

# DIABÈTES ET SYNDROMES LIPODYSTROPHIQUES GÉNÉTIQUES ET ACQUIS

par

J. CAPEAU\*, J. MAGRÉ\*, C. VIGOUROUX\*, M. CARON\*, M. MAACHI\*,  
E. DUBOSCLARD\*, O. LASCOLS\* et J.-P. BASTARD\*

## DÉFINITION DES LIPODYSTROPHIES ET PRINCIPALES FORMES CLINIQUES

Parmi les syndromes diabétiques, le groupe des syndromes d'insulinorésistance majeure a été individualisé depuis de nombreuses années. Les formes sans anomalie de répartition du tissu adipeux regroupent les syndromes décrits par C.R. Kahn d'insulinorésistance majeure de type A (souvent familial, dans 5 à 10 % des cas dû à des mutations du gène du récepteur de l'insuline) et B (acquis, dû à des autoanticorps antirécepteurs de l'insuline) et les syndromes très sévères comme le léprechaunisme et le syndrome de Rabson Mendenhall, dus à des mutations dans le gène du récepteur de l'insuline et transmis sur un mode récessif [1].

Dans les syndromes avec anomalie de répartition du tissu adipeux, ou lipodystrophie, qui sont maintenant clairement individualisés, cette anomalie permet de classer le syndrome. Elle se présente sous deux formes opposées qui sont ou non associées : la lipoatrophie correspond à une réduction ou une disparition de la graisse et la lipohypertrophie correspond à une inflation localisée du tissu adipeux. La lipoatrophie affecte en priorité le tissu adipeux périphérique, sous-cutané, avec des intensités variables selon la localisation. L'atteinte des membres supérieurs et inférieurs est souvent précoce. L'atteinte du visage avec la disparition des boules de Bichat donne un aspect émacié, vieilli très caractéristique. La disparition au niveau des fesses est aussi très visible. Enfin, la disparition au niveau sous-cutané abdominal est parfois plus tardive et moins visible si le patient présente une hypertrophie du tissu adipeux abdominal associée. La mesure du pli

\* Service de Biochimie et Hormonologie, Hôpital Tenon et Unité INSERM 402, Faculté de Médecine Saint-Antoine, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France.

cutané est un moyen diagnostique simple mais peu sensible et peu spécifique (surtout chez les hommes qui peuvent avoir un panicule adipeux très mince). Dans certains cas, la lipoatrophie est généralisée affectant en outre le tissu adipeux profond en particulier viscéral.

L'hypertrophie va atteindre en priorité le tissu adipeux profond, intraviscéral. Pour la diagnostiquer, à côté de la mesure du tour de taille, qui donne une évaluation très grossière, des examens d'imagerie sont nécessaires et en particulier la tomодensitométrie avec coupe au niveau L4 et mesure par système d'analyse d'image de la surface du tissu adipeux périphérique (sous-cutané) et profond (péri-viscéral). Une hypertrophie du tissu adipeux sous-cutané peut être présente et en particulier une hypertrophie mammaire. Enfin, dans certains cas, on observe une hypertrophie localisée au niveau du cou et du visage ou à la base du cou au niveau postérieur donnant un aspect de bosse de bison.

Le type de lipodystrophie et son origine génétique ou acquise vont permettre de classer les patients.

Nous ne présenterons ici que les syndromes dans lesquels la lipodystrophie est au premier plan. Une revue générale de A. Garg présente les autres formes [2]. Les formes génétiques sont rares mais servent de modèles pour comprendre les syndromes acquis, fréquents, comme la lipodystrophie compliquant les traitements antirétroviraux de l'infection VIH et le syndrome métabolique qui posent des problèmes de santé publique.

