



XXXI. Pannon Endokrin Club Hétvége

PECH 2025

október 10-11. Sopron, Hotel Sopron****

A lypodystrophia formái

Dr. Nagy Zsuzsanna

**PTE. II. sz. Belgyógyászati Klinika,
Diabetológiai és Nephrológiai Centrum**

Miért én tartom ezt az előadást?

Session: PS 06 Unusual forms of diabetes

A rare cause of type 2 diabetes, dyslipidaemia and pancreatitis: familial partial lipodystrophy: presentation of a family with lipodystrophy

G.A. Molnar¹, S. Sánchez Iglesias², E. Csajbok³, Z. Nagy¹, D. Araujo-Vilar², I. Wittmann¹;

¹Second Department of Medicine and Nephrology-Diabetes Centre, University of Pecs Medical School, Pecs, Hungary, ²Center for Research in Molecular Medicine and Chronic Disease, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, ³First Department of Medicine, University of Szeged, Szeged, Hungary.

1. Background and aims: Conditions of insulin resistance, hyperglycaemia and hypoglycaemia due to hyperinsulinaemia become more frequent and are sometimes hard to diagnose. Sometimes, rare conditions can be in the background.

A 1983-born female patient presented at our outpatient department because of high glucose values and frequent hypoglycemic episodes.

In the past medical history, she had a urogenital malformation operation at the age of 11. She was treated several times because of pancreatitis episodes between 2004-2012, in the background severe hypertriglyceridemia was present. In 2018, diabetes was diagnosed, along with severely elevated insulin levels. Dietotherapy was initiated. Because of dyspnea, heart CT was undertaken, no coronary disease, but a highly enlarged liver of especially high density (16 HU) was seen. She could not take metformin because of abdominal complaints and subjective hypoglycemia-feelings, acarbose was also tried, but also led to more frequent hypos and abdominal complaints, thus she was only treated using diet, but no antidiabetics.

2. Materials and methods: Standard laboratory tests, abdominal MRI scan, skinfold measurements, estimation of total body fat content was performed using standard equations. DNA was prepared from peripheral white blood cells with standard procedures (Sambrook and Russell, 2006). The lamin-A gene (LMNA) exons 1-12 and the surrounding intronic sequences were amplified with PCR; primers and conditions were previously described (Araujo-Vilar et al., 2003).

3. Results: On physical examination, slightly Cushingoid face, trunk-localized obesity, absence of fat on the extremities, masculine-type musculature, expressed acanthosis nigricans were noted (Fig. 1A, Fig 1B).



Figure 1. The apparently Cushingoid face (A) and acanthosis nigricans (B) of the index case.

Her HbA_{1c} value was 6.2%, then 5.9%, the triglyceride value was 7.6 mM despite fibrates and ezetimibe treatment, anti-GAD was negative, the C-peptide 4.9 ng/ml. ACTH, cortisol, renin-aldosterone, GH, IGF-1 did not indicate any pathology.

Upon consultation with our endocrinologist, to exclude endocrine malignancies (like MEN-1), abdominal MRI was requested, that described a very large, highly steatotic liver (approx. 35-40% fat content), and signs of a chronic pancreatitis.

The mother of our index patient showed a similar phenotype, she is known type 2 diabetic, currently treated with metformin and MDI insulin. The suspect of a genetic cause was strengthened by the phenotype of the sister of the index case (Fig. 2.), in her case, we initiated metformin.



Figure 2. Stature and physical marks of the index case, the mother and the sister, respectively. Side views as well as AP views are shown. Please note difference between upper and lower part of the body, the masculin body form, thin and muscular extremities, the plebomegaly. All images are shown with permission of the patients.

The distribution of body fat is rather uneven, skinfolds of the index case were: biceps: 4mm, triceps: 4mm, subscapular: 25 mm, suprailiacal: 9 mm, thigh: 6mm, calf: 6mm, waist circumference 86 cm, hip circumference 87 cm. The body fat content estimated from standard equations (depending on the equation, between 9.74%, 14.99% ill. 19.69%) markedly differed from the result of the bioimpedance-based value (26,2%), due to the uneven fat distribution. Upon permission of the ethical board, we turned to the European Lipodystrophy Register, because of suspected familial partial lipodystrophy. Genetic analysis was performed in Santiago de Compostela, and verified a heterozygous mutation at c.1445G>T, p.(Arg482Leu) in LMNA gene (exon 8), along with other, benign polymorphisms (Fig 3.).

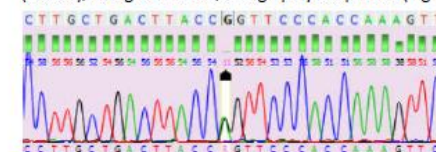


Figure 3. c.1445G>A, p.(Arg482Leu) in LMNA gene (exon 8) in heterozygotic form

4. Conclusion: As a result of international collaboration, the proposed diagnosis has been verified. Work-up of other family-members is in progress. Leptin administration is planned for the index case.

References

- Sambrook J, Russell DW. The Condensed Protocols from Molecular Cloning: A Laboratory Manual: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2006.
- Araujo-Vilar D, Loidi L, Domínguez F, Cabezas-Cerrato J. Phenotypic gender differences in subjects with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) due to a nuclear lamin A/C R482W mutation. Horm Metab Res 2003;35(1):29-35.

Miért ebben a témában? A lipodystrophia mortalitása



230 beteg,
81 generalizált
lipodystrophia (GLD) és
149 familiaris partialis
lipodystrophia (FPLD)

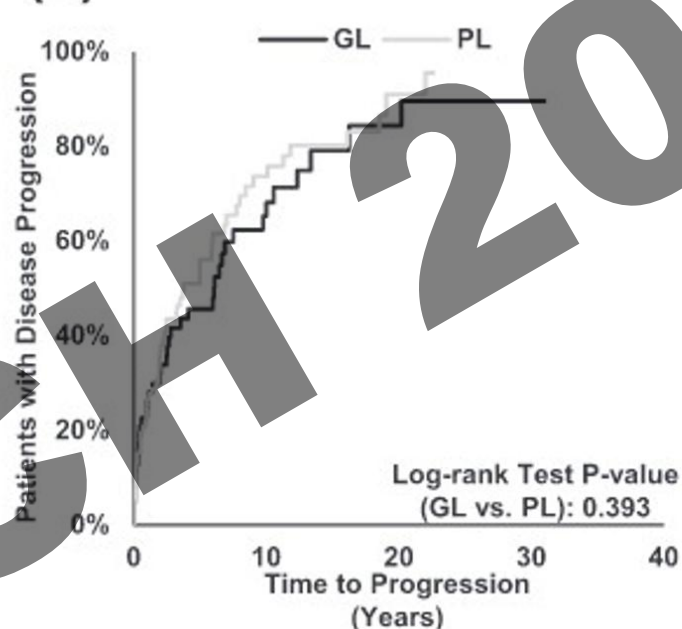


Metreleptin
kezelés nélkül

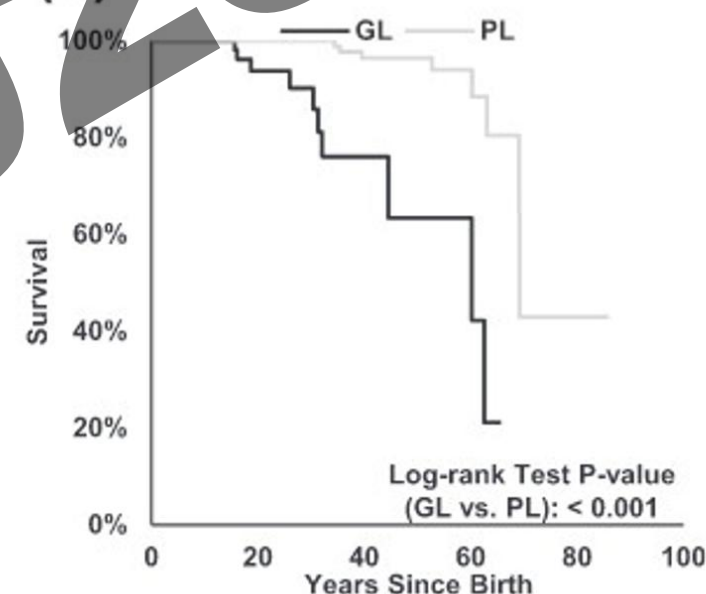


A betegség
természetes lefolyása

(c)



(d)



A betegség progressziójáig eltelt átlagos idő 7,6 év, ami a GLD és az FPLD esetében hasonló.

A várható átlagos élettartam 51,2 év GLD esetén és 66,6 év FPLD esetén.

LD: ritka és élethosszig tartó metabolikus betegség


POTENCIÁLIS ÉLETVESZÉLY


COMPLEX ETIOLÓGIA és PATHOPHYSIOLÓGIA


1.3-4.7 ESET/ MILLIÓ¹

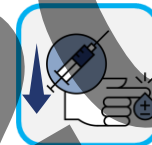

GYÓGYMÓD?



