

SURVEY

Consapevolezza e ruolo del diabetologo nelle sindromi lipodistrofiche: una survey AMD

Awareness and role of the diabetologist in lipodystrophic syndromes: an AMD survey

Basilio Pintaudi¹

¹ SC Diabetologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano.

Corresponding author: basilio.pintaudi@ospedaleniguarda.it

Abstract

Lipodystrophic syndromes are rare pathologies characterized by the more or less generalized absence of subcutaneous adipose tissue resulting in low circulating levels of leptin. They are characterized by some peculiar physical aspects such as: acanthosis nigricans, muscular hypertrophy, phlebomegaly, eruptive xanthomas, progeroid appearance, cushingoid appearance, acromegaloid appearance. Some clinical conditions are also commonly associated with lipodystrophic syndromes: diabetes mellitus with high insulin requirement (≥ 200 units/day or ≥ 2 units/kg/day), severe hypertriglyceridemia (≥ 500 mg/dL), hepatic steatosis. The importance of an early diagnosis and the presence of clinical metabolic alterations make the role of the diabetologist fundamental in recognizing cases and possibly treating them appropriately. In order to evaluate the level of knowledge of the diabetologists on the topic, a national survey was structured. The survey was completed by a total of 103 AMD Members. 27.2% of respondents declared they were familiar with lipodystrophic syndromes. Respondents to the survey declared that in most cases (68.0%) they followed a number of patients between 1 and 50 with clinical characteristics referable to lipodystrophic syndromes. In the majority of cases (47.6%) recombinant leptin was recognized as the best treatment. The survey highlights very clearly how there is a real desire among clinicians to be involved in education and training initiatives relating to the topic.

KEY WORDS lipodystrophic syndromes; leptin; diabetes mellitus.

Riassunto

Le sindromi lipodistrofiche sono patologie rare caratterizzate dalla assenza più o meno generalizzata di tessuto adiposo sottocutaneo con conseguenti bassi livelli circolanti di leptina. Esse si caratterizzano per alcuni aspetti fisici peculiari quali: acantosis nigricans, ipertrofia muscolare, flebomegalia, xantomi eruttivi, aspetto progeroide, aspetto



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Pintaudi B. Consapevolezza e ruolo del diabetologo nelle sindromi lipodistrofiche: una survey AMD. JAMD 26:260-266, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.4.4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received December, 2023

Accepted December, 2023

Published January, 2024

Copyright © 2023 B. Pintaudi. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

cushingoide, aspetto acromegaloide. Alcune condizioni cliniche sono inoltre comunemente associate alle sindromi lipodistrofiche: diabete mellito con elevato fabbisogno insulinico (≥ 200 unità/die o ≥ 2 unità/kg/die), ipertrigliceridemia grave (≥ 500 mg/dL), steatosi epatica. L'importanza di una diagnosi precoce e la presenza di alterazioni cliniche di ordine metabolico rendono il ruolo del diabetologo fondamentale nel riconoscere i casi ed eventualmente trattarli in modo adeguato. Allo scopo di valutare il livello di conoscenza della classe diabetologica sul tema delle sindromi lipodistrofiche è stata strutturata una survey nazionale. La survey è stata compilata complessivamente da 103 Soci AMD. Il 27.2% dei rispondenti ha dichiarato di avere familiarità con le sindromi lipodistrofiche. I rispondenti alla survey hanno dichiarato di seguire nella maggior parte dei casi (68.0%) un numero di pazienti compreso tra 1 e 50 con caratteristiche cliniche riferibili alle sindromi lipodistrofiche. Nella maggior parte dei casi (47.6%) la leptina ricombinante veniva riconosciuta come il migliore trattamento. La survey evidenzia in maniera molto chiara come vi sia la reale voglia dei clinici di essere coinvolti in iniziative di educazione e formazione relative al tema.

PAROLE CHIAVE sindromi ipodistrofiche; leptina; diabete mellito.

