

Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Revisão

A leptina e o seu impacto metabólico nas lipodistrofias



Eva Lau^{a,b,*}, Paula Freitas^{a,b}, Ana Isabel Oliveira^{a,b} e Davide Carvalho^{a,b}

^a Departamento de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar São João, EPE, Porto, Portugal

^b Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 3 de dezembro de 2013

Aceite a 25 de março de 2014

On-line a 2 de julho de 2014

Palavras-chave:

Leptina

Lipodistrofia

Obesidade

Metabólico

R E S U M O

A leptina é uma hormona produzida, predominantemente pelo adipócito, sendo fundamental na regulação da homeostasia energética. Atua como sinalizadora da massa gorda existente no organismo, estando envolvida no controlo e balanço dos lípidos nos tecidos não adiposos, na ingestão alimentar e termogénese, com subseqüentes implicações metabólicas.

O tratamento de substituição com administração de leptina constitui um avanço na compreensão e tratamento das várias síndromes lipodistróficas conhecidas, caracterizadas por um estado de hipoleptinemia. O tratamento com a formulação recombinante de metreleptina está associado a melhoria da hiperinsulinemia, insulinoresistência, hipertrigliceridemia e anomalias neuroendócrinas, sem aparentes efeitos adversos significativos, o que constitui a base fisiopatológica que apoia o tratamento destes doentes com metreleptina.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Leptin and its metabolic impact on lipodystrophy

A B S T R A C T

Leptin is a hormone produced predominantly by adipocytes, essential in energy homeostasis regulation. It acts as a sensor of body fat mass stores, being involved in lipids control in non adipose tissues, food intake and thermogenesis with subsequent metabolic implications.

Leptin administration in replacement doses constitutes an important step forward in the understanding and treatment of various lipodystrophic syndromes, conditions characterized by a hypoleptinemic state. Particularly, recombinant methionyl leptin administration in patients with lipodystrophy exhibiting severe hypoleptinemia ameliorated hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, and neuroendocrine abnormalities without significant adverse effects, providing the rationale for metreleptin treatment in these patients.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

A leptina e a lipodistrofia – conceitos gerais

Em 1994, Zhang et al. identificaram o gene *ob*, localizado no cromossoma 7 (7q31.3), e o seu produto, a leptina¹. Desde a sua caracterização a leptina tem adquirido importância crescente como molécula fundamental na regulação do balanço energético. A leptina é uma hormona produzida, predominantemente pelo adipócito, atuando como um sinalizador da quantidade de energia

acumulada e de massa gorda existente no organismo. A leptina é também uma hormona liporeguladora que controla a homeostasia dos lípidos nos tecidos não adiposos, especialmente durante os períodos de sobrealimentação². Deste modo, os seus níveis circulantes correlacionam-se estreitamente com as reservas de tecido adiposo, ou seja, o aumento da adiposidade conduz a um aumento da produção de leptina, enquanto uma diminuição de massa gorda está associada a uma redução da sua expressão³. A leptina possui recetores próprios (ObR, LEPR), conhecendo-se 6 isoformas. No homem são expressas apenas 4 destas isoformas por espaçamento alternativo⁴, destacando-se a isoforma B por ser a mais importante⁵. Ao atuar através destes recetores localizados

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: Evalau.med@gmail.com (E. Lau).

no hipotálamo, a leptina é genericamente responsável pela inibição da ingestão alimentar e aumento da termogênese, o que contribui para a manutenção de adequadas reservas lipídicas e manutenção do peso corporal⁶. A sua secreção é pulsátil, sendo caracterizada por um ritmo circadiano, com níveis menores ao início e meio da tarde e mais elevados entre o meio da noite e manhã cedo⁷. A pulsabilidade da leptina parece não ser diferente em indivíduos magros e obesos. No entanto, os obesos possuem pulsos de maior amplitude⁷. No que concerne ao género, as mulheres apresentam níveis mais elevados do que os homens, o que se revela independente do índice de massa corporal e se atribui a diferenças na massa gorda e sua distribuição e às hormonas sexuais^{8,9}.