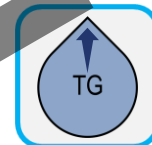
Metabolikus és szervi komplikációk:



Magas HbA1c



Diabetes és inzulin rezisztencia



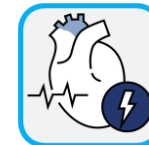
Magas triglycerid



Májbetegség



Vesebetegség



Kardiovaszkuláris abnormalitás



Pancreatitis



Női reproductiv probléma

Impact on quality of life and survival¹⁻⁴



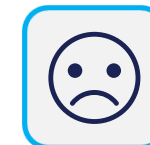
Fájdalom



Hyperphagia



Fáradtság



Psychológiai eltérések

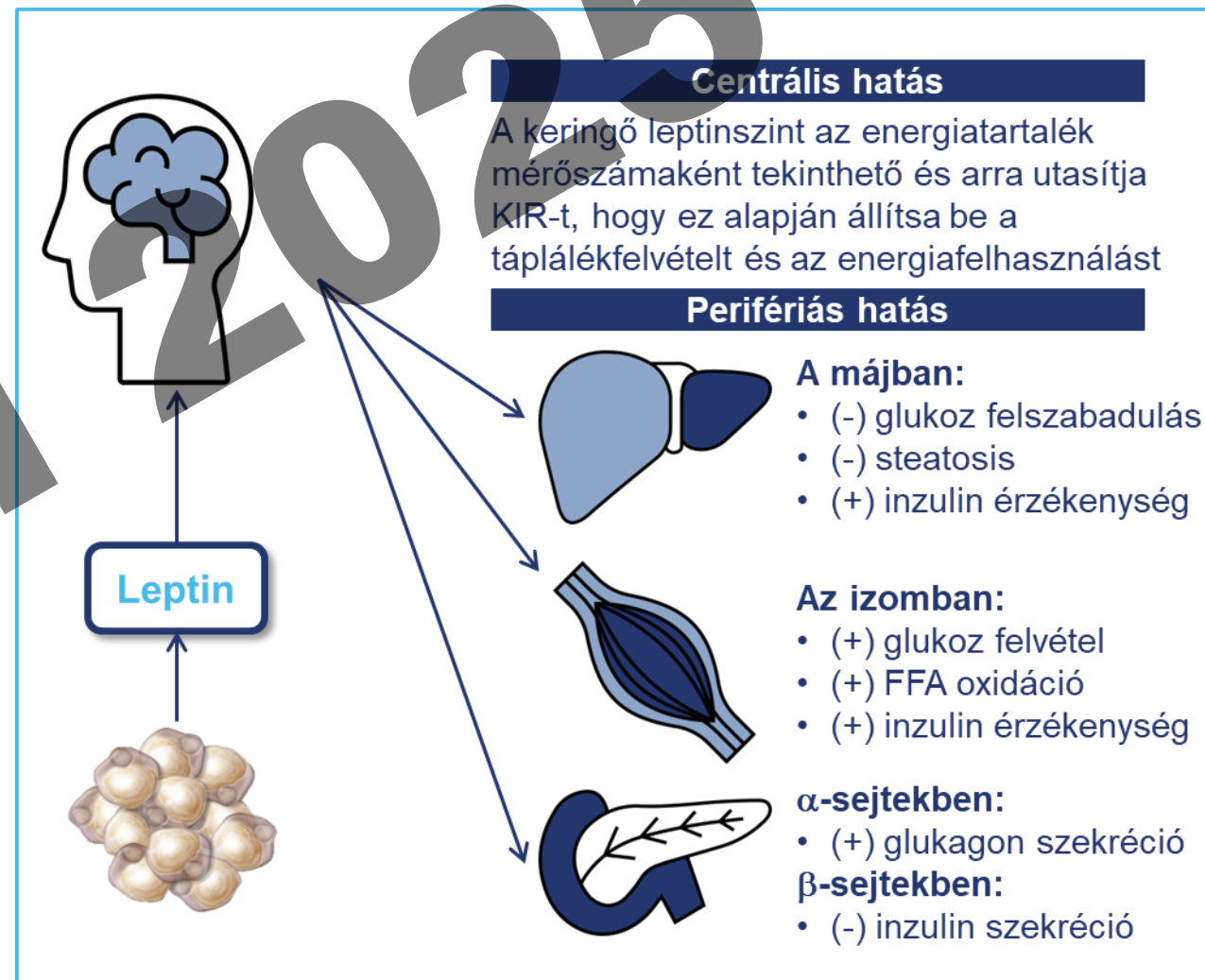
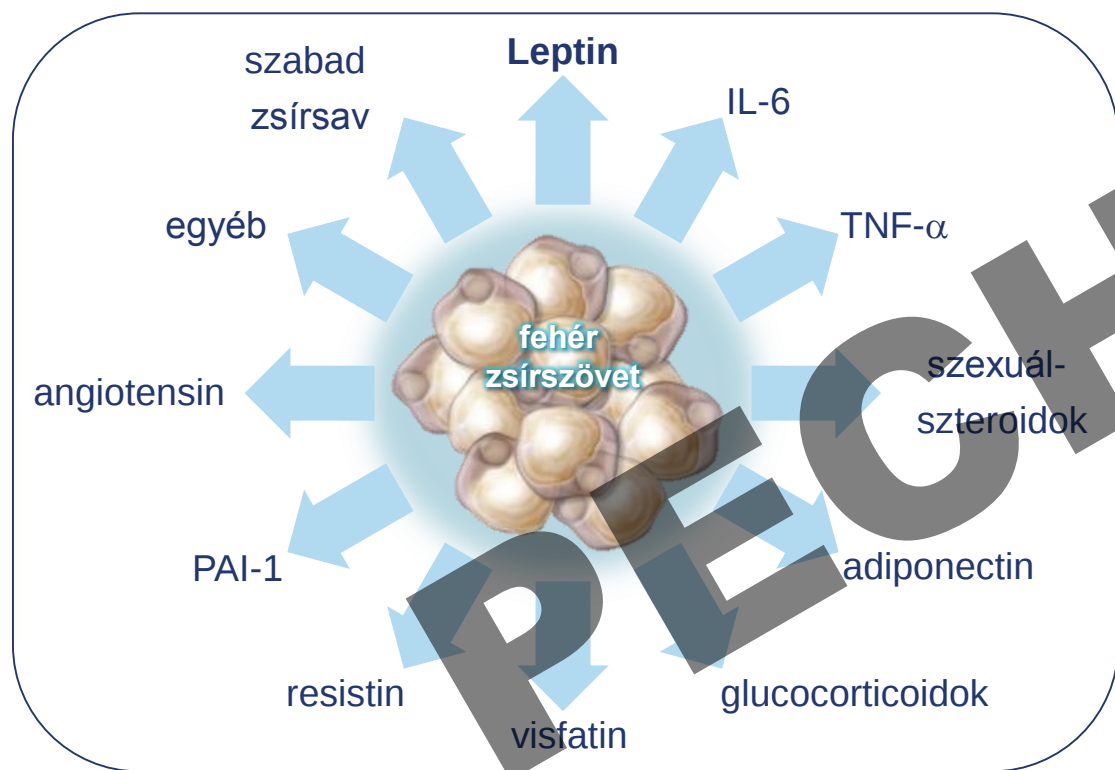


Emelkedett mortalitás

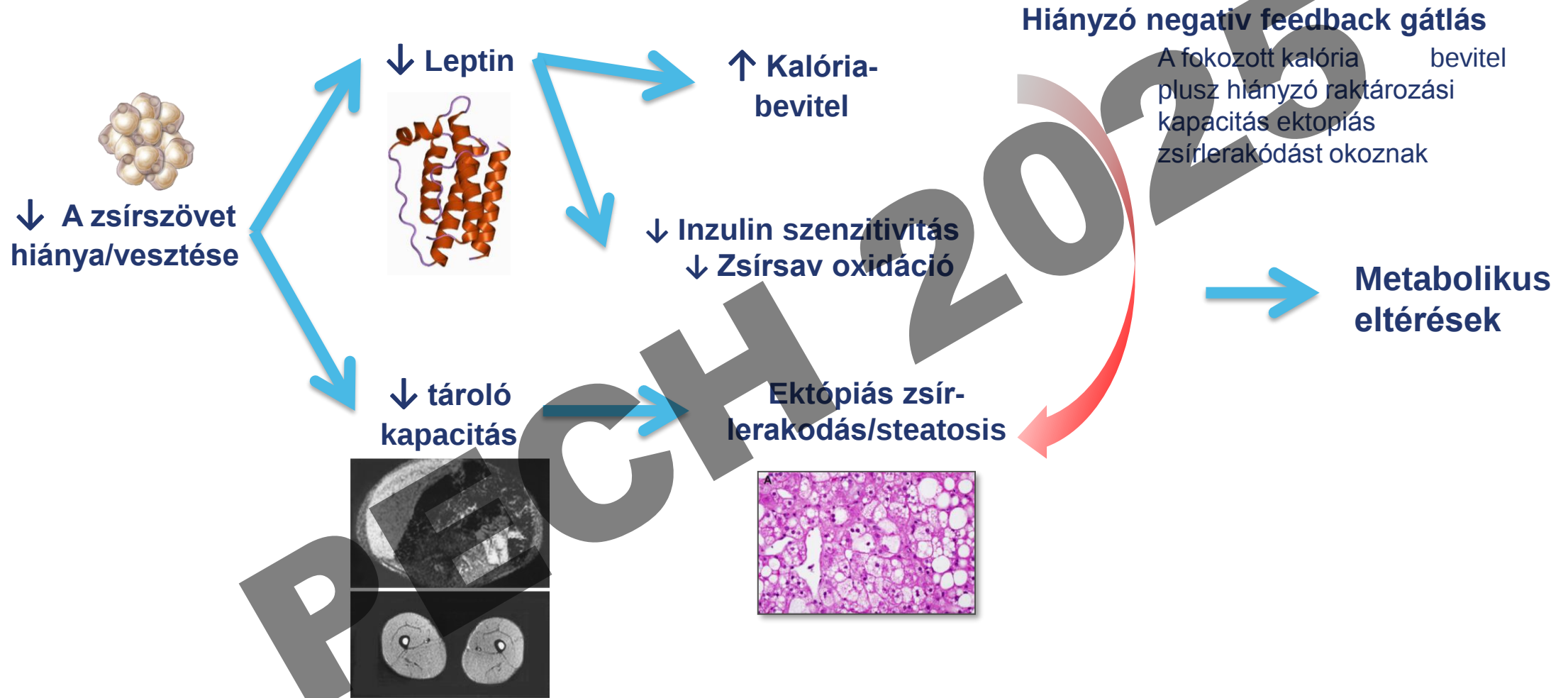
A lipodystrophia (LD) olyan ritka betegségek csoportja, amelyeket a zsírszövet diffúz vagy részleges hiánya jellemez.