## ANOMALIES MÉTABOLIQUES

Elles sont toujours associées à la lipodystrophie dans les formes génétiques mais leur sévérité s'accroît avec l'âge. Dans les formes très précoces, comme le diabète lipoatrophique, la dyslipidémie est présente dans l'enfance alors que la tolérance au glucose peut être préservée. La diabète est généralement vu à l'adolescence. Dans les formes d'apparition post-pubertaire, comme le syndrome de Dunnigan, aucun trouble métabolique n'est présent chez l'enfant et les troubles métaboliques surviennent après la lipodystrophie. Le rôle de l'anomalie de répartition du tissu adipeux dans la genèse des troubles métaboliques est ainsi fortement suggéré. Les expériences réalisées avec des modèles de souris transgéniques lipodystrophiques vont dans le même sens (voir l'article de Marc Reitman). Dans les formes acquises, les troubles métaboliques sont souvent mais pas toujours présents et à l'inverse certains patients présentent des troubles métaboliques sans lipodystrophie comme dans le groupe des lipodystrophies secondaires aux traitements antirétroviraux. Ceci peut s'expliquer par l'utilisation de plusieurs classes de molécules, analogues nucléosidiques et inhibiteurs de protéase, et par les effets multiples des molécules antirétrovirales.

### Dyslipidémie

La forme observée est généralement une dyslipidémie avec hypertriglycéridémie majoritaire : on observe une augmentation des VLDL parfois associée à la présence de chylomicrons persistant à jeun. Le cholestérol présente le plus souvent

une augmentation d'accompagnement. L'hypertriglycéridémie est très sensible aux excès du régime et peut devenir majeure (valeurs supérieures à 100 g/l) avec un risque important de pancréatite aiguë grevant le pronostic vital.

### **Intolérance au glucose ou diabète**

Dans ces syndromes comportant une insulino-résistance, les troubles de la tolérance au glucose deviennent évidents lorsque le pancréas ne sécrète plus assez d'insuline pour compenser la résistance. Ils sont donc souvent secondaires à la lipodystrophie mais s'aggravent progressivement et évoluent vers un diabète insulino-résistant. Les altérations génétiques observées dans ces syndromes affectant de façon initiale généralement le tissu adipeux, on peut comprendre que la fonction pancréatique soit préservée et longtemps suffisante pour contrôler la glycémie. Bien évidemment, les épisodes de pancréatite détériorent cette fonction, conduisant rapidement à une insulinopénie précipitant l'apparition du diabète et le rendant plus sévère.

### **Insulino-résistance**

Elle est présente souvent en même temps que la lipodystrophie mais ne se manifeste pas toujours cliniquement par un acanthosis nigricans, observé en cas d'hyperinsulinémie importante et prolongée. La mesure de la résistance à l'insuline peut faire appel à des mesures simples mais grossières. La présence d'une hyperinsulinémie au regard de la glycémie permet le diagnostic. Elle peut être évaluée par la mesure du HOMA (homeostasis model assessment) ou du QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) qui utilisent une mesure de glycémie et d'insulinémie à jeun. Beaucoup plus précises mais plus difficiles à réaliser en pratique clinique, les méthodes du minimal model de Bergman ou surtout le « gold standard » du clamp euglycémique hyperinsulinémique » mesurent précisément la sensibilité à l'insuline.

## **PHYSIOPATHOLOGIE DU TISSU ADIPEUX**

Considéré pendant très longtemps comme un tissu d'enrobage et de soutien permettant de stocker des triglycérides après les repas puis de les libérer à la demande, le tissu adipeux a pris récemment une importance considérable. En effet, son rôle majeur comme tissu endocrine est apparu avec la découverte de la leptine qu'il est quasiment le seul à sécréter et qui exerce de multiples fonctions sur le métabolisme énergétique mais également sur la reproduction, l'immunité, l'angiogénèse. La leptine est considérée comme améliorant la sensibilité à l'insuline tout comme l'adiponectine ou adipoQ, autre hormone sécrétée par le tissu adipeux. À l'inverse, il libère des cytokines comme le TNF $\alpha$  et l'IL6 et des acides gras libres qui induisent une résistance à l'hormone [3, 4]. Ainsi, selon les proportions relatives des molécules qu'il sécrète, le tissu adipeux va contrôler la sensibilité de l'organisme à l'insuline. Le rôle de l'augmentation des acides gras libres circulants ou des triglycérides dans la résistance à l'insuline a été bien montré par l'équipe de G. Shulman [5]: elle induit un excès de lipides dans les tissus, soit intramyocytaires soit intrahépatocytaires, dont le taux est corrélé à la résistance à l'insuline. Les

