



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

CORSO DI LAUREA IN DIETISTICA

IL COMPORTAMENTO ALIMENTARE NEI PAZIENTI CON LIPODISTROFIA: UNA SCOPING REVIEW

Tesi di laurea in Scienze Tecniche Dietetiche Applicate 3

Relatore

Prof. Carolina Poli

Presentata da

Giorgia Volpe

Sessione Novembre 2024

Anno Accademico 2021/2022

La presente tesi non necessita del parere del CE.

Indice

ABSTRACT	4
1. INTRODUZIONE	6
1.1 Razionale	6
1.1.1 Epidemiologia.....	6
1.1.2 Le forme di lipodistrofia	7
1.1.3 Complicanze metaboliche	9
1.1.4 Trattamento	9
1.1.5 Il ruolo della leptina	11
1.1.6 L'immagine corporea	11
1.2 Obiettivi	14
1.2.1 Scoping review.....	14
2. METODI	15
3. RISULTATI	16
3.1 Analisi e presenza dei disturbi della nutrizione e alimentazione	17
3.2 Modifiche del comportamento alimentare in risposta al trattamento con metreleptina	19
3.3 L'impatto dell'immagine corporea	22
4. DISCUSSIONE	26
5. CONCLUSIONI	32
6. BIBLIOGRAFIA	34

ABSTRACT

Introduzione: Le sindromi lipodistrofiche sono un gruppo eterogeneo di disturbi rari caratterizzati dalla perdita parziale o totale di tessuto adiposo, associata ad una riduzione proporzionale dell'ormone leptina e ad una distribuzione anomala del grasso corporeo. Nonostante questi pazienti richiedano spesso un'assistenza nutrizionale per le complicanze metaboliche associate alla malattia, esistono poche pubblicazioni che indagano il loro comportamento alimentare. Lo scopo della seguente *scoping review* è quello di analizzare le attuali conoscenze in merito al loro comportamento alimentare e ai fattori che possono influenzarlo.

Metodi: La revisione della letteratura è stata effettuata tramite i database elettronici di PubMed e Scopus, seguendo le linee guida PRISMA-ScR, analizzando gli articoli pubblicati da gennaio 2000 a settembre 2024 e includendo tutti i tipi di articoli relativi a lipodistrofie non HIV-correlate.

Risultati: La ricerca ha individuato un totale di 349 articoli, di cui ne sono stati inclusi 7 nella revisione finale. Gli articoli sono stati poi riassunti e suddivisi secondo tre aree tematiche: analisi e presenza di disturbi della nutrizione e alimentazione, modifiche del comportamento alimentare in risposta al trattamento con metreleptina e l'impatto dell'immagine corporea.

Conclusioni: La lipodistrofia probabilmente contribuisce ad un alterato comportamento alimentare tramite aspetti organici (carenza di leptina, distribuzione anomala del tessuto adiposo) e psicologici (immagine corporea negativa, restrizione dietetica a vita...) che portano ad un aumentato distress psicologico e ad una maggiore prevalenza di disturbi psichiatrici ed alimentari. Per fornire il supporto richiesto da questi pazienti è necessario comprendere meglio le loro esigenze ed abitudini tramite ulteriori studi, in modo da formare i professionisti sanitari e garantire interventi clinici e dietetici mirati.

1. INTRODUZIONE

1.1 Razionale

Le sindromi lipodistrofiche sono un gruppo eterogeneo di disturbi rari accumulati dalla perdita generale o parziale di tessuto adiposo sottocutaneo, associata ad una riduzione proporzionale dei livelli di ormoni secreti dagli adipociti, tra cui la leptina. L'assenza di appropriati depositi di tessuto adiposo comporta in questi pazienti una distribuzione anomala del grasso corporeo ed una incapacità di immagazzinare correttamente i lipidi, causando un'aumentata insorgenza di disordini metabolici, spesso severi, quali principalmente insulino resistenza severa, diabete mellito di tipo 2 e dislipidemia, a cui conseguono un aumento del rischio cardiovascolare e di malattia steatosica epatica (1).

1.1.1 Epidemiologia

La lipodistrofia è considerata una malattia estremamente rara, anche se la letteratura riporta una probabile sottostima della sua presenza nella popolazione dovuta sia alla complessità della sintomatologia con cui si presenta sia alla difficoltà da parte dei professionisti sanitari nel riconoscerne la diagnosi. La forma meglio conosciuta, con maggiore incidenza e su cui esistono più dati in letteratura è la lipodistrofia acquisita che si sviluppa a seguito della terapia anti-retrovirale per il trattamento dell'HIV, che non sarà però oggetto della trattazione di questa tesi. Escludendo la precedente, la prevalenza mondiale delle altre forme di lipodistrofia è stata stimata essere di 1.3-4.7 casi per milione di individui (0.23 casi per milione per le forme generalizzate e 2.84 per le forme parziali) (2). L'età in cui la malattia si manifesta varia in base all'eziologia della forma di lipodistrofia da cui si è affetti: le forme congenite sono evidenti sin dai primi mesi di vita, mentre le forme acquisite si manifestano nell'infanzia, adolescenza e in alcuni casi anche in età più avanzate (3).

1.1.2 Le forme di lipodistrofia

La classificazione delle sindromi lipodistrofiche si basa su due criteri principali: l'eziologia del disturbo, che può essere genetica o acquisita, e l'estensione del tessuto adiposo perso, indicata come generalizzata se interessa l'intera superficie corporea o parziale se interessa soltanto alcune regioni. Sulla base di questi criteri si possono individuare quattro forme principali di lipodistrofia (*Figura 1*) di seguito descritte:

1) Lipodistrofia congenita generalizzata (o Sindrome di Berardinelli-Seip)

Si tratta di un raro disordine a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzato da una quasi completa assenza di tessuto adiposo sin dalla nascita, un fenotipo "atletico", acromegalia, *acantosi nigricans* (iperpigmentazione e ipercheratosi della pelle), xantomi cutanei e appetito vorace nell'età infantile. Le complicanze metaboliche sono frequenti e spesso severe, l'insulino-resistenza compare precocemente con evoluzione a diabete mellito entro i 20-30 anni (1,3). La prevalenza stimata di questa forma è di 1-9 casi su milione (4).

2) Lipodistrofia familiare parziale

Si tratta di un gruppo di disordini a trasmissione autosomica dominante caratterizzati da perdita di grasso a livello di arti, natiche e fianchi. Durante l'infanzia la distribuzione del grasso corporeo appare normale, il fenotipo tipico diventa visibile soltanto durante l'età adolescenziale, nella quale iniziano a comparire anche le principali complicanze metaboliche. Oltre alle comorbilità che si presentano comunemente anche nelle altre lipodistrofie, i soggetti affetti da questa forma presentano un aumentato rischio di coronaropatia e occasionalmente possono sviluppare una precoce cardiomiopatia. Il disordine più comune di questo gruppo è la FPLD2 (Lipodistrofia familiare parziale di tipo 2), causata da una mutazione del gene LMNA (1q22). La prevalenza, probabilmente sottostimata, è di 1 caso su milione in Europa (1,5).

3) Lipodistrofia generalizzata acquisita (o Sindrome di Lawrence)

Si tratta di una forma che compare solitamente nella prima adolescenza, ma può manifestarsi anche più tardi nella vita. È caratterizzata da una perdita di tessuto adiposo progressiva che interessa le estremità del corpo, inclusi i palmi delle mani e le piante dei piedi. Inoltre, possono comparire accumuli di grasso

su zone quali viso, collo o ascelle. Le complicanze metaboliche sono frequenti e possono essere severe. Inoltre questa forma risulta essere spesso associata a malattie autoimmuni (1,6,7). La prevalenza della malattia non è conosciuta, ma ne sono stati descritti più di 100 casi in letteratura, con una prevalenza di soggetti femminili in un rapporto di 3:1 rispetto ai soggetti maschili (1,8).

4) Lipodistrofia parziale acquisita (o Sindrome di Barraquer-Simons)

Si tratta di una forma che compare solitamente durante l'infanzia o l'adolescenza. La perdita di tessuto adiposo avviene partendo dalla regione cranio-caudale ed estendendosi progressivamente a viso, collo, spalle, arti superiori e tronco. Gli accumuli di grasso possono comparire su fianchi, natiche e arti inferiori. Questa forma è spesso associata a malattie autoimmunitarie, tra cui principalmente glomerulonefriti membranoproliferative (circa nel 20% dei soggetti (1,9)). Le complicanze metaboliche sono meno comuni, nonostante presentino comunque un rischio maggiore rispetto alla popolazione normale. La prevalenza in Europa è inferiore ad 1 caso su 100.000 e la predominanza della sindrome è femminile, con un rapporto di 4:1 rispetto al sesso maschile (1,10).

