

# il Diabete

Vol. 35, N. 1, maggio 2023



## – RASSEGNE

Possiamo ottenere un cambiamento dello stile di vita significativo e stabile nel tempo?

Il cambiamento che possiamo ottenere produce effetti clinicamente rilevanti?

L'esercizio fisico nel diabete di tipo 2: come possiamo migliorare l'aderenza?

## – EDITORIALI

Le raccomandazioni nutrizionali alla luce delle nuove linee guida italiane (e degli aggiornamenti) per il trattamento del diabete di tipo 2

## – AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Effetti di due diete isocaloriche in pazienti con diabete di tipo 2

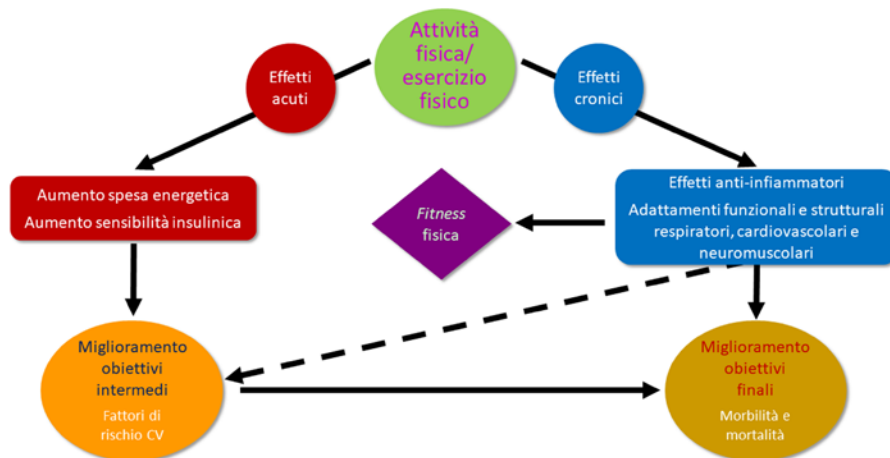
## – JOURNAL CLUB

## – MEDICINA TRASLAZIONALE

Lo screening nella retinopatia diabetica

## – AGGIORNAMENTO CLINICO

Sindrome progeroide atipica con lipodistrofia parziale familiare, dovuta alla mutazione missenso c.1045 C > T (p.Arg349Trp) in eterozigosi del gene LMNA, e diabete mellito di tipo 2



# il Diabete

## *Direttore Scientifico*

Sebastiano Squatrito (Catania)

## *Co-direttori*

Massimiliano Cavallo (Terni, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Simona Frontoni (Roma)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

## *Comitato di Redazione*

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

## *Responsabili di Redazione*

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Organo ufficiale della  
Società Italiana di Diabetologia

## **CONSIGLIO DIRETTIVO SID**

### *Presidente*

Angelo Avogaro (Padova)

### *Presidente Eletto*

Raffaella Buzzetti (Roma)

### *Tesoriere*

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

### *Segretario*

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

### *Consiglieri*

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

## **UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024**

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

## Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

**L'ESERCIZIO FISICO NEL DIABETE DI TIPO 2: IL GIOCO VALE LA CANDELA?**

- 1 **Possiamo ottenere un cambiamento dello stile di vita significativo e stabile nel tempo?**

*Paolo Moghetti*

- 11 **Il cambiamento che possiamo ottenere produce effetti clinicamente rilevanti?**

*Giuseppe Pugliese*

- 25 **L'esercizio fisico nel diabete di tipo 2: come possiamo migliorare l'aderenza?**

*Alessandra Corrado, Giovanni Annuzzi*

– **EDITORIALI** A CURA DI SIMONA FRONTONI

- 38 **Le raccomandazioni nutrizionali alla luce delle nuove linee guida italiane (e degli aggiornamenti) per il trattamento del diabete di tipo 2**

*Matteo Monami*

- 42 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

**Effetti di due diete isocaloriche in pazienti con diabete di tipo 2**

- 44 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

- 47 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E MASSIMILIANO CAVALLO

**Lo screening nella retinopatia diabetica**

*Emanuele Fusi, Maria Vittoria Cicinelli, Rosangela Lattanzio, Francesco Bandello*

