



UFC

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FACULDADE DE MEDICINA

DEPARTAMENTO MEDICINA CLÍNICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

JÉSSICA SILVEIRA ARAÚJO

**EFEITOS DA LIRAGLUTIDA, UM AGONISTA DO RECEPTOR DO PEPTÍDEO-1
SEMELHANTE AO GLUCAGON (GLP-1), SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS
E SACIEDADE DE PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA
CONGÊNITA**

FORTALEZA

2026

JÉSSICA SILVEIRA ARAÚJO

EFEITOS DA LIRAGLUTIDA, UM AGONISTA DO RECEPTOR DO PEPTÍDEO-1
SEMELHANTE AO GLUCAGON (GLP-1), SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS E
SACIEDADE DE PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA

Dissertação a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Endocrinologia
Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior

FORTALEZA

2026

JÉSSICA SILVEIRA ARAÚJO

EFEITOS DA LIRAGLUTIDA, UM AGONISTA DO RECEPTOR DO PEPTÍDEO-1
SEMELHANTE AO GLUCAGON (GLP-1), SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS E
SACIEDADE DE PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA

Dissertação a ser apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas da
Universidade Federal do Ceará, como requisito
à obtenção do título de mestre em Ciências
Médicas. Área de concentração:
Endocrinologia
Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães
Montenegro Júnior

Aprovada em: 17/04/2026

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a. Dra. Eveline Gadelha Pereira Fontenele
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Me. Fábio Ferreira de Moura
Universidade de Pernambuco (UPE)
Instituto de Medicina Integrada de Pernambuco Professor Fernando Figueira (IMIP)

A Deus.

À minha família e a todos que sempre estão ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser o centro da minha vida e o meu sustento diante dos desafios.

Ao Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior, pela oportunidade de tê-lo como orientador. Tenho orgulho em citá-lo como uma das minhas maiores inspirações como médico, pesquisador e ser humano. Agradeço a atenção, a confiança, os ensinamentos e a paciência.

À Prof^ª. Virgínia Oliveira Fernandes quero, de uma forma especial, agradecer a amizade e por ser um exemplo de médica querida por todos os pacientes.

À Natália Boris, Karine Moura, Amanda Flor, Lorena Taúsz, Lana Livia e Mayara Teixeira, minhas amigas na Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará (UFC), pela ajuda na coleta de dados e apoio aos pacientes, em especial, no meu período de gestação e licença-maternidade. Agradeço também a parceria no ambulatório de Lipodistrofias do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC).

Ao Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas Dr. Litton Pinheiro de Freitas da UFC, em especial ao farmacêutico Duaran Lopes e às técnicas Adriana Cláudia e Gerluse Vidal, pelo auxílio na análise dos exames laboratoriais.

Aos meus companheiros de pesquisa que me ajudaram na coleta de dados e de exames laboratoriais e nas análises estatísticas: Edson Tanaka, Liz Marjorie Batista, Rosângela Bezerra Barreto, Ocilia Maria Costa Carvalho, José Flávio Ribeiro Viana e Antônio Brazil Viana Júnior.

Aos pacientes com Lipodistrofia Generalizada Congênita do HUWC agradeço a paciência durante todo o período de pesquisa, tanto para realizar os exames quanto para administrar a medicação, além da doação de tempo e troca de experiências.

Aos meus pais e ao meu irmão que sempre me estimularam a ter os estudos como alicerce para o crescimento profissional.

Agradeço, em especial, ao meu marido Tony Ângelo, por compreender a minha dedicação ao projeto de pesquisa e as ausências em determinados momentos. Muito obrigada por ser meu porto seguro e por ser exemplo de amor ao próximo.

A minha filha Ester, meu maior propósito, por me motivar a ser melhor a cada dia, inclusive nos meus estudos e na minha profissão.

Aos demais familiares e amigos pela torcida e orações de sempre.

“Tudo o que fizerem, façam de todo o coração,
como para o Senhor, e não para os homens.”
Colossenses 3:23

RESUMO

As lipodistrofias compreendem condições raras, muitas vezes subdiagnosticadas, caracterizadas por perda completa ou parcial de tecido adiposo no subcutâneo, resultando em acúmulo de gordura ectópica em órgãos, como pâncreas, músculo e fígado, o que pode ocasionar complicações metabólicas graves. O espectro dessas complicações está diretamente relacionado à extensão da perda de gordura corporal, com as formas generalizadas apresentando um maior comprometimento metabólico, somado a hiperfagia devido aos níveis muito baixos de leptina. A literatura é escassa quanto aos efeitos dos agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon em pacientes com lipodistrofias. Portanto, este é o primeiro estudo com o objetivo de avaliar os efeitos da liraglutida sobre parâmetros metabólicos e saciedade em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita (LGC). Este estudo intervencionista aberto incluiu pacientes com LGC acompanhados pelo Grupo Brasileiro de Estudos sobre Lipodistrofias Hereditárias e Adquiridas (BRAZLIPO) que receberam liraglutida por 12 semanas. Os desfechos metabólicos foram avaliados no início do estudo, após o tratamento (semana 12) e após um período adicional de acompanhamento de 12 semanas sem tratamento (semana 24), com avaliação complementar de composição corporal, saciedade e exames de imagem hepática. As mudanças ao longo do tempo foram analisadas utilizando o teste de Friedman, adotando um nível de significância de 5%. Oito pacientes foram incluídos no estudo (com idades entre 24 e 45 anos, seis do sexo feminino); eventos adversos gastrointestinais levaram à descontinuação do tratamento em três pacientes. Após 12 semanas de tratamento com liraglutida, observou-se uma redução mediana na HbA1c (-2,5%; intervalo de 1,1 a 3,1%; $p=0,012$) e na dose diária total de insulina (-20%; intervalo de 0 a 100%; $p=0,042$), com uma redução não significativa nos triglicerídeos (-127 mg/dL; intervalo de 64 a 1171 mg/dL; $p=0,350$). Após a interrupção do tratamento, todos os pacientes apresentaram aumentos na HbA1c e no peso corporal de 2,2% (intervalo de 0,8 a 3,5%; $p=0,026$) e 3,6% (intervalo de 3,5 a 4,7%; $p=0,001$), respectivamente. Os níveis de triglicerídeos aumentaram em 80% dos pacientes (mediana de 421,5 mg/dL; intervalo de 76 a 1649; $p=0,334$). As necessidades de insulina aumentaram no geral, com um paciente retomando a insulina a 0,4 U/kg/dia e os demais apresentando um aumento mediano da dose de 22% (variação de 12 a 50%; $p=0,024$). Este estudo fornece a primeira evidência de que a liraglutida pode oferecer benefícios no controle metabólico em pacientes com LGC. São necessários estudos maiores e de longo prazo para melhor caracterizar seus efeitos sobre a saciedade, a composição corporal e a doença hepática nessa população.

Palavras-chave: Lipodistrofia Generalizada Congênita; Lipodistrofia; Diabetes Mellitus; Liraglutida; Agonistas do Receptor do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon.

ABSTRACT

Lipodystrophies comprise rare, often underdiagnosed conditions characterized by partial or complete loss of subcutaneous adipose tissue, resulting in ectopic fat deposition in organs such as the pancreas, skeletal muscle, and liver, which may lead to severe metabolic complications. The spectrum of these complications is directly related to the extent of body fat loss, with generalized forms exhibiting more pronounced metabolic impairment and hyperphagia driven by markedly low leptin levels. The literature on the effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with lipodystrophies remains limited. Therefore, this study represents the first to evaluate the effects of liraglutide on metabolic parameters and satiety in patients with congenital generalized lipodystrophy (CGL). This open-label interventional study included patients with CGL followed by the Brazilian Group for the Study of Hereditary and Acquired Lipodystrophies (BRAZLIPO), who received liraglutide for 12 weeks. Metabolic outcomes were assessed at baseline, after treatment (week 12), and following an additional 12-week off-treatment period (week 24), with complementary evaluation of body composition, satiety, and hepatic imaging. Changes over time were analyzed using the Friedman test, with a significance level set at 5%. Eight patients were included (aged 24–45 years, six females); gastrointestinal adverse events led to treatment discontinuation in three patients. After 12 weeks of liraglutide therapy, a median reduction in HbA1c (-2.5% ; range 1.1 to 3.1%; $p=0.012$) and in total daily insulin dose (-20% ; range 0 to 100%; $p=0.042$) was observed, along with a non-significant reduction in triglycerides (-127 mg/dL; range 64 to 1171 mg/dL; $p=0.350$). Following treatment discontinuation, all patients exhibited increases in HbA1c and body weight of 2.2% (range 0.8 to 3.5%; $p=0.026$) and 3.6% (range 3.5 to 4.7%; $p=0.001$), respectively. Triglyceride levels increased in 80% of patients (median 421.5 mg/dL; range 76 to 1649; $p=0.334$). Insulin requirements also increased overall, with one patient resuming insulin at 0.4 U/kg/day and the others showing a median dose increase of 22% (range 12 to 50%; $p=0.024$). This study provides the first evidence that liraglutide may confer metabolic benefits in patients with CGL. Larger and longer-term studies are warranted to better characterize its effects on satiety, body composition, and liver disease in this population.

Keywords: Congenital Generalized Lipodystrophy; Lipodystrophy; Diabetes Mellitus; Liraglutide; Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGL	Ácidos graxos livres
AGPAT2	1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferase
AgRP	Peptídeo relacionado ao agouti
ARGLP-1	Agonista do receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon
ARGLP-1/GIP	Agonista duplo dos receptores de GLP-1 e polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP)
BRAZLIPO	Grupo Brasileiro de Estudos sobre Lipodistrofia Hereditária e Adquirida
BSCL2	Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy Type 2
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAP	Parâmetro de atenuação controlada
CART	Transcrito relacionado à cocaína e anfetamina
<i>CAVI</i>	Caveolina-1
CGL	Congenital generalized lipodystrophy
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DAC	Doença arterial coronariana
DAOP	Doença arterial obstrutiva periférica
DCVA	Doença cardiovascular aterosclerótica
DEXA	Densitometria por emissão de raios X de dupla energia
DM	Diabetes mellitus
DPP-4	Dipeptidil peptidase 4
DRD	Doença renal do diabetes
EH	Esteatose hepática
EVA	Escala visual analógica
FIB-4	Índice de fibrose-4
FMI	Índice de massa gorda
GGT	Gama-glutamyltransferase
GIP	Polipeptídeo insulínico dependente de glicose

GLP-1	Peptídeo-1 semelhante ao glucagon
GT	Gordura total
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência de troca iônica
HTG	Hipertrigliceridemia
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LG	Lipodistrofias generalizadas
LGA	Lipodistrofia generalizada adquirida
LGC	Lipodistrofia generalizada congênita
LPA	Lipodistrofia parcial adquirida
LPF	Lipodistrofia parcial familiar
LSM	Medida de rigidez hepática
MACE	Eventos cardiovasculares adversos maiores
MASLD	Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica
NPY	Neuropeptídeo Y
NTS	Núcleo do trato solitário
POMC	Pró-opiomelanocortina
PTRF	Polymerase I and transcript release factor
REDCap	Research Electronic Data Capture
RSMI	Índice relativo de massa muscular esquelética
SGLT2	Cotransportador sódio-glicose tipo 2
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TG	Triglicerídeos

TGO	Transaminase oxalacética
TGP	Transaminase pirúvica
US	Ultrassonografia abdominal

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
G (g)	Gramma
kg	Quilograma
kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
µg/L	Microgramas por litro
mg	Miligrama
mg/dL	Miligrama por decilitro
mg/dia	Miligrama por dia
mL/min/1,73m ²	Mililitros por minuto por 1,73 metros quadrados
UI/dia	Unidades internacionais por dia
UI/kg/dia	Unidades internacionais por quilograma por dia

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	Síndromes lipodistróficas.....	15
1.1.1	<i>Definição e classificação.....</i>	15
1.1.2	<i>Papel do tecido adiposo no apetite e controle metabólico.....</i>	17
1.1.3	<i>Papel do GLP-1 no apetite e controle metabólico.....</i>	18
1.2	Lipodistrofia Generalizada Congênita.....	19
1.2.1	<i>Aspectos epidemiológicos da Lipodistrofia Generalizada Congênita.....</i>	19
1.2.2	<i>Etiopatogenia da Lipodistrofia Generalizada Congênita.....</i>	20
1.2.3	<i>Quadro clínico e subtipos da Lipodistrofia Generalizada Congênita.....</i>	21
1.2.4	<i>Tratamento da Lipodistrofia Generalizada Congênita.....</i>	24
2.	OBJETIVOS.....	26
2.1	OBJETIVO GERAL.....	26
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
3.	MÉTODOS.....	27
3.1	Desenho do estudo.....	27
3.2	Coleta de dados.....	27
3.3	Métodos laboratoriais.....	28
3.4	Análise estatística.....	29
3.5	Aspectos éticos em pesquisa.....	29
3.6	Conflitos de interesse.....	29
4	RESULTADOS.....	29
5	DISCUSSÃO.....	41
6	CONCLUSÃO.....	47
	REFERÊNCIAS.....	48
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	55
	APÊNDICE B – PRODUÇÃO CIENTÍFICA.....	58
	ANEXO A – ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA) PARA AVALIAÇÃO DE SACIEDADE.....	65
	ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	66

1 INTRODUÇÃO

1.1 Síndromes lipodistróficas

1.1.1 Definição e classificação

As lipodistrofias compreendem condições raras, muitas vezes subdiagnosticadas, caracterizadas por perda completa ou parcial de tecido adiposo no subcutâneo, resultando em acúmulo de gordura ectópica em órgãos, como pâncreas, músculo e fígado, o que pode ocasionar complicações metabólicas e estéticas graves (AKINCI *et al.*, 2018). É um grupo heterogêneo de doenças, com ampla apresentação fenotípica. Podemos classificá-las de acordo com a extensão do acometimento e o tipo de herança em 4 tipos principais: lipodistrofia generalizada congênita (LGC), lipodistrofia generalizada adquirida (LGA), lipodistrofia parcial familiar (LPF) e lipodistrofia parcial adquirida (LPA) (ZAMMOURI *et al.*, 2021).

Clinicamente, os pacientes são caracterizados por diabetes lipotrófico com resistência insulínica grave, além de esteatose hepática, alto risco cardiovascular, doença renal terminal e hipertrigliceridemia severa com maior vulnerabilidade à pancreatite (PATNI; GARG, 2022). O espectro dessas complicações está diretamente relacionado à extensão da perda de gordura corporal, com as formas generalizadas apresentando um maior comprometimento metabólico, somado à hiperfagia devido aos níveis muito baixos de leptina (ROCHFORD, 2022).

Na LGA, também denominada síndrome de Lawrence, observa-se perda difusa do tecido adiposo, geralmente manifestada ao final da infância ou no início da vida adulta. Esse padrão temporal contribui para sua distinção em relação à LGC, cuja ausência de tecido adiposo é tipicamente perceptível ao nascimento ou nos primeiros anos de vida. Nesse cenário, a análise de registros fotográficos da primeira infância pode representar ferramenta auxiliar valiosa na diferenciação entre essas duas entidades (GILIO; FOSS-FREITAS; ORAL, 2025). A LGA é classificada em três subtipos: associada à paniculite (tipo 1), associada a doenças autoimunes (tipo 2) e idiopática (tipo 3) (MISRA; GARG, 2003). Apesar da perda adiposa extensa, alguns compartimentos, como a gordura intra-abdominal e a medula óssea, podem ser preservados (GARG, 2011). Além disso, níveis reduzidos de complemento C4 têm sido descritos em parte dos pacientes (EREN *et al.*, 2010)

Já os pacientes com LPF apresentam acentuada heterogeneidade clínica e genética, tendo como característica comum a perda regional de tecido adiposo, predominante nos

membros inferiores, o que confere proeminência à musculatura das panturrilhas. Entre os achados frequentes ao exame físico destacam-se acantose nigricans, lipoatrofia envolvendo tronco e membros superiores, bem como acúmulo desproporcional de gordura em regiões como face, pescoço, dorso superior, abdome, axilas e região pubiana. Diferentemente do que se observa na LGC, a perda de gordura facial é incomum nesses indivíduos (BROWN *et al.*, 2016; VILAR, 2021). Até o momento, foram descritas 11 formas de LPF, cuja classificação se baseia nas características clínicas dos pacientes, nos genes relacionados e/ou nas variantes patogênicas associadas (VALERIO *et al.*, 2025). No que se refere à base genética, o padrão de herança da LPF tipo 1 permanece indefinido (HERBST *et al.*, 2003). Em contrapartida, os subtipos LPF 2 a 7 decorrem de mutações em genes específicos, incluindo *LMNA*, *PPARG*, *PLIN1*, *CIDEC*, *LIPE* e *CAVI*, respectivamente (BROWN *et al.*, 2016; GUILLÍN-AMARELLE *et al.*, 2016; HANDELSMAN *et al.*, 2013; VILAR, 2021). Do ponto de vista metabólico, são comuns diabetes mellitus (DM) de início precoce, hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipertrigliceridemia, redução dos níveis séricos de lipoproteína de alta densidade (HDL), além de síndrome dos ovários policísticos (SOP) e esteatose hepática (EH) (BROWN *et al.*, 2016; VILAR, 2021).