As lipodistrofias são um grupo raro e heterogêneo de doenças associado a uma deposição anormal de tecido adiposo. São caracterizadas pela perda seletiva de gordura subcutânea e visceral, existindo formas parciais ou completas, genéticas ou adquiridas¹⁰, associadas ou não a hipertrofia do tecido adiposo noutra localização¹¹. Existe uma considerável heterogeneidade relacionada com o padrão e extensão de perda de massa gorda entre os diversos tipos de lipodistrofia, o que torna o diagnóstico desafiante. Nas mulheres, as lipodistrofias parecem ser mais facilmente reconhecidas, comparativamente aos homens, nos quais uma aparência atlética é mais frequente, diminuindo o limiar de suspeição¹¹. Na presença de um homem com estrutura muscular proeminente e baixa atividade física, deverá suspeitar-se de uma lipodistrofia.

A lipodistrofia é frequentemente associada a um amplo espectro de anomalias metabólicas, tais como resistência à insulina, diabetes tipo 2, hipertrigliceridemia, esteatose hepática, síndrome de ovários poliquísticos e acantose *nigricans*^{12,13}. A gravidade destas complicações metabólicas, quando presentes, correlaciona-se com a extensão da perda de gordura¹⁴. Apesar dos progressos verificados na última década e da leptina poder assumir um papel relevante na base fisiopatológica das complicações metabólicas associadas às lipodistrofias, muitos dos mecanismos permanecem ainda pouco claros.

Alterações metabólicas na lipodistrofia

Os mecanismos envolvidos na insulinoresistência e desregulação metabólica, presente nos doentes com lipodistrofia, permanecem controversos. Inicialmente estes distúrbios comuns às lipodistrofias foram apenas relacionados com a deposição anormal de tecido adiposo, o que condicionava uma acumulação anormal de triglicéridos no fígado, músculo e células β -pancreáticas, originando resistência à ação da insulina e posterior desenvolvimento de diabetes^{15,16}. Isto era explicado com base na acumulação intracelular de derivados de ácidos gordos, o que resultava na ativação da proteína cinase C e, consequentemente, na ativação da cascata serina/tirosina e aumento da fosforilação em serina do substrato 1 do recetor da insulina (IRS-1). A diminuição da capacidade do recetor se fosforilar em tirosina, após estímulo da insulina, conduziria a uma diminuição da ativação da fosfatidilinositol-3 cinase, enzima chave na translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) no músculoquelético^{15,16}. Estas alterações na transdução de sinal culminavam, por fim, num estado caracterizado por resistência à insulina. De modo semelhante, seria explicada a insulinoresistência a nível hepático, conjuntamente com o aumento da neoglicogénese hepática, associada ao aumento de ácidos gordos circulantes¹⁷.

No entanto, estudos recentes apontam para mecanismos bem mais complexos na génese de insulinoresistência e distúrbios metabólicos associados. Em primeiro lugar, o tecido adiposo subcutâneo funciona como um reservatório onde se acumulam triglicéridos. Na lipodistrofia, a sua atrofia, elimina um potencial reservatório, passando a verificar-se o depósito ectópico noutros

locais. Neste sentido, o transplante de gordura de ratos normais para roedores com lipodistrofia congénita conduziu a uma franca melhoria da sensibilidade à insulina, diferente do que ocorreu quando se efetuou transplante de gordura de ratos com deficiência de leptina para roedores lipodistróficos, em que não foi possível reverter as anomalias metabólicas¹⁸. Estas observações evidenciam o papel ativo da leptina na regulação do balanço energético em doentes com lipodistrofia.