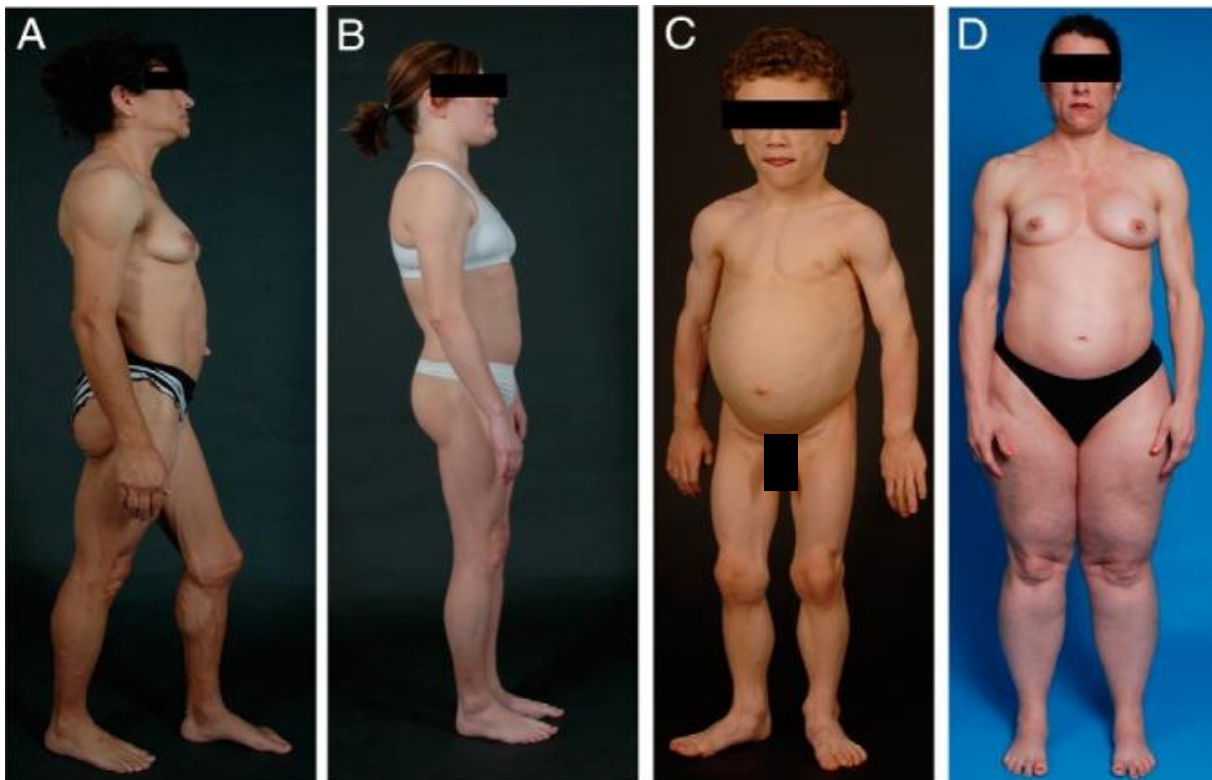


Figura 1: Aspetto fisico delle quattro principali forme di lipodistrofia: A) Lipodistrofia generalizzata congenita, B) Lipodistrofia familiare parziale, C) Lipodistrofia generalizzata acquisita, D) Lipodistrofia familiare acquisita (1).

1.1.3 Complicanze metaboliche

Le sindromi lipodistrofiche sono frequentemente associate ad alterazioni metaboliche e ormonali che portano a severe comorbidità, dipendenti dal sottotipo di lipodistrofia, dall'estensione del tessuto adiposo, dall'età e dal sesso. Essendo per la maggior parte secondarie alla carenza di depositi di adipe, le complicanze metaboliche aumentano all'aumentare della massa grassa persa. In questi pazienti i lipidi in eccesso, non avendo un deposito fisiologico in cui essere immagazzinati, vengono depositati in siti ectopici quali fegato, muscoli scheletrici, pancreas e altri organi, generando un meccanismo di lipotossicità che porta allo sviluppo di insulino resistenza, spesso severa. Le comuni complicanze metaboliche che ne conseguono comprendono: diabete mellito di tipo 2 difficilmente controllabile anche attraverso la terapia farmacologica, grave dislipidemia caratterizzata da ridotti livelli di colesterolo HDL ed ipertrigliceridemia severa, xantomi eruttivi, episodi ricorrenti di pancreatite acuta, epatomegalia, *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) e steatosi epatica severa con possibile progressione a fibrosi e cirrosi epatica. Ulteriori comorbidità riportate in letteratura possono riguardare problemi renali (proteinuria e insufficienza renale), cardiovascolari, disfunzioni riproduttive negli uomini e PCOS, iperandrogenismo e irregolarità mestruali nelle donne, soprattutto in età adolescenziale (11). Fra le maggiori cause di mortalità vengono riportate malattie cardiache (cardiomiopatie, scompenso cardiaco, infarto miocardico, aritmie), epatiche (insufficienza epatica, emorragie gastrointestinali, carcinoma epatocellulare), renali (insufficienza renale), pancreatiche (pancreatite acuta) e sepsi (1).

1.1.4 Trattamento

Attualmente non esiste una cura per le sindromi lipodistrofiche né un trattamento in grado di ripristinare i depositi di tessuto adiposo persi, perciò le terapie messe in atto hanno lo scopo di prevenire e gestire le complicanze metaboliche e di offrire ai pazienti una migliore qualità di vita. Per la gestione di queste malattie rare è necessario un approccio multidisciplinare che sia in grado di attuare i tre pilastri del trattamento, ossia i cambiamenti dello stile di vita, le terapie farmacologiche e il supporto psicologico. Uno degli step fondamentali è proprio la modifica dello stile di vita che comprende principalmente l'alimentazione e l'esercizio fisico. Nei pazienti adulti è raccomandata

una dieta bilanciata in macro e micronutrienti, ipocalorica per ridurre l'immagazzinamento di lipidi e permettere un migliore compenso metabolico, con un'assunzione del 50-60% di energia giornaliera proveniente dai carboidrati, 30% proveniente dai grassi e 20% dalle proteine, limitando gli zuccheri semplici e preferendo i carboidrati complessi ricchi in fibra. In presenza di altre comorbidità, si consiglia l'integrazione degli accorgimenti derivanti dalle rispettive linee guida. Nella lipodistrofia la figura del dietista risulta fondamentale nello strutturare un intervento dietetico mirato, soprattutto se in presenza di alterazioni metaboliche, sia nell'adulto che nel bambino. In quest'ultimo in particolare, oltre a mantenere un corretto stato di salute, è necessario garantire una crescita adeguata evitando l'overfeeding e prevenendo, per quanto possibile, future complicanze. Un altro step fondamentale del trattamento è la terapia farmacologica che può essere mirata a gestire le patologie compresenti (ad esempio con insulina, ipoglicemizzanti orali...) oppure, in alcune tipologie di lipodistrofia, può essere utilizzata per trattare la carenza di leptina. Nello specifico, nelle sindromi generalizzate e nelle sindromi parziali con livelli particolarmente bassi di leptina (valori ematici minori di 4 ng/mL) e severe comorbidità metaboliche, può essere utilizzata la metreleptina, un analogo ricombinante della leptina umana, il cui scopo è quello di sostituire le funzioni fisiologiche della leptina mancante in questi pazienti.

La condizione metabolica precaria e difficilmente trattabile richiede spesso diete molto restrittive e rigide in questi pazienti, per cui è necessario un controllo stretto dell'assunzione energetica e dei macronutrienti giornalieri in relazione ad esami ematici solitamente alterati. Non essendo disponibile una vera e propria cura, l'attenzione all'alimentazione si estende a vita e può richiedere sempre più accorgimenti col passare degli anni e con lo sviluppo di ulteriori comorbidità. A questa necessità di controllo sull'alimentazione, si aggiungono un appetito aumentato a causa della carenza di leptina e una distribuzione del grasso corporeo anomala che può portare ad alterazioni dell'immagine corporea reale e percepita.

1.1.5 Il ruolo della leptina

La leptina è un ormone proteico prodotto principalmente dal tessuto adiposo, soprattutto sottocutaneo, che svolge un ruolo fondamentale nella regolazione di appetito, dispendio energetico e peso corporeo. Il suo principale sito di azione è il cervello, in particolare nelle regioni dell'ipotalamo e del tronco encefalico, dove si occupa della modulazione della sazietà e del controllo dei meccanismi di ricompensa. Siccome la produzione di leptina è direttamente proporzionale al quantitativo di grasso corporeo, la sua concentrazione ematica funge da *marker* dei depositi energetici a lungo termine. In carenza di adipe, il livello di leptina nel sangue diminuisce e viene interpretato dal sistema nervoso centrale come una carenza di energia. Per gestire il deficit energetico, il sistema nervoso centrale aumenta la sensazione di fame e promuove i meccanismi di risparmio energetico che interessano il sistema nervoso simpatico, la tiroide, gli ormoni riproduttivi e la crescita. Al contrario, quando la disponibilità dei depositi di energia aumenta, l'aumento della leptina circolante provoca una disinibizione dei meccanismi precedentemente citati, promuovendo un ridotto introito energetico ed una maggiore spesa. Oltre al ruolo riconosciuto sulla regolazione dell'omeostasi energetica, diversi studi hanno ipotizzato un ruolo della leptina sugli aspetti edonistici dell'alimentazione e sui meccanismi cerebrali di ricompensa (12,13).

Nelle sindromi lipodistrofiche la carenza di tessuto adiposo è responsabile della carenza di leptina e dell'attivazione dei meccanismi di iperfagia. I soggetti che ne sono affetti presentano infatti maggiore appetito e apporto alimentare e comportamenti di *food-seeking* e *food-anxiety*, soprattutto negli anni della crescita, che rende ancora più complicata la gestione delle comorbilità metaboliche e l'adesione alla terapia nutrizionale.

