarsyndrom.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Der Blutdruck sollte regelmäßig gemessen werden.

Bei Patienten mit CGL und bei Patienten mit einem Progeroid-Syndrom sollten jährlich ein EKG und ein Echokardiogramm durchgeführt werden. Bei Patienten mit FPLD und AGL sollte dies bei Diagnosestellung und dann nach klinischer Indikation erfolgen.

Bei Patienten mit Progeroid-Syndromen und FPLD2 mit manifester Kardiomyopathie sollten weiterführende Untersuchungen zum Vorliegen einer kardialen Ischämie und kardialer Rhythmusstörungen erwogen werden.

Bei Patienten mit Lipodystrophie-Erkrankungen findet man bereits im Kindesalter und dann häufig im Erwachsenenalter eine arterielle Hypertension [35]. Bei Patienten mit CGL4, atypischen Progeroid-Syndromen und FPLD2 auf der Basis einer Lamin-A-Mutation wurden Kardiomyopathien, kardiale Veränderungen mit ischämischer Herzerkrankung, Arrhythmien und plötzliche Todesfälle beschrieben [1, 32, 36–43].

Nierenerkrankungen

Die Eiweißausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin oder der Quotient aus Protein zu Kreatinin im Spontanurin sollte regelmäßig, z. B. 1 × jährlich bestimmt werden.

Das Vorliegen einer Proteinurie ist häufig [44]. Eine Nierenbiopsie sollte durchgeführt werden, wenn dies klinisch indiziert ist. Der histologische Befund kann eine diabetische Nephropathie zeigen, eine fokal segmentale Glomerulosklerose (dies speziell bei Patienten mit CGL; [44]) oder eine membranoproliferative Glomerulonephritis (speziell bei Patienten mit APL; [27]).

Tumorerkrankungen

Bei Patienten mit AGL wurden Lymphome, speziell periphere T-Zell-Lymphome mit einer Prävalenz von ca. 7 % beschrieben [2, 45]. Daher ist es ratsam, regelmäßig die Haut sowie den Lymphknotenstatus zu untersuchen.

In einer eigenen Untersuchung konnten wir eine Sonderform der generalisierten Lipodystrophie bei drei Patienten mit einem pilozystischen Astrozytom evtl. als paraneoplastische Manifestation beschreiben [46]. Interessanterweise haben diese Patienten nach effektiver Tumorthherapie Körperfettmasse dazugewonnen. Daraus schließen wir, dass ein Screening auf das Vorliegen von Hirntumoren bei Kindern mit atypischer CGL oder idiopathischer AGL sinnvoll wäre.

Spezielle Progeroid-Syndrome (z. B. Bloom- und Werner-Syndrom) haben ein erhöhtes Risiko für Tumorerkrankungen (s. a. Tab. 2 im Supplement der englischsprachigen Originalarbeit [47]).

Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Lipodystrophie-Erkrankungen

Die aktuellen Behandlungsempfehlungen zielen darauf ab, den Folgeerkrankungen von Lipodystrophie-Erkrankungen vorzubeugen oder ihre Ausprägung zu mildern. Eine Heilung von einer Lipodystrophie-Erkrankung gibt es nicht, da eine Herstellung oder Wiederherstellung des nicht vorhandenen Fettgewebes bislang nicht möglich ist.

Ernährungstherapie

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Grundlage einer Therapie der metabolischen Folgen von Lipodystrophie-Erkrankungen eine Ernährungstherapie ist. Detaillierte Empfehlungen für spezielle Diäten können bei Lipodystrophie-Erkrankungen allerdings nicht ausgesprochen werden, da die Literatur und klinische Erfahrung hierzu begrenzt sind. Die Patienten sollten zunächst einmal auf eine ausgeglichene Nahrungszufuhr achten, entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung.

Mit einer hypokalorischen Ernährung können die Stoffwechseleränderungen verbessert werden. Die Zufuhr von Zucker sollte reduziert oder ganz darauf verzichtet werden. Fette mit einfach ungesättigten Fettsäuren und Omega-3-Fettsäuren sowie Nahrungsmittel mit hoher Ballaststoffdichte sind zu bevorzugen. Eine Indikation für eine im Fettgehalt extrem erniedrigte Diät (very low fat diet, <20 g) besteht bei Patienten mit akuter Pankreatitis nach der therapeutischen Nüchternphase. Bei Säuglingen mit einer ausgeprägten Hypertriglyzeridämie können Formula-Diäten mit mittelkettigen Triglyzeriden wirksam eingesetzt werden [48, 49].

Leider zeigen Patienten mit Lipodystrophie-Erkrankungen und ausgeprägtem Mangel an Fettgewebe, also vor allem die Patienten mit den generalisierten Formen, eine ausgeprägte Hyperphagie wegen des vorhandenen Leptinmangels. Bei diesen Patienten ist eine hypokalorische Ernährung zur Verbesserung der Stoffwechselsituation [50] aufgrund des Leptinmangels auf längere Sicht nicht einfach zu erreichen.