– **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI GIUSEPPE DEFEUDIS

- 55 **Sindrome progeroide atipica con lipodistrofia parziale familiare, dovuta alla mutazione missenso c.1045 C > T (p.Arg349Trp) in eterozigosi del gene LMNA, e diabete mellito di tipo 2**

*Benedetta Russo, Ilaria Malandrucchio, Marika Menduni, Andrea Mari, Caterina Pelosini, Francesco Brancati, Maria Rosaria D'Apice, Fabiana Picconi, Simona Frontoni*

## GOLDEN CIRCLE



# il Diabete

---

Vol. 35, N. 1, maggio 2023

**Direzione Scientifica**

Sebastiano Squatrito, Catania

**Direttore Responsabile**

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-309-3

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2301

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

**Fondazione Bologna University Press**

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: [info@buponline.com](mailto:info@buponline.com)

[www.buponline.com](http://www.buponline.com)

*Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali*

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

**Avvertenza ai lettori**

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

a cura di Giuseppe Defeudis

Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma

**Sindrome progeroide  
atipica con lipodistrofia  
parziale familiare, dovuta  
alla mutazione missenso  
c.1045 C > T (p.Arg349Trp) in  
eterozigosi del gene LMNA, e  
diabete mellito di tipo 2**  
♦ *Atypical progeroid syndrome with  
familial partial lipodystrophy due to  
a missense c.1045 C > T (p.Arg349Trp)  
in heterozygous LMNA mutation and  
type 2 diabetes mellitus*

Benedetta Russo<sup>1,2</sup>, Ilaria Malandrucchio<sup>3</sup>,  
Marika Menduni<sup>1,2</sup>, Andrea Mari<sup>4</sup>,  
Caterina Pelosini<sup>5</sup>, Francesco Brancati<sup>6,7</sup>,  
Maria Rosaria D'Apice<sup>8</sup>, Fabiana Picconi<sup>1</sup>,  
Simona Frontoni<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unità di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina-Gemelli Isola, Roma; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma; <sup>3</sup>UOSD Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale F. Spaziani, ASL Frosinone; <sup>4</sup>Istituto di Neuroscienze, CNR, Padova; <sup>5</sup>Laboratorio di Chimica e Endocrinologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa; <sup>6</sup>Dipartimento di Medicina clinica, sanità pubblica, scienze della vita e dell'ambiente, Università degli Studi dell'Aquila, L'Aquila; <sup>7</sup>IRCCS San Raffaele, Roma; <sup>8</sup>Laboratorio di Genetica Medica, Policlinico Tor Vergata, Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia23019>

**ABSTRACT**

Familial partial lipodystrophy (FPLD) associated with LMNA gene mutations is a rare form of lipodystrophy disorder characterized by partial absence of subcutaneous adipose tissue and predisposition to develop metabolic complications related to insulin-resistance including type 2 diabetes mellitus (T2D). Recently, this peculiar phenotype has been associated to atypical progeroid syndrome (APS). We present a case of 31-year-old woman with progeria features, partial lipodystrophy, type 2 diabetes mellitus (T2D), hypertriglyceridemia and hepatic steatosis. The baseline insulin sensitivity and secretion assessment showed strong insulin-resistance with hyperglycemia and elevated insulin secretion. Genetic analysis revealed a missense heterozygous LMNA mutation c.1045 C > T (p. Arg349Trp) that established APS diagnosis with FPLD, so far studied and described in only 10 patients worldwide. The patient was initially treated with metformin, fenofibrate, omega-3 and low carb and low fat diet with optimal results on metabolic control related to glycemic and lipid profile; later, liraglutide

(Glucagon-Like Peptide-1 analog, GLP-1) therapy was added. During the 6 month follow-up the anthropometric parameters improved, in particular a significant improvement in body composition with redistribution of fat mass and a reduction of visceral fat and liver volume were observed. The improvements obtained were consolidated and maintained in the following years. However, with disease progression, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and peripheral neuropathy developed.

