

Caso clinico

Un'adolescente con iperglicemia occasionale e quadro di *acanthosis nigricans* estesa

F. Cerutti¹, P. Coppo², E. Gioia¹,
S. Sicignano¹, D. Tinti¹, I. Rabbone¹

¹SCUD Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino; ²Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino, Torino

Corrispondenza: prof. Franco Cerutti,
Unità Operativa Pediatria, Ospedale Regina Margherita,
piazza Polonia 94, 10126 Torino

G It Diabetol Metab 2011;31:213-218

Pervenuto in Redazione il 16-11-2011

Accettato per la pubblicazione il 17-11-2011

Parole chiave: sindromi di grave insulino-resistenza, difetti genetici del segnale insulinico, *acanthosis nigricans*

Key words: syndromes of severe insulin resistance, genetic defects of insulin-signaling, *acanthosis nigricans*

Introduzione

L'insulino-resistenza (IR) o ridotta capacità dell'insulina di svolgere il suo effetto sui tessuti periferici, è ritenuta il fattore alla base di alcune malattie croniche a elevata diffusione quali il diabete di tipo 2, l'obesità, l'ipertensione e la sindrome dell'ovaio policistico. La patogenesi dell'IR è da tempo ricondotta alla interazione tra la predisposizione poligenica e fattori ambientali, tra i quali la diffusione epidemica dell'eccesso ponderale occupa un ruolo attualmente di notevole rilievo¹. In una limitata percentuale di individui l'IR grave può essere riscontrata in assenza di eccesso ponderale e/o in associazione con iposviluppo generalizzato o distrettuale del tessuto adiposo configurando quadri sindromici peculiari. Taluni pazienti con IR grave sono portatori di mutazioni di singoli geni che regolano il segnale insulinico o interessano lo sviluppo e/o la funzione dell'adipocita. In altri soggetti, quadri di IR si differenziano per la presenza in circolo di anticorpi contro l'insulina o il suo recettore o per la distruzione autoimmune dell'adipocita; spesso coesistono altre patologie autoimmuni². L'IR grave fa infine parte di sindromi genetiche complesse a esordio in età infantile nelle quali appare proporzionata (sindrome di Prader-Willi e di Bardet-Biedl) o sproorzionata (sindrome di Alström) all'entità dell'eccesso ponderale o conseguente a difetti riparativi del DNA e/o progeria³. Nella popolazione di adulti che affluiscono agli ambulatori di diabetologia e malattie metaboliche la prevalenza della IR da patologia monogenica è stimata intorno a 0,1-0,5% con netta preponderanza del sesso femminile nel quale l'esordio tende a essere più precoce e il quadro clinico-metabolico più severo⁴.

La comparsa di sindrome da IR è evento molto raro in età pediatrica: di seguito presentiamo il caso di un'adolescente giunta alla nostra osservazione, la cui storia e sintomatologia rispecchiano la complessità clinico-diagnostica di questa malattia.

