

# Konjenital Lipodistrofi: Bir Olgu Sunumu

## A Case Report: Congenital Lipodystrophy

Nurcan Bağlam<sup>1</sup>, Hülya Gökmen Özel<sup>2</sup>, Ali Dursun<sup>3</sup>, H. Serap Sivri<sup>3</sup>, Ayşegül Tokatlı<sup>3</sup>, Turgay Coşkun<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Beslenme ve Diyet Ünitesi, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Metabolizma Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Konjenital lipodistrofi ender görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalarda yağ dokusu neredeyse yok denecek kadar azdır, diyetle alınan ve endojen yağ metabolik olarak önemli dokular olan kas dokusu ve karaciğerde anormal şekilde depolanmaktadır. Metabolik sendroma benzer şekilde dolaşımdaki trigliserit düzeyinin yüksekliği (hipertrigliseridemi) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü ile seyreden dislipidemi, disglisemi ve insülin direnci görülmektedir. Konjenital lipodistrofide yağ içeriği düşük, orta zincirli trigliseritlerden zengin diyet tedavisi önerilmektedir. Bu şekilde normal büyüme gelişme desteklenerek trigliserit düzeyinde düşüş sağlanabilmektedir. Bu makalede, konjenital lipodistrofili bir olguda uygulanan diyet tedavisinin yönetimi tartışılacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Konjenital lipodistrofi, beslenme

### ABSTRACT

Congenital lipodystrophy is a rare autosomal recessive disorder and in all subjects, there is a near-total absence of adipose tissue resulting in aberrant storage of dietary and endogenous fat in metabolically important tissues such as muscle and liver. Patients with lipodystrophy often have some of the disturbances such as dyslipidemia with high levels of triglycerides circulating in the bloodstream (hypertriglyceridemia) and decreased high-density lipoprotein (HDL), dysglycemia and insulin resistance similar to metabolic syndrome. In patients with congenital lipodystrophy low-fat dietary treatment with supplemental medium chain triglycerides is recommended. Appropriate growth and development along with decrease in triglyceride levels can be achieved by the dietary treatment. In this case report we discussed via a case experience, nutritional strategies in congenital lipodystrophy.

**Keywords:** Congenital lipodystrophy, nutrition

### GİRİŞ

Generalize lipodistrofi, Berardinelli-Seip sendromu, Seip-Lawrence sendromu veya lipoatrofik diyabet olarak da bilinen konjenital lipodistrofi hastalığı ender görülen bir otozomal resesif hastalıktır. Tahmini prevalansı 10 milyon doğumda bir olarak bilinmektedir. Konjenital lipodistrofili hastalarda yağ dokusu neredeyse yok denecek kadar azdır, diyetle alınan ve endojen olarak sentezlenen yağ metabolik olarak önemli dokular olan kas dokusu ve karaciğerde anormal şekilde depolanmaktadır. Anormal yağ depolanması, ciddi tıbbi sorunlara neden olmaktadır (1,2). Hastalığın bulguları doğumdan ve erken bebeklik döneminden başlayarak dikkat çeker. Hastalarda metabolik sendromu

animsatan şekilde dolaşımdaki trigliserit düzeyinin yüksekliği (hipertrigliseridemi) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü ile seyreden dislipidemi, disglisemi ve insülin direnci görülmektedir. Serum leptin ve adiponektin düzeyleri de oldukça düşüktür (3).

Konjenital generalize lipodistrofinin birkaç formu bulunmaktadır. Bunlardan ilki 1-acylglycerol-3-phosphate-O-acyltransferase 2 (AGPAT2) geninde meydana gelen mutasyon nedeniyle oluşmaktadır ve AGPAT2 fosfolipitler ile trigliseritlerin biyosentezinde anahtar enzim olmakla birlikte yağ dokusunda fazlaca eksprese edilmektedir (3,4). AGPAT2 yetersizliğinde adipozitlerde trigliserit sentezi azalmakta, dolaşımdaki düzey artmaktadır (4,5).