Bei wachsenden Kindern sollte die Energiezufuhr nur so weit reduziert werden, dass sichergestellt ist, dass dadurch keine schwerwiegende Wachstumsstörung ausgelöst wird. Insbesondere für Kleinkinder und für junge Kinder sollte ein spezieller Diätplan durch eine erfahrene Ernährungsberaterin ausgearbeitet werden. Dabei ist zu beachten, dass das Längen-Soll-Gewicht oder Referenzwerte für den Body-Mass-Index keine angemessenen Bezugsgrößen für Patienten mit Lipodystrophie-Erkrankungen sind, da ihre Körperzusammensetzung stark von der normalen abweicht. Bei Kindern mit Lipodystrophie ist daher ein niedriges Gewicht bezogen auf die Größe akzeptabel, solange das Größtenwachstum altersentsprechend bleibt. Es ist sogar gefährlich, bei jüngeren Kindern das Ziel eines Normalgewichts zu verfolgen, da eine Überfütterung die metabolischen Folgeerkrankungen und die Entwicklung der Fettlebererkrankung verstärkt.

Bewegungstherapie

Durch intensive körperliche Bewegung kann bei Patienten mit Lipodystrophie-Erkrankungen eine Verbesserung der metabolischen Veränderung erreicht werden. Daher sollten die Patienten ermutigt werden, sich regelmäßig zu bewegen und Ausdauersport zu treiben, sofern keine speziellen Kontraindikationen bestehen.

Patienten mit Lipodystrophie-Erkrankungen, die eine Kardiomyopathie als Begleiterkrankung aufweisen, sollten bevor sie an einem Sportprogramm teilnehmen, eine Herzuntersuchung durchführen lassen. Diese Patienten sollten grundsätzlich anstrengende Sportarten vermeiden. Kontaktsportarten sind von Patienten mit ausgeprägter Hepatosplenomegalie sowie von Patienten mit CGL und Knochenzysten zu vermeiden.

Therapie mit Metreleptin

Bei Patienten mit generalisierter Lipodystrophie ist eine Hormonersatztherapie mit Metreleptin („human methionyl leptin“) die Therapie der Wahl für die Behandlung der metabolischen und hormonellen Veränderungen. Diese Behandlung sollte stets parallel zu den o. g. Ernährungsempfehlungen, die weiterhin eingehalten werden sollten, erfolgen. Eine Metreleptin-Therapie kann auch präventiv zur Vermeidung von metabolischen Folgeerkrankungen bei Kindern und jungen Patienten mit generalisierter Lipodystrophie eingesetzt werden.

Bei Patienten mit partieller Lipodystrophie und dem Vorliegen einer Hypoleptinämie (Serum-Leptinkonzentration <4 ng/ml) sowie dem Vorliegen von schwerwiegenden metabolischen Veränderungen (HbA1c >8 % und/oder Nüchtern-Triglyzeride >500 mg/dl) kann der Einsatz von Metreleptin ebenfalls erwogen werden.

Metreleptin ist bislang das einzige Arzneimittel, das speziell zur Anwendung für Lipodystrophie-Erkrankungen zugelassen ist. Die Zulassung liegt in den USA sowie in Japan vor. Eine Zulassung in Europa wird in 2017 erwartet. Für die Anwendung von Metreleptin gibt es keine Altersbegrenzung.

Therapieeffekte von Metreleptin bei Patienten mit Lipodystrophie

Die Behandlung mit Metreleptin bei Patienten mit generalisierter Lipodystrophie führt zu einem Rückgang der Hyperphagie [9, 51–54] und oft zu einer Gewichtsabnahme. Die dadurch erreichte reduzierte Energiezufuhr ist zum Teil die Ursache für die verbesserte metabolische Situation.

Metreleptin wirkt positiv auf den Zuckerstoffwechsel und führt bereits in der ersten Behandlungswoche zu einer Verbesserung der Nüchtern-Glukosespiegel [52] sowie zu einer Reduktion des HbA1c-Wertes um 2 % nach einem Jahr [55]. Falls gleichzeitig eine blutzuckersenkende Therapie durchgeführt wird, werden regelmäßige Blutzuckerbestimmungen zum Erkennen sowie zur Reduktion des Risikos von Hypoglykämien empfohlen. Bei Lipodystrophiepatienten mit gut eingestelltem Diabetes kann die Insulindosis um ca. 50 % reduziert werden, wenn mit einer Metreleptin-Therapie begonnen wird. Bei jüngeren Patienten mit CGL kann die Insulintherapie ggf. ganz abgesetzt werden [55].

Ebenfalls in der ersten Behandlungswoche sieht man eine deutliche Verbesserung der Triglyzeridspiegel [52], die nach einem Behandlungsjahr eine 60 %ige Reduktion zeigen. Metreleptin führt auch zu einer Verbesserung der Cholesterin- und LDL-Cholesterinspiegel [6, 7] ohne Veränderung des HDL-Cholesterins. Eine Metreleptin-Behandlung führt innerhalb von 6–12 Behandlungsmonaten ebenfalls zu einer Verbesserung der Fettlebererkrankung und der Serum-Transaminasen [8, 52, 56, 57].

Unter einer Metreleptin-Therapie wird in der Regel auch eine Verbesserung der Proteinurie festgestellt [44, 52]. Allerdings sind vier Fallberichte beschrieben, bei denen es zu einer Verschlechterung der Nierenerkrankung unter Metreleptin-Therapie kam [44]. Auf die Nierenfunktion sollte daher bei bereits vorliegender Nierenerkrankung ein besonderes Augenmerk gerichtet werden.