Para além disso, constatou-se que os doentes com lipodistrofia apresentavam tendencialmente níveis mais baixos de leptina¹⁴, o que poderá condicionar hiperfagia nestes indivíduos. Assim, alguns autores defendem que as baixas concentrações de leptina são responsáveis pela insuficiente inibição dos centros regulares do apetite localizados no hipotálamo, o que determina aumento da libertação de hormonas orexigénicas e inibição da libertação de fatores anorexigénicos⁶. Em modelos animais, a administração de leptina está associada à alteração da secreção de neuropeptídeos orexigénicos e anorexigénicos e sinaliza a supressão do apetite¹⁹. Ao ser libertada na circulação sanguínea, a leptina atravessa a barreira hematoencefálica e liga-se aos seus recetores no hipotálamo. Aqui, é responsável pela regulação de peptídeos orexigénicos, suprimindo a expressão do neuropeptídeo Y, do peptídeo relacionado com a proteína agouti, da hormona que concentra a melanina, da galanina, do peptídeo relacionado com a galanina e da orexina (fig. 1). Simultaneamente, promove a libertação de hormonas anorexigénicas, tais como a pró-opiomelanocortina, reguladores da transcrição da cocaína e anfetamina, a hormona libertadora da corticotrofina (CRH) e o fator neurotrófico derivado do cérebro, o que inibe o apetite^{6,20–22}. Em consonância, verificou-se também que a administração de leptina a humanos portadores de mutações homozigóticas inativadoras do seu gene, era responsável pela diminuição do aporte energético numa refeição²³. Neste contexto, e assumindo que a lipodistrofia está associada a um estado de hipoleptinemia, surge o interesse na utilização da leptina como potencial forma de tratamento nas lipodistrofias, nomeadamente no que diz respeito ao seu efeito no controle do apetite, regulação e homeostasia energética e consequentemente reversão das anormalidades metabólicas. São já alguns os autores que procuraram estabelecer os benefícios do uso de leptina no tratamento destes doentes. Num estudo realizado por Petersen et al. verificou-se que a reposição da leptina para os seus níveis fisiológicos aumentava cerca de 2 vezes a supressão de produção hepática de glicose e aumentava 2 vezes a captação de glicose mediada pela insulina, a nível periférico²⁴. Num outro estudo, levado a cabo por Chong et al., 48 doentes com lipodistrofia foram tratados com leptina observando-se melhoria do equilíbrio glicémico e da dislipidemia²⁵. Alguns dados sugerem também que a leptina, além de reverter a insulinoresistência, poderá ser uma importante opção terapêutica na melhoria da esteatose hepática frequentemente associada²⁶. Os efeitos da leptina no que concerne a saciedade e saciação são ainda pouco conhecidos. Importa compreender estes 2 conceitos: a saciedade determina o intervalo entre 2 refeições; a saciação corresponde ao ponto em que o indivíduo deixa de ter fome durante uma refeição, culminando no término da ingestão. Mc Duffie et al. procuraram estabelecer, de forma pioneira, a relação da leptina com o comportamento alimentar e com o controle do apetite, num grupo de 8 mulheres com lipodistrofia²⁶. Este estudo demonstrou que o tratamento com leptina em doentes com lipodistrofia resultava numa diminuição da duração do tempo de saciação, diminuição do aporte calórico e aumento do tempo de saciedade. Observaram ainda diminuição das concentrações de grelina, hormona responsável pelo aumento do apetite, o que reforçou a importância da leptina no controle da saciedade. Pelo contrário, não se verificaram alterações no peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1). Apesar destas observações terem aberto portas para outros estudos sobre os efeitos da leptina no domínio do comportamento

