L'Endocrinologo (2022) 23:217–218
https://doi.org/10.1007/s40619-022-01050-3

NOVITÀ IN ENDOCRINOLOGIA

Nei pazienti affetti da lipodistrofia parziale, i livelli circolanti di leptina pre-trattamento non predicono la risposta alla terapia con leptina umana ricombinante

Giovanni Ceccarini[1] · **Donatella Gilio**[1]

Accettato: 3 gennaio 2022 / Pubblicato online: 9 marzo 2022
© The Author(s) 2022, corrected publication 2022

Commento a:
Endogenous leptin concentrations poorly predict metreleptin response in patients with partial lipodystrophy.
R. Meral, N. Malandrino, M. Walter, A.H. Neidert, R. Muniyappa, E.A. Oral, R.J. Brown.
J Clin Endocrinol Metab (2021) 22:dgab760

La terapia sostitutiva con leptina umana ricombinante (metreleptina) si è dimostrata efficace nel migliorare le complicanze metaboliche (e non solo) dei pazienti affetti da forme generalizzate di lipodistrofia (LDG) [1]. Anche pazienti affetti da lipodistrofia parziale (LDP) possono beneficiare di tale terapia ma le caratteristiche predittive di una favorevole risposta al trattamento sostitutivo con metreleptina sono ancora incerte. Per Diker-Cohen e collaboratori, il paziente LDP candidato ideale alla terapia è quello che presenta bassi livelli di leptinemia e marcate alterazioni metaboliche, non controllabili con le terapie farmacologiche standard [1]. Anche sulla base di questa osservazione, le Linee Guida sulla diagnosi e il trattamento delle sindromi lipodistrofiche consigliano di prendere in considerazione il trattamento con metreleptina in pazienti con LDP che presentino ipoleptinemia (definita come livelli <4 ng/mL) e gravi alterazioni metaboliche (HbA1c >8% e/o trigliceridi >500 mg/dL) nonostante le terapie mediche standard [2]. In linea generale, è intuitivo pensare che più bassi sono i livelli circolanti di leptina, migliore possa essere la risposta terapeutica al trattamento e, quindi, i benefici ottenuti; tuttavia, studi clinici a questo riguardo sono limitati e di disegno sperimentale imperfetto.

✉ G. Ceccarini
giovanni.ceccarini@unipi.it

[1] Centro Obesità e Lipodistrofie, Unità Operativa di Endocrinologia I, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Universitario-Ospedaliera, Università di Pisa, Pisa, Italia

In questo recente lavoro [3], gli autori hanno indagato la possibilità di identificare un valore di leptinemia capace di predire, con alta sensibilità e specificità, la risposta alla terapia con metreleptina. A tale scopo è stata dapprima appurata la presenza di eventuali differenze fra i metodi di dosaggio della leptina più comunemente utilizzati: un RIA e due differenti ELISA. È stata quindi effettuata un'analisi delle concentrazioni di leptina dosata, mediante i saggi elencati, in campioni di siero appartenenti a pazienti lipodistrofici mai trattati con metreleptina (LDG = 33; LDP = 67) e a volontari sani ($n = 239$), arruolati presso il National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), l'Università del Michigan e il National Institutes of Health (NIH). Gli autori hanno dimostrato che i tre metodi di dosaggio non sono intercambiabili (uno dei due ELISA misura meno del RIA e del secondo ELISA; quest'ultimo misura lievemente più del RIA); le differenze inter-saggio risultano più marcate per concentrazioni di leptina più elevate.

Tali risultati indicano che, come prevedibile, qualora fosse stato possibile identificare un valore di leptinemia predittivo della risposta alla terapia, questo sarebbe stato diverso e specifico per ciascun metodo di dosaggio impiegato.

Gli autori hanno poi effettuato le loro indagini su 66 pazienti affetti da LDG e 84 affetti da LDP, tutti trattati con metreleptina per almeno 6 mesi (min. 5,8 – max. 19,7 mesi), per i quali era disponibile un campione di siero pre-terapia su cui dosare la leptina con i tre differenti saggi. La risposta alla terapia è stata stabilita, alla fine del follow-up, sulla base di una riduzione dell'HBA1c ≥1,0% o dei trigliceridi ≥30% rispetto ai livelli basali. La curva ROC estrapolata dai dati ottenuti ha mostrato che i livelli di leptina sierica rappresentavano dei predittori statisticamente significativi della risposta alla terapia se venivano considerati tutti i pazienti lipodistrofici; tuttavia, questa tendenza non veniva confermata nel sottogruppo dei pazienti affetti da lipodistrofia parziale.

I risultati suggeriscono, quindi, l'impossibilità di poter utilizzare, nella pratica clinica, i valori di leptinemia basa-

le per predire la risposta dei pazienti affetti da lipodistrofia parziale alla terapia con metreleptina; questo, però, non contrasta con l'evidenza clinica che, in tali pazienti, bassi valori di leptina sierica siano solitamente associati a una migliore risposta alla terapia.

Questo studio ha anche il merito di aver paragonato i metodi di dosaggio comunemente impiegati per la determinazione della leptinemia dimostrando che non sono intercambiabili; pertanto, eventuali confronti fra i risultati ottenuti con i diversi saggi devono sempre essere effettuati con cautela, sia in ambito clinico che di ricerca.

Questo lavoro è stato il primo ad aver valutato, su un numero consistente di pazienti e in modo sistematico, la possibilità di impiegare i livelli di leptinemia come indicatore predittivo della risposta alla terapia sostitutiva con metreleptina in pazienti affetti da lipodistrofia parziale.

I risultati ottenuti devono essere interpretati criticamente in considerazione del fatto che è stato utilizzato, per ogni paziente, un singolo valore di leptina sierica basale pre-terapia. Inoltre, in alcuni pazienti classificati come *non-responders* alla terapia con metreleptina, non si è potuto approfondire il possibile ruolo confondente legato alla concomitante riduzione della posologia dei farmaci antidiabetici e/o ipolipemizzanti.

In conclusione, risulta evidente la necessità di studi clinici randomizzati finalizzati alla ricerca di indicatori complessi o integrati che, con buona sensibilità e specificità, siano capaci di riconoscere i pazienti affetti da lipodistrofia parziale in grado di trarre il massimo beneficio dalla terapia con metreleptina.

Funding Note Open access funding provided by Università di Pisa within the CRUI-CARE Agreement.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

Bibliografia

1. Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, Brown RJ (2015) Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. J Clin Endocrinol Metab 100(5):1802–1810
2. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT et al (2016) The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 101(12):4500–4511
3. Meral R, Malandrino N, Walter M et al (2021) Endogenous leptin concentrations poorly predict metreleptin response in patients with partial lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab 22:dgab760

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.