This case highlights the clinical and metabolic characteristics of this rare form of lipodystrophy and proposes an innovative therapeutic approach to manage the disease.

**KEYWORDS**

Familial Partial Lipodystrophy, Atypical Progeroid Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus, Hypertriglyceridemia, Liraglutide, Focal Segmental Glomerulosclerosis.

## INTRODUZIONE

Le lipodistrofie sono un gruppo eterogeneo di disordini caratterizzati da perdita generalizzata o parziale del tessuto adiposo sottocutaneo e predisposizione a sviluppare complicanze metaboliche legate all'insulino-resistenza come il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) (1-2).

La lipodistrofia parziale familiare (FPLD) è una forma rara di lipodistrofia caratterizzata dalla perdita selettiva del tessuto adiposo sottocutaneo localizzato tipicamente a livello degli arti superiori e inferiori, facendo apparire prominente la muscolatura, e perdita variabile a livello dell'addome anteriore e del torace. Tuttavia, il grasso sottocutaneo può accumularsi in altre regioni del corpo, come il viso, il collo e l'addome, in particolare nelle donne (1-3).

La maggior parte delle FPLD è associata a mutazioni del gene *LMNA* che si trova sul cromosoma 1q21-22. Il gene *LMNA* codifica per le lamine di tipo A e C, isoforme proteiche che contribuiscono al mantenimento della struttura e della funzione nucleare. La maggior parte delle mutazioni del gene *LMNA* sono presenti in eterozigosi e inducono ad una differenziazione difettosa degli adipociti con conseguente morte prematura (4). La forma più frequente di laminopatie associata a lipodistrofia parziale è la FPLD di tipo 2 o Dunnigan (FPLD2). Tuttavia, di recente sono state descritte mutazioni del gene *LMNA* associate a FPLD non Dunnigan che possono causare malattie cardiache o invecchiamento precoce e accelerato come la sindrome di progeria atipica (APS) (5-6). L'APS è un gruppo eterogeneo di malattie rare caratterizzate da perdita di grasso variabile (parziale o generalizzata), invecchiamento precoce e accelerato, alterazioni metaboliche e comorbidità che interessano ossa, muscoli scheletrici, nervi periferici e cuore (7).

Tra i pazienti con APS, quelli che presentano la mutazione missenso c.1045 C > T, p. (Arg349Trp) in eterozigosi del gene *LMNA* presentano un fenotipo molto particolare e ricorrente con caratteristiche cliniche di lipodistrofia parziale. I pazienti con questa mutazione hanno caratteristiche progeroidi che includono ingrigimento precoce dei capelli, naso a becco, ipoplasia mandibolare, voce acuta, bassa statura, labbra sottili, atrofia cutanea e alopecia. Inoltre, potrebbero avere micrognazia, acanthosis nigricans, scoliosi, miopatia e ipoacusia neurosensoriale. È stato riportato che alterazioni metaboliche tra cui DMT2,

ipertrigliceridemia e steatosi epatica sono altamente prevalenti in questi pazienti (6-7). Inoltre, questa malattia è ricorrentemente associata a cardiomiopatia e in rari casi a glomerulosclerosi focale segmentale (FSGS) (8).

In questo articolo, presentiamo un caso clinico di una paziente con APS e lipodistrofia parziale associata a mutazione missenso c.1045 C > T (p.R349W) in eterozigosi del gene *LMNA* e proponiamo un approccio terapeutico innovativo per la gestione di questa rara malattia. Finora, questa mutazione è stata studiata e descritta in soli 10 pazienti in tutto il mondo.

## CASO CLINICO

Nel marzo 2018, una donna di 31 anni giunge presso il day hospital (DH) di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo dell'Ospedale S. Giovanni Calibita Fatebenefratelli di Roma, inviata dal medico di medicina generale per sospetto morbo di Cushing. La paziente riferiva di essere affetta da ipertrigliceridemia, sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e progressiva perdita dell'udito bilaterale precedentemente indagata senza individuare la causa. La paziente era in terapia con l'estroprogestinico a impianto sottocutaneo, tuttavia risultava in amenorrea primaria. Riferiva, inoltre, familiarità per patologie della tiroide (sorella con tiroidite di Hashimoto) e per DMT2 (nonni materni).

