

Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de las lipodistrofias

Recommendations for the diagnosis and treatment of lipodystrophies

Coordinadora: Carla Musso¹

Autores: María Eugenia Andrés², Amanda Benítez³, Julieta Ciafardo⁴, Solange Houssay⁵, Carla Musso¹, Fabio Palacios Porta⁶, Gabriela Portunato⁴, Mónica Virga⁴

Compiladora: Andrea Morejón⁷

RESUMEN

Introducción: las lipodistrofias son trastornos poco frecuentes caracterizados por la pérdida parcial o generalizada del tejido adiposo, con consecuencias metabólicas graves. Su baja prevalencia y heterogeneidad clínica dificultan el diagnóstico precoz y el abordaje terapéutico adecuado.

Objetivos: establecer recomendaciones nacionales para el diagnóstico y el tratamiento de las lipodistrofias, estandarizando criterios clínicos y genéticos, y proponiendo intervenciones terapéuticas basadas en la evidencia y la experiencia clínica.

Materiales y métodos: revisión narrativa de la literatura científica y de consensos internacionales elaborada por referentes convocados por la Sociedad Argentina de Diabetes por su reconocida experticia en el tema. Se designó a un responsable diferente de los autores para la compilación final.

Resultados: se definieron criterios diagnósticos para lipodistrofias generalizadas congénitas y adquiridas. Se describieron seis subtipos de lipodistrofias parciales familiares, con sus respectivas alteraciones genéticas, distribución del tejido adiposo y comorbilidades metabólicas. Se establecieron pautas específicas sobre los componentes del estilo de vida, alimentación y actividad física, y se propusieron adaptaciones en función de las comorbilidades cardiometabólicas. Se detallaron estrategias farmacológicas, incluyendo uso de metformina, insulinas concentradas, tiazolidinedionas y agonistas de GLP-1, con evidencia preliminar de eficacia en subtipos seleccionados.

Conclusiones: este documento constituye una herramienta integral para mejorar el reconocimiento precoz, la caracterización genético-clínica y el tratamiento personalizado de las lipodistrofias. Su implementación busca reducir las complicaciones metabólicas, mejorar la calidad de vida y fomentar la investigación colaborativa en enfermedades raras.

Palabras clave: recomendaciones; lipodistrofias; diagnóstico; tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: lipodystrophies are rare disorders characterized by partial or generalized loss of adipose tissue, leading to severe metabolic consequences. Their low prevalence and clinical heterogeneity make early diagnosis and appropriate therapeutic management challenging.

Objectives: to establish national recommendations for the diagnosis and treatment of lipodystrophies, standardizing clinical and genetic criteria and proposing therapeutic interventions based on evidence and clinical experience.

Materials and methods: narrative review of scientific literature and international consensus guidelines, developed by experts convened by the Argentine Diabetes Society based on their recognized expertise in the field. A different person from the authors was appointed to oversee the final compilation.

Results: diagnostic criteria were defined for congenital and acquired generalized lipodystrophies. Six subtypes of familial partial lipodystrophies were described, with their respective genetic alterations, adipose tissue distribution patterns, and associated metabolic comorbidities. Specific recommendations were established regarding lifestyle components, nutrition, and physical activity, with adaptations proposed based on cardiometabolic comorbidities. Pharmacological strategies were detailed, including the use of metformin, concentrated insulins, thiazolidinediones, and GLP-1 receptor agonists, with preliminary evidence of efficacy in selected subtypes.

Conclusions: this document serves as a comprehensive tool to improve early recognition, genetic-clinical characterization, and personalized treatment of lipodystrophies. Its implementation aims to reduce metabolic complications, enhance quality of life, and promote collaborative research in rare diseases.

Key words: recommendations; lipodystrophies; diagnosis; treatment.

- ¹ Médica endocrinóloga, Coordinadora de Diabetes, Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ³ Servicio de Endocrinología y Diabetes, Hospital Pediátrico Avelino Castelán Resistencia, Chaco, y Hospital Juan Pablo II, Corrientes, Argentina
- ⁴ Servicio de Endocrinología, Sector Diabetes y Enfermedades Metabólicas, Hospital José María Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁵ Unidad Nutrición y Diabetes, Hospital José María Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁶ Médico pediatra, Sección Diabetes, Hospital Italiano, Servicio de Nutrición y Diabetes Infantil, y Hospital Posadas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁷ Médica endocrinóloga, Unidad de Diabetes, Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Carla Musso
E-mail: mussocar@hotmail.com
Fecha de trabajo recibido: 1/11/2025
Fecha de trabajo aceptado: 11/12/2025

Conflictos de interés: la Dra. Carla Musso se desempeña como disertante de los laboratorios Casasco, Chiesi, AstraZeneca, Sanofi, Roemmers, Boehringer Ingelheim y Abbott. La Dra. María Eugenia Andrés es disertante de los laboratorios Sanofi y Chiesi. La Dra. Solange Houssay es disertante de los laboratorios Boehringer Ingelheim, Roemmers y Casasco. Los demás autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

Las lipodistrofias (LD) son un grupo poco frecuente y heterogéneo de trastornos caracterizados por la pérdida parcial o generalizada del tejido adiposo (TA), que puede ser de origen congénito o adquirido. Esta alteración en la distribución de la grasa corporal se asocia con graves consecuencias metabólicas, incluyendo resistencia a la insulina, dislipidemia, esteatosis hepática (EH), alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus (DM) y la consecuente enfermedad cardiovascular prematura.

Dada su baja prevalencia y la diversidad clínica que presentan, las LD suelen ser subdiagnosticadas, lo que retrasa el inicio de un tratamiento adecuado. Por esta razón, resulta fundamental contar con recomendaciones claras y actualizadas para su diagnóstico y tratamiento, tanto en sus formas congénitas como adquiridas, generalizadas o parciales¹.

Este documento tiene como objetivo proporcionar una guía basada en la evidencia y en la experiencia clínica acumulada para mejorar el reconocimiento temprano de estos síndromes, estandarizar los criterios diagnósticos y optimizar el abordaje terapéutico, incluyendo tanto intervenciones farmacológicas como no farmacológicas.

Diagnóstico y evaluación inicial. Identificación de características clínicas y genéticas

Las LD generalizadas (LDG) son trastornos raros caracterizados por la pérdida casi total de grasa subcutánea en la mayor parte del cuerpo. Según su origen y momento de aparición, las LDG pueden ser congénitas o adquiridas.

Lipodistrofia generalizada congénita

También conocida como síndrome de Berardinelli-Seip, se trata de un trastorno autosómico recesivo (AR). Su incidencia se estima en 1 cada 10 millones, sin embargo, en un intento reciente de estimar su frecuencia, se sugirió que la misma es de 1,3 a 4,7 en un millón para todos los tipos de LD.

Se caracteriza por una pérdida casi total del tejido celular subcutáneo desde el nacimiento, aunque, dependiendo de la causa molecular, el TA está preservado en alguna área específica del cuerpo como palmas, plantas, órbita y cuero cabelludo. Se presenta con masas musculares bien marcadas, flebomegalia, protrusión umbilical u ombligo redundante, y acantosis *nigricans* presente en la niñez y que con frecuencia se extiende más allá de las axilas y el cuello. En niños pequeños se observa distensión abdominal con hepatomegalia. Es frecuente que se asocie al desarrollo progresivo de complicaciones metabólicas como dislipemia, hipertrigliceridemia (HTG) y HDL bajo, DM o pre-diabetes, EH y pancreatitis, así como también síndrome de ovario poliquístico (SOP), quistes en los huesos apendiculares, cardiopatías y trastornos del ritmo cardíaco¹.

Desde los primeros meses de la enfermedad, los pacientes con LDG congénita pueden presentar HTG que, si es grave, puede derivar en pancreatitis aguda. Los niveles plasmáticos de insulina están elevados, y la DM no cetósica, que en general aparece en la segunda década de la vida, suele ser muy difícil de controlar, incluso con dosis altas de insulina. Sin tratamiento, el pronóstico para los pacientes con LDG es desfavorable

debido a la cirrosis hepática, las complicaciones cardiovasculares de la DM, la pancreatitis o la enfermedad renal terminal.

Se describen cuatro subtipos de LDG congénita

según el gen afectado, siendo el tipo 1 y el tipo 2 los más frecuentes. Además, ciertas características, tanto clínicas como metabólicas, son típicas de alguno de los subtipos (Tabla 1).

Subtipo	Gen/proteína alterada	Distribución TA*	Característica clínica típica				
			Metabólico	Hepático	Renal	Cardíaco	Reproductivo
1	AGPAT2 (9q34) ----- Acilglicerol-3-fosfato aciltransferasa	Ausencia de TA médula ósea Presente TA mecánico	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx
2	BSCL2 (11q13) ----- Seipina	Ausencia de TA mecánico	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx
3	CAV1 (7q31) ----- Caveolina-1	Patrón similar subtipo 1	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx
4	PTRF (17q21.2) ----- Polimerfina	Patrón similar subtipo 1	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx

*Todos los subtipos presentan ausencia de tejido adiposo (TA) metabólicamente activo (visceral-subcutáneo).

Tipo 1: el gen AGPAT2 está implicado en la biosíntesis de los triglicéridos (TG) y los fosfolípidos. Limita la biosíntesis de los TG y disminuye la biodisponibilidad del ácido fosfatídico y los glicerofosfolípidos. Resistencia a insulina grave/precoc, hipertrigliceridemia (HTG) marcada (riesgo elevado de pancreatitis), esteatosis hepática precoc. Fracturas líticas focales en huesos apendiculares. Enfermedad renal precoc. Dismenorrea, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Tipo 2: la seipina es crucial en la diferenciación y función del adipocito; está involucrada en el ensamblaje de las gotas lipídicas, en particular en la fusión de las gotas lipídicas nacientes. Transporte de lípidos y proteínas entre el adipocito y el retículo endoplásmico. Forma más severa, retraso del desarrollo neurológico, hipotonía. Cardiomiopatía. Resistencia a insulina grave/precoc, HTG marcada (riesgo elevado de pancreatitis), esteatosis hepática precoc. Fracturas líticas focales en huesos apendiculares. Enfermedad renal precoc, dismenorrea, infertilidad, SOP.

Tipo 3: la CAV1 componente integral de las caveolas; actúa uniendo ácidos grasos y translocándolos a gotitas lipídicas. Forma muy poco frecuente. Talla baja, resistencia a la vitamina D, hipocalcemia, hipomagnesemia.

