

# Zastosowanie leptyny rekombinowanej w leczeniu różnych typów lipodystrofii

Treatment options with recombinant leptin in various types of lipodystrophy.

Hanna Hołysz\*, Ewa Totoń

Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

## Abstrakt

Lipodystrofie to grupa chorób objawiających się zanikiem i/lub nieprawidłowym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka. W związku z tym, że tkanka tłuszczowa jest narządem hormonalnie czynnym, jej niedobór doprowadza do powstania wielu zaburzeń metabolicznych i hormonalnych, wynikających w dużej mierze ze zmniejszonego wytwarzania leptyny, jednego z ważniejszych hormonów wydzielanych przez tkankę tłuszczową. Leptyna jest cytokiną, która po połączeniu z receptorem leptynowym uczestniczy przede wszystkim w regulacji ośrodka głodu, ale także wywołuje angiogenezę i stymuluje układ odpornościowy, przez stymulację wysp beta trzustki reguluje glikemię, działa protekcyjnie na układ kostny, wpływa na płodność, cykl menstruacyjny i ciążę, hamuje syntezę triglicerydów w wątrobie i tkance tłuszczowej oraz stymuluje lipolizę. W związku z tym uważa się, że to właśnie niedobór leptyny jest odpowiedzialny za zaburzenia metaboliczne powstałe w przebiegu lipodystrofii. Badania kliniczne wskazują na możliwość wykorzystania rekombinowanej leptyny – metreleptyny w celu uzupełnienia niedoboru hormonu. U pacjentów z różnymi typami lipodystrofii po zastosowaniu metreleptyny zaobserwowano normalizację poziomu glukozy, triglicerydów i cholesterolu frakcji HDL. Ponadto pacjenci sygnalizowali zmniejszenie apetytu i spadek BMI przy jednoczesnym braku istotnych działań niepożądanych leku. W związku z tym dopuszczono wykorzystanie metreleptyny w Stanach Zjednoczonych i Europie do leczenia chorych z niektórymi typami lipodystrofii. Natomiast zastosowanie leku w innych schorzeniach objawiających się zaburzeniami metabolicznymi jest w fazie badań klinicznych.

## Słowa kluczowe

lipodystrofia • leptyna • metreleptyna

Otrzymano: 14.10.2020, Zaakceptowano: 25.02.2021

## Abstract

Lipodystrophies are a group of diseases characterized by the disappearance and/or incorrect distribution of adipose tissue in the human body. Adipose tissue is a hormonally active organ and its deficiency causes many metabolic and hormonal disorders.

These disorders result from reduced production of leptin, one of the most important hormones produced by adipose tissue. Leptin is a cytokine that binds to the leptin receptor and participates in the regulation of the hunger center, but also stimulates angiogenesis and the immune system; by stimulating pancreatic beta cells it regulates glycemia; protects the skeleton; affects fertility, menstrual cycle and pregnancy; inhibits synthesis triglycerides in the liver and adipose tissue and stimulates lipolysis. Therefore, it is postulated that leptin deficiency is responsible for the metabolic disorders that occur in lipodystrophy. Clinical trials indicate the possibility of using recombinant leptin – metreleptin to supplement the hormone deficiency. In patients with various types of lipodystrophy, normalization of glucose, triglycerides and HDL cholesterol levels was observed after the use of metreleptin. In addition, patients reported a decrease in appetite and, as a result, a decrease in BMI with no significant side effects of the drug. Accordingly, the use of metreleptin has been approved in the United States and Europe for the treatment of certain types of lipodystrophy. However, the use of the drug in other diseases manifested by metabolic disorders is in the phase of clinical trials.

## Keywords

lipodystrophy • leptin • metreleptin

Received: 14.10.2020, Accepted: 25.02.2021



\* Corresponding author e-mail: hanna@ump.edu.pl

## Wstęp

Lipodystrofie to grupa chorób rzadkich o różnej etiologii, które objawiają się uogólnionym bądź ograniczonym do określonych części ciała zanikiem tkanki tłuszczowej. Najczęściej są diagnozowane u kobiet, u których, ze względu na fizjologicznie większą ilość tkanki tłuszczowej i jej znaczący udział m.in. w wytwarzaniu hormonów, mają cięższy przebieg i charakteryzują się większą liczbą zaburzeń metabolicznych. Natomiast u mężczyzn choroby te mają zazwyczaj przebieg skąpoobjawowy [1].