A síndrome de Barraquer–Simons ou LPA constitui uma condição rara que acomete principalmente mulheres. É caracterizada por perda progressiva de tecido adiposo subcutâneo na parte superior do corpo, com início habitual na infância ou adolescência e progressão em sentido craniocaudal. Em contraste, as reservas adiposas das regiões glúteas e dos membros inferiores costumam estar preservadas ou até mesmo aumentadas (CHAN; ORAL, 2010). Embora o padrão de herança genética permaneça indefinido, mutações no gene *LMNB2* foram descritas em um subgrupo de pacientes (HEGELE *et al.*, 2006). Há relatos de associação temporal com infecções virais agudas, como o sarampo, precedendo o início do quadro lipodistrófico (MISRA; GARG, 2003). Além disso, observa-se frequente coexistência com doenças autoimunes, incluindo glomerulonefrite membranoproliferativa, hipocomplementemia, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite e esclerodermia localizada (OLIVEIRA *et al.*, 2016). Nesses indivíduos, níveis reduzidos de complemento sérico C3, frequentemente associados à presença do fator nefrítico C3 e à proteinúria (SISSONS *et al.*, 1976), reforçam o diagnóstico. Em comparação com outras formas de lipodistrofia, a resistência à insulina e suas complicações metabólicas tendem a ser menos prevalentes e menos graves (GARG, 2011).

A LGC, que é o objeto desta pesquisa, será discutida em maiores detalhes nas seções a seguir.

1.1.2 Papel do tecido adiposo no apetite e controle metabólico

O tecido adiposo constitui o principal compartimento de armazenamento energético do organismo, sendo formado por células especializadas na estocagem de triglicerídeos (TG) em seu citoplasma. Os adipócitos desempenham papel dinâmico no metabolismo energético, uma vez que são capazes de sintetizar ácidos graxos e acumular TG em situações de excedente energético, bem como mobilizá-los por meio da lipólise quando há aumento da demanda metabólica. Esses processos são finamente regulados por nutrientes, sinais neurais e estímulos hormonais, ajustando-se às necessidades energéticas individuais. Nesse contexto, diversos hormônios e adipocinas, como leptina, adiponectina, resistina, grelina e catecolaminas, participam ativamente da modulação do balanço energético (DE CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006; FONSECA *et al.*, 2006).

Entre esses mediadores, a leptina, conhecida como o “hormônio da saciedade”, destaca-se como um importante sinal endócrino do tecido adiposo, responsável por informar ao organismo a adequação das reservas energéticas. Esse hormônio exerce efeito anorexígeno, reduz o conteúdo lipídico intracelular e melhora a sensibilidade à insulina, contribuindo para a regulação do apetite e do metabolismo energético (RONTI; LUPATTELLI; MANNARINO, 2006). Assim, a hipoleptinemia sinaliza um potencial “déficit de reserva de energia” e estimula o aumento do apetite. Como não há local apropriado para armazenamento de gorduras, as calorias em excesso consumidas são depositadas como gordura ectópica, mantendo o ciclo de distúrbios metabólicos (GARG, 2011).

Quando ocorre disfunção do tecido adiposo, especialmente na sua capacidade de absorver e armazenar a gordura proveniente da dieta, observa-se um desvio persistente do metabolismo lipídico, com liberação excessiva de ácidos graxos livres. Esse fenômeno resulta em aumento do fluxo lipídico para outros tecidos, tanto no período pós-prandial quanto em jejum, além da redução da depuração de lipoproteínas ricas em TG (KOLOVOU *et al.*, 2005). Concomitantemente, a maior disponibilidade de ácidos graxos livres estimula o fígado a reempacotá-los sob a forma de TG, os quais são secretados em lipoproteínas contendo apolipoproteína B. A interação dessas partículas com HDL e LDL culmina em um perfil dislipidêmico característico, frequentemente observado em distúrbios do metabolismo lipídico (AVRAMOGLU; BASCIANO; ADELI, 2006). Além disso, os ácidos graxos circulantes e aqueles liberados pela ação da lipase lipoproteica interferem nas vias de utilização de energia nos tecidos periféricos, comprometendo o metabolismo da glicose.

A redução ou ausência de tecido adiposo metabolicamente ativo, como observada nas lipodistrofias, agrava esse cenário ao limitar a biossíntese e o armazenamento adequado de TG, favorecendo o acúmulo ectópico de gordura em órgãos como fígado, pâncreas e musculatura esquelética. A deposição de ácidos graxos nesses tecidos não especializados prejudica a sinalização insulínica, resultando em diminuição da captação de glicose e resistência à insulina (VILAR, 2021). Como consequência, pacientes com lipodistrofia apresentam, com elevada frequência, complicações metabólicas, incluindo DM, hipertrigliceridemia, SOP, EH e HAS (GARG; AGARWAL, 2009).

1.1.3 Papel do GLP-1 no apetite e controle metabólico

O peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) é secretado por células enteroendócrinas L do intestino e por um subgrupo específico de neurônios localizados na medula caudal, exercendo seus efeitos por meio de mecanismos humorais e neurais. Sua ação ocorre através da ativação de um receptor acoplado à proteína G, expresso tanto nas células beta pancreáticas quanto em neurônios do sistema nervoso central e periférico (KANOSKI *et al.*, 2011; NAKAGAWA *et al.*, 2004; SANDOVAL *et al.*, 2008; VAHL *et al.*, 2007). Esse hormônio desempenha papel central na modulação da saciedade, na regulação da motilidade gástrica e na função endócrina pancreática. Em conjunto, essas ações fisiológicas sustentam sua expressiva relevância terapêutica no controle glicêmico e na regulação sustentada do peso corporal (KABAHIZI *et al.*, 2022).

No sistema nervoso central, um dos principais sítios de ação do GLP-1 é o núcleo arqueado, localizado no hipotálamo. Nessa região, o GLP-1 estimula diretamente os neurônios anorexígenos que expressam pró-opiomelanocortina (POMC) e o transcrito relacionado à cocaína e anfetamina (CART), ao mesmo tempo em que inibe indiretamente as vias orexígenas mediadas pelo neuropeptídeo Y (NPY) e pelo peptídeo relacionado ao agouti (AgRP), contribuindo de forma decisiva para a regulação do apetite e da ingestão alimentar (SECHER *et al.*, 2014).

Além de seus efeitos centrais sobre a saciedade, o GLP-1 exerce ações metabólicas diretas de grande relevância clínica. Em particular, esse hormônio promove potente controle da glicemia ao estimular a secreção de insulina de forma dependente da glicose e ao suprimir a liberação de glucagon, resultando em redução da produção hepática de glicose (DRUCKER, 2018; HOLST, 2019; MÜLLER *et al.*, 2019).

Durante o jejum ou no período interprandial, o GLP-1 é liberado em concentrações basais reduzidas (ORSKOV *et al.*, 1996). Em contraste, após a ingestão alimentar, sua secreção é significativamente estimulada em função de sua ação incretínica, levando a uma elevação expressiva dos níveis circulantes e contribuindo de forma relevante para o aumento da secreção de insulina (CAMPBELL; DRUCKER, 2013; DRUCKER; NAUCK, 2006). A elevação pós-prandial do GLP-1 plasmático parece depender, ao menos em parte, de estímulos mecânicos, como a distensão gástrica (MÜLLER *et al.*, 2019). De forma complementar, neurônios produtores de GLP-1 localizados no núcleo do trato solitário (NTS), no tronco cerebral, também são ativados em resposta à distensão do estômago (VRANG *et al.*, 2003), reforçando o papel integrado das vias periféricas e centrais na regulação do balanço energético.

Nesse contexto de integração entre sinais periféricos e centrais, a leptina exerce influência adicional sobre o sistema incretínico. Evidências demonstram que a leptina estimula a secreção de GLP-1 pelas células L intestinais (ANINI; BRUBAKER, 2003). Além disso, neurônios produtores de GLP-1 localizados no NTS expressam receptores de leptina, e sua ativação por esse hormônio parece desempenhar papel relevante na regulação da ingestão alimentar e do peso corporal mediada pela leptina (CHENG *et al.*, 2020; ELIAS *et al.*, 2000; SCOTT *et al.*, 2011).

Entretanto, os efeitos benéficos do GLP-1 endógeno são limitados por sua meia-vida extremamente curta, estimada entre 2 e 5 minutos, decorrente da rápida degradação pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) (HOLST, 2019; MÜLLER *et al.*, 2019). Com o objetivo de contornar essa limitação, foram desenvolvidos inibidores orais da DPP-4, bem como agonistas do receptor de GLP-1 de longa duração, administrados por via injetável ou oral, capazes de prolongar e potencializar seus efeitos biológicos (HOLST, 2019; KANOSKI *et al.*, 2016; MÜLLER *et al.*, 2019). Evidências fisiológicas e farmacológicas demonstram que a ativação sustentada dos receptores de GLP-1 estimula a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas e promove perda ponderal, consolidando essa via como um alvo farmacológico relevante no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade (DRUCKER, 2018; KANOSKI *et al.*, 2016).

1.2 Lipodistrofia Generalizada Congênita

1.2.1 Aspectos epidemiológicos da Lipodistrofia Generalizada Congênita

A prevalência mundial estimada para o conjunto das lipodistrofias varia entre 1,3

e 4,7 casos por milhão de indivíduos. Quando essas condições são estratificadas em lipodistrofias generalizadas e parciais, a prevalência estimada das lipodistrofias generalizadas é de aproximadamente 0,96 casos por milhão (CHIQUETTE *et al.*, 2017). Em contraste, um estudo mais recente, baseado na análise de prontuários eletrônicos de saúde de mais de 1,3 milhão de adultos, estimou a prevalência clínica de lipodistrofias hereditárias em aproximadamente 1:20.000 indivíduos (GONZAGA-JAUREGUI *et al.*, 2020).

A LGC foi inicialmente descrita por Berardinelli, em 1954 (BERARDINELLI, 1954). Posteriormente, em 1959, Seip relatou três pacientes com características clínicas semelhantes, incluindo dois irmãos, filhos de pais consanguíneos (SEIP, 1959). A partir dessas descrições, a condição passou a ser amplamente conhecida como síndrome de Berardinelli-Seip.

Por se tratar de uma condição rara, acredita-se que a LGC seja subdiagnosticada. Aproximadamente 500 casos foram descritos na literatura mundial até o momento (PATNI; GARG, 2015). A prevalência estimada é de 1:10.000.000 nascidos vivos (GARG, 2004). No Brasil, diversas casuísticas foram publicadas, possivelmente em decorrência da maior frequência de uniões consanguíneas em determinadas regiões (LIMA *et al.*, 2016a). Embora não haja predominância claramente estabelecida quanto ao sexo, a maioria das casuísticas apresenta maior proporção de indivíduos do sexo feminino (LIMA *et al.*, 2016a; LIBERATO *et al.*, 2020). Tal achado pode estar relacionado à apresentação clínica da doença, uma vez que a aparência de hipertrofia muscular (pseudo-hipertrofia) pode favorecer maior procura por assistência médica.

1.2.2 Etiopatogenia da Lipodistrofia Generalizada Congênita

A LGC caracteriza-se pela ausência total ou quase total do tecido adiposo corporal, incluindo a gordura do tecido subcutâneo, bem como das cavidades intra-abdominal e intratorácica (GARG, 2000). Em decorrência da escassez de tecido adiposo metabolicamente ativo, observa-se deficiência acentuada das principais adipocitocinas, especialmente leptina e adiponectina, além de comprometimento da biossíntese e do armazenamento de triglicerídeos. Esse cenário favorece o acúmulo ectópico de lipídios em tecidos não adiposos, como fígado, pâncreas e musculatura esquelética, configurando um dos principais mecanismos fisiopatológicos da doença (VILAR, 2021).

Como resultado da deposição anormal de ácidos graxos nas ilhotas de Langerhans, há comprometimento da ação periférica da insulina e redução da captação de glicose,

contribuindo para o desenvolvimento de resistência insulínica. Paralelamente, o aumento da concentração de ácidos graxos livres (AGL) na circulação portal prejudica a captação hepática de glicose, ao reduzir a síntese de glicogênio e a oxidação glicídica, contribuindo para a deterioração do metabolismo glicídico (DE CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

A deficiência de leptina e adiponectina exerce papel central nesse contexto metabólico desfavorável. A leptina atua como um importante sinalizador das reservas energéticas corporais para o sistema nervoso central, além de reduzir o acúmulo de triglicerídeos no fígado e nos miócitos, promovendo melhora da sensibilidade à insulina. Em pacientes com LGC, os níveis extremamente baixos desse hormônio estão associados a hiperfagia característica e resistência insulínica acentuada. A adiponectina, por sua vez, reduz o influxo de ácidos graxos no fígado, estimula sua oxidação hepática e muscular e favorece a utilização de glicose pelo músculo esquelético, desempenhando papel protetor contra distúrbios metabólicos (CHANDRAN *et al.*, 2003).

Ao longo da evolução clínica, esses mecanismos resultam em resistência à insulina grave e hipertrigliceridemia persistente, que predispõem ao surgimento de complicações metabólicas importantes, como diabetes mellitus de difícil controle, hipertrigliceridemia severa e doença hepática associada à disfunção metabólica (FILHO *et al.*, 2004; PATNI; GARG, 2015a).

Do ponto de vista genético, a LGC é causada por mutações em genes que codificam proteínas essenciais para a síntese de triglicerídeos, formação da gotícula lipídica e diferenciação do adipócito. Quatro genes principais estão envolvidos nos diferentes subtipos da doença: *AGPAT2* (1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferase), *BSCCL2* (Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy type 2 (seipin), *CAVI* (caveolina-1) e *PTRF* (polymerase I and transcript release factor), cuja disfunção compromete de forma crítica o desenvolvimento e a manutenção do tecido adiposo funcional (VILAR, 2021).

1.2.3 Quadro clínico e subtipos da Lipodistrofia Generalizada Congênita

A LGC compreende um grupo de doenças de herança autossômica recessiva, caracterizadas pela escassez quase completa de tecido adiposo desde a infância (GARG, 2011; BROWN *et al.*, 2016). Em decorrência dessa característica fundamental, as manifestações clínicas tendem a surgir precocemente, podendo ser observadas logo após o nascimento ou nos primeiros anos de vida (LIMA *et al.*, 2016a).

A deficiência de tecido adiposo subcutâneo confere aos pacientes um fenótipo marcante, caracterizado por aparência musculosa, frequentemente descrita como pseudo-hipertrofia muscular, associada à proeminência das veias subcutâneas superficiais. Além disso, podem ser observados achados clínicos típicos que mimetizam um fenótipo acromegaloide, incluindo fâcies acromegálica, aumento de extremidades, acantose nigricans, hepatoesplenomegalia, hérnia umbilical e hiperfagia (PATNI; GARG, 2015b).

Durante a primeira infância, é comum a presença de crescimento acelerado (FOSS-FREITAS *et al.*, 2020). Em pacientes do sexo feminino, manifestações endócrino-reprodutivas são recorrentes, destacando-se pubarca e menarca precoces, irregularidade menstrual, síndrome dos ovários policísticos, hirsutismo e clitoromegalia (PATNI; GARG, 2015b).

O acúmulo de gordura ectópica em fígado, pâncreas e músculos promove redução da utilização de glicose pela musculatura esquelética e maior produção hepática de glicose, o que aumenta o fluxo de AGL para a circulação portal, contribuindo para a esteatose hepática, hipertrigliceridemia e resistência à insulina grave, levando ao desenvolvimento de diabetes mellitus (GARG, 2006; PATNI; GARG, 2015a).

Existem quatro subtipos clínico-moleculares (tipos 1 a 4), com características clínicas distintas. Aproximadamente 95% dos casos relatados são atribuíveis aos tipos 1 e 2 (MAGRE *et al.*, 2001).