Tipo 4: el gen PTRF participa en la biogénesis de caveolas y regula la expresión de las caveolinas 1 y 3, 9. Importante para el tráfico de lípidos y contribuye a la formación adecuada de las caveolas de membrana. Su pérdida afecta tanto el TA como el músculo esquelético y cardíaco. Forma poco frecuente. Miopatías, estenosis pilórica, escoliosis, inestabilidad atlantoaxoidea, arritmias (Qt prolongado, taquicardia ventricular adrenérgica, muerte súbita).

Tabla 1: Principales características genéticas y fenotípicas de los cuatro subtipos de lipodistrofia generalizada congénita^{3,8,15}.

Lipodistrofia generalizada adquirida

Las personas con LDG adquirida o síndrome de Lawrence nacen con grasa corporal normal y pueden desarrollar pérdida de TA en cualquier momento de la vida, lo que afecta todos los depósitos de grasa incluida la mecánica. En algunos casos, la grasa en la cara, el cuello y las axilas puede conservarse.

Es más común su inicio en la infancia, pero puede ocurrir a cualquier edad. La proporción mujer-hombre es de 3:1. Las personas con esta enfermedad experimentan complicaciones metabólicas típicas de la LD, como resistencia a la insulina, DM

o prediabetes, HTG y EH no alcohólica. Además, las personas afectadas con frecuencia presentan otras enfermedades autoinmunes asociadas (dermatomiositis juvenil, DM, hepatitis autoinmune y otras) y anomalías del complemento².

Aunque se desconocen los mecanismos exactos de la pérdida de TA en la LDG adquirida, algunas personas pueden presentar paniculitis antes de la pérdida de grasa, enfermedades autoinmunes o pueden dar positivo en los anticuerpos contra la perilipina.

El abordaje clínico de la LDG congénita y adquirida se resume en la Tabla 2.

	Imprescindibles	Recomendaciones
Anamnesis	AP AF LD Edad de inicio y progresión de pérdida de grasa Presencia de enfermedad autoinmune Utilización de medicamentos Consumo de alcohol	Valorar fotos de la infancia
Exploración física	Antropometría: peso, talla, IMC, PA Medida de presión arterial Exploración cardiológica (pulsos, soplos) Exploración abdominal (hepatomegalia, esplenomegalia) Exploración cutánea (xantomas, nódulos, lipomas)	Evaluación de extensión de pérdida de grasa subcutánea Valorar arco corneal por dislipemia
Pruebas complementarias	ECG Glucemia en ayuno, HbA1c Perfil lipídico (TG, Col, HDL, LDL) Hepatograma Ecografía abdominal Dosaje C3, C4. Anticuerpos nucleares ApoB Proteinuria/FG	Leptina sérica CPK Fondo de ojo Ecografía carotídea Rx de huesos largos RMN o DXA Secuencia genética Perfil tiroideo Cortisol libre en orina

LD: lipodistrofias; AF: Antecedentes familiares; AP: antecedentes personales; IMC: índice masa corporal; PA: perímetro abdominal; ECG: electrocardiograma; HbA1c: hemoglobina glicosilada; TG: triglicéridos; Col: colesterol; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; ApoB: apolipoproteína B; FG: filtrado glomerular; Rx: radiografía; RMN: resonancia magnética nuclear; DXA: absorciometría de rayos X de energía dual; CPK: creatinfosfoquinasa.

Tabla 2: Abordaje inicial⁹.

Criterios diagnósticos clínicos y genéticos

En la LDG congénita, los criterios diagnósticos se pueden clasificar en mandatorio, mayores y menores (Tabla 3). La presencia de un criterio mandatorio y tres criterios mayores o dos criterios mayores más dos o más menores y/o la identificación genética confirman el diagnóstico de LDG congénita. La confirmación genética se establece mediante la presencia de una mutación patogénica conocida.

Por su parte, en la LDG adquirida los criterios clínicos principales son:

- Pérdida progresiva de grasa subcutánea en la infancia o adolescencia.
- Ausencia de antecedentes familiares de LD.
- Asociación con enfermedades autoinmunes,

como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide juvenil.

- Alteraciones metabólicas, como resistencia severa a la insulina, HTG y EH no alcohólica.

Para la evaluación adicional, es importante considerar las siguientes pruebas autoinmunes: Ac antinucleares, C3, y C4, anticuerpos específicos.

Diagnósticos diferenciales

Incluyen pérdida de peso grave de otras etiologías (anorexia nerviosa, desnutrición, DM controlada, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, caquexia por cáncer o infección crónica grave) y otros síndromes genéticos que se presentan con LD como el síndrome de Rabson-Mendenhall.

Criterio mandatorio	Criterios mayores	Criterios menores
Pérdida generalizada de TA presente desde el nacimiento o en los primeros años (antes de los 2 años)	. HTG . Resistencia a la insulina . Rasgos acromegaloides . Hepatomegalia	. Hirsutismo . Flebomegalia . Miocardiopatía hipertrófica . Quistes óseos . Retraso madurativo . Pubertad precoz

TA: tejido adiposo; HTG: hipertrigliceridemia.

Tabla 3: Criterios diagnósticos para lipodistrofia generalizada congénita.

Lipodistrofias parciales congénitas y adquiridas

Las lipodistrofias parciales (LDP) se caracterizan por la pérdida localizada de TA subcutáneo en determinadas regiones del cuerpo, con preservación o incluso acumulación de grasa en otras zonas. Pueden ser de origen congénito o familiar, con herencia autosómica dominante, como en la LDP familiar (tipo Dunnigan), o adquirido, como en las LD asociadas a enfermedades autoinmunes o al uso de determinados fármacos (por ejemplo, antirretrovirales) (Figura).

Abordaje clínico inicial

El diagnóstico inicial es predominantemente clínico realizado en función de la observación de una distribución anómala del TA. Los hallazgos típicos incluyen:

- Pérdida simétrica o asimétrica de grasa subcutánea en extremidades y/o tronco.
- Acumulación de grasa compensatoria en otras regiones como el cuello, la cara o el abdomen.

Un diagnóstico precoz y una evaluación completa son fundamentales para iniciar medidas terapéuticas que reduzcan las complicaciones metabólicas y mejoren la calidad de vida del paciente (Tabla 2).

Subtipo	Gen/proteína alterada	Distribución TA	Característica clínica típica				
			Metabólico	Hepático	Renal	Cardíaco	Reproductivo
1	Poligénico	Ausencia de TA marcado en extremidades inferiores y glúteos	x x x x x	x x x x x	x x x	x x	x x
	No Identificado	Acúmulo de TA central (abdomen y tronco) Presente/aumentado TA en cara y cuello.					
2	LMNA (1q21.2)	Ausencia progresiva de TA marcado en extremidades y glúteos (desde la pubertad).	x x x x x	x x x x x	x x x	x x x x	x x x
	Lamin A/C	Acumulado de TA en cara, cuello y visceral					
3	PPARG (3p25)	Distribución similar a FPL 2	x x x x x	x x x x	x x	x x	x x
	Receptor γ activado por proliferador de peroxisomas	Fenotipo menos evidente					
4	PLIN1 (15q26)	Ausencia de TA en extremidades y tronco	x x x	x x x	x x	x x	x x
	Perilipina 1	Acumulado de TA en cara y cuello					
5	CIDEA (3p25)	Patrón similar a FPL 3-4	x x x	x x x	x x	x x	x x
	Cidec						
6	LIPE (19q13)	Ausencia de TA progresivo en extremidades y tronco	x x x	x x x	x x	x x	x x
	Lipasa sensible a hormonas	Presente en cara y cuello					

TA: tejido adiposo.

Principales características genéticas y fenotípicas de los seis subtipos de lipodistrofia parcial familiar^{15,97}:

Tipo 1: Koberling más frecuente en mujeres. Obesidad central con pérdida del TA periférico, diabetes mellitus (DM) precoz, hipertrigliceridemia (HTG) precoz, esteatosis hepática (EH) precoz.

Tipo 2: Dunnigan. Variable más frecuente, más común en mujeres que hombres. Distribución del TA muy típica, DM precoz, HTG severa, síndrome de ovario poliquístico (SOP), enfermedad cardiovascular precoz.

Tipo 3: Variable metabólicamente más agresiva. Resistencia a la insulina severa, EH, HTG.

Tipo 4-6: Muy poco frecuentes, perfiles metabólicos variables, prevalece la resistencia a la insulina.

Tabla 4: Principales características genéticas y fenotípicas de los seis subtipos de lipodistrofia parcial familiar.

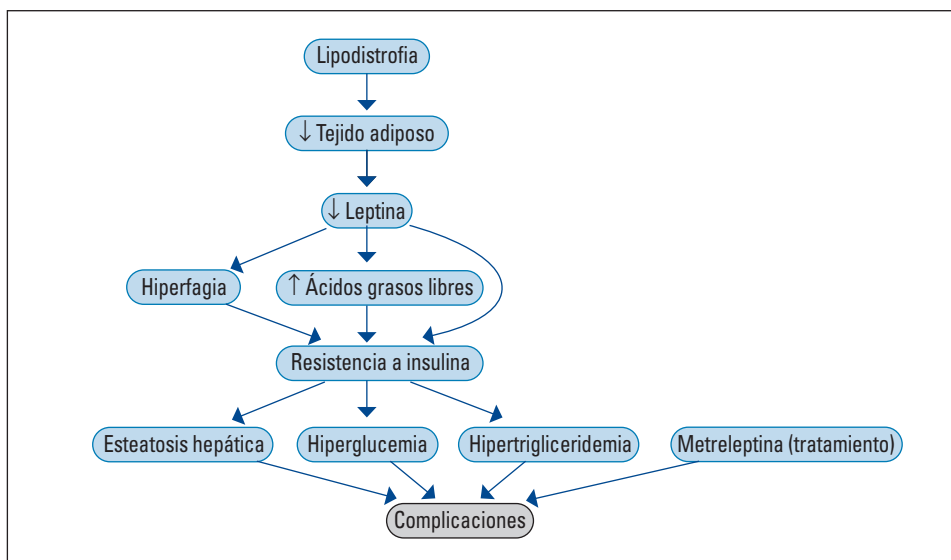


Figura: Mapa conceptual: fisiopatología del déficit de leptina en las lipodistrofias^{3,8,78}.

Intervención terapéutica. Modificaciones del estilo de vida

La morbilidad y mortalidad mejoran con la intervención temprana, y la dieta y la actividad física son partes integrales del tratamiento.

La dieta debe ser adecuada y adaptada a las comorbilidades asociadas a la enfermedad. Hay que tener presente que no se dispone de datos de ensayos clínicos y que existen muy pocos estudios sobre la intervención dietética en LD. Estas recomendaciones se basan fundamentalmente en la experiencia clínica. Es importante trabajar con un equipo de atención médica para desarrollar un plan de alimentación personalizado para cada paciente⁴.