mécanismes en jeu aboutiraient à une inhibition de l'exportation des transporteurs de glucose GLUT4 sur la membrane de la cellule musculaire, empêchant l'entrée de glucose. Récemment, un mécanisme par lequel les adipocytokines pourraient réguler la sensibilité à l'insuline a été montré dans des modèles animaux : l'adiponectine est capable d'activer l'oxydation des acides gras dans le muscle et le foie en activant une enzyme, l'AMP kinase [6]. Cette cytokine inhibe également la production hépatique de glucose et stimule son utilisation par le muscle, contrôlant ainsi la sensibilité à l'insuline. Son taux est abaissé dans les situations de résistance à l'insuline et d'obésité chez l'homme. Un effet activateur de la leptine sur cette même enzyme au niveau musculaire a été mis en évidence [7]. Ces travaux récents sont en faveur d'un rôle majeur des cytokines secrétées par le tissu adipeux dans le contrôle de la sensibilité à l'insuline des autres tissus.

Outre la complexité des molécules qu'ils secrètent, les tissus adipeux ont une physiologie différente selon leur localisation. Le tissu adipeux viscéral très actif métaboliquement est insulino-résistant et sensible aux adrénérgiques qui favorisent la lipolyse. Le tissu sous-cutané, métaboliquement moins actif, a un profil inverse. Ce sont ces différences de réactivité et d'expression des protéines adipocytaires qui peuvent rendre compte des différentes formes de LD [lire l'excellente revue de S. O'Rahilly, 8].

Ainsi, les modifications de répartition du tissu adipeux, qu'elles soient de type lipoatrophie en particulier périphérique ou lipohypertrophie en priorité viscérale vont induire des altérations métaboliques.

## LIPODYSTROPHIES GÉNÉTIQUES

### **Syndrome de Berardinelli Seip ou lipodystrophie congénitale généralisée ou diabète lipoatrophique congénital ou BSCL**

Ce syndrome se caractérise par une lipoatrophie généralisée néonatale ou survenant dans les premiers mois de la vie. Les principaux signes cliniques associés sont des lésions cutanées d'acanthosis nigricans, une hypertrophie musculaire, des signes d'hyperandrogénie particulièrement visibles chez l'enfant prépubère et chez la femme (signes de virilisation, hypertrophie des organes génitaux externes, syndromes des ovaires polykystiques). On palpe souvent un gros foie de stéatose. Pendant l'enfance, une avance staturale et parfois pondérale du fait d'une organomégalie est souvent notée (fig. 1). Au niveau biologique, la résistance à l'insuline, présente très tôt va s'aggraver progressivement. Elle s'accompagne pendant l'enfance d'une hypertriglycéridémie qui peut devenir très préoccupante et risque de se compliquer de pancréatite aiguë. Les troubles de la tolérance au glucose vont évoluer vers un diabète, qui se révèle souvent à l'adolescence et qui, du fait de l'insulino-résistance, est très difficile à contrôler. Le métabolisme basal est élevé. Ces patients présentent une hyperphagie qui aggrave la dyslipidémie et le diabète ainsi que la stéatose alors qu'un contrôle strict du régime permet de contrôler ces paramètres. Des complications cardiaques de type cardiomyopathie hypertrophique, spécifiques à la BSCL, peuvent mettre en jeu précocement le pronostic vital. L'évolution de la stéatose vers une fibrose puis une cirrhose ou les complications précoces du diabète mettent en jeu le pronostic vital chez le jeune adulte [2].