1.1.6 L'immagine corporea

L'immagine corporea è stata definita per la prima volta nel 1950 come "*l'immagine del nostro corpo che creiamo nella nostra mente, il modo in cui il corpo ci appare*" (14,15). Da questa primitiva definizione il concetto di immagine corporea si è evoluto, includendo diverse dimensioni al suo interno, fino ad essere definito come "*le percezioni, i pensieri e i sentimenti di una persona verso il proprio corpo*" (15). Di fatto, l'immagine corporea è un concetto molto complesso, che viene valutato esplorando

quattro principali componenti: *soddisfazione globale soggettiva* (percezione e valutazione del corpo); *affetto* (sentimenti associati al corpo); *cognizione* (pensieri, attitudini e credenze sul corpo) e *comportamento* (esaminativo, alterativo o evitante). Una visione negativa della propria immagine corporea, relativa a taglia, forma, tono muscolare o peso, può portare allo sviluppo di insoddisfazione corporea, definita come “*i pensieri e i sentimenti negativi di una persona verso il proprio corpo*”. Questa percezione solitamente si sviluppa sulla base di una discrepanza fra il proprio corpo e il “corpo ideale” e può causare delle serie preoccupazioni. Questo meccanismo è riconosciuto come uno dei principali fattori di rischio per un comportamento alimentare disordinato e conseguentemente per lo sviluppo disturbi della nutrizione e alimentazione. I BIC (*body image concerns*) sono delle valutazioni multidimensionali interne sul corpo, che comprendono intense preoccupazioni sui propri difetti percepiti, comportamenti disfunzionali e manifestazioni mal adattative (ad esempio nascondere la propria forma corporea, evitare di specchiarsi...) (16,17). Fra i comportamenti disfunzionali, causati dai sentimenti negativi verso il proprio corpo, i più frequenti sono il *body checking* (pesarsi ripetutamente, specchiarsi, toccare le parti che più si percepiscono come un difetto...) e il comportamento evitante, con cui i soggetti evitano di interagire o mostrare il proprio corpo, nascondendolo con i vestiti o evitando gli specchi, le bilance o in alcuni casi anche l'intimità fisica con amicizie e partner. Un altro tratto caratteristico dei BIC è la paura di ricevere una valutazione altrui, che diventa una vera e propria ansia per la possibilità di ricevere commenti negativi relativi al proprio corpo da altre persone. I BIC vengono riconosciuti come una caratteristica necessaria per la diagnosi nella maggior parte dei disturbi della nutrizione e alimentazione umana (ad eccezione del *binge eating disorder* (BED)) (16,18), ma possono giocare un ruolo importante anche come fattore di rischio per questi disturbi. Diversi modelli, come il modello socioculturale dei precursori e conseguenze dell'insoddisfazione corporea (*Figura 2*) (16,19) e il *Tripartite Influence Model of body image and eating disturbance* (*Figura 3*) (16,20), inseriscono i BIC, soprattutto se associati all'impossibilità di raggiungere gli standard sociali, come uno dei fattori che concorre allo sviluppo dei disturbi della nutrizione e alimentazione.

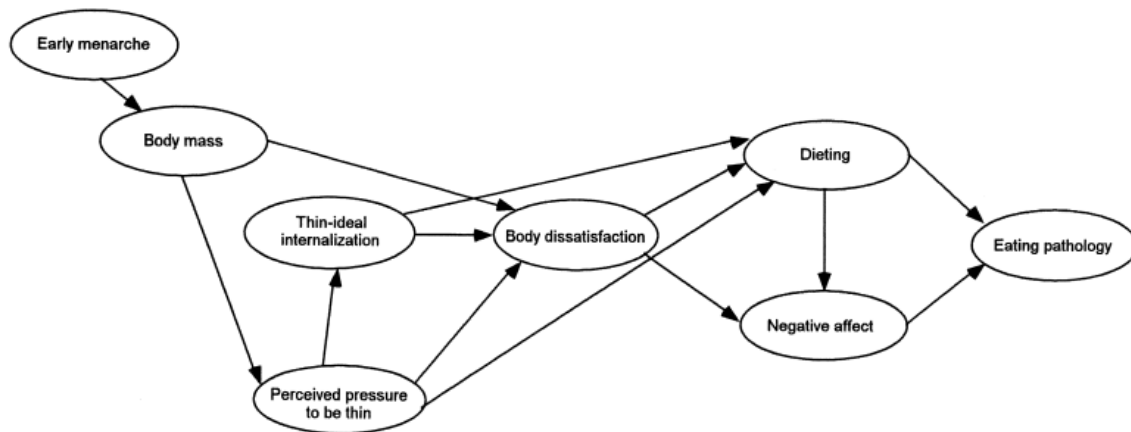


Figura 2: Modello socioculturale dei precursori e conseguenze dell'insoddisfazione corporea (16,19).

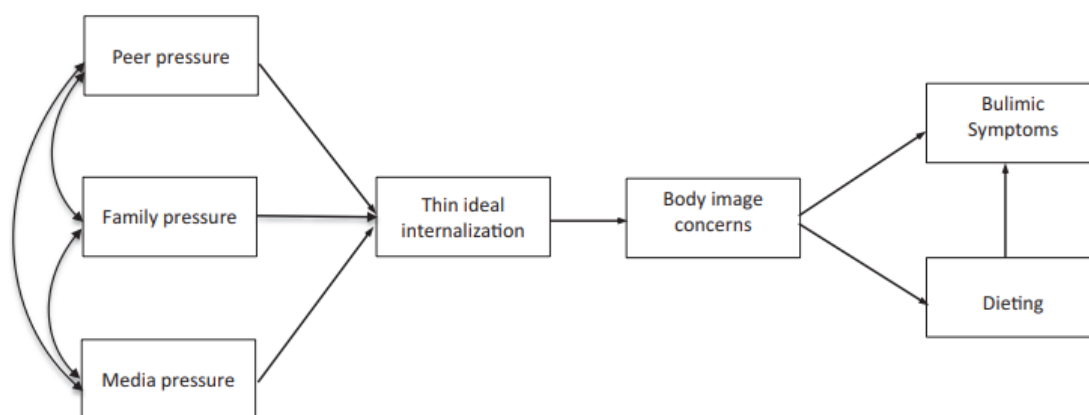


Figura 3: Tripartite Influence Model of body image and eating disturbance (16,20).

Nei pazienti affetti da lipodistrofia l'immagine corporea, a causa della distribuzione anomala del grasso, può costituire un'importante preoccupazione e contribuire ad aumentare il distress psicologico già elevato a causa delle svariate complicanze metaboliche da gestire. Con questi presupposti, il rischio di un comportamento alimentare disordinato o di un vero e proprio disturbo della nutrizione e alimentazione può risultare maggiore in questa categoria di pazienti. Le linee guida stesse, infatti, consigliano di sottoporre i pazienti ad una valutazione del distress causato dalla patologia e dal fenotipo con cui si presenta, facendo riferimento alla necessità di intervento di professionisti della salute mentale e chirurghi estetici (1).

1.2 Obiettivi

A causa della rarità e della difficile diagnosi di questo gruppo di patologie, in letteratura esistono pochi studi che analizzino il comportamento alimentare di questi pazienti e i meccanismi o fattori che lo possono influenzare. Per questo motivo, la presente tesi si prefigge di raggruppare ed analizzare i dati presenti in letteratura tramite il metodo di revisione della *scoping review*, per riuscire a comprendere meglio il comportamento alimentare dei pazienti affetti da lipodistrofia e porre le basi per la ricerca futura e per una migliore gestione della patologia. Le domande a cui si intende trovare risposta sono: “Quali sono le attuali conoscenze sul comportamento alimentare dei pazienti con lipodistrofia? Quali sono i principali fattori che possono influenzarlo e quali possono essere le conseguenze?”.

1.2.1 Scoping review

La *scoping review* è una metodologia di revisione della letteratura utilizzata per sintetizzare le conoscenze in un determinato ambito, seguendo un approccio sistematico per mappare le evidenze e identificare i concetti principali, le teorie, le fonti e le lacune presenti. Il fine di una *scoping review* può essere quello di esaminare l'estensione, la varietà e le caratteristiche delle prove su un certo argomento, riassumere i risultati di un corpo eterogeneo di conoscenze o identificare specifiche lacune nella letteratura per aiutare la pianificazione della ricerca futura. Questa tipologia di revisione differisce dalla *systematic review* perché la domanda che si pone non è specifica, ma esplora la letteratura in maniera più ampia, cercando risposta ad esempio alla domanda “cosa si sa di questo concetto?”(21). Per questo motivo, date le limitate evidenze disponibili in letteratura sulla lipodistrofia e data l'eterogeneità del contenuto degli studi riguardanti il comportamento alimentare, è stata scelta come metodo la *scoping review* per indagare questi aspetti in maniera più ampia e riassumerli per evidenziare le possibili connessioni fra i fattori indagati.

2. METODI

La presente *scoping review* è stata realizzata seguendo le linee guida PRISMA-SrC (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Extension for Scoping Reviews*). Per la ricerca in letteratura sono stati utilizzati i database elettronici di PubMed e Scopus, includendo tutti gli articoli pubblicati da gennaio dell'anno 2000 a settembre dell'anno 2024 (ultima data in cui è stata effettuata la ricerca). Come stringa di ricerca è stata scelta una combinazione che fosse in grado di includere nei risultati tutti gli articoli in cui veniva analizzato il comportamento alimentare e gli aspetti ritenuti rilevanti legati al rischio di possibili alterazioni o disturbi connessi ad esso. Di seguito viene riportata la stringa di ricerca utilizzata: ((LIPODYSTROPHY) AND ((EATING DISORDER) OR (EATING BEHAVIOR) OR (BODY IMAGE))). Nella ricerca sono stati inclusi tutti gli studi in lingua inglese, review sistematiche, studi interventistici, caso-controllo e cross-sectional, studi osservazionali, reviews narrative, opinion papers, case reports e letteratura grigia. Per quanto riguarda i criteri di esclusione, sono stati omessi tutti gli studi non in lingua inglese, i duplicati, gli studi effettuati in vitro o su animali e gli articoli riguardanti forme di lipodistrofia HIV-correlate e altri sottotipi non compresi nelle forme precedentemente descritte.

3. RISULTATI

La ricerca iniziale tramite la stringa riportata ha individuato un totale di 349 articoli. Questi sono stati poi selezionati tramite una preliminare analisi dell'*abstract* e una successiva lettura del testo intero. Per la realizzazione della presente *scoping review* sono stati infine selezionati un totale di 7 articoli ritenuti pertinenti, in cui veniva indagato il comportamento alimentare dei pazienti affetti da lipodistrofia o in cui venivano messi in evidenza aspetti rilevanti che avrebbero potuto influenzarlo. Di seguito viene riportato il flowchart che riassume il processo di selezione degli articoli (Figura 4).