Dentro de las terapias nutricionales, se destaca el consumo de alimentos antioxidantes y antiinflamatorios, ricos en fibra y vitaminas que puedan regular el perfil de lípidos, disminuyendo la absorción del colesterol total y la concentración plasmática de TG y LDL³.

Los pacientes con LD, especialmente con las formas generalizadas, son típicamente hiperfágicos debido a la deficiencia de leptina. Las dietas restringidas en energía en adolescentes y adultos reducen los TG y la glucemia, pero son difíciles de llevar a cabo. En los niños, la restricción de alimentos debe equilibrarse con los requisitos de crecimiento ya que la evaluación del peso por talla e IMC, según los datos de crecimiento de referencia, no es apropiada porque la composición corporal es atípica. Un bajo peso para la longitud o el IMC sería aceptable siempre que se mantenga el crecimiento lineal. La sobrealimentación para

lograr un peso normal puede empeorar las complicaciones metabólicas y la EH⁵.

Recomendaciones dietéticas

- Las personas con LD deben seguir una dieta con un 50-60% de carbohidratos, un 20-30% de grasas y aproximadamente un 20% de proteínas.
- Eliminar las bebidas alcohólicas porque aumentan los niveles de TG y la incidencia de pancreatitis aguda.
- Restringir los alimentos ricos en hidratos de carbono simples (azúcar de mesa, miel, bebidas azucaradas), y priorizar los hidratos de carbono complejos (cereales de grano entero, legumbres) y las verduras. Evitar los productos de bollería industrial y de repostería (contienen azúcares y grasas saturadas).
- Aumentar la ingesta de alimentos ricos en fibra como verduras y hortalizas (2 raciones al día, preferiblemente una de ellas cruda) y frutas (3 raciones al día, preferentemente crudas y sin pelar), cereales o harinas integrales y legumbres.
- Evitar las grasas saturadas (carnes grasas, lácteos enteros, quesos, bollería, alimentos precocinados, aceite de coco y palma) y optar por grasas insaturadas, particularmente ácidos grasos omega 3 (aceites de semillas, nueces, pescados azules). En personas con LD, la grasa dietética debe ser principalmente grasas cis-monoin saturadas y ácidos grasos omega 3 de cadena larga. En lactantes con HTG extrema, se puede utilizar una fórmula basada en TG de cadena media.
- Escoger las carnes magras y consumir con

más frecuencia pescados, especialmente azules (salmón, jurel, sardina, caballa, anchoas).

- Consumir alimentos no procesados, frescos y de temporada.
- Utilizar técnicas culinarias sencillas que no requieran mucho aceite: vapor, cocido, a la plancha, grill, horno, microondas u olla a presión.

Recomendaciones para abordar la hiperfagia

- Añadir verduras/hortalizas a cada comida, como acompañamiento o como primer plato, para lograr mayor saciedad.
- Disminuir la variedad de alimentos disponibles en una comida.
- Evitar el ayuno prolongado y optar por realizar pequeñas ingestas a lo largo del día.
- Comer lentamente, masticando los alimentos, para percibir la señal de saciedad a tiempo.
- Algunos estudios demostraron que las dietas altas en proteínas pueden aumentar la saciedad y la termogénesis inducida por los alimentos, así como disminuir el hambre. Sin embargo, algunos alimentos ricos en proteína también aportan una importante cantidad de grasas saturadas, por ello se aconseja recurrir a alimentos ricos en proteínas de origen vegetal o animal, pero con bajo aporte de grasas.

Recomendaciones dietéticas para la enfermedad renal crónica prediálisis

- Es aconsejable limitar las proteínas de la dieta: carnes, pescados y huevos. No consumir más de 100 g de carne o pescado al día. Se puede sustituir 50 g de carne o pescado por un huevo.
- Restringir el consumo de lácteos a 1-2 al día: 125 ml de leche, 1 yogur (125 g) o 30 g queso bajo en grasa. Seleccionar leche semidescremada que presenta menor ratio fósforo/proteína y menor contenido de potasio en comparación con la leche entera o descremada. Aquellas personas con niveles elevados de fósforo deberán reducir su consumo a una vez al día.
- Frutas, verduras y hortalizas dos al día de cada una. Evitar las frutas y verduras con alto contenido en potasio. Legumbres, consumir una vez por semana.
- Cereales y tubérculos: se deben consumir 1-2 veces al día. Se desaconseja todo tipo de productos integrales, avena y muesli porque son ricos en potasio.
- Para reducir el aporte de fósforo de la dieta limitar los productos lácteos, especialmente los

descremados, evitar las carnes rojas y los pescados azules, moderar el consumo de pan, eliminar los productos integrales, y evitar productos procesados y los frutos secos⁴.

Planes de ejercicio físico adaptados a las necesidades metabólicas del paciente

La actividad física representa una herramienta terapéutica fundamental en el manejo integral de los pacientes con LD, no obstante, pueden existir limitaciones por dolor musculoesquelético, fatiga o malestar psicológico¹. Su utilidad no solo radica en mejorar el perfil metabólico, sino también la calidad de vida.

Se sugiere fomentar la práctica regular de actividad física en pacientes con LD, en ausencia de contraindicaciones específicas. Se debe realizar una evaluación cardíaca completa antes de iniciar un plan de ejercicio, especialmente en aquellos con subtipos predispuestos a miocardiopatía³. Se debe evitar la actividad extenuante en pacientes con LDP familiar tipo 2 que presentan miocardiopatía concomitante o en aquellos con LDG congénita tipo 4 que tienen predisposición a la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica y muerte súbita⁶.

Asimismo, se deben desaconsejar los deportes de contacto en pacientes con hepatomegalia o esplenomegalia severas, así como en aquellos con LDG que presenten lesiones óseas líticas por riesgo de complicaciones traumáticas³.

Además de la incorporación estructurada de actividad física, se enfatiza la importancia de reducir el comportamiento sedentario. El tiempo prolongado frente a las pantallas, como televisión o computadoras, se ha vinculado con un mayor riesgo cardiometabólico, por lo que deben promoverse estrategias para interrumpir períodos prolongados de sedentarismo⁷.

En todos los casos, el inicio y la progresión de un plan de actividad física deben contar con el seguimiento de un equipo médico capacitado que evalúe el estado físico basal, la función cardiovascular y las posibles contraindicaciones, ajustando las recomendaciones según el subtipo de LD y las comorbilidades asociadas^{3,8}.

Intervenciones farmacológicas

Independientemente del genotipo o fenotipo, los pacientes con LD presentan formas más extremas de resistencia a la insulina que los pacientes con DM2, y requieren en muchos casos

dosis de insulina exógena superiores a 200 U/día o, en pacientes pediátricos, dosis que superan las 3 U/kg/día⁶. La dieta y los fármacos orales tienen un valor más limitado en varias de las formas sindrómicas de resistencia extrema a la insulina. En la mayoría de los casos, se utilizan primero los agentes orales y/o inyectables y se añade la terapia con insulina intentando alcanzar los objetivos terapéuticos. La insulina mejora la hiperglucemia extrema, el estado catabólico que la acompaña y la pérdida de peso en estos pacientes (en general hiperfágicos) que acumulan el exceso de calorías como grasa en el hígado y en el músculo esquelético, lo que provoca resistencia extrema a la insulina, HTG severa y EH³.

Metformina

La metformina es el medicamento de primera línea en el tratamiento de la DM secundaria a las LD. Además de mejorar la sensibilidad a la insulina, puede reducir el apetito, inducir la pérdida de peso, mejorar la fertilidad y la EH⁹. A través de la activación de la proteína quinasa activada por la adenosina monofosfato, promueve la captación de glucosa y la oxidación de ácidos grasos en el músculo, aumenta la oxidación de ácidos grasos en los hepatocitos, e inhibe la producción de glucosa y la síntesis de lípidos hepática¹⁰.

Insulinas

La terapia con metformina e insulina generalmente es necesaria y se debe considerar la insulina concentrada en pacientes que requieren grandes dosis (≥ 200 U/día en adultos y ≥ 3 U/Kg/d en niños). El uso de insulinas de alta concentración (U-500) puede ser beneficioso tanto para prevenir reacciones locales (LD hipertróficas en el sitio de inyección) como para mejorar el control glucémico¹¹. Ante la falta de insulinas concentradas en nuestro país, se suele utilizar insulina humana regular en varias dosis fraccionadas (2,3 o 4/día), incluso insulina lispro concentrada U-200¹². La cinética de la insulina glargina y degludec puede verse alterada al inyectarse en zonas lipoatróficas dado que su larga duración de acción requiere de grasa subcutánea para lograr las propiedades farmacocinéticas de un análogo de insulina basal de acción prolongada^{13,14}. Los pacientes con LDG podrían necesitar insulina por vía intramuscular ante la falta de grasa subcutánea; además, las altas dosis de insulina que precisan retardan demasiado la absorción desde los depósitos subcutáneos. Por

lo tanto, las insulinas de acción intermedia y los análogos de acción prolongada no son eficaces para controlar la glucemia de la DM de las LD^{3,15}.

Tiazolidinedionas

Se ha demostrado que las tiazolidinedionas (TZD) mejoran las complicaciones metabólicas en algunos pacientes con LDP¹⁶, sin embargo, pueden causar un exceso de depósito de grasa no deseado¹⁷. Las TZD desempeñan un papel crucial en la resistencia grave a la insulina, mejorando la tolerancia a la glucosa al aumentar la sensibilidad a la insulina, y también incrementar los niveles de adiponectina. Varios informes respaldan el uso de las TZD, en particular pioglitazona, para mejorar el perfil metabólico en pacientes con LDP. La pioglitazona resultó ser eficaz para mejorar el control glucémico, reducir los TG, el contenido de grasa hepática y disminuir los requerimientos de insulina en reportes de casos y estudios de cohortes en personas con LDP y DM^{18,19}. Por lo tanto, deben considerarse en el tratamiento de la DM en pacientes con LDP, y no se cuenta con evidencia suficiente para sugerir su empleo en las LDG^{20,21}.

Terapias basadas en incretinas intestinales

Dado que es difícil generar la capacidad y función del TA, una intervención que busca un mejor equilibrio entre la ingesta energética y la capacidad de almacenamiento de grasa contribuye en forma segura a mejorar la disfunción metabólica en la LD al evitar la infiltración de grasa en tejidos no adiposos.