¹. Akinci, B et al. J Clin Endocrinol Metab 2019, 104:5120–5135; 2. Brown RJ, et al. J Clin Endocrinol Metab 2016, 101(12):4500–4511; 3. Gupta N, et al. J Clin Endocrinol Metab 2017, 102(2):363–374; 4. Fourman L & Grindspoon SK. J Clin Endocrinol Metab 2022, 107: 1714–1726

Leptin



Leptin hatás



- 1. Oral EA. Lipoatrophic diabetes and other related syndromes. Rev Endocr Metab Disord. 2003 Mar;4(1).
- 2. Moon HS et al. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. Endocr Rev. 2013 Jun;34(3):377-412.
- 3. Kelesidis T, et al.. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. Ann Intern Med. 2010 Jan 19;152(2):93-100.
- 4. Park HK, Ahima RS. Leptin signaling. F1000Prime Rep. 2014 Sep 4;6:73.
- 5. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. Metabolism. 2015 Jan;64(1):24-34.
- 6. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. Endocrinology. 2003 Dec;144(12):5159-65.
- 7. Unger RH, Roth MG. A new biology of diabetes revealed by leptin. Cell Metab. 2015 Jan 6;21(1):15-20.

Lipodystrophia formái

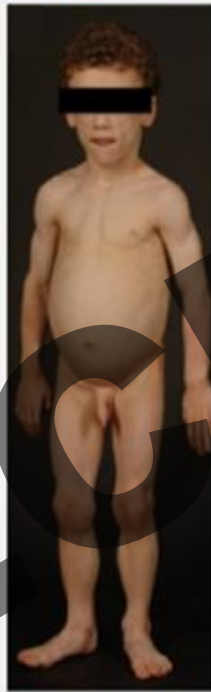
Generalisált LD

Öröklődő GLD



Öröklődő GLD
Berardinelli-Seip szindróma

Szerzett GLD



Szerzett GLD
Lawrence szindróma

Partialis LD

Familiaris PLD



FPLD
Dunningan variáns
LMNA gén HZ missense
mutáció

Szerzett PLD



Szerzett PLD
Barraquer-Simons
szindróma

Lipodystrophia formái

ÖRÖKLŐDŐ

genetikai háttér, mutáció

SZERZETT

autoimmun betegség

GENERALISALT (GLD)	Congenitalis (CGLD) (Berardinelli-Seip)	Szerzett (AGLD) (Lawrence)
Zsírszövet hiánya	– Születéskor vagy kisgyermekkorban manifesztálódik	– Gyermek- vagy felnőttkorban kezdődik – Kialakulása hetekig vagy évekig is tarthat
Metabolikus abnormalitás?	– Gyakran gyermekkorban kezdődik – Általában súlyos	
PARTIALIS (PLD)	Familiaris (FPLD) (Dunnigan, Köbberling)	Szerzett (APLD) (Barraquer-Simons)
Zsírszövet hiánya	– Pubertás környékén – Változó lokalizációban kialakuló zsírvesztés – Általában az alsó testfél	– Gyermek- vagy felnőttkorban Kialakulása hónapokig vagy évekig is tarthat – Általában az felső testfél
Metabolikus abnormalitás?	– Felnőttkorban – Változó súlyosság	– Változó súlyosság



A partialis lipodystrophia (PLD) jellemzői

Típus	Familiáris PL (FPLD) FPLD2 (Dunnigan típus) = leggyakoribb altípus	Szerzett PL (APLD) (Barraquer-Simons syndroma)
Zsírszöveti eloszlás	 - zsírvesztés - valószínű zsírvesztés - lehetséges zsírvesztés - zsírlerakódás	 - zsírvesztés - valószínű zsírvesztés - lehetséges zsírvesztés - zsírlerakódás
Életkor	pubertás környékén	gyermekkor, fiatal felnőttkor vagy felnőttkor
Férfi:nő arány	1:4–5	1:4
Jellemző tünetek	A zsírszövet regionális elvesztése. Kompenzáló felszaporodás gyakori, mely elhízás vagy Cushing-szindróma látszatát kelti. Jellemző lehet a hyperphagia, különböző súlyosságú metabolikus abnormalitás.	A zsírszövet fokozatos elvesztése fejtől lefelé, zsírfelszaporodás a csípő körül, fenéken, lábakon. Metabolikus abnormalitás kevésbé gyakori, de változó súlyosságban előfordul.

- 1. Brown RJ, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Dec;101(12):4500-4511.
- 2. Handelsman Y, et al. The clinical approach to the detection of lipodystrophy - an AACE consensus statement. Endocr Pract. 2013 Jan-Feb;19(1):107-16
- 3. Gupta N et al. Clinical Features and Management of Non-HIV-Related Lipodystrophy in Children: A Systematic Review. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Feb 1;102(2):363-374.

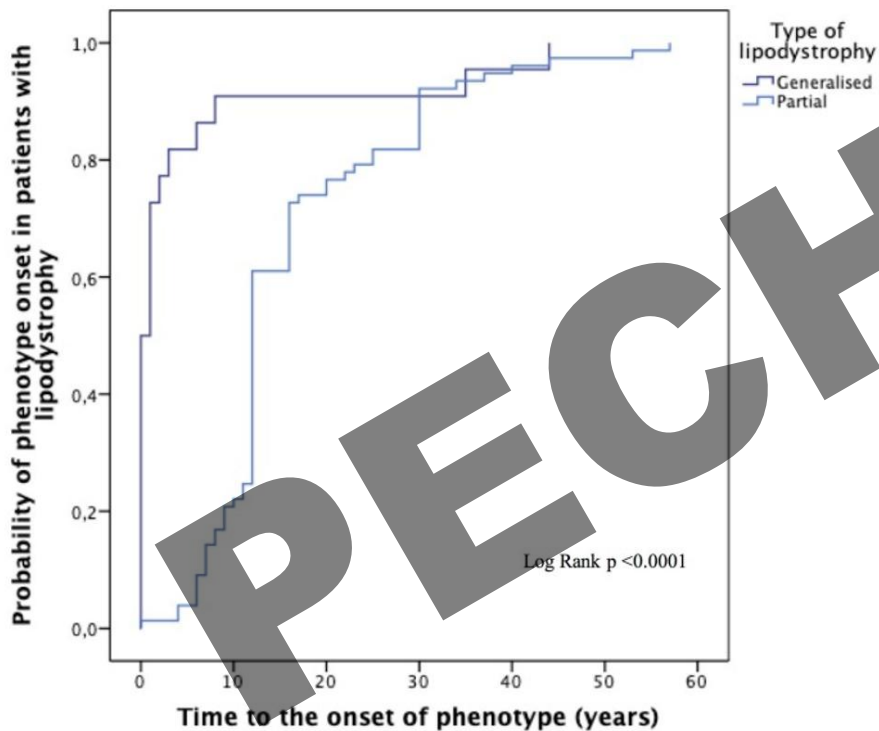
A lipodystrophia természetes lefolyása



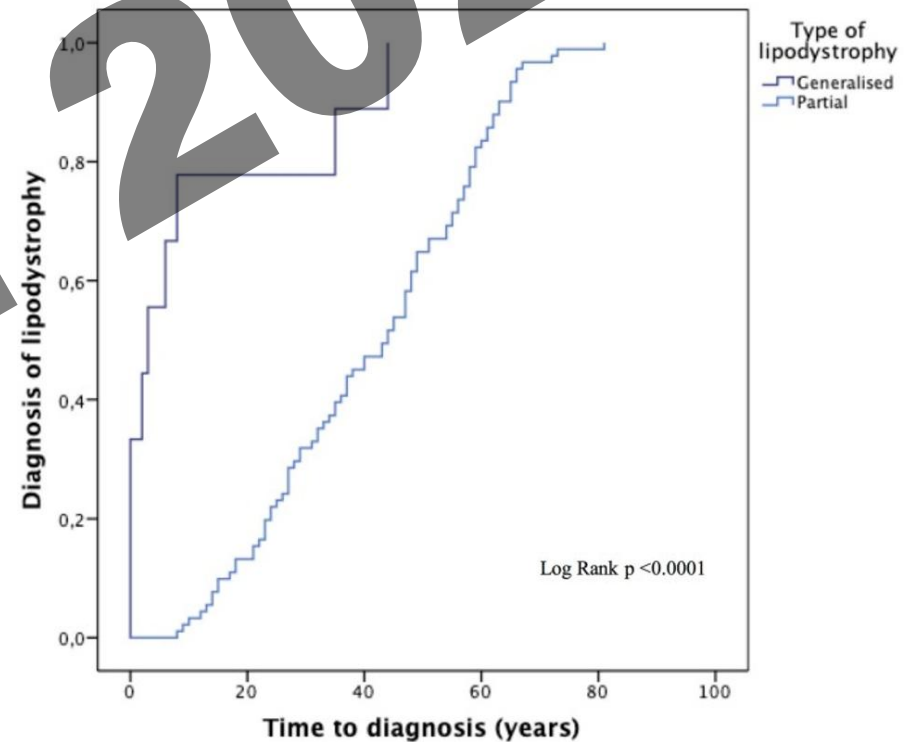
140 spanyol beteg
(77 % FPLD, 33% GLD)