Le sindromi lipodistrofiche sono patologie estremamente rare, con una prevalenza complessiva pari a 1,3 - 4,7 casi per milione di abitanti⁽¹⁻³⁾. Esse vengono classificate, in base all'eziologia, in forme congenite o acquisite e, in base alla distribuzione della carenza di tessuto adiposo, in forme generalizzate o parziali. La lipodistrofia dal punto di vista fisiopatologico è caratterizzata dalla assenza più o meno generalizzata di tessuto adiposo sottocutaneo con conseguenti bassi livelli circolanti di leptina, una adipochina che riveste un importante ruolo nella regolazione dell'omeostasi energetica, nel metabolismo lipidico e glucidico, nella funzione riproduttiva e in diverse altre funzioni fisiologiche. La perdita di tessuto adiposo si presenta come zone corporee con carenza di grasso, muscoli ben definiti ed ipertrofici ed apparente flebomegalia, alternate a zone corporee con un accumulo compensatorio elevato di grasso. Nei pazienti lipodistrofici la carenza di tessuto adiposo, in grado di immagazzinare l'energia in eccesso, determina

ipertrigliceridemia e steatosi ectopica a livello viscerale. La steatosi ectopica, l'insulino-resistenza, la lipo- e la glucotossicità interessano in maniera diversificata cuore, reni, fegato, pancreas, con una progressione temporale variabile. L'impegno sistemico può comportare insorgenza di malattia cardiovascolare e scompenso cardiaco, cirrosi e insufficienza epatica, nefropatia e insufficienza renale, pancreatite acuta⁽⁴⁻⁶⁾. Le complicanze della lipodistrofia possono avere conseguenze irreversibili fino al rischio di morte prematura, con una età media di decesso tra i 12 e i 32 anni per le diverse forme di lipodistrofia. Nei pazienti lipodistrofici, nonostante la dieta e il trattamento con farmaci diabetologici e/o ipolipemizzanti anche ad alte dosi, spesso le anomalie metaboliche non vengono controllate adeguatamente, e questo contribuisce a peggiorare le comorbidità associate, rendendo spesso necessari ulteriori trattamenti, ospedalizzazione, e comportando una notevole riduzione dell'aspettativa di vita. La metreleptina, analogo ricombinate della leptina umana, è l'unico farmaco specificamente autorizzato per il trattamento della lipodistrofia e rappresenta ad oggi la sola opzione terapeutica in grado di trattare la causa principale alla base delle complicanze metaboliche correlate, ovvero la carenza di leptina^(7,8).

Le sindromi lipodistrofiche si caratterizzano per alcuni aspetti fisici peculiari quali: acantosis nigricans, ipertrofia muscolare, flebomegalia, xantomi eruttivi, aspetto progeroide (invecchiamento precoce), aspetto cushingoide, aspetto acromegaloide^(9,10). Alcune condizioni cliniche sono inoltre comunemente associate alle sindromi lipodistrofiche: diabete mellito con elevato fabbisogno insulinico (≥ 200 unità/die o ≥ 2 unità/kg/die), ipertrigliceridemia grave (≥ 500 mg/dL), steatosi epatica (Figura 1).

L'importanza di una diagnosi precoce e la presenza di alterazioni cliniche di ordine metabolico a carico di questi pazienti rendono il ruolo del diabetologo fondamentale nel riconoscerli ed eventualmente trattarli in modo adeguato.

Allo scopo di valutare il livello di conoscenza della classe diabetologica sul tema delle sindromi lipodistrofiche è stata strutturata una survey nazionale. Attraverso una mail alert tutti i Soci AMD sono stati messi a conoscenza della survey cui hanno avuto modo di accedere tramite apposito link. La survey comprendeva 8 domande