Bei Frauen führt eine Metreleptin-Therapie zu einer Normalisierung der

Gonadotropinsekretion und zu einem normalen Fortschreiten der Pubertät bzw. einer Normalisierung des Zyklus und einer Verbesserung der Fertilität [9, 52, 58, 59]. Bei Frauen fand man außerdem eine Reduktion der Testosteronspiegel, während es bei Männern zu einer Erhöhung der Testosteronspiegel unter Metreleptin-Therapie kam.

Die Wirkung von Metreleptin bei Patienten mit partiellen Lipodystrophie-Erkrankungen ist weniger stark ausgeprägt. Es kommt zwar auch zu einer Verbesserung der Hypertriglyzeridämie [53, 60], allerdings konnte eine Verbesserung der Glukosehomöostase nur in manchen Studien nachgewiesen werden [53, 60] und nicht in allen [61].

Nebenwirkungen einer Metreleptin-Therapie

Die bisherigen klinischen Studien zeigen, dass bei ca. 30 % der Patienten Nebenwirkungen auftreten [6]. Die klinisch bedeutsamste Nebenwirkung ist das Auftreten von Hypoglykämien bei Patienten, die gleichzeitig Insulin verabreicht bekommen, sowie von Hautreaktionen an der Einstichstelle (Erythema, Urtikaria).

Weiterhin wurde das Vorkommen einer neutralisierenden Antikörperaktivität gegen Leptin berichtet [62, 63]. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist noch unklar. Ein mangelndes Ansprechen auf die Behandlung sowie das Auftreten einer Sepsis können Folgen davon sein [63].

Andere, schwere Nebenwirkungen, die während einer Behandlung mit Metreleptin beschrieben wurden, sind wahrscheinlich ursächlich durch die Grunderkrankung einzelner Lipodystrophie-Erkrankungen ausgelöst und weniger Folge von Metreleptin. Hierzu gehören T-Zell-Lymphome bei Patienten mit AGL [9], das Auftreten einer Pankreatitis, die Verschlechterung bei einer Lebererkrankung [6] sowie wie bereits erwähnt die Verschlechterung von Nierenfunktionsstörungen [44].

Weitere Behandlungsempfehlungen für spezielle Folgeerkrankungen

Diabetes mellitus

Metformin ist das Mittel der ersten Wahl für die Behandlung einer diabetischen Stoffwechselsituation und/oder Insulinresistenz. Bei Patienten mit partieller Lipodystrophie können auch Thiazolidindione die metabolischen Veränderungen (HbA1c, Triglyzeridspiegel, Lebervolumen und -verfettung) verbessern, allerdings wurde unter dieser Therapie in manchen Fällen eine vermehrte regionale Fettansammlung beobachtet [64, 65]. Bei generalisierter Lipodystrophie sollten Thiazolidindione nur mit Vorsicht verwendet werden.

Insulin sollte bei nicht anders beherrschbarer Hyperglykämie eingesetzt werden. Bei manchen Patienten mit schwerer Insulinresistenz sind konzentrierte Insulinpräparate sowie hohe Insulindosen erforderlich. Bei Patienten mit generalisierter Lipodystrophie kann es sein, dass aufgrund des fehlenden Fettgewebes die Insulindosis intramuskulär verabreicht werden muss. Insbesondere Insulin glargin und Insulin degludec zeigen sehr wahrscheinlich eine veränderte Kinetik, wenn sie in das Unterhautgewebe mit mangelndem Fettgewebe injiziert werden, weil für deren Wirkung ein ausreichendes subkutanes Fettgewebe erforderlich ist [66, 67].

Dyslipidämie

Die Dyslipidämie sollte im Prinzip so behandelt werden, wie es die Empfehlungen der Fachgesellschaften vorsehen [68–70], z. B. der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (AWMF Register Nummer 027/068) oder der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (<https://leitlinien.dgk.org/>).

Neben einer konsequenten Lebensstilschulung und -intervention sollten Statine eingesetzt werden. Hierbei sind das Alter des Patienten und weitere klinischen Befunde zu beachten. Fibrate und/oder langkettige Omega-3-Fettsäuren sollten bei Triglyzeridspiegeln >500 mg/dl eingesetzt werden und können ggf. bereits bei niedrigeren Triglyzeridwerten in Erwägung gezogen

Hier steht eine Anzeige.



werden. Allerdings sollte der Einsatz von Statinen und Fibraten speziell bei Patienten, bei denen eine Myositis oder eine muskuläre Dystrophie vorliegt, aufgrund des erhöhten Risikos für Myopathien eher vorsichtig erfolgen [71]. Bei schweren Hypertriglyzeridämien wurde auch über den erfolgreichen Einsatz einer Plasmapherese berichtet, die allerdings oft wiederholt werden muss [72]. Es ist anzunehmen, dass das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Lipodystrophie-Erkrankungen und Stoffwechselveränderungen, unabhängig von anderen Risikofaktoren, erhöht ist. Daher sollten strengere Zielwerte angestrebt werden (z. B. LDL-Cholesterin <100 mg/dl, nicht HDL-haltiges Cholesterin >130 mg/dl, Triglyzeride <200 mg/dl).

Arterielle Hypertonie

Das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der Hypertonie bei Patienten mit Lipodystrophie-Erkrankungen und Diabetes mellitus sind ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker [73].

