

THE DARK SIDE OF DIABETES

1° SESSIONE - LIPODISTROFIE

Moderatori:

Amelia Caretto (Milano), Francesca D'Addio (Milano)

10.00 Lipodistrofie: inquadramento clinico

Caterina Pelosini (Pisa)

10.20 Terapia delle lipodistrofie

Flavia Prodam (Novara)

10.40 La gestione in ambulatorio

Giulia Rodari (Milano)

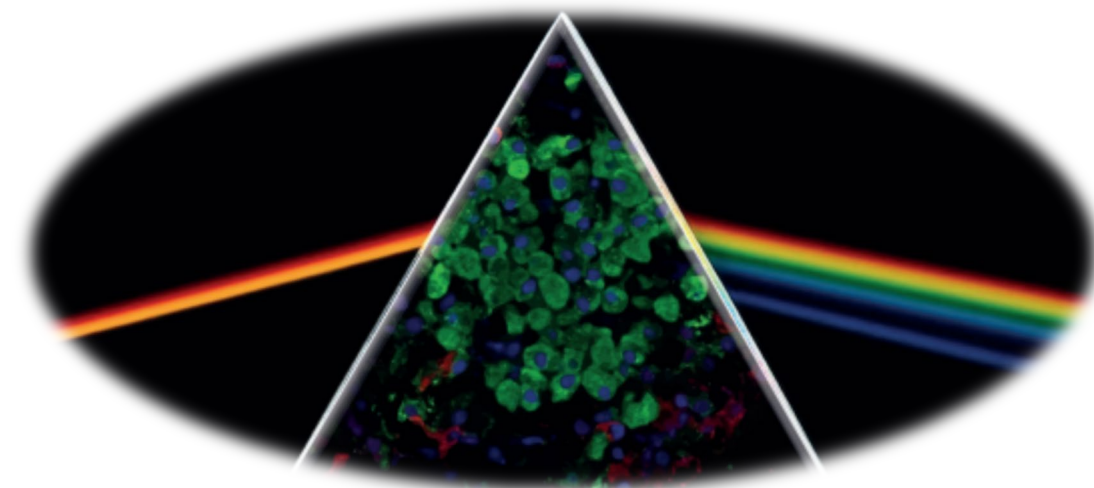
10.55 Discussione



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO



THE DARK SIDE OF DIABETES

La Dott.ssa Giulia Rodari dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

THE DARK SIDE OF DIABETES

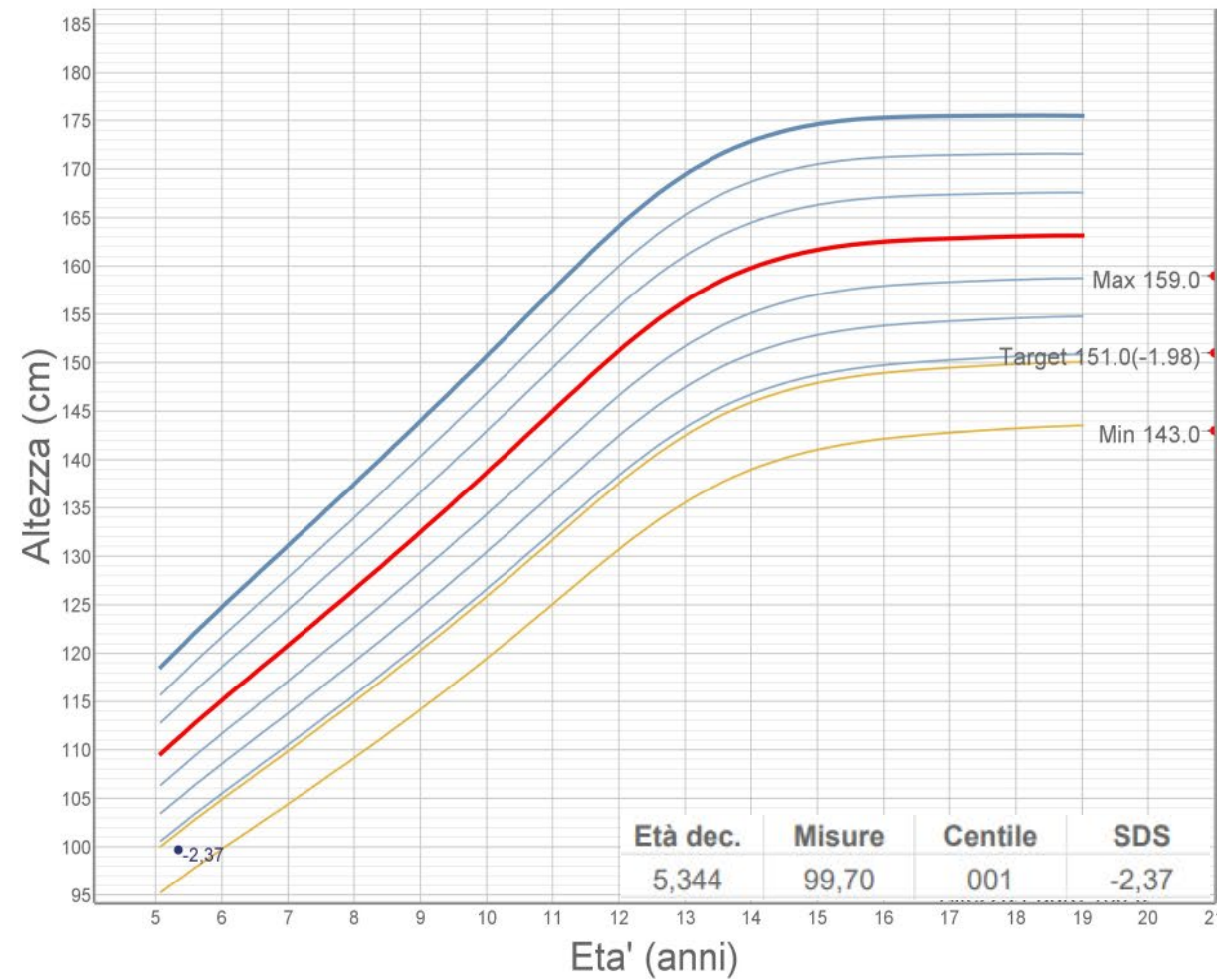
M.M, femmina, 5.3 anni

APP: inviata alla nostra attenzione inviata dalla Genetica Medica per riscontro di **pubarca precoce ed ipertricosi** emersi durante la prima valutazione effettuata per **tratti dismorfici** (lieve ipertelorismo, naso bulboso, labbro superiore a M, ipoplasia malare) e **ritardo di acquisizione delle tappe motorie** (ritardo acquisizione posizione seduta e del cammino – deambulazione autonoma a 2 anni).

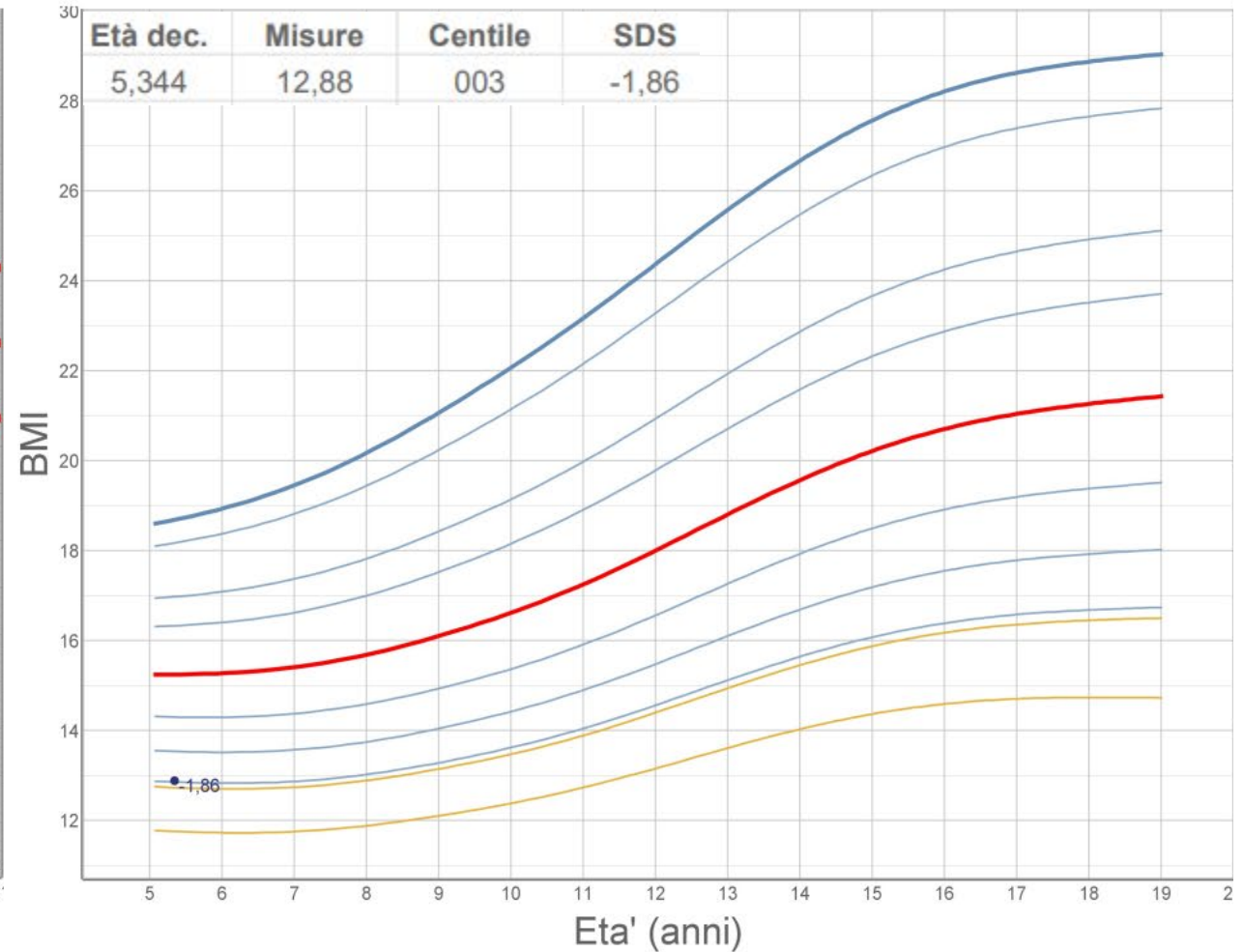


Netta riduzione della massa grassa sottocutanea con apparente ipertrofia muscolare, flebomegalia e facies acromegaloide

Curve di crescita da 5 a 19 anni: Femmine (Who, 2006)



Curve BMI da 5 a 19 anni: Femmine (Who, 2006)



Esame obiettivo: B1/B1PH1AH1 fine peluria lievemente pigmentata a livello del pube non terminale, ipertricosi diffusa, non ipertrofia clitoridea.

THE DARK SIDE OF DIABETES

M.M, femmina, 5.3 anni

APP: inviata alla nostra attenzione inviata dalla Genetica Medica per riscontro di **pubarca precoce ed ipertricosi** emersi durante la prima valutazione effettuata per **tratti dismorfici** (lieve ipertelorismo, naso bulboso, labbro superiore a M, ipoplasia malare) e **ritardo di acquisizione delle tappe motorie** (ritardo acquisizione posizione seduta e del cammino – deambulazione autonoma a 2 anni).

AFIS/APR: nata a termine, parto eutocico, PN 3800 g, LN 48 cm, CC 34 cm, Apgar 10/10. Alla nascita riscontro di lieve insufficienza polmonare e FOP fisiologico. Ritardo del linguaggio, **ritardo nello sviluppo motorio**. Riferite numerose cadute e instabilità posturale. **Difficoltà alimentari nel primo anno e mezzo con vomito ricorrente**, attualmente alimentazione regolare. Alvo e diuresi regolari. Notti riposante. Non allergie note

THE DARK SIDE OF DIABETES

AFAM: Padre (Egitto) HT 160 cm, Madre (Egitto) HT 154 cm, familiarità per gozzo (madre). Un fratello (DN 2009), una sorella (DN 2017), in abs. Anamnesi negativa per diabete ed altre endocrinopatie.

Target genitoriale 151 cm, -1.98 SDS (+/- 8 cm).

Dubbia consanguineità nei genitori (barriera linguistica).

APR: scoliosi sx-convessa dorso-lombare, piede piatto con alluce valgo, tibia vara bilateralmente, clinodattilia del IV e V dito.