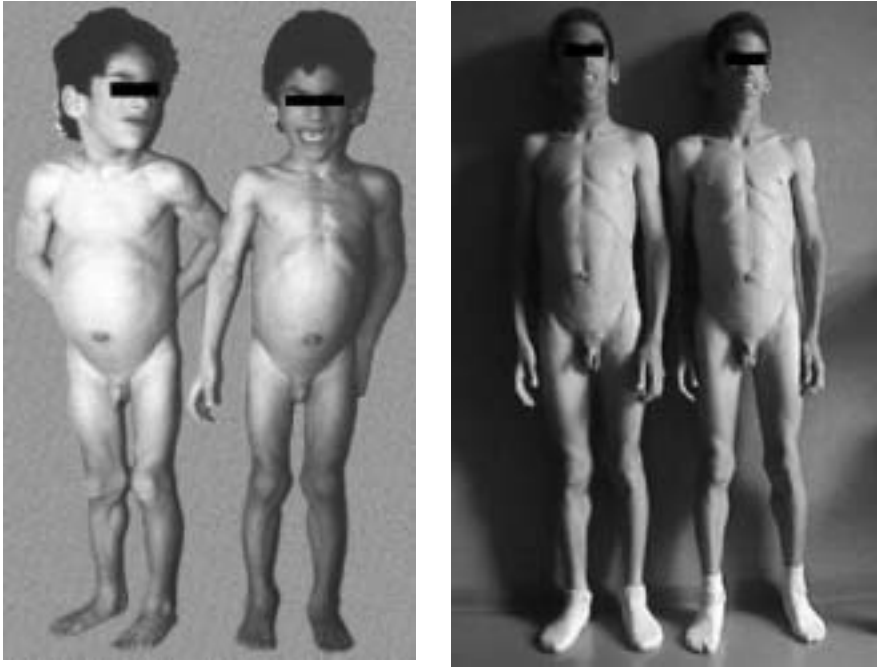


FIG. 1. — Enfants atteints de diabète lipoatrophique à 3 ans et demi et à 11 ans.

La physiopathologie de ce syndrome est mal connue. La BSCL est une maladie autosomique récessive très rare. Au niveau génétique, le premier gène muté a été identifié en position 11q13 dans notre équipe, grâce à une collaboration internationale et avec le Centre National de Génotypage [9]. Le gène trouvé, inconnu chez l'homme, *BSCL2*, code pour une protéine de fonction inconnue, appelée la seipine. De façon inattendue, ce gène est exprimé de façon ubiquitaire dans le tissu adipeux comme dans d'autres tissus mais une expression plus forte est observée dans le cerveau ce qui pourrait indiquer que la lipodystrophie a une origine centrale. Des travaux sont en cours pour identifier la fonction de la seipine, sa localisation cellulaire et tissulaire et comprendre pourquoi sa disparition entraîne ce syndrome. Le deuxième gène muté au niveau du locus 9q34 a été identifié en 2002 par l'équipe de A. Garg [10] : le gène *AGPAT2* code l'enzyme 1-acylglycérol-3-phosphate acyltransférase- $\beta$  qui place un acide gras activé sur l'acide lysophosphatidique pour le transformer en acide phosphatidique dans le processus de synthèse des triglycérides. Cette isoforme est exprimée en priorité dans le tissu adipeux. Les études réalisées sur la cohorte de patients qui nous ont été adressés montrent que des mutations dans l'un de ces gènes sont retrouvées chez 98 % des patients, indiquant que ces deux gènes sont les gènes majeurs de cette pathologie [11] mais laissant une place pour d'autres gènes, en particulier dans des formes atypiques [12]. Ce syndrome se transmet sur un mode autosomal récessif les patients étant soit homozygotes, soit hétérozygotes composites pour leurs mutations : dans la très grande majorité des cas, les mutations sur ces deux gènes sont des mutations nulles donnant naissance à des protéines tronquées probablement inactives.

Au niveau clinique, les deux formes présentent un tableau clinique et biologique très semblable avec une différence marquée en terme de retard mental, plus fréquent chez les patients mutés sur le gène de la seipine [13].