Lebererkrankung

Bei Patienten, die keine Lipodystrophie-Erkrankung haben, sind eine Ernährungs- und Bewegungstherapie die Therapien der Wahl für die Behandlung einer Fettlebererkrankung [74]. Zudem konnte für Vitamin E bei Kindern und Erwachsenen [75, 76] sowie für Pioglitazon bei Erwachsenen [75, 77] eine Verbesserung der Leberhistologie gezeigt werden. Bei Patienten mit Lipodystrophie-Erkrankungen ist keine dieser Behandlungsformen bisher systematisch untersucht worden. Dazu kommt, dass weder Vitamin E noch Pioglitazon für die Behandlung der Fettleber zugelassen sind. Eine Studie zur Behandlung mit Cholsäure zeigte, dass diese keinen Einfluss auf die Leberverfettung bei Patienten mit FPLD [78] hat.

Kosmetische Aspekte

Bei allen Patienten mit Lipodystrophie-Erkrankungen sollte überprüft werden, inwieweit die mit der Erkrankung verbundene Veränderung des Aussehens und des Körperbildes zu einer psychosozialen Beeinträchtigung oder zu

Einschränkungen in der Alltagsaktivität (z. B. durch das Fehlen von subkutanem Fettgewebe im Bereich der Beine oder des Gesäßes) führen. Die Patienten sollten ggf. einem Psychologen oder Psychiater bzw. auch einem plastischen Chirurgen vorgestellt werden.

Es gibt allerdings nur wenige Informationen zu den Ergebnissen von plastisch-chirurgischen Interventionen bei Patienten mit Lipodystrophie-Erkrankungen. Bei einer Lipoatrophie im Bereich des Gesichts kommen ggf. ein autologer Fetttransfer infrage (bei Patienten mit APL), die Anwendung von Hautfüllstoffen, sogenannte Filler (für die Weichteilaugmentation im Gesicht; [5, 79]), oder Muskeltransplantate [80]. Überschüssiges Fett im Bereich des Kopfes, des Halses oder der Schamlippen kann entweder chirurgisch reduziert oder durch eine Liposuktion vermindert werden [5]. Für manche Frauen können Brustimplantate eine Hilfe sein [81, 82]. Die ebenfalls kosmetisch störende Acanthosis nigricans kann durch eine erfolgreiche Behandlung der Insulinresistenz verbessert werden [83, 84]. Die Behandlung des Hirsutismus wird an anderer Stelle ausführlich behandelt [85].

Empfängnisverhütung und Hormonersatztherapie

Die Anwendung von oralen Östrogenen bei Patienten mit Lipodystrophie-Erkrankungen ist aufgrund des erhöhten Risikos für schwere Hypertriglyzeridämien und des Auftretens einer akuten Pankreatitis kontraindiziert. Transdermal angewandte Östrogene scheinen aufgrund einer verminderten hepatischen Exposition diesbezüglich sicherer zu sein [86]. Die klinische Erfahrung zeigt, dass orale Gestagene oder auch gestagenhaltige intrauterine Verhütungsmittel sicher sind.

Schwangerschaft

Schwangere Patientinnen sollten durch einen Frauenarzt betreut werden, welcher Erfahrung in der Behandlung von Diabetes mellitus hat, sowie durch einen Arzt, der in der Behandlung von Lipodystrophie-Erkrankungen erfahren ist.

Die physiologische Verschlechterung der Insulinresistenz während einer Schwangerschaft kann die Behandlung des Diabetes bei Patienten mit bereits bestehender ausgeprägter Insulinresistenz extrem schwierig machen und ist mit einem erhöhten Risiko für den Fötus verbunden. Im Falle, dass eine Patientin mit Metreleptin behandelt wird und eine Schwangerschaft eintritt, kann eine Fortführung der Metreleptin-Therapie in Betracht gezogen werden, wenn die Beendigung der Therapie für die Mutter und den Fötus von Schaden wäre und der Patient darüber informiert wird, dass die Wirkung von Metreleptin während einer Schwangerschaft nicht bekannt ist, und die Fortsetzung der Therapie gewünscht wird.

Zusätzlich zur Verschlechterung der Glukosehomöostase kann es beim Absetzen von Metreleptin während einer Schwangerschaft auch zu einer deutlichen Verschlechterung der Hypertriglyzeridämie kommen, die ihrerseits mit einem erhöhten Risiko für eine Pankreatitis bei der Mutter einhergeht und dadurch den Fötus ebenfalls gefährdet.

Schlussfolgerungen

Lipodystrophie-Erkrankungen zeigen eine große klinische und genetische Heterogenität und haben eine unterschiedliche Pathophysiologie. Für die Diagnosestellung sind das Erkennen der klinischen Symptome und eine eingehende körperliche Untersuchung notwendig. Die molekulargenetische Untersuchung kann für die Diagnosesicherung und die Bestimmung des Subtyps hilfreich sein. Bei der Behandlung von Patienten mit Lipodystrophie-Erkrankungen stehen die schweren Stoffwechselveränderungen im Mittelpunkt sowie zahlreiche andere klinische Aspekte, die multiple Organsysteme betreffen und die Lebensqualität deutlich einschränken können.