Storia clinica ed esame obiettivo

M.S.A. è un'adolescente di 13 anni, secondogenita di genitori di origine romena; un fratello di 19 anni gode di buona salute. L'anamnesi familiare è negativa per diabete, malattie metaboliche o cardiovascolari. La ragazza ha presentato buona salute complessiva e normale accrescimento staturponderale; il menarca non è ancora presente. Viene inviata dal medico curante con sospetto di diabete di tipo 1 in fase di esordio per riscontro di iperglicemia (257 mg/dl) e glicosuria dopo un episodio di lipotimia; viene anche segnalata la presenza di "candidosi" al cavo orale persistente da alcuni mesi nonostante ripetuti cicli con nistatina e altri antimicotici. La madre riferisce che negli ultimi 6 mesi M.S.A. aveva presentato almeno 5 episodi di lipotimia comparsi in fase postprandiale, calo ponderale di 3-4 kg, discreta polidipsia, ma non poliuria. All'arrivo nel DEA del nostro ospedale le glicemie erano 150 e 199 mg/dl prima e 2 ore dopo il pranzo, e 146 e 179 mg/dl prima e due ore dopo cena; la glicosuria era costantemente presente nei controlli effettuati a ogni minzione, la chetonuria assente, l'emogasanalisi nella norma. M.S.A. è stata trasferita nel nostro reparto, dove all'ingresso le condizioni generali erano soddisfacenti con peso di 46 kg (25° centile per età e sesso), statura di 165 cm (90° centile per età), BMI 16,4; la cute era rosea elastica, le mucose ben irrorate, il pannicolo adiposo non abbondante, ma uniformemente distribuito senza segni di lipodistrofia. Non erano presenti dati patologici a carico di organi e apparati, a eccezione di moderata ipertricosi al dorso e presenza di striature iperpigmentate papillomatose alle ascelle, alla regione nucale, inguinale e al dorso delle dita delle mani che configuravano un quadro di *acanthosis nigricans* (AN). L'esame del cavo orale dimostrava presenza di numerose chiazze biancastre alle gengive e alla parte interna delle guance, identificate dallo specialista in dermatologia come localizzazione orale di AN (Fig. 1).



Figura 1 *Acanthosis nigricans localizzata al cavo orale nella paziente.*

I profili glicemici eseguiti nei giorni successivi evidenziavano notevoli fluttuazioni con valori nei limiti bassi di norma (75-80 mg/dl) al risveglio, molto variabili (da 90 a 190 mg/dl) prima di pranzo e cena, e superiori alla norma 2 ore dopo i pasti (179-230 mg/dl). La glicemia a digiuno e dopo 2 ore in corso di OGTT (*oral glucose tolerance test*, test da carico orale di glucosio) risultava di 134 e 267 mg/dl. Sulla base di questi valori, in attesa dell'esito dei dosaggi ormonali, si è deciso di iniziare la somministrazione di analogo rapido prima dei pasti a bassa dose (1-2 UI) che induceva però una caduta eccessiva della glicemia. Dopo 2 giorni l'insulinoterapia è stata interrotta. M.S.A. è stata dimessa con diagnosi di "diabete mellito in fase di definizione diagnostica e *acanthosis nigricans* diffusa" e indicazione di attuare monitoraggio quotidiano delle glicemie prima e 2 ore dopo i pasti; una visita di controllo è stata programmata dopo 7 giorni.

Esami di laboratorio e strumentali

Gli esami eseguiti durante la degenza evidenziavano: emoglobina glicata (HbA_{1c}) 6,1% (43 mmol/mol), negatività degli autoanticorpi anti-tirosina fosfatasi, anti-insulina, anti-glutamico decarbossilasi e anti-insulina pancreatica e della tipizzazione degli aplotipi HLA specifici per diabete mellito di tipo 1 (T1DM), così come degli ormoni tiroidei e surrenalici e dei rispettivi anticorpi e di quelli per malattia celiaca. Il colesterolo totale e HDL, i trigliceridi plasmatici, l'enzimogramma epatico, il valore di GH (*growth hormone*, ormone della crescita), IGF-1 (*insulin like growth factor 1*, fattore di crescita insulinosimile 1), ACTH (*adreno cortico tropic hormone*, ormone adrenocorticotropo), cortisolo, testosterone, DHEAS (deidroepiandrosterone solfato), cromogranina e paratormone intatto erano nei limiti della norma. L'insulinemia al tempo 0' e 120' dell'OGTT era 32 e 257 μ /ml. In corso di test con glucagone la glicemia a digiuno e 6' dopo stimolo era di 66 e 89 mg/dl, con corrispondenti valori di C-peptide 6,10 e 19,5 ng/ml, nettamente superiori alla norma. L'esecuzione di radiografia del torace e cranio, e di ecotomografia addominale e pelvica non evidenziava dati patologici.