Un estudio comparó en forma retrospectiva la seguridad y eficacia de los agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1) -liraglutida, dulaglutida y semaglutida- en 14 pacientes con DM secundaria a LDP y los comparó con 14 pacientes apareados con DM2, antes y después de 6 meses de agregar un arGLP-1 al tratamiento. Este estudio reportó una reducción del peso del 4%, del IMC del 4,1%, de la glucemia plasmática de ayuno (GPA) del 9,6% y de la HbA1c del 0,5%. Los TG se redujeron en un 16,7%. En la mitad se logró disminuir la dosis de insulina y en tres pacientes se consiguió discontinuar la insulino terapia. La reducción de los TG resultó ser significativamente mayor en los pacientes con LDP que en aquellos con DM, mientras que las reducciones en la HbA1c y en la GPA no evidenciaron diferencias significativas entre ambos grupos. En relación con la seguridad, se observaron dos casos de pancreatitis aguda

en dos pacientes con LDP con el tratamiento con arGLP-1, que tenían historia anterior de pancreatitis aguda, y ningún caso en el grupo con DM tratado con arGLP-1²². Ciertas evidencias orientan a que en la LDP habría una falla en el primer pico secretorio de insulina y mayores niveles de adipocina dipeptidil peptidasa 4 (sDPP4) que inactivan el GLP-1, y esto conduciría a una mayor adiposidad abdominovisceral. Por lo tanto, es previsible que el efecto del arGLP-1 mejore la secreción del primer pico de insulina y compense los altos niveles de sDPP4, lo que conduce a una reducción de la glucosa, del peso, un menor índice de adiposidad corporal y una mejora en el perfil lipídico^{23,24}.

En un estudio de cohorte observacional en pacientes con LD se investigó si la tirzepatida mejora las graves complicaciones metabólicas de la LDP. La tirzepatida es un agonista dual del receptor de GLP-1 y del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (arGIP/erGLP-1) que induce una pérdida de peso muy importante en personas con obesidad, a la vez que mejora la DM y otras complicaciones metabólicas.

En el análisis se incluyeron 14 pacientes con LDP; a 12 se les prescribió tirzepatida para mejorar el control glucémico y a dos para el control del peso. Al iniciar el tratamiento con tirzepatida, cuatro pacientes con LDP recibían tratamiento con metreleptina. En dos de ellos, se continuó el tratamiento con metreleptina sin cambios, pero en los otros dos pacientes se interrumpió debido a la falta de eficacia. La mediana de duración del seguimiento fue de 8,7 meses. El estudio denotó una reducción de la HbA1c del 1,1% acompañada de una reducción media de la dosis de insulina de 101 U/día. También, la tirzepatida se asoció con una reducción del IMC de 1,9 kg/m² y una mejora significativa de los TG.

Diez de los 14 pacientes toleraron la tirzepatida en dosis que demostraron ser eficaces para tratar la DM y la obesidad (≥ 5 mg/semana). Los efectos secundarios gastrointestinales, como náuseas y empeoramiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, fueron frecuentes lo que llevó a la interrupción del tratamiento en un paciente e impidió el aumento de la dosis en otros dos. La hipoglucemia observada en pacientes que utilizaban terapia concomitante con insulina provocó una titulación descendente agresiva de la insulina en todos los pacientes. Esto desencadenó una hiperglucemia descontrolada tras una discontinuación brusca de la tirzepatida. Un paciente experimentó

episodios de pancreatitis inducida por HTG luego de la interrupción abrupta de la tirzepatida durante un período de escasez del medicamento en la cadena nacional de suministro.

La mayoría de los pacientes del presente estudio perdió peso, y siete de 14 con LDP perdieron más del 5% de su peso corporal²⁵. Además, la cirugía de *bypass* gástrico en Y de Roux produce importantes beneficios en los parámetros metabólicos, incluso pérdida de peso y corrección de la acumulación anormal de la grasa en la LDP familiar tipo 2 (Dunnigan)²⁶.

Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa renal tipo 2

Los inhibidores del cotransportador renal de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) contribuyen a reducir los niveles de hiperglucemia gracias a la disminución de la reabsorción renal de glucosa, independientemente de la deficiencia secretoria o de la acción de la insulina²⁷. González-Clavijo et al. reportaron un caso de una mujer con LDG tipo 1 de 17 años, con diagnóstico tardío y erróneamente clasificada como DM, con HTG severa, historia de pancreatitis aguda, infecciones a repetición y altos requerimientos de insulina ($\geq 2,2$ U/Kg/día), que logró un control glucémico apropiado con el agregado de metformina y un iSGLT2. Agregar metformina y iSGLT2 al tratamiento logró reducir la dosis de insulina basal a 0,4 U/kg/día lo que permitió eliminar los bolos prandiales y facilitó controlar junto con un fibrato de alta potencia los valores de TG²⁸.

Se realizó una revisión retrospectiva de historias clínicas de la División de Diabetes, Endocrinología y Obesidad del *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* del *National Institutes of Health* (NIIDK/NIH) sobre la seguridad y la eficacia de los iSGLT2 en pacientes con resistencia grave a la insulina debido a LDP que iniciaron tratamiento con iSGLT2 para el manejo clínico de la DM. Tres pacientes (14%) interrumpieron el tratamiento con iSGLT2 por un evento adverso después de una duración media de 2,3 meses. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento con iSGLT2 incluyeron pancreatitis en un paciente con antecedentes de pancreatitis recurrente, infección del tracto urinario y cetoacidosis diabética en un paciente que cumplió el tratamiento con insulina. Otros eventos adversos incluyeron: dolor en las extremidades, hipoglucemia e infecciones fúngicas. El hallazgo clave fue una reducción del 0,8% en la HbA1c al

año de la administración del iSGLT2. También se observaron reducciones significativas en la presión arterial sistólica y diastólica²⁹.

Uso de análogos de leptina (metreleptina) en pacientes seleccionados

La metreleptina (r-metHuLeptina) es un análogo de la leptina humana obtenido mediante tecnología del ADN recombinante. Se ha probado en LD y demostró que mejora los trastornos metabólicos^{30,31}.

Cuando se determina que un paciente presenta LDG y complicaciones metabólicas asociadas con el estado hipoleptinémico (resistencia a la insulina, HTG, hiperfagia), se justifica la terapia de reemplazo de leptina. Es importante optimizar las terapias convencionales antes de iniciar el tratamiento con leptina recombinante humana (metreleptina). La información de prescripción recomienda una dosis inicial de 5 mg cada 24 horas para mujeres y de 2,5 mg cada 24 horas para hombres, con una dosificación basada en el peso para niños <40 kg. Los NIH siguen una pauta de dosificación según el peso que no forma parte del prospecto estadounidense. Para mujeres sugieren una dosis de entre 0,09 y 0,15 mg/kg/día, y para hombres una dosis de entre 0,06 y 0,09 mg/kg/día. Ocasionalmente, se requieren dosis de hasta 0,24 mg/kg/día para lograr el efecto máximo¹.

La metreleptina ha sido aprobada y está indicada para tratar la LDG en Japón y en Estados Unidos, y cuenta con la autorización de la *Food and Drug Administration* (FDA) desde 2014. En regiones como la Unión Europea, Reino Unido, Canadá y Brasil la aprobación se extiende tanto a la LDG como a la LDP³²⁻³⁴.

Aún es controvertido si los niveles basales endógenos de leptina pueden usarse para predecir la respuesta al tratamiento con metreleptina en pacientes con LD. Sin embargo, un estudio reciente reveló que los niveles basales de leptina endógena son malos predictores de la respuesta a la terapia con metreleptina en individuos con LDP³⁵. Puede administrarse a partir de los 2 años en la LDG, y para LDP se recomienda desde los 12 años, cuando el paciente es refractario al tratamiento metabólico estándar máximo. Esto se refiere al uso de insulina >1 U/kg/día con Hb1Ac >7,5% y/o fibratos a dosis máxima con valores de TG >445 mg/dl⁹⁸.

La metreleptina disminuye la hiperfagia, lo que produce pérdida de peso que suele estabilizarse con el tratamiento a largo plazo^{30,36-38}. Este efecto pueden notarlo los pacientes inmediatamente

después del tratamiento con metreleptina ya que restaura la actividad neuronal vinculada a la alimentación y la saciedad por la vía leptina-melanocortina³⁹⁻⁴¹.

Respuesta a la administración de la metreleptina y ajuste de dosis

Luego del inicio del tratamiento con metreleptina, los cambios metabólicos suelen presentarse en un plazo de 4 a 6 semanas. Uno de los primeros cambios esperados, que el paciente o su familia notarán, es la disminución del apetito, lo cual se acompaña de una disminución del peso. Incluso en niños en crecimiento, se tolera cierta pérdida de peso. Según la experiencia de los NIH, no es necesario modificar la dosis si la pérdida de peso es <10% del peso corporal del paciente. Si la pérdida de peso es >10%, la dosis debe ajustarse al nuevo peso sin modificar la dosis total en mg/kg/día. Si la pérdida de peso continúa un mes después del ajuste de peso, la dosis total en mg/kg/día debe reducirse entre 0,05 y 0,1 mg/kg/día. Después de 6 meses de tratamiento, si la pérdida de peso continúa, se debe ajustar inicialmente la dosis según el peso y luego reducirla entre 0,01 y 0,02 mg/kg/día. Los cambios de dosis deben realizarse como máximo cada 4 semanas y se deben monitorear los parámetros metabólicos. Luego de 4 a 6 meses de tratamiento, si no se observan mejoras metabólicas, se debe aumentar la dosis de metreleptina en 0,02-0,04 mg/kg/día. Además, la dosis puede administrarse cada 12 horas, aunque esto no está indicado en la ficha técnica de los Estados Unidos. Si la HbA1c >9%, se debe iniciar el tratamiento con insulina U-500 antes o simultáneamente con metreleptina para acelerar las mejoras metabólicas. Si el paciente ya recibe insulina exógena al iniciar con metreleptina, el cambio en la dosis de insulina generalmente no se produce hasta 4 a 6 semanas después del inicio del tratamiento, y entonces el profesional sanitario debe comunicarse con el paciente y su familia para reducir la dosis de insulina y minimizar el riesgo de hipoglucemia. Algunos pacientes pueden suspender por completo la terapia con insulina exógena una vez instaurado el tratamiento con metreleptina⁴². Si bien la metreleptina no ha sido aprobada para su uso en embarazadas, se han producido varios embarazos en pacientes que la recibían, y se ha continuado el tratamiento con metreleptina en las dosis previas al embarazo, durante el embarazo y en la lactancia sin teratogenicidad evidente⁴³.