Korrespondenzadresse

Dr. K. Miehle

Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstr. 20, 04103 Leipzig, Deutschland
konstanze.miehle@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. M. Wabitsch

Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE), Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Eythstr. 24, 89075 Ulm, Deutschland
Martin.Wabitsch@uniklinik-ulm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Miehle und M. Wabitsch waren als Berater für die Firma Aegerion Pharmaceuticals tätig. J. von Schnurbein, M. Fasshauer, M. Stumvoll und G. Borck geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Lupsa BC, Sachdev V, Lungu AO, Rosing DR, Gorden P (2010) Cardiomyopathy in congenital and acquired generalized lipodystrophy: a clinical assessment. *Medicine (Baltimore)* 89(4):245–250
- Misra A, Garg A (2003) Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 82(2):129–146
- Björnstad PG, Semb BK, Trygstad O, Seip M (1985) Echocardiographic assessment of cardiac function and morphology in patients with generalized lipodystrophy. *Eur J Pediatr* 144(4):355–359
- Seip M (1971) Generalized lipodystrophy. In: Frick P, von Harnack GA, Muller AF, Prader A, Schoen R, Wolff HP (Hrsg) *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde*. Springer, Berlin, S 59–95
- Garg A (2011) Clinical review: lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 96(11):3313–3325
- Chan JL, Lutz K, Cochran E et al (2011) Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. *Endocr Pract* 17(6):922–932
- Chong AY, Lupsa BC, Cochran EK, Gorden P (2010) Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. *Diabetologia* 53(1):27–35
- Javor ED, Ghany MG, Cochran EK et al (2005) Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy. *Hepatology* 41(4):753–760
- Musso C, Cochran E, Javor E, Young J, Depaoli AM, Gorden P (2005) 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 patients. *Metabolism* 54(2):255–263
- Akinci B, Onay H, Demir T, Ozen S, Kayserili H, Akinci G, Nur B, Tuysuz B, Nuri Ozbek M, Gungor A, Yildirim Simsir I, Altay C, Demir L, Simsek E, Atmaca M, Topaloglu H, Bilen H, Atmaca H, Atik T, Cavdar U, Altunoglu U, Aslanger A, Mihci E, Secil M, Saygili F, Comlekci A, Garg A (2016) Natural history of congenital generalized lipodystrophy: a nationwide study from Turkey. *J Clin Endocrinol Metab* 101(7):2759–2767
- Agarwal AK, Simha V, Oral EA et al (2003) Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 88(10):4840–4847
- Garg A (2004) Acquired and inherited lipodystrophies. *n Engl J Med* 350(12):1220–1234
- Hayashi YK, Matsuda C, Ogawa M et al (2009) Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *J Clin Invest* 119(9):2623–2633
- Simha V, Garg A (2003) 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):5433–5437
- Van Maldergem L, Khallouf TE et al (2002) Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Med Genet* 39(10):722–733
- Vantyghem MC, Vincent-Desplanches D, Defrance-Faivre F et al (2008) Fertility and obstetrical complications in women with LMNA-related familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 93(6):2223–2229
- Hegele RA (2001) Premature atherosclerosis associated with monogenic insulin resistance. *Circulation* 103(18):2225–2229
- Magré J, Delépine M, Khallouf E et al (2001) Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet* 28(4):365–370
- Payne VA, Grimsey N, Tuthill A et al (2008) The human lipodystrophy gene BSCL2/seipin may be essential for normal adipocyte differentiation. *Diabetes* 57(8):2055–2060
- Novelli G, Muchir A, Sangiuolo F et al (2002) Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C. *Am J Hum Genet* 71(2):426–431
- Agarwal AK, Fryns JP, Auchus RJ, Garg A (2003) Zinc metalloproteinase, ZMPSTE24, is mutated in mandibuloacral dysplasia. *Hum Mol Genet* 12(16):1995–2001
- Cabanillas R, Cadianos J, Villameytide JA et al (2011) Nstor-Guillermo progeria syndrome: a novel premature aging condition with early onset and chronic development caused by BANF1 mutations. *Am J Med Genet A* 155A(11):2617–2625
- George S, Rochford JJ, Wolfrum C et al (2004) A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in AKT2. *Science* 304(5675):1325–1328
- Semple RK, Chatterjee VK, O’Rahilly S (2006) PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest* 116(3):581–589
- Fischer-Posovszky P, Tews D, Horenburg S, Debatin KM, Wabitsch M (2012) Differential function of Akt1 and Akt2 in human adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 358(1):135–143
- Savage DB, Semple RK, Clatworthy MR et al (2009) Complement abnormalities in acquired lipodystrophy revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 94(1):10–16
- Misra A, Peethambaram A, Garg A (2004) Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 83(1):18–34
- Handelsman Y, Oral EA, Bloomgarden ZT et al (2013) The clinical approach to the detection of lipodystrophy—an AACE consensus statement. *Endocr Pract* 19(1):107–116
- Safar Zadeh E, Lungu AO, Cochran EK et al (2013) The liver diseases of lipodystrophy: the long-term effect of leptin treatment. *J Hepatol* 59(1):131–137
- Pope E, Janson A, Khambalia A, Feldman B (2006) Childhood acquired lipodystrophy: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 55(6):947–950
- Savage DB, Soos MA, Powlson A et al (2004) Familial partial lipodystrophy associated with compound heterozygosity for novel mutations in the LMNA gene. *Diabetologia* 47(4):753–756
- Decaudain A, Vantyghem MC, Guerci B et al (2007) New metabolic phenotypes in laminopathies: LMNA mutations in patients with severe metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92(12):4835–4844
- Garg A (2000) Gender differences in the prevalence of metabolic complications in familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). *J Clin Endocrinol Metab* 85(5):1776–1782
- Park JY, Chong AY, Cochran EK et al (2008) Type 1 diabetes associated with acquired generalized lipodystrophy and insulin resistance: the effect of long-term leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 93(1):26–31
- Brown RJ, Meehan CA, Gorden P (2015) Leptin does not mediate hypertension associated with human obesity. *Cell* 162(3):465–466
- Ben Turkia H, Tebib N, Azzouz H et al (2009) Congenital generalized lipodystrophy: a case report with neurological involvement [in French]. *Arch Pediatr* 1(16):27–31
- Debray FG, Baguette C, Colinet S, Van Maldergem L, Verellen-Dumoulin C (2013) Early infantile cardiomyopathy and liver disease: a multisystemic disorder caused by congenital lipodystrophy. *Mol Genet Metab* 109(2):227–229
- Araujo-Vilar D, Lado-Abeal J, Palos-Paz F et al (2008) 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(1):61–68
- Bhayana S, Siu VM, Joubert GI, Clarson CL, Cao H, Hegele RA (2002) Cardiomyopathy in congenital complete lipodystrophy. *Clin Genet* 61(4):283–287
- Caux F, Dubosclard E, Lascols O et al (2003) A new clinical condition linked to a novel mutation in lamin A and C with generalized lipodystrophy, insulin-resistant diabetes, disseminated leukokeratodermic papules, liver steatosis, and cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 88(3):1006–1013