Diagnosi differenziale

Il riscontro di iperglicemia senza acidosi, polidipsia e calo ponderale moderati sono elementi che hanno giustificato l'invio della paziente all'ospedale con diagnosi di diabete mellito in fase clinica iniziale. La supposta micosi al cavo orale poteva anche far sospettare una sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 1. Il mancato riscontro di autoanticorpi e di aplotipi specifici per T1DM hanno reso non verosimili queste ipotesi diagnostiche. La possibilità di una forma di diabete di tipo 2 a esordio in età adolescenziale poteva essere presa in considerazione in base alla modesta sintomatologia soggettiva e agli elevati valori di insulina e C-peptide, ma l'assenza di eccesso ponderale, che caratterizza questa forma di diabete nell'adolescenza, eliminava

anche questa ipotesi. La fluttuazione delle glicemie a digiuno e di iperglicemie postprandiali, gli elevati livelli di insulina e C-peptide prima e dopo stimolo con glucosio o glucagone, la normalità del profilo lipidico, e soprattutto il quadro di AN importante diffusa in diversi distretti corporei sono i criteri che nella nostra paziente hanno orientato la diagnosi verso la *sindrome da insulino-resistenza da difetto primitivo del segnale insulinico*, la cui precisazione diagnostica a livello genetico-molecolare è in corso.

Follow-up

Sulla base di questa diagnosi, è stata prescritta dieta normocalorica con limitazione degli zuccheri a rapido assorbimento e dell'apporto di grassi saturi e iniziata somministrazione di metformina alla dose di 250 mg a cena, con miglioramento della sintomatologia e del compenso glicemico: il valore dell'ultima HbA_{1c} è 5,1% = 32 mmol/mol. Attualmente M.S.A. gode di discreta salute, ma presenta ancora una secrezione beta-cellulare molto elevata (valori a digiuno di insulinemia 94 µ/ml e di C-peptide 6,37 ng/ml) nonostante

una significativa riduzione delle glicemie medie che ha determinato la sospensione della metformina. L'AN è ancora molto estesa alle ascelle e al dorso delle dita delle mani, ridotta nella regione posteriore del collo, mentre ha andamento recidivante al cavo orale.

Discussione

Negli anni '70-80 le sindromi da IR erano essenzialmente distinte in:

- tipo A conseguente a difetti del recettore insulinico;
- tipo B di origine autoimmune con riscontro di anticorpi anti-recettore dell'insulina;
- forme associate a lipodistrofia⁵.

I progressi compiuti negli ultimi anni in campo di genetica molecolare hanno portato all'identificazione di nuovi quadri di IR e dei geni coinvolti nella loro patogenesi rendendo necessario un aggiornamento della loro classificazione; nella tabella 1 è riportata quella proposta da Semple⁴.

La diagnosi di sindrome di IR non è semplice: il tasso di insulinemia a digiuno o dopo carico orale di glucosio è infatti una