### **Lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan ou FPLD**

Cliniquement, la FPLD se présente comme un syndrome associant une lipodystrophie périphérique contrastant avec une inflation du tissu adipeux au niveau de cou et du visage donnant un aspect Cushingoïde qui peut parfois égarer le diagnostic. Les principaux signes cliniques associés sont une hypertrophie musculaire parfois très impressionnante, des lésions d'acanthosis nigricans, des signes d'hyperandrogénie (fig. 2). Au niveau biologique, on retrouve une résistance à l'insuline avec intolérance au glucose voire diabète insulino-résistant, dyslipidémie avec hypertriglycéridémie prédominante. Les complications de pancréatite à court terme, d'atteinte hépatique et de complications diabétiques à plus long terme grèvent le pronostic vital.



FIG. 2. — Patiente atteinte de lipodystrophie partielle familiale.

Cette maladie est de transmission autosomique dominante. Cependant, l'expressivité et la sévérité sont beaucoup plus marquées chez la femme et elle ne se manifeste qu'après la puberté [14]. La FPLD semble assez rare, mais il est possible que le diagnostic ne soit pas évoqué chez un homme car les signes sont frustes ou chez une femme androïde par méconnaissance du syndrome.

L'origine génétique de la FPLD a été trouvée en 2000 [14] : de façon surprenante le gène muté code pour une protéine qui appartient aux protéines de structure de la matrice nucléaire : la lamine A/C. Ces lamines, dites de type A, sont exprimées de façon ubiquitaire dans la majorité des cellules différenciées. Elles sont maturées à partir d'un précurseur, la prolamine, par clivage protéolytique et sont transportées dans le noyau. Elles y co-polymérisent avec les lamines de type B (B1 et B2 codées par des gènes différents) pour former la lamina nucléaire, un réseau de filaments qui tapisse la face interne de la membrane nucléaire. Des mutations du gène de la lamine A/C ont été montrées comme étant responsables de 7 pathologies différentes : outre la FPLD, deux formes de myopathies (EDMD, forme dominante de la myopathie d'Emery-Dreifuss et une myopathie des ceintures, LGMD1B) une forme de cardiomyopathie dilatée (DCM-CD), un syndrome de Charcot-Marie-Tooth de type 2 (CMT2B1) [15], une dysplasie acromio-mandibulaire (MAD) [16] et très récemment un syndrome de lipotrophie généralisée avec atteinte multiviscérale [17]. La compréhension de cette complexité phénotypique pour un même gène muté est un vrai défi. Les mutations observées chez les patients FPLD touchent dans leur très grande majorité l'exon 8 du gène de la lamine A/C et plus de 90 % portent sur l'acide aminé 482, une arginine remplacée par un acide aminé neutre. Dans tous les cas de FPLD, la mutation change la charge de la protéine en la rendant plus acide.

La physiopathologie de la FPLD reste inconnue. Cependant, nous avons observé que les cellules des patients présentaient des anomalies de la matrice nucléaire [18] qui pourraient gêner l'accessibilité au noyau de protéines jouant un rôle dans la différenciation ou les fonctions adipocytaires. La structure tridimensionnelle du domaine C-terminal globulaire de la lamine A/C a été reconstituée : elle est de type domaine « immunoglobulin-like » et les résidus mutés chez les patients FPLD sont situés sur la surface de ce domaine. Comme ils changent aussi la charge de ce domaine, l'hypothèse la plus probable est que ces mutations modifient une interaction entre ce domaine-C terminal et une protéine nucléaire [15]. Le facteur de transcription SREBP-1, impliqué dans la différenciation de l'adipocyte et dans sa réponse à l'insuline, semble un bon candidat pour cette interaction. Il a été trouvé associé à la lamine A/C par la technique double hybride et son interaction avec une lamine A/C mutée en 482 est modifiée [19].