### İletişim/Correspondence:

Doç. Dr. Hülya Gökmen Özel

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, D Blokları, 06100 Sıhhiye-Ankara

E-posta: hgokmen@hacettepe.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 24.11.2014

Kabul tarihi/Accepted: 25.12.2014

Konjenital lipodistrofinin diğeri bir formu BSCL2 genindeki mutasyon nedeniyle oluşmaktadır ve seipin olarak da bilinen BSCL2 adipozitlerin gelişiminde etkindir, işlevi değiştiğinde adipozitlerin olgunlaşması bozulmaktadır (3-5). Bu mutasyonların dışında caveolin 1 (CAV1) ve polimeraz-1 ve transkript salgılatıcı faktör (PTRF) konjenital lipodistrofiye neden olabilen diğeri genetik mutasyonlardır. Caveolin adipozitlerde fazlaca bulunmakla birlikte sinyal iletimi ve hücrel materyalin taşınmasında etkili iken, PTRF caveolin 1 ve 3'ün ekspresyonunu düzenlemektedir (4). Yukarıda bahsedilen mutasyonlar konjenital generalize lipodistrofinin oluşumunda etkili temel genetik etmenlerdir. Bu olgu sunumunda da konjenital lipodistrofi tanısı ile izlenen olgunun tedavisinde tıbbi beslenmenin yönetimi ve önemi tartışılmıştır.

## OLGU SUNUMU

Aralarında akrabalık olmayan 23 yaşındaki sağlıklı baba ile 24 yaşındaki sağlıklı annenin ilk çocukları olarak miadında ve 2780 g doğum ağırlığında dünyaya gelen kız hasta 4.5 aylık olana kadar anne sütü ve ticari bebek maması ile beslenmişti. İlk kez 4.5 aylık iken ara ara ishal ve kabızlık şikayetleri olan hasta dış merkezde büyüme geriliği ve konjenital lipodistrofi tanısı aldıktan sonra Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne yönlendirilmişti. Hastaneye 5 aylık iken getirilen hastanın vücut ağırlığı 6150 g (15-25. persentil), boy uzunluğu 65 cm (50-75. persentil) olarak ölçülmüştü. Laboratuvar incelemeleri sonucu hastada hiperlipidemi (trigliserit=1353 mg/dL, total kolesterol=261

mg/dL, HDL=17 mg/dL), hiperinsülinemi (açlık insülin=43 µIU/mL, tokluk insülin=223 µIU/mL), hipertransaminazemi (ALT=125 U/L, AST=122 U/L), fizik muayenesinde ise hepatomegali saptanmıştı.

Hastaya düşük yağlı ve orta zincirli yağ asitlerinden (MCT) zengin diyet tedavisi verilmesi planlanmıştı. Günlük 130 kkal/kg enerji, 3.0 g/kg protein, enerjinin %20'si yağdan oluşan (%50 MCT), karbonhidrat modülü, yağ içermeyen bebek maması ve %50 MCT içeren yaygın hidrolize mama ile hazırlanan diyet tedavisi düzenlenmişti. Diyet tedavisi ile birlikte hastaya 2 x 5 mL olmak üzere 476 mg (252 mg EPA + 224 mg DHA) omega-3 desteğine de başlanmıştı.

Bir sonraki muayenesinde hastaya tamamlayıcı besin olarak bir miktar sebze püre, meyve püre ve yarım yağlı yoğurt başlanmıştı. İzlem süresince hastanın beslenme programı ayına ve yaşına uygun besinler (tahıllar, yağsız tavuk/balıketi, kurubaklagiller, yumurta beyazı) eklenerek biyokimyasal bulgularına göre yeniden düzenlenmişti.

İzlemin 28. ayında 33 aylık olan hastanın diyetinden yağ içermeyen bebek maması ve MCT içerikli yaygın hidrolize mama tamamen çıkarılarak, MCT yağ ile düşük yağlı diyet programı düzenlenmişti. Diyet tedavisine uyumu iyi olan hastanın son biyokimyasal incelemesinde, trigliserit=130 mg/dL, total kolesterol=153 mg/dL, HDL=29 mg/dL ve LDL=109 mg/dL bulundu. Hastada hızlı bir büyüme gelişme gözlenirken, vücut ağırlığı 15.4 kg (85-95. persentil), boy uzunluğu 102 cm (<99. persentil) olarak ölçülmüştü.