20 évesen a betegek 70%-ánál a FPLD tünetei jelentkeztek, de csak 10 %-ban volt ismert a diagnózis

A



B



A gyors diagnosztika algoritmus

Fenotípus

- A zsírszövet hiány
- Kiemelkedő izmok
- Phlebomegalia

Klinikai jelek

- Hepatomegalia
- Zsírmáj
- Hyperphagia
- Hypertrophias cardiomyopathia

Laboratóriumi eltérések

- Magas triglicerid
- Magas májenzimek
- Szénhidrát háztartás zavar
- Alacsony leptin/adiponectin szint

Genetikai vizsgálat

- Családi anamnézis
- Genetikai teszt

A LD diagnózisának felállítása - fenotípus



Fenotipikus jellemzők

- Zsírvesztés a fenéken, lábakon
- Zsírlerakódás az arcon, nyakon (cushingoid)
- Lipómák, acanthosis nigricans
- Izom hypertrophia, phlebomegalia
- Hyperandrogenaemia, hirsutismus



Lipodystrophia klinikai jellemzői

Főbb metabolikus eltérések

- Inzulín rezisztencia, acanthosis nigricans
- Hyperglycaemia, diabetes mellitus
- Hypertriglyceridaemia, eruptív xanthomák, pancreatitis
- Ektópiás zsírlerakódás

Máj

- Zsírmáj, hepatomegalia
- Nonalkoholos zsírmáj
- Májcirrhosis

Vese

- Proteinuria
- Glomerulonephritis

Egyéb

- Krónikus fájdalom
- Hangulatzavar
- Hyperphagia, éhségérzet
- Myopathia

Szív

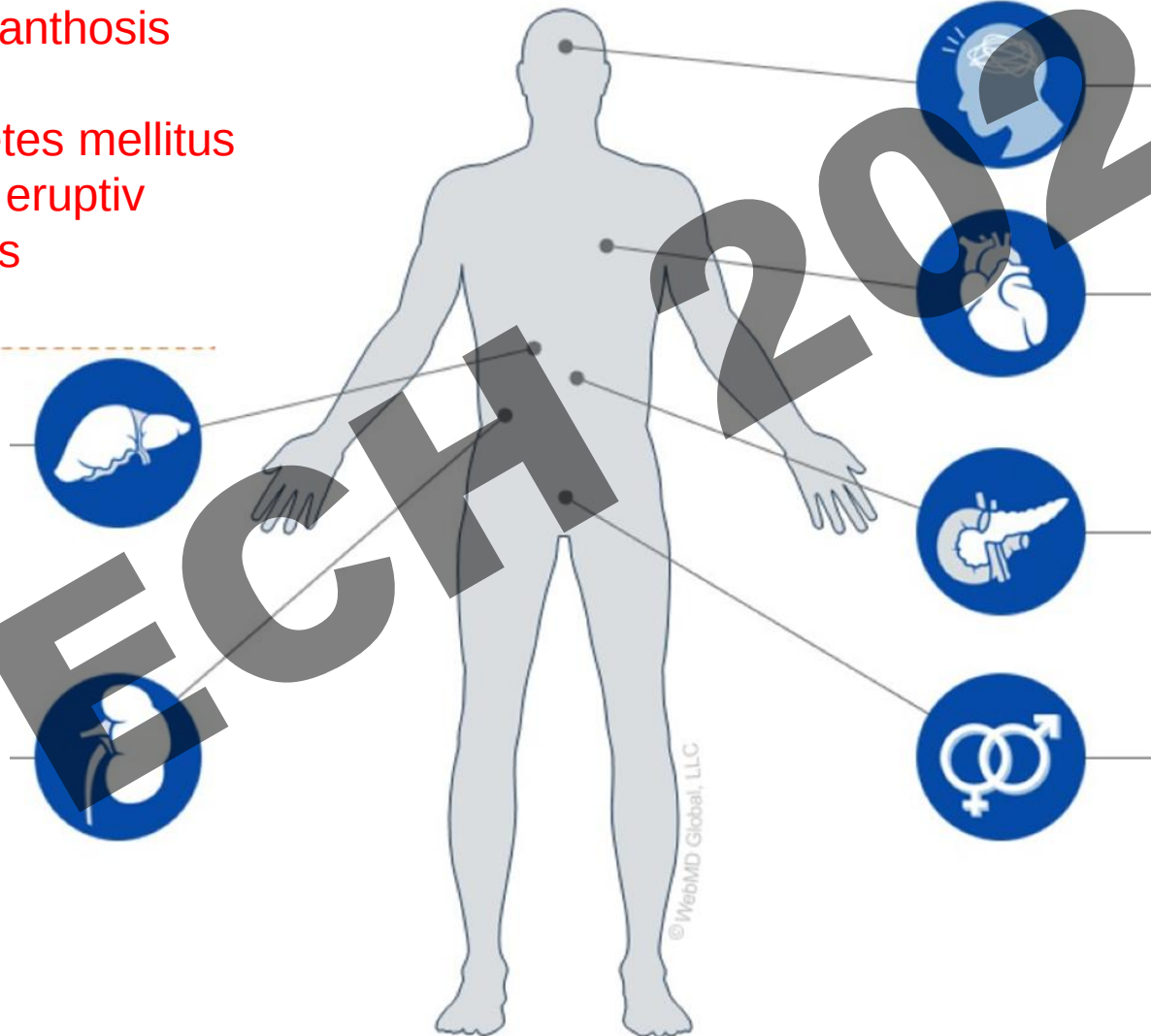
- Cardiomyopathia
- Atherosclerosis

Hasnyálmirigy

- Recidív pancreatitis

Reproductív rendszer

- Hyperandrogenaemia, hirsutismus
- Oligomenorrhea, subfertilitas
- Polycystas ovarium syndroma

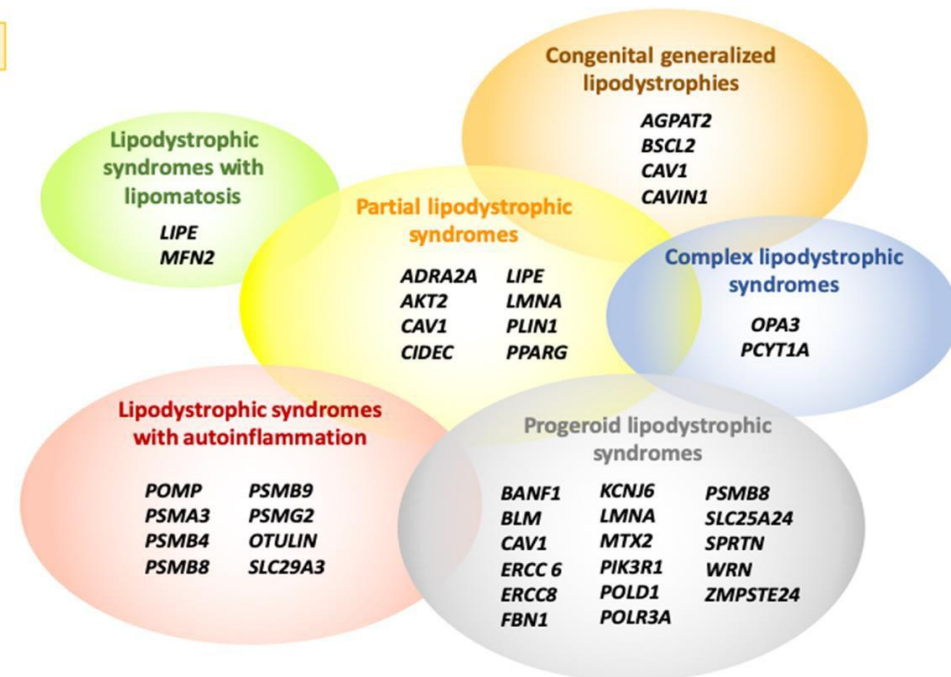
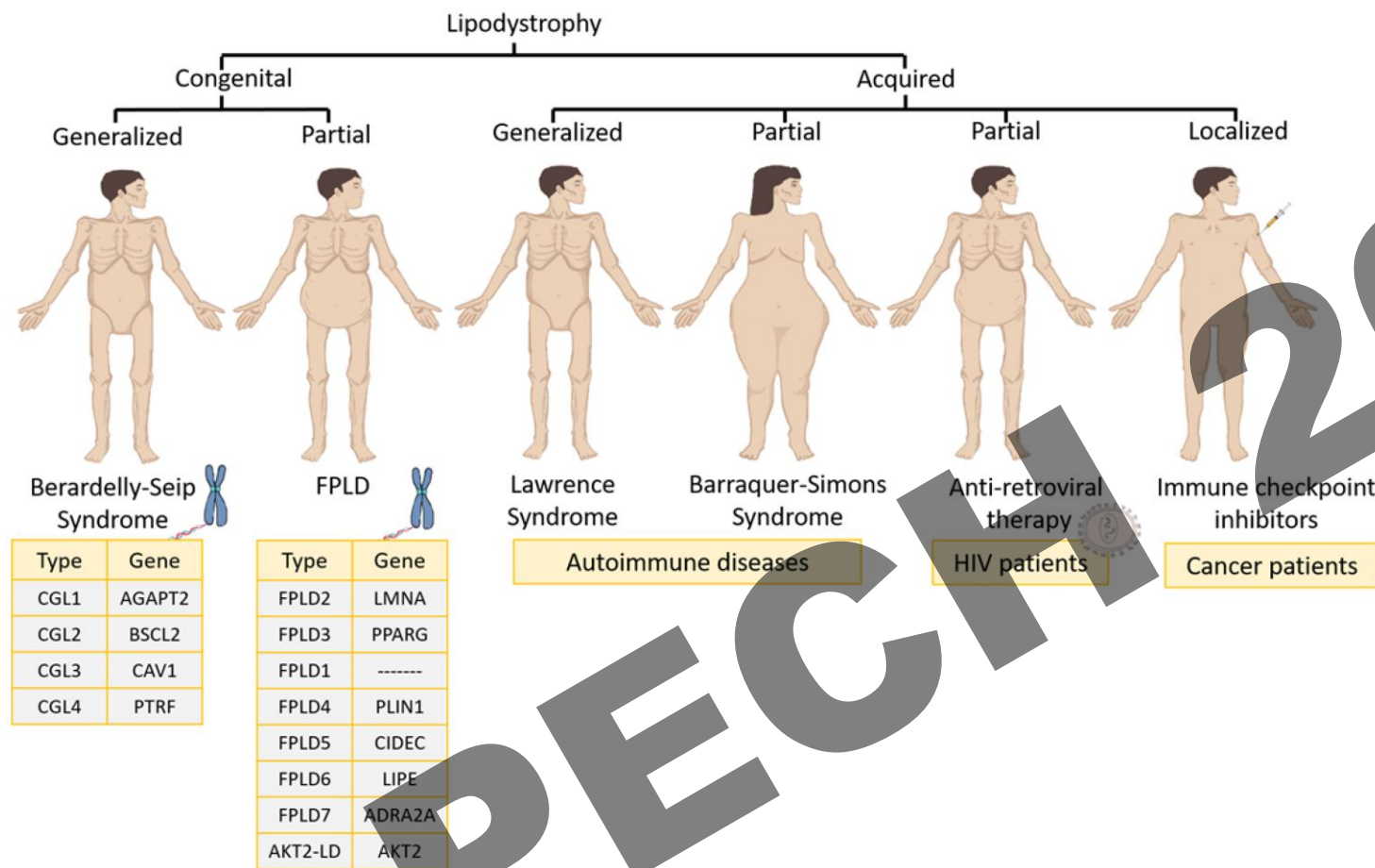