THE DARK SIDE OF DIABETES

- glicemia 90 mg/dl; insulina **29** mIU/L (vn 2.6-25); HOMA-IR **6.44**
- AST 50 IU/L (<55), ALT **69** IU/L (<30);
- colesterolo tot 187 mg/dL, HDL 17 mg/dL, TG 148 mg/d

TABLE 9-1 Acceptable, Borderline-High, and High Plasma Lipid, Lipoprotein, and Apolipoprotein Concentrations for Children and Adolescents

Category	Low, mg/dL ^a	Acceptable, mg/dL	Borderline-High, mg/dL	High, mg/dL ^a
TC	—	<170	170–199	≥200
LDL cholesterol	—	<110	110–129	≥130
Non-HDL cholesterol	—	<120	120–144	≥145
Apolipoprotein B	—	<90	90–109	≥110
Triglycerides				
0–9 y	—	<75	75–99	≥100
10–19 y	—	<90	90–129	≥130
HDL cholesterol	<40	>45	40–45	—
Apolipoprotein A-1	<115	>120	115–120	—

Values for plasma lipid and lipoprotein levels are from the NCEP Expert Panel on Cholesterol Levels in Children. Non-HDL cholesterol values from the Bogalusa Heart Study are equivalent to the NCEP Pediatric Panel cut points for LDL cholesterol. Values for plasma apolipoprotein B and apolipoprotein A-1 are from the National Health and Nutrition Examination Survey III. Note that values shown are in mg/dL; to convert to SI units, divide the results for TC, LDL cholesterol, HDL cholesterol, and non-HDL cholesterol by 38.6; for triglycerides, divide by 88.6.

^a Low cut points for HDL cholesterol and apolipoprotein A-1 represent approximately the 10th percentile. The cut points for high and borderline-high represent approximately the 95th and 75th percentiles, respectively.

Expert Panel on Integrated Guidelines for
Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children
and Adolescents: Summary Report



THE DARK SIDE OF DIABETES

- Esame obiettivo suggestivo
- Insulino-resistenza
- Ipertransaminasemia
- Dislipidemia

THE DARK SIDE OF DIABETES

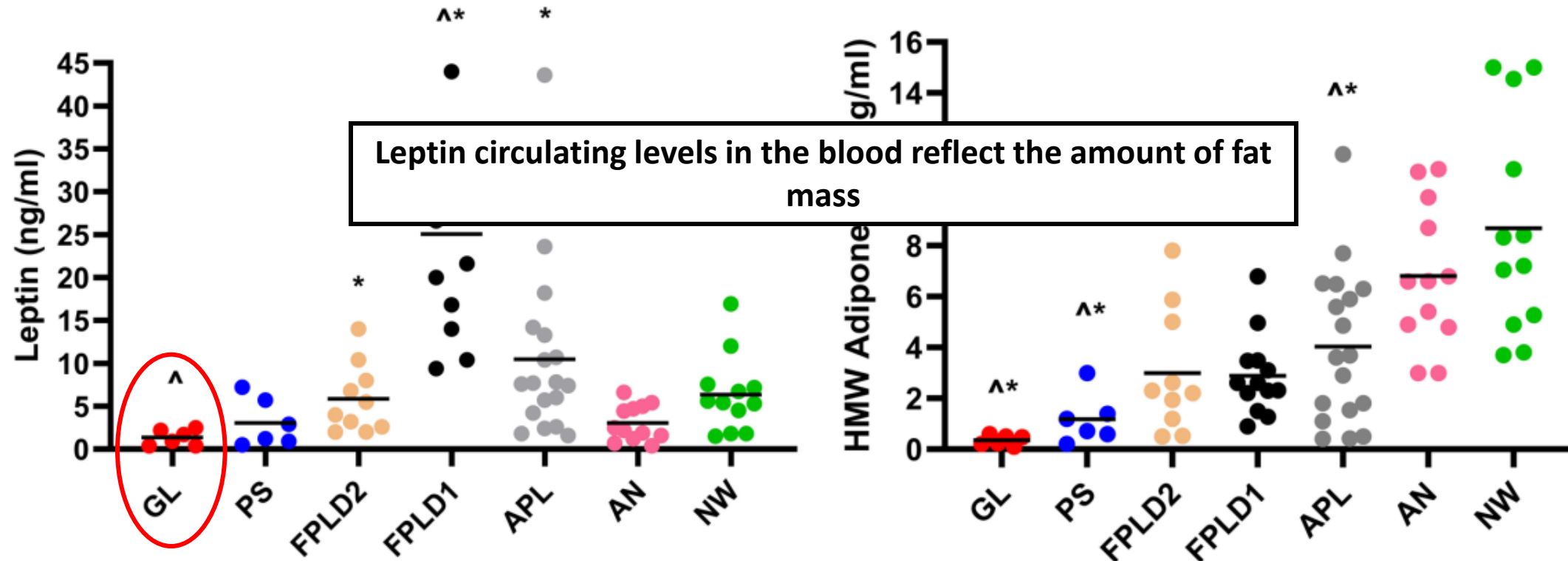
- prelievo per leptina: **0.2** mcg/L (vn 0.65-13.4)
- glicemia 90 mg/dl; insulina **29** mIU/L (vn 2.6-25); HOMA-IR **6.44**
- AST 50 IU/L (<55), ALT **69** IU/L (<30);
- colesterolo tot 187 mg/dL, HDL 17 mg/dL, TG 148 mg/d

THE DARK SIDE OF DIABETES

- Esame obiettivo suggestivo
- Insulino-resistenza
- Ipertransaminasemia
- Dislipidemia
- Ridotti livelli di leptina

Le lipodistrofie – la leptina

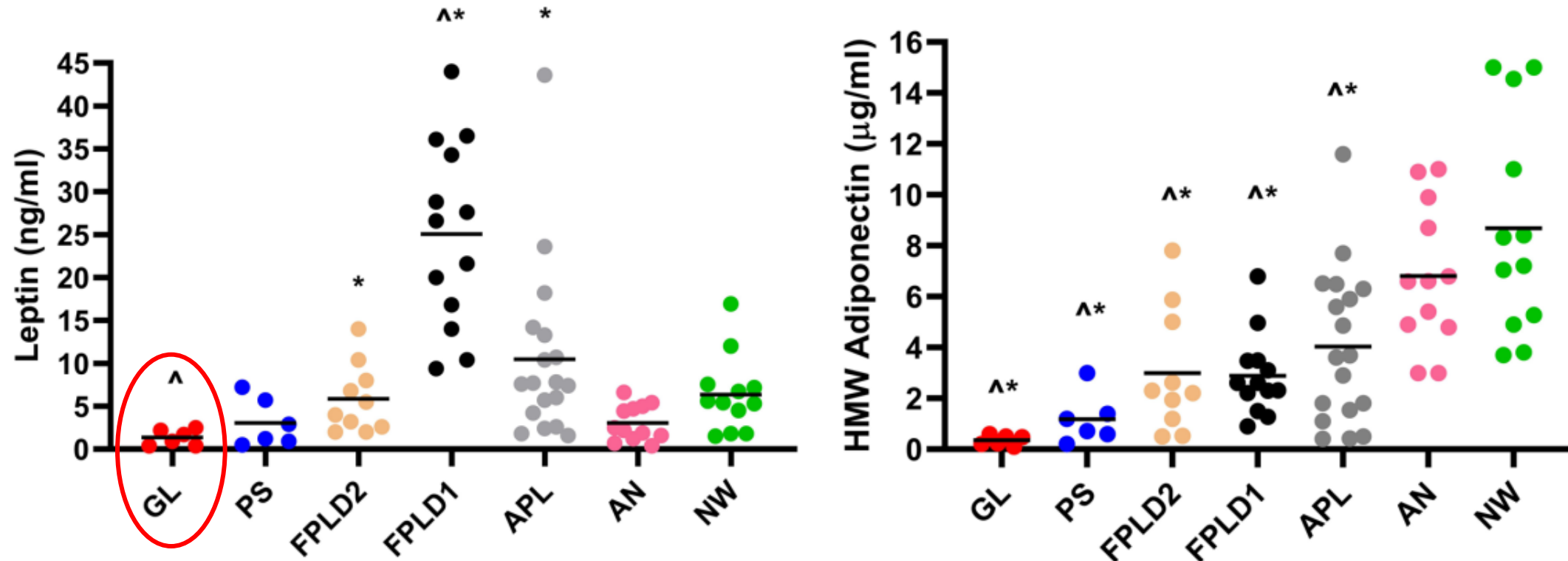
Livelli di leptina ed adiponectina nelle sindromi lipodistrofiche



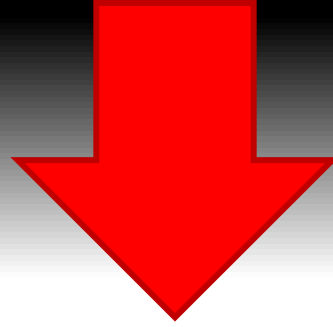
Serum levels of adiponectin differentiate generalized lipodystrophies from anorexia nervosa

Le lipodistrofie – la leptina

Livelli di leptina ed adiponectina nelle sindromi lipodistrofiche



Serum levels of adiponectin differentiate generalized lipodystrophies from anorexia nervosa



***Analisi genetica per sospetta lipodistrofia congenita
generalizzata (CGL)***

ANALISI GENETICA DELLE MUTAZIONI DEI GENI
AGPAT2 - BSCL2 - CAV1 - CAVIN1 - LMNA - PPARG

Cognome: [REDACTED]

Nome: [REDACTED]

Data di Nascita: [REDACTED]

Provenienza: IRCSS Cà Granda Milano

Campione da: sangue intero

Motivo dello screening: sospetta lipodistrofia congenita generalizzata di tipo 1

Medico Richiedente: Dott. ssa Giulia Rodari

Indagine	Esito	Note
Gene AGPAT2	nessuna mutazione	nessuna
Gene BSCL2	D20E	eterozigote
Gene CAV1	nessuna mutazione	nessuna
Gene CAVIN1	Q157H	omozigote
Gene LMNA	nessuna mutazione	nessuna
Gene PPARG	nessuna mutazione	nessuna

Metodo di analisi: sequenziamento automatico con metodica Sanger

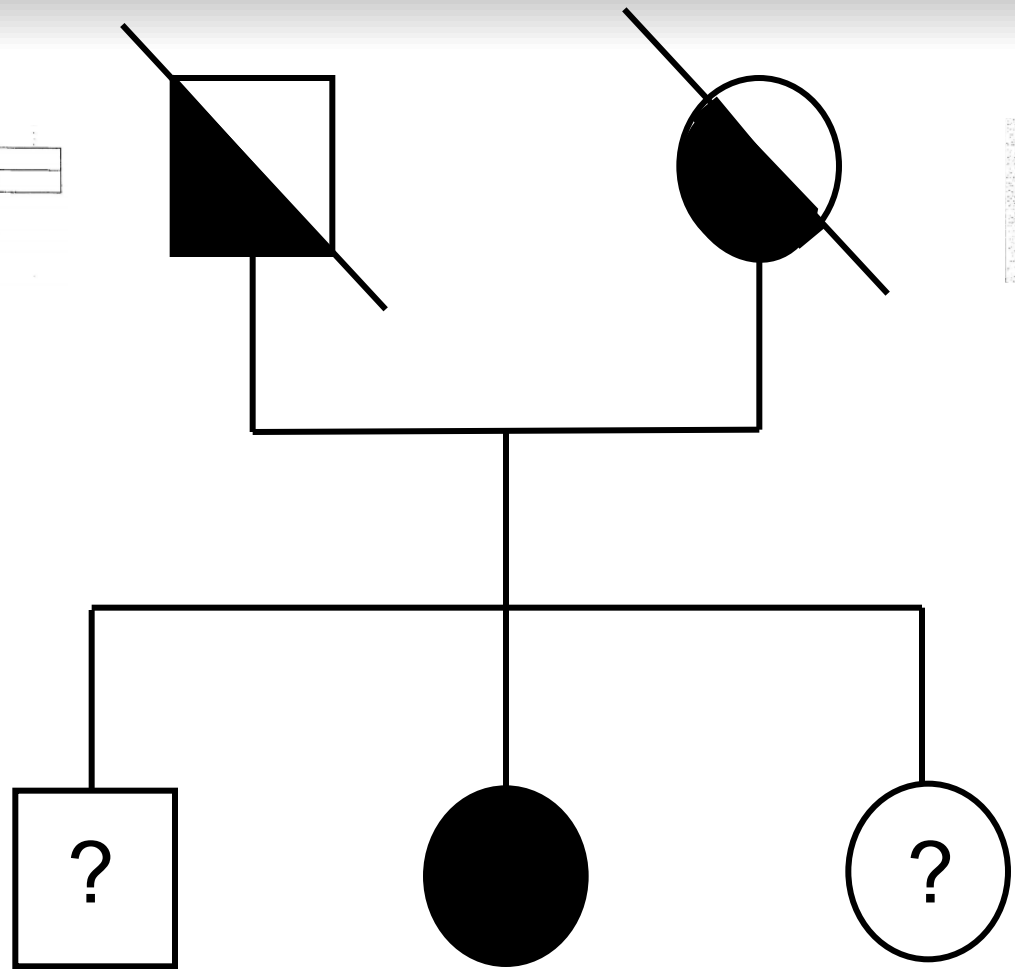
***Lipodistrofia congenita
generalizzata di tipo IV***