El grupo del NIH informó por primera vez en 2005 acerca de los efectos a largo plazo de la terapia de reemplazo de leptina en una cohorte de pacientes con LDG. Quince pacientes con LDG recibieron tratamiento con metionil leptina humana recombinante dos veces al día durante 12 meses. Se evaluaron los parámetros metabólicos al inicio y cada 4 meses. La medicación antidiabética se redujo o suspendió según fuera necesario. Se observaron reducciones significativas en los niveles de GPA, HbA1c, TG, LDL y colesterol total, y no se detectaron cambios en los niveles de HDL. El volumen hepático se redujo significativamente, lo que reflejó disminución de la EH. Se encontraron disminuciones en el peso corporal total y en el gasto energético en reposo. La metreleptina produjo mejoras significativas y sostenidas en la glucemia, la dislipidemia y la EH⁴⁴.

Un estudio más reciente del NIH -de fase 3, abierto y de un solo brazo- evaluó el tratamiento con metreleptina en 48 pacientes con LDG y DM, HTG o aumento de la insulinemia en ayunas. Luego de un año de tratamiento, el 80% de los pacientes presentó una disminución de $\geq 1\%$ en la HbA1c y de $\geq 30\%$ en los TG. Se observaron resultados significativos ya en el cuarto mes. Además, uno de cada tres pacientes alcanzó una reducción de $\geq 2\%$ en la HbA1c y de $\geq 40\%$ en los TG. De los pacientes con medicación, el 41% suspendió la insulina, el 22% los antidiabéticos orales y el 24% los hipolipemiantes. Asimismo, en un subgrupo de pacientes con LDG con datos de imágenes hepáticas, la disminución media del volumen hepático a los 12 meses fue del 33,8%⁴⁵.

Un estudio retrospectivo evaluó las consecuencias clínicas y socioculturales de la LDG y su tratamiento. Los datos de las historias clínicas se extrajeron de una cohorte de 68 pacientes con LDG tratados con metreleptina en los NIH⁴⁶. Luego de 12 meses de tratamiento, se observaron múltiples beneficios clínicos: el 68% de los pacientes refirió mejoría en su apariencia física, el 79% mostró una mayor capacidad para realizar tareas escolares y laborales, y el 100% reportó disminución de la hiperfagia. En cuanto a las comorbilidades, el 77% mejoró las cifras de presión arterial, el 35% presentó mejoría de las alteraciones renales y el 51% evidenció mejoría en los parámetros de enfermedad hepática. Asimismo, el 95% mostró una reducción en la incidencia de pancreatitis y el 57% mejoró la función reproductora. Desde el punto de vista metabólico, el 88% de los pacientes con

HbA1c $\geq 6,5\%$ redujo sus valores de HbA1c, y el 90% de aquellos con TG >200 mg/dl presentó mejoría de los niveles de TG.

Metreleptina y parámetros metabólicos

La metreleptina evidenció beneficios metabólicos significativos en personas con LD, registrándose mejoras rápidas y sostenidas en parámetros fundamentales como la glucemia, los lípidos y la función hepática^{30,36-41,47}.

En el tratamiento de la LDG, la respuesta clínica es especialmente destacada: se observan reducciones sustanciales de los TG (cercasas al 60% en 4 meses), disminución de la HbA1c ($-1,9\%$ en personas con DM), reducción del volumen hepático (-28%) y la posibilidad de suspender tratamientos concomitantes, como insulina y antidiabéticos orales, en más de tres cuartas partes de los casos a largo plazo^{30,45}.

En la LDP, si bien la respuesta presenta una mayor variabilidad, existen subgrupos que experimentan resultados favorables, reducciones significativas en los meses 12, 24 y 36 en la HbA1c, TG en ayunas y el volumen hepático, particularmente quienes exhiben déficits severos de leptina y alteraciones metabólicas significativas^{48,49}.

Es fundamental la individualización terapéutica: ajustar la administración de la metreleptina en función de los valores basales de leptina, la gravedad de la alteración metabólica y la presencia de variantes genéticas relevantes permite optimizar la eficacia y reducir riesgos como la hipoglucemia, la cual puede manifestarse al inicio en personas con buen control glucémico y requiere una reducción previa de la dosis de insulina⁴⁹⁻⁵¹. La metreleptina contribuye a mejorar la sensibilidad a la insulina, suprime la gluconeogénesis basal y reduce la EH y las transaminasas, reflejando una mejoría tanto histológica como funcional del hígado^{38,49,52}.

Las hepatoquinas implicadas en la HTG también disminuyen de manera significativa después del tratamiento⁵³. En cuanto a los mecanismos implicados en los cambios lipídicos, la metreleptina se asocia a una disminución notoria de las concentraciones plasmáticas de apolipoproteína C-III y de la proteína similar a la angiopoietina 8 (ANGPTL8), ambas reconocidas como inhibidores de la lipoproteína lipasa y mediadoras de la HTG. Este efecto contribuye significativamente a la reducción de los niveles de TG observada tras el tratamiento, reforzando el perfil metabólico favorable de la metreleptina^{53,54}.

La metreleptina también redujo los niveles de colesterol total y colesterol LDL, pero no alteró los niveles de colesterol HDL⁵⁵⁻⁵⁸. El efecto beneficioso de la metreleptina en las medidas glucémicas y lipídicas en la LDG es claro y usualmente bastante notable. Aunque la respuesta es variable en pacientes con LDP, los estudios demostraron que algunos pacientes pueden responder favorablemente al tratamiento con metreleptina. Un porcentaje considerable alcanza descensos notables en la HbA1c y en los TG, lo que subraya la importancia de seleccionar cuidadosamente a aquellos con mayor probabilidad de respuesta clínica^{54,55,59}.

El análisis de variantes genéticas patogénicas en personas con LDP, específicamente de PPARG y LMNA, muestra que ambas presentan respuestas metabólicas similares al tratamiento con metreleptina. Luego de 12 meses de tratamiento, se encontraron reducciones significativas en la HbA1c, dosis de insulina y TG⁶⁰⁻⁶³, lo que respalda el uso de la metreleptina en subgrupos genéticos específicos con descontrol metabólico.

En conclusión, la metreleptina constituye una herramienta eficaz y segura en el abordaje de la LD, particularmente la generalizada, así como en casos seleccionados de LDP, incluidos aquellos con variantes patogénicas en PPARG y LMNA, siempre que se realice una valoración individualizada y un seguimiento riguroso del perfil metabólico^{54,55,59-68}.

Uso de metreleptina en las complicaciones

Metreleptina y enfermedad hepática

La metreleptina demostró mejorar significativamente la EH y reducir los niveles de transaminasas en períodos de 6 a 12 meses^{38,49,64} junto con una disminución del volumen hepático^{37,64}. Además, se ha reportado mejoría en puntuaciones de esteatohepatitis metabólica (*metabolic dysfunction associated steatohepatitis*, MASH) sin progresión de la fibrosis hepática^{65,66}. Luego de un año de tratamiento, la mayoría de las personas presentó mejorías en la histología hepática, la EH y la balonización de hepatocitos, permaneciendo solo el 33% con criterios de MASH^{66,67}. En pacientes pediátricos, la puntuación de la enfermedad hepática metabólica (*metabolic dysfunction associated steatotic liver disease*, MASLD) también mejoró tras el tratamiento⁶⁹. Los mecanismos propuestos incluyen el aumento de la secreción hepática de VLDL-TG, posiblemente mediado por el nervio vago⁷⁰ y la reducción de la lipogénesis *de novo*⁷¹.

Metreleptina y enfermedad renal

La metreleptina demostró reducir la proteinuria en la mayoría de las personas tratadas^{38,72}. En 11 de 15 pacientes, esta reducción coincidió con una mejoría de la hiperfiltración, aunque en cuatro casos la función renal empeoró, lo que resalta la importancia de un cuidadoso monitoreo durante el tratamiento. Resultados adicionales confirmaron una disminución significativa de la proteinuria en casos de LDG tratados con metreleptina⁷².

Metreleptina y enfermedad cardiovascular

La metreleptina reduce la inflamación endotelial⁷³ y mejora los perfiles de lipoproteínas aterogénicas, lo que puede reducir el riesgo cardiovascular. Además, se ha observado una regresión de aproximadamente el 30% en la hipertrofia ventricular izquierda⁷⁴. Un análisis retrospectivo multicéntrico mostró que el uso de metreleptina, ajustando por diagnóstico y otras variables, se asoció con una reducción de la mortalidad superior al 60%⁷⁵.

Metreleptina y sistema nervioso central

Un estudio de resonancia magnética funcional reveló que la leptina puede inducir alteraciones en la actividad cerebral en el área subgenual (área 25 de Brodmann), una región no estrictamente vinculada a la conducta alimentaria conocida por sus conexiones con la red de recompensa. Esto sugiere que la leptina también puede afectar a otras regiones del cerebro, además de la conducta alimentaria⁷⁶.

Metreleptina y sistema reproductor

En mujeres se encontró que la metreleptina normalizó la secreción de gonadotropina; condujo a la progresión normal de la pubertad, ciclos menstruales normalizados y mejoró la fertilidad^{38,77-79}. Se han producido varios embarazos en pacientes con LD mientras tomaban metreleptina sin ninguna evidencia de teratogenicidad^{42,43}, aunque no se ha aprobado su uso en el embarazo. La terapia de reemplazo con leptina se asoció con un pequeño aumento (clínicamente no significativo) de la testosterona sérica y la SHBG en varones.

Uso de metreleptina antes del inicio de la enfermedad metabólica grave en las lipodistrofias generalizadas

Un trabajo reciente observó que iniciando el tratamiento con metreleptina en pacientes con LDG antes de la aparición de la enfermedad meta-

bólica clínicamente significativa, resultó en un mejor control a largo plazo de la DM, la proteinuria y la HTG. En cuanto a la progresión menos grave de la enfermedad hepática, si bien existe cierta evidencia de que la evolución podría ser menos grave, se requieren más estudios para arribar a conclusiones definitivas⁸⁰.

Metreleptina: efectos adversos

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) en ensayos clínicos fueron cefalea, hipoglucemia, pérdida de peso y dolor abdominal⁸¹; también se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia, urticaria o exantema generalizado)⁸².

Durante el tratamiento con metreleptina, los parámetros de hierro podrían estar afectados y podría observarse una disminución en los niveles de ferritina⁸³.

En algunos casos se han notificado anticuerpos neutralizantes *in vivo* contra la metreleptina^{84,85} y es la razón principal que subyace a la restricción de su uso por parte de la FDA. Los anticuerpos antimetreleptina se desarrollaron en la mayoría de los pacientes con LD; sin embargo, la actividad neutralizante concurrente con empeoramiento del control metabólico se ha informado solo en un pequeño número de pacientes tratado con metreleptina^{42,84}. Se ha detectado linfoma de células T en tres pacientes con LDG adquirida que recibieron metreleptina probablemente asociado a la enfermedad en sí misma y no al tratamiento con metreleptina^{86,87}.