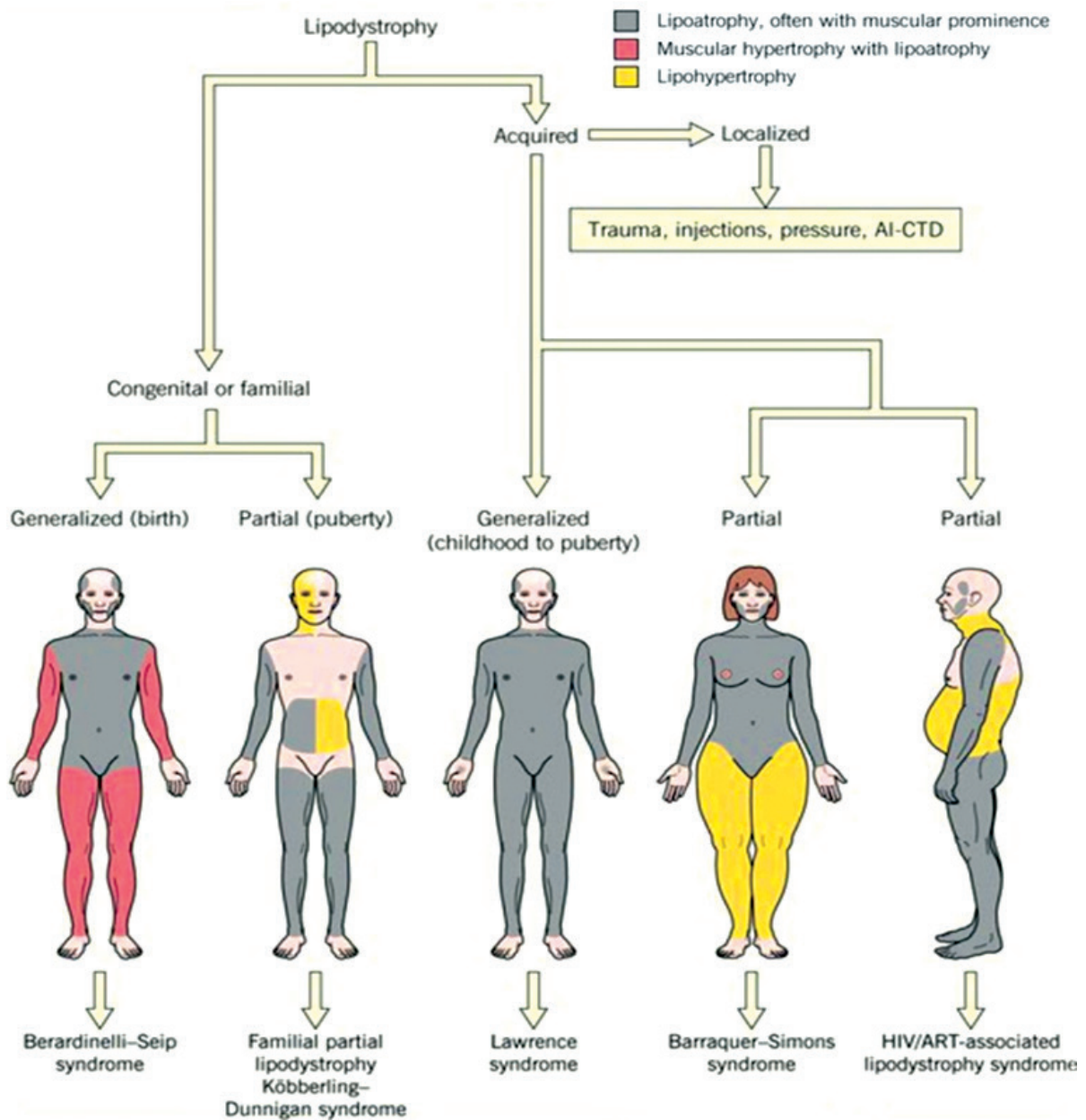


Figura 1 | Sindromi lipodistrofiche: differenti fenotipi.

relative alla tematica. A supporto delle domande vi erano in alcuni casi fotografie esemplificative di soggetti affetti da sindrome lipodistrofica. La survey è stata compilata complessivamente da 103 Soci AMD. Di seguito si riportano i risultati più rilevanti.

Domanda 1

Il 27.2% dei rispondenti ha dichiarato di avere familiarità con le sindromi lipodistrofiche. Questo risultato dimostra come vi sia ampio margine di

informazione e conseguentemente formazione sul tema. Essendo una patologia rara la maggior parte degli operatori sanitari non ha grande dimestichezza con la sua conoscenza, soprattutto per quanto concerne il sospetto clinico di diagnosi. Il 51,5% dei rispondenti dichiara di avere poca familiarità.