Fizikális, eszközös és laboratóriumi vizsgálat

- Családi és egyéni anamnézis felvétele
- Alapos fizikális vizsgálat
- Bőrredő vizsgálat (Lange v. Harpenden kaliper)
 - felkar elülső és hátulsó felszínén, lapocka alatt, mellkas elülső felszínén, hason, csípőtővis felett, comb elülső felszínén, lábszár mediális felszínén
- Hasi UH (máj és vese?)
- EKG, echocardiographia
- Laboratóriumi tesztek:
 - Zsír- és szénhidrát háztartás
 - Máj- és vesefunkció, vizelet teszt
 - Leptin szint meghatározás (nem mindig alacsony)



A lipodystrophia genetikája



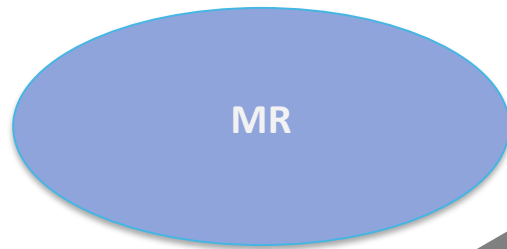
- Jéru I. Genetics of lipodystrophy syndromes. Presse Med. 2021 Nov;50(3):104074.

Gyors diagnosztika képalkotással

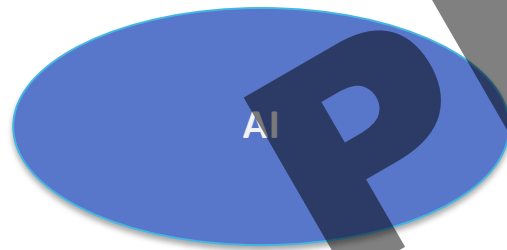
Az objektív zsírraktár mérés (DEXA és teljes test MR) információt nyújtanak a zsír regionális eloszlásáról.



- Zsírszövet hiánya
- Zsíreloszlás
- Zsír árnyék
- Zsírtömeg aránya



- Zsíreloszlás
- A gluteális zsír hiánya és a suprapubicus/gluteális zsír arány csökkenése FPLD-s nőknél



- „deep learning” algoritmus használata a képi feldolgozásban (DEEPLIPO)
- CGL azonosítása képi feldolgozással

AI, artificial intelligence; DEXA, dual-energy x-ray absorptiometry; FPLD, familial partial lipodystrophy; MRI, magnetic resonance imaging.

1. Meral R, et al. Diabetes Care. 2018;41:2255-2258; 2. Valerio CM, et al. Diabetol Metab Syndr. 2012;4:40; 3. Adiyaman SC, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108:e512-e520; 4. da Cunha Olegario NB, et al. Sci Rep. 2023;13:2176.

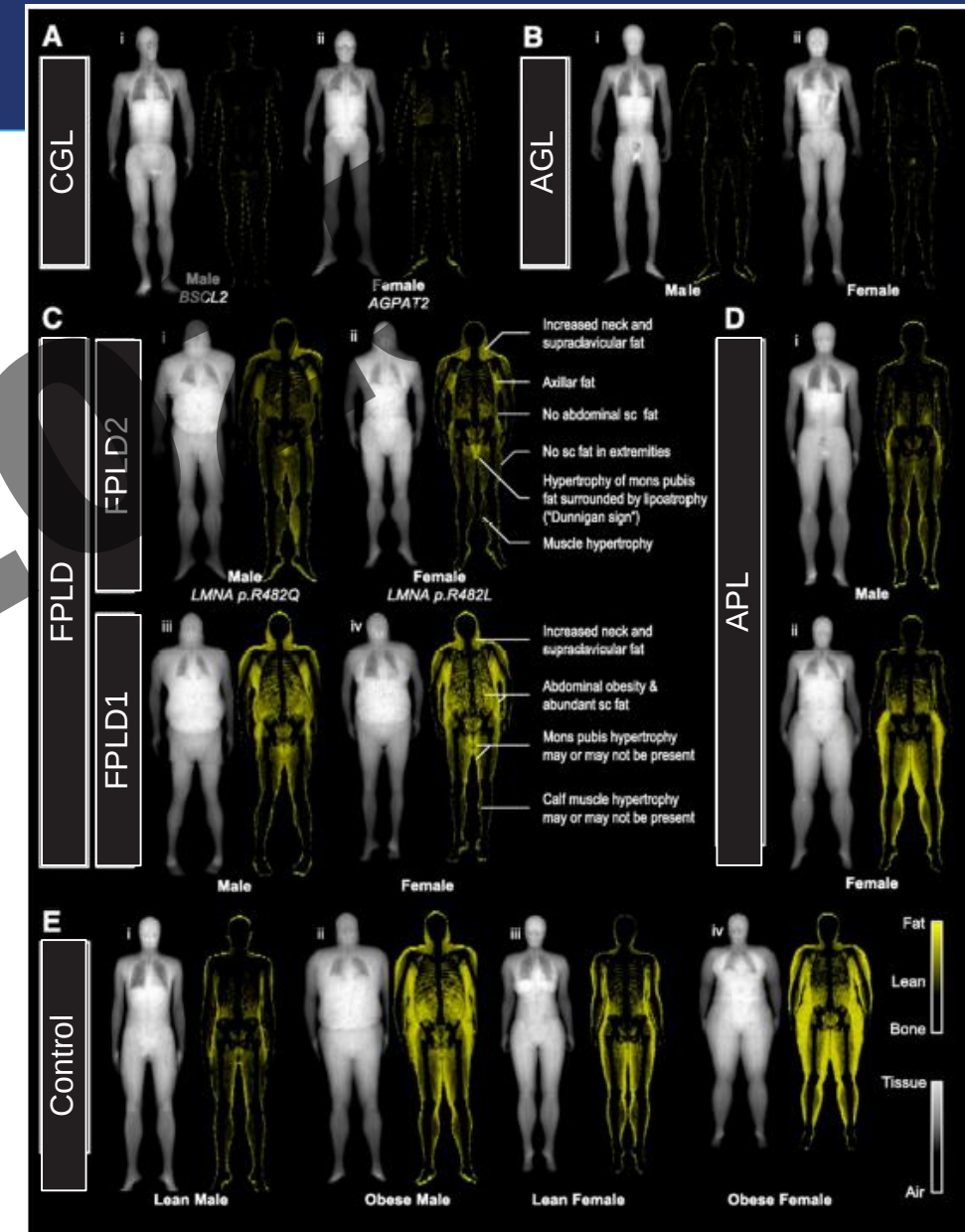
Képalkotó vizsgálat (DEXA)

A módszer lényege az ún. „zsírárnyékok” diagnosztizálása. A DEXA-vizsgálatokból származó képeket rekonstruálják, hogy a zsírszövetet „árnyékként” mutassák be.

A radiológiai jelek, mint például a mons pubis zsír hipertrófiája, amelyet lipoatrophia vesz körül FPLD2 nőknél, könnyen azonosíthatók.

Ez a módszer lehetővé teszi a lipodystrophia altípusok korai diagnosztizálását.