A LGC tipo 1 resulta de mutações no gene *AGPAT2*. As AGPATs constituem enzimas-chave na biossíntese de triglicerídeos e fosfolipídeos, catalisando a acilação de ácidos graxos do glicerol e promovendo a conversão do ácido lisofosfatídico em ácido fosfatídico (GARG, 2011). O gene *AGPAT2*, localizado no cromossomo 9q34, apresenta elevada expressão no tecido adiposo. Sua deficiência está associada ao desenvolvimento de lipodistrofia, possivelmente em decorrência da limitação na biossíntese de triglicerídeos e fosfolipídeos nesse tecido (TAKEUCHI; REUE, 2009; GARG, 2011). Clinicamente, os pacientes exibem perda de tecido adiposo metabolicamente ativo nas regiões subcutânea, intra-abdominal, intratorácica e na medula óssea. Em contraste, observa-se preservação da gordura com função predominantemente mecânica, incluindo palmas das mãos, plantas dos pés, região sob o couro cabeludo, órbitas, áreas periarticulares, períneo e vulva (GARG *et al.*, 1992; SIMHA; GARG, 2003). Lesões ósseas líticas em ossos longos constituem um achado característico da doença (PATNI; GARG, 2015a). Além disso, cardiomiopatia hipertrófica é descrita em aproximadamente 20% desses indivíduos (GARG, 2004).

A LGC tipo 2 decorre de mutações no gene *BSCL2*, localizado no cromossomo 11q13, que codifica a proteína seipina, que, por sua vez, participa da formação e organização

das gotículas lipídicas, além de exercer influência no processo de diferenciação dos adipócitos (SZYMANSKI *et al.*, 2007; PAYNE *et al.*, 2008). Na ausência ou deficiência de seipina, ocorre comprometimento da fusão das gotículas lipídicas. Embora a síntese de triglicerídeos possa permanecer ativa, a incapacidade de coalescência dessas estruturas resulta na formação de múltiplas gotículas pequenas, em vez de uma ou poucas gotículas maiores e funcionalmente adequadas (GARG, 2011). Esse defeito estrutural contribui para a disfunção do adipócito e para o fenótipo lipodistrófico característico da LGC tipo 2. Clinicamente, os pacientes apresentam um quadro mais grave, com perda quase total de tecido adiposo corporal, incluindo tecido metabolicamente ativo e gordura com função mecânica. Além disso, a cardiomiopatia hipertrófica e a deficiência intelectual estão presentes em 25% e 50-78% dos pacientes, respectivamente. A morte prematura ocorre em 15% deles (GARG, 2004; VAN MALDERGEM *et al.*, 2002).

A LGC tipo 3 é uma forma extremamente rara da doença, tendo sido descrita até o momento em apenas uma paciente. Trata-se de uma mulher brasileira, diagnosticada aos 20 anos de idade, que apresentava perda de tecido adiposo metabolicamente ativo com preservação da gordura de função mecânica e da gordura da medula óssea. O quadro clínico incluía resistência à insulina, diabetes mellitus desde os 13 anos, hipertrigliceridemia e baixa estatura (KIM *et al.*, 2008). Essa forma da doença está associada a mutações no gene *CAVI*, localizado no cromossomo 7q31, responsável pela codificação da caveolina-1. Essa proteína é fundamental para a formação das cavéolas, invaginações especializadas da membrana plasmática que desempenham papel central no armazenamento e no transporte de ácidos graxos e colesterol nos adipócitos (GARG; AGARWAL, 2009; GARG, 2011). Alterações na caveolina-1 comprometem a organização estrutural da membrana celular e contribuem para a disfunção do tecido adiposo.

A LGC tipo 4, por sua vez, decorre de mutações no gene *PTRF*, localizado no cromossomo 17q21.2, que codifica a proteína *polymerase I and transcript release factor* (também denominada cavina-1). Essa proteína atua na biogênese e estabilização das caveolas, regulando a expressão e a funcionalidade da caveolina-1 (HAYASHI *et al.*, 2009; GARG, 2011). Além disso, a caveolina-1 pode estar envolvida na diferenciação do adipócito e na expansibilidade do tecido adiposo. Clinicamente, os pacientes com LGC tipo 4 apresentam perda de tecido adiposo metabolicamente ativo com preservação da gordura de função mecânica e da medula óssea. Entretanto, diferentemente de outras formas da doença, podem manifestar comprometimento sistêmico significativo, incluindo miopatia congênita, deformidades esqueléticas, osteopenia, instabilidade atlanto-axial, estenose pilórica, arritmias

cardíacas graves e prolongamento do intervalo QT (PATNI; GARG, 2015a).

1.2.4 Tratamento da Lipodistrofia Generalizada Congênita

O tratamento da LGC é desafiador e tem como objetivo controlar as alterações metabólicas e prevenir as complicações relacionadas. A abordagem deve ser individualizada de acordo com as manifestações específicas de cada paciente. Idealmente, os pacientes devem ser acompanhados em centros especializados com experiência no manejo dessa condição (GILIO; FOSS-FREITAS; ORAL, 2025).

Mudanças no estilo de vida, com prática regular de exercícios físicos e seguimento de um plano alimentar orientado por nutricionista, o que inclui uma dieta balanceada composta por 50 a 60% de carboidratos, 20 a 30% de gorduras e aproximadamente 20% de proteínas. (BROWN *et al.*, 2016).

Já o tratamento farmacológico inclui o uso de medicamentos para controle glicêmico, lipídico e a reposição de leptina recombinante humana. As terapias convencionais para tratar as alterações metabólicas, como metformina, estatinas e fibratos são frequentemente prescritas, mas têm resultados limitados. A segurança e a eficácia das tiazolidionas nas lipodistrofias generalizadas (LG) não estão bem estabelecidas (ARIOGLU *et al.*, 2000). Estudos quanto ao uso de inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) em pacientes com LGC são escassos. Devido à elevada resistência insulínica, muitos desses pacientes tendem a utilizar altas doses de insulino-terapia (RANKIN; ELLARD, 2006).

A metreleptina é a única medicação específica para atenuar as complicações metabólicas das lipodistrofias. É eficaz nas formas generalizadas congênitas e em alguns pacientes com LPF com baixos níveis circulantes de leptina (BROWN *et al.*, 2018; ORAL *et al.*, 2019). Seu uso clínico é limitado pelo alto custo e pela disponibilidade restrita em muitos países, incluindo o Brasil. Portanto, novas estratégias terapêuticas são necessárias. Nesse contexto, os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (ARGLP-1) surgem como potenciais alternativas, dados os seus benefícios bem estabelecidos na obesidade e no diabetes mellitus tipo 2, incluindo melhora da sensibilidade à insulina e do perfil lipídico, retardo do esvaziamento gástrico, redução do apetite e diminuição da adiposidade (MULLER *et al.*, 2019), além de serem recomendados como terapia de primeira linha devido aos seus comprovados benefícios cardiovasculares, em pacientes com alto risco cardiovascular. De modo geral, indivíduos com lipodistrofias parecem apresentar um risco particularmente elevado de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), impulsionado principalmente pela alta

prevalência de dislipidemia e diabetes. Portanto, o manejo agressivo dessas complicações metabólicas é justificado para mitigar o risco de DCVA nessa população (HUSSAIN; PATNI; GARG, 2019).

As evidências sobre o uso de ARGLP-1 em pacientes com lipodistrofias ainda são escassas, limitando-se a relatos de casos, duas coorte retrospectiva envolvendo 14 e 76 indivíduos com LPF (BANNING *et al.*, 2017; FOSS-FREITAS *et al.*, 2024; LAMOTHE *et al.*, 2025; LEBENTHAL *et al.*, 2025; OLIVEIRA *et al.*, 2017) e um estudo experimental em camundongos *Bscl2*-nulos (nocaute de seipina), no qual foram observadas melhorias no controle do apetite, homeostase glicêmica e marcadores de fibrose hepática (ROUMANE *et al.*, 2023). Quanto ao uso do agonista duplo dos receptores de GLP-1 e polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) (ARGLP-1/GIP), Ten *et al.* (2025) descreveram dois casos com melhora de controle glicêmico após uso de tirzepatida na dose de 15 mg semanal. Adicionalmente, um estudo de coorte observacional mais recente também avaliou o uso de tirzepatida em pacientes com lipodistrofia (MERAL *et al.*, 2025). Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar os efeitos da liraglutida sobre os parâmetros metabólicos e a saciedade em pacientes com LGC.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos do uso da liraglutida sobre parâmetros metabólicos e saciedade em pacientes com LGC.

2.2 Objetivos Específicos

- Comparar perfil glicêmico e lipídico antes, após o tratamento de 12 semanas com liraglutida (semana 12) e após um período adicional de acompanhamento de 12 semanas sem tratamento (semana 24) nesses indivíduos;
- Comparar o peso corporal antes, após o tratamento de 12 semanas com liraglutida (semana 12) e após um período adicional de acompanhamento de 12 semanas sem tratamento (semana 24) nesses indivíduos;
- Avaliar a composição corporal através de densitometria por emissão de raios X de dupla energia (DEXA) de corpo inteiro antes, após o tratamento de 12 semanas com liraglutida (semana 12) e após um período adicional de acompanhamento de 12 semanas sem tratamento (semana 24) nesses indivíduos;
- Comparar o Índice de Fibrose-4 (FIB-4) para avaliação de risco de fibrose hepática antes, após o tratamento de 12 semanas com liraglutida (semana 12) e após um período adicional de acompanhamento de 12 semanas sem tratamento (semana 24) nesses indivíduos;
- Comparar o ultrassom de abdome para avaliação de esteatose hepática e a elastografia hepática transitória (FibroScan®) para análise de esteatose e fibrose hepática antes e após o tratamento de 12 semanas com liraglutida nesses indivíduos;
- Avaliar se há modificação de dose de insulino terapia após o início do uso da liraglutida nesses indivíduos;
- Descrever os efeitos colaterais com o uso da liraglutida nesses indivíduos;
- Comparar o nível de saciedade através de escala visual analógica (EVA) validada antes, após o tratamento de 12 semanas com liraglutida (semana 12) e após um período adicional de acompanhamento de 12 semanas sem tratamento (semana 24) nesses indivíduos.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de intervenção, aberto, conduzido de janeiro de 2024 a abril de 2025 realizado em pacientes acompanhados pelo Grupo Brasileiro de Estudos sobre Lipodistrofia Hereditária e Adquirida (BRAZLIPO). Atualmente, 31 pacientes com LGC são cadastrados no local, incluindo 11 adultos em acompanhamento regular, 3 adultos residentes fora da região, 11 crianças/adolescentes e 6 pacientes que faleceram.

Os participantes elegíveis eram adultos com idade entre 18 e 50 anos com diagnóstico geneticamente confirmado de LGC. Os critérios de exclusão incluíram gravidez ou lactação, disfunção renal com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe pelo método CKD-EPI) <15 mL/min/1,73 m², índice de massa corporal (IMC) $<18,5$ kg/m², histórico prévio de pancreatite, doença do refluxo gastroesofágico grave, uso atual ou prévio de metreleptina e recusa em participar.

3.2 Coleta de dados

Os participantes receberam liraglutida (6 mg/ml) durante 12 semanas, com titulação semanal até 1,8 mg/dia, de acordo com a tolerância e as recomendações da bula. Nenhuma modificação adicional foi feita na terapia concomitante, exceto ajustes de dose ou descontinuação da insulina, quando clinicamente indicado. Foram realizadas consultas online semanais para garantir a adesão à medicação. As consultas mensais avaliaram a resposta ao tratamento, ajustes de insulina, efeitos adversos e técnica de injeção. Nenhuma nova recomendação dietética foi fornecida além daquelas já em uso.

Os dados basais, coletados mediante revisão de prontuário, incluíram características demográficas (idade, sexo biológico), subtipo de LGC, idade ao diagnóstico, duração do diabetes, presença de complicações microvasculares ou macrovasculares e doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD), definida como esteatose hepática ao ultrassom de abdome, na ausência de outras etiologias predominantes de doença hepática esteatótica, incluindo consumo significativo de álcool e hepatopatias virais crônicas. As alterações no peso corporal, hemoglobina glicada (HbA1c), níveis de TG, escore de fibrose hepática FIB-4 e necessidade diária total de insulina foram avaliadas no início do estudo, após o tratamento de 12 semanas com liraglutida (semana 12) e após um período adicional de

acompanhamento de 12 semanas sem tratamento (semana 24). A esteatose e a fibrose hepáticas foram avaliadas por meio de ultrassonografia abdominal e FibroScan no início do estudo e ao final do tratamento, quando disponíveis.

Adicionalmente, no início do estudo e após 12 e 24 semanas, foi aplicada uma EVA para saciedade (NERI NOBRE *et al.*, 2023, Anexo A), validada para a língua portuguesa e composta por oito itens de 0 a 10 pontos (escore total variando de 0 a 80, com escores mais altos indicando maior saciedade). A DEXA de corpo inteiro foi realizada no início do estudo e às 12 e 24 semanas, quando disponível, para avaliar a composição corporal.

As medidas antropométricas foram realizadas, em ortostase, por nutricionista experiente do BRAZLIPO. Foram avaliados: peso em jejum, com roupas leves, em balança calibrada conforme instruções do fabricante; estatura em estadiômetro aferido/calibrado a cada 1 mm, mensurada sem calçados. O IMC foi calculado através da fórmula: $IMC = \text{peso em kg} / \text{altura em metros}^2$. A mesma profissional realizou a avaliação da composição corporal através de DEXA de corpo inteiro em equipamento da marca GE Healthcare, modelo Lunar Prodigy Advance, *software* enCORE versão 17.

O cálculo do índice de fibrose hepática FIB-4 foi feito através do site <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>. A avaliação de esteatose e fibrose hepática por ultrassonografia de abdome e FibroScan foi realizada por uma profissional hepatologista.

3.3 Métodos laboratoriais

Amostras sanguíneas foram coletadas após jejum noturno em três momentos: antes do início do tratamento, após 12 semanas de uso de liraglutida (semana 12) e após um período adicional de acompanhamento de 12 semanas sem tratamento (semana 24). As amostras foram utilizadas para determinação dos níveis de glicose, HbA1c, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), TG, hemograma completo, transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP) e creatinina. Todas as análises foram realizadas por métodos laboratoriais padronizados, utilizando equipamento automatizado. A medida de lipoproteína de baixa densidade (LDL) será calculada pela fórmula de Friedewald: $LDL \text{ (mg/dL)} = CT - HDL - (TG/5)$. Os valores de HbA1c foram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência de troca iônica (HPLC).

3.4 Análise estatística

As variáveis do estudo foram coletadas e gerenciadas usando a ferramenta eletrônica de coleta e gerenciamento de dados REDCap (*Research Electronic Data Capture*) hospedada na Unidade de Pesquisa Clínica do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará.

A verificação da normalidade dos dados foi feita usando o teste de Shapiro-Wilk. Para as variáveis numéricas, os dados foram apresentados em mediana (mínimo – máximo). As variações ao longo do estudo foram analisadas utilizando o teste de Friedman.

Adotou-se um nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando os programas The jamovi project (2022) Version 2.3 e Microsoft Excel 2016.

3.5 Aspectos éticos em pesquisa

Os princípios éticos foram seguidos em todas as fases do estudo, em consonância com o que preconiza a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Os participantes do estudo foram orientados sobre o anonimato, natureza, objetivos e benefícios da pesquisa. Além disso, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para o estudo, após uma explicação verbal e escrita (Apêndice A).

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará, sendo aprovado sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 76555123.5.0000.5045.

3.6 Conflitos de interesse

Não houve conflito de interesse envolvido nesta pesquisa.

4 RESULTADOS

Oito pacientes foram incluídos no estudo. Seis sujeitos (75%) eram mulheres. A idade mediana foi de 37,5 anos (28-45 anos). A análise molecular identificou mutações no gene *AGPAT2* em 7 pacientes (87,5%) e mutações no gene *BSCL2* em 1 paciente (12,5%).