**Decorso clinico.** Al primo accesso di DH la paziente pesava 56 kg, era alta 155 cm e presentava un indice di massa corporea (BMI) pari a 24.1 kg/m<sup>2</sup>, una circonferenza vita (CV) di 80.5 cm e una pressione arteriosa di 110/60 mmHg. All'esame obiettivo (Fig. 1), si osservava la mancanza di tessuto adiposo sottocutaneo al livello degli arti inferiori e della regione glutea dove la muscolatura appariva prominente; mentre l'accumulo di grasso veniva osservato al livello dell'addome.

La paziente presentava una faccia a forma triangolare simile a un uccello con un piccolo mento e un naso a becco, labbra sottili, micrognazia, capelli grigi, lieve acanthosis nigricans nella regione ascellare e inguinale e seno di dimensioni ridotte per assenza di tessuto adiposo. La paziente è stata sottoposta a curva da carico orale di glucosio 75 gr (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT) che ha rivelato la presenza di DMT2 con una marcata iperinsulinemia (Tab. 1A). La risposta all'OGTT è stata studiata attraverso modelli matematici al fine di valutare la secrezione e sensibilità insulinica (9-10). A differenza della risposta di un paziente diabetico, la secrezione insulinica della paziente risultava marcatamente aumentata rispetto a una popolazione di



**Figura 1** ♦ Paziente con sindrome progeroide atipica e lipodistrofia parziale familiare

soggetti non diabetici di riferimento (n). In particolare, la secrezione insulinica a digiuno (fasting insulin secretion), la secrezione insulinica totale dopo le prime 2 ore dell'OGTT (total insulin secretion over 2 h) e la secrezione precoce di insulina (rappresentata dal parametro indicato come rate sensitivity), erano 3-4 volte superiori rispetto ai valori di riferimento (Tab. 1B). La glucose sensitivity, cioè la pendenza del rapporto tra la secrezione insulinica e la concentrazione di glucosio, che appare marcatamente ridotta nei pazienti diabetici (12), risultava nella norma. Al contrario, la sensibilità insulinica, calcolata come indice 2h-OGIS (11), era fortemente ridotta, anche al di sotto dei valori osservati nei pazienti obesi (13-14) (Tab. 1B). Sono state inoltre seguite indagini di laboratorio:

- gli esami ematochimici riportavano valori elevati di trigliceridi (682 mg/dl, v.n. <150 mg/dl), aumentati livelli di transaminasi alanina amino transferasi (ALT o GPT) (78 U/L, v.n. <35 U/L), transaminasi aspartato amino transferasi (AST o GOT) (61 U/L, v.n. <35 U/L), gamma glutamil transferasi (gGT) (55 U/L, v.n. <38 U/L), creatina chinasi (CK) (183 U/L, v.n. <145 U/L) e aldolasi (9.5 U/L, v.n. <7.6 U/L), ridotti livelli di adiponectina (0.99 mg/ml, v.n. 4-19.4 mg/ml) e normali livelli di leptina. I livelli elevati di CK e aldolasi e la debolezza muscolare riferiti dalla paziente suggerivano una condizione di miopatia. L'emoglobina glicata A1c (HbA1c) rilevata evidenziava un buon controllo glicemico (6.7%). Gli esami ormonali relativi alla funzionalità della tiroide, dell'ipofisi, del surrene e dell'apparato riproduttivo non hanno riportato alterazioni.
- La raccolta delle urine ha mostrato proteinuria (92.90 mg/dl, v.n. <15 mg/dl) e microalbuminuria (59 mg/g, v.n. <30 mg/g) con una normale velocità di filtrazione glomerulare (eGFR). La paziente

presentava un'infezione delle vie urinarie, pertanto abbiamo deciso con il nefrologo di non iniziare la terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e di rivalutare le condizioni della paziente dopo la risoluzione dell'infezione urinaria.