Du fait de la présence de différents phénotypes dus à des mutations du même gène de la lamine A/C, il nous a semblé intéressant de rechercher la présence d'une atteinte musculaire et/ou cardiaque chez les patients présentant un FPLD. Nous observons dans plusieurs cas la présence d'anomalies à ce niveau, qui restent le plus souvent modérées (MC Vanthygem, soumis à publication). Des phénotypes mixtes avec lipodystrophie, troubles métaboliques et atteinte musculaire ont été récemment décrits avec des mutations situées en dehors des régions mutées dans la FPLD [20, 21].

Nous avons été amenés à identifier une nouvelle mutation hétérozygote en position 133, le résidu arginine étant remplacé par une leucine, chez un patient de 30 ans présentant un syndrome unique associant une lipotrophie généralisée

acquise avec lésions cutanées de papulomatose disséminée. Une stéatose hépatique et une cardiomyopathie hypertrophique étaient associées. Au niveau biologique, ce patient présentait un diabète insulino-résistant et une hypertriglycéridémie [16].

### **Lipodystrophie avec mutation du récepteur nucléaire PPAR $\gamma$**

L'équipe de S. O'Rahilly a identifié en 1999 trois patients issus de deux familles présentant une insulino-résistance avec HTA [22]. Dans ce syndrome de transmission autosomique dominante, des mutations de PPAR $\gamma$ , facteur qui joue un rôle majeur dans la différenciation adipocytaire, ont été trouvées : P467L et V290M. Ces mutations exerçaient un effet dominant-négatif sur l'allèle non-muté. Très récemment, deux nouvelles mutations hétérozygotes dans ce gène ont été décrites : R425C et F388L chez une patiente et une famille de patients présentant une forme de transmission dominante de lipodystrophie [23, 24], donnant dans ce dernier cas, un mutant de PPAR $\gamma$  déficient dans son activité transactivatrice. Ces patients présentent une lipodystrophie discrète avec lipoatrophie périphérique et ce syndrome ressemble cliniquement et biologiquement à un syndrome métabolique .

Ainsi, les formes génétiques de lipodystrophie ont vu récemment certaines des anomalies génétiques élucidées. Même si, en dehors de la mutation de PPAR $\gamma$ , ces découvertes ont plutôt compliqué la compréhension de ces maladies, elles vont permettre de mieux appréhender la physiologie et la pathologie du tissu adipeux.

## **LIPODYSTROPHIES ACQUISES**

### **Lipodystrophie généralisée secondaire ou syndrome de Lawrence ou diabète lipoatrophique acquis**

Cliniquement et biologiquement le tableau est semblable à celui de la BSCL à la différence de l'âge de survenue de la lipoatrophie dans l'enfance ou chez le jeune adulte. Dans certains cas, un épisode fébrile ou infectieux a précédé cette survenue. Des signes montrant un état d'activation immunitaire sont souvent présents : atteintes auto-immunes, panniculite, présence du facteur néphritique C3 et d'auto-anticorps. Dans la majorité des cas, l'atteinte semble être acquise [2].

Cependant chez certains de ces patients, des antécédents familiaux de diabète ainsi qu'une consanguinité parentale sont retrouvés. Il pourrait s'agir de formes génétiques s'exprimant plus tardivement. Aucune anomalie génétique n'a été identifiée à ce jour.

### **Syndrome de Barraquer-Simons**

Il se caractérise cliniquement par une hypertrophie du tissu adipeux de la partie inférieure du corps contrastant avec une lipoatrophie de la partie supérieure. Ces modifications surviennent le plus souvent dans l'enfance. Une association avec des pathologies ou des stigmates auto-immuns est assez fréquente. Les altérations métaboliques sont rares [2].