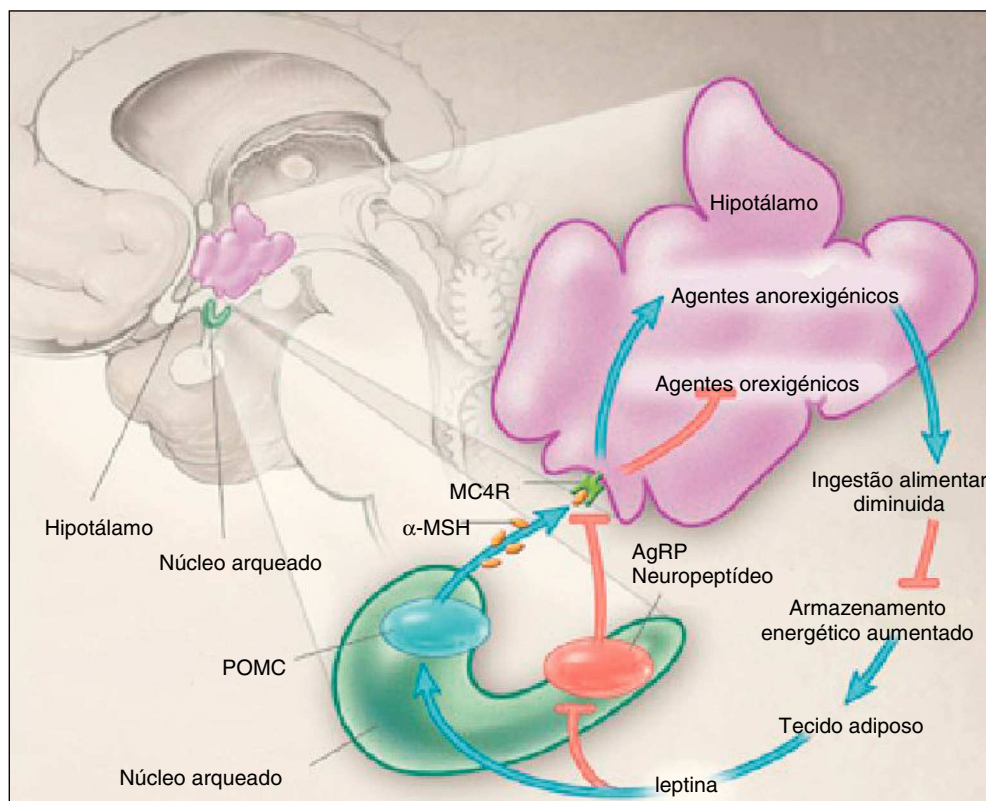


Figura 1. Esquema simplificado dos sistemas de regulação central do apetite.

alimentar, é importante ressaltar algumas limitações da análise efetuada, nomeadamente pelo reduzido tamanho e heterogeneidade da amostra, uma vez que nem todos os doentes possuíam o mesmo tipo de lipodistrofia, além da inexistência de um grupo controle tratado com placebo. Num outro grupo de 15 doentes com formas graves de lipodistrofia o tratamento com leptina durante um ano reduziu substancialmente o apetite e aumentou a saciedade, o que se traduziu em redução ponderal²⁷. São, no entanto, necessários estudos adicionais que clarifiquem o hipotético papel do tratamento da leptina no controlo do apetite.

Tratamento com leptina

A leptina está disponível para utilização na formulação de metreleptina (MetHuLeptin), produzida por engenharia genética usando *Escherichia coli*. A metreleptina foi aprovada para o tratamento das lipodistrofias no Japão. A U.S. Food and Drug Administration (FDA) e o Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) anunciaram em 12/2013 a recomendação do uso da metreleptina no tratamento de doentes pediátricos e adultos com lipodistrofia generalizada, com base na evidência substancial de que os benefícios excedem os riscos. A EMDAC, no entanto, não recomenda o tratamento com metreleptina em doentes com formas de lipodistrofias parciais. A posição da EMDAC não é vinculativa, aguardando-se para breve a posição oficial da FDA.