El *Metreleptin Efficacy and Safety Registry* (MEASuRE), un registro voluntario que recopila

datos de seguridad y eficacia a largo plazo de la metreleptina, se desarrolló como requisito luego de la autorización por la FDA y la *European Medicines Agency* (EMA). Esta base de datos contiene información completa sobre los efectos adversos a largo plazo y la eficacia del fármaco en pacientes con LD que utilizan metreleptina comercial⁸⁸.

Terapias hipolipemiantes para el manejo de las dislipidemias

La dislipidemia presenta un perfil aterogénico distintivo:

- HTG marcada: frecuentemente >500 mg/dl, ocasionalmente >1000 mg/dl.
- HDL disminuido: <40 mg/dl en hombres, <50 mg/dl en mujeres.
- LDL pequeñas y densas: mayor potencial aterogénico.
- Aumento de lipoproteínas ricas en TG (LRTG) y remanentes: quilomicrones, VLDL, IDL.
- Elevación apoB: incluso con LDL moderadamente elevado.

Con respecto a la fisiopatología, se incluye capacidad limitada de almacenamiento lipídico, lipólisis incrementada, lipogénesis hepática aumentada, *clearance* disminuido de LRTG.

En la Tabla 5 se mencionan los objetivos del control lipídico según el riesgo cardiovascular.

Las prioridades incluyen:

- Control de los TG (especialmente si >500 mg/dl).
- Reducción del LDL según riesgo.
- Reducción del colesterol no-HDL.
- Optimización del HDL.

Objetivo	Muy alto riesgo	Alto riesgo	Riesgo moderado
LDL	<55 mg/dl o $\downarrow \geq 50\%$	<70 mg/dl o $\downarrow \geq 50\%$	<100 mg/dl
No-HDL	<85 mg/dl	<100 mg/dl	<130 mg/dl
TG	<150 mg/dl	<150 mg/dl	<150 mg/dl
ApoB	<65 mg/dl	<80 mg/dl	<100 mg/dl

Tabla 5: Objetivos del control lipídico.

Intervenciones terapéuticas

Tratamiento no farmacológico

- Dieta: hipocalórica en caso de sobrepeso, grasas saturadas $<7\%$ (15% en caso de HTG), carbohidratos refinados restringidos, omega 3, fibra soluble, esteroides vegetales, alcohol limitado.
- Ejercicio: 150-300 minutos/semana aeróbico + resistencia 2-3 por semana.
- Otros: cesación tabáquica, control del peso.

Tratamiento farmacológico convencional

- Estatinas: primera línea para LDL/no-HDL. Considerar resistencia insulínica para efectos adversos.
- Ezetimiba: 10 mg/día. Complemento a estatinas o monoterapia. Menor impacto glucémico.
- Fibratos: primera línea para triglicéridos severos. Fenofibrato preferido con estatinas.
- Omega 3: 2-4 g/día EPA+DHA. Complemento en TG severos.

Terapias emergentes

- Volanesorsén (anti-apoC-III)
- 285 mg subcutánea (SC) semanal.
- TG >500 mg/dl con riesgo pancreatitis recurrente.

- Monitorización plaquetas por trombocitopenia.

- Tirzepatida (agonista GLP-1/GIP dual):

En un estudio observacional²⁵ en 17 pacientes con LDP se observó una reducción significativa de la

HbA1c (-1,1%), de los TG (-35%), del IMC (1,7 kg/m²) y de las dosis de insulina (-109 U/día).

- Dosis: 5-15 mg SC semanal.

- Indicaciones: LDP con respuesta subóptima, LDG sin respuesta a la metreleptina, DM/preDM + TG moderados-severos.

En la Tabla 6 se resumen las recomendaciones de tratamiento de la dislipemia en personas con LD.

Condición	Recomendaciones
TG >500 mg/dl	Medidas no farmacológicas + fibratos Omega 3 (2-4 g/día) Considerar anti-apoC-III refractarios
Dislipidemia mixta (LDL↑ + TG 200-500)	Medidas no farmacológicas + estatinas potentes Ezetimiba si LDL no controlado Fibratos si TG persistentes
Hipercolesterolemia predominante	Medidas no farmacológicas + estatinas potentes Ezetimiba

TG: triglicéridos.

Tabla 6: Pautas de tratamiento de la dislipemia en personas con lipodistrofias.

Seguimiento y monitorización

La evaluación inicial incluye la determinación del perfil lipídico completo, ApoB/Lp(a) (si se en-

cuentra disponible), función hepática/renal, CPK, glucemia/HbA1c. Los parámetros de monitorización se resumen en la Tabla 7.

Parámetro	Inicial	Mantenimiento	Especiales
Perfil lipídico	4-6 semanas	3-6 meses	Más frecuente TG severos
Función hepática	4-6 semanas	6-12 meses	Más frecuente EH severa
CPK	Si síntomas	No rutinario	Factores riesgo miopatía
Función renal	4-6 semanas fibratos	Anual	Semestral FG <60
HbA1c	3-6 meses	3-6 meses	Efecto estatinas glucemia

TG: triglicéridos; EH: esteatosis hepática; FG: filtrado glomerular; CPK: creatina fosfoquinasa.

Tabla 7: Monitorización bioquímica de dislipemia.

Evaluación de eficacia y seguridad

Eficacia: alcance de objetivos LDL/TG según riesgo. **Ineficacia:** verificar adherencia, factores contribuyentes, intensificar/combinar.

Seguridad:

- Toxicidad hepática: suspender si ALT/AST >3x.
- Toxicidad muscular: suspender si CPK >5x o síntomas severos.
- Alteraciones glucémicas: cambiar a pitavastatina o reducir dosis.

El manejo de las dislipidemias requiere de un enfoque integral personalizado considerando el

riesgo cardiovascular global. Las terapias hipolipemiantes han evolucionado significativamente y proporcionan un arsenal terapéutico para distintos perfiles lipídicos y objetivos exigentes.

La estratificación adecuada del riesgo, la selección racional de los fármacos según el fenotipo dislipidémico y el seguimiento sistemático son claves para reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.

En la LD, el desafío es mayor, y requiere enfoques especializados y frecuentemente terapias emergentes para el control adecuado y la reducción del riesgo cardiovascular asociado^{3,89-93}.

Monitoreo de las complicaciones asociadas

El monitoreo de las complicaciones asociadas a las LD es crucial para prevenir y manejar de manera efectiva las comorbilidades que puedan surgir en estos pacientes. Las LD se asocian a múltiples complicaciones metabólicas y cardiovasculares. A

continuación, se describen las áreas clave a considerar en el seguimiento de estos pacientes. Se sugiere realizar estos estudios complementarios y de laboratorio anualmente según la evolución del paciente y el criterio médico (Tabla 8).

Área evaluada	Exámenes a solicitar	Frecuencia	A tener en cuenta
Metabolismo hidrocarbonado	Glucemia en ayunas, HbA1c	. Anualmente . Cada 3 a 6 meses en caso de DM o insulinoresistencia	Considerar curva de glucosa si es necesario
Perfil lipídico	Colesterol total, HDL, LDL y TG	. Anualmente . Cada 3 a 6 meses si hay dislipemia	Vigilar riesgo cardiovascular
Evaluación hepática	Hepatograma, ecografía hepática, elastografía	. Anualmente . Cada 6 a 12 meses las imágenes en caso de alteraciones	Alta prevalencia de EH y fibrosis hepática
Función renal	Creatinina, urea, proteinuria o relación albumina/creatinina	Anualmente	Se aumenta la frecuencia en caso de nefropatía
Evaluación cardiovascular	Tensión arterial y electrocardiograma, ecocardiograma	Anualmente	Riesgo aumentado de miocardiopatía en la LCG tipo 2
Función reproductiva y puberal	Estadios de Tanner (edad pediátrica) LH, FSH, estradiol, testosterona, TSH, ecografía ginecológica	Cada 6 a 12 meses en niños y anual en los adultos	Valorar según alteraciones puberales o amenorrea
Soporte multidisciplinario	Evaluación por los servicios de Endocrinología, Nutrición, Genética, Psicología y Cardiología	Según cada caso en particular	Se agregarán otras disciplinas según el requerimiento particular de cada paciente

TG: triglicéridos; EH: esteatosis hepática; LCG: lipodistrofia congénita generalizada; DM: diabetes mellitus.

Tabla 8: Resumen de las evaluaciones basadas en las guías prácticas.

Estrategias de monitoreo

- Consultas regulares: establecer un calendario de visitas médicas para el seguimiento y la evaluación continua es fundamental para abordar estas condiciones.

- Educación del paciente: es importante informar a los pacientes sobre la relevancia de la detección temprana de las complicaciones y el auto-control de su salud. Esto incluye educación sobre la enfermedad, el tratamiento y los cambios en el estilo de vida.

- Intervenciones dietéticas y de estilo de vida: fomentar cambios saludables en la dieta y la actividad física es crucial para mejorar la salud metabólica y cardiovascular de los pacientes. Programas de intervención que incluyan asesoramiento nutricional y ejercicio pueden resultar beneficiosos.

Un enfoque integral en el monitoreo y el manejo de las complicaciones asociadas a las LD puede mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes y reducir el riesgo de complicaciones graves^{3,8,94,95}.

Aspectos psicosociales y apoyo al paciente

La LD se asocia a una imagen corporal negativa que afecta la vida diaria de los pacientes, quienes deben contar con apoyo psicológico junto con el

tratamiento médico ya que se trata de un componente fundamental del tratamiento de este tipo de entidades⁹⁶.

Los pacientes con LD cursan con una alteración de su imagen corporal que puede generar estigmatización y aislamiento social, depresión y ansiedad. Por otro lado, pueden tener dificultades en la adherencia al tratamiento.

El objetivo del abordaje psicológico debería orientarse a favorecer la aceptación de su imagen corporal y su condición, así como crear un espacio de comunicación y apoyo social a fin de potenciar la adherencia al tratamiento médico.

Consejo genético

Hay que recordar que en las formas de herencia autosómicas dominantes existe un 50% de probabilidad en cada embarazo de pacientes afectados, no hay portadores asintomáticos, y que esta forma no se relaciona necesariamente con la consanguinidad; sin embargo, en las que tienen herencia autosómica recesiva, hay un 25% de probabilidad en cada embarazo de que el recién nacido esté afectado, es más frecuente en poblaciones endogámicas y hay un 50% de probabilidad de portadores.

Importancia del soporte emocional y educación en el manejo de la enfermedad

El control del apetito es un desafío significativo en estos niños. Los bebés pueden llorar para pedir comida, ya que siempre se sienten hambrientos. El control del hambre es casi imposible, especialmente durante el crecimiento activo, sin la ayuda de la terapia con metreleptina. Incluso bajo este tratamiento, los pacientes y los padres pueden tener dificultades para decidir la cantidad adecuada de comida para consumir. La metreleptina puede causar pérdida de peso en la mayoría de los pacientes, lo que puede ser un desafío para los padres preocupados por la apariencia física de sus hijos.