## **Lipodystrophie des patients VIH+ recevant un traitement antirétroviral actif**

L'introduction en 1996, dans la prise en charge des infections par le VIH, des inhibiteurs de la protéase virale (IP), en association avec les analogues nucléosidiques inhibiteurs de la réverse transcriptase virale (INTI), a permis une très forte réduction de leur mortalité et morbidité. Cependant, des effets secondaires sont apparus chez une proportion importante des patients soit sous forme de troubles métaboliques de type dyslipidémie et troubles de la tolérance au glucose, soit sous forme de lipodystrophie [25, 26]. Trois tableaux sont décrits : lipoatrophie généralisée, inflation du tissu adipeux intra-abdominal mais aussi mammaire et parfois bosse de bison et formes mixtes très caractéristiques avec à la fois lipoatrophie périphérique et lipohypertrophie viscérale. Des troubles métaboliques sont fréquemment mais non constamment associés. La lipodystrophie est d'origine multifactorielle avec de nombreux facteurs liés au patient (âge, sexe, ethnie) à l'infection (durée et sévérité) et au traitement. Les deux classes thérapeutiques, IP et INTI, sont concernées (voir présentation de Jean-Paul Viard). Le mécanisme de leur effet délétère sur le tissu adipeux reste mal connu mais des études in vitro ont montré que les IP et les analogues nucléosidiques altèrent les fonctions adipocytaires de façon différente selon la classe thérapeutique mais également de façon différente selon la molécule à l'intérieur d'une même classe (voir présentation de Martine Caron).

### **Syndrome métabolique ou d'insulinorésistance**

À côté de ces pathologies où la lipodystrophie est au premier plan, le syndrome métabolique, plus discret trouve sa place. La lipodystrophie est généralement une inflation du tissu adipeux viscéral, réalisant parfois une obésité androïde, assez souvent associée à une lipoatrophie périphérique. Le diagnostic de syndrome métabolique repose sur la présence d'au moins trois des critères suivants d'après les recommandations du National Cholesterol Education Program [27] en 2001 :

- obésité abdominale définie sur un tour de taille supérieur à 102 cm chez les hommes et 88 cm chez les femmes ;
- taux de triglycérides supérieur à 1,5 g/l (1,7 mmol/l) ;
- taux de HDL-cholestérol inférieur à 0,4 g/l (1 mmol/l) chez les hommes et 0,5 g/l (1,3 mmol/l) chez les femmes ;
- pression artérielle supérieure à 130/85 mm Hg ;
- glycémie à jeun supérieure à 1,1 g/l (6,1 mmol/l) ;

En France, la prévalence du syndrome métabolique après 55 ans est de 16 % chez les hommes et de 10 % chez les femmes. Elle atteint 20-25 % aux États-Unis. Ce syndrome centré sur une résistance à l'insuline associe une dyslipidémie athérogène avec augmentation des triglycérides, baisse du HDL-cholestérol et augmentation des LDL petites et denses. Associé au vieillissement, à la sédentarité et aux déséquilibres alimentaires, il représente un risque cardiovasculaire majeur. En outre, il associe une stéatose hépatique dans le cadre d'un NASH (non alcoholic steatohepatitis) qui peut évoluer vers la fibrose et la cirrhose.

## CONCLUSION

La présence d'une lipodystrophie est fréquente en clinique. Outre, le préjudice esthétique souvent mal ressenti par le patient dans les formes sévères, sa gravité est liée en priorité aux troubles métaboliques très souvent associés. La physiopathologie de la lipodystrophie reste le plus souvent mal connue bien que les lipodystrophies d'origine génétique aient vu très récemment plusieurs des gènes en cause identifiés. La réversibilité de la lipoatrophie semble très difficile alors que l'hypertrophie du tissu adipeux viscéral peut être potentiellement contrôlée. La prise en charge des troubles métaboliques est importante, en particulier du fait du risque cardiovasculaire qui en résulte, mais souvent difficile.