THE DARK SIDE OF DIABETES

Indagine	Esito	Note
Gene CAVIN1	Q157H	eterozigote

Metodo di analisi: sequenziamento automatico con metodica Sanger

Pisa, 04/01/2021

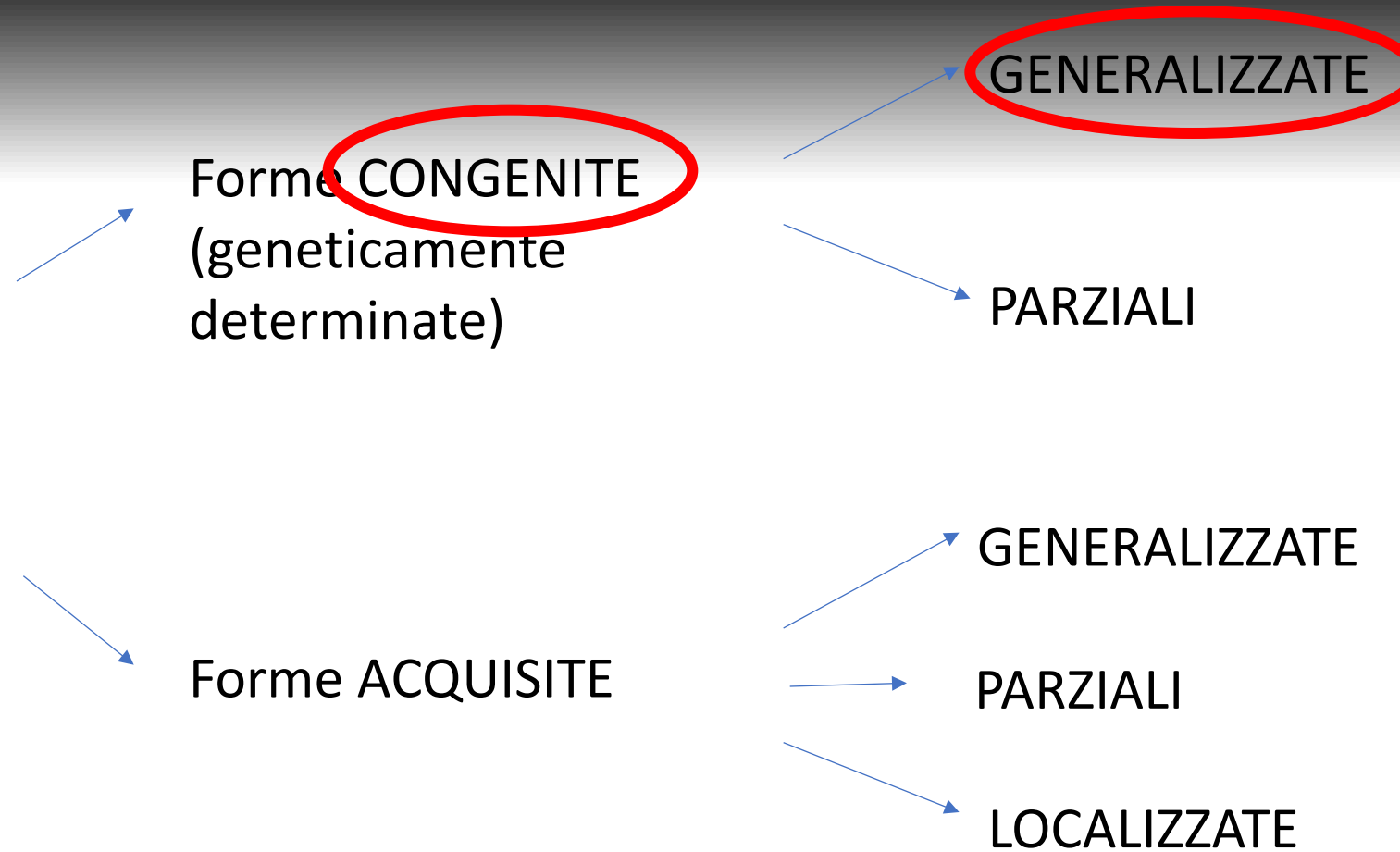


Indagine	Esito	Note
Gene CAVIN1	Q157H	eterozigote

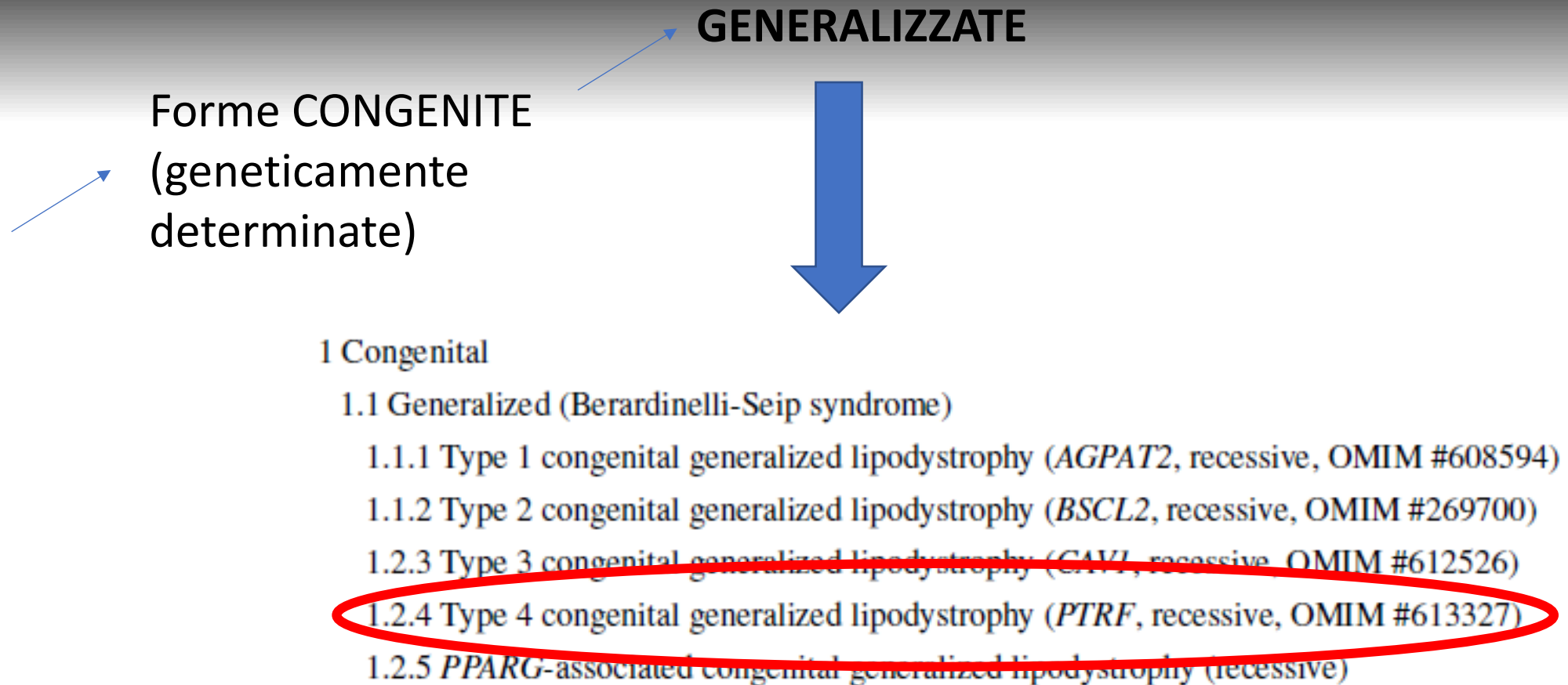
Metodo di analisi: sequenziamento automatico con metodica Sanger

Pisa, 04/01/2021

THE DARK SIDE OF DIABETES



THE DARK SIDE OF DIABETES



Lipodistrofia congenita generalizzata di tipo IV

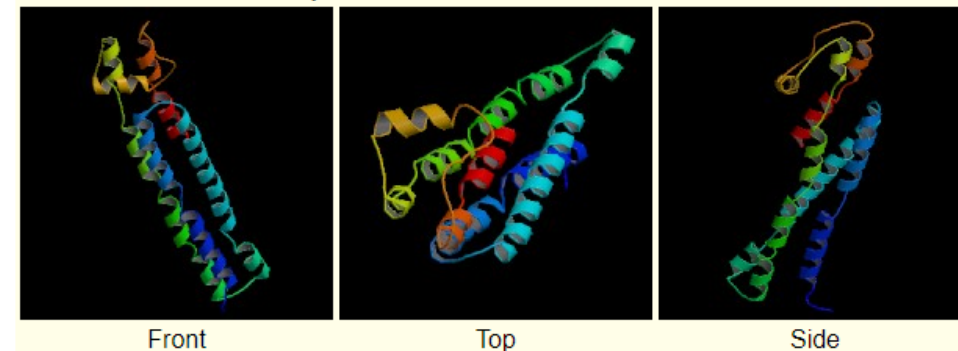
- Forma rara - AR;
- Associata a mutazione del gene **PTRF** (polymerase I and transcript release factor o cavin-1), *proteina associata alla **formazione** ed alla **stabilità delle caveole** ed in particolare associata ad **anomala localizzazione/riduzione espressione caveolin-1 e3***¹⁻²
- In aggiunta alle caratteristiche associate anche ad altre nello specifico si caratterizza per³:
 - **Instabilità atlanto-assiale e deformazione delle metafisi distali**;
 - **Disfunzioni motorie GI/ stenosi ipetrofica del piloro**;
 - **rilevante interessamento muscolare** con elevati livelli delle CPK;
 - **gravi eventi cardiaci**.

¹Hayashi YK et al. Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. J Clin Invest 119:2623–2633

²Vigourox et al Molecular mechanisms of human lipodystrophies: from adipocyte lipid droplet to oxidative stress and lipotoxicity. Int J Biochem Cell Biol -10.1016/j.biocel.2011.03.002.

³D. Araujo-Vilar, F. Santini. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. Journal of Endocrinological Investigation (2019) 42:61–73

ModBase Predicted Comparative 3D Structure on [Q6NZI2](#)



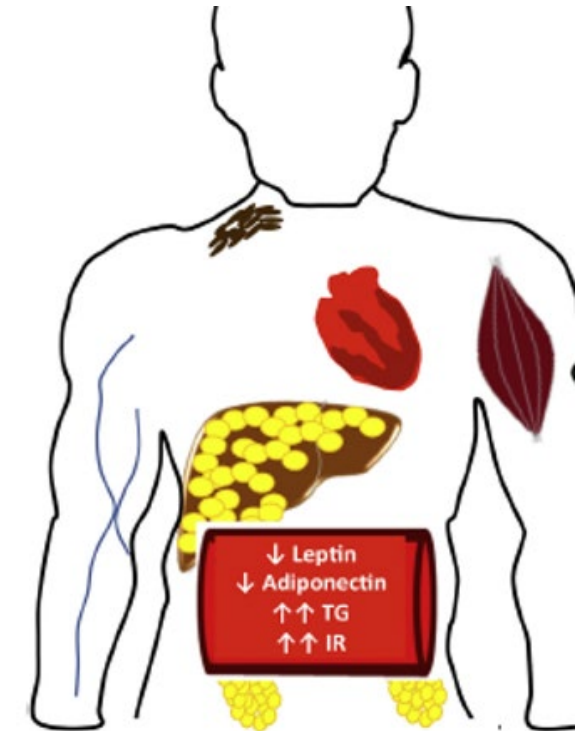
Quali valutazioni alla diagnosi?

Ecografia addome: fegato modicamente ingrandito a margini netti ed ecostruttura regolare con restanti reperti nella norma.



Valutazione epatologica: le lievi alterazioni delle transaminasi riscontrate possono essere spia di un iniziale interessamento epatico, peraltro con ecogenicità ancora nella norma, ma possibile relazione anche al danno muscolare. Indicata rivalutazione a dopo alcuni mesi di terapia sostitutiva e consigliato fibroscan.