Num estado de deficiência de leptina, a atividade do córtex frontopolar parece ser responsável pelo autocontrolo cognitivo no processamento de estímulos alimentares. Estudos de RM funcional permitiram demonstrar que a terapêutica com leptina em indivíduos com carência de leptina causam uma redução da atividade do córtex frontopolar ao longo do tempo, o que parece estar associado com a diminuição da necessidade de autocontrolo em relação à ingestão alimentar^{28,29}. Deste modo, o tratamento com leptina parece promover a perda de peso, sem, no entanto, promover

efeitos inibitórios a nível cognitivo. A elevação dos níveis de leptina, além do seu efeito no processamento cognitivo de estímulos alimentares, poderá contribuir para reduzir ainda a lipotoxicidade, minimizando a acumulação ectópica de lípidos em tecidos não adipocitários através da oxidação de ácidos gordos induzida pela leptina. Adicionalmente, o tratamento com leptina, apesar dos ainda escassos dados e estudos existentes, poderá contribuir para a redução da ingestão alimentar e perda de peso^{27,30}. No entanto, a perda de peso induzida por restrição alimentar em ratinhos lipodistróficos transgênicos não resulta em modificações das concentrações de insulina e glicose, o que sugere que os efeitos benéficos da leptina são independentes dos seus efeitos no peso³⁰.

Importa ainda ressaltar que a eficácia da terapêutica parece depender dos níveis basais de leptina. Nas hipolipetinemias graves (leptinas em jejum inferiores a 4-5 ng/mL) associadas a vários tipos de lipodistrofias humanas a terapêutica de substituição melhora marcadamente a dislipidemia, a insulinosensibilidade e reduz os níveis de HbA1C e o conteúdo de gordura intra-hepático^{31,32}. Além disso, verificou-se redução marcada dos níveis de glicemia em jejum e HbA1C, mesmo em doentes não controlados com as outras terapêuticas antidiabéticas ou insulina em altas doses. A magnitude do seu impacto no controlo metabólico reflete-se, adicionalmente, pelo facto de alguns doentes com diabetes lipoatrófica tratados com leptina durante 12 meses deixarem de necessitar de toda a terapêutica antidiabética anteriormente instituída²⁷. Em consonância, em estudo de clamp hiperinsulinémico-euglicémico foi possível demonstrar uma marcada melhoria da insulinosensibilidade³³. Estes efeitos metabólicos foram observados quer na insulinosensibilidade hepática quer a nível corporal total. Constatou-se, ainda, uma redução de 86% no conteúdo de triglicéridos a nível intra-hepático e de 33% no compartimento intramuscular³³.

A eficácia do tratamento com leptina estende-se aos diversos tipos de lipodistrofia – genéticas e adquiridas –, mantendo-se ao longo de 8 anos de terapêutica³².

Numa análise de mais de 100 doentes com lipodistrofia grave provenientes de vários ensaios, o tratamento com leptina demonstrou melhoria em diversos parâmetros metabólicos, incluindo o controlo glicémico, a insulinosensibilidade, os triglicerídeos plasmáticos, a ingestão calórica, o volume e conteúdo lipídico hepático, e os lípidos intramiocelulares³⁴.

Alguns autores consideram, no entanto, que em doentes com moderada hipoleptinemia a terapêutica com leptina melhora o perfil lipídico, mas é pouco eficaz no controlo glicídico³⁵.

É importante sublinhar que estes dados provêm de ensaios abertos e não controlados, pelo que devem ser interpretados de forma cautelosa. São necessários estudos bem desenhados, cruzados, aleatorizados e controlados com placebo, de forma a possibilitarem não só a avaliação dos benefícios, mas também de possíveis efeitos adversos da leptina. Em indivíduos lipodistróficos tratados com leptina foram descritos deterioração da função renal e desenvolvimento de linfomas^{35–37}, o que apoia a necessidade de maior investigação nesta área em crescente domínio.

Lipodistrofia por vírus de imunodeficiência humana

No homem existem cerca de 1.000 casos de síndrome de lipodistrofia congénita descritos, sendo atualmente a forma de lipodistrofia ligada a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH [forma adquirida]) a causa mais frequente de lipodistrofia, inclusivamente no nosso país³⁸.

Na lipodistrofia VIH observa-se uma alteração da cinética dos lípidos: lipólise acelerada, diminuição da oxidação da gordura e aumento da reesterificação hepática dos ácidos gordos.