Domanda 2

Il secondo quesito della survey è dedicato al numero stimato di pazienti seguiti dal Centro di

diabetologia che presentano le caratteristiche cliniche comunemente associate alle sindromi lipodistrofiche (diabete mellito con elevato fabbisogno insulinico, ipertrigliceridemia grave, steatosi epatica). I rispondenti alla survey hanno dichiarato di seguire nella maggior parte dei casi (68.0%) un numero di pazienti compreso tra 1 e 50 con caratteristiche cliniche riferibili alle sindromi lipodistrofiche. In una rilevante percentuale dei casi (19.4%) la presenza di tali condizioni cliniche interessava tra 50 e 100 pazienti seguiti dal Centro (Figura 2).

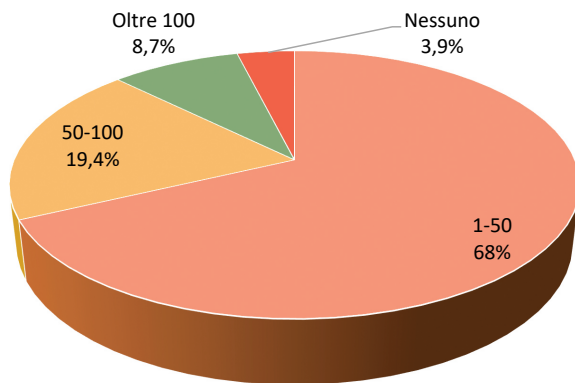


Figura 2 | Pazienti con caratteristiche cliniche associate alle sindromi lipodistrofiche.

Domanda 3

La domanda numero 3 pone direttamente un quesito determinante ai fini della quantificazione del fenomeno. Essa infatti richiede al rispondente di dichiarare per quanti dei soggetti da lui assistiti si possa ipotizzare che abbiano una sindrome lipodistrofica. Il 52.5% dei rispondenti ha dichiarato di sospettare una possibile sindrome lipodistrofica per un numero di pazienti tra 1 e 5. Il dato rilevante riguarda tuttavia la elevata percentuale di rispondenti che ha dichiarato di sospettare una sindrome lipodistrofica per oltre 10 pazienti seguiti. Essendo una patologia rara, la numerosità stimata di soggetti potenzialmente coinvolti dal fenomeno sembrerebbe in pratica clinica abbastanza importante.

Domanda 4

Il quesito ha l'obiettivo di quantificare i sospetti casi di sindrome lipodistrofica rispetto all'età di

insorgenza. Sia quando venivano ipotizzati tra 1 e 5 casi sia quando i casi ipotizzati erano tra 5 e 10 le percentuali erano gradatamente crescenti nelle varie età considerate (entro 1 anno di età, dalla pubertà in poi, tra infanzia e adolescenza, nel periodo successivo alla pubertà) (Figura 3).

Domanda 5

Il quesito esplora quali siano i caratteri fisici maggiormente prevalenti nei casi sospetti di sindrome lipodistrofica seguiti dal Centro. Aspetto cushingoide, acantosis nigricans e ipertrofia muscolare risultavano essere i tratti fisici maggiormente rappresentati e su cui i rispondenti verosimilmente sono in grado di basare i propri sospetti diagnostici (Figura 4).

Domanda 6

Ponendo invece il focus sulle caratteristiche cliniche caratterizzanti queste patologie i rispondenti dichiaravano di riscontrare in significative percentuali casi di diabete mellito con elevato fabbisogno insulinico (≥ 200 unità/die o ≥ 2 unità/kg/die), ipertrigliceridemia grave (≥ 500 mg/dL) oppure steatosi epatica (Figura 5).