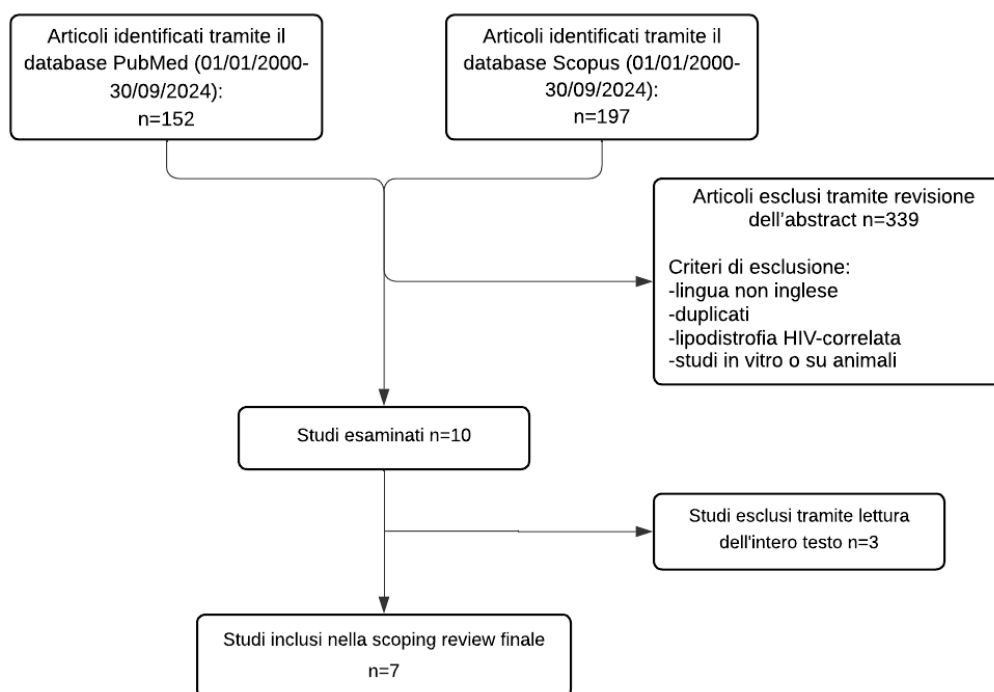


Figura 4: Flowchart del processo di selezione degli studi.

Gli articoli selezionati sono stati analizzati e riassunti di seguito in base alle tre principali aree tematiche individuate:

- 1) Analisi e presenza di disturbi della nutrizione e alimentazione;
- 2) Modifiche del comportamento alimentare in risposta al trattamento con metreleptina;
- 3) L'impatto dell'immagine corporea.

3.1 Analisi e presenza dei disturbi della nutrizione e alimentazione

Fra gli articoli selezionati, due trattavano del comportamento alimentare disordinato nei pazienti con sindrome lipodistrofica.

Lo studio pubblicato da Calabrò et al. nel 2020 è il primo studio, nonché l'unico, a valutare tramite un approccio caso-controllo la presenza di disturbi della nutrizione e alimentazione e di altri disturbi mentali in questa tipologia di pazienti, costituendo un punto di partenza fondamentale per la ricerca scientifica. A questo studio hanno partecipato 16 pazienti di sesso femminile affette da lipodistrofia non HIV-correlata reclutate al Centro di Ricerca Obesità e Lipodistrofia dell'Ospedale di Pisa, con età media di 42 ± 12 anni, di cui 9 affette dalla forma familiare parziale, 1 dalla generalizzata acquisita, 4 dalla parziale acquisita e 2 dalla congenita generalizzata. Questa coorte è stata confrontata con una coorte di 20 pazienti affette da cancro della mammella (età media 44 ± 5 anni), una coorte di 20 pazienti affette da obesità (età media 40 ± 3 anni) e una coorte di 20 pazienti sane (età media 40 ± 2 anni). Durante lo studio è stata eseguita una valutazione psichiatrica tramite interviste effettuate da due psichiatri qualificati, associata alla compilazione da parte delle partecipanti di quattro questionari di autovalutazione: l'SCL-90-R (*Symptom Check List*) per la psicopatologia generale (22-24); il BUT (*Body Uneasiness Test*) per l'immagine corporea (22,25,26); l'FCQ-T (*Food Cravings Questionnaire Trait*) per il food craving (22,27,28) e il WHYMPI (*West Haven Yale Multidimensional Pain Inventory*) per il dolore cronico (22,29,30).

Dai risultati delle valutazioni psichiatriche delle partecipanti affette da lipodistrofia, effettuate seguendo i criteri del DSM-5 (Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi Mentali (18)), sono emersi 6 correnti *binge eating disorder* e 11 disturbi della nutrizione e alimentazione (DNA) non altrimenti specificati, di cui 1 *lifetime night eating*, 5 *emotional eating*, 1 *lifetime BN* (Bulimia Nervosa), 1 *lifetime ANA* (anoressia nervosa atipica) e 3 *sub-threshold BED*, dimostrando quindi una prevalenza nella coorte del 37,5% di BED e del 68,75% di DNA non altrimenti specificati. In aggiunta ai disturbi correlati all'alimentazione, sono emersi anche altri svariati disturbi della sfera psichiatrica quali: disturbi della personalità (2 disturbi della personalità borderline, 1 disturbo della personalità ossessivo-compulsivo, 1 disturbo della personalità evitante, 5 disturbi della personalità non meglio specificati), disturbi dell'umore (3 *lifetime mood*

disorder, 6 correnti *mood disorder*), disturbi d'ansia (6 *lifetime* e 5 correnti) e disturbi del dolore (4 correnti disturbi della somatizzazione).

Dai punteggi dei questionari di autovalutazione compilati dalla coorte di pazienti affetti da lipodistrofia sono emersi:

- 1) un punteggio totale del questionario BUT significativamente più alto rispetto ai soggetti sani e ai pazienti oncologici ($p < 0,05$), anche se minore rispetto ai soggetti obesi;
- 2) un punteggio della dimensione “*cues*” (*trigger* per il *food craving*) nel questionario FCQ-T significativamente più basso rispetto a tutti gli altri gruppi di controllo ($p < 0,05$) e probabilmente indicativo di appetito vorace anche in assenza di *trigger* esterni, a causa dell'effetto dell'ipoleptinemia;
- 3) un punteggio della dimensione “*sensitivity*” (sensazione di inadeguatezza e inferiorità) del questionario SCL-90-R significativamente più alto rispetto ai soggetti sani ($p < 0,05$).

Da questo studio si può osservare un'elevata prevalenza nei pazienti affetti da sindromi lipodistrofiche di disturbi alimentari e psicologici di vario genere, per questo gli autori stessi rimarcano la forte necessità di una valutazione psichiatrica e un supporto psicologico a lungo termine (22).

La seconda fonte presa in questione è un capitolo di letteratura grigia del libro “*Hidden and Lesser-known Disordered Eating Behaviors in Medical and Psychiatric Conditions*” in cui viene riportato il riconoscimento di una possibile associazione fra lipodistrofia e malattie mentali già dal 1920 e l'ipotesi della lipodistrofia come possibile causa di predisposizione per disturbi psicologici e psichiatrici. Secondo gli autori, siccome uno dei principi su cui si fonda il trattamento della lipodistrofia è un'aderenza a vita alla dieta e all'esercizio fisico, qualsiasi forma di distress psicologico (quale ansia, depressione, dolore, alimentazione disordinata) può concorrere a peggiorare la compliance dei pazienti verso i suggerimenti nutrizionali e comportamentali. Per questo, il trattamento delle complicanze metaboliche deve essere necessariamente associato ad un supporto psicologico, che può avere un impatto positivo sulle comorbidità stesse (31).

3.2 Modifiche del comportamento alimentare in risposta al trattamento con metreleptina

La terapia farmacologica con metreleptina costituisce uno dei pilastri del trattamento delle sindromi lipodistrofiche. Per quanto riguarda le modifiche indotte da questa terapia sul comportamento alimentare, in *questa scoping review* sono stati considerati quattro studi.

Il primo studio preso in questione è quello pubblicato da Püshel et al. nel 2019 sui benefici ottenuti sul comportamento alimentare successivamente al trattamento con metreleptina di lunga durata. Come riportato dagli autori, i pazienti affetti da lipodistrofia presentano un comportamento alimentare alterato, caratterizzato da una ridotta sazietà post-prandiale, che porta ad un aumento della frequenza dei pasti giornalieri. Questo comportamento può però essere migliorato tramite il trattamento con metreleptina (32,33). Lo scopo dello studio era quello di esaminare il suo effetto a lungo termine, dopo un trattamento della durata di 150 settimane. Uno studio preliminare era già stato condotto da Schlögl et al. (32) su 9 pazienti lipodistrofici, sui quali erano stati valutati i cambiamenti dall'inizio della terapia fino a 52 settimane di somministrazione. Di quella coorte iniziale, nello studio di Püshel et al. sono stati selezionati e valutati 5 pazienti di sesso femminile affette da lipodistrofia (4 da forme parziali e 1 da forma generalizzata), di età compresa fra i 23 e i 53 anni. Alle partecipanti sono state fatte compilare delle scale VAS (*Visual Analogue Scale*) per indagare fame e sazietà in tre momenti specifici (a digiuno, dopo 5 e dopo 120 minuti da un pasto che apportasse il 20% del fabbisogno calorico giornaliero individuale) e due questionari di autovalutazione. I questionari utilizzati erano il TFEQ (*Three Factor Eating Questionnaire*) (33,34) e il IEG (*Inventory of Eating Behavior and Weight Problems*) (33,35) nelle rispettive versioni tedesche. Per confrontare i risultati dei due questionari con i valori della popolazione normale è stato usato il campione 3 del manuale del test TFEQ (composto da 1097 donne di età media 30.1 anni e BMI (*Body Mass Index*) di 22.8 kg/m²) e il campione femminile del manuale del test IEG (composto da 355 donne di età media 38.1 anni e BMI di 22.3 kg/m²). I dati rilevati prima dell'inizio della terapia, provenienti dallo studio di Schlögl et al., sono stati confrontati con i dati ottenuti tramite la somministrazione degli stessi test dopo 150 settimane di trattamento con metreleptina.

Dai risultati si evince:

- 1) nella scala VAS riguardante la fame è avvenuta una diminuzione significativa ($p < 0,05$) della fame percepita dopo 120 minuti dal pasto e una diminuzione numerica, ma non significativa, della fame percepita a digiuno e dopo 5 minuti dal pasto;
- 2) nella scala VAS riguardante la sazietà è avvenuto un aumento significativo ($p < 0,05$) della sazietà percepita dopo 5 e 120 minuti dal pasto e un aumento numerico, ma non significativo, della sazietà percepita a digiuno;
- 3) nel questionario TFEQ i punteggi del fattore “*fame*” sono significativamente diminuiti ($p < 0,05$) e si è osservato un *trend* di diminuzione del fattore “*disinibizione*”, mentre non ci sono state particolari variazioni nei punteggi del fattore “*restrizione cognitiva*”;
- 4) nel questionario IEG c'è stata una diminuzione significativa ($p < 0,05$) delle scale “*intensità e trigger del desiderio di mangiare*” e “*restrizione cognitiva*” e un *trend* di diminuzione della scala “*importanza del mangiare*”.

Nonostante la coorte di pazienti affetti da sindromi lipodistrofiche non venga confrontata con un vero e proprio gruppo di controllo, ma con valori ottenuti da campioni rappresentativi della popolazione generica, i punteggi della scala “*fame*” del questionario TFEQ risultano ben al di sopra della media (punteggio medio di 9.2 per i pazienti con lipodistrofia in confronto al punteggio medio di 5.0 per il campione), dimostrando un aumento patologico della sensazione di fame in questi pazienti, che può essere però ristabilita attraverso il trattamento con metreleptina (punteggio medio dopo 150 settimane della coorte lipodistrofica pari a 2.6, $p < 0,05$). Una riduzione dell'introito calorico e della sensazione di fame in questi pazienti a seguito della terapia con metreleptina era già stata dimostrata da altri studi su piccoli campioni (33,36–40), ma lo studio di Püshel et al. è il primo a condurre una valutazione del comportamento alimentare e dei suoi cambiamenti nel lungo termine tramite strumenti validati (33).

Un altro degli studi presi in questione è quello condotto da Schlögl et al. fra il 2017 e il 2020 il cui scopo era quello di analizzare i cambiamenti del comportamento alimentare in risposta al trattamento con metreleptina confrontandoli, per la prima volta, con un gruppo di controllo reale. La coorte di pazienti affetti da lipodistrofia è stata reclutata

all'Ospedale Universitario di Leipzig ed era composta da 4 pazienti di sesso femminile affette dalla forma familiare parziale della malattia con mutazione del gene LMNA, di età compresa fra i 26 e i 52 anni, confrontate con un gruppo di controllo formato da 3 soggetti sani di sesso femminile di età compresa fra i 28 e i 57 anni. Entrambi i gruppi sono stati sottoposti a diversi test e indagini, fra cui imaging di risonanza magnetica (MRI), i questionari TFEQ e IEG e le scale VAS per misurare le percezioni di fame e sazietà. Le misurazioni basali sono state effettuate il giorno precedente all'inizio della terapia con metreleptina, per poi essere ripetute dopo 1, 4 e 12 settimane, ad eccezione dei questionari, ripetuti solo dopo 4 e 12 settimane, perché non ritenuti significativi dopo solo una settimana di trattamento. Il giorno delle rilevazioni ai pazienti veniva richiesto di consumare una colazione leggera a casa per poi digiunare fino all'arrivo in sede (circa alle ore 13.30), dove venivano compilati per primi i questionari TFEQ e IEG. Le scale VAS venivano compilate prima e dopo il pasto che i partecipanti effettuavano circa un'ora dopo il loro arrivo, alle ore 14.30, pari al 20% del fabbisogno calorico giornaliero individuale, dopo il quale veniva effettuata anche l'MRI (ore 15.30 circa). La mattina seguente, a digiuno, venivano prelevati dei campioni ematici per la valutazione dei parametri metabolici.

Dai risultati dello studio sono emersi:

- 1) una diminuzione significativa dei valori della scala VAS riferita alla fame;
- 2) un aumento dei valori della scala VAS riferita alla sazietà;
- 3) una riduzione significativa dei punteggi dei fattori "*disinibizione*" e "*fame*" nel questionario TFEQ, in contrasto con la riduzione non significativa del gruppo di controllo sul fattore "*disinibizione*";
- 4) una riduzione significativa delle scale "*importanza del mangiare*" "*intensità e trigger del desiderio di mangiare*", "*restrizione cognitiva*" e "*mangiare fra un pasto e l'altro*" del questionario IEG.

Secondo l'opinione degli autori, il trattamento con metreleptina permetterebbe di ristabilire i segnali fisiologici di sazietà tramite un'azione sull'ipotalamo e in questo modo sarebbe in grado di normalizzare il comportamento alimentare (41).

Gli altri due studi inclusi nell'analisi non verranno ulteriormente commentati per la sovrapposizione dei contenuti (32,42).

3.3 L'impatto dell'immagine corporea

Relativamente alla visione dell'immagine corporea e al suo impatto sulla qualità di vita nei pazienti affetti da sindromi lipodistrofiche, nella presente *scoping review* si è analizzato uno studio condotto da Adams et al. che ha valutato questi aspetti. Secondo l'opinione degli autori, la visione dell'immagine corporea risulta un elemento particolarmente importante da analizzare in questa malattia rara, sia nelle forme generalizzate che parziali, a causa dell'anomala distribuzione del grasso corporeo. Le manifestazioni estetiche della lipodistrofia rappresentano spesso un vero e proprio problema per questi pazienti, con implicazioni sulla loro qualità di vita, come riportato durante le visite cliniche o i gruppi di supporto alla clinica NSIRS (*National Severe Insuline Resistance Service*) dove i pazienti dello studio in questione vengono visti regolarmente. Altri studi indipendenti hanno già analizzato e riconosciuto come il rischio di ansia, depressione e bassa autostima sia maggiore per le persone che vivono con delle differenze visibili nel loro aspetto fisico (43,44), perciò i pazienti lipodistrofici, che convivono con un fenotipo caratteristico e ben visibile, possono facilmente rientrare in una categoria a rischio di sviluppare disordini mentali e bassa autostima, per cui diventa necessario approfondire il loro rapporto con l'immagine corporea. Con questi presupposti, lo studio di Adams et al. ha condotto delle interviste ai pazienti affetti da lipodistrofia per indagare svariati temi e step del loro percorso, tra cui la diagnosi, il periodo di crescita e il supporto psicologico ricevuto. La coorte di pazienti reclutati al NSIRS era composta da 11 pazienti (10 donne e 1 uomo) affetti da diverse forme di lipodistrofia (lipodistrofia familiare parziale tipo 1, 2 e 3 e lipodistrofia congenita generalizzata), con età compresa fra i 28 e i 61 anni (età media 41 ± 12 anni) e con diagnosi riconosciuta da un periodo di 1 a 22 anni (media 8 ± 8 anni). I pazienti sono stati sottoposti a delle interviste semi strutturate con domande aperte per via telefonica o in presenza, effettuate da un'infermiera, della durata di 30-60 minuti. La scelta delle interviste semi strutturate è stata fatta per permettere di fare emergere il più possibile ciò che i pazienti si sentivano di esternare, lasciandoli condurre il discorso verso gli aspetti per loro più rilevanti, senza stabilire un guida precisa o rigida da seguire.

Dall'analisi dei risultati, i dati raccolti sono stati organizzati in quattro tematiche principali:

1) *Percepire sempre il proprio aspetto fisico come diverso*

I partecipanti hanno espresso sentimenti negativi e di diversità percepita rispetto al proprio corpo e a quello degli altri. Alcune espressioni riportate dai pazienti sono *“mi vedo deforme”, “non mi sento e non appaio uguale a tutti gli altri”, “ho sempre saputo che ci fosse qualcosa di sbagliato in me”*. A seguito della diagnosi, molti di loro hanno espresso un iniziale sollievo per aver finalmente ricevuto spiegazioni per la propria condizione fisica e clinica, seguito però da un senso di frustrazione per l'inesistenza di una cura e per l'impossibilità di agire su alcuni aspetti, tra cui soprattutto quello estetico. Un paziente afferma *“ci dobbiamo accontentare di quello che abbiamo, non possiamo perdere o prendere peso, non possiamo farci niente”*. Il periodo di inizio di questi sentimenti negativi sull'immagine corporea si verifica principalmente durante l'adolescenza, quando i partecipanti si accorgono di avere delle caratteristiche fisiche diverse da quelle dei propri coetanei, riportando in alcuni casi dei veri e propri episodi di bullismo legati al loro aspetto fisico e quanto questo abbia contribuito allo sviluppo di insicurezze perdurate fino all'età adulta. Le partecipanti di sesso femminile hanno espresso anche una sensazione di insufficiente femminilità e mancata attrattività legata alla propria forma corporea, *“appaio mascolina in confronto ad altre donne”, “mi sento inferiore alle altre donne”*;

2) *È necessario comprendere meglio la lipodistrofia*

I partecipanti hanno espresso forte malcontento per la mancanza di conoscenze relative alla malattia da parte dei professionisti sanitari incontrati, riportando di sottoporsi a continue visite mediche il cui risultato era essere lasciati con sempre più domande senza risposta e nessuna soluzione, *“invece di farmi tutte quelle domande potevano semplicemente cercare su Google cosa fosse”*. Anche il supporto familiare ed esterno viene riportato come non sempre una fonte d'aiuto, a causa della necessità di dover continuamente spiegare la propria condizione senza mai essere realmente compresi, talvolta venendo

addirittura etichettati con altre “diagnosi” da chi non aveva sufficienti conoscenze in materia, *“mi hanno detto “no, no tu sei anoressica, si vede”*”;

3) *Sentirsi accettati*

La possibilità di confrontarsi e di supportarsi fra pazienti con la stessa condizione medica attraverso incontri di persona o gruppi social è stata ritenuta molto utile dai partecipanti ed efficace per ridurre il senso di solitudine e isolamento, *“è stato bello avere qualcuno che mi somigliasse”*;

4) *Il solo management dei sintomi non è sufficiente*

Nonostante la consapevolezza della necessità di aderire alle terapie i partecipanti hanno riportato difficoltà nel farlo, soprattutto quando non ricevevano le attenzioni desiderate da parte del personale sanitario riguardo ad aspetti della malattia che andavano oltre l'aspetto strettamente clinico: *“può essere disumanizzante e penso che sia importante per i clinici realizzare l'impatto sulle persone, non è solo abbassare il glucosio e dimagrire”*, *“ci sono molti “non fare questo” e “non fare quello” e pochi “prova a guardare questo” oppure “forse dovresti provare questo per la tua salute mentale”*”. I partecipanti hanno espresso che nonostante comprendessero la necessità di aderire ad una dieta restrittiva, questa consapevolezza non rendeva più semplice seguirla, anzi costituiva una sfida giornaliera *“mi sento colpevole rispetto a come mangio...ma ora mi preoccupa di quello che succede al mio interno, quindi ne sento la pressione...”*. Il bisogno di un supporto psicologico era molto richiesto e desiderato dai pazienti, soprattutto se proveniente da professionisti con competenze adeguate sulla lipodistrofia in modo da non dover spiegare o giustificare ulteriormente la propria condizione. Per alcuni, gestire i problemi psicologici risultava più stressante del gestire le implicazioni metaboliche.

Nell'articolo viene ribadito l'impatto dell'immagine corporea e di quanto questa possa avere effetto sui sentimenti dei pazienti e sugli atteggiamenti nelle relazioni con gli altri. Le esperienze cliniche del NSIRS hanno mostrato che solitamente questi effetti si manifestano maggiormente nelle pazienti di sesso femminile, che sviluppano una sensazione di inferiorità e minore femminilità molto più incisiva rispetto alla reazione

del sesso maschile, dove un aumento della massa muscolare e una riduzione della massa grassa può costituire un problema minore. I cambiamenti fisici indotti dalla malattia sono stati maggiormente visibili nell'età adolescenziale, che viene riportato come un periodo difficile per i commenti e gli sguardi dei propri coetanei. Inoltre, i pazienti affetti da lipodistrofia, come spesso accade ai soggetti affetti da malattie rare (45,46), incorrono in problemi di mancata conoscenza della malattia da parte dei professionisti clinici che li portano a sviluppare maggiore frustrazione nei loro confronti e nei confronti della terapia. Un'ultima considerazione che viene fatta è il rischio di conseguenze psicosociali importanti che possono derivare da una visione della propria immagine corporea come negativa. Questa può essere responsabile di disturbi come la depressione, l'ansia sociale, la bassa autostima e i disturbi della nutrizione ed alimentazione. L'associazione con questi ultimi risulta ancora più probabile se si considera la necessità di questi pazienti di rispettare una dieta restrittiva a vita (45,47).

4. DISCUSSIONE

Gli studi analizzati hanno esplorato svariati aspetti relativi ai pazienti affetti da lipodistrofia e al loro rapporto con l'alimentazione, spaziando dai fattori d'influenza organici della malattia a quelli più prettamente psicologici. Il punto di partenza della ricerca è la conoscenza delle problematiche che possono interessare questi pazienti.

Secondo la prima area tematica indagata, in questa popolazione la presenza di alterazioni del comportamento alimentare risulta essere molto frequente e spesso accompagnata anche da altre malattie mentali. Nonostante il primo studio esaminato sia stato effettuato su una piccola coorte (16 partecipanti), è emersa una moltitudine di disturbi psichiatrici che interessavano sia la sfera alimentare che non. Fra le partecipanti è stata calcolata una prevalenza di DNA non altrimenti specificati pari al 68.75% con una preponderanza di BED (37.5%). Inoltre, i risultati dei questionari hanno rivelato alcuni aspetti importanti come la maggiore sensazione di *“inadeguatezza e inferiorità”* percepita dai pazienti e l'aumentato impulso all'alimentazione anche in assenza di stimoli esterni, ipotizzata come una conseguenza della condizione di ipoleptinemia. Data la ridotta coorte di pazienti, non si possono considerare queste percentuali come indicative di tutta la popolazione di pazienti affetti da lipodistrofia, ma costituiscono comunque dei dati importanti che ci permettono di capire che i disturbi della nutrizione e alimentazione, così come altri disturbi psichiatrici (della personalità, dell'ansia, dell'umore e del dolore), sono altamente presenti in questi gruppi di popolazione e devono essere indagati per poter fornire ai pazienti che ne sono affetti il supporto necessario e richiesto.

Per quanto concerne il trattamento con metreleptina e i suoi effetti sul comportamento alimentare, gli studi analizzati in questa *scoping review* hanno indagato principalmente l'effetto della terapia sulle sensazioni di fame e sazietà. Dalle scale VAS utilizzate per valutare questi parametri si è riscontrata una diminuita sensazione di fame ed una aumentata percezione della sazietà, riferite soprattutto al periodo post-prandiale, piuttosto che durante il periodo di digiuno. Dalle valutazioni del comportamento alimentare effettuate attraverso i questionari TFEQ e IEG è emerso un miglioramento, non sempre significativo, su alcuni fattori quali *“disinibizione”*, *“importanza del mangiare”*, *“intensità e trigger del desiderio di mangiare”*, *“restrizione cognitiva”* e *“mangiare fra un pasto e l'altro”*. Da questi risultati si evince un ruolo fondamentale

della terapia con metreleptina sul ripristino del meccanismo fisiologico delle sensazioni di fame e sazietà, associato ad un apparente miglioramento, anche se non del tutto certo, su alcuni aspetti del comportamento alimentare.

L'ultima area esplorata in questa *scoping review* ha indagato l'effetto psicologico della malattia sulla qualità della vita, causata in parte dalla necessità di controllo delle complicanze metaboliche e in parte dal fenotipo. Come emerge dallo studio, infatti, le caratteristiche estetiche derivanti dall'assenza o dall'anomala distribuzione del grasso corporeo risultano essere un impedimento nelle relazioni con gli altri e col proprio corpo. Relativamente alla relazione col proprio corpo, i partecipanti esprimono di sentirsi "*sbagliati*" o "*deformi*", le donne non si considerano sufficientemente femminili e questo le porta a considerarsi inferiori rispetto alle altre donne. Tutti questi sentimenti di inadeguatezza compaiono soprattutto durante l'età adolescenziale, nel confronto con i compagni e nello sviluppo delle caratteristiche prettamente maschili o femminili. Il giudizio dei compagni, a volte sfociato in atti di bullismo, la visione della propria immagine corporea come "inadeguata" e la vulnerabilità della giovane età costituiscono dei fattori di rischio importanti per lo sviluppo di *body image concerns* e conseguentemente di disturbi della nutrizione e alimentazione, che infatti hanno come maggiore periodo di insorgenza proprio l'età preadolescenziale e adolescenziale. Allo stress causato dalla propria immagine corporea e dall'impossibilità di poterla cambiare si aggiungono anche le difficoltà nel rapporto con gli altri (familiari e amici) e con il personale sanitario. I pazienti affetti da lipodistrofia riportano di sentirsi incompresi e soli nell'affrontare la propria malattia e di non ricevere il supporto psicologico che desidererebbero. I professionisti sanitari incontrati vengono descritti come solitamente non competenti in materia e ciò porta i pazienti a doversi sottoporre ad innumerevoli visite e richiedere svariati pareri da diversi professionisti senza mai trovare le risposte cercate, aumentando sempre di più il senso di frustrazione nei confronti del personale sanitario e della patologia stessa.

È necessario evidenziare che tutti gli studi presi in esame in questa *scoping review* presentano delle importanti limitazioni, perciò i risultati ottenuti e precedentemente discussi non possono essere considerati rappresentativi della popolazione affetta da lipodistrofia ma devono essere analizzati con occhio critico e costituire le basi per una futura ricerca scientifica più accurata. Le principali limitazioni comprendono sicuramente le dimensioni dei campioni molto ridotte, formati da coorti di un minimo di

4 ad un massimo di 20 partecipanti, dovute alla rarità della malattia e alla difficoltà nel reclutamento di campioni più grandi. Un'altra limitazione da considerare è l'eterogeneità dei gruppi, che spesso includono sia forme generalizzate che forme parziali, che possono presentare caratteristiche metaboliche e fenotipiche molto differenti fra loro e riscontrare problematiche o benefici diversi. Inoltre, tutte le popolazioni prese in esame sono composte per la maggior parte, se non esclusivamente in alcuni studi, da pazienti di sesso femminile. Nonostante la letteratura riporti una maggiore frequenza di diagnosi nelle donne, parzialmente dovuta anche al più facile riconoscimento del fenotipo e alla maggiore gravità dei sintomi metabolici (41,48,49), le assunzioni fatte in base ai risultati ottenuti da campioni prevalentemente femminili non possono essere estese al sesso maschile. Un'ultima limitazione da considerare è l'assenza riscontrata in diversi studi di un gruppo di controllo con cui confrontare i risultati ottenuti o l'utilizzo di sample o valori medi di popolazione come metodo di confronto, che non possono però compensarne propriamente l'assenza.

Nonostante i limiti degli studi descritti, dall'analisi globale emerge un comportamento alimentare di questi pazienti spesso alterato, fino allo sviluppo in una buona parte dei casi di disturbi della nutrizione e alimentazione franchi. Le cause che portano a questa alterazione sono probabilmente da ricercare sia negli aspetti organici che in quelli psicologici della malattia. Per quanto riguarda gli aspetti prettamente organici, la carenza parziale o totale di leptina crea degli squilibri nei meccanismi omeostatici di fame e sazietà, incrementando l'introito calorico e la ricerca di cibo in questi pazienti. Inoltre, la conformazione fisica dovuta alla distribuzione anomala del grasso corporeo, soprattutto nelle forme parziali, non corrisponde propriamente ai canonici standard estetici valorizzati dalla società e ciò può portare a peggiorare ancora di più la visione della propria immagine corporea. Gli aspetti più psicologici correlati alla malattia invece includono la necessità di un controllo stretto a vita dell'alimentazione, dovuto al bisogno di una restrizione dietetica e dell'adesione agli accorgimenti necessari per gestire le problematiche metaboliche, così come le sensazioni di inferiorità e inadeguatezza nel confronto con i propri simili, che portano ad una visione sempre più negativa della propria immagine corporea. Questi aspetti, sommati allo stress causato dalla convivenza con una malattia rara priva di cura, alle continue visite mediche spesso prive di soluzioni e alla sensazione costante di essere incompresi da familiari,

amici e personale clinico, costituiscono la base di un distress psicologico molto importante che questi pazienti vivono fin dall'età adolescenziale e che li rende più a rischio per lo sviluppo di patologie psichiatriche e della sfera alimentare.

