

il Diabete

Vol. 36, N. 2, luglio 2024



– RASSEGNE

Lo screening del diabete di tipo 1 in Italia, il progetto propedeutico e le implicazioni pratiche

Alimenti e prevenzione delle malattie cardiovascolari

– EDITORIALI

I trigliceridi come fattore di rischio cardiovascolare

– AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

Lipodistrofie: quando magro non è sinonimo di metabolicamente sano

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Effetti benefici di un nuovo composto omega-3

– JOURNAL CLUB

– MEDICINA TRASLAZIONALE

Medicina rigenerativa e diabete di tipo 1: i progressi della bioingegneria applicati alla sostituzione della funzione beta-cellulare

– AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE

Smartwatch, activity tracker e salute nella persona con diabete



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Sommario

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

67 **Lo screening del diabete di tipo 1 in Italia, il progetto propedeutico e le implicazioni pratiche**

Valentina Tiberi, Umberto Agrimi, Riccardo Bonfanti, Emanuele Bosi, Dario Iafusco, Enza Mozzillo, Carlo Ripoli, Antonio D'Avino, Flavia Pricci, Olimpia Vincentini, Marco Silano, Valentino Cherubini

78 **Alimenti e prevenzione delle malattie cardiovascolari**

Olga Vaccaro, Annalisa Giosuè, Marilena Vitale

92 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO

I trigliceridi come fattore di rischio cardiovascolare

Mario Luca Morieri

103 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA

Lipodistrofie: quando magro non è sinonimo di metabolicamente sano

Lavinia Palladino, Giovanni Ceccarini, Donatella Gilio, Silvia Magno, Caterina Pelosini, Melania Paoli, Maria Rita Sessa, Ferruccio Santini

113 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

Effetti benefici di un nuovo composto omega-3

115 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

121 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID

Medicina rigenerativa e diabete di tipo 1: i progressi della bioingegneria applicati alla sostituzione della funzione beta-cellulare

Cataldo Pignatelli, Alessia Neroni, Francesco Campo, Matteo Monieri, Francesca Servidio, Alessia Nolli, Camilla Teruzzi, Sofia Cochi, Antonio Citro

145 – **AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE** A CURA DI GLORIA FORMOSO

Smartwatch, activity tracker e salute nella persona con diabete

Andrea Di Blasio, Leandro Ditali, Maria Pompea Antonia Baldassarre, Gloria Formoso

il Diabete

Vol. 36, N. 2, luglio 2024

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2024 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-486-1

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2402

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

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

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

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

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

a cura di Lucia Frittitta

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania

Lipodistrofie: quando magro non è sinonimo di metabolicamente sano

Lipodystrophies: when thin is not synonymous of being metabolically healthy

Lavinia Palladino¹, Giovanni Ceccarini¹, Donatella Gilio¹, Silvia Magno¹, Caterina Pelosini², Melania Paoli², Maria Rita Sessa², Ferruccio Santini¹

¹Centro Obesità e Lipodistrofie - UO Endocrinologia 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa;

²Laboratorio Chimica e Endocrinologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2402d>

ABSTRACT

Lipodystrophy syndromes are rare, heterogeneous disorders with significant health impacts, compromising quality of life. Characterized by complete or partial adipose tissue deficiency, either congenital or acquired, they are often associated with low serum leptin levels and severe metabolic abnormalities like diabetes mellitus and dyslipidemia. Diagnosis is challenging due to phenotypic variability and low prevalence. Management requires a multidisciplinary approach, including lifestyle changes and may necessitate leptin replacement therapy.

KEYWORDS

Lipodystrophy, diabetes, dyslipidemia, leptin, adipose tissue.

Le sindromi lipodistrofiche rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie rare e complesse, caratterizzate dalla carenza di tessuto adiposo sottocutaneo, in assenza di uno stato di deprivazione nutrizionale o aumentato catabolismo. A partire dal diciannovesimo secolo hanno suscitato l'interesse dei clinici a causa della gravità e delle complicanze metaboliche ad esse associate (1-2).

In base all'entità della perdita del tessuto adiposo, riconosciamo forme generalizzate, quando sono interessati tutti i distretti corporei, e forme parziali, quando tale perdita è limitata ad alcune aree del corpo. In base all'eziologia vengono distinte forme congenite e forme acquisite (3). Le forme congenite possono essere trasmesse sia con modalità autosomica recessiva che dominante; le forme acquisite possono riconoscere una causa autoimmune, infiammatoria o iatrogena (4). Le quattro forme principali di lipodistrofia sono: la Lipodistrofia Generalizzata Congenita (LGC), la Lipodistrofia Parziale Familiare (LPF), la Lipodistrofia Generalizzata Acquisita (LGA) e la Lipodistrofia Parziale Acqui-

sita (LPA). Nel corso degli anni, la classificazione delle sindromi lipodistrofiche è diventata più ampia e complessa dal momento che nuovi sottotipi di malattia sono stati identificati (Tab. 1).