**Tablo 1.** İzlem süresince hastanın vücut ağırlığı, boy uzunluğu, ilgili bazı biyokimyasal bulgular ve planlanan diyet programının örüntüsü

Değişkenler	Normal aralık	İzlem süresi					
		Tanı	3. ay	6. ay	11. ay	17. ay	28. ay
Vücut ağırlığı (kg)		6.15	8.75	10.78	12.8	14.0	15.4
Boy uzunluğu (cm)		65.0	76.0	83.0	88.5	97.0	102.0
Trigliserit (mg/dL)	<150	1353	408	397	172	148	130
Total kolesterol (mg/dL)	<200	261	304	241	192	207	153
LDL (mg/dL)	<130	114	195	166	142	-	109
HDL (mg/dL)	>40	17	28	26	29	-	29
Açlık insülin düzeyi (µIU/mL)	2-25	43	110	21	37	24	5.2
Tokluk insülin düzeyi (µIU/mL)	16-166	223	345	379	194	-	136.4
Açlık kan glukozu (mg/dL)	70-110	138	100	78	77	71	78
Enerji (kkal/gün)		805	1060	1070	1060	1210	1250
Karbonhidrat (E%)		68.0	64.0	62.0	63.0	61.5	61.5
Protein (E%)		12.0	12.0	13.0	15.0	14.5	14.5
Yağ (E%)		20.0	24.0	25.0	22.0	24.0	24.0
MCT (E%)		50.0	68.0	82.0	81.0	78.0	68.0

Hastanın izlem süresince vücut ağırlığındaki ve boy uzunluğundaki değişimler ile bazı biyokimyasal bulguları ve bu bulgulara göre planlanan diyet programının örneği Tablo 1’de verilmiştir.

## TARTIŞMA

Konjenital lipodistrofi nadir görülen bir hastalıktır ve adipozitlerin neredeyse tamamen yokluğu ile karakterizedir. Adipozit depolanmasında bozukluk nedeniyle alınan enerjinin fazlası adipoz olmayan dokularda trigliserit şeklinde anormal olarak depo edilmektedir (1,2). Adipozitlerde trigliserit sentezi azaldığı için dolaşımda trigliserit düzeyi artmaktadır (5). Klinik olarak hipertrigliseridemi açlık plazma trigliserit düzeyinin yaşa ve cinsiyete göre 95. persentilin üzerinde olması ya da 95-200 mg/dL aralığının üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır (6). Hipertrigliseridemi akut pankreatit oluşumu için risk etmeni iken, insülin direnci ile birlikte lipodistrofi hastalarında ateroskleroza yatkınlığı da artırmaktadır (5-8).

Şiddetli hipertrigliseridemili konjenital lipodistrofili hastalarda en etkili tedavi yöntemi, diyetle alınan yağın kısıtlanmasıdır (9,10). Çocuk ve adolesanlarda lipit düşürücü ilaç tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği üzerine yeterli veri bulunmadığından öncelikle diyet tedavisine başlanmalıdır (7). Düşük yağlı diyet tedavisinde enerjinin yağdan gelen oranı için öneriler enerjinin %15’i ile %25’i arasında olmak üzere değişiklik göstermektedir (10). Lipodistrofik hastalarda düşük yağlı diyetin etkisi üzerine yapılmış kontrollü çalışma bulunmamasına rağmen, bu hastalar trigliseritleri depolayamadıklarından diyet lipit yükünün azaltılması yarar sağlayabilir. AGPAT2 eksikliği bulunan lipodistrofik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada da, iki hafta yağsız diyet uygulanmasıyla hepatik ve plazma trigliserit düzeylerinde anlamlı derecede azalma (%50-60) olduğu bildirilmiştir (8).