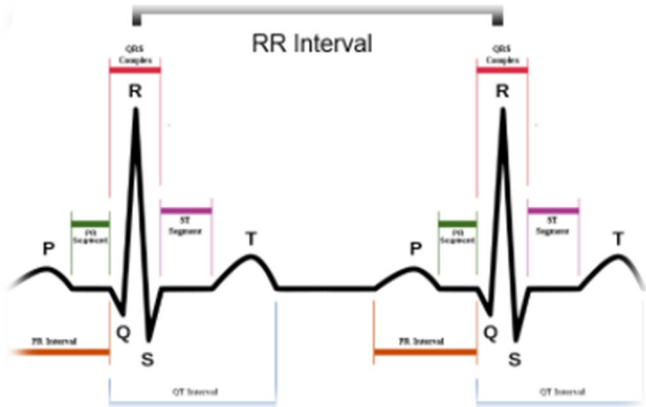
Fibroscan: stiffness 3.9 kPa.



Quali valutazioni alla diagnosi?

Valutazione cardiologica

ECG: ritmo sinusale, FC 135 bpm, normale conduzione AV e IV, non alterazioni della ripolarizzazione. QTc 410 ms.



Ecocardiogramma color Doppler: situs solitus, levocardia, normali connessioni venose sistemiche e polmonari. Setto interatriale integro. Concordanza AV e VA. Ventricolo sinistro normale per dimensioni (Sivd 6 m DTDVS 33m, LVPW 6 mm) e cinesi (FE 63%). Stima indiretta delle pressioni polmonari nella norma. Normali apparati valvolari. Dotto arterioso chiuso. Arco aortico normale. Normale origine delle coronarie.

Cuore e Lipodistrofia congenita generalizzata IV

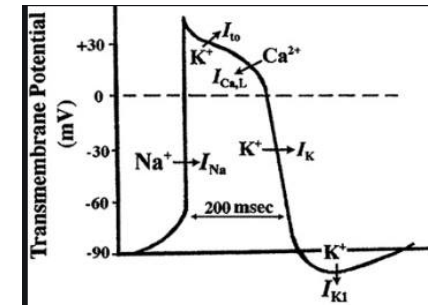
L'eziologia degli eventi cardiaci non è ancora ben definita, ipotesi:

- Infiltrazione lipidica tra le fibre muscolari in particolari aree (es. area del seno coronarico o del nodo atrioventricolare);¹

2006] and abnormal atrio-ventricular conduction [Catteruccia et al., 2009]. Mutations in *CAV3* induce an increase in late Na current by affecting Na_v1.5 channels present in caveola and thus may delay cardiac depolarization and increase QT interval [Lehnart et al., 2007; Yarbrough et al., 2002]. It is possible that *PTRF* mutations induce arrhythmias by a similar

- Diretta azione della disfunzione delle caveole (in particolare associazione a alterata espressione caveolin-3) che determinerebbero:

- Alterata funzione/espressione dei canali cardiaci per il Na⁺ (SCN5A)²
- Alterata funzione/espressione dei canali HCN4 del K del pacemaker atriale,⁴
- Alterata funzione/espressione dei canali del Ca²⁺ (CACNAC1c),⁴

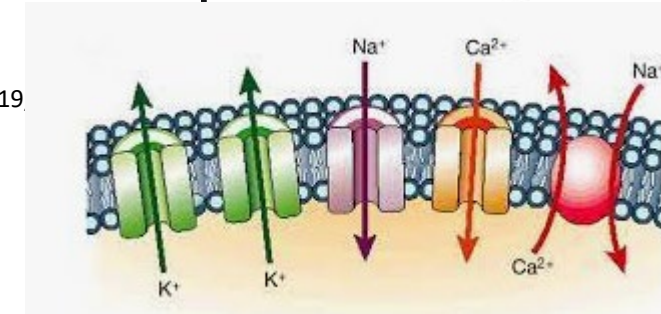


¹Patni et al. Postmortem Findings in a Young Man With Congenital Generalized Lipodystrophy, Type 4 Due to CAVIN1 Mutations. J Clin Endocrinol Metab, March 2019 104(3):957–960

²Yarbrough TL et al. Localization of cardiac sodium channels in caveolin rich membrane domains: regulation of sodium current amplitude. Circ Res 2002; 90:443-9.

³Feron O et al. Gaining respectability: membrane-delimited, caveolar-restricted activation of ion channels. Circ Res 2002;90:369-70.

⁴Balijepalli RC, Kamp TJ. Caveolae, ion channels and cardiac arrhythmias. Prog Biophys Mol Biol 2008;98:149–160

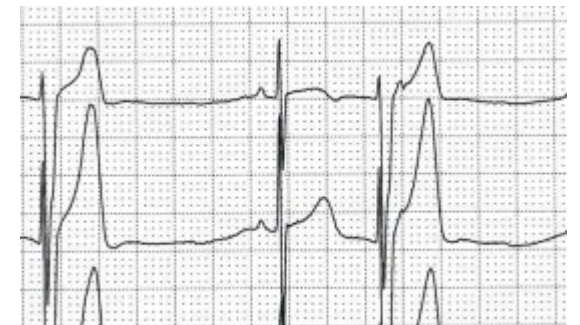


Quali valutazioni alla diagnosi?

Valutazione cardiologica

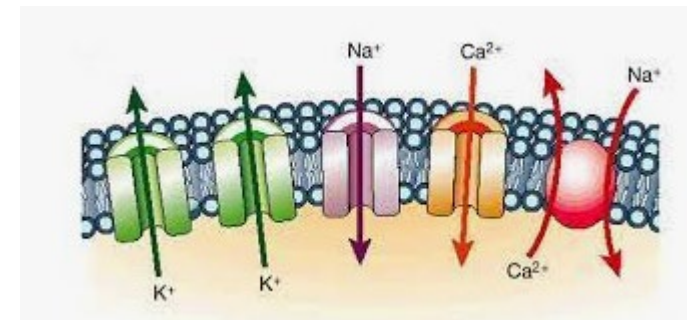
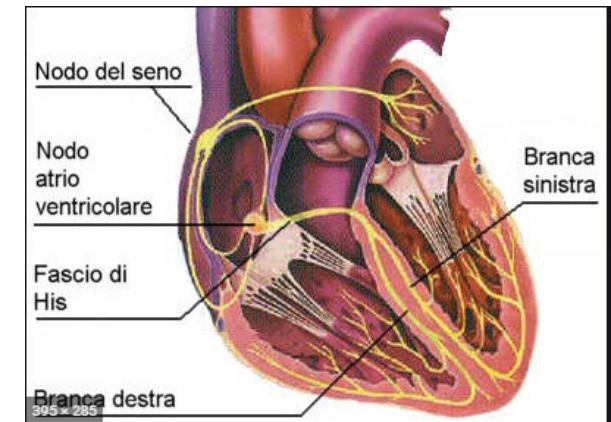
ECG Holter 24 ore: rari BEV per lo più isolati, sporadicamente organizzati in coppie, e rari BESV isolati talora organizzati in brevi coppie ed un run, documentato di 6 battiti a FC >200/min apparentemente asintomatico, un altro run innescato da un extrasistole ventricolare seguito da una fusione interpolata sempre a FC >200/min e qualche tripletta a 250/min. Eventi sono sempre stati asintomatici.

Conclusioni: Visto il rischio di aritmie correlato alla patologia di base, **start terapia betabloccante con propranololo** a 20 mg per due volte al giorno, da incrementare a 20 mg per 3 volte al giorno se ben tollerato.



Terapia cardiopatia da lipodistrofia IV

Little is known about the treatment of CPVT in children. Beta-blockers are used traditionally; however, treatment failure is not uncommon. Newer options such as flecainide and left cardiac sympathetic denervation can be considered; however they are not well validated in children. Therefore, ICDs are usually needed despite numerous device-related complications (Roston et al., 2015). In patient-2, once beta blockers were not sufficient to completely stop CPVT episodes, we resorted to ICD implantation to prevent sudden cardiac death. After the placement of ICD, she experienced one CPVT episode triggered by



Akinci et al. Spectrum of clinical manifestations in two young Turkish patients with congenital generalized lipodystrophy type 4. Eur J Med Genet. 2016 June

Roston TM et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Children: Analysis of Therapeutic Strategies and Outcomes From an International Multicenter Registry. Circ Arrhythm Electrophysiol 2015.

Muscolo e Lipodistrofia congenita generalizzata IV

- Aspetto muscolare ipertrofico;¹
- Moderata faticabilità muscolare;¹
- Ritardo dello sviluppo psicomotorio con ritardata acquisizione posizione seduta/deambulazione;²
- Rippling Muscle Disease;³
- Elevati valori di CPK .¹



¹Y.K. Hayashi, et al. Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy, J. Clin. Invest. 119 (2009) 2623–2633

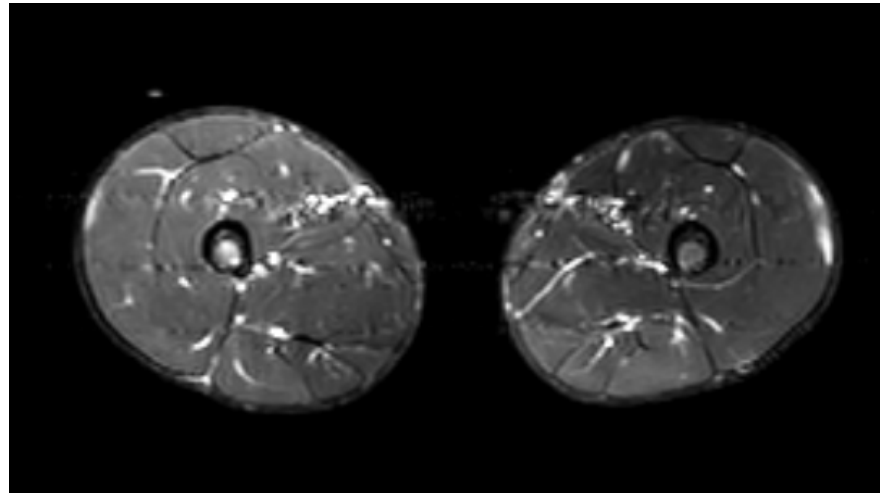
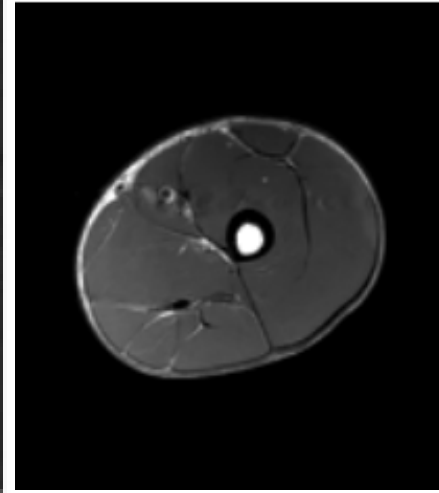
² Savitha Shastry et al. Congenital Generalized Lipodystrophy, Type 4 (CGL4) Associated with Myopathy due to Novel PTRF Mutations Am J Med Genet A. 2010 September

³ Betz RC et al. Mutations in CAV3 cause mechanical hyperirritability of skeletal muscle in rippling muscle disease. Nat Genet. 2001.

Quali valutazioni alla diagnosi?

RMN studio apparato muscolare cingolo pelvico e della coscia:

marcata **riduzione della componente adiposa sottocutanea**, con associata pseudoipertrofia della componente muscolare. A carico di alcuni gruppi muscolari del cingolo pelvico (otturatori, inserzione prossimale della muscolatura della coscia, muscoli gracili, adduttore magno e del bicipite femorale) in T1 sfumata e diffusa iperintensità di segnale, riferibile ad possibile segno indiretto di **accumulo di una componente adiposa intramuscolare**.