## BIBLIOGRAPHIE

1. VIRKAMAKI A, UEKI K, KAHN CR. Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*, 1999, *103* : 931-943.
2. GARG A. Lipodystrophies. *Am J Med*, 2000, *108* : 143-152.
3. MOHAMED-ALI V, PINKNEY JH, COPPACK SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1998, *22* : 1145-1158.
4. STEFAN N, STUMVOLL M. Adiponectin – its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res*, 2002, *34* : 469-474.
5. PETERSEN KF, SHULMAN GI. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2002, *5*, *90* (5A) : 11G-18G.
6. YAMAUCHI T, KAMON J, MINOKOSHI Y et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 2002, *8* : 1288-1295.
7. MINOKOSHI Y, KIM YB, PERONI OD et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*, 2002, *17*, *415* : 339-343.
8. MONTAGUE CT, O'RAHILLY S. Perspectives in diabetes. The perils of portliness. Causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes*, 2000, *49* : 883-888.
9. MAGRÉ J, DELEPINE M, KHALLOUF E et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet*, 2001, *28* : 365-370.
10. AGARWAL AK, ARIOGLU E, DE ALMEIDA S et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet*, 2002, *31* : 21-23.
11. MAGRÉ J, DELÉPINE M, VAN MALDERGEM L et al. Prevalence of mutations in AGPAT2 among human lipodystrophies. *Diabetes* (2003, sous presse).
12. HEATHCOTE K, RAJAB A, MAGRE J et al. Molecular analysis of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy in Oman : evidence for multiple loci. *Diabetes*, 2002, *51* : 1291-1293.
13. VAN MALDERGEM L, MAGRE J, KHALLOUF TE et al. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Med Genet*, 2002, *39* : 722-733.
14. VIGOUROUX C, MAGRÉ J, VANTYGHM MC et al. Lamin A/C gene. Sex-determined expression of mutations in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy and absence of coding mutations in congenital and acquired generalized lipoatrophy. *Diabetes*, 2000, *49* : 1958-1962.
15. VIGOUROUX C, BONNE G. Laminopathies : one gene, two proteins, five diseases. *In* : Dynamics of nuclear envelope assembly in embryos and somatic cells. P. Collas, ed., Plenum Publishers, New York, USA, 2002 : 12-27.
16. NOVELLI G, MUCHIR A, SANGIUOLO F et al. Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C. *Am J Hum Genet*, 2002, *71* : 426-431.
17. CAUX F, DUBOSCLARD E, LASCOLS O et al. A new clinical condition linked to a novel mutation in lamins A and C with generalized lipoatrophy, insulin-resistant diabetes, disseminated

- leucomelanodermic papules, liver steatosis and cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003 (sous presse).
18. VIGOUROUX C, AUCLAIR M, DUBOSCLARD E et al. Nuclear envelope disorganization in fibroblasts from lipodystrophic patients with heterozygous R482Q/W mutations in the lamin A/C gene. *J Cell Sci*, 2001, *114* : 4459-4468.
  19. LLOYD DJ, TREMBATH RC, SHACKLETON S. A novel interaction between lamin A and SREBP1 : implications for partial lipodystrophy and other laminopathies. *Hum Mol Genet*, 2002, *11* : 769-777.
  20. VAN DER KOOIJ AJ, BONNE G, EYMARD B et al. Lamin A/C mutations with lipodystrophy, cardiac abnormalities, and muscular dystrophy. *Neurology*, 2002, *27*, *59* : 620-623.
  21. GARG A, SPECKMAN RA, BOWCOCK AM. Multisystem dystrophy syndrome due to novel missense mutations in the amino-terminal head and alpha-helical rod domains of the lamin A/C gene. *Am J Med*, 2002, *112* : 549-555.
  22. BARROSO I, GURNELL M, COWLEY VE et al. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*, 1999, *402* : 880-883.
  23. AGARWAL AK, GARG A. A novel heterozygous mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in a patient with familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, *87* : 408-411.
  24. HEGELE RA, CAO H, FRANKOWSKI C et al. *PPARG* F388L, a transactivation-deficient mutant, in familial partial lipodystrophy. *Diabetes*, 2002, *51* : 3586-3590.
  25. CARR A, COOPER DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *The Lancet*, 2000, *356* : 1423-1430.
  26. MOOSER V, CARR A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol*, 2001, *12* : 313-319.
  27. GRUNDY SM. Approach to lipoprotein management in 2001 National Cholesterol Guidelines. *Am J Cardiol*, 2002, *17*, *90* (8A) : 11i-21i.