Em relação às comorbidades, todos os pacientes apresentavam DM com tempo de doença de 23 anos (11-27 anos) e hipertrigliceridemia. Quatro destes (50%) estavam em uso

de fibratos. Seis pacientes (75%) faziam uso de metformina. As duas pacientes restantes não utilizavam a medicação, sendo uma devido à intolerância gastrointestinal e a outra em razão de disfunção renal (TFGe, CKD-EPI = 43 mL/min/1,73 m²). Todos os indivíduos estavam em insulino-terapia, com dose diária de 1,95 UI/kg/dia (0,5-4,8 UI/kg/dia). Sete pacientes (87,5%) apresentavam pelo menos uma complicação microvascular associada ao diabetes. HAS foi observada em dois pacientes (25%), enquanto MASLD esteve presente em sete (87,5%). Doença arterial coronariana e doença arterial obstrutiva periférica foram identificadas em dois pacientes cada (25%). As características clínicas e genotípicas basais estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas e genóticas dos pacientes com Lipodistrofia Generalizada Congênita.

(Continua)

Paciente nº	1	2	3	4	5	6	7	8	Mediana (mín-máx.)
Idade (anos)	28	35	45	44	42	40	35	24	37,5 (24-45)
Sexo	F	F	F	M	F	F	F	M	
Subtipo	LGC1	LGC1	LGC1	LGC1	LGC1	LGC1	LGC1	LGC2	
Variante patogênica	<i>AGPAT2</i> c.589-2A>G, p.Gln196fs*28 (Heterozigose) e c.646A>T, p.Lys216* (Heterozigose)	<i>AGPAT2</i> c.369_372 delGCTC, p.Leu124Serfs*26 (Heterozigose) e c.589-2A>G, p.Gln196fs*228 (Heterozigose)	<i>AGPAT2</i> c.299G>A, p.Ser100Asn (Homozigose) e c.493-1G>C, p.Leu165_Gln196del (Homozigose)	<i>AGPAT2</i> c.366-588+534del, p.Gly106fs*188 (Homozigose)	<i>AGPAT2</i> c.589-2A>G; (Homozigose)	<i>AGPAT2</i> c.646A>T, p.Lys216* (Homozigose)	<i>AGPAT2</i> c.366-588+534del, p.Gly106fs*188 (Homozigose)	<i>BSCL2</i> c.301_302 insAA, p.Met101Lysfs*11 (Heterozigose), c.325dupA, p.Thr109Asnfs*5 (Heterozigose)	
IMC (kg/m²)	18.7	24	24.3	24	20.8	22.6	23.3	24.5	23,6 (18,7-24,5)
Idade ao diagnóstico de LGC (anos)	28	0.25	38	41	29	28	3	1.75	28 (0,25-41)
Duração do diabetes (anos)	27	22	17	27	12	24	24	11	23 (11-27)

Tabela 1 - Características clínicas e genóticas dos pacientes com Lipodistrofia Generalizada Congênita.

(Continuação)

Paciente nº	1	2	3	4	5	6	7	8	Mediana (mín- máx.)
Comorbidades	Diabetes com retinopatia, neuropatia e DRD, HTG, MASLD	Diabetes com retinopatia, neuropatia e DRD, HTG, DAC, DAOP	Diabetes com retinopatia, HTG MASLD, HAS	Diabetes com retinopatia, HTG, MASLD, DAC	Diabetes, HTG MASLD	Diabetes com retinopatia, neuropatia e DRD, HTG, MASLD, HAS	Diabetes com retinopatia, neuropatia, HTG, MASLD	Diabetes com DRD, HTG, DAOP, MASLD	
Medicamentos antidiabéticos e hipolipemiantes em uso	Insulina 2,6 UI/kg/d	Insulina 4,8UI/kg/d, rosuvastatina 40 mg/d	Metformina 2 g/d + insulina 1,1 UI/kg/d, atorvastatina 20 mg/d, ciprofibrato 100 mg/d	Metformina 1 g/d + insulina 0,5 UI/kg/d, rosuvastatina 20mg/d, ezetimibe 10 mg/d, ciprofibrato 100 mg/d	Metformina 1 g/d + insulina 1,8 UI/kg/d, sinvastatina 40 mg/d, fenofibrato 160 mg/d	Metformina 2 g/d + insulina 2,7 UI/kg/d, sinvastatina 40 mg/d	Metformina 2 g/d + insulina 2,1 UI/kg/d, atorvastatina 80 mg/d, ezetimibe 10 mg/d, ciprofibrato 100 mg/d	Metformina 2 g/d + insulina 1,4 UI/kg/d, sinvastatina 20 mg/d	1,95 (0,5-4,8) UI/kg/d*
TFGe (mL/min/1,73 m²)	138	43	113	87	133	123	120	146	121,5 (43-146)
Colesterol total	133	282	121	203	231	81	217	146	174,5 (81-282)
Colesterol não HDL	77	258	97	180	213	59	181	90	138,5 (59-258)

Notas: F, feminino; M, masculino; LGC, lipodistrofia generalizada congênita; IMC, índice de massa corporal; DRD, doença renal diabética; HTG, hipertrigliceridemia; MASLD, doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica; DAC, doença arterial coronariana; DAOP, doença arterial obstrutiva periférica; HAS, hipertensão arterial sistêmica; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula CKD-EPI.

*corresponde a dose de insulina.

Efeitos adversos gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, sensação de plenitude pós-prandial e diarreia, foram relatados, levando à descontinuação do tratamento em três pacientes (casos 1-3). Os demais pacientes (casos 4-8) atingiram a dose alvo de liraglutida de 1,8 mg uma vez ao dia, apresentando boa tolerabilidade geral ao tratamento.

Após 12 semanas de terapia com liraglutida, as seguintes reduções medianas foram observadas: HbA1c diminuiu 2,5% (variação de 1,1 a 3,1%; $p = 0,012$), triglicerídeos diminuíram 127 mg/dL (variação de 64 a 1171 mg/dL; $p = 0,350$) e a dose diária total de insulina diminuiu 20% (variação de 0 a 100%; $p = 0,042$) (Tabela 2). Um paciente (caso 4) apresentou episódios de hipoglicemias, resultando na suspensão da terapia com insulina.

Tabela 2 - Parâmetros metabólicos no basal (0), após 12 semanas de uso de liraglutida (12s) e respectiva variação em relação ao basal.

Paciente nº	4	5	6	7	8	Mediana (mín.-máx)	<i>p</i>
HbA1c (0) (%)	8,6	10	8,8	8,9	10,6	8,9 (8,6-10,6)	
HbA1c (12s) (%)	7,3	6,9	6,3	6,4	9,5	6,9 (6,3-9,5)	
Variação na HbA1c (%)	-1,3	-3,1	-2,5	-2,5	-1,1	-2,5 (1,1-3,1)	0,012
TG (0) (mg/dL)	435	1267	182	382	242	382 (182-1267)	
TG (12s) (mg/dL)	210	96	118	255	157	157 (96-255)	
Variação de TG (mg/dL)	-225	-1171	-64	-127	-85	-127	0,350
Variação na dose diária total de insulina (%)	-100	-30	-20	-15	0	-20	0,042

Fonte: elaborado pelo autor.

Notas: TG, triglicerídeos.

Valores em negrito indicam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Em relação ao peso corporal, dois pacientes (casos 6 e 7) apresentaram perda de peso, enquanto três pacientes (casos 4, 5 e 8) apresentaram ganho ponderal ($p=0,990$). Entre os pacientes com perda de peso, o caso 6 apresentou redução dos parâmetros de gordura corporal, incluindo a porcentagem de gordura total (%GT) e o índice de massa gorda (FMI), associada a aumento do índice relativo de massa muscular esquelética (RSMI). Por outro lado, o caso 7 apresentou aumento da %GT, redução do RSMI e manutenção do FMI. Entre os pacientes com ganho de peso, o caso 4 apresentou aumento de %GT, FMI e RSMI, enquanto o caso 8

apresentou redução da %GT e do FMI, com aumento do RSMI (Tabela 3).

Tabela 3 - Peso corporal e dados de composição corporal por DEXA no basal (0), após 12 semanas de tratamento com liraglutida (12s) e após um período adicional de acompanhamento de 12 semanas sem tratamento (24s).

Paciente n °	4	5	6	7	8	Mediana (mín.-máx.)	p
Peso corporal (0) (kg)	64,8	54,5	61,7	65	76,1	64,8 (54,5-76,1)	
Peso corporal (12s) (kg)	65,3 (+0,8%†)	57,2 (+5%†)	59,6 (-3,4%†)	63,2 (-2,7%†)	76,2 (+0,2%†)	63,2 (57,2-76,2)	0,990†
Peso corporal (24s) (kg)	68,4 (+4,8%§)	59 (+3,2%§)	61,7 (+3,6%§)	65,5 (+3,7%§)	79 (+3,7%§)	65,5 (59-79)	0,001 §
% Gordura total (0)	10,5	-*	9,1	11,8	9,8	10,1 (9,1-11,8)	
% Gordura total (12s)	10,6	-*	8,5	12,2	8,9	9,7 (8,5-12,2)	0,50†
% Gordura total (24s)	11,1	-*	8,9	11,9	9,1	10,1 (8,9-11,9)	0,37§
FMI (0)	2,43	-*	2,04	2,75	2,40	2,41 (2,04-2,75)	
FMI (12s)	2,55	-*	1,90	2,75	2,20	2,37 (1,90-2,75)	0,50†
FMI (24s)	2,87	-*	1,99	2,75	2,27	2,51 (1,99-2,87)	0,26§
RSMI (0) (kg/m²)	8,12	-*	8,31	8,62	7,98	8,21 (7,98-8,62)	
RSMI (12s) (kg/m²)	8,38	-*	8,37	8,36	8,25	8,36 (8,25-8,38)	
RSMI (24s) (kg/m²)	8,89	-*	8,17	8,40	8,24	8,32 (8,17-8,89)	

Fonte: elaborado pelo autor.

Notas: FMI, índice de massa gorda; RSMI, índice relativo de massa muscular esquelética.

* Dados não disponíveis.

† Variação correspondente a 0 a 12 semanas.

§ Variação correspondente a 12 a 24 semanas.

Valores em negrito indicam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

A saciedade, avaliada por meio de EVA, aumentou em dois pacientes (de 35 para 40 e de 30 para 52 nos casos 5 e 6, respectivamente), diminuiu em dois pacientes (casos 4 e 8) e permaneceu inalterada em um paciente (caso 7) (Tabela 4).

Tabela 4 - Saciedade avaliada por EVA no basal (0), após 12 semanas de tratamento com liraglutida (12s) e após um período adicional de acompanhamento de 12 semanas sem tratamento (24s).

Paciente nº	4	5	6	7	8	Mediana (mín.-máx.)	<i>p</i>
Escore EVA (0)	80	35	30	39	50	39 (30-80)	
Escore EVA (12s)	30	40	52	39	40	40 (30-52)	0,76 [†]
Escore EVA (24s)	25	-*	38	37	45	37,5 (25-45)	0,25 [§]

Fonte: elaborado pelo autor.

Notas: EVA, escala visual analógica.

† Variação correspondente a 0 a 12 semanas.

§ Variação correspondente a 12 a 24 semanas.

Os dados do FIB-4, da ultrassonografia abdominal e do FibroScan são apresentados na Tabela 5. Nos casos 5 e 8, os escores do FIB-4 diminuíram de 1,45 para 1,1 e de 1,05 para 0,82 ($p=0,868$), respectivamente, atribuíveis ao aumento da contagem de plaquetas (de 151.000 para 241.000 no caso 5 e de 73.000 para 111.000 no caso 8), consistente com a redução do tamanho do baço observada na ultrassonografia abdominal (de 14,6 para 12,8 cm no caso 5 e de 15,4 para 13,8 cm no caso 8). Entretanto, no caso 8, a esteatose hepática progrediu do grau 1 para o grau 3, conforme indicado por um aumento no parâmetro de atenuação controlada (CAP) de 250 para 289 dB/m no FibroScan, com o grau de fibrose permanecendo estável em 4. Os demais pacientes (casos 4, 6 e 7) apresentaram aumento do FIB-4 ($p=0,868$). Quanto à quantificação da gordura hepática ao ultrassom, três pacientes (casos 4, 5 e 8) permaneceram estáveis, enquanto dois pacientes (casos 6 e 7) apresentaram redução do grau de esteatose, de moderada para leve.

Tabela 5 - Parâmetros hepáticos no basal (0), após 12 semanas de tratamento com liraglutida (12s) e após um período adicional de acompanhamento de 12 semanas sem tratamento (24s).

Paciente nº	4	5	6	7	8	Mediana (mín.-máx.)	<i>p</i>
FIB-4 (0)	0,63	1,45	0,54	0,58	1,05	0,63 (0,54-1,45)	
FIB-4 (12s)	0,69	1,10	0,71	0,67	0,82	0,71 (0,67-1,10)	0,868 [†]
FIB-4 (24s)	1,65	1,77	0,67	1,11	0,96	1,11(0,67-1,77)	0,148 [§]
EH na US (0)	Leve	Leve	Moderada	Moderada	Moderada		
EH na US (12s)	Leve	Leve	Leve	Leve	Moderada		
CAP no FibroScan (0) (dB/m)	-*	-*	-*	304 (S3)	250 (S1)		
CAP no FibroScan (12s) (dB/m)	-*	-*	200 (S0)	-*	289 (S3)		
LSM no FibroScan (0) (kPa)	-*	-*	-*	5,6 (F0)	23 (F4)		
LSM no FibroScan (12s) (kPa)	-*	-*	3,9 (F0)	-*	25,4 (F4)		

Fonte: elaborado pelo autor.

Notas: FIB-4, índice de fibrose-4; EH, esteatose hepática; US, ultrassonografia abdominal; CAP, parâmetro de atenuação controlada; LSM, medida de rigidez hepática; S0, grau 0 de esteatose; S1, grau 1 de esteatose; S3, grau 3 de esteatose; F0, grau 0 de fibrose; F4, grau 4 de fibrose.

Foram realizados ultrassom abdominal e FibroScan no início do estudo e na 12ª semana.

[†] Variação correspondente a 0 a 12 semanas.

[§] Variação correspondente a 12 a 24 semanas.

Após 12 semanas da descontinuação da liraglutida, todos os pacientes apresentaram aumentos na HbA1c e no peso corporal, com alterações medianas de 2,2% (variação de 0,8 a 3,5%; $p=0,026$) e 3,7% (variação de 3,2 a 4,8%; $p=0,001$), respectivamente. Os níveis de triglicérides aumentaram em 80% dos pacientes, com uma alteração mediana de 421,5 mg/dL (variação de 76 a 1649 mg/dL; $p=0,334$). Em relação à insulinoterapia, o paciente 4 retomou a insulina na dose de 0,4 UI/kg/dia e os demais pacientes apresentaram um aumento mediano da dose de 22% (variação de 12 a 50%; $p=0,024$) (Tabela 6). A saciedade, registrada por EVA, diminuiu nos casos 4,6 e 7 (de 30 para 25, de 52 para 38 e de 39 para 37, respectivamente) e aumentou no caso 8 (de 40 para 45; $p = 0,275$) (Tabela 4). Quanto a avaliação do risco de fibrose hepática, nos casos 4, 5 e 8, observou-se aumento do escore FIB-4 (0,69 para 1,65; 1,10 para 1,77; e 0,82 para 0,96, respectivamente), acompanhado por redução na contagem de plaquetas. No paciente 7, verificou-se aumento do FIB-4 (0,67 para 1,11), associado à elevação das transaminases. No paciente 6, foi observada redução do FIB-4 (0,71 para 0,67; $p = 0,148$) (Tabela 4). A Figura 1 mostra as alterações nos parâmetros metabólicos, na dose diária total de insulina e no peso corporal no início do estudo (0), após 12 semanas de uso de liraglutida (semana 12) e após 12 semanas de suspensão do medicamento (semana 24).

Tabela 6 – Parâmetros metabólicos após 12 semanas de uso de liraglutida (12s), após um período adicional de acompanhamento de 12 semanas sem tratamento (24s) e variação nesse período.

Paciente nº	4	5	6	7	8	Mediana (mín-máx.)	p
Hba1c (12s) (%)	7,3	6,9	6,3	6,4	9,5	6,9 (6,3-9,5)	
Hba1c (24s) (%)	10	7,7	9,8	8,6	10,8	9,8 (7,7-10,8)	
Varição da HbA1c (%)	+2,7	+0,8	+3,5	+2,2	+1,3	2,2 (0,8-3,5)	0,026
TG (12 s) (mg/dL)	210	96	118	255	157	157 (96-255)	
TG (24s) (mg/dL)	286	1745	109	991	264	286(109-1745)	
Varição de TG (mg/dL)	+76	+1649	-9	+736	+107	421,5 (76-1649)*	0,334
Varição na dose diária total de insulina (%)	0,4UI/kg/d	+50	+29	+12	+15	22 (12-50) †	0,024

Fonte: elaborado pelo autor.