Durante i successivi accessi di DH sono stati eseguiti gli esami strumentali:

- l'ecografia addominale superiore ha riportato una condizione di steatosi epatica con epatomegalia, in linea con i livelli elevati di transaminasi; è stata inoltre evidenziata una singola formazione cistica di 5 cm di origine ovarica presente esternamente all'ovaio sinistro.
- La densitometria ossea a raggi X (DEXA) riportava una massa grassa totale pari al 28.4% del peso corporeo con una predominanza a livello del tronco, e una ridotta densità minerale ossea (Bone Mineral Density, BMD) al collo del femore (T-score -2.2, punteggio Z-score -2.1).
- I test neurologici non hanno mostrato segni e sintomi di neuropatia diabetica autonoma o periferica.
- Dall'elettrocardiogramma e dall'Holter cardiaco delle 24 ore non sono state riscontrate anomalie.
- Il fondo dell'occhio non ha riportato alterazioni.

Gli esiti clinici e di laboratorio descritti suggerivano una FPLD con caratteristiche progeroidi (6-7). Pertanto è stata effettuata l'analisi genetica mediante sequenziamento Sanger che ha evidenziato la presenza di una mutazione missenso c.1045 C > T, p. (Arg349Trp) in eterozigosi del gene LMNA che ci ha permesso di stabilire la diagnosi di APS con caratteristiche cliniche di lipodistrofia parziale. Inoltre, l'analisi genetica è stata eseguita anche per i genitori della paziente con esito negativo.



**Tabella 1** ♦ **Curva da carico orale di glucosio 75 gr**

**A. Livelli plasmatici di glucosio, insulina e c-peptide ai tempi 0, 30, 60, 120, 180 e 240 min**

TEMPO (MIN)	0	30	60	120	180	240
Glucosio (mg/dl)	108	201	175	263	324	293
Insulina (mUI/mL)	76.3	207.2	259	576	565	754
C-Peptide (ng/ml)	9.7	16	16	27	27	29

**B. Valutazione della secrezione e sensibilità insulinica**

PARAMETRO	VALORE PAZIENTE	RIFERIMENTO <sup>1</sup>
Fasting insulin secretion (pmol min <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> )	476	106 (40)
Total insulin secretion over 2 h (nmol m <sup>-2</sup> )	144	52 (18)
Rate sensitivity (pmol m <sup>-2</sup> mmol <sup>-1</sup> L)	3508	921 (699)
Glucose sensitivity (pmol min <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> mmol <sup>-1</sup> L)	81	113 (55)
OGIS (mL min <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> )	171	381 (59)

<sup>1</sup> Valori medi (DS) in una coorte non diabetica di oltre 2100 soggetti (da Koivula 2019).

**Tabella 2** ♦ **Controllo glicemico, parametri antropometrici, composizione corporea e distribuzione della massa grassa alla diagnosi e dopo 6 mesi di terapia con liraglutide**

TEMPO	BASALE	6 MESI
Emoglobina glicata A1c (HbA1c %)	6.7	5.2
Peso (kg)	56	52
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.3	21.6
Circonferenza vita (cm)	80.5	73.5
Massa grassa totale (kg)	15.7	12.1
Grasso tronco (kg)	8.0	5.7
Grasso tronco/grasso arti inferiori	1.3	1.0
% grasso tronco/% grasso gambe	3	2.5

La paziente è stata inizialmente trattata con metformina (850 mg 3 volte al giorno), fenofibrato (145 mg al giorno), omega-3 (1000 mg 3 volte al giorno) e dieta a basso contenuto di carboidrati e di grassi, con ottimi risultati sul compenso metabolico in termini di controllo glicemico (HbA1c da 6.7% a 5.6%) e profilo lipidico (trigliceridi da 682 mg/dl a 135 mg/dl) dopo 3 mesi dalla diagnosi. Inoltre i livelli di transaminasi, aldolasi e CK erano rientrati a target e la condizione di proteinuria e microalbuminuria risultava leggermente migliorata.