41. Khalife WI, Mourtada MC, Khalil J (2008) Dilated cardiomyopathy and myocardial infarction secondary to congenital generalized lipodystrophy. *Tex Heart Inst J* 35(2):196–199
42. Rheuban KS, Blizzard RM, Parker MA, Carter T, Wilson T, Gutgesell HP (1986) Hypertrophic cardiomyopathy in total lipodystrophy. *J Pediatr* 109(2):301–302
43. Andre P, Schneebeli S, Vigouroux C, Lascols O, Schaaf M, Chevalier P (2015) Metabolic and cardiac phenotype characterization in 37 atypical Dunnigan patients with nonfarnesylated mutated prelamins A. *Am Heart J* 169(4):587–593
44. Javor ED, Moran SA, Young JR et al (2004) Proteinuric nephropathy in acquired and congenital generalized lipodystrophy: baseline characteristics and course during recombinant leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 89(7):3199–3207
45. Brown RJ, Chan JL, Jaffe ES et al (2016) Lymphoma in acquired generalized lipodystrophy. *Leuk Lymphoma* 57(1):45–50
46. Patni N, Alves C, von Schnurbein J et al (2015) A novel syndrome of generalized lipodystrophy associated with pilocytic astrocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 100(10):3603–3606
47. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT et al (2016) The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101(12):4500–4511
48. Glueck CJ, Mellies MJ, Tsang RC, Kashyap ML, Steiner PM (1977) Familial hypertriglyceridemia in children: dietary management. *Pediatr Res* 11(9 Pt 1):953–957
49. Wilson DE, Chan IF, Stevenson KB, Horton SC, Schipke C (1983) Eucaloric substitution of medium chain triglycerides for dietary long chain fatty acids in acquired total lipodystrophy: effects on hyperlipoproteinemia and endogenous insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 57(3):517–523
50. Robbins DC, Danforth E Jr, Horton ES, Burse RL, Goldman RF, Sims EA (1979) The effect of diet on thermogenesis in acquired lipodystrophy. *Metabolism* 28(9):908–916
51. Oral EA, Simha V, Ruiz E et al (2002) Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 346(8):570–578
52. Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M et al (2007) Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 92(2):532–541
53. Moran SA, Patten N, Young JR et al (2004) Changes in body composition in patients with severe lipodystrophy after leptin replacement therapy. *Metabolism* 53(4):513–519
54. McDuffie JR, Riggs PA, Calis KA et al (2004) Effects of exogenous leptin on satiety and satiation in patients with lipodystrophy and leptin insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 89(9):4258–4263
55. Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, Brown RJ (2015) Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. *J Clin Endocrinol Metab* 100(5):1802–1810
56. Simha V, Szczepaniak LS, Wagner AJ, DePaoli AM, Garg A (2003) Effect of leptin replacement on intrahepatic and intramyocellular lipid content in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes Care* 26(1):30–35
57. Petersen KF, Oral EA, Dufour S et al (2002) Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* 109(10):1345–1350
58. Oral EA, Ruiz E, Andewelt A et al (2002) Effect of leptin replacement on pituitary hormone regulation in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 87(7):3110–3117
59. Abel BS, Buniyappa R, Stratton P, Skarulis MC, Gorden P, Brown RJ (2016) Effects of recombinant human leptin (metreleptin) on nocturnal secretion in lipodystrophy patients. *Neuroendocrinology* 103(3–4):402–407
60. Vatier C, Fetita S, Boudou P et al (2016) One-year metreleptin improves insulin secretion in patients with diabetes linked to genetic lipodystrophic syndromes. *Diabetes Obes Metab* 18(7):693–697
61. Simha V, Subramanyam L, Szczepaniak L et al (2012) Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan variety. *J Clin Endocrinol Metab* 97(3):785–792
62. Beltrand J, Lahlou N, Le Charpentier T et al (2010) Resistance to leptin replacement therapy in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy: an immunological origin. *Eur J Endocrinol* 162(6):1083–1091
63. Chan JL, Koda J, Heilig JS et al (2016) Immunogenicity associated with metreleptin treatment in patients with obesity or lipodystrophy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 85(1):137–149
64. Arioglu E, Duncan-Morin J, Sebring N et al (2000) Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann Intern Med* 133(4):263–274
65. Luedtke A, Boschmann M, Colpe C et al (2012) Thiazolidinedione response in familial lipodystrophy patients with LMNA mutations: a case series. *Horm Metab Res* 44(4):306–311
66. Karges B, Boehm BO, Karges W (2005) Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. *Diabet Med* 22(10):1444–1445
67. Bolli GB, Owens DR (2000) Insulin glargine. *Lancet* 356(9228):443–445
68. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al (2014) 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 63(25 Pt B):2889–2934
69. Catapano AL, Chapman J, Wiklund O, Taskinen MR (2011) The new joint EAS/ESC guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis* 217(1):1
70. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE et al (2012) American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocr Pract* 18(suppl 1):1–78
71. Settergren J, Eiermann B, Mannheimer B (2013) Adherence to drug label recommendations for avoiding drug interactions causing statin-induced myopathy—a nationwide register study. *PLoS One* 8(8):e69545
72. Bolan C, Oral EA, Gorden P, Taylor S, Leitman SF (2002) Intensive, long-term plasma exchange therapy for severe hypertriglyceridemia in acquired generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 87(1):380–384
73. American Diabetes Association (2016) Standards of medical care in diabetes-2016 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes* 34(1):3–21
74. Mitchel EB, Lavine JE (2014) Review article: the management of paediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 40(10):1155–1170
75. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al (2010) Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 362(18):1675–1685
76. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML et al (2011) Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 305(16):1659–1668
77. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Lombar R (2012) Metaanalysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 35(1):66–75
78. Ahmad Z, Subramanyam L, Szczepaniak L, Simha V, Adams-Huet B, Garg A (2013) Cholic acid for hepatic steatosis in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled trial. *Eur J Endocrinol* 168(5):771–778
79. Graivier MH, Bass LS, Busso M, Jasin ME, Narins RS, Tzikas TL (2007) Calcium hydroxylapatite (Radiess) for correction of the mid- and lower face: consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg* 120(6 suppl):555–665
80. Hurwitz PJ, Sarel R (1982) Facial reconstruction in partial lipodystrophy. *Ann Plast Surg* 8(3):253–257
81. Calderoni DR, Ramos TM, de Castro JR, Kharmandayan P (2011) Surgical management of phenotypic alterations related to the Dunnigan variety of familial partial lipodystrophy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 64(9):1248–1250
82. Hughes JM, Stephen C, Johnson AB, Wilson S (2011) Breast augmentation in familial partial lipodystrophy: a case report. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 64(5):e121–e124
83. Araujo-Vilar D, Sánchez-Iglesias S, Guillín-Amarelle C, Castro A, Lage M, Pazos M, Rial JM, Blasco J, Guillén-Navarro E, Domingo-Jiménez R, del Campo MR, González-Méndez B, Casanueva FF (2015) Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience. *Endocrine* 49(1):139–147
84. Eberting CL, Javor E, Gorden P, Turner ML, Cowen EW (2005) Insulin resistance, acanthosis nigricans, and hypertriglyceridemia. *J Am Acad Dermatol* 52(2):341–344
85. Loriaux DL (2012) An approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 97(9):2957–2968
86. Walsh BW, Schiffl J, Rosner B, Greenberg L, Ravnaker V, Sacks F (1991) Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 325(17):1196–1204
87. Agarwal AK, Arioglu E, De Almeida S et al (2002) AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet* 31(1):21–23
88. Kim CA, Delpine M, Boutet E et al (2008) Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 93(4):1129–1134
89. Payne F, Lim K, Grousseau A et al (2014) Mutations disrupting the Kennedy phosphatidylcholine pathway in humans with congenital lipodystrophy and fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 111(24):8901–8906
90. Dymant DA, Gibson WT, Huang L, Bassyouni H, Hegele RA, Innes AM (2014) Biallelic mutations at PPARG cause a congenital, generalized lipodystrophy similar to the Berardinelli-Seip syndrome. *Eur J Med Genet* 57(9):524–526
91. Lessel D, Vaz B, Halder S et al (2014) Mutations in SPRN cause early onset hepatocellular carcinoma,