Hipertrigliseridemi nedeniyle şilomikronemi oluşumunu engellemek için düşük yağ içeriğinin yanı sıra uzun zincirli yağ asitlerinden kısıtlı, orta zincirli yağ asitlerinden zengin diyet tedavisi önerilmektedir (7,11). Orta zincirli yağ asitleri (MCT), lipit emilim bozukluklarının tedavisinde ve enteral-parenteral beslenmede enerji kaynağı olarak yıllardır kullanılmaktadır (12). Orta

zincirli trigliseritler intestinal mukozada orta zincirli yağ asitlerine hidrolize olmaktadır ve uzun zincirli yağ asitlerinden farklı olarak lenfatik dolaşıma girmeden albümine bağlanarak portal ven aracılığı ile karaciğere taşınmaktadırlar. Ayrıca depolanmadan hızlıca yakıt olarak kullanıldıkları için karaciğerde lipit sentezine katılmazlar (11,13) ve adipoz dokudan yağ asitlerinin mobilizasyonunu inhibe ederler (14). Bu nedenlerle, hipertrigliseridemili olgularda, diyetle MCT eklendiğinde mısır özü yağına kıyasla postprandiyal trigliserit düzeylerinde düşüş sağlandığı belirtilmektedir. MCT’nin, postprandiyal hipertrigliseridemiye bağlı pankreatit gelişme riskine karşı koruyucu etkisinin olduğu da gösterilmiştir (12). Ayrıca diyetle enerji sağlamak amacıyla ve potansiyel yararlı etkileri nedeniyle çoğunlukla 8 ve 10 karbonlu yağ asitlerinden oluşan MCT yağ diyetle dahil edilmelidir. Bu potansiyel yararlı etkileri nedeniyle olgunun diyetinde MCT alımı, toplam yağ alımının en az yarısını oluşturacak şekilde düzenlenmiştir. MCT kaynağı olarak hastada bebeklik döneminde yaygın hidrolize mama kullanılmıştır. Çocuklar büyüdükçe MCT içeren mama alımı azalmakta, daha fazla doğal besin tüketimine gereksinim duyulmaktadır. MCT içeren mamanın azaltıldığı durumlarda hastalar MCT yağ ile tanıştırılmalıdır. Dışarıdan eklenen MCT yağ enerji sağlamak ve diyetin lezzetini artırmak amacıyla kullanılabilir (14). Olgunun diyetinde de izlemin başlarında hem MCT içerikli mama hem de MCT yağ kullanılırken, yaşı büyüdükçe yalnızca MCT yağ ile diyetle devam edilmiştir. Ancak MCT yağ kullanımı sırasında elzem yağ asitlerinin yeterli miktarda alındığından emin olunmalıdır. Düşük yağ içerikli diyet tedavisi alan hastalarda yağda çözünen vitamin desteğine gereksinim vardır. MCT içeren mama ile beslenen hastalar, yeterli hacimde mama alabiliyorlar ise vitamin-mineral alımı da yeterlidir. Ancak büyük çocuklarda yağda çözünen vitamin desteği unutulmamalıdır (14).

Hipertrigliserideminin diyet tedavisi ile kontrolünde yüksek doz n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin balık yağı desteği tedaviye eklenmelidir (5). Omega-3 yağ asidi ( $\alpha$ -linolenik asit, eikosapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit) desteği, doğrudan trigliserit sentezini ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) oluşumunu azaltarak trigliserit düzeyinin düşmesine katkıda

bulunmaktadır. Ayrıca omega-3 yağ asitleri, yağ asidi oksidasyonunu uyararak trigliserit sentezi için kullanılan yağ asidi düzeyinin azalmasını sağlarken plazmada lipolitik aktiviteyi ve beraberinde trigliseritlerin klirensini de artırmaktadır (7,15). Bu nedenle olguya günde 10 mL balık yağı (252 mg EPA + 224 mg DHA) desteği başlanmıştır. Ayrıca kullanılan balık yağı, yağda çözünen vitaminleri de yeterli miktarda içermektedir.

Düşük yağlı diyetlerde enerji açığının kapatılması için diyetle karbonhidrat alımının artırılması gerekmektedir (14). Hastanın izleminde de diyetle aldığı karbonhidrat miktarı toplam enerjinin ortalama %60-65'i olacak şekilde düzenlenmiştir. Ancak diyetin karbonhidrat içeriğinin artması serum trigliserit düzeyinin artmasına da neden olabilmektedir (9). Bu nedenle hipertrigliserideminin diyet tedavisinde basit karbonhidratlar (özellikle glisemik indeksi yüksek olan karbonhidratlar) hepatik trigliserit üretimi için substrat olduğundan diyetle basit karbonhidrat alımı yerine glisemik indeksi daha düşük karbonhidrat içeriği yüksek besinler tercih edilmelidir (13). Lipodistrofili hastalarda glukozun yağ olarak depolanması sınırlı olduğundan yağ metabolizması ile karbonhidrat metabolizması arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (5). İzlem süresince hastanın hem açlık hem tokluk insülin düzeyleri düşüş göstermiştir ve normoglisemi sağlanmıştır.