Domanda 7

Il quesito numero 7 affronta il tema della possibile terapia delle sindromi lipodistrofiche. Nella maggior parte dei casi (47.6%) la leptina ricombinante veniva riconosciuta come il migliore trattamento di tali condizioni. Una percentuale significativa di rispondenti (18.4%) indicava i farmaci ipoglicemizzanti come la migliore strategia terapeutica. Anche fibrati, ipolipemizzanti e terapia dietetica venivano inoltre segnalati come eventuale arma terapeutica (Figura 6).

Domanda 8

L'ultimo quesito della survey evidenzia in maniera molto chiara come vi sia la reale voglia dei clinici di essere coinvolti in iniziative di educazione e formazione relative al tema. Tale necessità deriva verosimilmente dalla relativa consapevolezza sul tema che la stessa survey ha permesso di generare.

Si ringraziano tutti i Soci che hanno permesso la realizzazione della survey per la loro attiva partecipazione.

Si ringrazia Amryt Pharma per il prezioso supporto non condizionante all'iniziativa.

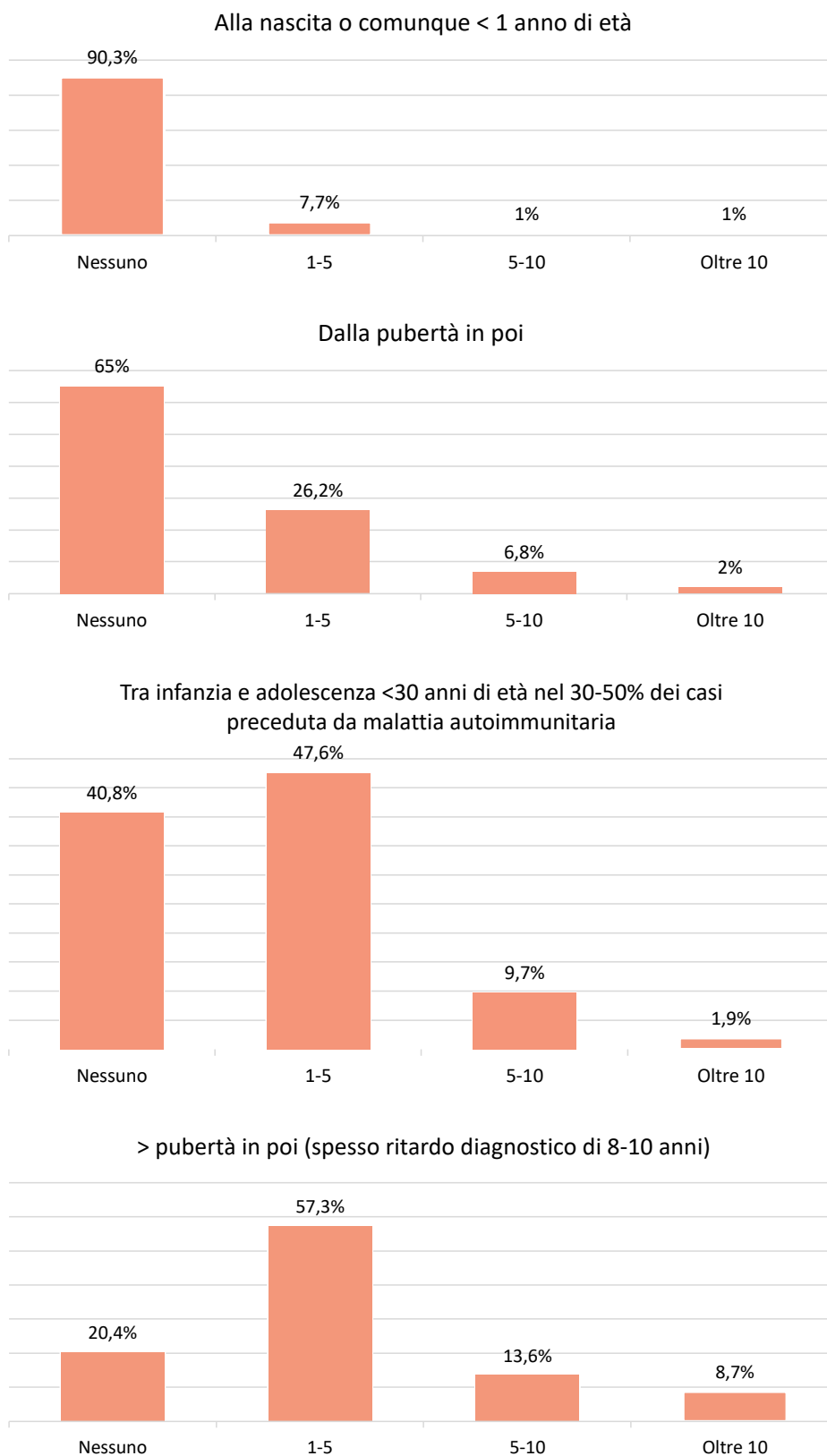


Figura 3 | Sindrome lipodistrofica ed età di insorgenza.

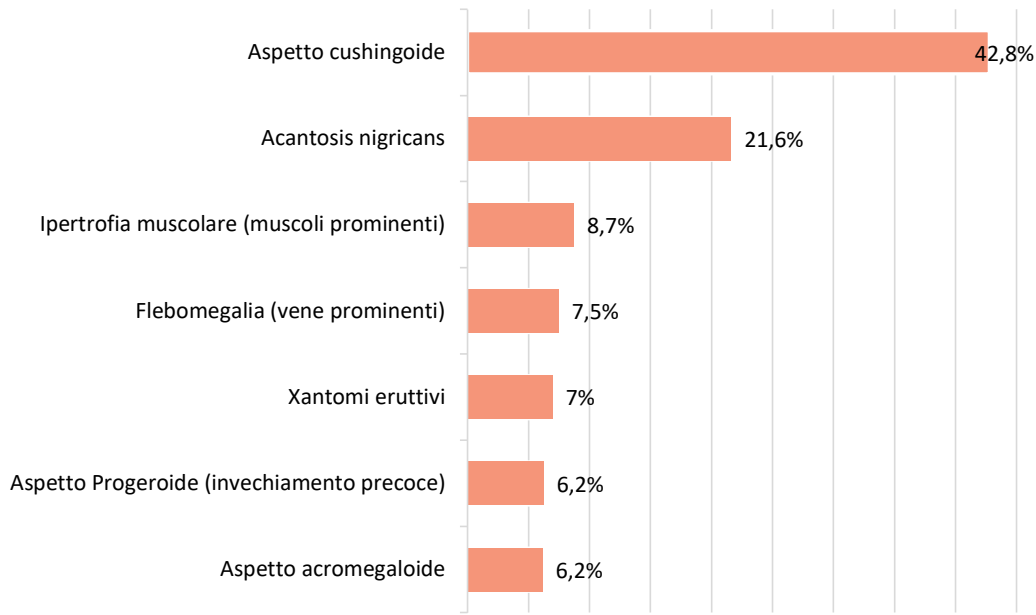


Figura 4 | Caratteri fisici delle sindromi lipodistrofiche.

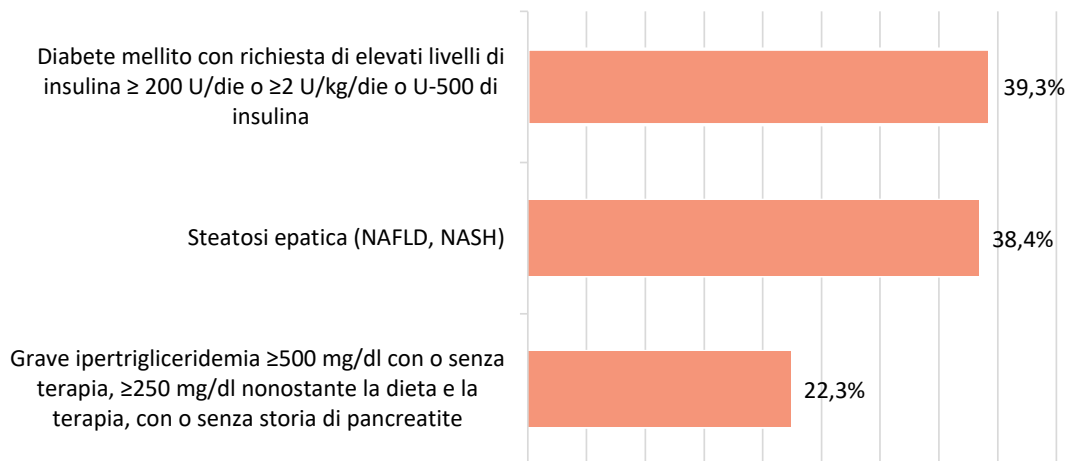


Figura 5 | Caratteristiche cliniche delle sindromi.