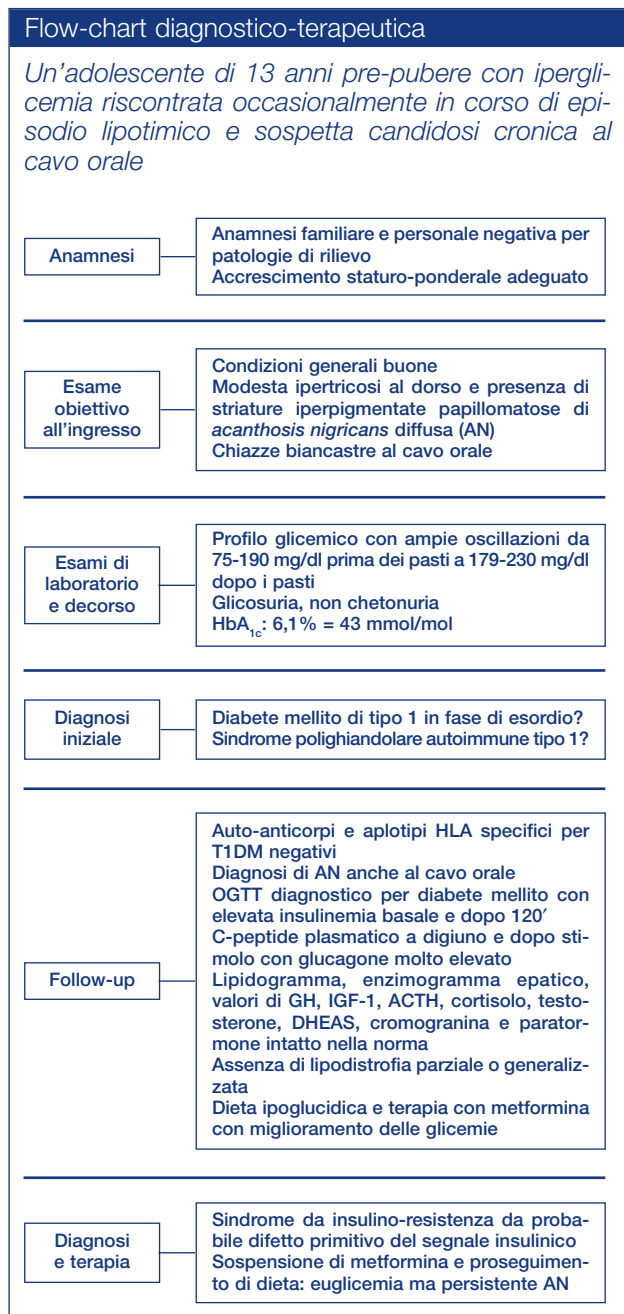
Tabella 1 Classificazione delle sindromi da insulino-resistenza.

	Caratteristiche discriminanti
1. Difetti primitivi del segnale insulinico A. Generalizzati [mutazioni del gene <i>INSR</i> o anticorpi anti- <i>INSR</i>] B. Parziali [mutazione dei geni <i>AKT2</i> , <i>AS160</i> o altri]	Estrema iperinsulinemia con profilo lipidico, livelli di adiponectina, SHBG e IGF-1BP normali Sintomatologia correlata al difetto di segnale
2. Secondarie ad anomalie del tessuto adiposo A. Obesità grave [mutazione dei geni <i>MC4R</i> , <i>POMC</i> , <i>LEP</i> , <i>LEPR</i> , <i>SH2B1</i>] B. Lipodistrofia (generalizzata o parziale) <ul style="list-style-type: none"> a. Congenita da mutazione di geni b. Acquisita generalizzata associata a malattie autoimmuni o parziale associata a HIV 	Esordio precoce e grave, obesità da iperfagia Bassa statura (<i>MC4R</i>) Ipogonadismo ipogonadotropo (<i>LEP</i>) Capelli rossi e iposurrenalismo (<i>POMC</i>) IR sproporzionata (<i>SH2B1</i>) Assenza congenita del tessuto adiposo o deficit regionale IR di grado severo Dislipidemia grave, steatosi epatica, pseudoacromegalia Sindrome dell'ovaio policistico Bassi livelli di adiponectina e leptina IR grave, T2DM, dislipidemia, steatosi epatica, PCOS, pseudoacromegalia IR non grave, dislipidemia, steatosi epatica
3. Disordini genetici complessi associati a IR	Sindrome di Alström Sindrome di Bardet Biedl Sindrome di Bloom Sindrome di Werner Displasia mandibuloacrale Distrofia miotonica

IR, insulino-resistenza; PCOS, *polycystic ovary syndrome*, sindrome dell'ovaio policistico; SHBG, *sex hormone binding globulin*, globulina legante gli ormoni sessuali; T2DM, diabete mellito di tipo 2.

variabile continua, di conseguenza è difficile stabilirne un valore-soglia di normalità. Nei soggetti con grave difetto di secrezione beta-cellulare l'IR può essere identificata da un elevato fabbisogno quotidiano di insulina (di solito superiore a 3 U/kg di peso), mentre in quelli non affetti da diabete può essere definita da valori abnormemente elevati di insulina a digiuno o dopo carico, sempre che si disponga di dati di riferimento nella popolazione. Nelle situazioni con iniziale insufficienza funzionale della beta-cellula, il sospetto diagnostico di IR trova la sua conferma, oltre che nei dati di laboratorio, nel riscontro di quadri clinici specifici quali:

- *anormalità dell'omeostasi glicemica*: persino le forme più gravi di IR possono sfuggire alla diagnosi per molti anni a causa dell'ipersecrezione compensatoria da parte della beta-cellula che mantiene l'omeostasi glicemica. L'iperglicemia spesso è una manifestazione tardiva di IR, a lungo preceduta da episodi anche gravi di ipoglicemia sintomatica a prevalente comparsa dopo i pasti⁶. Questi ultimi, presenti sino dai primi giorni di vita, caratterizzano i bambini affetti da sindrome di Donohue e di Rabson-Mendenhall dovute a difetto totale o parziale della funzione del recettore insulinico⁷. Il graduale declino di secrezione pancreatica determina dapprima ridotta tolleranza glucidica e infine la comparsa di diabete manifesto. La sola glicemia a digiuno, anche associata a determinazione dell'insulinemia, spesso non è sufficiente per porre diagnosi di IR, per la quale l'OGGT rimane il test di scelta. Il valore di HbA_{1c} rispecchia la variabilità della glicemia;
 - *acanthosis nigricans (AN)*: è il quadro clinico più suggestivo di IR; deriva verosimilmente dall'eccessiva stimolazione di vie mitogenetiche indotta dagli alti livelli di insulina circolante con la mediazione del recettore IGF-1. È presente in quasi tutte le forme di IR sotto forma di ispessimenti brunastri vellutati che si estendono per diversi centimetri sulla cute delle ascelle, della zona nucale e dell'inguine; nei casi più gravi interessa anche le sedi periorbitarie, orale, perianale e le superficie planari. Istologicamente l'AN è caratterizzata da ipercheratosi, iperpigmentazione e papillomatosi. Sebbene sia strettamente correlata all'iperinsulinemia, l'AN non si riscontra nell'IR da anticorpi antirecettore insulinico. Al di fuori dell'IR, può essere presente in sindromi congenite e nelle forme paraneoplastiche^{8,9};
 - *disfunzione ovarica*: in donne giovani dopo il menarca l'oligomenorrea e un quadro di grave iperandrogenismo (*hyperandrogenism*, HA) con elevati livelli di testosterone sono talora le manifestazioni iniziali che attirano l'attenzione; l'ecografia ovarica evidenzia reperti simili a quello dell'ovaio policistico. Nelle adolescenti l'HA, dovuto all'effetto sinergico delle gonadotropine e dell'insulina sull'ovaio e alla ridotta sintesi epatica di SHBG (*sex hormone binding globulin*, globulina legante gli ormoni sessuali) è un fattore di rischio di pubertà precoce. HA può manifestarsi anche in donne nel periodo postmenopausa, mentre è assente nelle pazienti con sindrome da IR da anticorpi contro il recettore dell'insulina. Il quadro di HA va posto in diagnosi differenziale con l'iperplasia surrenalica congenita o con un tumore secernente androgeni, situazioni nelle quali non si osserva *acanthosis nigricans*^{10,11};