Muscolo e Lipodistrofia congenita generalizzata IV

- Aspetto muscolare ipertrofico;¹
- Moderata faticabilità muscolare;¹
- Ritardo dello sviluppo psicomotorio con ritardata acquisizione posizione seduta/deambulazione;²
- Rippling Muscle Disease;³
- Elevati valori di CPK .¹



¹Y.K. Hayashi, et al. Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy, J. Clin. Invest. 119 (2009) 2623–2633

² Savitha Shastry et al. Congenital Generalized Lipodystrophy, Type 4 (CGL4) Associated with Myopathy due to Novel PTRF Mutations Am J Med Genet A. 2010 September

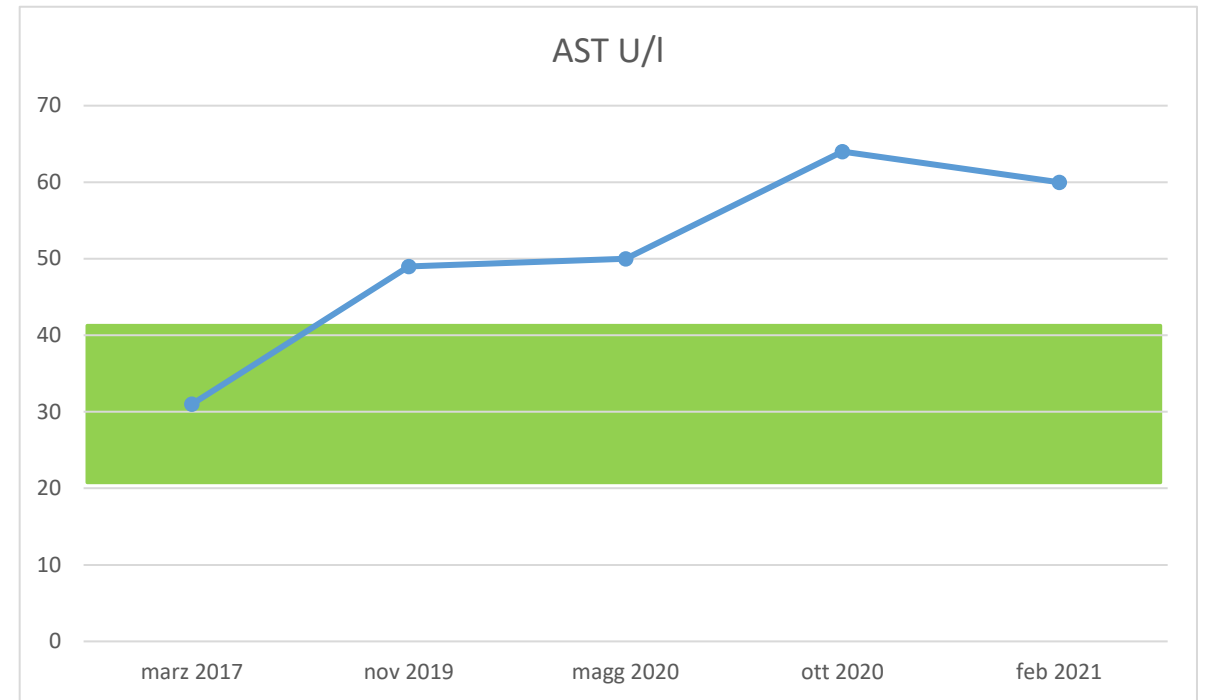
³ Betz RC et al. Mutations in CAV3 cause mechanical hyperirritability of skeletal muscle in rippling muscle disease. Nat Genet. 2001.

Quali valutazioni alla diagnosi?

Esami ematici

LDH **612** U/l v.n. 120-300

CPK **2506** U/l v.n. 38-200



Osteo-articolare e Lipodistrofia congenita generalizzata di tipo IV

- Instabilità atlanto-assiale;
- Ridotta mineralizzazione scheletrica;
- Scoliosi, iperlordosi ecc...

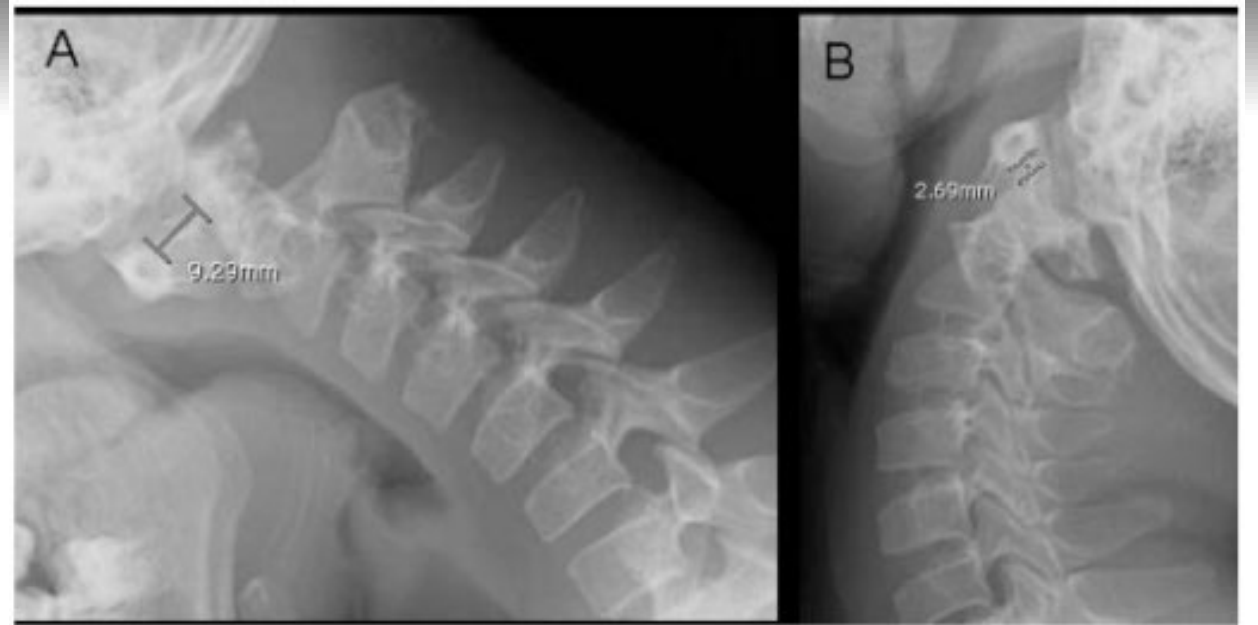


FIG. 4.

Lateral cervical spine roentgenograms of patient CG7100.3 in flexion (A) and extension (B) position of the neck showing more than 5mm separation between the first and second cervical vertebrae, suggestive of atlantoaxial instability.

Osteo-articolare e Lipodistrofia congenita generalizzata di tipo IV

- **Instabilità atlanto-assiale;**
- Ridotta mineralizzazione scheletrica;
- Scoliosi, iperlordosi ecc...

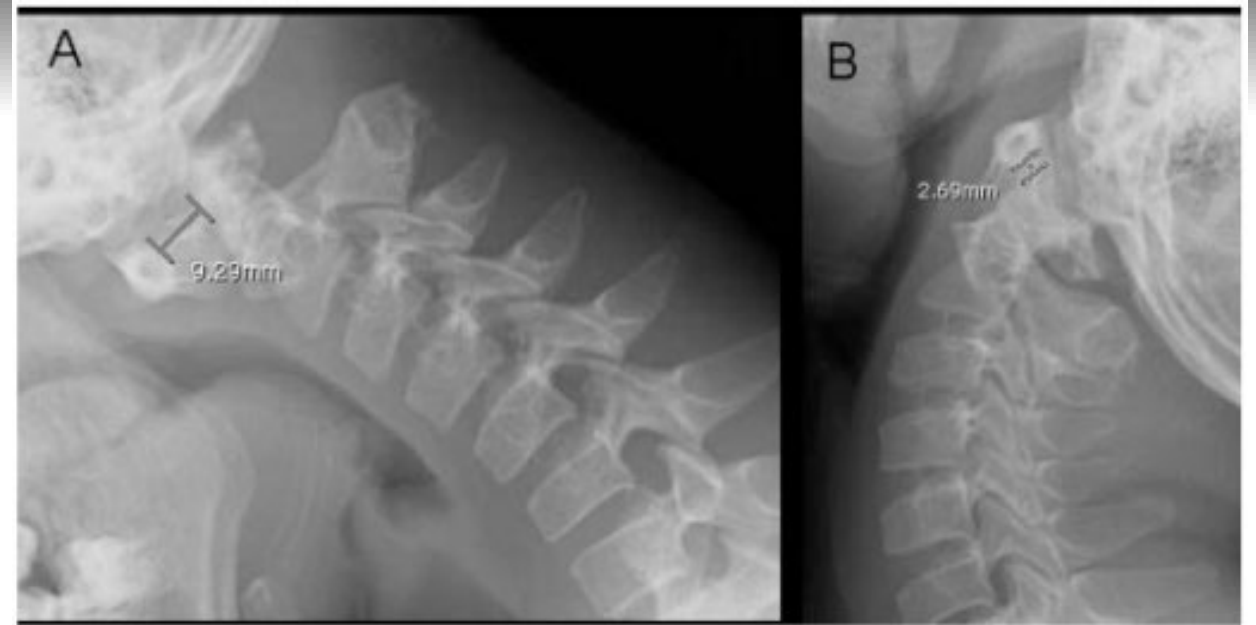
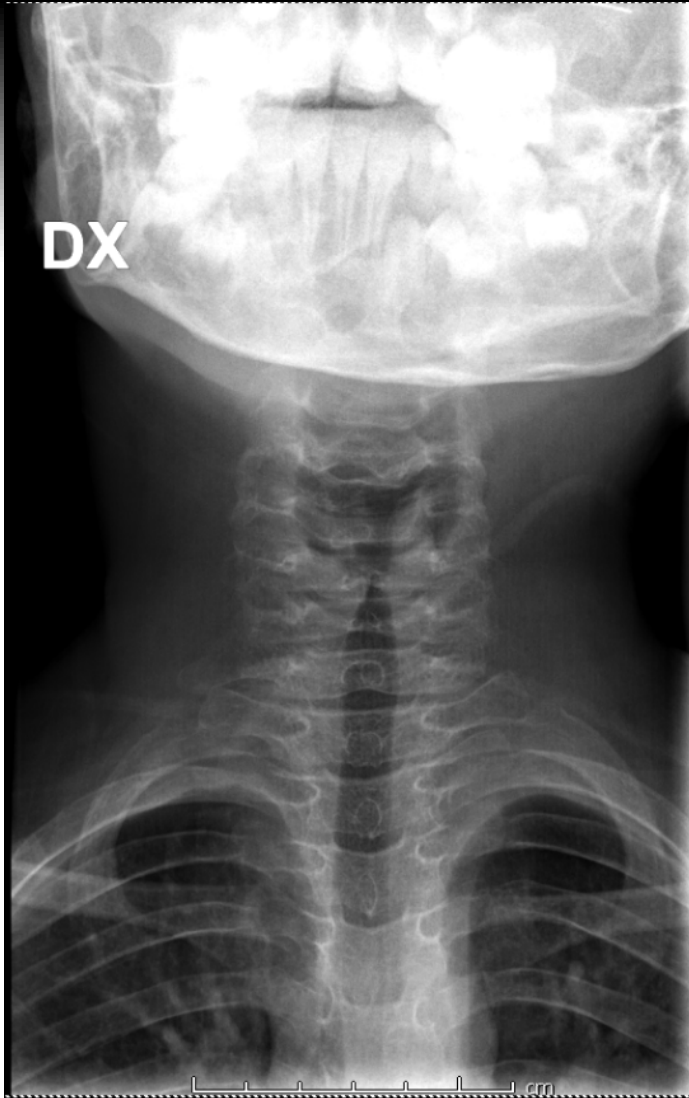


FIG. 4. Lateral cervical spine roentgenograms of patient CG7100.3 in flexion (A) and extension (B) position of the neck showing more than 5mm separation between the first and second cervical vertebrae, suggestive of atlantoaxial instability.

Quali valutazioni alla diagnosi?



RX rachide cervicale: non evidente instabilità atlanto-occipitale.

Osteo-articolare e Lipodistrofia congenita generalizzata di tipo IV

- Instabilità atlanto-assiale;
- **Ridotta mineralizzazione scheletrica;**
- Scoliosi, iperlordosi ecc...