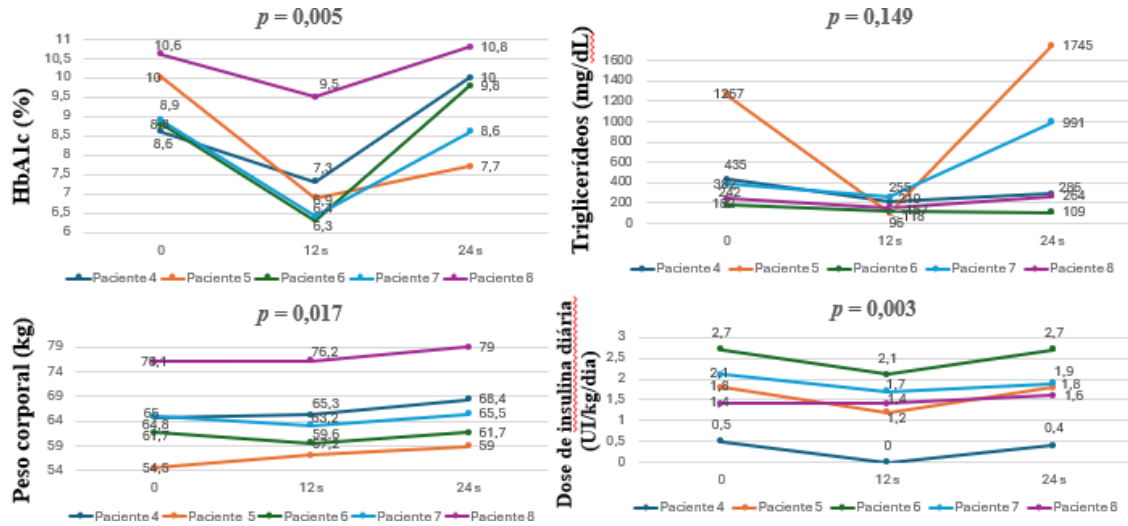
Notas: TG, Triglicerídeos.

*Referente aos pacientes 4,5,7 e 8.

† Referente aos pacientes 5-8.

Valores em negrito indicam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Figura 1. Alterações nos parâmetros metabólicos, peso corporal e dose de insulina diária no início do estudo (0), após 12 semanas de tratamento com liraglutida (12s) e após um período adicional de acompanhamento de 12 semanas sem tratamento (24 s) em pacientes com LGC.



Fonte: elaborado pelo autor

5 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou os efeitos do ARGLP-1 liraglutida sobre parâmetros metabólicos, composição corporal, saciedade e perfil de eventos adversos em oito pacientes com LGC. Até o momento, esta representa a maior experiência relatada com ARGLP-1 nesse perfil de pacientes.

Os benefícios cardiovasculares dos ARGLP-1, caracterizados pela redução de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas em pacientes com diabetes tipo 2, têm sido consistentemente demonstrados em grandes ensaios clínicos randomizados e metanálises (KRISTENSEN *et al.*, 2019; SATTAR *et al.*, 2021). Esses achados sustentam as recomendações atuais das diretrizes para o uso de ARGLP-1 como terapia de primeira linha em pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular (ADA, 2025). Embora atualmente não existam recomendações específicas em diretrizes para pacientes com LGC, benefícios cardiovasculares semelhantes podem ser esperados nessa população.

Além disso, os ARGLP-1 potencializam o manejo farmacológico do diabetes e da obesidade por meio de mecanismos centrais e periféricos. A redução da ingestão calórica por meio da indução de saciedade pode mimetizar um dos benefícios da reposição de leptina em pacientes com lipodistrofia (BROWN *et al.*, 2018; MCDUFFIE *et al.*, 2004; ORAL *et al.*, 2002). Demonstrou-se recentemente que o efeito anorexígeno central da leptina é mediado por neurônios que coexpressam GLP-1 e o receptor de leptina no hipotálamo dorsomedial de roedores e primatas (POLEX-WOLF *et al.*, 2024; RUPP *et al.*, 2023). Nesses estudos, a administração combinada de leptina e ARGLP-1 resultou em reduções mais pronunciadas da ingestão alimentar, maior perda de peso e preservação da massa magra.

Na prática clínica, a metreleptina em associação com intervenção dietética permanece como terapia de primeira linha para pacientes com LGC (BROWN *et al.*, 2016). Essa recomendação é respaldada por um estudo que incluiu 66 pacientes com LG, sendo 21 com LGA e 45 de LGC, acompanhados por 12 meses. O tratamento foi associado a reduções significativas nos níveis de TG (de aproximadamente 1.329 mg/dL para 531 mg/dL; $p = 0,001$), na HbA1c (de 8,6% para 6,4%; $p < 0,001$) e no volume hepático (de 33,8%; $p < 0,001$). A maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve a moderada, sendo os mais comuns perda de peso, dor abdominal, hipoglicemia, diminuição do apetite e cefaleia. (BROWN *et al.*, 2018). Entretanto, evidências sobre o uso combinado de ARGLP-1 e terapia de reposição de leptina em pacientes com LGC ainda são escassas.

O uso dos ARGLP-1 na LPF foi inicialmente descrito em relatos de caso (BANNING *et al.*, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2017). Oliveira *et al.* (2017) descreveram o caso de uma paciente feminina, 34 anos, com LPF tipo 2, resistência insulínica grave/diabetes, IMC de 23 kg/m², hipertrigliceridemia e hipoleptinemia (3,9 µg/l) que apresentava hiperglicemia persistente, apesar do tratamento com metformina 2 gramas/dia. Foi adicionada liraglutida 1,2 mg/dia, o que normalizou rapidamente os níveis de glicose plasmática. Os valores de HbA1c < 6,0% têm sido mantidos por mais de 4 anos, sem alterações no peso. Posteriormente, o ARGLP-1 foi interrompido brevemente para confirmar sua eficácia persistente. Essa interrupção do tratamento resultou em recorrência imediata da hiperglicemia, apesar da continuidade do uso de metformina. Já Banning *et al.* (2017) relataram os casos de duas pacientes de 49 e 60 anos, com lipodistrofia de diagnóstico clínico com teste genético negativo, hipertensão, dislipidemia, esteatose hepática e diabetes mal controlada (HbA1c de 8,3% e 10,2%, respectivamente) apesar do uso de três classes de medicamentos antidiabéticos orais em combinação (metformina 2500 mg/dia, sitagliptina 100 mg/dia e gliclazida 120 mg/dia) no primeiro caso e altas doses de insulina no segundo caso. Quatro meses após a adição da liraglutida na dose de 1,8 mg/dia, apresentaram melhora acentuada no controle metabólico (HbA1c de 5,6% e 6,2%, respectivamente). No primeiro caso, foi registrada uma perda de peso de quase 30 kg (IMC inicial: 33,7 kg/m²). No segundo caso, a paciente reduziu 16,5% (de 240 UI/dia para 200 UI/dia) na dose de insulina e perdeu 1,8 kg (IMC inicial: 33,7 kg/m²).

Benefícios semelhantes da liraglutida foram observados em um modelo murino de LG. A administração diária de liraglutida em camundongos knockout de seipina, durante 14 dias, levou a melhorias significativas na tolerância à glicose, sensibilidade à insulina, hepatomegalia associada à esteatose e à redução de marcadores de fibrose hepática. Além disso, observou-se aumento da secreção de insulina em resposta à glicose (ROUMANE *et al.*, 2023).

A eficácia metabólica e a segurança dos ARGLP-1 foram demonstradas em uma coorte retrospectiva envolvendo 14 pacientes com LPF, na qual se observaram reduções significativas no peso corporal (-4,0%; $p=0,002$) e no IMC (-4,1%; $p=0,001$), além de melhora do controle glicêmico, evidenciada pela redução da HbA1c (-0,5%; $p=0,02$) e da glicemia de jejum (-10,5%; $p=0,04$) (FOSS-FREITAS *et al.*, 2024). Adicionalmente, os níveis de triglicérides apresentaram redução numérica de 334 ± 170 mg/dL para 256 ± 82 mg/dL após seis meses de tratamento. O estudo incluiu um grupo controle composto por 14 pacientes com DM tipo 2, no qual foram observadas reduções comparáveis na HbA1c, porém sem mudanças estatisticamente significativas na glicemia de jejum, no peso, no IMC ou nos níveis de triglicérides. Na comparação entre os grupos, apenas a redução dos triglicérides foi

significativamente maior nos pacientes com LPF ($p=0,026$). Em relação à segurança, foram relatados dois casos de pancreatite aguda em pacientes com LPF durante o uso prolongado da terapia; entretanto, ambos apresentavam histórico prévio dessa condição.

Evidências adicionais sobre a eficácia dos ARGLP-1 em pacientes com LPF são fornecidas por um estudo retrospectivo multicêntrico (LAMOTHE *et al.*, 2025) conduzido em uma rede nacional de referência francesa, que incluiu 76 pacientes acompanhados em contexto de vida real. Os pacientes tinham IMC inicial de 26,0 kg/m² (23,9–29,5), HbA1c de 8,3% (7,5–9,3) e triglicérides de 204,6 mg/dL (143,5–343,6 mg/dL). Após um ano de terapia com ARGLP-1, em associação a antidiabéticos previamente usados, o IMC, a HbA1c e os TG diminuíram significativamente para 25,6 kg/m² (22,7–29,1), 7,3% (6,6–8,3) e 174,5 mg/dL (132,9–283,4 mg/dL), respectivamente ($p < 0,001$, $p < 0,001$ e $p < 0,01$, respectivamente). Adicionalmente, foram observadas melhorias em marcadores hepáticos, como as transaminases e a gama-glutamiltransferase (GGT), sugerindo possível benefício sobre a doença hepática associada. Em relação à segurança, os efeitos adversos foram majoritariamente gastrointestinais, levando à descontinuação do tratamento em seis pacientes, e apenas um caso de pancreatite aguda foi relatado, no contexto de hipertrigliceridemia grave e baixa adesão.

Já o uso do ARGLP-1 na formulação oral foi relatado em uma paciente de 34 anos com LGA e hiperglicemia persistente apesar da terapia com metreleptina e altas doses de insulina (glargina 260 UI/dia) (LEBENTHAL *et al.*, 2025). Antes do início da semaglutida, a HbA1c era de 7,7%. O tratamento foi iniciado na dose de 3 mg diários, com titulação para 7 mg/dia após 1 mês, resultando em redução gradual da necessidade de insulina. Após 10 meses, foi possível a suspensão completa da insulino-terapia, com HbA1c de 4,9%. Observou-se ainda perda ponderal (redução do IMC de 18,9 para 14,6 kg/m²), sem ocorrência de pancreatite.

Quanto ao uso do ARGLP-1/GIP, Ten *et al.* (2025) relataram dois pacientes com LGC tipo 1 tratados com tirzepatida 15 mg/semana, que alcançaram controle glicêmico, sem terapia adicional com insulina, em um intervalo de 1 a 3 semanas. No primeiro caso, um paciente de 23 anos com hiperglicemia importante e baixa adesão prévia à insulino-terapia iniciou tirzepatida em monoterapia, com escalonamento semanal da dose (2,5 mg na primeira semana, 5 mg na segunda semana, 7,5 mg na terceira semana e 15 mg na quarta semana e em diante). Observou-se melhora significativa do controle glicêmico apenas após atingir a dose de 15 mg, com redução da glicemia média de 252 para 128 mg/dL e aumento do tempo em faixa alvo de 8% para 93%, sugerindo efeito dose-dependente. No segundo caso, uma paciente de 64 anos, com IMC de 18 kg/m² e bom controle glicêmico sob uso de metreleptina e insulina (detemir e lispro), buscava redução da carga terapêutica. Após titulação da tirzepatida até 15

mg/semana, foi possível a suspensão completa da insulinoterapia, mantendo-se adequado controle glicêmico.

Mais recentemente, um estudo observacional de coorte heterogênea de 17 pacientes com lipodistrofia (14 com LPF, 1 com LPF atípica e 2 com LGA) demonstrou perfil de tolerabilidade favorável ao tratamento com ARGLP-1/GIP (MERAL *et al.*, 2025). Entre os pacientes com LPF, após um período médio de acompanhamento de 8,7 meses, foram observadas reduções significativas na HbA1c (-1,1%; $p < 0,001$), na dose diária de insulina (-101 UI; $p = 0,003$), no IMC (-1,9 kg/m²; $p = 0,008$) e nos níveis de TG (-35%; $p = 0,003$). Nos demais subgrupos, a resposta ao tratamento foi semelhante à dos pacientes com LPF. O IMC basal ou a variação do IMC não se correlacionou com as variações nos níveis de HbA1c ou de TG. Embora a ingestão calórica não tenha sido quantificada, todos os pacientes relataram redução significativa do consumo alimentar, sugerindo um possível papel dos mecanismos de saciedade mediados por incretinas.

Os achados do presente estudo, incluindo a redução da HbA1c, dos TG e da dose diária total de insulina após 12 semanas de tratamento com liraglutida, seguida de elevação desses parâmetros após descontinuação dessa terapia em pacientes com LGC, corroboram os resultados previamente descritos na literatura.

Quanto ao peso corporal, as variações entre 0 e 12 semanas de tratamento observadas em nossos pacientes apresentaram padrão não uniforme, evidenciando variabilidade interindividual na resposta ponderal. Esse achado pode ser explicado, ao menos em parte, pela ausência quase total de tecido adiposo característica da LGC, o que limita a capacidade de mobilização e redistribuição de gordura corporal (BROWN *et al.*, 2016; GARG, 2004). Além disso, o IMC basal relativamente baixo da amostra (18,7-24,5 kg/m²) pode ter contribuído para a menor magnitude das alterações de peso, uma vez que indivíduos com menor reserva energética tendem a apresentar respostas ponderais mais discretas, sendo descrita na literatura uma associação entre maior IMC basal e maior magnitude de perda de peso em intervenções farmacológicas (PI-SUNYER *et al.*, 2015). Nesse contexto, é importante destacar que os benefícios metabólicos podem não ser exclusivamente dependentes da perda ponderal, hipótese sustentada por evidências fisiopatológicas prévias (BROWN *et al.*, 2018)

Como já relatado em estudos anteriores (ARONNE *et al.*, 2024; LE ROUX *et al.*, 2017; PI-SUNYER *et al.*, 2015; RUBINO *et al.*, 2021; WILDING *et al.*, 2022;), em pacientes com diabetes, ocorre recuperação imediata do peso corporal após a descontinuação do tratamento, tanto após terapias de curto quanto de longo prazo com ARGLP-1 ou com agonistas duais ARGLP-1/GIP, o que também foi observado em pacientes com LGC. Esse fenômeno de

reganho ponderal, frequentemente descrito como “efeito rebote”, é mediado por mecanismos fisiológicos adaptativos que promovem o aumento do apetite e a redução do gasto energético, culminando na recuperação do peso previamente perdido. (GILDEN *et al.*, 2024; SUMITHRAN *et al.*, 2011). Tal processo provavelmente atenua de forma substancial os benefícios metabólicos associados à perda de peso (SUMITHRAN *et al.*, 2011).

Em relação à composição corporal, observou-se heterogeneidade nas alterações dos parâmetros de massa gorda e de massa muscular esquelética, independentemente da variação ponderal. Em indivíduos com diabetes, evidências científicas demonstram melhora desses componentes após aproximadamente 48 semanas de uso de ARGLP-1 (DUBIN *et al.*, 2024). Por outro lado, as evidências disponíveis acerca da avaliação da composição corporal em pacientes com LGC são limitadas.

No que se refere à avaliação da saciedade, a mensuração desse parâmetro constitui um desafio metodológico relevante, por se tratar de um desfecho intrinsecamente subjetivo, frequentemente baseado em medidas autorreferidas, como a EVA utilizada em nosso estudo, as quais estão sujeitas a variabilidade interindividual e a vieses de percepção. Esse aspecto torna-se ainda mais complexo em pacientes com LGC, nos quais a hipoleptinemia desempenha papel central na desregulação dos sinais de fome e saciedade (GARG,2011). A deficiência de leptina compromete os mecanismos fisiológicos de feedback energético, favorecendo aumento do apetite e dificultando a percepção adequada da saciedade (RONTI; LUPATTELLI; MANNARINO, 2006). Nesse contexto, a interpretação de mudanças nesse parâmetro deve ser realizada com cautela, uma vez que pode não refletir de forma precisa as alterações neuroendócrinas subjacentes ou os efeitos reais das intervenções terapêuticas.