- genomic instability and progeroid features. *nat Genet* 46(11):1239–1244
92. Donadille B, D'Anella P, Auclair M et al (2013) Partial lipodystrophy with severe insulin resistance and adult progeria Werner syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 8:106
 93. Rubio-Cabezas O, Puri V, Murano I et al (2009) Partial lipodystrophy and insulin resistant diabetes in a patient with a homozygous nonsense mutation in CIDEC. *EMBO Mol Med* 1(5):280–287
 94. Albert JS, Yerges-Armstrong LM, Horenstein RB et al (2014) Null mutation in hormone-sensitive lipase gene and risk of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 370(24):2307–2315
 95. Farhan SM, Robinson JF, McIntyre AD et al (2014) A novel LIPE nonsense mutation found using exome sequencing in siblings with late-onset familial partial lipodystrophy. *Can J Cardiol* 30(12):1649–1654
 96. Agarwal AK, Xing C, DeMartino GN et al (2010) PSMB8 encoding the β 5i proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. *Am J Hum Genet* 87(6):866–872
 97. Herbst KL, Tannock LR, Deeb SS, Purnell JQ, Brunzell JD, Chait A (2003) Köbberling type of familial partial lipodystrophy: an underrecognized syndrome. *Diabetes Care* 26(6):1819–1824
 98. Cao H, Hegele RA (2000) Nuclear lamin A/C R482Q mutation in Canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum Mol Genet* 9(1):109–112
 99. Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN et al (2000) LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet* 24(2):153–156
 100. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE et al (1999) Dominant negative mutations in human PPAR α associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 402(6764):880–883
 101. Gandotra S, LeDour Bottomley CW et al (2011) Perilipin deficiency and autosomal dominant partial lipodystrophy. *N Engl J Med* 364(8):740–748
 102. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB et al (2003) Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 423(6937):293–298
 103. De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P et al (2003) Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science* 300(5628):2055
 104. Graul-Neumann LM, Kienitz T, Robinson PN et al (2010) Marfan syndrome with neonatal progeroid syndrome-like lipodystrophy associated with a novel frameshift mutation at the 3' terminus of the FBN1-gene. *Am J Med Genet A* 152A(11):2749–2755
 105. Garg A, Kircher M, Del Campo M et al (2015) Whole exome sequencing identifies de novo heterozygous CAV1 mutations associated with a novel neonatal onset lipodystrophy syndrome. *Am J Med Genet A* 167A(8):1796–1806
 106. Weedon MN, Ellard S, Prindle MJ et al (2013) An in-frame deletion at the polymerase active site of POLD1 causes a multisystem disorder with lipodystrophy. *nat Genet* 45(8):947–950
 107. Masotti A, Uva P, Davis-Keppen L et al (2015) Keppen-Lubinsky syndrome is caused by mutations in the inwardly rectifying K $^{+}$ channel encoded by KCNJ6. *Am J Hum Genet* 96(2):295–300
 108. Thauvin-Robinet C, Auclair M, Duplomb L et al (2013) PIK3R1 mutations cause syndromic insulin resistance with lipatrophy. *Am J Hum Genet* 93(1):141–149
 109. Aotani D, Ebihara K, Sawamoto N et al (2012) Functional magnetic resonance imaging analysis of food-related brain activity in patients with lipodystrophy undergoing leptin replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 97(10):3663–3671
 110. Jackson SN, Howlett TA, McNally PG, O'Rahilly S, Trembath R (1997) Dunnigan-Kobberling syndrome: an autosomal dominant form of partial lipodystrophy. *QJM* 90(1):27–36
 111. Lungu AO, Zadeh ES, Goodling A, Cochran E, Gorden P (2012) Insulin resistance is a sufficient basis for hyperandrogenism in lipodystrophic women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 97(2):563–567
 112. Panchal R, Bosio P, Waugh J (2005) Familial partial lipodystrophy complicated by pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 25(2):196–197
 113. Lüdtke A, Genschel J, Brabant G et al (2005) Hepatic steatosis in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Am J Gastroenterol* 100(10):2218–2224
 114. Peters DK, Charlesworth JA, Sissons JG et al (1973) Mesangiocapillary nephritis, partial lipodystrophy, and hypocomplementaemia. *Lancet* 2(7828):535–538
 115. Fischer-Posovszky P, Hebestreit H, Hofmann AK, Strauss G, Möller P, Debatin KM, Wabitsch M (2005) Role of CD95-mediated adipocyte loss in autoimmune lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 91(3):1129–1135