MI felhasználása: DEEPLIPO



T1-súlyozott MR vizsgálat

Elsősorban nőbetegnél

A: egészséges kontroll

B: CGL

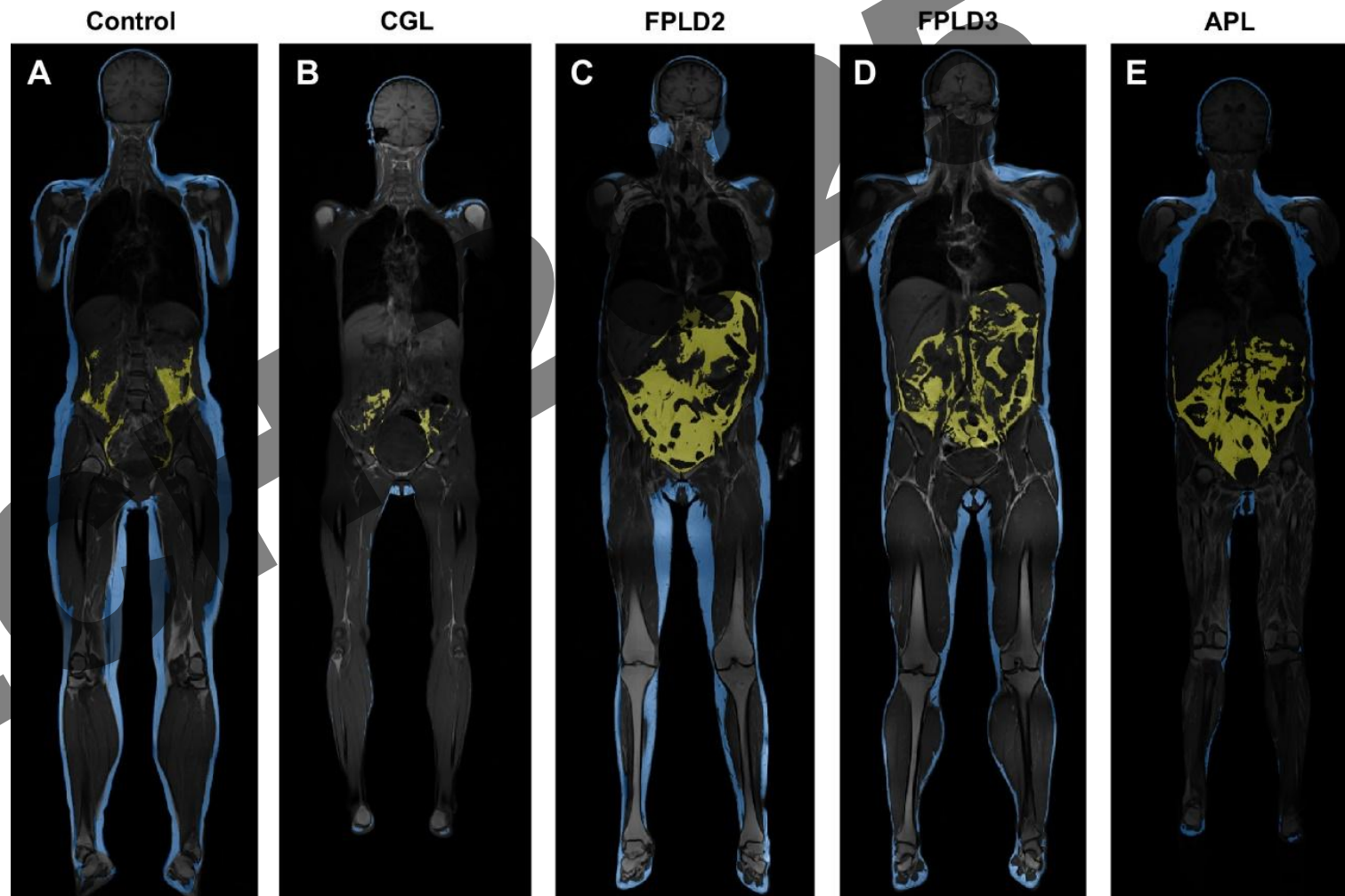
C: FPLD2

D: FPLD3

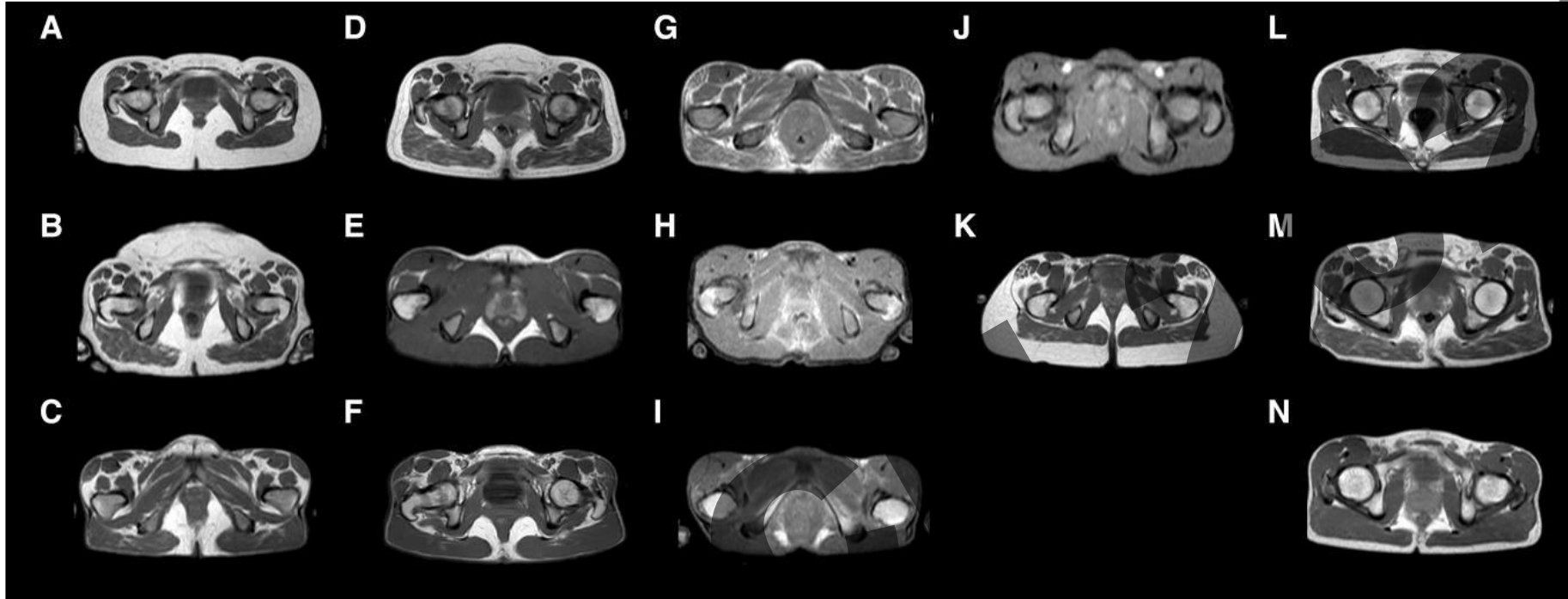
E: APLD juvenilis
dermatomyositis betegnél

Kék: subcutan zsírszövet

Sárga: visceralis zsírszövet



T1-súlyozott MR vizsgálat



- A: egészséges kontroll
- B: FPLD1
- C: FPLD2
- D: FPLD3
- H: CGL1
- I: CGL2
- J: CGL4
- K: AGL

289 FPLD-s beteg

FPLD esetén a farzsírvastagság ≤ 13 mm.

A gluteális zsírvastagság ≤ 13 mm és a suprapubicus/gluteális zsír arány $\geq 2,5$ 96,67%-os érzékenységet és 91,38%-os specificitást mutatott.