Los niños pequeños pueden tener dificultades para comunicar sus síntomas, como el dolor abdominal causado por la pancreatitis aguda, los síntomas de hipoglucemia o de hiperglucemia. También puede ser difícil explicar a los niños y adolescentes por qué el control metabólico es crucial.

La necesidad de diferentes tipos de terapias, como la insulina y la metreleptina, y el monitoreo de la glucosa en sangre, las pruebas de sangre rutinarias y las visitas hospitalarias regulares pueden ser abrumadoras para muchos. Puede ser difícil lograr que un niño activo acepte las inyecciones múltiples que incluyen insulina y metreleptina. Además, la falta de tejido subcutáneo puede hacer que la técnica de inyección sea más desafiante en la LD.

Para proporcionar un diagnóstico oportuno y mejorar la calidad de atención, se deben crear centros especializados para tratar la LD en niños y adolescentes afectados. Esos centros brindarían una educación mejor y más eficiente a los pacientes y sus padres acerca de la LD y su manejo, lo que resultaría en una mayor adherencia a las terapias y una mejor calidad de vida⁷.

CONCLUSIONES

Las LD son un grupo poco frecuente y heterogéneo de trastornos caracterizados por la pérdida parcial o generalizada del TA, que puede ser de origen congénito o adquirido. Las alteraciones metabólicas y las complicaciones que la caracterizan son resistencia a la insulina, dislipidemia, EH, pancreatitis, alto riesgo de desarrollar DM y la consecuente enfermedad cardiovascular prematura.

Debido a la complejidad del diagnóstico y de la implementación del tratamiento adecuado, resulta fundamental contar con recomendaciones claras y actualizadas para abordar los casos de personas

con LD tanto en sus formas congénitas como adquiridas, generalizadas o parciales.

Este documento tiene como objetivo proporcionar una guía basada en la evidencia y en la experiencia clínica acumulada para mejorar el reconocimiento temprano de estos síndromes, estandarizar los criterios diagnósticos y optimizar el abordaje terapéutico, incluyendo tanto intervenciones farmacológicas como no farmacológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest* 2019 42(1):61-73.
2. Lightbourne M, Brown RJ. Genetics of lipodystrophy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46(2):539-54.
3. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes. A multi-society practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016;101(12):4500-11.
4. González-Rodríguez M, Fernández-Pombo A, Sánchez-Iglesias S, Araújo-Vilar D. Guía Nutricional para las Lipodistrofias. AELIP, editor. AELIP. 2019. Disponible en: <https://aelip.es/wp-content/uploads/2024/09/Guia-Nutricional-para-las-Lipodistrofias.pdf>.
5. Araújo-Vilar D, Sánchez-Iglesias S, Guillín-Amarelle C, Fernández-Pombo A. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de las lipodistrofias infrecuentes. AELIP, editor. 2018. Disponible en: <https://aelip.es/wp-content/uploads/2024/09/Guia-practica-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-las-Lipodistrofias-infrecuentes.pdf>.
6. Patni N, Garg A. Lipodystrophy for the diabetologist. What to look for. *Curr Diab Rep* 2022;22(9):461-70.
7. Özen S, Akinci B, Oral EA. Current diagnosis, treatment and clinical challenges in the management of lipodystrophy syndromes in children and young people. *JCRPE* 2020;12(1):17-28.
8. Garg A. Lipodystrophies: Genetic and acquired body fat disorders. *JCEM* 2011;96(11):3313-25.
9. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *NEJM* 2004;350(12):1220-34.
10. Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: Old or new insights? *Diabetologia* 2013;56(9):1898-906.
11. Cochran E, Musso C, Gorden P. The use of U-500 in patients with extreme insulin resistance. *Diabetes Care* 2005;28(5):1240-4.
12. Sklate R, Houssay S, García A, Montero C, Rey R. Tumor de células de la granulosa ovárica en paciente con síndrome de Sheehan asociado a lipodistrofia parcial familiar variedad Dunnigan: desafío clínico-terapéutico. IV Congreso Internacional de Clínica y Medicina Interna / IV Congreso Argentino de Clínica Médica. Abstract n° 10506.
13. Karges B, Boehm BO, Karges W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. *Diabetic Medicine* 2005;22(10):1444-5.
14. Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet* 2000;356(9228):443-5.
15. Hussain I, Garg A. Lipodystrophy syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016;45(4):783-97.
16. Luedtke A, Boschmann M, Colpe C, Engeli S, Adams F, Birkenfeld AL, et al. Thiazolidinedione response in familial lipodystrophy patients with LMNA mutations: A case series. *Hormone and Metabolic Research* 2012;44(4):306-11.

17. Simha V, Rao S, Garg A. Prolonged thiazolidinedione therapy does not reverse fat loss in patients with familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(12):1275-6.
18. Moreau F, Boullu-Sanchis S, Vigouroux C, Lucescu C, Lascols O, Sapin R, et al. Efficacy of pioglitazone in familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type: a case report. *Diabetes Metab* 2007 Nov;33(5):385-9.
19. Sleilati GG, Leff T, Bonnett JW, Hegele RA. Efficacy and safety of pioglitazone in treatment of a patient with an atypical partial lipodystrophy syndrome. *Endocrine Practice* 2007;13(6):656-61.
20. Iwanishi M, Ebihara K, Kusakabe T, Chen W, Ito J, Masuzaki H, et al. Clinical characteristics and efficacy of pioglitazone in a Japanese diabetic patient with an unusual type of familial partial lipodystrophy. *Metabolism*. 2009 Dec;58(12):1681-7.
21. Arioglu E, Duncan-Morin J, Sebring N, Rother KI, Gottlieb N, Lieberman J, et al. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann Intern Med* 2000;133(4):263-74.
22. Foss-Freitas MC, Imam S, Neidert A, Gomes AD, Broome DT, Oral EA. Efficacy and safety of glucagon like peptide 1 agonists in a retrospective study of patients with familial partial lipodystrophy. *Diabetes Care* 2024;47(4):653-9.
23. Valerio CM, De Almeida JS, Moreira RO, Aguiar LBS, Siciliano PO, Carvalho DP, et al. Dipeptidyl peptidase-4 levels are increased and partially related to body fat distribution in patients with familial partial lipodystrophy type 2. *Diabetol Metab Syndr* 2017 Apr 24;9(1).
24. Tong J, Sandoval DA. Is the GLP-1 system a viable therapeutic target for weight reduction? *Rev Endocr Metab Disord* 2011 Sep;12(3):187-95.
25. Meral R, Celik Guler M, Kaba D, Prativadi J, Frontera ED, Foss-Freitas MC, et al. Metabolic improvements with tirzepatide in lipodystrophy: a novel option? *Diabetes Care* 2025;48(5):756-62.
26. Melvin A, Adams C, Flanagan C, Gaff L, Gratton B, Gribble F, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery in the management of familial partial lipodystrophy type 1. *JCEM* 2017;102(10):3616-20.
27. Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action. *J Diabetes Investig* 2014;5(3):265-75.
28. González-Clavijo AM, Fierro-Maya LF, Muñoz-Loaiza JD, Perilla-Roa D, Pérez-Moreno EJ, Guzmán-Rojas JD, et al. Use of metformin and an SGLT2 inhibitor to treat congenital generalized lipodystrophy. Case report. *Revista Facultad de Medicina*. 2020 Oct 1;68(4):639-43.
29. Bansal R, Cochran E, Startzell M, Brown RJ. Clinical effects of sodium-glucose transporter type 2 inhibitors in patients with partial lipodystrophy. *Endocrine Practice* 2022;28(6):610-4.
30. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *NEJM* 2002;346(8):570-8.
31. Tsoukas MA, Mantzoros CS. Lipodystrophy syndromes. 7th ed. Larry Jamenson J, De Groot J, Eds. 2015;Vol. 2.
32. Food and Drug Administration. Myalepta 2020 May. Disponible en: www.fda.gov/medwatch.
33. European Medicines Agency. Myalepta European Medicines Agency 2025. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/myalepta>
34. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Myalept (metreleptina): novo registro. 2023. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/myalept-metreleptina-novo-registro>.
35. Meral R, Malandrino N, Walter M, Neidert AH, Muniyappa R, Oral EA, et al. Endogenous leptin concentrations poorly predict metreleptin response in patients with partial lipodystrophy. *JCEM* 2022;107(4):e1739-51.
36. McDuffie JR, Riggs PA, Calis KA, Freedman RJ, Oral EA, DePaoli AM, et al. Effects of exogenous leptin on satiety and satiation in patients with lipodystrophy and leptin insufficiency. *JCEM* 2004;89(9):4258-63.
37. Moran SA, Patten N, Young JR, Cochran E, Sebring N, Reynolds J, et al. Changes in body composition in patients with severe lipodystrophy after leptin replacement therapy. *Metabolism* 2004;53(4):513-9.
38. Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M, Masuzaki H, Miyanaga F, Kobayashi N, et al. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *JCEM* 2007;92(2):532-41.
39. Schlögl H, Müller K, Horstmann A, Miehle K, Püschel J, Villringer A, et al. Leptin substitution in patients with lipodystrophy: Neural correlates for long-term success in the normalization of eating behavior. *Diabetes* 2016;65(8):2179-86.
40. Schlögl H, Müller K, Horstmann A, Pleger B, Miehle K, Möller H, et al. Leptin-substitution in patients with congenital lipodystrophy increases connectivity in reward-related brain structures: an fMRI study. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 2014;122(03):OP3_07.
41. Schlögl H, Horstmann A, Miehle K, Möller H, Müller K, Pleger B, et al. Leptin-substitution increases connectivity in reward-related brain areas in patients with congenital lipodystrophy Stockholm: EASD; 2015. Disponible en: <https://www.easd.org/media-centre/#resources/leptin-substitution-increases-connectivity-in-reward-related-brain-areas-in-patients-with-congenital-lipodystrophy>
42. Meehan CA, Cochran E, Kassai A, Brown RJ, Gorden P. Metreleptin for injection to treat the complications of leptin deficiency in patients with congenital or acquired generalized lipodystrophy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(1):59-68.
43. Maguire M, Lungu A, Gorden P, Cochran E, Stratton P. Pregnancy in a woman with congenital generalized lipodystrophy leptin's vital role in reproduction. *Obstetrics and Gynecology* 2012;119(part 2):452.5.
44. Javor ED, Cochran EK, Musso C, Young JR, DePaoli AM, Gorden P. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes* 2005 Jul 1;54(7):1994-2002.
45. Brown RJ, Oral EA, Cochran E, Araújo-Vilar D, Savage DB, Long A, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. *Endocrine* 2018;60(3):479-89.
46. Cook K, Adamski K, Gomes A, Tuttle E, Kalden H, Cochran E, et al. Effects of metreleptin on patient outcomes and quality of life in generalized and partial lipodystrophy. *J Endocr Soc* 2021;5(4).
47. Aotani D, Ebihara K, Sawamoto N, Kusakabe T, Aizawa-Abe M, Kataoka S, et al. Functional magnetic resonance imaging analysis of food-related brain activity in patients with lipodystrophy undergoing leptin replacement therapy. *JCEM* 2012 Oct;97(10):3663-71.
48. Oral EA, Gorden P, Cochran E, Araújo-Vilar D, Savage DB, Long A, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with partial lipodystrophy. *Endocrine* 2019 Jun 15;64(3):500-11.
49. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002 May 15;109(10):1345-50.
50. Muniyappa R, Brown RJ, Mari A, Joseph J, Warren MA, Cochran EK, et al. Effects of leptin replacement therapy on pancreatic β -cell function in patients with lipodystrophy. *Diabetes Care* 2014;37(4):1101.
51. Vatier C, Fetita S, Boudou P, Tchankou C, Deville L, Riveline JP, et al. One-year metreleptin improves insulin secretion in patients with diabetes linked to genetic lipodystrophic syndromes. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(7):693-7.