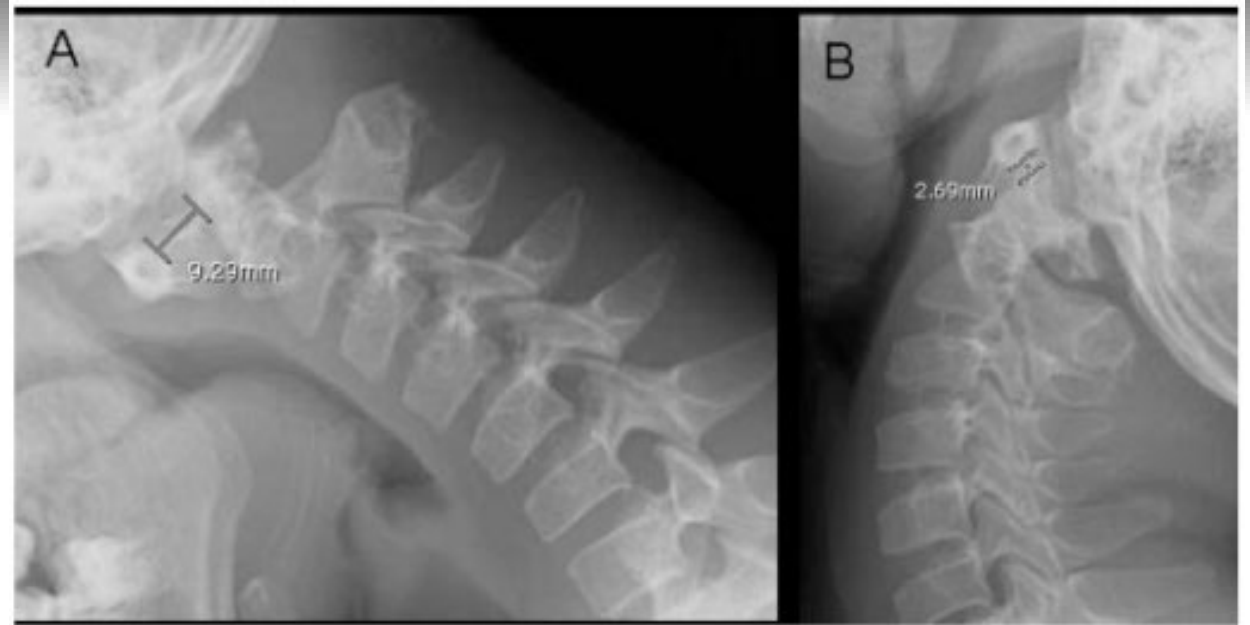
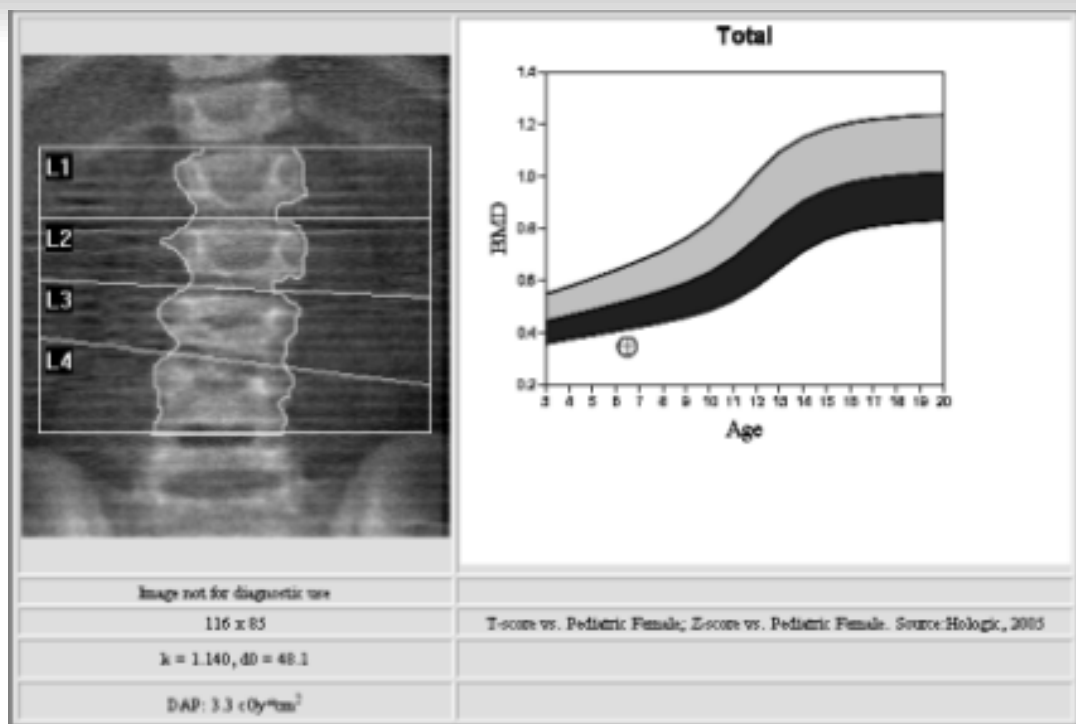


FIG. 4. Lateral cervical spine roentgenograms of patient CG7100.3 in flexion (A) and extension (B) position of the neck showing more than 5mm separation between the first and second cervical vertebrae, suggestive of atlantoaxial instability.

Quali valutazioni alla diagnosi?

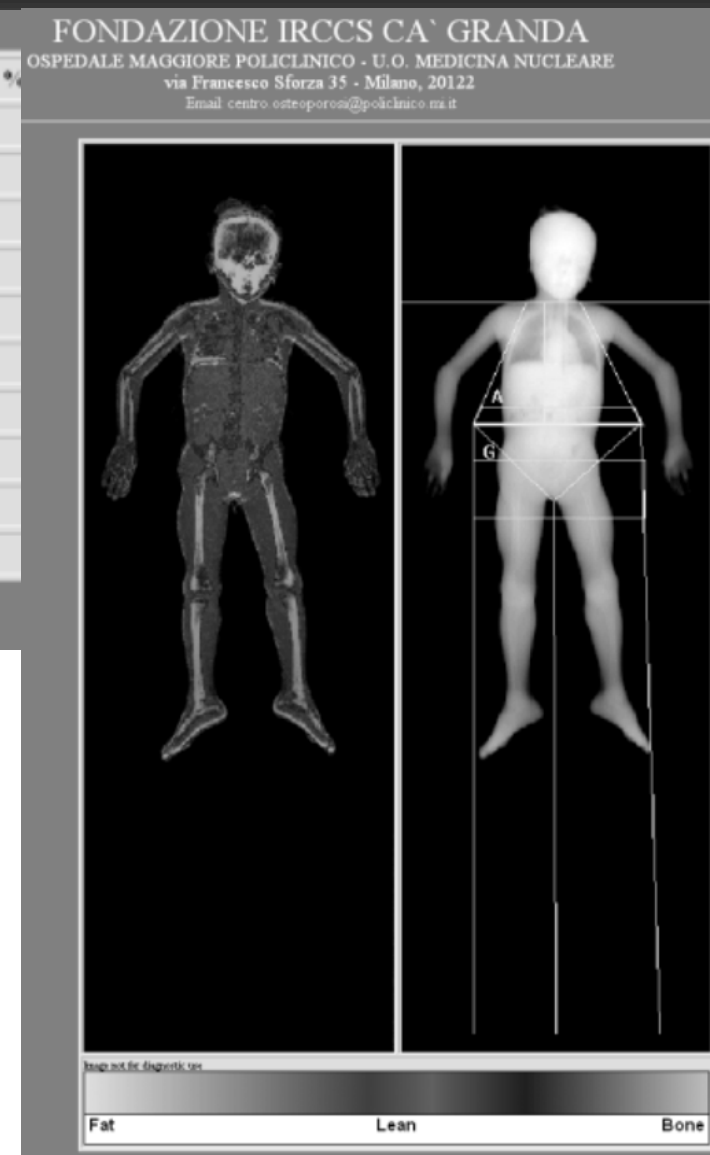
Densitometria a raggi x:



Results Summary:

Region	Fat(g)	Lean+BMC(g)	Total(g)	% Fat	% Lean
L Arm	205	845	1050	19.5	80.5
R Arm	236	807	1043	22.6	77.4
Trunk	1356	7197	8554	15.9	84.1
L Leg	453	2103	2556	17.7	82.3
R Leg	388	2381	2769	14.0	86.0
Subtotal	2639	13334	15972	16.5	83.5
Head	851	2532	3383	25.2	74.8
Total	3490	15865	19355	18.0	82.0
Android (A)	229	993	1222	18.7	81.3
Gynoid (G)	376	2031	2407	15.6	84.4

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.029, BCF = 1.002
TBAR353 - NHANES BCA calibration



LS Z-score -3.5 / BMAD 0.125; -3.2 (corretto per EO -3.3)

Osteo-articolare e Lipodistrofia congenita generalizzata di tipo IV

- Instabilità atlanto-assiale;
- Ridotta mineralizzazione scheletrica;
- **Scoliosi, iperlordosi ecc...**

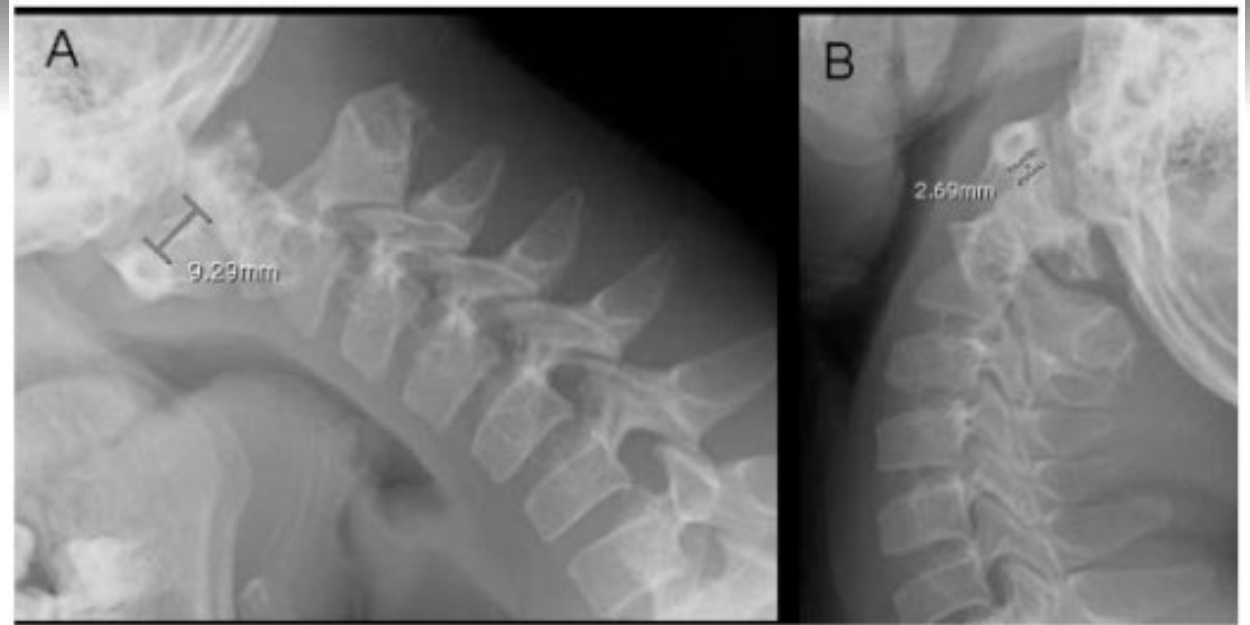
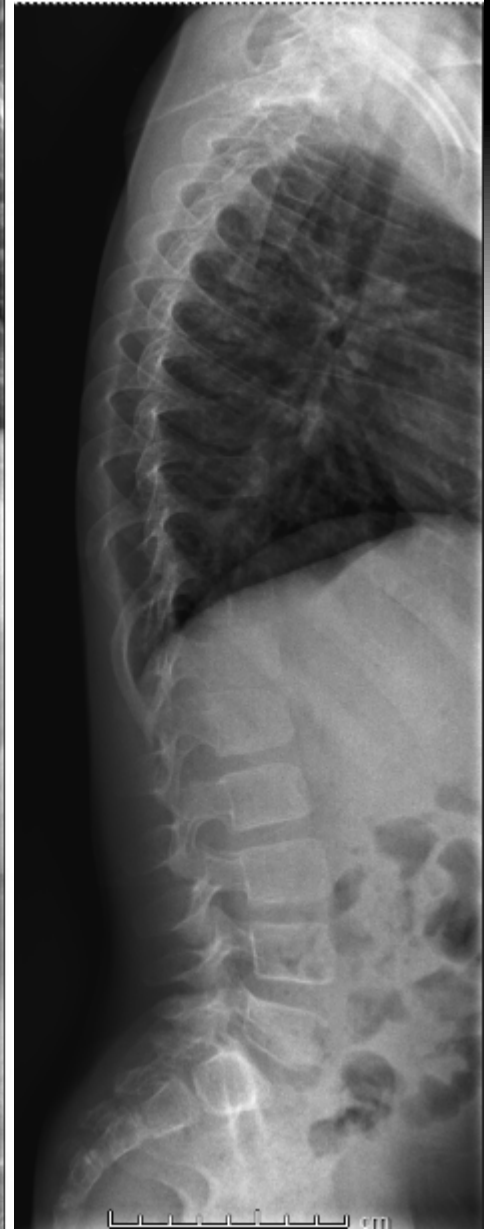


FIG. 4.
Lateral cervical spine roentgenograms of patient CG7100.3 in flexion (A) and extension (B) position of the neck showing more than 5mm separation between the first and second cervical vertebrae, suggestive of atlantoaxial instability.