Successivamente, al fine di esplorare la possibilità di poter trarre beneficio dagli effetti extraglicemici dell'analogo del Glucagon-Like

Peptide-1 (GLP-1) è stata aggiunta la terapia con liraglutide (1.8 mg al giorno somministrati per via sottocutanea).

Dopo 6 mesi di terapia con liraglutide, la paziente presentava un compenso glicemico ottimale e i parametri antropometrici risultavano migliorati, in particolare è stato osservato un miglioramento significativo della composizione corporea con una ridistribuzione della massa grassa e una riduzione del grasso viscerale (Tab. 2). Inoltre è stata osservata una sensibile riduzione del volume epatico.

Le condizioni della paziente sono rimaste stabili per un anno. Dopo la risoluzione dell'infezione delle vie urinarie, si osservavano ancora

proteinuria e microalbuminuria, pertanto è stata aggiunta la terapia con ACE-inibitore. Nei due anni di follow-up successivi la paziente ha continuato a mostrare un controllo glicemico ottimale, tuttavia sono stati riscontrati valori di trigliceridi aumentati (263 mg/dl e 385 mg/dl), e a seguito dell'insorgenza di una marcata macroalbuminuria (rapporto microalbuminuria/creatininuria 2480 mg/g) e proteinuria (228.20 mg/dl) è stata eseguita una biopsia renale che ha evidenziato una condizione di FSGS, tuttavia il eGFR risultava nella norma. Inoltre, il fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF-23), marker della funzionalità renale, è risultato normale rispetto ai valori di riferimento (45.7 ng/L, v.n 23.2-95.4 ng/L). I test neurologici ripetuti hanno mostrato segni e sintomi correlati alla polineuropatia periferica sensitivo motoria: il valore della sensibilità vibratoria sul dorso dell'alluce destro era 20.5 (v.n <11.6), il valore della sensibilità vibratoria sul dorso dell'alluce sinistro era 22 (v.n <10.4); i riflessi achillei risultavano assenti; il DNI (Diabetic Neuropahty Index) era 5 (v.n <2); l'MNSI (Michigan Neuropathy Screening) era 7 (v.n <1); il DN4 (Douleur neuropathique) era 5 (v.n <3).

Durante tutto il follow-up la paziente è stata regolarmente sottoposta a controlli cardiologici.

## DISCUSSIONE

Sono state descritte le caratteristiche cliniche e il follow-up a breve e lungo termine di una paziente con APS e lipodistrofia parziale associata a mutazione missenso c.1045 C > T (p.R349W) in eterozigosi del gene LMNA, ed è stato illustrato un approccio terapeutico ottimale per la gestione della malattia.

La paziente mostrava caratteristiche progeroidi come l'ingrigimento precoce dei capelli, l'ipoplasia mandibolare e il naso a becco. Ulteriori caratteristiche includevano acanthosis nigricans, micrognazia, miopia, anomalie scheletriche e ipoacusia neurosensoriale le quali rappresentano le principali caratteristiche patologiche associate all'APS (6). Al contrario, la paziente non mostrava alcuna alterazione cardiovascolare frequentemente riportata in associazione a questa mutazione (7). La presenza di lipodistrofia parziale era caratterizzata dall'assenza di tessuto adiposo sottocutaneo, principalmente al livello degli arti inferiori, dall'accumulo di grasso al livello dell'addome e da ridotti livelli di adiponectina. In linea con queste caratteristiche, la paziente presentava alterazioni metaboliche che includevano il DMT2, l'ipertrigliceridemia e la steatosi epatica, presenti nel 75% dei pazienti con lipodistrofia parziale e

progeria (7). A differenza della classica fisiopatogenesi del DMT2 che prevede la coesistenza dell'insulino-resistenza e del deficit di secrezione insulinica all'esordio del DMT2, nel modello descritto si osservava una forte insulino-resistenza che ha determinato l'insorgenza del DMT2 nonostante sia rimasta preservata la funzione  $\beta$ -cellulare (15).