 - *disturbi di sviluppo*: vanno dal grave deficit di accrescimento intrauterino o postnatale tipico della sindrome di Donohue, al ritardo di crescita lineare, sino a eccessiva crescita staturale in fase prepuberale e quadri di "pseudoadromegalia" dei tessuti molli. La facies acromegalica, associata a ipotrofia del tessuto muscolare e adiposo, displasia dei denti, unghie e capelli, tendenza a iperglicemia cronica con episodi ricorrenti di chetoacidosi, è diagnostica di sindrome di Rabson-Mendenhall e/o di leprecaunismo che insorgono già in età infantile⁶. Un'alterazione del rapporto tra gli ormoni che regolano la crescita e l'insulina o un'anormale azione paracrina di IGF-1 o IGF-2 sono ritenute i moventi dei disturbi di sviluppo;
 - *difetti di sviluppo e funzione del tessuto adiposo o lipodistrofie (L)*: possono essere totali o parziali. La forma più diffusa è quella indotta da terapia antiretrovirale nell'HIV, mentre rare sono le L congenite, classificate a seconda della distribuzione anatomica del difetto di tessuto adiposo e della sottostante anomalia genetica. Le forme genetiche di L generalizzata (detta anche sindrome di Berardinelli-Seip) derivano per lo più da una mutazione recessiva del gene BSCL2 che codifica per la seipina o del gene BSCL1 che codifica la proteina AGPAT2, una acil-transferasi coinvolta nella sintesi di trigliceridi⁶. L'IR nelle lipodistrofie consegue all'alterata sintesi di adipochine e all'incapacità dell'adipocita di immagazzinare il surplus energetico in lipidi che viene depositato in sedi ectopiche (fegato e muscolo). Questo effetto lipotossico è alla base della steatosi epatica^{12,13};
 - *dislipidemia e steatosi epatica*: ipertrigliceridemia e bassi livelli di colesterolo HDL, dovuti verosimilmente a IR selettiva post-recettoriale a livello epatico, caratterizzano molte ma non tutte le sindromi con lipodistrofia. La steatosi epatica può evolvere verso la steatoepatite, cirrosi e infine insufficienza epatica, che è la principale causa di morte in questi pazienti^{6,14}.
- Il quadro clinico della nostra paziente all'esordio e nei mesi seguenti è parso di non elevata gravità: tra i criteri diagnostici di IR da difetto primitivo del segnale insulinico non abbiamo riscontrato disfunzione ovarica, spiegabile con situazione pre-puberale di M.S.A. e che andrà valutata nel decorso successivo. Il riscontro occasionale di iperglicemia in occasione di un episodio di lipotimia (forse da interpretare a posteriori come una vera crisi ipoglicemica) è stato il motivo che ha accelerato l'iter diagnostico della malattia, che avrebbe potuto passare inosservata anche per diverso tempo e quindi non trattata. La persistente difficoltà di ridurre in modo continuativo le fluttuazioni glicemiche peraltro sottolinea la notevole difficoltà di gestione delle sindromi di IR. La terapia di questo gruppo di patologie è volta alla correzione dell'iperglicemia e al contenimento delle complicanze, finalità che in teoria possono essere raggiunte:
- mitigando il difetto di segnale insulinico attraverso un contenimento della stimolazione secretoria della beta-cellula pancreatica o fornendo un apporto ottimale di insulina esogena se necessario;