Tabella 1 ♦ **Descrizione delle principali forme di lipodistrofia**

PATOLOGIA	SEGNI E SINTOMI	GENE COINVOLTO	TRASMISSIONE
Lipodistrofia Generalizzata Congenita (LGC) o Sindrome di Berardinelli-Seip	Assenza generalizzata di tessuto adiposo dalla nascita. Pseudoipertrofia muscolare. Ernia ombelicale. Acanthosis nigricans. PCOS, infertilità.	LGC1: <i>AGPAT2</i>	Autosomica recessiva
		LGC2: <i>BSCL2</i>	
		LGC3: <i>CAV1</i>	
		LGC4: <i>PTRF</i>	
		Altri sottotipi: <i>LMNA</i> , <i>PPARG</i> e <i>PCYT1A</i>	
Lipodistrofia Generalizzata Acquisita (LGA) o Sindrome di Lawrence	Perdita generalizzata di tessuto adiposo rapida o graduale che si verifica spesso nell'infanzia. Può associarsi a malattie autoimmuni e in 1/3 dei casi può essere preceduta da panniculite.		
Lipodistrofia Parziale Familiare (LPF)	Perdita del tessuto adiposo nelle parti inferiori del corpo (arti e tronco). Accumulo di tessuto a livello del volto e del collo. Acanthosis nigricans PCOS, alterazione del ciclo mestruale.	LPF1- Sindrome di Köbberling: poligenica	
		LPF2 - Sindrome di Dunnigan: <i>LMNA</i>	Autosomica dominante
		LPF3: <i>PPARG</i>	Autosomica dominante
		LPF4: <i>PLIN1</i>	Autosomica dominante
		LPF5: <i>CIDEA</i>	Autosomica recessiva
		LPF6: <i>LIPE</i>	Autosomica recessiva
Lipodistrofia Parziale Acquisita (LPA) o Sindrome di Barraquer-Simons	Perdita del tessuto adiposo nella parte superiore del corpo (viso e collo, parte superiore del tronco). Il tessuto adiposo è preservato a livello dei fianchi e delle estremità inferiori. Può essere associata a malattie autoimmuni, ridotti livelli della frazione C3 del complemento. Possibile danno renale (glomerulonefrite membranoso-proliferativa)		
Sindromi progeroidi	Invecchiamento precoce. Bassa statura. Sclerodermatosi. Alopecia, capelli canuti. Affollamento dentale. Massa muscolare ridotta. Altre malformazioni.	<i>LMNA</i> , <i>POLD1</i> , <i>WRN</i> , <i>PIK3R</i>	Autosomica dominante

Un'altra caratteristica delle lipodistrofie è la riduzione dei livelli circolanti di leptina, un ormone prodotto principalmente dal tessuto adiposo bianco, la cui concentrazione sierica è direttamente proporzionale alla quantità di grasso sottocutaneo. La leptina svolge un ruolo fondamentale nella regolazione dell'omeostasi energetica e la sua carenza è associata alla comparsa di iperfagia e al conseguente aumento dell'introito calorico.

Dal punto di vista patogenetico, la lipodistrofia condivide con l'obesità l'incapacità di accogliere riserve energetiche in eccesso da parte dei depositi adiposi. Nello specifico, nei soggetti lipodistrofici viene a mancare la capacità del tessuto adiposo di accumulare un surplus energetico anche a fronte di apporti calorici minimi (5). In entrambi i casi la conseguenza è un accumulo di lipidi in sedi ectopiche quali fegato, muscolo, rene, pancreas, con insorgenza di complicanze metaboliche quali resistenza insulinica e diabete mellito, steatosi epatica, dislipidemia (in modo particolare ipertrigliceridemia grave), ipertensione arteriosa e sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) (2).

In assenza di un adeguato trattamento, queste alterazioni metaboliche possono progredire verso comorbidità più gravi come la pancreatite acuta ricorrente, la cirrosi epatica, l'insufficienza renale e le malattie cardiovascolari.

I soggetti lipodistrofici, inoltre, presentano un'aumentata prevalenza di disturbi dell'umore, d'ansia e della condotta alimentare (6). La prevalenza mondiale delle forme generalizzate di lipodistrofia è pari a 3 casi per milione di abitanti mentre nelle forme parziali risulta essere maggiore (2-7).

LIPODISTROFIE SU BASE GENETICA

Grazie ai recenti progressi nella comprensione dei sottotipi di lipodistrofia e nell'individuazione di nuovi geni responsabili di malattia, queste sindromi vengono oggi riconosciute e diagnosticate più frequentemente (8).

Le lipodistrofie su base genetica comprendono la Lipodistrofia Generalizzata Congenita (LGC) o Sindrome di Berardinelli-Seip, le Lipodistrofie Parziali Familiari (LPF) e le Sindromi Progeroidi.

Lipodistrofia Generalizzata Congenita (LGC)

La LGC è caratterizzata dalla presenza di anomalie fenotipiche dalla nascita o dall'età infantile e dalla precoce insorgenza di complicanze metaboliche gravi.

Si tratta di una malattia a trasmissione autosomica recessiva che coinvolge principalmente quattro geni distinti, identificando così diversi sottotipi di malattia con caratteristiche cliniche peculiari.

I sottotipi di LGC più frequenti sono il tipo 1 e il tipo 2 (2).

La LGC di tipo 1 è causata da mutazioni nel gene *AGPAT2*, principalmente espresso nel tessuto adiposo, che codifica per un enzima coinvolto nella biosintesi dei trigliceridi. La LGC di tipo 2 è causata da mutazioni nel gene *BSCL2* che codifica per la seipina, una proteina coinvolta nella formazione delle gocce lipidiche e nel processo di differenziamento adipocitario. *BSCL2* è espresso principalmente nel tessuto adiposo e nel sistema nervoso centrale. La LGC tipo 2 presenta solitamente complicanze metaboliche più gravi rispetto agli altri sottotipi di malattia, livelli di leptina più bassi, un'insorgenza precoce del diabete con ritardo mentale e deficit neurologico (9); in particolare, alcune varianti possono essere associate ad encefalopatia a decorso letale nella prima infanzia (10).

Le LGC di tipo 3 e di tipo 4 sono sottotipi di malattia meno frequenti e sono rispettivamente causati da mutazioni a carico dei geni *CAV1* e *PTRF*, che codificano per proteine coinvolte nella formazione delle caveole, strutture importanti per il trasferimento di lipidi all'interno del vacuolo adipocitario. La LGC3 è una forma molto rara e si associa a bassa statura. La LGC4 è associata a miopia congenita e manifestazioni metaboliche più lievi.

Sebbene ogni sottotipo presenti caratteristiche peculiari, tutte le forme di LGC sono accomunate dalla precocità della perdita del tessuto adiposo, che di solito si manifesta alla nascita o durante il primo anno di vita e da livelli sierici di leptina e adiponectina tipicamente molto bassi, spesso indosabili (11-12). Caratteristiche comuni a tutti i sottotipi di malattia sono la pseudoipertrofia muscolare, l'apparente flebomegalia, l'acanthosis nigricans e l'epatomegalia. Una fame costante è inoltre frequente fin dalla prima infanzia (13-14).

Lipodistrofia Parziale Familiare (LPF)

Le lipodistrofie parziali familiari (LPF) si presentano con modalità di trasmissione autosomica dominante e sono dovute a mutazioni a carico di numerosi geni, molti dei quali coinvolti nei processi di adipogenesi e lipogenesi. Durante l'infanzia gli individui affetti presentano una distribuzione del grasso corporeo apparentemente normale e può risultare difficile identificarli. È in seguito alla pubertà che sviluppano una progressiva perdita del tessuto adiposo sottocutaneo a partire dalle estremità, con una riduzione variabile a livello del torace e dell'addome. Molti pazienti, soprattutto di genere femminile, presentano un incremento di tessuto adiposo a livello del volto, del collo ed in sede intraddominale; in particolare, l'accumulo adiposo in sede dorsocervicale, sopraclavicolare e sottomentoniera conferisce a questi pazienti un aspetto cushingoide, tanto da rendere necessaria la diagnosi differenziale (15-16).

Rispetto ad altre forme di lipodistrofia, i pazienti con LPF hanno livelli di leptina e di adiponectina parzialmente ridotti, dato che la perdita di tessuto adiposo è limitata ad alcuni distretti corporei.

In età adulta compaiono solitamente le complicanze metaboliche come diabete insulino-resistente, steatosi epatica, ipertrigliceridemia, bassi livelli di HDL ed aumentato rischio cardiovascolare (3).

Nel sesso maschile la diagnosi è sottostimata dal momento che la struttura fisica degli uomini rende meno evidente il fenotipo di malattia. I disturbi metabolici sono meno frequenti rispetto al genere femminile e viene meno il campanello di allarme per generare il sospetto diagnostico.

Le principali forme di LPF sono rappresentate dalla sindrome di Köbberling (LPF1), dalla sindrome di Dunnigan (LPF2) e dalla LPF3.

La sindrome di Köbberling, o LPF di tipo 1, si presenta con perdita di tessuto adiposo a livello dei glutei e degli arti inferiori che si manifesta già durante l'infanzia e la pubertà. Nelle donne diventa più evidente nel periodo post-menopausale. La riduzione di tessuto adiposo nei distretti corporei inferiori è associata ad un accumulo di massa grassa di entità variabile a livello del tronco e occasionalmente a livello del volto e del collo. Un altro elemento suggestivo può essere la presenza di una scanalatura al confine tra tronco e regione glutea e sotto il deltoide/tricipite, espressione di una brusca transizione tra un'area dove il tessuto adiposo è normalmente rappresentato ed una in cui è assente. Le complicanze metaboliche si presentano nella prima età adulta e includono insulino-resistenza, ipertrigliceridemia anche di grave entità, malattia coronarica e pancreatite acuta. Porre diagnosi di LPF di tipo 1 è difficile perché nelle donne può essere confusa con l'obesità centrale associata alla sindrome metabolica. Dal punto di vista eziologico, sebbene inizialmente fosse considerata una forma dominante, non sono mai stati identificati specifici geni coinvolti ed oggi è ipotizzata una patogenesi poligenica (2).

Il fenotipo classico della LPF di tipo 2 o sindrome di Dunnigan è dovuto a mutazioni a carico dell'esone 8 del gene *LMNA*. La perdita di tessuto adiposo si verifica a livello degli arti, del tronco, dei fianchi e dei glutei e si manifesta intorno alla pubertà nelle donne, mentre spesso passa inosservata negli uomini. Questa forma si caratterizza per l'accumulo di grasso nel viso, nel collo, nella regione interscapolare, nell'area viscerale addominale e nel pube. La muscolatura è ben definita con pseudoipertrofia muscolare dei polpacci e apparente flebomegalia. Le complicanze comprendono insulino-resistenza precoce, spesso associata a marcata acanthosis nigricans, che può portare allo sviluppo di diabete mellito, ipertrigliceridemia grave, basso colesterolo HDL, steatosi epatica e un aumentato rischio di malattie cardiovascolari, cardiomiopatie e/o disturbi del sistema di conduzione cardiaca; non di rado le pazienti presentano un quadro di PCOS. Mutazioni in esoni diversi dall'esone 8 possono portare a forme atipiche di LPF di tipo 2, in cui la lipodistrofia talvolta è meno evidente (17-19).

Le mutazioni a carico del gene *LMNA* possono portare allo sviluppo di un ampio spettro di disturbi tessuto-specifici, collettivamente chiamati laminopatie che includono, oltre al sottotipo 2 delle LPF, alcune sindromi progeroidi ed alcune forme di distrofia muscolare, cardiomiopatia e neuropatia.

La LPF di tipo 3 è causata da mutazioni autosomiche dominanti nel gene *PPARG*.

La lipodistrofia compare in età adulta, in associazione a complicanze cardio-metaboliche generalmente gravi. Fenotipicamente questi pazienti presentano forme al confine tra la LPF1 e la LPF2 (20). Oltre alle forme elencate, ne esistono

di più rare come la LPF4 di cui sono responsabili mutazioni del gene *PLIN1*, la LPF5 causata da mutazioni del gene *CIDEA* e le forme 6 e 7 imputabili rispettivamente a mutazioni nei geni *LIPE* e *CAV1* (3).

Sindromi progeroidi

Le lipodistrofie associate all'invecchiamento precoce sono estremamente variegata sia dal punto di vista clinico che genetico. Sebbene ogni tipo di sindrome abbia caratteristiche cliniche uniche, la maggior parte presenta manifestazioni comuni quali bassa statura, alopecia, ingrigimento precoce dei capelli, atrofia cutanea, sclerodermia, osteoporosi, acro-osteolisi, contratture articolari o rigidità articolare, ipoplasia mandibolare, affollamento dentale, riduzione della massa muscolare e pigmentazione irregolare della pelle (21-22).

Le sindromi progeroidi più rappresentate sono causate da mutazioni a carico di geni che codificano per proteine coinvolte nella riparazione del DNA o per la lamina nucleare.

Le progerie associate a mutazioni del gene *LMNA* comprendono la sindrome progeroide di Hutchinson-Gilford, la displasia mandibolo-acrale di tipo A e la sindrome progeroide atipica, che include la sindrome di Werner atipica (23-24). Tra i geni coinvolti nelle sindromi progeroidi troviamo inoltre il gene *POLD1*, responsabile della forma associata a ipoplasia mandibolare e sordità (25).

LIPODISTROFIA ACQUISITA

I meccanismi patogenetici responsabili delle forme acquisite di lipodistrofia sono ancora oggi sconosciuti. Tuttavia, l'ipotesi più accreditata è che alla base del processo di perdita del tessuto adiposo ci sia un meccanismo autoimmune dal momento che la maggior parte dei pazienti affetti da LGA e LPA presentano un background clinico e/o biochimico riconducibile ad un quadro di autoimmunità. Tali forme si distinguono da quelle congenite perché alla nascita gli individui affetti presentano una normale distribuzione del grasso corporeo e non esiste una familiarità. In base all'entità della perdita di tessuto adiposo sottocutaneo possiamo distinguere forme di lipodistrofia generalizzata acquisita (LGA) e forme di lipodistrofia parziale acquisita (LPA).

La lipodistrofia generalizzata acquisita, conosciuta come Sindrome di Lawrence, ha un esordio più tardivo rispetto alla LGC (infanzia o adolescenza) ed è più comune nelle donne che negli uomini (rapporto 3:1). Spesso la perdita di tessuto adiposo può essere preceduta o seguita da manifestazioni autoimmuni come la dermatomiosite giovanile, la sindrome di Sjögren, l'epatite autoimmune, la tiroidite di Hashimoto, l'artrite reumatoide giovanile e il diabete mellito di tipo 1. Inizialmente la perdita di tessuto adiposo può interessare aree circoscritte e successivamente generalizzarsi nel corso di settimane, mesi o anni (26).

Le comorbidità più frequenti sono diabete insulino-resistente, ipertrigliceridemia grave e steatosi epatica. Questi individui non hanno storia familiare di lipodistrofia, mentre la familiarità per malattie autoimmuni può orientare nella diagnosi.

La lipodistrofia parziale acquisita comprende la sindrome di Barraquer-Simons e alcune forme su base iatrogena. La sindrome di Barraquer-Simons è una malattia molto rara caratterizzata da una graduale perdita simmetrica e bilaterale di tessuto adiposo sottocutaneo, che avviene in direzione cranio-caudale risparmiando la parte bassa dell'addome, i fianchi e gli arti inferiori (tanto è vero che si identifica anche come lipodistrofia cefalo-toracica). La LPA presenta una prevalenza maggiore nel sesso femminile (F:M=4:1) (27).

Benché una chiara patogenesi della LPA non sia ancora stata definita, è verosimile che alla base vi sia un meccanismo autoimmune dal momento che queste forme risultano frequentemente associate ad altre patologie autoimmuni; in alcuni casi la lipodistrofia si sviluppa a seguito di processi infettivi. È frequente il riscontro di bassi livelli del fattore del complemento C3 e la positività degli anticorpi antinucleo (ANA), anti-DNA e del fattore nefritico C3 (28).

Una buona percentuale di pazienti con LPA sviluppa glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) che può condurre, in alcuni casi, all'insufficienza renale terminale con necessità di trapianto renale (29-30).

Una variante particolare di lipodistrofia è quella che si sviluppa in seguito al trattamento con radioterapia total-body e trapianto di cellule staminali ematopietiche. In questi pazienti la perdita di tessuto adiposo interessa gli arti e i glutei con preservazione del volto, del collo e dell'addome e tendenza all'accumulo di grasso a livello viscerale; inoltre è di frequente riscontro lo sviluppo di complicanze metaboliche quali insulino-resistenza fino al diabete mellito franco, ipertrigliceridemia ed epatosteatosi (31).

DIAGNOSI

La presenza di lipodistrofia può essere sospettata in soggetti con assenza parziale o generalizzata di tessuto adiposo osservata all'esame obiettivo e validata mediante misure antropometriche come la plicometria e/o esami strumentali, tra cui l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DEXA) e la risonanza magnetica total-body. Sebbene non esistano criteri diagnostici stringenti basati su misurazioni delle pliche cutanee o su procedure di imaging, queste valutazioni possono essere utili ai fini della diagnosi. Il sospetto di lipodistrofia può essere avvalorato dalla presenza di specifiche caratteristiche fisiche ed anamnestiche e di particolari comorbidità quali ritardo della crescita, muscoli e vene prominenti, acanthosis nigricans grave, xantomi eruttivi, aspetto cushingoide o acromegaloide. Si può porre il sospetto anche in pazienti con diabete mellito di tipo 2 di difficile controllo, grave ipertrigliceridemia, epatomegalia steatosica o sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) (Tab. 2) in presenza di un'alterata distribuzione del tessuto adiposo.

I livelli circolanti di leptina, dosati in laboratori specializzati, possono avvalorare la diagnosi e/o indirizzare la scelta terapeutica. Analogamente alla leptina, i livelli circolanti di adiponectina sono ridotti sia nel modello animale che nei pazienti con lipodistrofia generalizzata o progeria e possono anch'essi orientare nella diagnosi (32).

Quando si ha un sospetto clinico ben definito, ci si può avvalere di specifici test genetici: la genotipizzazione può prevedere un sequenziamento limitato al gene candidato, laddove il fenotipo del paziente risulti chiaro, o ad un gruppo di geni mediante sequenziamento di nuova generazione laddove il fenotipo risulti sfumato o l'analisi del singolo gene presumibilmente candidato abbia dato un esito negativo. Può inoltre essere utile effettuare lo screening genetico dei membri della famiglia per identificare tutti i portatori e gli individui con possibili fenotipi attenuati.

Tabella 2 ♦ **Caratteristiche di sospetto nel riconoscimento della lipodistrofia. Mod da (4)**

Caratteristica principale

Assenza generalizzata o parziale di grasso corporeo

Caratteristiche fisiche

Alterazione della crescita (neonati e bambini)

Pseudoipertrofia muscolare

Apparente flebomegalia

Xantomi eruttivi

Acanthosis nigricans

Aspetto cushingoide

Aspetto acromegaloide

Aspetto progeroide

Comorbidità

Diabete mellito con elevato fabbisogno insulinico

Grave ipertrigliceridemia

Epatomegalia steatosica in un individuo non obeso

Cardiomiopatia ad esordio precoce

PCOS

Pancreatiti ricorrenti

Altro

Iperfagia

Familiarità per una simile conformazione corporea

La diagnosi differenziale include diverse condizioni che si presentano con grave calo ponderale (malnutrizione, anoressia nervosa, diabete mellito non controllato, tireotossicosi, insufficienza corticosurrenalica, cachessia, infezioni croniche). A differenza dell'anoressia nervosa e delle altre forme di dimagrimento da deprivazione alimentare in cui l'adiponectina presenta livelli sierici paragonabili a quelli dei soggetti normopeso, nelle lipodistrofie generalizzate l'ormone è generalmente molto basso (12). La sindrome di Berardinelli-Seip nella prima infanzia può essere confusa con la sindrome di Rabson-Mendenhall e talvolta con la sindrome di Donohue (leprecaunismo). Tuttavia, le caratteristiche facciali presenti negli individui affetti dalla sindrome di Rabson-Mendenhall sono peculiari e la perdita di grasso, se presente, è meno evidente. Durante l'adolescenza o l'età adulta, alcuni pazienti con sindrome di Berardinelli-Seip possono presentare caratteristiche acromegaloidi; tuttavia, l'assenza di gigantismo, l'assenza generalizzata di grasso sottocutaneo, l'apparente ipertrofia muscolare e la grave insulino-resistenza ne consentono la diagnosi differenziale con l'acromegalia. Le lipodistrofie parziali possono invece essere confuse con forme di obesità centrale e/o la sindrome di Cushing in cui l'ipercortisolismo cronico provoca una analoga distribuzione del grasso, in modo particolare con iperaccumulo a livello cervicale e addominale (2).

TERAPIA

Le sindromi lipodistrofiche, se non riconosciute e non curate, causano un incremento del tasso di mortalità principalmente dovuto alle complicanze metaboliche e cardiovascolari. Un corretto inquadramento diagnostico è fondamentale per intervenire tempestivamente e garantire al paziente l'accesso alle terapie più adeguate.

La terapia è basata sulla prevenzione delle complicanze, che si attua in prima istanza attraverso la dieta e l'esercizio fisico, laddove questo non sia controindicato da condizioni mediche concomitanti. È importante seguire una dieta equilibrata, che includa una percentuale adeguata di carboidrati, grassi e proteine. Le linee guida raccomandano un'assunzione di carboidrati tra il 50 e il 60%, grassi tra il 20 e il 30% e proteine intorno al 20%. La restrizione calorica favorisce la riduzione dell'accumulo ectopico di grasso con conseguente miglioramento del profilo metabolico; tuttavia, bisogna sempre tener presente che è di difficile applicazione, soprattutto nei bambini e negli adolescenti, dal momento che l'ipoleptinemia è causa di iperfagia e promuove quindi l'eccessivo introito di calorie (4).

In aggiunta al cambiamento dello stile di vita, i pazienti affetti da lipodistrofia dovrebbero ricevere un trattamento medico finalizzato al miglioramento delle comorbidità. La metformina è il farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete e dell'insulino-resistenza. I tiazolidinedioni, PPARC agonisti, promuovono la differenziazione adipocitaria e migliorano l'utilizzazione periferica del glucosio; pertanto, nei pazienti affetti da lipodistrofia parziale, si sono dimostrati efficaci nel migliorare il controllo glicemico, la dislipidemia, il quadro epatico e l'iperandrogenismo (33-34). Tuttavia, la presenza di una cardiomiopatia sottostante preclude un uso prolungato di tali farmaci ed inoltre, dal momento che aumentano il contenuto di trigliceridi negli adipociti residui, un loro impiego può peggiorare l'iperaccumulo di grasso nel collo e nel volto, causando un inestetismo (35-36).

I tiazolidinedioni dovrebbero essere impiegati con cautela nei pazienti con forme generalizzate dal momento che l'efficacia e la sicurezza in questa popolazione non è stata ancora studiata in maniera adeguata ed è sconsigliata dalle linee guida internazionali sulla malattia (4).

Negli ultimi anni sono entrati a far parte delle opzioni terapeutiche per il diabete mellito di tipo 2 nei pazienti lipodistrofici gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA). Gli studi controllati riguardo al loro impiego sono ancora scarsi, ma i primi dati sembrerebbero mostrare una certa efficacia nel controllo del profilo glicemico, soprattutto nelle forme di LPF (37-38).

Un'ulteriore classe di farmaci antidiabetici da poter impiegare nelle lipodistrofie è rappresentata dagli inibitori del trasportatore sodio-glucosio tipo 2 (SGLT2); in particolare, tali farmaci si sono rivelati efficaci nel migliorare l'insulino-resistenza e l'epatosteatosi in diversi pazienti affetti da Lipodistrofia Parziale (39-41). Nei casi in cui non si raggiunga un adeguato controllo glicemico, è indicato passare alla terapia insulinica.

Per l'ipertrigliceridemia è necessario aumentare l'apporto di acidi grassi polinsaturi (omega 3) da associare eventualmente a fibrati. L'impiego di statine dovrebbe essere considerato con cautela nei pazienti con miopatia o distrofia muscolare (tipiche di alcune forme di LPF) (4).

In tutti i casi in cui le terapie non riescano a garantire un sufficiente controllo dei parametri metabolici, può essere valutata l'opportunità di ricorrere alla terapia con la leptina umana ricombinante (Metreleptina), la cui prescrivibilità dipende dalla forma di lipodistrofia e dal grado di compromissione metabolica.

L'ipoleptinemia svolge un ruolo cruciale nello sviluppo del quadro clinico dei pazienti lipodistrofici, in particolare quelli con lipodistrofia generalizzata (LG), nei quali è stato dimostrato come la Metreleptina migliori nettamente le alterazioni metaboliche: riduce l'iperfagia con conseguente calo ponderale, riduce la glicemia a digiuno e determina una riduzione dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c) mediamente del 2% dopo un anno di trattamento. Nei pazienti affetti da LG in terapia si è inoltre osservata una diminuzione dei livelli di trigliceridi fino al 60% e un miglioramento della steatosi epatica con un'attenuazione dello stato infiammatorio. La Metreleptina favorisce la regolarizzazione del ciclo mestruale e la riduzione della proteinuria agendo sull'iperfiltrazione glomerulare tipica di alcune forme (4). La Metreleptina si è dimostrata efficace anche nel trattamento delle lipodistrofie parziali, seppur in maniera inferiore rispetto a quelle generalizzate.

Oltre ai parametri metabolici, il trattamento con Metreleptina comporta un miglioramento della qualità della vita, in termini ad esempio di attività lavorativa e scolastica, più evidente nei casi di lipodistrofia generalizzata (42).

La terapia con leptina umana ricombinante è generalmente ben tollerata. I più importanti effetti collaterali riportati sono l'ipoglicemia (solo nei pazienti che ricevono un trattamento insulinico concomitante non adeguatamente titolato) e raramente le reazioni nel sito di iniezione (eritema, orticaria). La comparsa di anticorpi anti-metreleptina interessa all'incirca il 90% dei pazienti trattati con tale farmaco e, in alcuni rarissimi casi, questi anticorpi possono ridurne o annullarne l'efficacia terapeutica (anticorpi neutralizzanti) (43).

In casi selezionati la chirurgia plastica (ad esempio interventi di protesi mammarie, filler dermici, lipectomia o liposuzione) può essere considerata per migliorare l'aspetto fisico e il benessere psicologico dei pazienti.

Il supporto psicologico rappresenta un altro prezioso strumento terapeutico per affrontare le sfide emotive associate alla lipodistrofia. La consulenza può aiutare i pazienti a gestire lo stress, l'ansia associata all'aspetto dimorfico, migliorando così il loro benessere complessivo (2).

BIBLIOGRAFIA

1. Lim K, Haider A, Adams C, Sleigh A, Savage DB. Lipodystrophy: a paradigm for understanding the consequences of "overloading" adipose tissue. *Physiol Rev.* 2021; 101(3):907-993.
2. Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest.* 2019; 42(1):61-73. Doi: 10.1007/s40618-018-0887-z.
3. Pelosini C, Paoli M, Santini F, Sessa MR. Le lipodistrofie: tra clinica e laboratorio; *Ligandassay.* 2022; 27(1).
4. Brown RJ, Araújo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, Mungai L, Oral EA, Patni N, Rother KI, von Schnurbein J, Sorkina E, Stanley T, Vigouroux C, Wabitsch M, Williams R, Yorifuji T. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec; 101(12):4500-4511. Doi: 10.1210/jc.2016-2466.
5. Tandon, P, Wafer R, & Minchin J. Adipose morphology and metabolic disease. *The Journal of experimental biology.* 2018; 221(Pt Suppl 1), jeb164970. Doi: 10.1242/jeb.164970.
6. Calabrò PF, Ceccarini G, Calderone A, et al. Psychopathological and psychiatric evaluation of patients affected by lipodystrophy. *Eat Weight Disord.* 2020; 25(4):991-998. Doi: 10.1007/s40519-019-00716-6.
7. Gonzaga-Jauregui C, Ge W, Staples J, et al. Clinical and molecular prevalence of lipodystrophy in an unascertained large clinical care cohort. *Geisinger-Regeneron Discov EHR collaboration Diabetes.* 2020; 69(2):249-258.
8. Garg A. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov; 96(11):3313-3325. Doi: 10.1210/jc.2011-1159.

9. Agarwal AK, Simha V, Oral EA, Moran SA, Gorden P, O’Rahilly S, Zaidi Z, Gurakan F, Arslanian SA, Klar A, Ricker A, White NH, Bindl L, Herbst K, Kennel K, Patel SB, Al-Gazali L, Garg A. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:4840-4847. Doi: 10.1210/jc.2003-030855.
10. Guillen-Navarro E, Sanchez-Iglesias S, Domingo-Jimenez R, et al. A new seipin-associated neurodegenerative syndrome. *J Med Genet.* 2013; 50:401-409.
11. Patni N, & Garg A. Congenital generalized lipodystrophies--new insights into metabolic dysfunction. *Nature reviews. Endocrinology.* 2015; 11(9):522-534. Doi: 10.1038/nrendo.2015.123.
12. Ceccarini G, Pelosini C, Paoli M, Tyutyusheva N, Magno S, Gilio D, Palladino L, Sessa MR, Bertelloni S, Santini F. Serum levels of adiponectin differentiate generalized lipodystrophies from anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest.* 2024 Feb 15. Doi: 10.1007/s40618-024-02308-3.
13. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med.* 2004; 350:1220-1234. Doi: 10.1056/NEJMra025261.
14. Ceccarini G, Magno S, Pelosini C, Ferrari F, Sessa MR, Scabia G, Maffei M, Jéru I, Lascols O, Vigouroux C, Santini F. Congenital Generalized Lipodystrophy (Berardinelli-Seip Syndrome) Type 1: Description of Novel AGPAT2 Homozygous Variants Showing the Highly Heterogeneous Presentation of the Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Feb 14; 11:39. Doi: 10.3389/fendo.2020.00039.
15. Garg A, Peshock RM, & Fleckenstein JL. Adipose tissue distribution pattern in patients with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1999; 84(1): 170-174. Doi: 10.1210/jcem.84.1.5383.
16. Garg A. Gender differences in the prevalence of metabolic complications in familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2000; 85(5):1776-1782. Doi: 10.1210/jcem.85.5.6605.
17. Garg A, Vinaitheerthan M, Weatherall PT, & Bowcock AM. Phenotypic heterogeneity in patients with familial partial lipodystrophy (dunnigan variety) related to the site of missense mutations in lamin a/c gene. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2001; 86(1):59-65. Doi: 10.1210/jcem.86.1.7121.
18. Bagias C, Xiarchou A, Bargiota A, Tigas S. Familial Partial Lipodystrophy (FPLD): Recent Insights. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 May 6; 13:1531-1544. Doi: 10.2147/DMSO.S206053.
19. Magno S, Ceccarini G, Barison A, Fabiani I, Giacomina A, Gilio D, Pelosini C, Rubegni A, Emdin M, Gatti GL, Santorelli FM, Sessa MR, Santini F. Partial Lipodystrophy and LMNA p.R545H Variant. *J Clin Med.* 2021 Mar 9; 10(5):1142. Doi: 10.3390/jcm10051142.
20. Semple RK, Chatterjee VK, O’Rahilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest.* 2006; 116:581-589. Doi: 10.1172/JCI28003.
21. Navarro CL, Cau P, Lévy N. Molecular bases of progeroid syndromes. *Human Molecular Genetics.* 2006 Oct 15; 15 Spec No 2:R151-161. Review.
22. Oshima J, Martin GM, Hisama FM, et al. Werner syndrome. In: *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
23. Wood RD, Mitchell M, Lindahl T. Human DNA repair genes, 2005. *Mutat. Res.* 2005 Sept 4; 577(1-2):275-283.
24. Magno S, Ceccarini G, Pelosini C, Ferrari F, Prodam F, Gilio D, Maffei M, Sessa MR, Barison A, Ciccarone A, Emdin M, Aimaretti G, Santini F. Atypical Progeroid Syndrome and Partial Lipodystrophy Due to LMNA Gene p.R349W Mutation. *J Endocr Soc.* 2020 Aug 1; 4(10):bvaa108. Doi: 10.1210/jendso/bvaa108.
25. Pelosini C, Martinelli S, Ceccarini G, Magno S, Barone I, Basolo A, Fierabracci P, Vitti P, Maffei M, Santini F. Identification of a novel mutation in the polymerase delta 1 (POLD1) gene in a lipodystrophic patient affected by mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features (MDPL) syndrome. *Metabolism.* 2014 Nov; 63(11):1385-1389. Doi: 10.1016/j.metabol.2014.07.010.
26. Ceccarini G, Magno S, Gilio D, Pelosini C, Santini F. Autoimmunity in lipodystrophy syndromes. *Presse Med.* 2021 Nov; 50(3):104073. Doi: 10.1016/j.lpm.2021.104073.
27. Corvillo F, Ceccarini G, Nozal P, Magno S, Pelosini C, Garrido S, López-Lera A, Moraru M, Vilches C, Fornaciari S, Gabbriellini S, Santini F, Araújo-Vilar D, López-Trascasa M. Immunological features of patients affected by Barraquer-Simons

- syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jan 10; 15(1):9. Doi: 10.1186/s13023-019-1292-1. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Mar 30; 15(1):79. PMID: 31924231; PMCID: PMC6954565.
28. Misra A, Peethambaram A, & Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine.* 2004; 83(1):18-34. Doi: 10.1097/01.md.0000111061.69212.59.
 29. Levy Y, George J, Yona E, & Shoenfeld Y. Partial lipodystrophy, mesangiocapillary glomerulonephritis, and complement dysregulation. An autoimmune phenomenon. *Immunologic research.* 1998; 18(1):55-60. Doi: 10.1007/BF02786513.
 30. Magno S, Ceccarini G, Corvillo F, Pelosini C, Gilio D, Paoli M, Fornaciari S, Pandolfo G, Sanchez-Iglesias S, Nozal P, Curcio M, Sessa MR, López-Trascasa M, Araújo-Vilar D, Santini F. Clinical Characteristics of Patients With Acquired Partial Lipodystrophy: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Feb 20; 109(3):e932-e944. Doi: 10.1210/clinem/dgad700. PMID: 38061004.
 31. Ceccarini G, Ferrari F, & Santini F. Acquired partial lipodystrophy after bone marrow transplant during childhood: a novel syndrome to be added to the disease classification list. *Journal of endocrinological investigation.* 2017; 40(11):1273-1274. Doi: 10.1007/s40618-017-0731-x.
 32. Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y, Garg A. Serum Adiponectin and Leptin Levels in Patients with Lipodystrophies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002; 87(5):2395-2398. Doi: 10.1210/jcem.87.5.8624.
 33. Luedtke A, Boschmann M, Colpe C, Engeli S, Adams F, Birkenfeld AL, Haufe S, Rahn G, Luft FC, Schmidt HH, & Jordan J. Thiazolidinedione response in familial lipodystrophy patients with LMNA mutations: a case series. *Hormone and metabolic research.* 2012; 44(4):306-311. Doi: 10.1055/s-0031-1301284.
 34. Arioglu E, Duncan-Morin J, Sebring N, Rother KI, Gottlieb N, Lieberman J, Herion D, Kleiner DE, Reynolds J, Premkumar A, Sumner AE, Hoofnagle J, Reitman ML, & Taylor SI. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Annals of internal medicine.* 2000; 133(4):263-274. Doi: 10.7326/0003-4819-133-4-200008150-00009.
 35. Corredera C, Iglesias M, Hernández-Martín A, Colmenero I, Dilme E, & Torrelo A. Annular lipoatrophic panniculitis of the ankles. *Pediatric dermatology.* 2011; 28(2):146-148. Doi: 10.1111/j.1525-1470.2010.01208.x.
 36. Agostini M, Schoenmakers E, Beig J, Fairall L, Szatmari I, Rajanayagam O, Muskett FW, Adams C, Marais AD, O'Rahilly S, Semple RK, Nagy L, Majithia AR, Schwabe J, Blom DJ, Murphy R, Chatterjee K, & Savage DB. A Pharmacogenetic Approach to the Treatment of Patients With PPARC Mutations. *Diabetes.* 2018; 67(6):1086-1092. Doi: 10.2337/db17-1236.
 37. Banning F, Rottenkolber M, Freiboth I, Seissler J, & Lechner A. Insulin secretory defect in familial partial lipodystrophy Type 2 and successful long-term treatment with a glucagon-like peptide 1 receptor agonist. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association.* 2017; 34(12):1792-1794. Doi: 10.1111/dme.13527.
 38. Foss-Freitas MC, Imam S, Neidert A, Gomes AD, Broome DT, & Oral EA. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide 1 Agonists in a Retrospective Study of Patients With Familial Partial Lipodystrophy. *Diabetes Care.* 2024; 47(4):653.
 39. Kawana Y, Imai J, Sawada S, Yamada T, Katagiri H. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Improves Complications of Lipodystrophy: A Case Report. *Annals of internal medicine.* 2017; 166(6):450-451. Doi: 10.7326/L16-0372.
 40. Hamaguchi T, Hirota Y, Takeuchi T, Nakagawa Y, Matsuoka A, Matsumoto M, Awano H, Iijima K, Cha PC, Satake W, Toda T, & Ogawa W. Treatment of a case of severe insulin resistance as a result of a PIK3R1 mutation with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. *Journal of diabetes investigation.* 2018; 9(5):1224-1227. Doi: 10.1111/jdi.12825.
 41. Biancalana E, Ceccarini G, Magno S, Ortenzi V, Giannese D, Santini F, Solini A. Canagliflozin on top of dual renin-angiotensin system blockade in a woman with partial acquired lipodystrophy, type 2 diabetes and severely proteinuric chronic kidney disease: a case report. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 May 19; 14:1172468. Doi: 10.3389/fendo.2023.1172468.
 42. Cook K, Adamski K, Gomes A, Tuttle E, Kalden H, Cochran E, Brown RJ. Effects of Metreleptin on Patient Outcomes and Quality of Life in Generalized and Partial Lipodystrophy. *J Endocr Soc.* 2021 Feb 16; 5(4):bvab019. Doi: 10.1210/jendso/bvab019.
 43. Chan JL, Koda J, Heilig JS, Cochran EK, Gorden P, Oral EA, Brown RJ. Immunogenicity associated with metreleptin treatment in patients with obesity or lipodystrophy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Jul; 85(1):137-49. Doi: 10.1111/cen.12980.