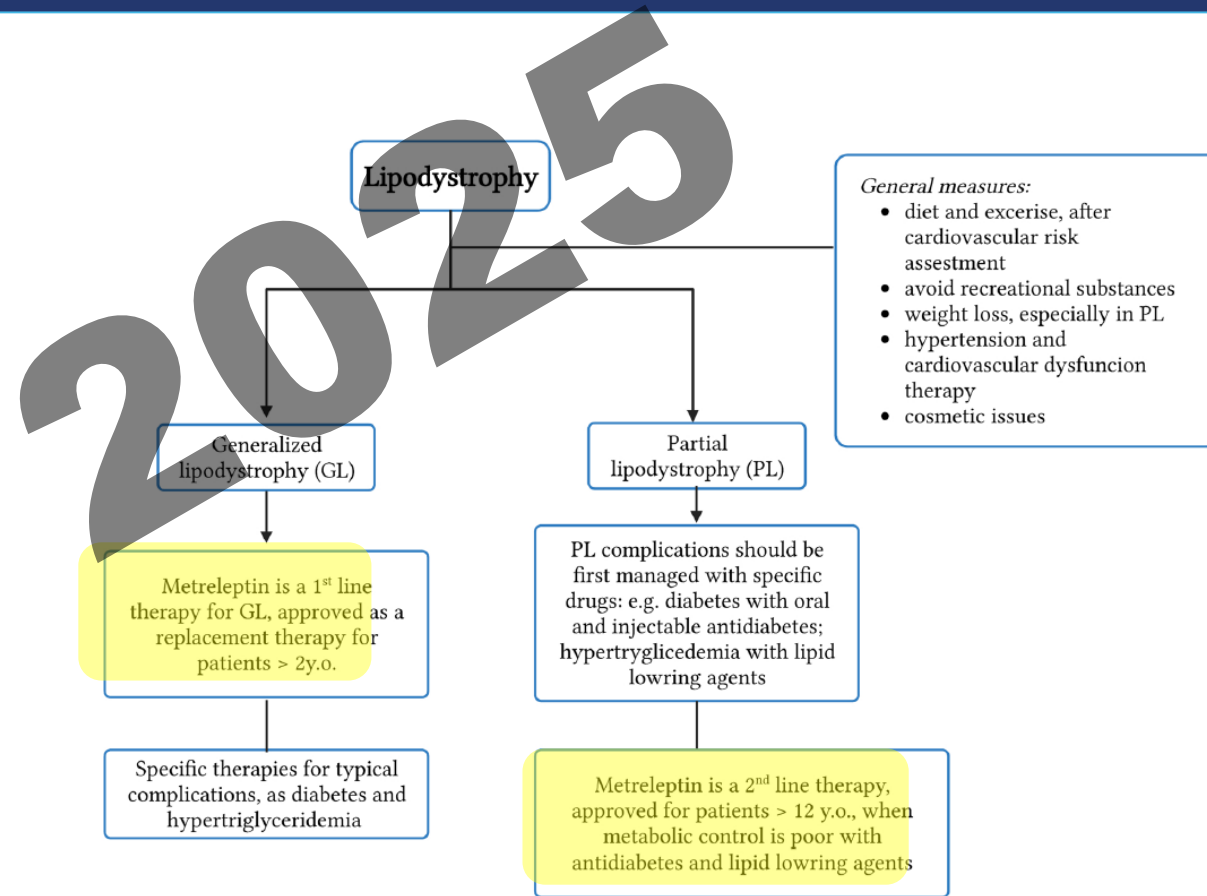
A lipodystrophia életmódi kezelése

- Az életmódi kezelés alapja a dietetikus segítségével összeállított étrend és a rendszeres testmozgás (cardiomyopathia kizárása után).
- Kiegészítő tüneti terápia:
 - Diabetes mellitus esetén első vonalban metformin, majd SGLT2 gátló vagy GLP1 analóg, súlyos esetben inzulin kezelés bevezetése indokolt.
 - A magas triglicerid (TG), zsírmáj miatt sztatin, fibrát, omega 3-zsírsav kezelés szükséges.
 - A hypertonia kezelésére első vonalban ACE gátló vagy ARB adása javasolt.

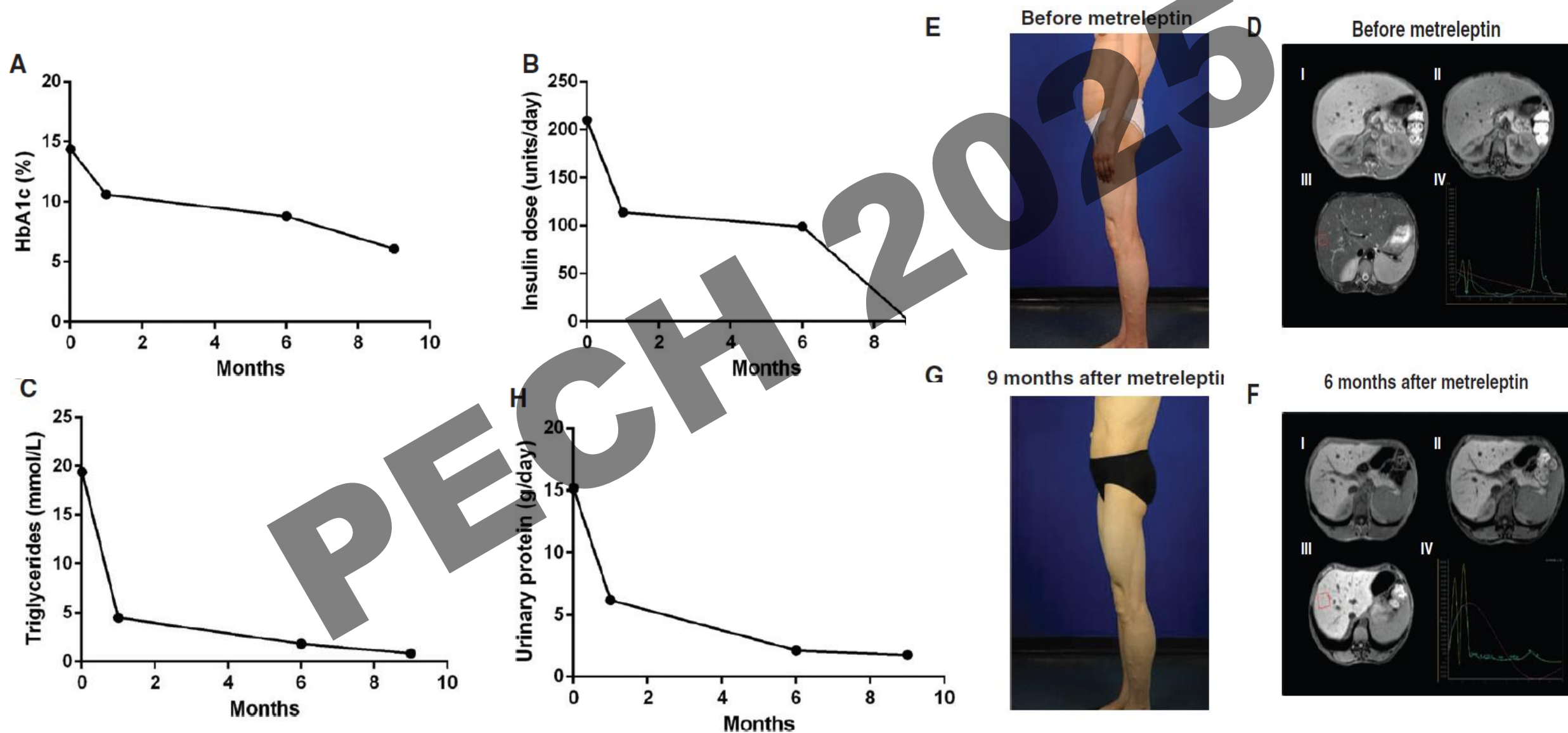
Lipodystrophia kezelése - metreleptin

A Myalepta (metreleptin) kezelés indikációja:

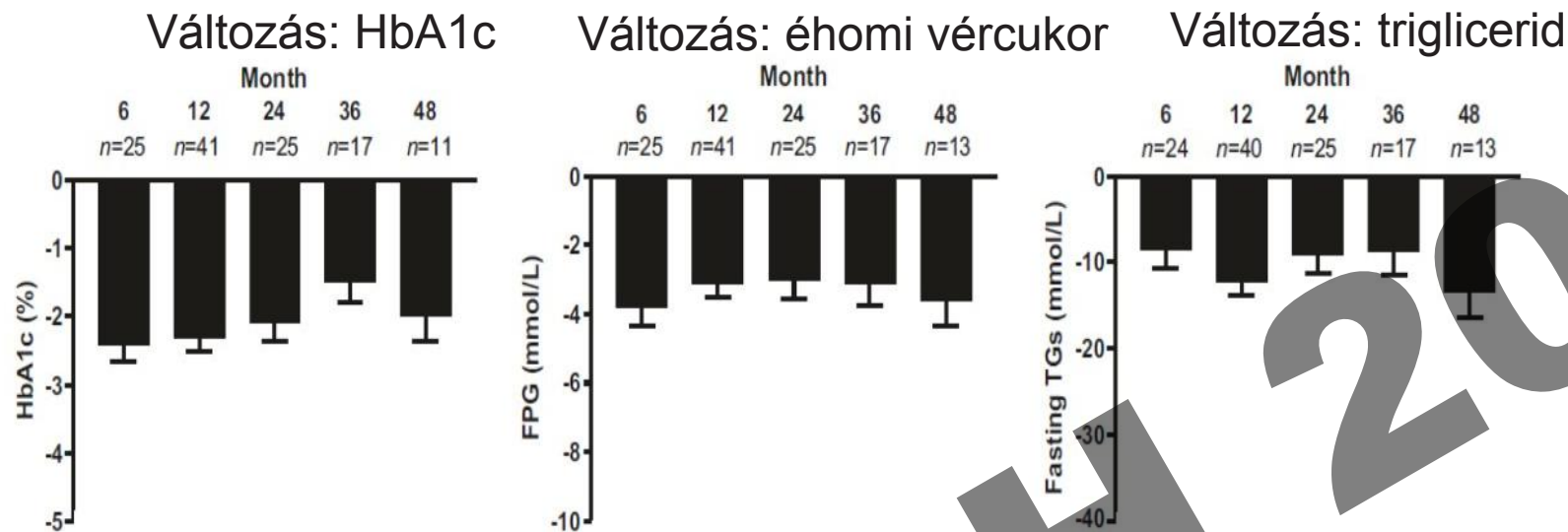
- az igazolt veleszületett GLD (Berardinelli-Seip szindróma) vagy szerzett GLD (Lawrence szindróma) esetén felnőtteknél és 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknél.
- a megerősített familiaris PLD vagy szerzett PLD (Barraquer-Simons szindróma) esetén, felnőtteknél és 12 éves vagy annál idősebb gyermekeknél, akiknél a standard kezelések nem eredményeztek megfelelő anyagcsere-szabályozást.