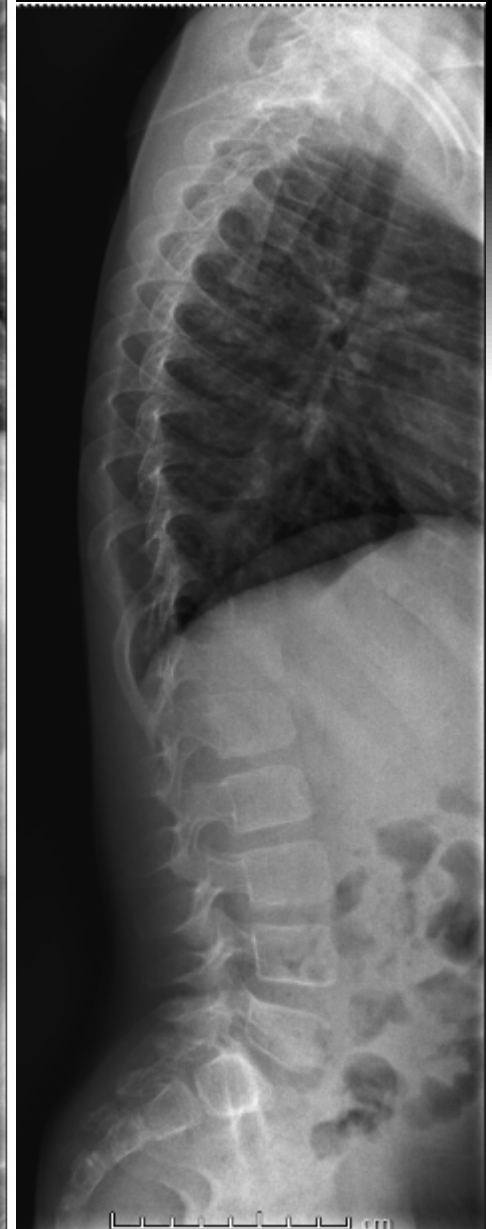
Quali valutazioni alla diagnosi?

RX rachide: scoliosi del rachide dorsale e del passaggio dorso-lombare con curvatura a convessità destra e scoliosi del rachide lombare con curvatura a convessità sinistra e rotazione di L2-L3. Evidenziato inoltre sopraslivellamento dell'ala iliaca sinistra rispetto alla destra. Regolare l'allineamento dei metameri vertebrali che hanno morfologia un poco assottigliata soprattutto a C3-C4.



Quindi...

Visita fisiatrice: sulla base di scoliosi D-L sx convessa con rotazione metamERICA già evidente alla RX del 2018, consigliava attività motoria globale non appena possibile ed inoltre impiego di ortesi correttiva.





Le lipodistrofie - terapia

- Supporto psicologico
- Interventi sullo stile di vita (esercizio fisico e dieta)

Terapia delle complicanze associate

- Farmaci ipoglicemizzanti
- Farmaci ipolipemizzanti
- Farmaci antipertensivi
- Trattamenti cosmetici
- Contraccezione (controindicati COC)

The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. Brown et al, JCEM 2016

Update on Therapeutic Options in Lipodystrophy. Akinci et al, Current Diabetes reports 2018

Treatment Options for Lipodystrophy in Children. Mainieri F et al Front Endocrinol (Lausanne)

Le lipodistrofie - terapia

- Supporto psicologico
- Interventi sullo stile di vita (esercizio fisico e **dieta**)

Terapia delle complicanze associate

- Farmaci ipoglicemizzanti
- Farmaci ipolipemizzanti
- Farmaci antipertensivi
- Trattamenti cosmetici
- Contraccezione (controindicati COC)

The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. Brown et al, JCEM 2016

Update on Therapeutic Options in Lipodystrophy. Akinci et al, Current Diabetes reports 2018

Treatment Options for Lipodystrophy in Children. Mainieri F et al Front Endocrinol (Lausanne)

Treatment of Lipodystrophy Syndromes

The cornerstone of therapy for metabolic complications of lipodystrophy is diet.

Patients with lipodystrophy, especially generalized forms, are typically hyperphagic due to leptin deficiency. Energy-restricted diets in adolescents and adults lower triglycerides and glucose (37), but dietary restriction is challenging to achieve. Food restriction to control metabolic complications must be balanced by requirements for growth in children. Overfeeding to achieve normal weight may worsen metabolic complications and hepatic steatosis. Assessment of weight-for-length and body mass index by comparison to reference growth data is not appropriate because body composition is atypical. Low weight-for-length or body mass index is acceptable provided linear growth is maintained.

The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline

Rebecca J. Brown, Committee Chair, David Araujo-Vilar, Pik To Cheung, David Dunger, Abhimanyu Garg, Michelle Jack, Lucy Mungai, Elif A. Oral, Nivedita Patni, Kristina I. Rother, Julia von Schnurbein, Ekaterina Sorkina, Takara Stanley, Corinne Vigouroux, Martin Wabitsch, Rachel Williams, and Tohru Yorifuji*

J Clin Endocrinol Metab, December 2016, 101(12):4500–4511

Journal of Endocrinological Investigation (2019) 42:61–73
<https://doi.org/10.1007/s40618-018-0887-z>

ORIGINAL ARTICLE

Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach

D. Araujo-Vilar¹ · F. Santini²

Impostata una dieta normocalorica bilanciata:

- ❖ Adeguato apporto proteico
- ❖ Adeguato apporto di vitamine e Sali minerali (Ca, VitD)
- ❖ Contenuto limitato di CHO semplici
- ❖ Maggior contenuto di grassi MUFA e PUFA



Treatment of Lipodystrophy Syndromes

The cornerstone of therapy for metabolic complications of lipodystrophy is diet.

The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline

Rebecca J. Brown, Committee Chair, David Araujo-Vilar, Pik To Cheung, David Dunger, Abhimanyu Garg, Michelle Jack, Lucy Mungai, Elif A. Oral, Nivedita Patni, Kristina I. Rother, Julia von Schnurbein, Ekaterina Sorkina, Takara Stanley, Corinne Vigouroux, Martin Wabitsch, Rachel Williams, and Tohru Yorifuji*

J Clin Endocrinol Metab, December 2016, 101(12):4500–4511

Patients should follow a 50–60% carbohydrate, 20–30% fat, and approximately 20% protein diet. Simple sugars should be restricted in preference for high-fiber complex carbohydrates, distributed evenly among meals and snacks and consumed in combination with protein or fat. Dietary fat should be primarily cis-mono-unsaturated fats and long-chain omega-3 fatty acids. In extremely hypertriglyceridemic infants, medium-chain triglyceride-based formula may help (38, 39). During acute pancreatitis, bowel rest followed by a very-low-fat (<20 g) diet should be used.

Le lipodistrofie - terapia

- Supporto psicologico
- Interventi sullo stile di vita (esercizio fisico e dieta)

- **METRELEPTINA**

Terapia delle complicanze associate

- Farmaci ipoglicemizzanti
- Farmaci ipolipemizzanti
- Farmaci antipertensivi
- Trattamenti cosmetici
- Contraccezione (controindicati COC)

The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. Brown et al, JCEM 2016

Update on Therapeutic Options in Lipodystrophy. Akinci et al, Current Diabetes reports 2018

Treatment Options for Lipodystrophy in Children. Mainieri F et al Front Endocrinol (Lausanne)

METRELEPTINA

*analogo della leptina umana prodotto con tecnologia del DNA ricombinante
con aggiunta di un gruppo metionile*

APPROVATA da FDA nel febbraio 2014 per pazienti con lipodistrofia generalizzata

APPROVATA dall'EMA nel luglio 2018 per:

- CGL e AGL > 2 anni
- FPLD2, APL > 12 anni che non abbiano raggiunto un adeguato controllo metabolico
con la terapia classica

APPROVATA da AIFA nel maggio 2020 e successiva modifica del regime di rimborsabilità nel maggio 2022.

Regime di rimborsabilità (AIFA)

- negli adulti e nei bambini di **età pari o superiore a 2 anni** con alterazioni metaboliche e diagnosi confermata di **lipodistrofia generalizzata congenita (sindrome di Belardinelli-Seip) o di lipodistrofia generalizzata acquisita (sindrome di Lawrence)**

- negli adulti e nei bambini di **età pari o superiore a 12 anni** con diagnosi confermata di **lipodistrofia parziale familiare o di lipodistrofia parziale acquisita (sindrome di Barraquer-Simons)**, in presenza di **TUTTI** i seguenti criteri:

- 1) HbA1c $\geq 8\%$ **e/o** TG a digiuno ≥ 500 mg/dL;

- 2) NASH/NAFLD/epatomegalia **o** ≥ 1 episodio di pancreatite **o** malattia cardiovascolare e/o cardiomiopatia **o** insufficienza renale (albuminuria e/o proteinuria) **o** insulinemia a digiuno ≥ 30 $\mu\text{U/ml}$ e/o >300 $\mu\text{U/ml}$ durante OGTT;

- 3) risposta non adeguata alla terapia convenzionale di supporto (anti-diabetica, ipolipemizzante, anti-ipertensiva, antidolorifica) al dosaggio massimo tollerato.

The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline

Rebecca J. Brown, Committee Chair, David Araujo-Vilar, Pik To Cheung, David Dunger, Abhimanyu Garg, Michelle Jack, Lucy Mungai, Elif A. Oral, Nivedita Patni, Kristina I. Rother, Julia von Schnurbein, Ekaterina Sorkina, Takara Stanley, Corinne Vigouroux, Martin Wabitsch, Rachel Williams, and Tohru Yorifuji*

J Clin Endocrinol Metab, December 2016, 101(12):4500–4511

doi: 10.1210/jc.2016-2466

Metreleptin

- In generalized lipodystrophy, metreleptin (with diet) is a first-line treatment for metabolic and endocrine abnormalities (Class I, Level B) and may be considered for prevention of these comorbidities in children. (Class IIb, Level C)

Currently, metreleptin (recombinant human methionyl leptin) is the only drug approved specifically for lipodystrophy. It is approved in the United States as an adjunct to diet

Metreleptina – dosaggio START¹

Peso al basale	Dose giornaliera iniziale	Aggiustamenti della dose	Dose massima giornaliera
Maschi e femmine ≤ 40 kg	0,06 mg/kg (0,012 ml/kg)	0,02 mg/kg (0,004 ml/kg)	0,13 mg/kg (0,026 ml/kg)
Maschi > 40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	da 1,25 mg (0,25 ml) a 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
Femmine > 40 kg	5 mg (1 ml)	da 1,25 mg (0,25 ml) a 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

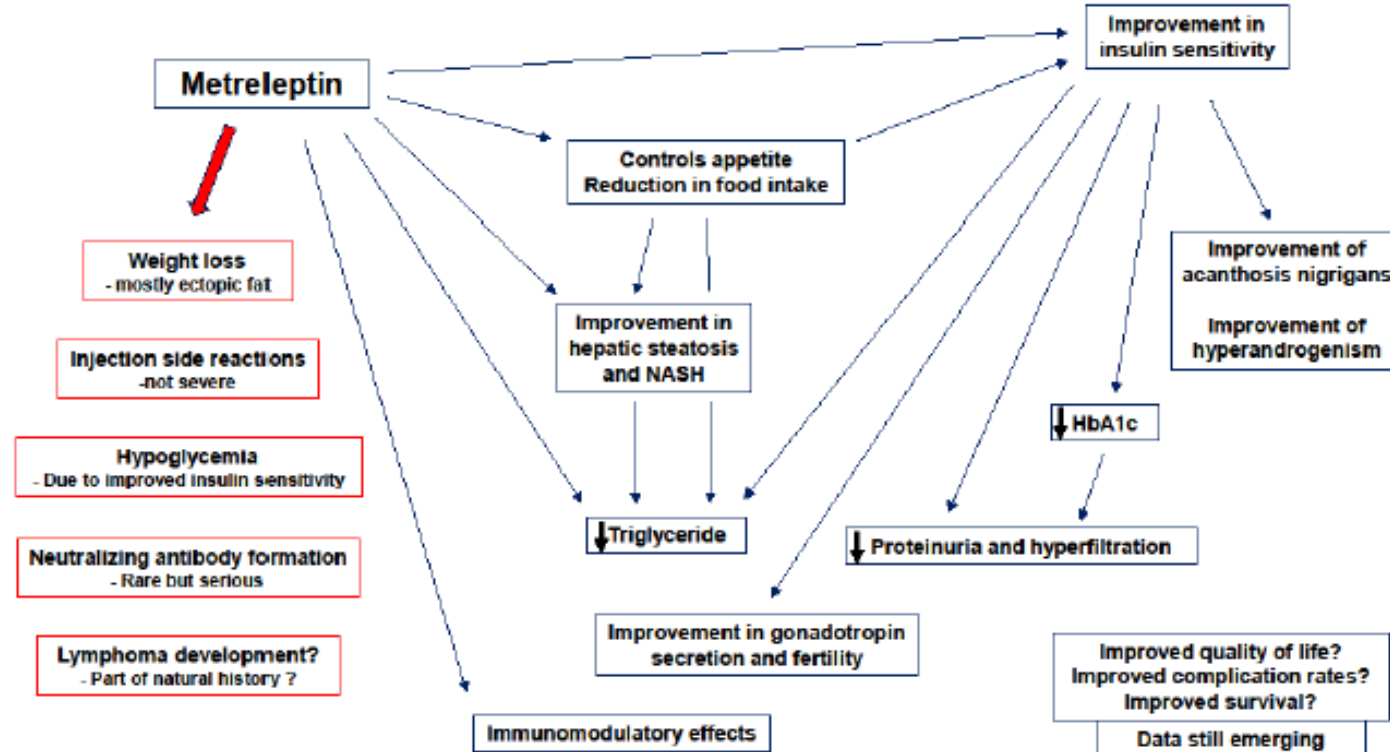
Stretto monitoraggio nei primi giorni, terapia ben tollerata:

- Nessun calo ponderale,
- Valori glicemici stabili.