Em doentes com lipodistrofia do VIH, em ensaio aleatorizado, cruzado controlado com placebo, a leptina em doses fisiológicas melhora os distúrbios metabólicos³⁹, sendo responsável pela diminuição da massa gorda central em 15%, melhoria significativa da insulinosensibilidade e dos níveis de glicose e insulina, apesar de não ter efeitos nos lípidos colesterol e triglicerídeos³⁹. Num outro ensaio de 6 meses comprovaram-se estes resultados, tendo, no entanto, ocorrido melhoria do perfil lipídico: diminuição do colesterol LDL, não HDL e aumento do HDL⁴⁰. A melhoria da insulinosensibilidade foi fundamentalmente a nível hepático, mas não a nível muscular⁴⁰. Estes resultados sugerem que a terapêutica com leptina é eficaz na lipodistrofia do VIH, sendo a sua eficácia dependente do tempo de tratamento.

Num pequeno ensaio recente, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, a administração de leptina melhorou os parâmetros glicídicos e os níveis de colesterol não HDL, no entanto, não alterou a cinética dos lípidos, o que reflete a discrepância entre ensaios⁴¹.

Em animais, a administração de adiponectina demonstrou melhorar a insulinosensibilidade e a dislipidemia^{42,43}. A terapêutica combinada de leptina e adiponectina parece normalizar completamente a insulinosensibilidade⁴². A adiponectina não está ainda disponível, pelo que foram ensaiadas terapêuticas que aumentam os níveis de adiponectina como as gliatizonas. Comparativamente à administração de pioglitazona isolada, a terapêutica combinada da leptina com um estimulador dos níveis de adiponectina – a pioglitazona –, reduziu os níveis de insulina, aumentou os níveis de adiponectina, melhorou a insulinoresistência e diminuiu a hiperglicemia pós-prandial após uma refeição padrão, em doentes com infeção VIH⁴⁴.

Conclusão

A descoberta da leptina, como se pode constatar, revolucionou o papel atribuído ao tecido adiposo, atualmente considerado órgão endócrino fulcral no balanço energético. Apesar das evidências atuais serem unânimes quanto à importância da leptina como

interveniente na base fisiopatológica das lipodistrofias, são ainda necessários estudos que comprovem os seus efeitos na modulação do comportamento alimentar. É imperiosa a realização estudos a curto prazo que determinem a eficácia e segurança do uso da leptina recombinante no tratamento das lipodistrofias.