- riducendo l'ingorgo lipidico al tessuto adiposo nei casi caratterizzati da lipodistrofia;
- correggendo l'iperandrogenismo, la disfunzione ovarica e l'AN.

La rarità e la probabile sottostima dei quadri non hanno permesso sinora di attuare trial terapeutici randomizzati controllati. Allo stato attuale delle conoscenze l'approccio terapeutico si basa essenzialmente sulle stesse modificazioni dietetiche e dello stile di vita raccomandate nei pazienti con T2DM. Queste indicazioni devono essere fornite anche nei pazienti con lipodistrofia, nei quali la scarsità di tessuto adiposo porta a sottostimare l'utilità delle restrizioni alimentari

con conseguenti riflessi negativi sul compenso metabolico. L'impiego di metformina o talvolta di tiazolidinedioni è parso efficace, ma mancano studi comparativi che guidino la scelta della terapia nelle diverse forme cliniche di grave IR⁴. Qualora si renda necessaria la somministrazione di insulina, è stato proposto con buoni risultati il ricorso alla terapia continua con microinfusore di insulina. Nelle sindromi da grave difetto del recettore insulinico, come quelle di Donohue e Rabson-Mendenhall a esordio in età infantile, la somministrazione di alte dosi di insulina e/o di IGF-1 umano ricombinante sembra migliorare il compenso glicemico e la durata di vita¹⁵. Nelle lipodistrofie generalizzate e parziali familiari, caratterizzate da bulimia intensa conseguente a deficit di secrezione di leptina, la somministrazione della forma ricombinante di quest'ultima ha ottenuto significativi effetti sulla riduzione dell'appetito, della steatosi epatica, della dislipidemia e dell'iperglicemia. L'impiego di leptina ricombinante è stato suggerito anche in pazienti HIV con parziale lipodistrofia¹⁶. In conclusione, riteniamo che una maggiore conoscenza delle rare forme cliniche di IR grave sia indispensabile soprattutto per migliorare le prospettive di terapia e di qualità della vita dei pazienti e per ottenere nel contempo utili informazioni sulla fisiopatologia e sui meccanismi molecolari alla base di malattie metaboliche più diffuse e conosciute.

Bibliografia

1. Souren NY, Paulussen AD, Loos RJ, Gielen M, Beunen G, Fagard R et al. *Anthropometry, carbohydrate and lipid metabolism in the East Flanders Prospective Twin Survey: heritabilities*. Diabetologia 2007;50:2107-16.
2. Arioglu E, Andewelt A, Diabo C, Bell M, Taylor SI, Gorden P. *Clinical course of the syndrome of autoantibodies to the insulin receptor (type B insulin resistance): a 28-year perspective*. Medicine 2002;81:81-7.
3. Minton JA, Owen KR, Ricketts CJ, Crabtree N, Shaikh G, Ehtisham S et al. *Syndromic obesity and diabetes: changes in body composition with age and mutation analysis of ALMS1 in 12 United Kingdom kindreds with Alstrom syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3110-6.
4. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. *Genetic syndromes of severe insulin resistance*. Endocrin Rev 2011;32:498-514.
5. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM et al. *The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man*. N Engl J Med 1976;294:739-45.
6. Huang-Doran I, Savage DB. *Congenital syndromes of severe insulin resistance*. Pediatr Endocrinol Rev 2011;8:190-9.
7. Kadowaki T, Bevins CL, Cama A, Ojamaa K, Marcus-Samuels B, Kadowaki H et al. *Two mutant alleles of the insulin gene in a patient with extreme insulin resistance*. Nature 1988;240:787-90.
8. Torley D, Bellus GA, Munro CS. *Genes, growth factor and acanthosis nigricans*. Brit J Dermatol 2002;147:1096-101.
9. Hermanns-Le T, Sheen A, Pierard GE. *Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: pathophysiology and management*. Am J Clin Dermatol 2004;5:199-203.

10. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. *The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease*. *Endocr Rev* 1999;20:535-42.
11. Musso C, Shawker T, Cochran E, Javor ED, Young J, Gorden P. *Clinical evidence that hyperinsulinemia independent of gonadotropins stimulates ovarian growth*. *Clin Endocrinol* 2005;63:73-8.
12. Capeau J, Magré J, Lascols O, Caron M, Béréziat V, Vigouroux C. *Primary lipodystrophies*. *Ann Endocrinol* 2007;68:10-20.
13. Capeau J, Magré J, Caron-Debarle M, Lagathu C, Antoine B, Béréziat V et al. *Human lipodystrophies: genetic and acquired diseases of adipose tissue*. *Endocr Dev* 2010;19:1-20.
14. Utzschneider KM, Wojnarowka F, Dawber RP. *Review: the role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease*. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4753-61.
15. Regan FM, Williams RM, McDonald A, Umpleby AM, Acerini CL, O'Rahilly S et al. *Treatment with recombinant human insulin-like growth factor (rhIGF)-I/rhIGF binding protein-3 complex improves metabolic control in subject with severe insulin resistance*. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2113-22.
16. Savage DB, O'Rehilly S. *Leptin: a novel therapeutic role in lipodystrophy*. *J Clin Invest* 2002;109:1285-6.