Özetle, hipertrigliseridemi ile başvuran olgularda ayırıcı tanıda konjenital lipodistrofilerin de düşünülmesi gerekmektedir. Lipodistrofili hastaların diyet tedavisinde bebek/çocuğun yaşına uygun normal büyüme ve gelişmesini sağlayacak enerji ve protein alımının yanı sıra, düşük yağlı diyet ile birlikte orta zincirli trigliseritlerin kullanımı önerilebilir. Yağ içeriği düşük diyetin komplikasyonlarından elzem yağ asidi ve yağda eriyen vitamin eksikliklerinin önlenmesi amacıyla diyetin elzem yağ asidi ve A, D, E, K vitaminleri içeriği hesaplanmalı, gerekirse diyet bu vitaminler açısından desteklenmelidir. Bununla birlikte hipertrigliserideminin kontrolünde diyet tedavisine ek olarak omega-3 yağ asidi desteği de tedavinin etkinliğini artırmak için önerilmelidir.

Ayrıca insülin direncinin ve dislipideminin iyileştirilmesine yönelik düzenli egzersiz programı diyet tedavisi ile birlikte yürütülmelidir.

**Çıkar çatışması/Conflict of interest:** Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Rao TSM, Chennamsetty K. Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy in two siblings. *Indian Dermatol Online J* 2014;5:S20–S22.
2. Unger RH, Clark GO, Scherer PE, Orci L. Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801:209–214.
3. Hegele RA, Joy TR, Al-Attar SA, Rutt BK. Lipodystrophies: windows on adipose biology and metabolism. *J Lipid Res* 2007;48:1433-1444.
4. Nolis T. Exploring the pathophysiology behind the more common genetic and acquired lipodystrophies. *J Hum Genet* 2014;59:16-23.
5. Gomes KB, Pardini VC, Fernandes AP. Clinical and molecular aspects of Berardinelli–Seip Congenital Lipodystrophy (BSCL). *Clin Chim Acta* 2009;402:1–6.
6. Ferranti SD, Crean S, Cotter J, Boyd D, Osganian SK. Hypertriglyceridemia in a Pediatric Referral Practice: Experience With 300 Patients. *Clin Pediatr* 2011;50(4):297–307.
7. Manlhiot C, Larsson P, Gurofsky RC, Smith RW, Fillingham C, Clarizia NA, et al. Spectrum and management of hypertriglyceridemia among children in clinical practice. *Pediatrics* 2009;123:458-465.
8. Simha V, Garg A. Inherited lipodystrophies and hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:300–308.
9. Misra A, Garg A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy case reports and review of the literature. *Medicine* 2003;82(2):129-146.
10. Rahalkar AR, Hegele RA. Monogenic pediatric dyslipidemias: Classification, genetics and clinical spectrum. *Mol Genet Metab* 2008;93:282–294.
11. Ahmad Z, Wilson DP. Familial chylomicronemia syndrome and response to medium-chain triglyceride therapy in an infant with novel mutations in GPIIIBP1. *J Clin Lipidol* 2014;8:635–639.
12. Asakura L, Lottenberg AM, Neves MQ, Nunes VS, Rocha JC, Passarelli M, et al. Dietary medium-chain triacylglycerol prevents the postprandial rise of plasma triacylglycerols but induces hypercholesterolemia in primary hypertriglyceridemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2000;71:701-705.
13. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L. Management of severe hypertriglyceridaemia. *Kardiol Pol* 2013;71(10):1007–1012.
14. Rutherford P. Lipid disorders. In: Shaw V, Lawson M, editors. *Clinical Paediatric Dietetics*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p. 434-441.
15. Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of hypertriglyceridaemia. *Int J Cardiol* 2013;170:16–20.