La lipodistrofia è una malattia che risulta ad oggi ancora difficile da gestire. La terapia con i fibrati, in particolare il fenofibrato permette di trattare la condizione di ipertrigliceridemia (16). Per quanto riguarda il DMT2, non esistono linee guida specifiche per i pazienti con lipodistrofia; tuttavia i dati presenti in letteratura riportano risultati moderati associati al trattamento con metformina in pazienti con lipodistrofia (17). È stato dimostrato che gli analoghi del GLP-1 aumentano la sensibilità insulinica al livello del muscolo, fegato e tessuto adiposo (18). Secondo alcuni studi, questi farmaci sembrerebbero influenzare in modo significativo la distribuzione del grasso; è stato dimostrato che un ciclo di trattamento con gli analoghi del GLP-1, anche se breve, si traduce in una significativa riduzione dei depositi di grasso viscerale nei pazienti con DMT2 (19). Nel caso descritto, la paziente è stata trattata con fenofibrato, metformina e liraglutide, e dopo un breve ciclo di trattamento sono stati osservati miglioramenti dei parametri metabolici e antropometrici, della composizione corporea con una redistribuzione della massa grassa e una riduzione del grasso viscerale e del volume epatico. I miglioramenti ottenuti sono stati consolidati e mantenuti negli anni successivi; tuttavia, la progressione della malattia ha portato, successivamente, al peggioramento del profilo lipidico e allo sviluppo della glomerulosclerosi focale segmentale (FSGS) e della neuropatia periferica.

Sebbene più organi siano interessati dalle mutazioni del gene LMNA, l'associazione con la malattia renale è molto rara nei pazienti con lipodistrofia parziale (8). Tuttavia è stato riportato che la mutazione del gene LMNA possa portare ad un'aumentata produzione del fattore di crescita *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF $\beta$ 1) da parte dei podociti, promuovendo la glomerulosclerosi nei pazienti con lipodistrofia parziale (20). Nonostante il danno renale, la paziente aveva una normale filtrazione glomerulare e i livelli di FGF-23 risultavano nella norma.

Le condizioni dei nervi periferici osservate nei due anni di follow-up successivi non risulterebbero originare da

una neuropatia diabetica in quanto la paziente durante i tre anni ha sempre mantenuto un controllo glicemico ottimale. In letteratura, le alterazioni dei nervi periferici in pazienti con lipodistrofia vengono descritte come possibili comorbidità associate alla mutazione del gene *LMNA* (6). Inoltre, è stato riportato che livelli elevati di trigliceridi sono correlati alla progressione della neuropatia nei pazienti diabetici (21), pertanto il peggioramento del profilo lipidico può aver contribuito allo sviluppo della neuropatia periferica.

## CONCLUSIONE

Al meglio delle nostre conoscenze, questa è la prima volta che viene descritto un modello di diabete *in vivo* caratterizzato solo da insulino-resistenza senza deficit di secrezione insulinica. Tale osservazione, effettuata su un modello così peculiare, apre interessanti riflessioni sul rapporto tra sensibilità e secrezione insulinica nell'insorgenza della patologia diabetica.

Il trattamento con liraglutide in associazione con metformina e fenofibrato ha mostrato un miglioramento significativo nella gestione della malattia del caso clinico descritto. Al meglio delle nostre conoscenze, i dati esistenti in letteratura riportano due casi di pazienti con lipodistrofia parziale che sono stati trattati con terapia con liraglutide al fine di ottenere un buon controllo glicemico (22). Nel nostro caso, l'uso di liraglutide non solo ha consentito un ulteriore miglioramento del controllo glicemico ma ha anche favorito la riduzione del grasso viscerale e del volume epatico. Proponiamo quindi il trattamento con liraglutide, in associazione con metformina e fenofibrato, come approccio terapeutico innovativo per gestire in maniera ottimale i pazienti con questa rara forma di lipodistrofia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 108: 143-152, 2000.
2. Hussain I. Lipodystrophy Syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 45: 783-797, 2016.
3. Peters JM, Barnes R, Bennett L, Bowcock AM, Garg A. Localization of the gene for familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) to chromosome 1q2122. *Nat Genet* 18: 292-295, 1998.
4. Hegele RA, Cao H, Anderson CM, Hramiak IM. Heterogeneity of nuclear lamin A mutations in Dunnigan-type

familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3431-3435, 2000.