Genetische Einflüsse bei Gehirnerkrankungen

Zur Entstehung vieler multifaktorieller Krankheiten tragen individuelle Unterschiede der Genregulation bei. Daher versucht man, den Einfluss von genetischen Varianten auf die Genexpression und auf die epigenetische Modifikation regulatorischer Bereiche des Genoms aufzuklären. Forschende der Universitäten Basel, Bonn und Köln haben nun die genetischen Determinanten der Genexpression und die DNA-Methylierung im Hippocampus des Menschen untersucht. Ergebnis ist ein umfangreicher Katalog von variablen Stellen im Genom (SNPs), die im menschlichen Hippocampus auf die Aktivität von Genen einwirken. Das Besondere ist, dass frisch eingefrorenes Hippocampusgewebe verwendet wurde, das aus der operativen Behandlung von 110 therapieresistenten Epilepsiepatienten stammt. Dabei extrahierten die Forscher DNA und RNA aus Hippocampusgewebe und bestimmten in allen Proben mittels Mikrochips mehrere 100.000 SNPs sowie den Grad der Methylierung an mehreren 100.000 Stellen (CpG-Dinukleotiden) im Genom. Unter anderem wurde die Genexpression von über 15.000 Genen mittels RNA-Mikrochips gemessen. Weiter wiesen sie nach, in welchen Bereichen des Genoms variabel methylierte CpG-Dinukleotide bevorzugt liegen, und konnten diese spezifischen regulatorischen Elementen zuordnen. Dabei zeigte sich ein Bezug zu Erkrankungen des Gehirns: Ein signifikanter Anteil der gefundenen SNPs, die im Hippocampus individuell die DNA-Methylierung und Genexpression beeinflussen, trägt auch zur Entstehung von Schizophrenie bei. Dies unterstreicht die potenzielle Bedeutung regulatorisch wirksamer SNPs für die Entstehung von Erkrankungen des Gehirns.

Originalbeitrag: H. Schulz et al. (2017) Genome-wide mapping of genetic determinants influencing DNA methylation and gene expression in human hippocampus *Nature Communications* 8, 1511, doi: 10.1038/s41467-017-01818-4

Quelle: idw-online.de

Hier steht eine Anzeige.