Nos presentes casos, observou-se comportamento heterogêneo dos marcadores não invasivos de fibrose hepática. Os pacientes 4, 6 e 7 apresentaram elevação do FIB-4. Em contrapartida, houve redução dos escores de FIB-4 nos demais casos, atribuída principalmente ao aumento da contagem plaquetária, possivelmente relacionado à redução do tamanho esplênico observada à ultrassonografia, sugerindo melhora indireta de parâmetros associados à hipertensão portal (YOSHIDA *et al.*, 2023). Essa possível melhora em marcadores indiretos de fibrose não foi acompanhada de maneira consistente por alterações na esteatose hepática. Destaca-se o caso 8, no qual, apesar da redução do FIB-4 e aumento da contagem de plaquetas, houve progressão significativa da esteatose hepática, evidenciada pelo CAP no FibroScan. Esse achado reforça a dissociação entre esteatose, inflamação e fibrose hepática, já descrita na literatura, sugerindo que esses componentes podem evoluir de forma independente (FRIEDMAN *et al.*, 2018). Em indivíduos com diabetes, os ARGLP-1 têm sido associados à

atenuação da progressão da fibrose hepática em períodos de acompanhamento de aproximadamente 24–72 semanas (BOLDYS *et al.*, 2025; KUMAR *et al.*, 2025; TAN *et al.*, 2022; WOOD *et al.*, 2024) . Permanece incerto se benefícios semelhantes se estendem aos pacientes com LGC.

Considerando os desfechos hepáticos, observou-se ainda que as duas pacientes que apresentaram perda de peso (casos 6 e 7; de 3,4% e 2,7%, respectivamente) foram também aquelas que demonstraram redução do grau de esteatose hepática à ultrassonografia, passando de moderada para leve. Esse achado sugere que mesmo reduções ponderais modestas podem estar associadas à melhora da esteatose em alguns indivíduos. No entanto, de acordo com diretrizes recentes, perdas de peso $\geq 5\%$ são tipicamente necessárias para redução mais consistente da esteatose hepática (EASL, 2024).

Notavelmente, avaliações de saciedade por meio de EVA, de composição corporal por DEXA e de parâmetros hepáticos utilizando FIB-4, ultrassonografia abdominal e FibroScan ainda não haviam sido previamente relatadas em pacientes com LGC.

Apesar da disponibilidade de ARGLP-1 orais e subcutâneos semanais, com benefícios bem estabelecidos no tratamento do diabetes e da obesidade, seu alto custo pode limitar o acesso em alguns contextos. Embora administrada diariamente, a liraglutida demonstrou eficácia e segurança em diversas condições metabólicas e, em muitos cenários, pode apresentar custo inferior ao de agentes semanais mais recentes, particularmente no Brasil. Assim, especialmente em contextos com recursos limitados ou quando considerações de custo restringem o uso de ARGLP-1 orais e subcutâneos semanais, a liraglutida pode ser considerada uma opção terapêutica, refletindo um equilíbrio entre benefício clínico, acessibilidade e custo.

Durante nosso estudo, a liraglutida esteve associada a eventos adversos consistentes com seu perfil de segurança conhecido; entretanto, a curta duração do seguimento limita conclusões quanto à tolerabilidade a longo prazo.

O pequeno tamanho amostral limita a generalização dos resultados; contudo, a magnitude substancial das respostas sugere um verdadeiro efeito biológico que merece investigação adicional em estudos controlados.

Apesar dessas limitações, nossos achados indicam que a liraglutida pode melhorar desfechos metabólicos em pacientes com LGC, sugerindo que os ARGLP-1 podem representar uma opção terapêutica nessa população.

6 CONCLUSÃO

Este estudo fornece a primeira evidência de que a liraglutida pode oferecer benefícios no controle metabólico em pacientes com LGC, uma condição rara, heterogênea e clinicamente desafiadora. No entanto, são necessários estudos com amostras maiores e acompanhamento a longo prazo para melhor caracterizar seus efeitos sobre a saciedade, a composição corporal e a doença hepática nessa população. Além disso, pesquisas futuras devem explorar os potenciais efeitos sinérgicos entre os ARGLP-1 e a sinalização da leptina.

REFERÊNCIAS

- AKINCI, B.; MERAL, R.; ORAL, E. A. Phenotypic and genetic characteristics of lipodystrophy: pathophysiology, metabolic abnormalities, and comorbidities. **Curr Diabetes Rep**, v. 18, n. 12, p. 143, 2018.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes—2025. **Diabetes Care**, v. 48, n. 1, supl. 1, p. S181–S206, 2025. doi: 10.2337/dc25-S009.
- ANINI, Y.; BRUBAKER, P. L. Role of leptin in the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. **Diabetes**, v. 52, n. 2, p. 252–259, 2003.
- ARIOGLU, E.; et al. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. **Ann Intern Med**, v. 133, n. 4, p. 263–274, 2000.
- ARONNE, L. J.; et al. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity. **JAMA**, v. 331, n. 1, p. 38–50, 2024.
- AVRAMOGLU, R. K.; BASCIANO, H.; ADELI, K. *Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states*. **Clin Chim Acta**, v. 368, n. 1–2, p. 1–19, 2006.
- BANNING, F.; et al. Insulin secretory defect in familial partial lipodystrophy type 2. **Diabet Med**, v. 34, n. 10, p. 1467–1471, 2017.
- BERARDINELLI, W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 14, n. 2, p. 193–204, 1954.
- BOLDYS, A.; BORÓWKA, M.; BUŁDAK, Ł.; OKOPIEŃ, B. Impact of short-term liraglutide therapy on non-invasive markers of liver fibrosis in patients with MASLD. **Metabolites**, v. 15, n. 8, p. 510, 2025. doi: 10.3390/metabo15080510.
- BROWN, R. J.; et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in patients with generalized lipodystrophy. **Endocrine**, v. 60, n. 3, p. 479–489, 2018.
- BROWN, R. J.; et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 101, n. 12, p. 4500–4511, 2016.
- CAMPBELL, J. E.; DRUCKER, D. J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. **Cell Metab**, v. 17, n. 6, p. 819–837, 2013.
- CHANDRAN, M.; et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? **Diabetes Care**, v. 26, n. 8, p. 2442–2450, 2003.
- CHAN, J. L.; ORAL, E. A. Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy. **Endocr Pract**, v. 16, n. 2, p. 310–323, 2010.
- CHENG, W.; et al. Leptin receptor-expressing nucleus tractus solitarius neurons suppress food intake independently of GLP-1 in mice. **JCI Insight**, v. 5, p. e134359, 2020. doi: 10.1172/jci.insight.134359.

CHIQUETTE, E.; et al. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy. **Diabetes Metab Syndr Obes**, v. 10, p. 375–383, 2017.

DE CARVALHO, M. H. C.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 50, n. 2, p. 304–312, 2006.

DRUCKER, D. J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. **Cell Metab**, v. 27, n. 4, p. 740–756, 2018.

DRUCKER, D. J.; NAUCK, M. A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. **Lancet**, v. 368, n. 9548, p. 1696–1705, 2006. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5.

DUBIN, R. L.; HEYMSFIELD, S. B.; RAVUSSIN, E.; GREENWAY, F. L. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist-based agents and weight loss composition: filling the gaps. **Diabetes Obes Metab**, v. 26, n. 12, p. 5503–5518, 2024. doi: 10.1111/dom.15913.

ELIAS, C. F.; et al. Chemical characterization of leptin-activated neurons in the rat brain. **J Comp Neurol**, v. 423, n. 2, p. 261–281, 2000.

EREN, E.; et al. Acquired generalized lipodystrophy associated with autoimmune hepatitis. **J Clin Res Pediatr Endocrinol**, v. 2, n. 4, p. 171–175, 2010.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL); EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD); EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY (EASO). EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). **J Hepatol**, v. 81, n. 2, p. 492–542, 2024.

FILHO, P. P. F. et al. Lipodistrofia generalizada congênita: congenital generalized lipodystrophy. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 4, p. 333–336, 2004.

FONSECA, J. T. A.; et al. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 50, n. 2, p. 216–229, 2006.

FOSS-FREITAS, M. C.; et al. Diagnostic strategies and clinical management of lipodystrophy. **Expert Rev Endocrinol Metab**, v. 15, n. 3, p. 197–214, 2020.

FOSS-FREITAS, M. C.; et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with familial partial lipodystrophy. **Diabetes Care**, v. 47, n. 3, p. 653–659, 2024.

FRIEDMAN, S. L.; et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. **Nat Med**, v. 24, n. 7, p. 908–922, 2018.

GARG, A. Acquired and inherited lipodystrophies. **N Engl J Med**, v. 350, n. 12, p. 1220–1234, 2004.

GARG, A. Adipose tissue dysfunction in obesity and lipodystrophy. **Clin Cornerstone**, v. 8,

supl. 4, p. S7–S13, 2006.

GARG, A.; AGARWAL, A. K. Lipodystrophies: disorders of adipose tissue biology. **Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids**, v. 1791, n. 6, p. 507–513, 2009.

GARG, A. Lipodystrophies. **Am J Med**, v. 108, n. 2, p. 143–152, 2000.

GARG, A. Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 11, p. 3313–3325, 2011.

GARG, A.; et al. Severe insulin resistance and hypertriglyceridemia in patients with congenital generalized lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 75, n. 2, p. 358–361, 1992.

GILDEN, A. H.; CATENACCI, V. A.; TAORMINA, J. M. Obesity. **Ann Intern Med**, v. 177, p. ITC65–ITC80, 2024.

GILIO, D.; FOSS-FREITAS, M.; ORAL, E. A. Clinical guidance for lipodystrophy syndromes. **Curr Diabetes Rep**, v. 25, n. 2, p. 45–56, 2025.

GONZAGA-JAUREGUI, C.; et al. Clinical and molecular prevalence of lipodystrophy in an unascertained large clinical care cohort. **Diabetes**, v. 69, n. 2, p. 249–258, 2020.

GUILLÍN-AMARELLE, C.; et al. Type 1 familial partial lipodystrophy: understanding the Köbberling syndrome. **Endocrine**, v. 54, n. 2, p. 411–421, 2016.

HANDELSMAN, Y. et al. Clinical approach to detection of lipodystrophy. **Endocrine Practice**, 2013.

HAYASHI, Y. K.; et al. Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. **J Clin Invest**, v. 119, n. 9, p. 2623–2633, 2009.

HEGELE, R. A.; et al. Sequencing of LMNB2 gene in lipodystrophy. **J Hum Genet**, v. 51, n. 6, p. 548–552, 2006.

HERBST, K. L.; et al. Köbberling type of familial partial lipodystrophy. **Diabetes Care**, v. 26, n. 6, p. 1819–1824, 2003.

HOLST, J. J. From the incretin concept to diabetes therapy. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 10, p. 260, 2019.

HUSSAIN, I.; PATNI, N.; GARG, A. Lipodystrophies and cardiovascular disease. **Pathology**, v. 51, n. 2, p. 213–221, 2019.

KABAHIZI, A.; et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) signalling in the brain: from neural circuits and metabolism to therapeutics. **Br J Pharmacol**, v. 179, n. 4, p. 600–624, 2022. doi: 10.1111/bph.15682.

KANOSKI, S. E.; et al. Peripheral and central GLP-1 receptor populations. **Endocrinology**, v.

152, n. 9, p. 3224–3232, 2011.

KANOSKI, S. E.; HAYES, M. R.; SKIBICKA, K. P. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 310, n. 9, p. R885–R895, 2016. doi: 10.1152/ajpregu.00520.2015.

KIM, C. A.; et al. Caveolin-1 mutation in lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93, n. 3, p. 1126–1131, 2008.

KOLOVOU, G. D.; et al. Postprandial lipemia in metabolic syndrome. **Lipids Health Dis**, v. 4, p. 21, 2005.

KRISTENSEN, S. L.; et al. GLP-1 receptor agonists outcomes. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 7, n. 10, p. 776–785, 2019.

KUMAR, S.; LAHOOTI, A.; HAJIFATHALIAN, K.; et al. Prospective, matched case–control study of endoscopic sleeve gastropasty and semaglutide in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease at one year. **Dig Dis Sci**, v. 70, p. 3922–3928, 2025. doi: 10.1007/s10620-025-09218-1.

LAMOTHE, S.; et al. Safety and effectiveness in an uncontrolled setting of glucagon-like-peptide-1 receptor agonists in patients with familial partial lipodystrophy: real-life experience from a national reference network. **Diabetes Obes Metab**, v. 27, n. 4, p. 1815–1825, 2025. doi: 10.1111/dom.16175.

LEBENTHAL, Y.; et al. Oral glucagon-like peptide-1 analog as an adjuvant therapy in generalized lipodystrophy. **Diabetes Care**, v. 48, n. 5, p. e71–e73, 2025. doi: 10.2337/dc25-0272.

LE ROUX, C. W.; et al. Liraglutide and diabetes risk reduction. **Lancet**, v. 389, n. 10077, p. 1399–1409, 2017.

LIBERATO, C. B. R.; et al. Early left ventricular systolic dysfunction detected by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in young patients with congenital generalized lipodystrophy. **Diabetes Metab Syndr Obes**, v. 13, p. 107–115, 2020.

LIMA, J. G.; et al. Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy. **Diabetol Metab Syndr**, v. 8, p. 23, 2016a.

LIMA, J. G.; et al. Clinical and laboratory data in lipodystrophy. **Diabetol Metab Syndr**, v. 8, p. 1–7, 2016b.

MAGRE, J.; et al. Identification of the gene altered in congenital generalized lipodystrophy. **Nat Genet**, v. 28, n. 4, p. 365–370, 2001.

MCDUFFIE, J. R.; RIGGS, P. A.; CALIS, K. A.; et al. Effects of exogenous leptin on satiety and satiation in patients with lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 9, p. 4258–4263, 2004.

MERAL, R.; et al. Tirzepatide in lipodystrophy. **Diabetes Care**, v. 48, n. 4, p. 812–818, 2025.

MISRA, A.; GARG, A. Clinical features in lipodystrophy. **Medicine (Baltimore)**, v. 82, n. 2, p. 129–146, 2003.

MÜLLER, T. D.; et al. GLP-1 physiology. **Mol Metab**, v. 30, p. 72–130, 2019.

NAKAGAWA, A.; et al. GLP-1 receptor gene expression. **Auton Neurosci**, v. 116, n. 1–2, p. 1–7, 2004.

OLIVEIRA, J.; et al. Barraquer-Simons syndrome. **BMC Res Notes**, v. 9, p. 175, 2016.

OLIVEIRA, J.; et al. Glucagon-like peptide-1 analogues as a therapeutic option for severe insulin resistance in lipodystrophic syndromes: two case reports. **J Med Case Rep**, v. 11, p. 12, 2017.

ORAL, E. A.; et al. Leptin replacement therapy. **N Engl J Med**, v. 346, n. 8, p. 570–578, 2002.

ORAL, E. A.; et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with partial lipodystrophy. **Endocrine**, v. 64, n. 3, p. 500–511, 2019.

ORSKOV, C.; WETTERGREN, A.; HOLST, J. J. Secretion of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. **Scand J Gastroenterol**, v. 31, n. 7, p. 665–670, 1996. doi: 10.3109/00365529609009147.

PATNI, N.; GARG, A. Congenital generalized lipodystrophies: new insights into metabolic dysfunction. **Nat Rev Endocrinol**, v. 11, n. 9, p. 522–534, 2015a.

PATNI, N.; GARG, A. Congenital generalized lipodystrophies: new insights into metabolic dysfunction. **Nat Rev Endocrinol**, v. 11, n. 9, p. 522–534, 2015b.

PATNI, N.; GARG, A. Lipodystrophy for diabetologists. **Curr Diabetes Rep**, v. 22, n. 3, p. 12, 2022.

PAYNE, V. A.; et al. Lipodystrophy gene BSCL2. **Diabetes**, v. 57, n. 8, p. 2051–2058, 2008.

PI-SUNYER, X.; ASTRUP, A.; FUJIOKA, K.; et al. A randomized, controlled trial of liraglutide 3.0 mg for weight management. **N Engl J Med**, v. 373, n. 1, p. 11–22, 2015.

POLEX-WOLF, J.; DEIBLER, K.; HOGENDORF, W. F. J.; et al. GLP1R–Lepr coexpressing neurons modulate the suppression of food intake and body weight by a GLP-1/leptin dual agonist. **Sci Transl Med**, v. 16, p. eadk4908, 2024.