CGL kezelés – metreleptin - eredmény

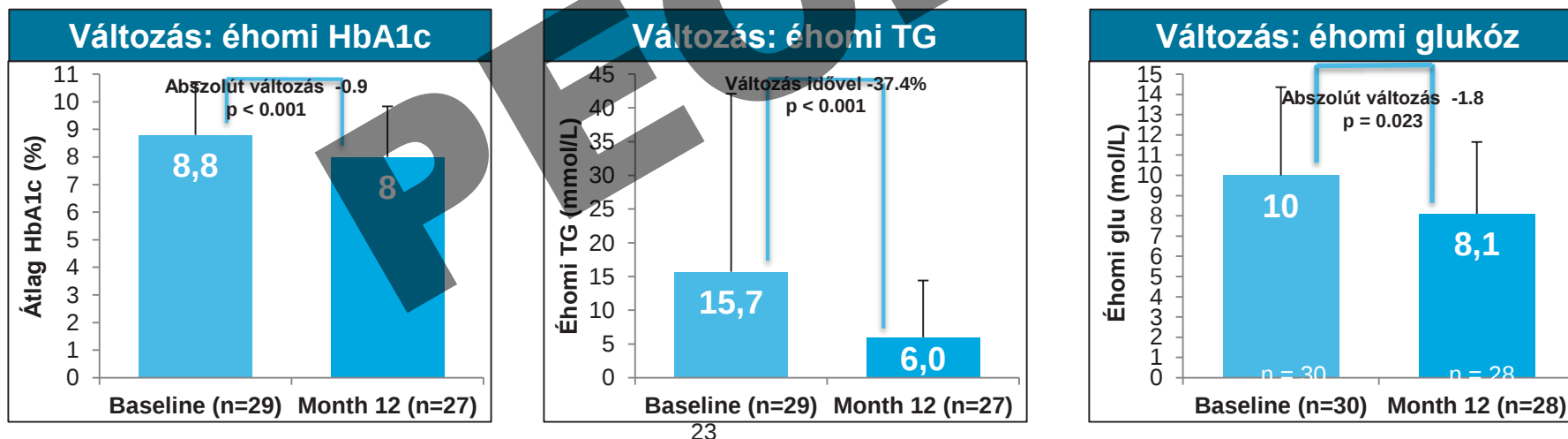


FPGL kezelése – metreleptin - eredmény



Brown R et al. *Endocrine* (2018) 60:479–489

Alcsoport analízis TG $\geq$ 5,65 mmol/l és/vagy HbA1c $\geq$ 6,5%



LD-klinikai kép változása metreleptin kezelés mellett

Főbb metabolikus eltérések

- Inzulin rezisztencia ↓
- HbA1c ↓
- Hypertriglyceridaemia ↓
- Ektópiás zsírlerakódás ↓

Máj

- Májenzimek ↓
- Nonalkoholos zsírmáj előfordulása ↓
- Májtérfogat ↓

Vese

- Proteinuria ↓

Mellékhatások

- Testtömeg ↓
- Bőrreakció a beadás helyén
- Neutralizáló antitestek
- Hpoglikémia
- Lymphoma képződés?

Egyéb

- Krónikus fájdalom ↓
- Hangulatzavar ↓
- Hyperphagia és éhségérzet ↓

Szív

- Atherogen dyslipidaemia ↓

Hasnyálmirigy

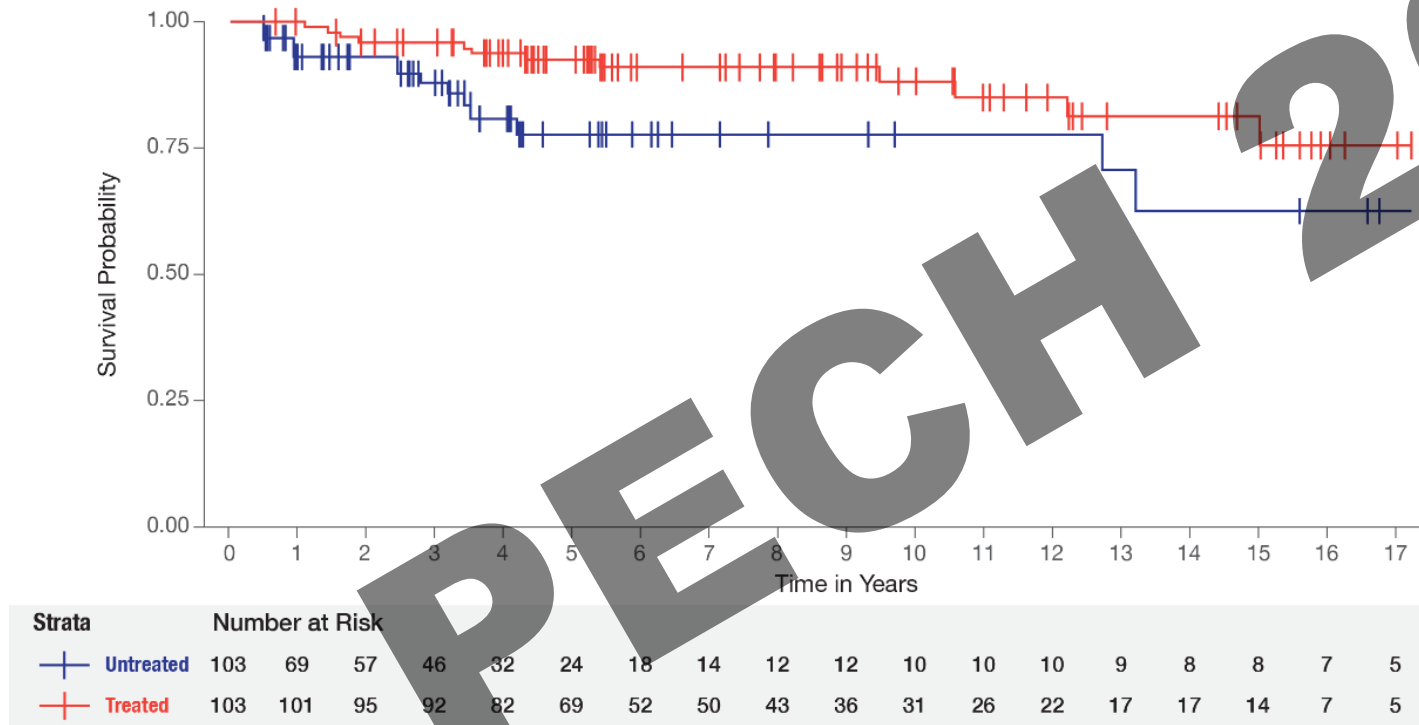
- Pancreatitis előfordulása ↓

Reproductív rendszer

- Hyperandrogenaemia ↓
- Oligomenorrhea, subfertilitas javul

Prognózis változás metreleptin kezelés hatására

Kaplan-Meier túlélési görbe kezelt és kezeletlen betegeknél



Az kezelés 53,7%-kal csökkenti a két szövődményről három szövődményre történő progresszió kockázatát, 55,7%-kal csökkenti a három szövődményről négy szövődményre történő progresszió kockázatát, de nincs szignifikáns hatása az egyről két szövődményre történő progresszióra, valószínűleg az egyetlen szövődménnyel kezelt betegek korlátozott száma miatt.

Az LT 71,9%-kal csökkenti a mortalitási kockázatot. A kezelt és kezeletlen kohorszok Kaplan-Meier túlélési görbéi megerősítik ezt az eredményt.

Diagnosztika algoritmus

És egy kis segítség, ha gyanúnk ébred...

Rapid Action Plan

	Investment Development Opportunities (IDOs)	Outgoing Investment Opportunities (OIDOs)	Strong 1	Strong 2	Weak
Geek	Capex: \$100M; Revenue: \$100M; EBITDA: \$100M; Debt: \$100M; Equity: \$100M; Dividend: \$100M; Payout: \$100M; ROIC: 10%; WACC: 10%; DCF: \$100M; NPV: \$100M; IRR: 10%; Payback: 10 years; Break-even: 10 years; Sensitivity: 10%; Risk: 10%; Return: 10%; Volatility: 10%; Correlation: 10%; Beta: 10%; Alpha: 10%; Sharpe: 10%; Sortino: 10%; Max Drawdown: 10%; Volatility: 10%; Correlation: 10%; Beta: 10%; Alpha: 10%; Sharpe: 10%; Sortino: 10%; Max Drawdown: 10%;	Capex: \$100M; Revenue: \$100M; EBITDA: \$100M; Debt: \$100M; Equity: \$100M; Dividend: \$100M; Payout: \$100M; ROIC: 10%; WACC: 10%; DCF: \$100M; NPV: \$100M; IRR: 10%; Payback: 10 years; Break-even: 10 years; Sensitivity: 10%; Risk: 10%; Return: 10%; Volatility: 10%; Correlation: 10%; Beta: 10%; Alpha: 10%; Sharpe: 10%; Sortino: 10%; Max Drawdown: 10%;			
Investment Development Opportunities (IDOs)	Investment Development Opportunities (IDOs) are a key component of a company's growth strategy. They represent potential areas for investment that could lead to significant future growth. IDOs are typically identified through market research, industry analysis, and strategic planning. They can range from new product development to market expansion and strategic acquisitions. IDOs are often characterized by high potential for growth, but also by high risk and uncertainty. They require careful evaluation and strategic planning to ensure they align with the company's overall business strategy and financial goals.				
Strong 1	Strong 1 is a key component of a company's growth strategy. It represents a potential area for investment that could lead to significant future growth. Strong 1 is typically identified through market research, industry analysis, and strategic planning. It can range from new product development to market expansion and strategic acquisitions. Strong 1 is often characterized by high potential for growth, but also by high risk and uncertainty. It requires careful evaluation and strategic planning to ensure it aligns with the company's overall business strategy and financial goals.				
Strong 2	Strong 2 is a key component of a company's growth strategy. It represents a potential area for investment that could lead to significant future growth. Strong 2 is typically identified through market research, industry analysis, and strategic planning. It can range from new product development to market expansion and strategic acquisitions. Strong 2 is often characterized by high potential for growth, but also by high risk and uncertainty. It requires careful evaluation and strategic planning to ensure it aligns with the company's overall business strategy and financial goals.				
Weak	Weak is a key component of a company's growth strategy. It represents a potential area for investment that could lead to significant future growth. Weak is typically identified through market research, industry analysis, and strategic planning. It can range from new product development to market expansion and strategic acquisitions. Weak is often characterized by high potential for growth, but also by high risk and uncertainty. It requires careful evaluation and strategic planning to ensure it aligns with the company's overall business strategy and financial goals.				



Köszönöm a
megtisztelő figyelmet!

