



# Cause e conseguenze dell'ipertrofia muscolare nelle sindromi lipodistrofiche

Fiorella Giordano<sup>1</sup> · Luigi Laviola<sup>1</sup>

Accettato: 25 gennaio 2022 / Pubblicato online: 26 maggio 2022  
© The Author(s) 2022

Commento a:

## Impaired muscle mitochondrial function in familial partial lipodystrophy.

V. Simha, I.R. Lanza, S. Dasari, K.A. Klaus, N. Le Brasseur, I. Vuckovic, M.C. Laurenti, C. Cobelli, J.D. Port, K.S. Nair.

J Clin Endocrinol Metab (2022) 107(2):346–362

Le sindromi lipodistrofiche rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie rare caratterizzate dalla scomparsa del tessuto adiposo sottocutaneo, che sono classificate in quattro principali classi: le lipodistrofie congenite generalizzate (CGL), le lipodistrofie familiari parziali (FPL), le lipodistrofie acquisite generalizzate (AGL) e le lipodistrofie acquisite parziali (APL).

Caratteristiche morfologiche peculiari si riscontrano nella lipodistrofia parziale familiare (FPL), nella variante della sindrome di Dunnigan (tipo 2), causata da una rara mutazione autosomica dominante a carico del gene LMNA e caratterizzata dalla perdita di grasso alle estremità che esordisce di solito dopo la pubertà, accompagnata da ipertrofia della muscolatura scheletrica [1, 2].

L'aspetto muscoloso delle estremità non è dovuto solo a una pseudoipertrofia svelata dalla perdita di grasso sottocutaneo, ma anche da un effettivo aumento del volume e della massa muscolare scheletrica, come dimostrato da studi di imaging [3], e dall'ipertrofia delle fibre muscolari, evidenziata alla microscopia [4]. Non sono chiari i meccanismi patogenetici alla base dell'ipertrofia muscolare tipica della FPL e le sue possibili conseguenze funzionali.

In questo studio, gli autori hanno reclutato 6 pazienti affetti da FPL e 6 controlli e hanno indagato parametri di for-

za e resistenza muscolare *in vivo* e la sintesi proteica muscolare, la funzione mitocondriale e il pattern di espressione genica su campioni biopsici di muscolo scheletrico.

I risultati dello studio evidenziano che, nonostante la maggiore massa muscolare, i pazienti affetti da FPL non presentano un aumento della sintesi proteica muscolare che, al contrario, risulta ridotta rispetto ai controlli. Inoltre, si rileva anche una ridotta degradazione, associata alla down-regolazione dell'espressione delle vie di segnale genetiche responsabili del catabolismo proteico. Infine, eseguendo una serie di test di esercizio fisico, i pazienti affetti da FPL non hanno mostrato una maggior forza muscolare proporzionale alla massa ma, anzi, una maggiore faticabilità rispetto ai controlli.

Il rilievo nel muscolo dei pazienti con FPL di aumentati livelli di lattati e metaboliti, quali piruvato e succinato, e ridotti livelli di acil-carnitina a lunga catena supportano l'ipotesi di un calo della funzionalità mitocondriale, coerente con l'addizionale riscontro di riduzione della respirazione mitocondriale muscolare massimale in presenza di substrati lipidici. In aggiunta, una dettagliata analisi trascrittomica e proteomica ha rivelato una down-regolazione di svariate vie metaboliche, tra cui la beta-ossidazione, il ciclo di Krebs e la catena di trasporto degli elettroni mitocondriali. L'insieme di queste evidenze suggerisce un ruolo importante dell'alterata espressione genica e dell'anomala funzionalità mitocondriale nei pazienti con FPL nello sviluppo di anomalie metaboliche (come l'insulino-resistenza) e di disfunzioni muscolari scheletriche, alle quali contribuisce potenzialmente anche il ridotto turnover proteico derivante dal ridotto tasso di sintesi e catabolismo, che sottende anomali meccanismi di controllo della qualità della composizione muscolare. Potrebbe essere interessante valutare, in studi futuri, il potenziale effetto della terapia sostitutiva con metreleptina (attualmente utilizzata per le complicanze da deficit di leptina in varie forme di lipodistrofia) anche sulla composizione e sulla funzionalità muscolare nei pazienti affetti da FPL.

✉ L. Laviola  
luigi.laviola@uniba.it

<sup>1</sup> Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, Italia

**Funding Note** Open access funding provided by Università degli Studi di Bari Aldo Moro within the CRUI-CARE Agreement.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## Bibliografia

1. 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
2. Araújo-Vilar D, Santini F (2019) Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest* 42(1):61–73
3. Ji H, Weatherall P, Adams-Huet B, Garg A (2013) Increased skeletal muscle volume in women with familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety. *J Clin Endocrinol Metab* 98(8):E1410–E1413
4. Spuler S, Kalbhenn T, Zabojszcza J et al (2007) Muscle and nerve pathology in Dunnigan familial partial lipodystrophy. *Neurology* 68(9):677–683

**Nota della casa editrice** Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.