RANKIN, J.; ELLARD, S. Laminopathies review. **Clin Genet**, v. 70, n. 4, p. 261–274, 2006.

ROCHFORD, J. J. Adipose tissue gene function. **Diabetes**, v. 71, n. 3, p. 401–412, 2022.

RONTI, T.; et al. Endocrine function of adipose tissue. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 64, n. 4, p. 355–365, 2006.

ROUMANE, A.; et al. GLP-1 receptor agonist improves metabolic disease in a preclinical model of lipodystrophy. **bioRxiv**, p. 2023.09.01.555852, 2023. doi: 10.1101/2023.09.01.555852.

RUBINO, D.; ABRAHAMSSON, N.; DAVIES, M.; et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. **JAMA**, v. 325, n. 14, p. 1414–1425, 2021.

RUPP, A. C.; TOMLINSON, A. J.; AFFINATI, A. H.; et al. Suppression of food intake by GLP1R/Lepr coexpressing neurons prevents obesity in mouse models. **J Clin Invest**, v. 133, n. 3, p. e157515, 2023.

SANDOVAL, D. A.; et al. GLP-1 receptors and glucose homeostasis. **Diabetes**, v. 57, n. 1, p. 1–10, 2008.

SATTAR, N.; et al. GLP-1 receptor outcomes trials. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 9, n. 10, p. 653–662, 2021.

SCOTT, M. M.; et al. Leptin receptor expression in hindbrain GLP-1 neurons regulates food intake and energy balance in mice. **J Clin Invest**, v. 121, n. 6, p. 2413–2421, 2011. doi: 10.1172/JCI43703.

SECHER, A.; et al. GLP-1 receptor agonist weight loss. **J Clin Invest**, v. 124, n. 10, p. 4473–4488, 2014.

SEIP, M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations: a new diencephalic syndrome? **Acta Paediatr**, v. 48, p. 555–574, 1959.

SIMHA, V.; GARG, A. Phenotypic heterogeneity in lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 88, n. 6, p. 2422–2429, 2003.

SISSONS, J. G.; et al. Complement abnormalities in lipodystrophy. **N Engl J Med**, v. 294, n. 9, p. 461–465, 1976.

SUMITHRAN, P.; et al. Hormonal adaptations to weight loss. **N Engl J Med**, v. 365, n. 17, p. 1597–1604, 2011.

SZYMANSKI, K. M.; et al. The lipodystrophy protein seipin is found at endoplasmic reticulum lipid droplet junctions and is important for droplet morphology. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 104, n. 52, p. 20890–20895, 2007.

TAKEUCHI, K.; REUE, K. Triglyceride synthesis enzymes. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 296, n. 6, p. E1195–E1209, 2009.

TAN, Y.; ZHEN, Q.; DING, X.; et al. Association between use of liraglutide and liver fibrosis in patients with type 2 diabetes. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 13, p. 935180, 2022. doi: 10.3389/fendo.2022.935180.

TEN, S.; et al. Tirzepatide in lipodystrophy. **N Engl J Med**, v. 392, n. 5, p. 475–478, 2025.

VAHL, T. P.; et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors expressed on nerve terminals in

the portal vein mediate the effects of endogenous GLP-1 on glucose tolerance in rats. **Endocrinology**, v. 148, n. 10, p. 4965–4973, 2007. doi: 10.1210/en.2006-0153.

VALERIO, C. M.; et al. Brazilian expert consensus on FPLD. **Diabetol Metab Syndr**, v. 17, p. 45, 2025.

VAN MALDERGEM, L.; et al. Genotype-phenotype relationships. **J Med Genet**, v. 39, n. 10, p. 722–733, 2002.

VILAR, L. **Endocrinologia clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

VRANG, N.; et al. Gastric distension and GLP-1 neurons. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 284, n. 2, p. R354–R362, 2003.

WILDING, J. P. H.; et al. Semaglutide withdrawal effects. **Diabetes Obes Metab**, v. 24, n. 8, p. 1553–1564, 2022.

WOOD, M.; KENNEDY, A. G.; KHAN, S.; et al. Impact of GLP-1 receptor agonist use in patients with steatotic liver disease and type 2 diabetes: a retrospective cohort study. **J Pharm Pract**, v. 37, n. 6, p. 1297–1302, 2024. doi: 10.1177/08971900241253661.

YOSHIDA, H.; et al. Role of spleen in portal hypertension. **J Nippon Med Sch**, v. 90, n. 2, p. 123–130, 2023.

ZAMMOURI, J.; et al. Molecular bases of lipodystrophy. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 12, p. 746823, 2021.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) está sendo aplicado antes de qualquer procedimento do estudo. Solicitamos que você leia todas as informações nele contidas e retire todas as suas dúvidas. Caso concorde em participar desta pesquisa, você assinará duas vias deste TCLE, uma via será dada a você e a outra será arquivada pelo pesquisador principal.

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa intitulado ‘ESTUDO DA EFICÁCIA DA LIRAGLUTIDA, UM AGONISTA DO RECEPTOR DO PEPTÍDEO-1 SEMELHANTE AO GLUCAGON (GLP-1), SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS E SACIEDADE DE PACIENTES COM LIPOFISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA’, que tem por objetivo avaliar os efeitos da medicação liraglutida sobre parâmetros metabólicos e saciedade em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita (LGC).

Este estudo acontecerá da seguinte forma: primeiro, iremos consultar seu prontuário hospitalar para obter informações sobre sua saúde e sua doença. Depois, marcaremos um dia para você vir ao hospital e realizar uma avaliação, que incluirá uma conversa com o médico, exame físico (com medida de peso e altura), coleta de sangue e alguns exames de imagem. Esses exames incluem densitometria de corpo inteiro (para avaliar a composição do corpo), ultrassom do abdome e um exame chamado Fibroscan®, que avalia a quantidade de gordura e a rigidez do fígado. Nesse mesmo dia, você também responderá a uma escala (questionário) sobre sua sensação de saciedade (sensação de estar satisfeito após comer). Ainda nesse dia, você receberá o medicamento liraglutida e será orientado(a) sobre como usá-lo diariamente e como aplicá-lo sob a pele (injeção subcutânea). Durante o uso do medicamento, faremos um acompanhamento semanal por meio de consultas online para saber como você está e tirar dúvidas. Além disso, uma vez por mês, teremos um encontro presencial com o mesmo objetivo. Após 3 meses usando o medicamento, você retornará para uma nova avaliação, que incluirá novamente consulta médica, medida de peso, exames de sangue, densitometria, ultrassom, Fibroscan® e o questionário sobre saciedade. Depois disso, você ficará mais 3 meses sem usar o medicamento. Ao final desse período, será feita uma última avaliação, com consulta médica, medida de peso, exames de sangue, densitometria e o questionário sobre saciedade.

Seus dados serão tratados de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome em qualquer fase do estudo. Os dados coletados serão utilizados apenas nesta pesquisa e os resultados divulgados em eventos e/ou revistas científicas.

Esta pesquisa trará como benefício conhecer os efeitos da liraglutida sobre parâmetros metabólicos em pacientes com LGC, estabelecendo novas estratégias de tratamento, o que melhora qualidade de vida e diminui mortalidade. Como benefício direto para os participantes, os mesmos poderão ter acesso aos dados clínicos e a todos os exames realizados, além do acompanhamento semanal e mensal com equipe médica durante o período do estudo. Esclarecemos que o fornecimento da medicação se dará exclusivamente durante o período desta pesquisa, não sendo garantida a continuidade do fornecimento da medicação mediante resultados positivos advindos da pesquisa.

Quanto aos riscos, os físicos são mínimos e relacionados à coleta da amostra de sangue, que pode causar dor durante o momento da coleta ou, em raros casos, evoluir com pequenos sangramentos. Para minimizar este risco, serão adotadas as seguintes medidas: coleta por profissional com experiência, orientação para compressão do local de punção por no mínimo 3 a 5 minutos e suporte da equipe médica da Unidade de Pesquisa Clínica em caso de complicações relacionadas à coleta. Outro risco é em relação a exposição à mínima quantidade de radiação ao se submeter a exames de densitometria. Já em relação ao uso da medicação, possíveis efeitos colaterais podem ocorrer, embora nem todas as pessoas os apresentem. As reações mais comuns são enjoos, vômitos, diarreia, constipação e sensação de cansaço. Estes sintomas normalmente desaparecem após alguns dias ou semanas. Reações no local da injeção, como hematoma, dor, irritação, coceira e erupção cutânea, também podem ocorrer, mas são minimizados com a técnica correta de aplicação. Há também alguns raros casos relatados de inflamação do pâncreas (pancreatite) em pacientes que fizeram uso da liraglutida. Caso apresente algum efeito adverso associado ao uso da medicação, você terá o suporte da equipe médica da Unidade de Pesquisa Clínica.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais dessa pesquisa.

A participação é de caráter voluntária, isto é, a qualquer momento o (a) Sr. (a) pode desistir da participação da pesquisa e retirar seu consentimento, entrando em contato com o responsável pela pesquisa pelo telefone (85) 998261121. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. As despesas de deslocamento para as visitas referentes à pesquisa serão custeadas pelo pesquisador principal. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior, que pode ser encontrado no endereço Rua Coronel Nunes de Melo, 1142, Rodolfo Teófilo, telefone (85) 998261121.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

Assinatura do Paciente	Responsável pelo estudo	Assinatura da testemunha
_____/_____/_____	_____/_____/_____	_____/_____/_____

APÊNDICE B – PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Veras et al. *Diabetology & Metabolic Syndrome* (2024) 16:216
<https://doi.org/10.1186/s13098-024-01413-w>












Diabetology & Metabolic
 Syndrome

RESEARCH

Open Access



Anthropometric measurements as a key diagnostic tool for familial partial lipodystrophy in women

Victor Rezende Veras^{1,2,3} , Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima^{1,5,7} , Ivana da Ponte Melo^{1,2,3} , Virginia Oliveira Fernandes^{1,2,4} , Fabia Karline de Moura Lopes^{1,2} , Camila Lopes do Amaral^{1,2} , Maria Helane Gurgel Castelo^{1,2} , Larissa Luna Queiroz^{1,2} , Jessica Silveira Araújo^{1,2} , Cynthia Melissa Valerio⁶  and Renan Magalhães Montenegro Junior^{1,2,3,4*} 

Abstract

Background Familial Partial Lipodystrophy (FPLD) is a disease with wide clinical and genetic variation, with seven different subtypes described. Until genetic testing becomes feasible in clinical practice, non-invasive tools are used to evaluate body composition in lipodystrophic patients. This study aimed to analyze the different anthropometric parameters used for screening and diagnosis of FPLD, such as thigh skinfold thickness (TS), Köb index (Köbi), leg fat percentage (LFP), fat mass ratio (FMR) and leg-to-total fat mass ratio in grams (LTR), by dual-energy X-ray absorptiometry, focusing on determining cutoff points for TS and LFP within a Brazilian population.

Methods Thirty-seven patients with FPLD and seventy-four healthy controls matched for body mass index, sex and age were studied. Data were collected through medical record review after signing informed consent. All participants had body fat distribution evaluated by skinfolds and DXA measures. Fasting blood samples were collected to evaluate glycemic and lipid profiles. Genetic studies were carried out on all patients. Two groups were categorized based on genetic testing and/or anthropometric characteristics: FPLD+ (positive genetic test) and FPLD1 (negative genetic testing, but positive clinical/anthropometric criteria for FPLD).

Results Eighteen (48.6%) patients were classified as FPLD+, and 19 (51.4%) as FPLD1. Unlike what is described in the literature, the LMNA variant in codon 582 was the most common. Among the main diagnostic parameters of FPLD, a statistical difference was observed between the groups for, Köbi, TS, LFP, FMR, and LTR. A cutoff point of 20 mm for TS in FPLD women was found, which is lower than the value classically described in the literature for the diagnosis of FPLD. Additionally, an LFP < 29.6% appears to be a useful tool to aid in the diagnosis of these women.

Conclusion Combining anthropometric measurements to assess body fat distribution can lead to a more accurate diagnosis of FPLD. This study suggests new cutoff points for thigh skinfold and leg fat percentage in women with suspected FPLD in Brazil. Further studies are needed to confirm these findings.

Keywords Familial partial lipodystrophy, Lipodystrophy, Body composition, Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)



OPEN ACCESS

EDITED BY
Reisi Murphy,
The University of Auckland, New Zealand

REVIEWED BY
Hong Shi,
Augusta University, United States
Augusto Cesar Santomaso Junior,
University of São Paulo, Brazil

*CORRESPONDENCE
Maria Cristina Foss-Freitas
✉ mcfoss@med.unicamp.br
Natália Rossin Guidorizzi
✉ nrguidorizzi@hcrp.usp.br
Renan Magalhães Montenegro Júnior
✉ renanmj@gmail.com

These authors have contributed equally to this work.

RECEIVED 21 December 2023
ACCEPTED 07 May 2024
PUBLISHED 03 June 2024

CITATION
Guidorizzi NR, Valerio CM, Viola LF, Veras VR,
Fernandes VO, Lima CGdCP, Flor AC,
Araújo JS, Gonçalves Muniz RB, Moreira RO,
De Paula FJA, Zajdenverg L, Dantas JR,
Godoy-Matos AF, Montenegro Júnior RM and
Foss-Freitas MC (2024) Comprehensive
analysis of morbidity and mortality patterns in
familial partial lipodystrophy patients: insights
from a population study.
Front. Endocrinol. 15:1359211.
doi: 10.3389/fendo.2024.1359211

COPYRIGHT
© 2024 Guidorizzi, Valerio, Viola, Veras,
Fernandes, Lima, Flor, Araújo, Gonçalves Muniz,
Moreira, De Paula, Zajdenverg, Dantas, Godoy-
Matos, Montenegro Júnior and Foss-Freitas.
This is an open-access article distributed under
the terms of the [Creative Commons Attribution
License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or
reproduction in other forums is permitted,
provided the original author(s) and the
copyright owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or reproduction
is permitted which does not comply with
these terms.

Comprehensive analysis of morbidity and mortality patterns in familial partial lipodystrophy patients: insights from a population study

Natália Rossin Guidorizzi ^{1,2,3†}, Cynthia M. Valerio ^{1,3†},
Luiz F. Viola ^{1,4}, Victor Rezende Veras ^{1,5},
Virgínia Oliveira Fernandes ^{1,6},
Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima ^{1,6},
Amanda Caboclo Flor ^{1,6}, Jessica Silveira Araújo ^{1,6},
Raquel Beatriz Gonçalves Muniz ^{1,3},
Rodrigo Oliveira Moreira ^{1,3},
Francisco José Albuquerque De Paula ^{1,7},
Lenita Zajdenverg ^{1,8}, Joana R. Dantas ^{1,8},
Arnélcio F. Godoy-Matos ^{1,3},
Renan Magalhães Montenegro Júnior ^{1,3,9†}
and Maria Cristina Foss-Freitas ^{1,3,9}

¹Brazilian Group for the Study of Inherited and Acquired Lipodystrophies (BRAZLIPD), Fortaleza, Brazil, ²Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Clinical Hospital of Ribeirão Preto Medicine School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil, ³Department of Metabolism, Institute of Diabetes and Endocrinology of Rio de Janeiro (IEDR), Rio de Janeiro, Brazil, ⁴Rondonópolis Diabetes and Endocrinology Center (CEDERO), Rondonópolis, Brazil, ⁵Clinical Research Unit, Walter Cantillo University Hospital, Federal University of Ceará/Imprensa Brasileira de Serviços Hospitalares - Brazilian Hospital Services Company (IBSERH), Fortaleza, Brazil, ⁶Internal Medicine Department - Nephrology and Diabetes Section, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil, ⁷Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes (MEND), Department of Internal Medicine, Michigan Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI, United States

Background: There is a lack of information on the clinical and molecular presentation of familial partial lipodystrophy (FPLD), a rare genetic disorder characterized by partial subcutaneous fat loss.

Objective: This study aimed to provide a comprehensive assessment of the clinical, metabolic, and genetic features of FPLD in the Brazilian population.

Methods: In a multicenter cross-sectional investigation we evaluated patients with FPLD across five Brazilian reference centers for lipodystrophies. Diagnosis of FPLD was made by clinical evaluation and genetic confirmation. Data on genetic, clinical, and metabolic characteristics were captured. Statistical analysis involved the utilization of the Kruskal-Wallis test to identify differences.