Per migliorare la condizione metabolica e la qualità di vita dei pazienti affetti da sindromi lipodistrofiche risulta necessario agire su entrambi i fronti. La terapia con metreleptina si è rivelata avere una buona efficacia sugli aspetti organici, non ristabilendo una distribuzione del tessuto adiposo fisiologica ma ripristinando i meccanismi fisiologici di fame e sazietà. Dall'altra parte, come espresso dai pazienti stessi, il supporto psicologico e clinico e la presa in carico da parte di professionisti sanitari competenti in materia risulta essere uno dei punti fondamentali per un percorso terapeutico efficace ed una migliore qualità di vita.

A questo proposito, siccome la sensazione di “essere incompresi” non è infrequente nelle persone affette da malattie rare, così come le difficoltà riscontrate nella diagnosi e nel percorso terapeutico, la FNO TSRM e PSTRP (Federazione Nazionale degli Ordini dei Tecnici Sanitari di Radiologia Medica e delle Professioni Sanitarie Tecniche, della Riabilitazione e della Prevenzione) e la Federazione Italiana Malattie Rare (UNIAMO) hanno sottoscritto un protocollo di intesa in occasione della “Convention MonitoRare” avvenuta il 3 luglio 2024 a Roma, durante la quale è stato presentato il 10° Rapporto sulla condizione delle persone con malattia rara in Italia (50). Secondo uno studio presentato nel rapporto (50,51), la diagnosi è una delle sfide più grandi da affrontare per le persone che convivono con una malattia rara, tanto che il tempo medio di diagnosi totale per questi pazienti in Europa si aggira intorno ai 5 anni. Alcuni dei principali fattori che ritardano la diagnosi sono l'esordio dei sintomi prima dei 30 anni, soprattutto durante l'infanzia e l'adolescenza, il sesso femminile, il numero degli operatori sanitari consultati, le diagnosi errate e i bisogni insoddisfatti di supporto psicologico, tutte caratteristiche che si ritrovano facilmente nei pazienti affetti da sindromi lipodistrofiche. Fra gli obiettivi principali individuati dal PNMR (Piano Nazionale Malattie Rare) 2023-2026 presentato nel rapporto si riporta la necessità di diminuire i tempi medi di diagnosi, mediante una formulazione del sospetto diagnostico più rapida data da una maggiore consapevolezza e formazione del personale clinico, dei pediatri di libera scelta, dei medici di medicina generale e di tutte le professioni sanitarie e socio-sanitarie.

Per fare questo, nel PNMR si individuano diverse azioni fra cui:

- 1) indirizzare tempestivamente e correttamente il paziente con il sospetto diagnostico o la diagnosi confermata di malattia rara ai Centri di riferimento della Rete Nazionale Malattie Rare, con il supporto del Centro di coordinamento regionale (in Italia attualmente sono presenti 36 Centri che si occupano di lipodistrofia totale (52), tra cui l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico - S. Orsola Malpighi di Bologna);
- 2) eseguire campagne di informazione, indirizzate ai pediatri di libera scelta e ai medici di medicina generale sull'esistenza di Centri di coordinamento e Riferimento delle malattie rare, per permettere un invio dei pazienti adeguato;
- 3) costruire equipe multidisciplinari di consulenza a livello locale e nazionale, supportati da tutti gli strumenti tecnologici, informatici e diagnostici necessari.

Lo scopo dell'accordo raggiunto fra la FNO TSRM e PSTRP e la Federazione UNIAMO, come riporta la presidente della FNO TSRM e PSTRP Teresa Calandra, è dimostrare l'impegno dei due enti nei confronti delle persone con malattie rare, attraverso l'avvio di iniziative di sensibilizzazione e formazione di tutto il personale sanitario, la promozione della ricerca scientifica al fine di migliorare la qualità di vita e l'integrazione delle competenze delle professioni tecnico sanitarie all'interno dei percorsi di screening, diagnostico-terapeutici e assistenziali, affinché ciascuna delle persone affette da malattie rare possa avere pari dignità di cura. Anche la presidente della Federazione Uniamo Annalisa Scopinaro rimarca quanto sia fondamentale per questi pazienti una presa in carico multidisciplinare e trasversale fra i servizi sanitari territoriali, ospedalieri e ultra-specializzati. Con l'accordo si intende ampliare la conoscenza e la consapevolezza sul tema delle malattie rare, attraverso la promozione di progetti didattici e di ricerca scientifica. Fra i punti cruciali vi è lo studio e la creazione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA), con il coinvolgimento attivo delle professioni TSRM e PSTRP, per migliorare la presa in carico su tutto il territorio nazionale (53).

Fra le figure professionali che possono avere un ruolo fondamentale nella gestione del paziente affetto da malattie rare e in particolar modo da lipodistrofia c'è sicuramente quella del dietista. Il dietista in Italia viene definito tramite il D.M. n. 744 del 1994 come *"Il professionista sanitario competente per tutte le attività finalizzate alla corretta*

applicazione dell'alimentazione e della nutrizione, ivi compresi gli aspetti educativi e di collaborazione all'attuazione delle politiche alimentari" (54). Nei pazienti lipodistrofici la presa in carico nutrizionale rientra fra i pilastri del trattamento, a pari passo con le modifiche dello stile di vita e la terapia farmacologica, e deve essere garantita e guidata da una figura competente in merito. Data la complessità della malattia e i suoi effetti su diverse sfere della vita del soggetto che ne è affetto, è necessaria una figura che sia in grado di integrarne i molteplici aspetti e riuscire a proporre la migliore soluzione terapeutica. Il dietista clinico, secondo il documento di posizionamento "Competenze professionali del dietista" stilato per fornire una descrizione completa della figura professionale e delle sue competenze, ha fra le sue abilità principali proprio la capacità di saper coniugare ed integrare gli aspetti fisiopatologici, biologici e psico-sociali per poter identificare ed attuare l'intervento nutrizionale appropriato. Nella gestione di questi pazienti, infatti, risulta cruciale integrare da una parte gli aspetti biologici della malattia, considerando le sue caratteristiche, le comorbilità metaboliche e i rischi connessi, e dall'altra parte considerare le implicazioni comportamentali e psicologiche, creando degli obiettivi e un intervento nutrizionale che siano cuciti sul paziente e sulle sue esigenze. Per fare questo, il dietista procede per step. Inizialmente, si occupa della valutazione dello stato nutrizionale del soggetto e ne stima i fabbisogni nutrizionali, tramite un approccio *evidence-based* e l'utilizzo delle linee guida disponibili per patologia, integrando le diverse indicazioni in base alle comorbilità presenti. La valutazione nutrizionale include anche l'analisi delle abitudini alimentari e comportamentali del paziente tramite lo strumento ritenuto più adatto (es. recall delle 24 ore, storia dietetica, questionario di frequenza, diario alimentare...). Una volta conclusa l'analisi globale del paziente, il dietista individua i principali problemi riscontrati e propone un intervento nutrizionale che permetta di raggiungere nel tempo adeguato gli obiettivi fissati. L'abilità del dietista sta nel proporre un intervento che sia in grado di soddisfare i fabbisogni nutrizionali specifici del paziente, garantendo allo stesso tempo l'accettabilità e l'adesione da parte del soggetto e integrando, in collaborazione con gli altri professionisti del settore, strategie comportamentali e nutrizionali per una migliore efficacia della terapia globale (55,56).

5. CONCLUSIONI

La lipodistrofia è una patologia estremamente complessa, sia dal punto di vista del quadro metabolico che dal punto di vista psicologico. I pazienti affetti da questa sindrome hanno a che fare con sfide e difficoltà giornaliere che spesso causano un peggioramento notevole della loro qualità di vita. Fra i problemi principali che si ritrovano ad affrontare c'è l'alimentazione, che deve essere strettamente controllata per riuscire a gestire le complicanze metaboliche, ma che spesso risulta essere un'ulteriore causa di distress psicologico. Attraverso la presente *scoping review* si è cercato di analizzare e riassumere le attuali conoscenze in merito al comportamento alimentare di questi pazienti e ai fattori che possono influenzarlo, con lo scopo di porre le basi per la ricerca scientifica futura e per una migliore gestione multidisciplinare della terapia. Dall'analisi degli studi è emerso un comportamento alimentare spesso alterato, in parte dovuto a fattori organici come il malfunzionamento dei meccanismi fisiologici di fame e sazietà conseguente alla carenza di leptina, ed in parte dovuto alle preoccupazioni di natura psicologica riguardanti la malattia, la gestione dietetica e la propria immagine corporea. La compresenza di questi elementi è causa di un importante distress psicologico, legato sia alla malattia stessa sia all'inadeguata gestione terapeutica, e può concorrere allo sviluppo di disordini della sfera psichiatrica, tra cui i disturbi della nutrizione e alimentazione, di cui infatti si è osservata una prevalenza molto elevata nei campioni studiati. Per attuare un intervento terapeutico efficace ed assicurare una migliore qualità di vita a questi pazienti, si rende necessario agire sia sul fronte organico, in cui la terapia con metreleptina sembra avere buoni risultati, sia sul fronte psicologico, fornendo le valutazioni e il supporto richiesto. Per comprendere più a fondo le abitudini alimentari e le reali esigenze di questa popolazione e per assicurare una migliore assistenza saranno necessari ulteriori studi più accurati e su campioni di dimensioni maggiori. Questi potranno costituire un punto di partenza cruciale per comprendere come migliorare le abilità e le conoscenze del personale sanitario nel management delle malattie rare e per fornire un'assistenza multidisciplinare da professionisti formati, quali dietisti, medici e psicologi, per attuare interventi terapeutici e nutrizionali specifici ed efficaci ed assicurare ai pazienti affetti da lipodistrofia pari dignità di cura.