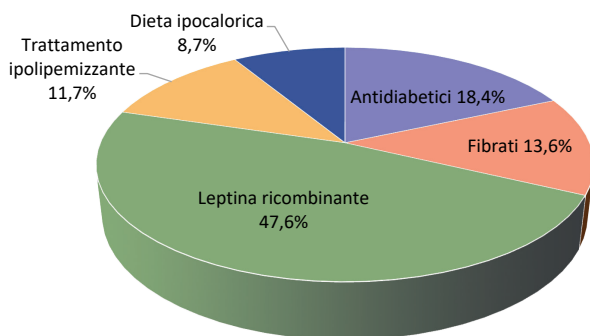


Figura 6 | Possibili terapie delle sindromi lipodistrofiche.

Bibliografia

- Handelsman Y, Oral EA, Iomgard ZT, Brown RJ, Chan JL, Einhorn D, Garber AJ, Garg A, Garvey WT, Grunberger G, Henry RR, Lavin N, Tapiador CD, Weyer C; American Association of Clinical Endocrinologists. The clinical approach to the detection of lipodystrophy - an AACE consensus statement. *Endocr Pract* 19:107-16, 2013.
- Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, Mungai L, Oral EA, Patni N, Rother KI, von Schnurbein J, Sorkina E, Stanley T, Vigouroux C, Wabitsch M, Williams R, Yorifuji T. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101:4500-4511, 2016.

3. Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araújo-Vilar D, Dhankhar P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes* 10:375-383, 2017.
4. Oral EA. Lipoatrophic diabetes and other related syndromes. *Rev Endocr Metab Disord* 4:61-77, 2003.
5. Vantyghem MC, Balavoine AS, Douillard C, Defrance F, Dieudonne L, Mouton F, Lemaire C, Bertrand-Escoufflaire N, Bourdelle-Hego MF, Devemy F, Evrard A, Gheerbrand D, Girardot C, Gumuche S, Hober C, Topolinski H, Lamblin B, Mycinski B, Ryndak A, Karrouz W, Duvivier E, Merlen E, Cortet C, Weill J, Lacroix D, Wémeau JL. How to diagnose a lipodystrophy syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)* 73:170-89, 2012.
6. Foss-Freitas MC, Akinci B, Luo Y, Stratton A, Oral EA. Diagnostic strategies and clinical management of lipodystrophy. *Expert Rev Endocrinol Metab* 15:95-114, 2020.
7. Fourman LT, Grinspoon SK. Approach to the Patient With Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 107:1714-1726, 2022.
8. Gonzaga-Jauregui C, Ge W, Staples J, Van Hout C, Yadav A, Colonie R, Leader JB, Kirchner HL, Murray MF, Reid JG, Carey DJ, Overton JD, Shuldiner AR, Gottesman O, Gao S, Gromada J, Baras A, Altarejos J; Geisinger-Regeneron DiscovEHR collaboration. Clinical and Molecular Prevalence of Lipodystrophy in an Unascertained Large Clinical Care Cohort. *Diabetes* 69:249-258, 2020.
9. Mainieri F, Chiarelli F. Lipodystrophies in Children. *Horm Res Paediatr* 95:305-320, 2022.
10. Zammouri J, Vatiez C, Capel E, Auclair M, Storey-London C, Bismuth E, Mosbah H, Donadille B, Janmaat S, Fève B, Jéru I, Vigouroux C. Molecular and Cellular Bases of Lipodystrophy Syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12:803189, 2022.