52. Quaye E, Chacko S, Startzell M, Brown RJ. Leptin decreases gluconeogenesis and gluconeogenic substrate availability in patients with lipodystrophy. *JCEM* 2024;109(1):e209-15.
53. Lightbourne M, Wolska A, Abel BS, Rother KI, Walter M, Kushchayeva Y, et al. Apolipoprotein CIII and angiopoietin-like protein 8 are elevated in lipodystrophy and decrease after metreleptin. *J Endocr Soc* 2021;5(2):1-15.
54. Adamski K, Cook K, Gupta D, Morris E, Tuttle E, Carr E, et al. Effects of metreleptin in patients with lipodystrophy with and without baseline concomitant medication use. *Curr Med Res Opin* 2021;37(11):1881-9.
55. Mosbah H, Vantighem MC, Nobécourt E, Andreelli F, Archambeaud F, Bismuth E, et al. Therapeutic indications and metabolic effects of metreleptin in patients with lipodystrophy syndromes: Real life experience from a national reference network. *Diabetes Obes Metab* 2022;24(8):1565.
56. Chan J, Lutz K, Cochran E, Huang W, Peters Y, Weyer C, et al. Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. *Endocrine Practice* 2011;17(6):922-32.
57. Kamran F, Rother KI, Cochran E, Zadeh ES, Gorden P, Brown RJ. Consequences of stopping and restarting Leptin in an adolescent with lipodystrophy. *Horm Res Paediatr* 2012;78(5-6):320-5.
58. Chong AY, Lupsa BC, Cochran EK, Gorden P. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. *Diabetologia* 2010;53(1):27-35.
59. Ajluni N, Dar M, Xu J, Neidert AH, Oral EA. Efficacy and safety of metreleptin in patients with partial lipodystrophy. Lessons from an expanded access program. *J Diabetes Metab* 2016;7(3):659.
60. Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, Brown RJ. Partial and generalized lipodystrophy: Comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. *JCEM* 2015;100(5):1802-10.
61. Simha V, Subramanyam L, Szczepaniak L, Quittner C, Adams-Huet B, Snell P, et al. Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the dunnigan variety. *JCEM* 2012;97(3):785-92.
62. Park JY, Javor ED, Cochran EK, DePaoli AM, Gorden P. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Metabolism* 2007;56(4):508-16.
63. Sekizkardes H, Cochran E, Malandrino N, Garg A, Brown RJ. Efficacy of metreleptin treatment in familial partial lipodystrophy due to PPARG vs LMNA pathogenic variants. *JCEM* 2019;104(8):3068-76.
64. Simha V, Szczepaniak LS, Wagner AJ, DePaoli AM, Garg A. Effect of leptin replacement on intrahepatic and intramyocellular lipid content in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes Care* 2003;26(1):30-5.
65. Javor ED, Ghany MG, Cochran EK, Oral EA, DePaoli AM, Premkumar A, et al. Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy. *Hepatology* 2005;41(4):753-60.
66. Akinci B, Subauste A, Ajluni N, Esfandiari NH, Meral R, Neidert AH, et al. Metreleptin therapy for nonalcoholic steatohepatitis: Open-label therapy interventions in two different clinical settings. *Med* 2021;2(7):814-835.e6.
67. Safar Zadeh E, Lungu AO, Cochran EK, Brown RJ, Ghany MG, Heller T, et al. The liver diseases of lipodystrophy: The long-term effect of leptin treatment. *J Hepatol* 2013;59(1):131-7.
68. MacHado MV, Cortez-Pinto H. Leptin in the treatment of lipodystrophy-associated nonalcoholic fatty liver disease: Are we there already? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7(6):513-5.
69. Brown RJ, Meehan CA, Cochran E, Rother KI, Kleiner DE, Walter M, et al. Effects of metreleptin in pediatric patients with lipodystrophy. *JCEM* 2017;102(5):1511-9.
70. Metz M, Beghini M, Wolf P, Pfleger L, Hackl M, Bastian M, et al. Leptin increases hepatic triglyceride export via a vagal mechanism in humans. *Cell Metab* 2022;34(11):1719-1731.e5.
71. Baykal AP, Parks EJ, Shamburek R, Syed-Abdul MM, Chacko S, Cochran E, et al. Leptin decreases de novo lipogenesis in patients with lipodystrophy. *JCI Insight* 2020;5(14):e137180.
72. Javor ED, Moran SA, Young JR, Cochran EK, Depaoli AM, Oral EA, et al. Proteinuric nephropathy in acquired and congenital generalized lipodystrophy: Baseline characteristics and course during recombinant leptin therapy. *JCEM* 2004;89(7):3199-207.
73. Elena Sturzebecher P, Kralisch S, Schubert MR, Filipova V, Hoffmann A, Oliveira F, et al. Leptin treatment has vasculo-protective effects in lipodystrophic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022;119(40).
74. Nguyen M Le, Sachdev V, Burklow TR, Li W, Startzell M, Auh S, et al. Leptin attenuates cardiac hypertrophy in patients with generalized lipodystrophy. *JCEM* 2021;106(11):e4327-39.
75. Cook K, Ali O, Akinci B, Foss De Freitas MC, Montenegro RM, Fernandes VO, et al. Effect of leptin therapy on survival in generalized and partial lipodystrophy: a matched cohort analysis. *JCEM* 2021;106(8):e2953-67.
76. Schlögl H, Janssen L, Fasshauer M, Miehle K, Villringer A, Stumvoll M, et al. Reward processing during monetary incentive delay task after leptin substitution in lipodystrophy. An fMRI case series. *J Endocr Soc* 2023;7(6).
77. Oral EA, Ruiz E, Andewelt A, Sebring N, Wagner AJ, Depaoli AM, et al. Effect of leptin replacement on pituitary hormone regulation in patients with severe lipodystrophy. *JCEM* 2002;87(7):3110-7.
78. Musso C, Cochran E, Javor E, Young J, DePaoli AM, Gorden P. The long-term effect of recombinant methionyl human leptin therapy on hyperandrogenism and menstrual function in female and pituitary function in male and female hypoleptinemic lipodystrophic patients. *Metabolism* 2005;54(2):255-63.
79. Abel BS, Muniyappa R, Stratton P, Skarulis MC, Gorden P, Brown RJ. Effects of recombinant human leptin (metreleptin) on nocturnal luteinizing hormone secretion in lipodystrophy patients. *Neuroendocrinology* 2016;103(3-4):402-7.
80. Brush M, Auh S, Cochran E, Tuska R, Koh C, Kleiner DE, et al. Effects of metreleptin in patients with generalized lipodystrophy before vs after the onset of severe metabolic disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2025;110(4):e1051-61.
81. Fernández-Pombo A, Sánchez-Iglesias S, Cobelo-Gómez S, Hermida-Ameijeiras Á, Araújo-Vilar D. Familial partial lipodystrophy syndromes. *Presse Medicale* 2021;50(3).
82. Brown RJ, Meehan CA, Cochran E, Rother KI, Kleiner DE, Walter M, et al. Effects of metreleptin in pediatric patients with lipodystrophy. *JCEM* 2017;102(5):1511-9.
83. Akinci EY, Boutros S, Ryan BJ, Sargin P, Akinci B, Neidert AH, et al. Iron parameters in patients with partial lipodystrophy and impact of exogenous leptin therapy. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9(1).
84. Chan JL, Koda J, Heilig JS, Cochran EK, Gorden P, Oral EA, et al. Immunogenicity associated with metreleptin treatment in patients with obesity or lipodystrophy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85(1):137-49.
85. Beltrand J, Lahlou N, Le Charpentier T, Sebag G, Leka S, Polak M, et al. Resistance to leptin-replacement therapy in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy: An immunological origin. *Eur J Endocrinol* 2010;162(6):1083-91.
86. Brown RJ, Chan JL, Jaffe ES, Cochran E, Depaoli AM, Gautier JF, et al. Lymphoma in acquired generalized lipodystrophy. *Leuk Lymphoma* 2016;57(1):45-50.
87. Aslam A, Savage DB, Coulson IH. Acquired generalized lipodystrophy associated with peripheral T cell lymphoma with cutaneous infiltration. *Int J Dermatol* 2015;54(7):827-9.

88. Haymond MW, Araújo-Vilar D, Balser J, Lewis JH, Louzado R, Musso C, et al. The Metreleptin Effectiveness and Safety Registry (MEASuRE): concept, design and challenges. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1).
89. Hegele RA, Borén J, Ginsberg HN, Arca M, Aversa M, Binder CJ, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(1):50-67.
90. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *NEJM* 2019;380(1):11-22.
91. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139(25):e1082-143.
92. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020;41(1):111-88.
93. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2023 Jul;91(3). Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2024/05/COMPLETO-F-19.pdf>.
94. Mainieri F, Chiarelli F. Lipodystrophies in children. *Horm Res Paediatr* 2022;95(4):305-20.
95. Hegele RA. Premature atherosclerosis associated with monogenic insulin resistance. *Circulation* 2001;103(18):2225-9.
96. Mosbah H, Vazier C, Andriess B, Belalem I, Delemer B, Janmaat S, et al. Health-related quality of life, social, and psychological well-being of 109 adult patients with genetic lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;110(8).