Referências

1. Zhang Y, Proença R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425–32.
2. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med*. 2002;53:319–36.
3. Considine RV, Sina MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334(5):292–5.
4. Peelman F, Couturier C, Dam J, et al. Techniques: new pharmacological perspectives for the leptin receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27:218–25.
5. Myers MG Jr, Heymsfield SB, Haft C, et al. Defining Clinical Leptin Resistance – Challenges and Opportunities. *Cell Metab*. 2012;15:150–6.
6. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity and energy balance. *Ann NY Acad Sci*. 2002;967:379–88.
7. Minocci A, Savia G, Lucantoni R, et al. Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:1139.
8. Muller TD, Focker M, Holtkamp K, et al. Leptin-mediated neuroendocrine alterations in anorexia nervosa: somatic and behavioral implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*. 2009;18:117–29.
9. Leshan RL, Bjornholm M, Munzberg H, et al. Leptin receptor signaling and action in the central nervous system. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:208–12.
10. Garg A. Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3313–25.
11. Vantyghem MC, Balavoine AS, Douillard C, et al. How to diagnose a lipodystrophy syndrome. *Ann Endocrinol*. 2012;73(3):170–89.
12. Garg A, Misra A. Lipodystrophies: rare disorders causing metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33:305–31.
13. Garg A, Agarwal AK. Lipodystrophies: Disorders of adipose tissue biology. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1791(6):507–13.
14. Haque W, Shimomura I, Matsuzawa Y, et al. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2395–8.
15. Dresner A, Laurent D, Marcucci MJ, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest*. 1999;103:253–9.
16. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the Insulin Signaling Cascade. *Diabetes*. 1999;48:1270–4.
17. Chen X, Iqbal N, Boden G. The effects of free fatty acids on gluconeogenesis and glycogenolysis in normal subjects. *J Clin Invest*. 1999;103:365–72.
18. Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D, et al. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipotrophic mice. *J Clin Invest*. 2000;105:271–8.
19. Hallas JL, Gajiwala KS, Maffei M, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by obese gene. *Science*. 1995;269:543–6.
20. Friedman J, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395:763–70.
21. Klok MD, Jakobsdottir, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev*. 2007;8:21–34.
22. Ahima R, Osei SY. Editorial: Leptin and appetite control in lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4254–7.
23. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest*. 2002;110:1093–103.
24. Petersen KF, Oral EA, Dufour, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2002;109:1345–50.
25. Chong AY, Lupsa BC, Cochran EK, et al. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. *Diabetologia*. 2010;53:27–35.
26. McDuffie J, Riggs P, Calis K, et al. Effects of exogenous leptin on satiety and satiation in patients with lipodystrophy and leptin insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4258–63.
27. Javor ED, Cochran EK, Musso C, et al. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes*. 2005;54:1994–2002.
28. Frank S, Heni M, Moss A, et al. Leptin therapy in a congenital leptin-deficient patient leads to acute and long-term changes in homeostatic, reward, and food-related brain areas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1283–7.
29. Frank S, Heni M, Moss A, et al. Long-term stabilization effects of leptin on brain functions in a leptin-deficient patient. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e6589.
30. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, et al. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature*. 1999;401:73–6.
31. Oral EA, Simha V, Ruiz E, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med*. 2002;346:570–8.
32. Chong AY, Lupsa BC, Cochran EK, et al. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. *Diabetologia*. 2010;53:27–35.
33. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2002;109:1345–50.
34. Oral EA, Chan JL. Rationale for leptin-replacement therapy for severe lipodystrophy. *Endocr Pract*. 2010;16:324–33.

35. Simha V, Subramanyam L, Szczepaniak L, et al. Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan variety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:785–92.
36. Leow MK, Addy CL, Mantzoros CS. Human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: clinical presentation, pathophysiology, and therapeutic strategies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1961–76.
37. Jacobson DL, Knox T, Spiegelman D, et al. Prevalence of evolution and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1837–45.
38. Freitas P, Carvalho D, Souto S, Sarmiento A, Medina JL. Lipodystrophy: The metabolic link of HIV infection with insulin-resistance syndrome. *Current Perspectives in HIV Infection*. Ed. Shailendra K. Saxena. 2013. ISBN 978-953-51-1057-6, InTech, DOI: 10.5772/52685.
39. Lee JH, Chan JL, Sourlas E, et al. Recombinant methionyl human leptin therapy in replacement doses improves insulin resistance and metabolic profile in patients with lipoatrophy and metabolic syndrome induced by the highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2605–11.
40. Mulligan K, Khatami H, Schwarz JM, et al. The effects of recombinant human leptin on visceral fat, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with human immunodeficiency virus-associated lipoatrophy and hypoleptinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1137–44.
41. Sekhar RV, Jahoor F, Lyer D, et al. Leptin replacement therapy does not improve the abnormal lipid kinetics of hypoleptinemic patients with HIV-associated lipodystrophy syndrome. *Metabolism.* 2012;61:1395–403.
42. Duntas LH, Popovic V, Panotopoulos G. Adiponectin: novelties in metabolism and hormonal regulation. *Nutr Neurosci.* 2004;7:195–200.
43. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7:941–6.
44. Magkos F, Brennan A, Sweeney L, et al. Leptin replacement improves postprandial glycemia and insulin sensitivity in human immunodeficiency virus-infected lipoatrophic men treated with pioglitazone: a pilot study. *Metab Clin Exp.* 2011;60:1045–9.