¹ Emma Deeks. Metreleptin in lipodystrophy: a profile of its use. *Drugs & Therapy Perspectives* (2019) 35:201–208

Effetto ed effetti collaterali di metreleptina



Come aggiustare la dose nel tempo ¹

-In base alla risposta clinica (ad es. un controllo metabolico inadeguato) o ad altre considerazioni (ad es. problemi di tollerabilità; calo ponderale eccessivo, in particolare nei pazienti pediatrici), la dose può essere ridotta oppure aumentata fino alla dose massima.

-Aumenti della dose, basati su una risposta clinica incompleta², possono essere presi in considerazione dopo un minimo di 6 mesi di trattamento, consentendo una riduzione dell'insulina, degli antidiabetici orali e/o dei medicinali ipolipemizzanti concomitanti.

² Minimum clinical response: $\geq 0.5\%$ reduction in $HbA_{1C} \pm \geq 25\%$ reduction in insulin requirements $\pm \geq 15\%$ reduction in triglycerides



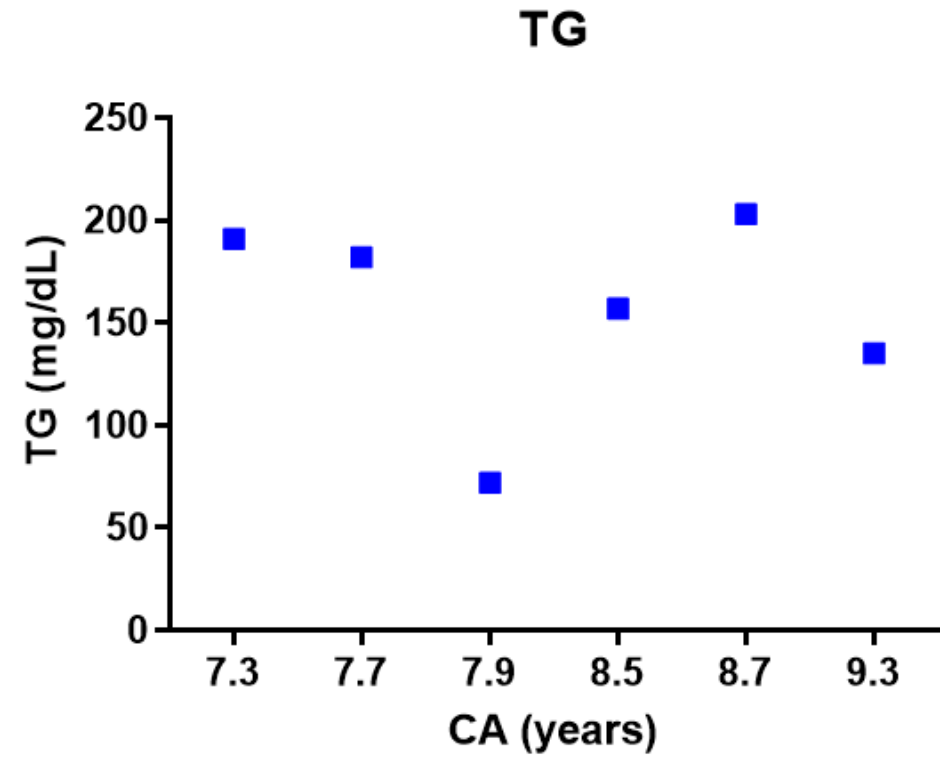
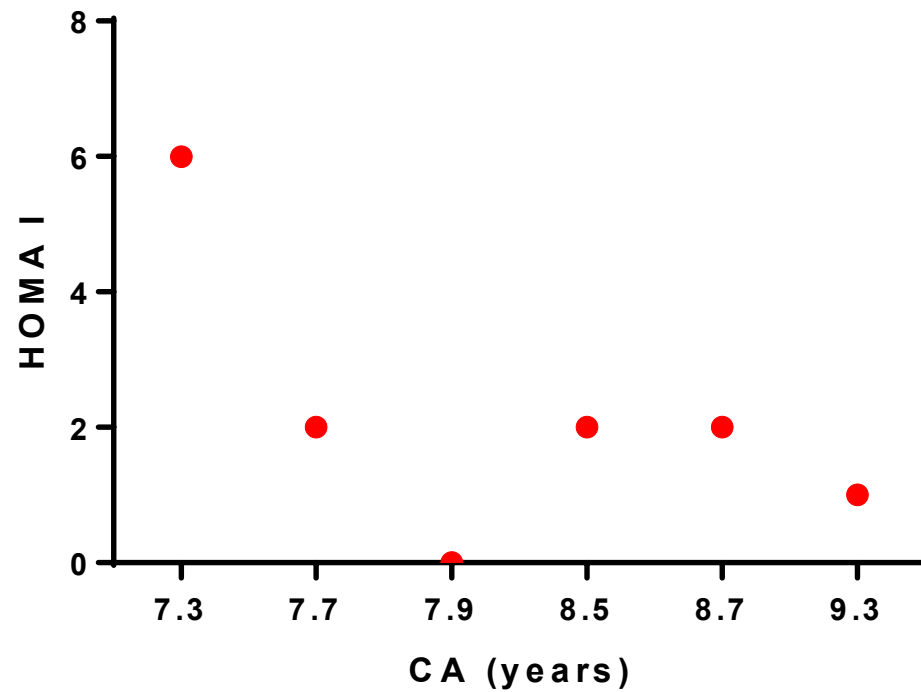
Come aggiustare la dose nel tempo ¹

- Può osservarsi un aumento delle anomalie dei TG e HbA1c, con eventuale necessità di aumentare la dose.
- Si prevede che la maggior parte dei bambini richiederà un incremento della dose per chilogrammo, specialmente al raggiungimento della pubertà.
- Gli aggiustamenti della dose nei bambini senza anomalie metaboliche devono avvenire principalmente in base alla variazione di peso.
- Gli incrementi della dose non devono essere effettuati più frequentemente di ogni 4 settimane.
- Le riduzioni della dose basate sul calo ponderale possono essere apportate ogni settimana.

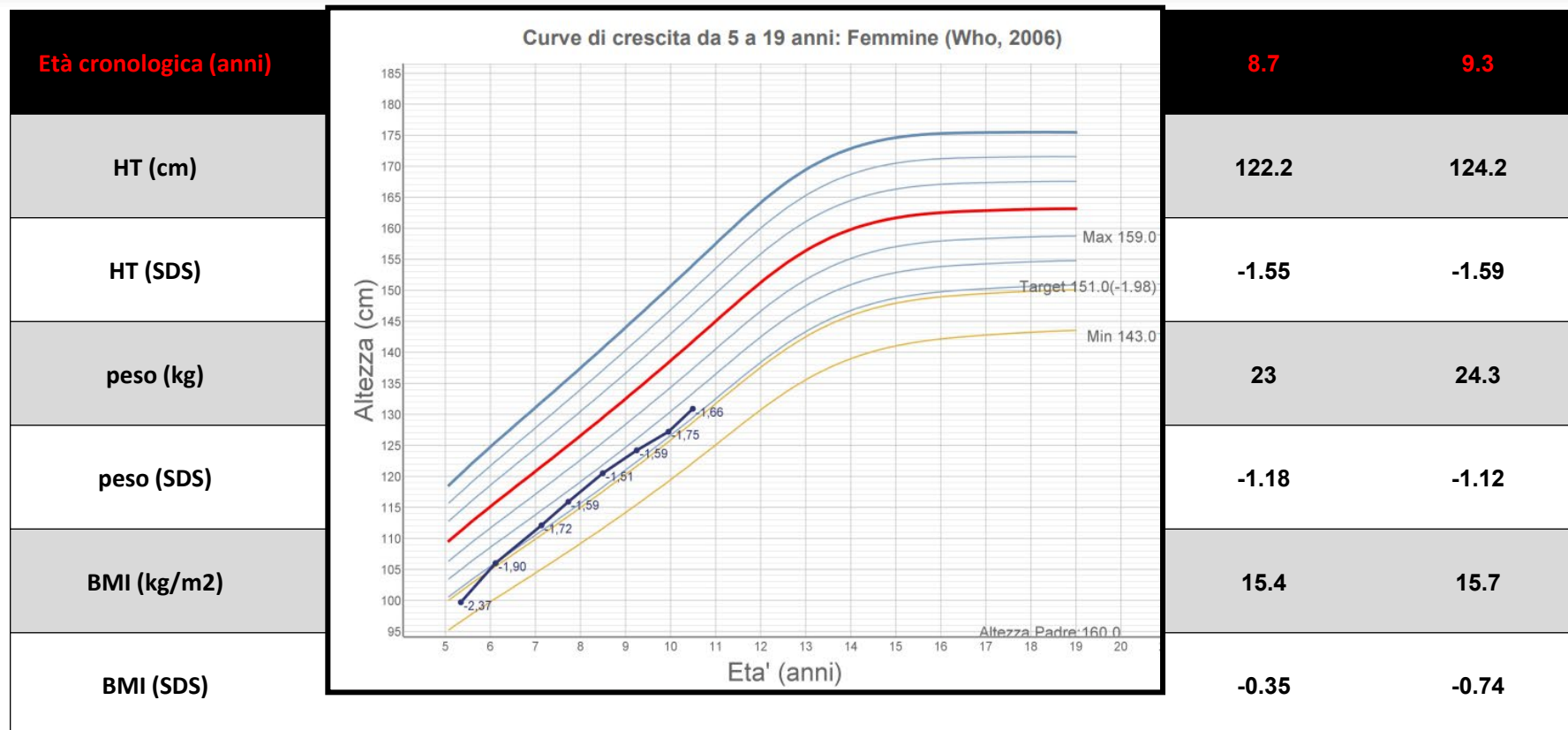


¹ Emma Deeks. Metreleptin in lipodystrophy: a profile of its use. Drugs & Therapy Perspectives (2019) 35:201–208

In terapia



In terapia



In terapia

Età cronologica (anni)	7.3	7.7	7.9	8.5	8.7	9.3
HT (cm)	113.5	115.9	116.4	120.5	122.2	124.2
HT (SDS)	-1.64	-1.59	-1.66	-1.63	-1.55	-1.59
peso (kg)	21.1	21	20.8	23	23	24.3
peso (SDS)	-0.61	-0.94	-1.13	-0.9	-1.18	-1.12
BMI (kg/m2)	16.4	15.6	15.3	15.8	15.4	15.7
BMI (SDS)	0.5	0.02	-0.17	-0.02	-0.35	-0.74

Take home messages

- Sospetto diagnostico: **esame obiettivo ed indagini di I livello**

*Take
me
home.*

Take home messages

- Sospetto diagnostico: **esame obiettivo ed indagini di I livello**
- Inquadramento clinico: **ricerca delle complicanze lipodistrofia-relate**

*Take
me
home.*

Take home messages

- Sospetto diagnostico: **esame obiettivo ed indagini di I livello**
- Inquadramento clinico: **ricerca delle complicanze lipodistrofia-relate**
- Inquadramento clinico: **ricerca delle complicanze specifiche della mutazione**

*Take
me
home.*

Take home messages

- Sospetto diagnostico: **esame obiettivo ed indagini di I livello**
- Inquadramento clinico: **ricerca delle complicanze lipodistrofia-relate**
- Inquadramento clinico: **ricerca delle complicanze specifiche della mutazione**
- Terapia: **interventi sullo stile di vita, trattamento delle complicanze, metreleptina**

*Take
me
home.*



Thank
You