6. BIBLIOGRAFIA

1. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. dicembre 2016;101(12):4500–11.
2. Chiquette E, Oral E, Garg A, Araújo-Vilar D, Dhankhar P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *DMSO*. settembre 2017;Volume 10:375–83.
3. La lipodistrofia – ALLIP. Disponibile su: <https://ailip.it/la-lipodistrofia/>
4. Orphanet: Congenital generalized lipodystrophy. Disponibile su: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/528?name=lipodystrophy&mode=name>
5. Orphanet: Familial partial lipodystrophy. Disponibile su: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/98306?name=lipodystrophy&mode=name>
6. Savage DB, Semple RK, Clatworthy MR, Lyons PA, Morgan BP, Cochran EK, et al. Complement abnormalities in acquired lipodystrophy revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. gennaio 2009;94(1):10–6.
7. Misra A, Garg A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. marzo 2003;82(2):129–46.
8. Orphanet: Acquired generalized lipodystrophy. Disponibile su: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/79086?name=lipodystrophy&mode=name>
9. A M, A P, A G. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine*. gennaio 2004;83(1).
10. Orphanet: Acquired partial lipodystrophy. Disponibile su: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/79087?name=partial%20acquired%20lipodystrophy&mode=name>
11. Calcaterra V, Magenes VC, Rossi V, Fabiano V, Mameli C, Zuccotti G. Lipodystrophies in non-insulin-dependent children: Treatment options and results from recombinant human leptin therapy. *Pharmacological Research*. gennaio 2023;187:106629.
12. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. Leptin in Human Physiology and Therapeutics. *Front Neuroendocrinol*. luglio 2010;31(3):377–93.
13. Dornbush S, Aeddula NR. Physiology, Leptin. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
14. Schilder P. *The Image and Appearance of the Human Body: Studies in the Constructive Energies of the Psyche*. International Universities Press; 1950. 364 p.
15. Grogan S. *Body Image: Understanding Body Dissatisfaction in Men, Women, and Children*. 4^a ed. London: Routledge; 2021.

16. Baker S, Maïano C, Houle SA, Nadon L, Aimé A, Morin AJS. Profiles of body image concerns and their associations with disordered eating behaviors. *Appetite*. dicembre 2023;191:107082.
17. Hosseini SA, Padhy RK. *Body Image Distortio*. 2023;
18. Messent P. DSM-5. *Clin Child Psychol Psychiatry*. ottobre 2013;18(4):479–82.
19. Stice E, Shaw HE. Role of body dissatisfaction in the onset and maintenance of eating pathology A synthesis of research findings.
20. JK Thompson, LJ Heinberg, M Altabe, S Tantleff-Dunn. *Exacting Beauty: Theory, Assessment, and Treatment of Body Image Disturbance*. American Psychological Association. 1999.
21. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2 ottobre 2018;169(7):467–73.
22. Calabrò PF, Ceccarini G, Calderone A, Lippi C, Piaggi P, Ferrari F, et al. Psychopathological and psychiatric evaluation of patients affected by lipodystrophy. *Eat Weight Disord*. agosto 2020;25(4):991–8.
23. Dinning WD, Evans RG. Discriminant and convergent validity of the SCL-90 in psychiatric inpatients. *J Pers Assess*. giugno 1977;41(3):304–10.
24. Derogatis LR, Lipman RS, Rickels K, Uhlenhuth EH, Covi L. The Hopkins Symptom Checklist (HSCL). A measure of primary symptom dimensions. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1974;7(0):79–110.
25. Marano G, Cuzzolaro M, Vetrone G, Garfinkel PE, Temperilli F, Spera G, et al. Validating the Body Uneasiness Test (BUT) in obese patients. *Eat Weight Disord*. giugno 2007;12(2):70–82.
26. Cuzzolaro M, Vetrone G, Marano G, Garfinkel PE. The Body Uneasiness Test (BUT): development and validation of a new body image assessment scale. *Eat Weight Disord*. marzo 2006;11(1):1–13.
27. Cepeda-Benito A, Gleaves DH, Williams TL, Erath SA. The development and validation of the state and trait food-cravings questionnaires. *Behavior Therapy*. 2000;31(1):151–73.
28. Innamorati M, Imperatori C, Balsamo M, Tamburello S, Belvederi Murri M, Contardi A, et al. Food Cravings Questionnaire-Trait (FCQ-T) discriminates between obese and overweight patients with and without binge eating tendencies: the Italian version of the FCQ-T. *J Pers Assess*. 2014;96(6):632–9.
29. Conti L. Repertorio delle scale di valutazione in psichiatria. SEE Editrice Firenze; 2000. 712 p.
30. Rd K, Dc T, Te R. The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). *Pain*. dicembre 1985;23(4).
31. Ferrari F, Calabrò PF, Ceccarini G, Santini F. Eating Behavior and Psychopathology in Non-HIV Lipodystrophic Patients. In: Manzato E, Cuzzolaro M, Donini LM, curatori. *Hidden and Lesser-known Disordered Eating Behaviors in Medical and Psychiatric Conditions*. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 347–56.

32. 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*. 1 agosto 2016;65(8):2179–86.
33. Püschel J, Miehle K, Müller K, Villringer A, Stumvoll M, Fasshauer M, et al. Beneficial effects of leptin substitution on impaired eating behavior in lipodystrophy are sustained beyond 150 weeks of treatment. *Cytokine*. gennaio 2019;113:400–4.
34. Löffler A, Luck T, Then FS, Lupp M, Sikorski C, Kovacs P, et al. Age- and gender-specific norms for the German version of the Three-Factor Eating-Questionnaire (TFEQ). *Appetite*. agosto 2015;91:241–7.
35. Diehl JM, Staufenbiel T. Inventar zum Eßverhalten und Gewichtsproblemen: IEG. Klotz; 1994. 182 p.
36. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of Recombinant Leptin Therapy in a Child with Congenital Leptin Deficiency. *N Engl J Med*. 16 settembre 1999;341(12):879–84.
37. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, et al. Leptin-Replacement Therapy for Lipodystrophy. *N Engl J Med*. 21 febbraio 2002;346(8):570–8.
38. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 settembre 2004;89(9):4258–63.
39. Williamson DA, Ravussin E, Wong ML, Wagner A, DiPaoli A, Caglayan S, et al. Microanalysis of eating behavior of three leptin deficient adults treated with leptin therapy. *Appetite*. agosto 2005;45(1):75–80.
40. Baicy K, London ED, Monterosso J, Wong ML, Delibasi T, Sharma A, et al. Leptin replacement alters brain response to food cues in genetically leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA*. 13 novembre 2007;104(46):18276–9.
41. Schlögl H, Villringer A, Miehle K, Fasshauer M, Stumvoll M, Mueller K. Metreleptin Robustly Increases Resting-state Brain Connectivity in Treatment-naïve Female Patients With Lipodystrophy. *Journal of the Endocrine Society*. 3 luglio 2023;7(8):bvad072.
42. Santos JL, Cortés VA. Eating behaviour in contrasting adiposity phenotypes: Monogenic obesity and congenital generalized lipodystrophy. *Obesity Reviews*. gennaio 2021;22(1):e13114.
43. Rumsey N, Harcourt D. Body image and disfigurement: issues and interventions. *Body Image*. gennaio 2004;1(1):83–97.
44. Thompson A, Kent G. Adjusting to disfigurement: processes involved in dealing with being visibly different. *Clinical Psychology Review*. luglio 2001;21(5):663–82.
45. Adams C, Stears A, Savage D, Deaton C. “We’re stuck with what we’ve got”: The impact of lipodystrophy on body image. *Journal of Clinical Nursing*. maggio 2018;27(9–10):1958–68.
46. Nutt S, Limb L. Survey of patients’ and families’ experiences of rare diseases reinforces calls for a rare disease strategy. *Social Care and Neurodisability*. 17 novembre 2011;2(4):195–9.

47. Cash TF, Jakatdar TA, Williams EF. The Body Image Quality of Life Inventory: further validation with college men and women. *Body Image*. settembre 2004;1(3):279–87.
48. I H, A G. Lipodystrophy Syndromes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. dicembre 2016;45(4).
49. Garg A. Gender differences in the prevalence of metabolic complications in familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). *J Clin Endocrinol Metab*. maggio 2000;85(5):1776–82.
50. 2024_Uniamo-report_WEB.pdf. Disponibile su: https://uniamo.org/wp-content/uploads/simple-file-list/2024_Uniamo-report_WEB.pdf
51. Faye F, Crocione C, Anido De Peña R, Bellagambi S, Escati Peñaloza L, Hunter A, et al. Time to diagnosis and determinants of diagnostic delays of people living with a rare disease: results of a Rare Barometer retrospective patient survey. *Eur J Hum Genet*. settembre 2024;32(9):1116–26.
52. Portale delle Malattie Rare. Disponibile su: https://www.malattierare.gov.it/centri_cura/elenco_per_malattia/9540
53. Sanità24. 2024. Malattia rare: protocollo di intesa tra Uniamo e Fno Tsmr e Pstrp. Disponibile su: <https://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/medicina-e-ricerca/2024-07-15/malattia-rare-protocollo-intesa-uniamo-e-fno-tsmr-e-pstrp-153106.php?uuid=AFmpShsC>
54. Gazzetta Ufficiale. Disponibile su: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.data PubblicazioneGazzetta=1995-01-09&atto.codiceRedazionale=095G0006&elenco30giorni=false
55. Federazione Nazionale Ordini TSRM PSTRP. Competenze professionali del Dietista. Documento di posizionamento. 2021.
56. Adami G, Borgarelli C, Buti G, Capezzali D, Ficco V, Gradaschi R, et al. Il Core Competence del Dietista. In 2013.