Results: The study included 106 patients with genetic confirmation of FPLD. The mean age was 44 ± 15 years, and they were predominantly female (78.3%). LMNA pathogenic variants were identified in 85.8% of patients, PPARG in 10.4%, PLIN1 in 2.8%, and MFN2 in 0.9%. Diabetes mellitus (DM) was highly prevalent (57.5%),

RESEARCH

Open Access



Calf skinfold measurements as a diagnostic tool for lipodystrophy syndromes: a cross-sectional study

Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima^{1,5} , Fabia Karine de Moura Lopes^{1,2,3} , Jessica Silveira Araújo^{1,2,3} , Natália Prado Borls^{1,2,3} , Virginia Oliveira Fernandes^{1,4} , Victor Rezende Veras^{1,3} , Mayara Telxelra Alexandrino Sales^{1,2,3} , Lorena Taúsz Tavares Ramos^{1,2,3} , Amanda Caboclo Flor^{1,2} , Ana Paula Dias Rangel Montenegro^{1,2} , Maria Helane Gurgel Castelo^{1,2,6} , Clarisse Mourao Melo Ponte^{1,2,6} , Júlia Lemos Lima Verde^{1,3} , Maria C. Foss-Freitas¹ and Renan Magalhães Montenegro Junior^{1,2,3,4*}

Abstract

Background Lipodystrophy syndromes (LS) are characterized by reduced body fat and associated metabolic complications, such as insulin resistance and diabetes. The diagnosis of LS can be challenging in clinical settings. Skinfold measurement and body composition assessment using DEXA are commonly used for screening and diagnosis. This study aimed to identify alternative easy-to-use body composition parameters for diagnosing LS in clinical settings.

Methods This cross-sectional study included patients with genetically confirmed congenital generalized lipodystrophy (CGL) and familial partial lipodystrophy (FPL), with 62 matched healthy controls. Comprehensive data, including medical history, body composition, laboratory measurements, and imaging parameters, were collected. The receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed using genetic test results, the gold standard for diagnosing genetic lipodystrophy, as the reference, and the sensitivity and specificity of calf skinfold measurements were measured with those of the genetic tests.

Results We included 62 patients with a mean age of 32 ± 18 (2–68) years, of whom 69.3% were women. The prevalence of diabetes mellitus (70%) and hypertriglyceridemia (83%) were also high. All body composition parameters significantly differed, except for calf skinfold measurements, which were similar between the CGL and FPL patients ($p = 0.270$). The ROC curve analysis identified a new cutoff point for calf skinfold measurement of < 8 mm, with high diagnostic accuracy.

Conclusions This study identified calf skinfold measurements < 8 mm as an accurate diagnostic tool for CGL and FPL. Notably, clinical accessibility to calf skinfold will favor its widespread use, standardization, and inclusion in physical examination protocols, improving lipodystrophy detection and diagnosis.

Keywords Lipodystrophy, Calf skinfold measurement, Body composition, Genetic diagnosis, Screening, Adipose tissue, Metabolic disorders

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to

Diabetes Care

Manuscript ID

DC26-0507

Title

EFFECTS OF LIRAGLUTIDE, A GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1) RECEPTOR AGONIST, ON METABOLIC PARAMETERS AND SATIETY IN PATIENTS WITH CONGENITAL GENERALIZED LIPODYSTROPHY

Authors

Araújo, Jéssica

Boris, Natália

Lopes, Fábila Karine

Flor, Amanda

Leite, Liz

Linard, Lana

Bezerra, Isabella

Cavalcante, Janio

Tanaka, Edson

Sandrini, Fabiano

Fernandes, Virginia Oliveira

Montenegro Jr, Renan

Date Submitted

03-Mar-2026

LBC4.45

Brow adipose tissue (BAT) in lipodystrophies: comparison with obesity and eutrophy*Martelli, M. E.¹; Solar, I.²; Guidorizi, N. R.³; Araújo, J. S.⁴; De Paula, F. A.³; Montenegro Jr., R. M.⁴; Vasques, A. C.²; Velloso, L. A.¹; Geloneze, B.¹*¹Obesity and Comorbidities Research Center, University of Campinas²Faculty of Applied Sciences, University of Campinas³Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo⁴Federal University of Ceara

Introduction: Lipodystrophies, similar to obesity, is a rare disease with white adipose tissue (WAT) dysfunction, but with worse metabolic profile. The inherited lipodystrophies can be classified as generalized and partial, with more severe cases observed in generalized lipodystrophies due to a greater extent of WAT loss. Brown adipose tissue (BAT) has a different embryonic origin from WAT and the presence and functionality of BAT on lipodystrophies is unknown. The aim of this study was to compare BAT activity, metabolic health parameters and body composition between individuals with congenital generalized lipodystrophy (LGC), partial familial lipodystrophy (LPG), obesity (OB) and eutrophy (EU).

Methods: A total of 137 individuals were evaluated: LGC (n=7), LPG (n=14), OB (n=62) and EU (n=54). Blood glucose, glycated hemoglobin (A1c), insulin, total cholesterol and fractions, triglycerides, AST, ALT and HOMA-IR were determined. Measurements of waist circumference (WC), hip circumference (HC), neck circumference (NC), and waist-to-hip ratio (WHR) were performed. Body composition was assessed by Dual -energy X-ray absorptiometry (DXA) and data presented as % of total fat (%TF), android gynoid ratio (A/G) and visceral fat (VF). BAT activation was assessed by infrared thermography during exposure to cold (18° C) for 2 hours; pictures were taken every 15 minutes in the supraclavicular (Tscv, BAT location) and pectoral regions (control region) and data were expressed as area under the curve of supraclavicular temperature (AUCtscv) and area under the curve of relative temperature (AUCtr).

Results: LGC had higher values for glycemia, A1c, triglycerides and lower values for HDL, LDL, % TF, A/G, VF, weight, BMI, WC, HC (p<0.001 for all) compared to OB. LPG had higher concentrations for triglycerides,



cbem2024
11 A 15 DE OUTUBRO

36º CONGRESSO BRASILEIRO DE
ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA
ENDORECIFE2024
CENTRO DE CONVENÇÕES DE PERNAMBUCO - RECIFE/OLINDA

Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia

Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia
Regional Pernambuco

A endocrinologia e seu protagonismo nos ciclos da vida

CERTIFICADO

CERTIFICAMOS QUE

JESSICA SILVEIRA ARAÚJO; LANA LIVIA PEIXOTO LINARD; LORENA TAÚSZ TAVARES RAMOS; AMANDA CABOCCO FLOR; FÁBIA KARINE DE MOURA LOPES; NATÁLIA PRADO BORIS; TAYNÁ MILFONT SÁ; GRAYCE ELLEN DA CRUZ PAIVA LIMA; VIRGINIA OLIVEIRA FERNANDES CORTEZ; RENAN MAGALHÃES MONTENEGRO JUNIOR

Participaram do **36º Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia - CBEM 2024**, realizado no período de 11 a 15 de outubro de 2024, no Centro de Convenções de Pernambuco, como **AUTORES** do **TEMA LIVRE ORAL: SHORT-TERM USE OF LIRAGLUTIDE IN CONGENITAL GENERALIZED LIPODYSTROPHY: EVALUATION OF METABOLIC PARAMETERS AND SATIETY..**

Recife / Olinda, 15 de outubro de 2024

Para validar este certificado, acesse:
<https://congresso.sbem.br/target.com.br/certificado/auth/validar> - Código de validação: QR9yzeGZ5h

Paulo Miranda
Paulo Miranda
Presidente da SBEM
2023-2024

Newton Dornelas Gomes
Newton Dornelas Gomes
Presidente da Comissão
Científica CBEM 2024

Fábio Moura
Fábio Moura
Presidente do
CBEM 2024



cbem2024
11 A 15 DE OUTUBRO

36º CONGRESSO BRASILEIRO DE
ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA
ENDORECIFE2024
CENTRO DE CONVENÇÕES DE PERNAMBUCO - RECIFE/OLINDA

Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia

Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia
Regional Pernambuco

A endocrinologia e seu protagonismo nos ciclos da vida

CERTIFICADO

CERTIFICAMOS QUE

JÉSSICA SILVEIRA ARAÚJO; MELINA MARIA BATISTA SILVA; LANA LIVIA PEIXOTO LINARD; FÁBIA KARINE DE MOURA LOPES; LORENA TAÚSZ TAVARES RAMOS; ISABELLA CAMPOS BEZERRA; NATÁLIA PRADO BORIS; CRISTINA MICHELETTO DALLAGO; VIRGÍNIA OLIVEIRA FERNANDES; RENAN MAGALHÃES MONTENEGRO JUNIOR

Participaram do **36º Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia - CBEM 2024**, realizado no período de 11 a 15 de outubro de 2024, no Centro de Convenções de Pernambuco, como **AUTORES** do **PÔSTER: GENERALIZED ACQUIRED LIPODYSTROPHY AND TYPE 1 DIABETES MELLITUS: A RARE ASSOCIATION OF AUTOIMMUNITY.**

Recife / Olinda, 15 de outubro de 2024

Para validar este certificado, acesse:
<https://congresso.sbem.br/target.com.br/certificado/auth/validar> - Código de validação: RfWd57nOiq

Paulo Miranda
Paulo Miranda
Presidente da SBEM
2023-2024

Newton Dornelas Gomes
Newton Dornelas Gomes
Presidente da Comissão
Científica CBEM 2024

Fábio Moura
Fábio Moura
Presidente do
CBEM 2024



6/12/25, 11:11 AM

Abstract 1623

[LBP4.133]

Short-Term Liraglutide in Congenital Generalized Lipodystrophy: Effects on Metabolic Parameters and Satiety

Jessica Silveira Araújo, Natalia Prado Boris, Lana Lívia Linard, Lorena Taísz Tavares Ramos, Karine Moura, Amanda Caboclo Flor, Grayce Ellen Da Cruz Paiva Lima, Virginia Oliveira Fernandes, [Renan Magalhães Montenegro Junior](#)

Department of Endocrinology • Walter Cantídio University Hospital (UFC/EBSERH)

INTRODUCTION: Congenital Generalized Lipodystrophy (CGL) is a rare autosomal recessive disorder characterized by the lack of adipose tissue, leading to ectopic fat deposition, severe insulin resistance, hypertriglyceridemia, diabetes mellitus, and NASH. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (aGLP1) are generally established as effective in managing diabetes mellitus and obesity. However, its efficacy in CGL is unknown. **OBJECTIVE:** Assess the effect of liraglutide on metabolic parameters and satiety in patients with CGL. **METHODS:** An open intervention study was conducted between January and October 2024 with CGL patients aged 18 to 50 from a referral outpatient clinic in Fortaleza, Ceará, Brazil. Patients were treated with liraglutide for 12 weeks. Data such as age, sex, weight, body mass index (BMI), glycemic (HbA1c) and lipid profiles, liver fibrosis risk index (FIB4), satiety assessment using the Visual Analog Scale (VAS), and dietary recall were collected before and after 3 months of treatment. **RESULTS:** Seven patients with CGL were included, and 3 (43%) discontinued medication in the first month due to gastrointestinal intolerance. Of the four patients who completed the 12-week treatment, 3 had a mutation in the AGPAT2 gene (type 1) and 1 in the BSLC2 gene (type 2). Case 1 was a 44-year-old male with type 1 CGL; case 2 was a 40-year-old female with type 1 CGL; case 3 was a 35-year-old female with type 1 CGL; and case 4 was a 24-year-old male with type 2 CGL. All had normal BMIs (24.0, 22.6, 23.3, and 24.5 kg/m²) and were on metformin 1.5, 2.0, 2.0, and 2.0 grams/day and insulin at a total dose of 0.5, 2.7, 2.1, and 1.4 IU/kg/d, respectively. After 12 weeks, insulin dosage was discontinued in case 1 and decreased by 20% (2.7 to 2.1 IU/kg/d) and 15% (2.1 to 1.77 mg/d) in cases 2 and 3, with no change in case 4. HbA1c decreased by at least 1% in all patients: in case 1 from 8.6 to 7.3%, in case 2 from 8.8 to 6.3%, in case 3 from 8.9 to 6.5%, and in case 4 from 10.6 to 9.5%. Additionally, serum triglyceride (TG) levels decreased in all cases, from 435 to 210 mg/dL, 182 to 118 mg/dL, 382 to 255, and 242 to 157 mg/dL in cases 1, 2, 3, and 4, respectively. Regarding FIB4, case 4 reduced from 1.05 to 0.82, but the others remained unchanged. Regarding satiety and food intake, case 2 considerably increased satiety and decreased the daily food intake by 444 kcal, with a reduction of 3.4% (61.7-59.6 kg) of body weight. However, cases 1 and 3 increased the daily food intake by 143 and 287 kcal, respectively, with no change in satiety and body weight. Case four showed no variation in satiety and weight. **CONCLUSION:** Our study demonstrates, for the first time, that liraglutide has therapeutic potential in patients with CGL, resulting in benefits for various metabolic parameters. However, it seems to have a limited effect on satiety in this disease.

Keywords: Congenital Generalized Lipodystrophy, Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (aGLP1), insulin resistance, hypertriglyceridemia, diabetes mellitus, NASH

Fulltext: [File 1623 Renan Montenegro Jr..pdf](#)

Details

Status : Accepted: Late Breaking Poster

Presentation Type : No Preference

Abstract Category/Topic : Obesity Management and Intervention » Metabolic outcomes (diabetes, lipids, hypertension)

Language : English

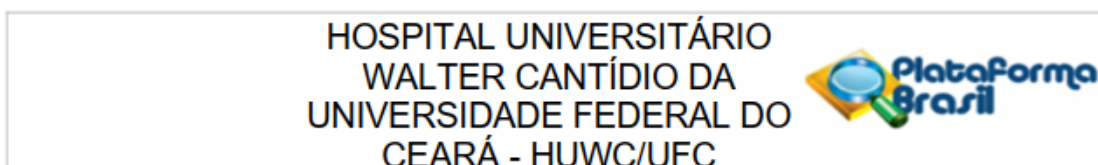
Saved: : 28.02.2025 20:54:05

Submit: : 28.02.2025 21:38:20

**ANEXO A – ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA) PARA AVALIAÇÃO DE
SACIEDADE**

	Como está sua fome agora?	
Eu estou sem nenhuma fome	_____	Eu nunca estive com tanta fome
	Quanto saciado você se sente agora?	
Eu não estou nem um pouco saciado	_____	Eu não aguento comer mais nada
	Quanto cheio você se sente agora?	
Nada cheio	_____	Totalmente cheio
	Quanto você acha que pode comer agora?	
Nada	_____	Muito
	Você gostaria de comer algum alimento doce agora?	
Sim, muito	_____	Não, nada
	Você gostaria de comer algum alimento salgado agora?	
Sim, muito	_____	Não, nada
	Você gostaria de comer algum alimento temperado agora?	
Sim, muito	_____	Não, nada
	Você gostaria de comer algum alimento gorduroso agora?	
Sim, muito	_____	Não, nada

ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DA EFICÁCIA DA LIRAGLUTIDA, UM AGONISTA DO RECEPTOR DO PEPTÍDEO-1 SEMELHANTE AO GLUCAGON (GLP-1), SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS E SACIEDADE DE PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA

Pesquisador: Renan Magalhães Montenegro Junior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 76555123.5.0000.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.638.044

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_2261281.pdf	28/01/2024 11:45:29		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CEP_atual.doc	28/01/2024 11:44:41	Renan Magalhães Montenegro Junior	Aceito
Orçamento	orcamento_atualizado.pdf	28/01/2024 11:43:10	Renan Magalhães Montenegro Junior	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento_ao_CEP_word.docx	14/12/2023 07:46:08	Renan Magalhães Montenegro Junior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA_SUBMISSAO_AO_CEP.pdf	11/12/2023 15:03:10	Renan Magalhães Montenegro Junior	Aceito
Outros	autorizacao_chefia.pdf	11/12/2023 14:58:55	Renan Magalhães Montenegro Junior	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento_ao_CEP.pdf	11/12/2023 14:58:04	Renan Magalhães Montenegro Junior	Aceito
Outros	fiel_depositario.pdf	11/12/2023 14:56:52	Renan Magalhães Montenegro Junior	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	11/12/2023 14:56:17	Renan Magalhães Montenegro Junior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_de_pesquisadores.pdf	11/12/2023 14:51:38	Renan Magalhães Montenegro Junior	Aceito

Declaração de concordância	Declaracao_de_concordancia.pdf	11/12/2023 14:49:48	Renan Magalhães Montenegro Junior	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	11/12/2023 14:42:59	Renan Magalhães Montenegro Junior	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado