

Expert Opinion della Società Italiana di Endocrinologia sull'utilizzo di metreleptina (Myalepta) nei pazienti con lipodistrofia parziale

Epidemiologia, fisiopatologia e quadro clinico della lipodistrofia

Le sindromi lipodistrofiche sono patologie caratterizzate dalla perdita più o meno estesa del grasso corporeo e vengono classificate in base all'eziologia in forme congenite o acquisite e, in base alla distribuzione della carenza di tessuto adiposo, in forme generalizzate (GL) o parziali (PL).

Le sindromi lipodistrofiche sono patologie estremamente rare, la cui prevalenza complessiva è pari a 1,3-4,7 casi per milione di abitanti. Considerando separatamente le forme parziali, la prevalenza risulta di 1,7-2,8 casi per milione di abitanti (Chiquette et al., 2017). Sulla base dell'esperienza clinica nazionale, è ragionevole stimare una prevalenza ipotetica in Italia di 100 - 200 casi di pazienti con PL.

Dal punto di vista fisiopatologico questa complessa patologia è caratterizzata dalla riduzione di tessuto adiposo sottocutaneo e dalla conseguente riduzione della produzione di leptina, una adipochina importante per la regolazione dell'omeostasi energetica, del metabolismo lipidico e glucidico, della funzione riproduttiva e di diverse altre funzioni. A causa della carenza di leptina i pazienti diventano iperfagici e possono sviluppare insulino-resistenza, che associata all'incapacità da parte del tessuto adiposo di immagazzinare i lipidi introdotti con la dieta, determina un quadro clinico caratterizzato da marcata ipertrigliceridemia, diabete scarsamente responsivo alla terapia, e steatosi ectopica multisistemica con possibile alterazione della funzione di fegato, reni, muscoli, cuore e pancreas.

Comorbidità e complicanze nei pazienti con PL

Anche se in alcuni casi le forme di lipodistrofia parziale sono caratterizzate da un quadro clinico sfumato, in altri casi possono presentare un impegno organico e metabolico assimilabile o addirittura superiore ai pazienti con GL in termini di gravità, di presentazione clinica, e di comorbidità e complicanze.

La lipodistrofia parziale congenita (FPLD) presenta variabilità genetica e fenotipica, con insulino-resistenza, ipertrigliceridemia e steatosi epatica come caratteristiche metaboliche principali, la cui gravità è proporzionale al grado di lipoatrofia. Finora sono stati descritti sei diversi tipi di FPLD (da FPLD1 a FPLD6) in aggiunta ad altre forme che si presentano nel contesto di rare sindromi genetiche con peculiari caratteristiche fenotipiche (Bagias C et al. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2020). In analogia con le forme di lipodistrofia generalizzata, nelle forme di FPLD associate a grave compromissione metabolica si verifica un maggior rischio di sviluppare patologia cardiovascolare, cerebrovascolare e vasculopatia periferica.

La lipodistrofia parziale acquisita (APL) può essere associata a patologie infiammatorie o autoimmuni, ma nel 50% dei casi l'eziologia rimane incerta. Nella Sindrome di Barraquer-Simons, la perdita di tessuto adiposo progredisce in senso cranio-caudale, interessando prima la testa, poi il tronco e gli arti superiori, con accumulo paradossale di adipe distrofico a carico dei fianchi, dei glutei e degli arti inferiori. In questa malattia si riscontrano frequentemente alterazioni del complemento (ridotti livelli di C3), sviluppo di auto-anticorpi (fattore nefritico), e sviluppo di glomerulonefrite membranoproliferativa che in alcuni casi evolve in insufficienza renale con necessità di trapianto renale. I pazienti affetti da APL, se presente ipoleptinemia, sono comunque predisposti a sviluppare le stesse malattie metaboliche delle forme congenite. In uno studio di coorte su 21 pazienti con APL, 15 (71,4%) presentavano comorbidità clinicamente evidenti; di questi, 6 pazienti (28,6%) avevano diabete

mellito, 12 (57,1%) ipertrigliceridemia, 10 (47,6%) basso HDL colesterolo, e 11 (52,4%) steatosi epatica, con conferma istologica di steatoepatite non alcolica in 2 pazienti (Akinci et al., 2015).

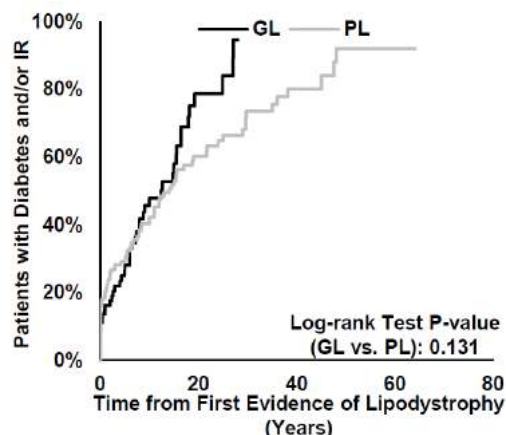
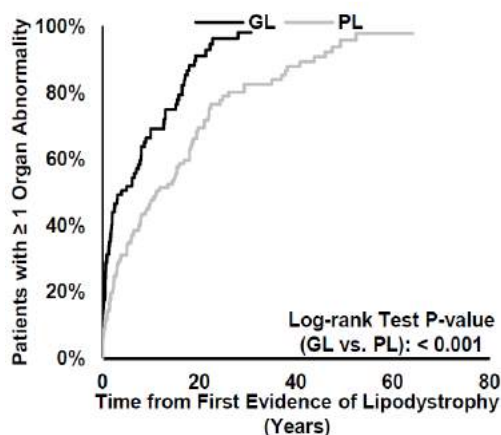
	PL (n = 149)		
	n	Percent	Adjusted Percentage ^a
Diabetes and/or IR	87	58.4	51.8
One or more elevated laboratory values	134	89.9	85.5
Tg >150 mg/dL	124	83.2	77.2
Tg >500 mg/dL	52	34.9	32.1
HbA _{1c} >5.7%	100	67.1	59.6
HbA _{1c} >6.5%	79	53.0	45.6
HbA _{1c} >8.5%	50	33.6	28.2
ALT >35 U/L	80	53.7	52.5
ALT >55 U/L	45	30.2	30.0
AST >35 U/L	62	41.6	42.3
AST >48 U/L	40	26.8	28.5
One or more organ abnormalities	108	72.5	66.1
Liver abnormalities	94	63.1	59.1
Hepatic steatosis ^b	87	58.4	54.6
Hepatomegaly ^c	42	28.2	28.0
Cirrhosis	3	2.0	1.5
Kidney abnormalities	49	32.9	28.3
Nephropathy ^d	38	25.5	22.0
Chronic renal failure ^e	5	3.4	3.4
ESRD	3	2.0	2.5
Transplant	0	0	0
Other ^f	11	7.4	5.8
Heart abnormalities	42	28.2	21.8
Coronary artery disease ^g	16	10.7	8.1
Cardiac arrhythmia ^h	13	8.7	6.7
Cardiomyopathy ⁱ	2	1.3	1.0
Heart failure	9	6.0	4.6
Transplant	1	0.7	0.5
Other ^j	17	11.4	9.4
Pancreatitis	22	14.8	11.9

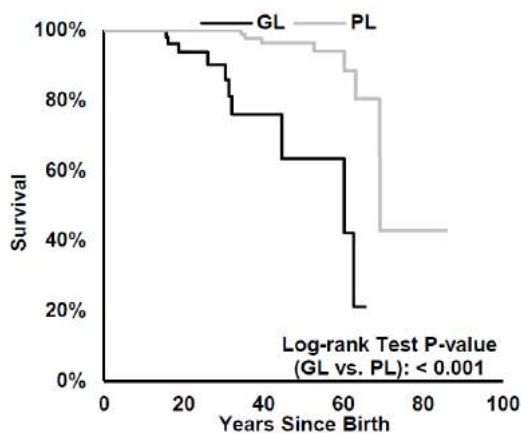
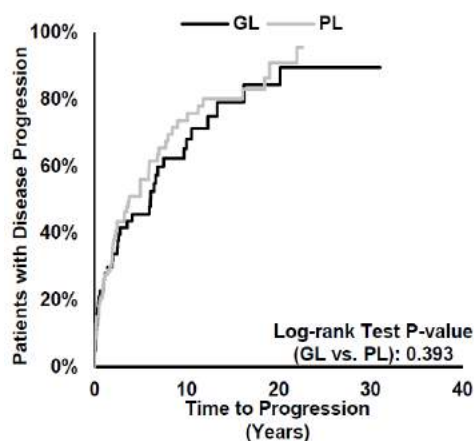
Una recente pubblicazione (Akinci J Clin Endocrin Metab 2019) relativa ad un'ampia analisi sull'evoluzione clinica di 230 pazienti lipodistrofici, seguiti dalla nascita fino al decesso o all'ultimo controllo rilevabile, ha evidenziato nei 149 pazienti PL la presenza di comorbidità metaboliche e CV in percentuale significativa: come evidenziato dalla tabella, si sono riscontrati in molti pazienti ipertrigliceridemia, diabete mellito scompensato, segni di disfunzione epatica e renale, steatosi, insufficienza renale cronica, patologia cardiovascolare e pancreatiti.

La presenza di comorbidità con impegno pluridistrettuale era evidente in 49/68 pazienti (72,1%) con FPLD2, in 11/11 pazienti (100%) con FPLD3, in 10/19 pazienti (52,6%) con APL.

In base alle curve di Kaplan-Meier il tempo medio di riscontro della prima comorbidità è risultato di 16,1 anni, il tempo medio di diagnosi di diabete mellito e/o insulino-

resistenza è risultato di 19,1 anni, il tempo medio di progressione dell'impegno di altri organi o apparati di 7,6 anni, mentre la mortalità si verificava in media a 66,6 anni.





In particolare, l'età media di mortalità per i soggetti affetti da forme congenite di PL risultava di 52 anni, per lo più come conseguenza di eventi cardiovascolari o cerebrovascolari, insufficienza epatica e insufficienza renale.

Opzioni terapeutiche per i pazienti con LD

A causa della complessità del quadro clinico e metabolico, le raccomandazioni delle linee guida delle Società internazionali di endocrinologia (Brown et al. J Clin Endocrinol Metab 2016), relativamente alla gestione terapeutica della lipodistrofia, prevedono un approccio terapeutico integrato, con dieta ipocalorica ed ipolipidica e attività fisica adeguata all'eventuale presenza di cardiomiopatie. La terapia farmacologica convenzionale, da considerare come terapia di supporto, comprende l'utilizzo di farmaci anti-diabete, ipolipemizzanti ed antiipertensivi.

I farmaci anti-diabete più utilizzati sono la metformina, il pioglitazone e la terapia insulinica. I risultati delle esperienze con farmaci più recenti come agonisti recettoriali del GLP1, DPP4-inibitori e SGLT2-inibitori sono ancora preliminari.

Tra i farmaci ipolipemizzanti, vengono solitamente utilizzati le statine, i fibrati e gli acidi grassi omega 3/6. Tra i farmaci antiipertensivi, gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Con la terapia farmacologica convenzionale, anche a dosaggi elevati, il controllo delle anomalie metaboliche risulta talvolta inadeguato, con evoluzione delle comorbidità e sviluppo di complicanze con notevole riduzione sia della qualità che dell'aspettativa di vita di questi pazienti. Per tale ragione le stesse linee guida (Brown R et al. J Clin Endocrinol Metab 2016), confortate dall'opinione degli esperti (Arajuo D & Santini F. JEI 2018; Akinci B et al. Curr Diab Rep 2018; Sollier C et al. Annales d'Endocrinologie 2020) raccomandano l'utilizzo della metreleptina, analogo ricombinante della leptina umana per correggere in maniera specifica le anomalie metaboliche dovute al deficit di questa adipochina nei pazienti con peggior compenso metabolico.

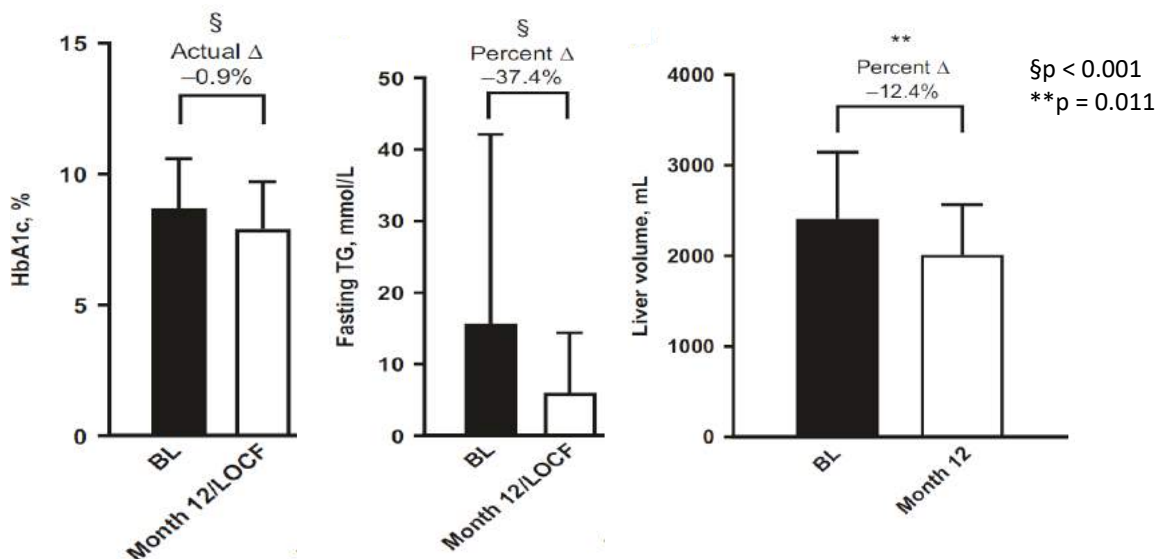
Effetto di metreleptina nei pazienti con PL

Metreleptina è stata approvata negli Stati Uniti nel 2014 per il trattamento di pazienti con lipodistrofia generalizzata congenita o acquisita ed è stata anche approvata in Giappone per il trattamento del diabete mellito e/o dell'ipertrigliceridemia in pazienti con lipodistrofia generalizzata o parziale congenita o acquisita. Nel 2018, la metreleptina è stata approvata nella Unione Europea per l'utilizzo in adulti e bambini di età ≥ 2 anni con lipodistrofia generalizzata, nonché in adulti e bambini di età ≥ 12

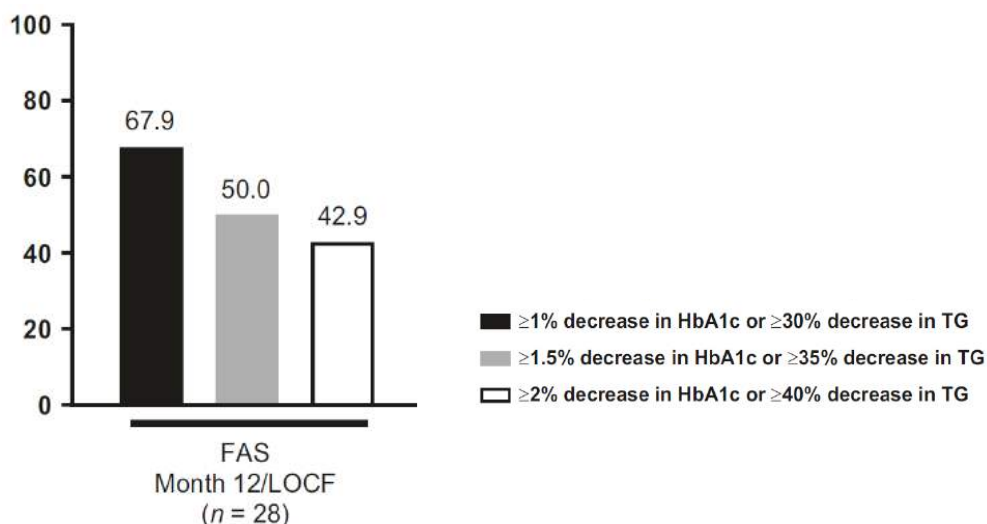
anni con lipodistrofia parziale (familiarità o acquisita) per i quali i trattamenti standard non hanno ottenuto un controllo metabolico adeguato.

I dati di efficacia e sicurezza di metreleptina provengono principalmente dallo studio NIH 991265/200110769, open-label a singolo braccio ed osservazione fino ad un massimo di 14 anni, e dallo studio open-label FHA101, correlato ad un programma di fornitura compassionevole. In questi studi sono stati trattati 75 pazienti con GL e 73 pazienti con PL. In particolare, dei 73 pazienti con PL, 41 pazienti sono stati trattati nello studio NIH, e 32 nello studio FHA101.

L'analisi dei risultati dello studio NIH 991265/200110769 relativamente ai pazienti PL (Park et al. Metabolism. 2007; Diker-Cohen T et al. J Clin Endocrinol Metab 2015, Oral E et al. Endocrine 2019), indica che il trattamento con metreleptina, in aggiunta alla terapia con farmaci anti-diabete e ipolipemizzanti, ha permesso di raggiungere migliori risultati nei pazienti non adeguatamente compensati con i farmaci tradizionali. Nei 31 pazienti identificati (Oral E et al. Endocrine 2019), sulla base dei livelli basali di HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) e/o trigliceridi ≥ 500 mg/dl, l'analisi dei risultati dopo 12 mesi di terapia ha confermato un effetto statisticamente significativo della terapia, con una riduzione media di HbA1c di -0,9% (a partire da valori medi di 8,8% [73 mmol/mol]), dei trigliceridi a digiuno di -36,2%, e del volume epatico del 12,4% ($p = 0.011$), da 2411,7 mL pre-terapia a 2013,3 mL, con una chiara tendenza al miglioramento anche dei valori delle transaminasi.



In un ulteriore sottogruppo di 22 pazienti con livelli basali di HbA1c $\geq 8,0\%$ [64 mmol/mol] o trigliceridi ≥ 500 mg/dl, dopo 12 mesi di terapia la riduzione media di HbA1c è risultata di -1,0% ($p = 0,003$), e la riduzione media percentuale di TG è stata di -42,8% ($p < 0,001$). Il 67,9% dei pazienti in compenso metabolico non adeguato (HbA1c $\geq 6,5\%$ [48 mmol/mol] e/o trigliceridi ≥ 500 mg/dl) è riuscito a raggiungere un target terapeutico composito rappresentato da una riduzione $\geq 1\%$ di HbA1c o $\geq 30\%$ dei trigliceridi, mentre il 50% dei pazienti ha raggiunto un target di riduzione $\geq 1,5\%$ di HbA1c o $\geq 35\%$ dei trigliceridi ed infine il 42,9% dei pazienti è stato in grado di raggiungere un target di riduzione $\geq 2\%$ di HbA1c o $\geq 40\%$ dei trigliceridi (Oral E et al. Endocrine 2019).

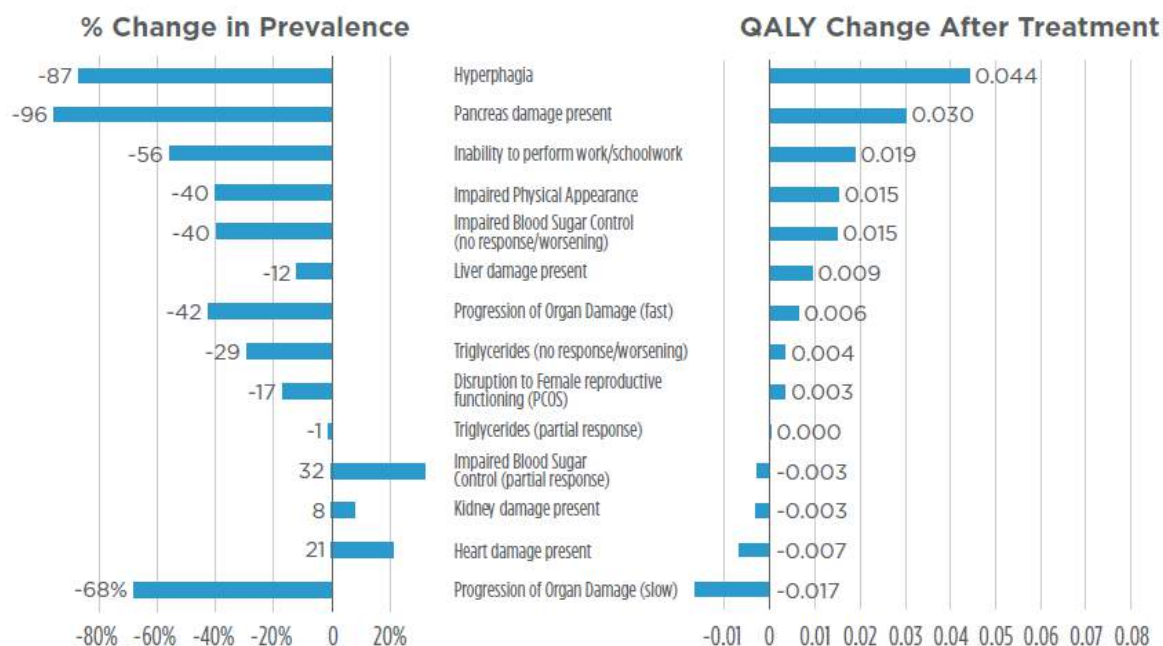


Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità e sicurezza, il trattamento con metreleptina è risultato generalmente ben tollerato e la maggior parte degli eventi avversi emersi sono risultati di intensità lieve-moderata. Le ipoglicemie, di intensità lieve-moderata, non hanno richiesto l'interruzione del trattamento e appaiono correlate alla terapia concomitante con insulina e/o farmaci anti-diabete orali. Tutti gli eventi avversi da ipersensibilità sono stati di intensità lieve-moderata, e non correlati al trattamento. Nessun evento avverso grave ha richiesto di sospendere il trattamento. Gli eventi avversi gravi e l'unico decesso registrati durante lo studio non sono risultati correlati al trattamento.

I dati dello studio FHA101 (Alijuni J Diabetes Metab 2016) hanno sostanzialmente confermato i risultati dello studio NIH, evidenziando in 23 pazienti PL con livelli medi di HbA1c di 7,9 % [64 mmol/mol] e trigliceridi 401,9 mg/dL una riduzione rispettivamente di - 0,88% e - 119,8 mg/dL dei livelli di HbA1c e di trigliceridi, mentre in un piccolo sottogruppo di 5 pazienti con livelli basali di HbA1c \geq 8,0 % [64 mmol/mol] o trigliceridi \geq 500 mg/dl la riduzione di HbA1c è risultata di -1,44%. Anche il profilo di tollerabilità e sicurezza è risultato paragonabile a quello dello studio effettuato presso l'NIH.

Un'analisi (Kinzer et al. JES 2019) dello studio NIH su 12 pazienti con FPLD ha dimostrato che il trattamento con metreleptina migliora il profilo lipidico aterogenico di questi pazienti, caratterizzato da chilomicronemia a digiuno, ipertrigliceridemia, e bassi livelli di HDL, riducendo la concentrazione di VLDL e LDL con meccanismo probabilmente PCSK9-mediato.

Un'analisi (Ali O. et al. Poster presentation ECE 2019) sull'impatto della lipodistrofia sulla qualità di vita, valutata mediante l'integrazione di questionari diretti ai pazienti ed un Discrete Choice Experiment (DCE), ha confermato sia l'impatto negativo della patologia, sia l'effetto positivo della terapia con metreleptina. Nei pazienti con PL, il miglioramento, in termini di QALY, è risultato di 0,117 secondo il DCE (da 0,624 a 0,741). Gli indicatori che hanno contribuito maggiormente sono stati l'iperfagia, la pancreatite, l'impossibilità di seguire le attività scolastiche o lavorative.



L'analisi del miglioramento dei parametri SF-6D-R2 derivati da questionari somministrati a 8 pazienti con PL ha mostrato addirittura un guadagno col trattamento di 0,21 QALY.

I dati relativi alle varie esperienze internazionali sono sostanzialmente in linea con i risultati degli studi registrativi, confermando l'efficacia del trattamento della metreleptina in pazienti con PL non ben controllati dalla terapia standard con farmaci anti-diabete e/o ipolipemizzanti, riducendo in maniera significativa i livelli di HbA1c e di lipidi plasmatici, i parametri di danno epatico (Park J et al. Metabolism. 2007; Sekizkardes H et al. J Clin Endocrin Metab 2019) e migliorando la resistenza insulinica valutata sia con i livelli di insulinemia a digiuno che tramite clamp euglicemico iperinsulinemico (Vatier C et al. DOM 2016). L'entità del miglioramento è risultata maggiore quanto più era alterato il quadro metabolico pre-terapia, come dimostrato anche da uno studio condotto in pazienti affetti da FPLD2 con lievi alterazioni metaboliche in cui il trattamento con metreleptina non migliorava l'iperglicemia ed i valori di HbA1c (Simha et al 2012).

L'esperienza italiana è attualmente limitata a 4 pazienti affetti da PL e con insufficiente risposta alle terapie convenzionali trattati tramite due diversi programmi di fornitura (2 pazienti con programma di fornitura compassionevole, 2 pazienti con 326/2003) come evidenziato nella Tabella 1 (pazienti 1-4). In tutti i pazienti la terapia con metreleptina ha comportato un significativo miglioramento clinico della malattia, con riduzione dei livelli di HbA1c, glicemia a digiuno e trigliceridi, e con sostanziale stabilità degli effetti della terapia a lungo termine sul compenso metabolico con follow-up massimo di 7 anni. Nella tabella sono riportati anche i dati relativi a 2 pazienti (pazienti 5 e 6) per i quali è stata inoltrata la richiesta ma che non hanno ancora iniziato la terapia. Il trattamento con metreleptina ha permesso inoltre di ridurre significativamente la terapia standard di supporto, in particolare la terapia insulinica in 2 pazienti (rispettivamente da 150 a 14 UI/die, e da 86 a 61 UI/die). In un paziente si è registrato anche un miglioramento della proteinuria di grado nefrosico nonostante la riduzione della posologia della terapia combinata ACE-inibitore/sartano.

Sulla base dei dati della letteratura internazionale e dell'esperienza clinica italiana si potrebbero delineare le caratteristiche del paziente affetto da PL candidabile alla terapia con metreleptina, così come delineato nella Tabella 2. È da rilevare che, sulla base di queste possibili caratteristiche e del numero dei pazienti affetti da PL in Italia, i casi candidabili al trattamento risulterebbero molto pochi.

Conclusioni

Alcuni pazienti affetti da PL presentano importanti alterazioni metaboliche e comorbidità, tra cui insulino-resistenza severa, diabete mellito conclamato, ipertrigliceridemia, steatosi epatica, insufficienza epatica e renale, alto rischio di pancreatite, malattia cardiovascolare. Tutte queste condizioni riducono la qualità di vita e limitano la sopravvivenza. In questi pazienti la risposta ai farmaci convenzionali anti-diabete e ipolipemizzanti è variabile e può risultare insufficiente, rendendo così utile la prescrizione di metreleptina come trattamento specifico: in linea con i risultati degli studi clinici e dell'esperienza clinica questo farmaco ha infatti dimostrato di migliorare in modo significativo il quadro dismetabolico favorendo un rallentamento dell'evoluitività della patologia e del danno d'organo multidistrettuale, con una possibile riduzione della mortalità. Il miglioramento della qualità di vita tra cui la capacità di andare regolarmente a scuola o al lavoro, il controllo dell'iperfagia, il possibile miglioramento dell'immagine corporea evidenziano l'utilità della metreleptina anche in questo ristretto gruppo di pazienti.

Alla luce dei dati della letteratura corrente e della esperienza clinica, ed in linea con le indicazioni di utilizzo ufficialmente approvate nell'Unione Europea, si ritiene quindi che metreleptina possa trovare una collocazione particolarmente appropriata nei pazienti con lipodistrofia parziale con diabete mellito e/o ipertrigliceridemia non adeguatamente controllati dalla terapia standard con farmaci anti-diabete e ipolipemizzanti, specialmente se in presenza di comorbidità come steatosi epatica/NASH, nefropatia, storia di pancreatite, insulino-resistenza severa e malattia cardiovascolare.

Riferimenti bibliografici:

Nevin Ajluni, Moahad Dar, John Xu, Adam H Neidert, Elif A Oral. J Diabetes Metab 2016 Mar;7(3):659. Efficacy and Safety of Metreleptin in Patients with Partial Lipodystrophy: Lessons from an Expanded Access Program.

Baris Akinci, Fatos Dilan Koseoglu, Huseyin Onay, Sevgi Yavuz, Canan Altay, Ilgin Yildirim Simsir, Secil Ozisik, Leyla Demir, Meltem Korkut, Nusret Yilmaz, Samim Ozen, Gulcin Akinci, Tahir Atik, Mehmet Calan, Mustafa Secil, Abdurrahman Comlekci, Tefvik Demir. Metabolism 2015 Sep;64(9):1086-95. Acquired partial lipodystrophy is associated with increased risk for developing metabolic abnormalities.

Baris Akinci, Meral E, Elif A Oral. Curr Diab Rep. 2018 Nov 8;18(12):143 Phenotypic and Genetic Characteristics of Lipodystrophy: Pathophysiology, Metabolic Abnormalities, and Comorbidities.

Baris Akinci, Elif A Oral, Adam Neidert, Diana Rus, Wendy Y Cheng, Philippe Thompson-Leduc, Hoi Ching Cheung, Pamela Bradt, Maria Cristina Foss de Freitas, Renan Magalhães Montenegro, Virgínia Oliveira Fernandes, Elaine Cochran, Rebecca J Brown. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Nov 1;104(11):5120-5135. Comorbidities and Survival in Patients With Lipodystrophy: An International Chart Review Study.

Ali O. et al Poster presentation, ECE 2019

David Araújo-Vilar, Ferruccio Santini. J Endocrinol Invest 2019 Jan;42(1):61-73. Epub 2018 Apr 27. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach.

Christos Bagias, Angeliki Xiarchou, Alexandra Bargiota, Stelios Tigas. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020 May 6;13:1531-1544. Familial Partial Lipodystrophy (FPLD): Recent Insights.

Rebecca J Brown, David Araujo-Vilar, Pik To Cheung, David Dunger, Abhimanyu Garg, Michelle Jack, Lucy Mungai, Elif A Oral, Nivedita Patni, Kristina I Rother, Julia von Schnurbein, Ekaterina Sorkina, Takara Stanley, Corinne Vigouroux, Martin Wabitsch, Rachel Williams, Tohru Yorifuji. *Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;101(12):4500-4511. Epub 2016 Oct 6. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline.

Elaine Chiquette, Elif A Oral, Abhimanyu Garg, David Araújo-Vilar, Praveen Dhankhar. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017 Sep 13;10:375-383. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges.

Talia Diker-Cohen, Elaine Cochran, Phillip Gorden, Rebecca J Brown. *Clin Endocrinol Metab*. 2015 May;100(5):1802-10. Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin.

Elif A Oral, Phillip Gorden, Elaine Cochran, David Araújo-Vilar, David B Savage, Alison Long, Gregory Fine, Taylor Salinardi, Rebecca J Brown. *Endocrine* 2019 Jun;64(3):500-511. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with partial lipodystrophy.

Park JY, Javor ED, Cochran EK, DePaoli AM, Gorden P. *Metabolism*. 2007 Apr;56(4):508-16. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy.

Alexandra B Kinzer, Robert D Shamburek, Marissa Lightbourne, Ranganath Muniyappa, Rebecca J Brown. *J Endocr Soc* 2019 Jun 10;3(8):1503-1517. Advanced Lipoprotein Analysis Shows Atherogenic Lipid Profile That Improves After Metreleptin in Patients with Lipodystrophy.

Hilal Sekizkardes, Elaine Cochran, Noemi Malandrino, Abhimanyu Garg, Rebecca J Brown. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Aug 1;104(8):3068-3076. Efficacy of Metreleptin Treatment in Familial Partial Lipodystrophy Due to PPARG vs LMNA Pathogenic Variants.

Vinaya Simha, Lalitha Subramanyam, Lidia Szczepaniak, Claudia Quittner, Beverley Adams-Huet, Peter Snell, Abhimanyu Garg. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Mar;97(3):785-92. Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan variety.

Camille Sollier, Camille Vatier, Emilie Capel, Olivier Lascols, Martine Auclair, Sonja Janmaat, Bruno Fève, Isabelle Jéru, Corinne Vigouroux. *Ann Endocrinol* 2020 Feb;81(1):51-60. Lipodystrophic syndromes: From diagnosis to treatment.

C Vatier, S Fetita, P Boudou, C Tchankou, L Deville, Jp Riveline, J Young, L Mathivon, F Travert, D Morin, J Cahen, O Lascols, F Andreelli, Y Reznik, E Mongeois, I Madelaine, Mc Vantyghem, Jf Gautier, C Vigouroux. *Diabetes Obes Metab* 2016 Jul;18(7):693-7. One-year metreleptin improves insulin secretion in patients with diabetes linked to genetic lipodystrophic syndromes.