5. Eldin AJ, Akinci B, da Rocha AM, Meral R, Simsir IY, Adiyaman SC et al. Cardiac phenotype in familial partial lipodystrophy. *Clin Endocrinol* 94: 1043-1053, 2021.
6. Magno S, Ceccarini G, Pelosini C, Ferrari F, Prodham F, Gilio D, et al. Atypical Progeroid Syndrome and Partial Lipodystrophy Due to *LMNA* Gene p.R349W Mutation. *J Endocr Soc* 4: bvaa108, 2020.
7. Hussain I, Jin RR, Baum HBA, Greenfield JR, Devery S, Xing C, et al. Multisystem Progeroid Syndrome With Lipodystrophy, Cardiomyopathy, and Nephropathy Due to an *LMNA* p.R349W Variant *J Endocr Soc* 4: 10, 2020.
8. Thong KM, Xu Y, Cook J, Takou A, Wagner B, Kavar B, Ong AC. Cosegregation of focal segmental glomerulosclerosis in a family with familial partial lipodystrophy due to a mutation in *LMNA*. *Nephron Clin Pract* 124: 31-37, 2013.
9. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diab Care* 24: 539-548, 2021.
10. Mari A, Tura A, Gastaldelli A, Ferrannini E. Assessing insulin secretion by modeling in multiple-meal tests: role of potentiation. *Diabetes* 5: S221-S226, 2002.
11. Koivula RW, Forgie IM, Kurbasic A, Vinuela A, Heggie A. Discovery of biomarkers for glycaemic deterioration before and after the onset of type 2 diabetes: descriptive characteristics of the epidemiological studies within the IMI DIRECT Consortium. *Diabetologia* 62: 1601-1615, 2019.
12. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. beta-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 493-500, 2005.
13. Mari A, Manco M, Guidone C, Nanni G, Castagneto M, Mingrone G, Ferrannini E. Restoration of normal glucose tolerance in severely obese patients after bilio-pancreatic diversion: role of insulin sensitivity and beta cell function. *Diabetologia* 49: 2136-2143, 2006.
14. Nannipieri M, Mari A, Anselmino M, Baldi S, Barsotti E, Guarino D, Camastra S, Bellini R, Berta RD, Ferrannini E. The role of beta-cell function and insulin sensitivity in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 96: E1372-1379, 2011.

15. Cersosimo E, Triplitt C, Mandarino LJ, DeFronzo RA, De Groot LJ, Chrousos G, et al. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endotext*, 2015.
16. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Tsiaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes. Obes Metab* 12: 365-383, 2010.
17. Polyzos SA, Mantzoros CS. Lipodystrophy: Time for a global registry and randomized clinical trials to assess efficacy, safety and cost-effectiveness of established and novel medications. *Metabolism* 72: A4-A10, 2012.
18. Jinnouchi H, Sugiyama S, Yoshida A, Hieshima K, Kuri-nami N, Suzuki T, Miyamoto F, Kajiwara K, Matsui K, Jinnouchi T. Liraglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Analog, Increased Insulin Sensitivity Assessed by Hyperinsulinemic-Euglycemic Clamp Examination in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2015: 706416, 2015.
19. Morano S, Romagnoli E, Filardi T, Nieddu L, Mandosi E, Fallarino M, Turinese I, Dagostino MP, Lenzi A, Carnevale V. Short-term effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists on fat distribution in patients with type 2 diabetes mellitus: an ultrasonography study. *Acta Diabetol* 52: 727-732, 2015.
20. Jacob KN, Garg A. Laminopathies: multisystem dystrophy syndromes. *Mol Genet Metab* 87: 289-302, 2006.
21. Wiggins TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AA, Feldman EL. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes* 58: 1634-1640, 2009.
22. Oliveira J, Lau E, Carvalho D, & Freitas P. Glucagon-like peptide-1 analogues - an efficient therapeutic option for the severe insulin resistance of lipodystrophic syndromes: two case reports. *Journal of medical case reports* 11: 12, 2017.