Zmniejszona liczba i rozmiar komórek tłuszczowych powoduje, że gromadzi się w nich mniejsza ilość lipidów. Tłuszcz pochodzący z pokarmów oraz endogenny odkłada się w innych tkankach, przede wszystkim w mięśniach i wątrobie, doprowadzając do rozrostu mięśni oraz przerostu i stłuszczenia wątroby. U pacjentów z lipodystrofią obserwuje się charakterystyczną, „muskularną” sylwetkę ciała oraz liczne zaburzenia wynikające z nieprawidłowego funkcjonowania wątroby. Lipodystrofie, w zależności od zakresu zaniku tkanki tłuszczowej, dzieli się na uogólnione i częściowe. Natomiast uwzględniając czynnik etiologiczny lipodystrofie dzieli się na wrodzone (uwarunkowane genetycznie) lub nabyte [2, 3]. Fenotyp i przebieg choroby zależy od czynników wywołujących chorobę. Podział na różne typy lipodystrofii przedstawiono w tabelach (tabela 1 i 2).

## Diagnostyka lipodystrofii

Diagnostyka lipodystrofii opiera się na ocenie stanu klinicznego pacjentów (ryc. 1), u których najczęściej stwierdza się zanik tkanki tłuszczowej i/lub jej nieprawidłowe rozmieszczenie, nadmierny apetyt, zanik mięśni, uwidocznienie żył, cushingoidalną budowę ciała, wygląd progeroidalny lub pseudoakromegaloidalny czy związane z insulinopornością rogowacenie ciemne [2, 4]. Ponadto w wyniku zaburzeń lipidowych na skórze pacjentów, zwłaszcza w okolicy powiek, obserwuje się liczne guzki lipidowe (łac. *xanthoma*),

a także częstsze występowanie chorób serca (nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatia, arytmia, zaburzenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego) [5]. Istotnym elementem diagnostyki lipodystrofii jest także ocena obecności mutacji, które umożliwiają zakwalifikowanie choroby do konkretnego typu [6]. W przebiegu choroby pojawiają się liczne zaburzenia metaboliczne; najczęściej obserwuje się dyslipidemię z niskim poziomem cholesterolu HDL i wysokim poziomem triglicerydów, hiperglikemię oraz insulinoporność [7]. W wyniku często występującej cukrzycy dochodzi do zaburzenia funkcji nerek w postaci białkomoczu, nefropatii cukrzycowej, stwardnienia kłębuszków nerkowych oraz zapalenia nerek [3]. Uwzględniając to, że tkanka tłuszczowa wydziela lub uczestniczy w wydzielaniu wielu hormonów, m.in. hormonów płciowych, zaobserwowano u osób z lipodystrofią zaburzenia ze strony układu rozrodczego, tj. ograniczenie płodności, zespół policystycznych jajników (PCOS), hirsutyzm, problemy z utrzymaniem ciąży, poronienia, stany przedrzucawkowe w ciąży, zaburzenia miesiączkowania oraz niskorosłość [8, 9]. Komórki tkanki tłuszczowej wytwarzają także adipokiny, tj. hormony tkanki tłuszczowej o działaniu autokrynnym, parakrynnym i endokrynnym. Zalicza się do nich leptynę, której niedobór w przebiegu lipodystrofii wpływa na powstanie zaburzeń metabolicznych [10].

## Leptyna – znaczenie i budowa

Leptyna, odkryta w 1994 r., jest hormonem o masie cząsteczkowej 16 kDa i długości 167 aminokwasów, produktem ekspresji genu *LEP*. Wydzielana jest zgodnie z rytmem dobowym, przede wszystkim przez tkankę tłuszczową [11] ze szczytem w godzinach nocnych (2-4), a jej stężenie jest wyższe u kobiet. Poza tkanką tłuszczową hormon ten jest syntetyzowany w mniejszych ilościach w innych tkankach, w tym w mięśniu sercowym [12]. Białko to dojrzałą i aktywną postać uzyskuje po obróbce potranslacyjnej przez odcięcie peptydu sygnałowego od proleptyny. Leptyna w krwiobiegu łączy się z rozpuszczalną postacią receptora leptynowego, zwiększając jej stabilność i wydłużając okres półtrwania [13].

Tabela 1. Typy oraz czynniki wywołujące lipodystrofie uogólnione [1, 3]

Typ lipodystrofii	Przyczyna
Lipodystrofia wrodzona uogólniona CGL (Congenital Generalized Lipodystrophy) zespół Berardinelli-Seipa	Lipodystrofia z mutacją <i>AGPAT2</i> (CGL typ 1) Dziedziczenie autosomalnie recesywne Lipodystrofia z mutacją <i>BSCL2</i> (CGL typ 2) Dziedziczenie autosomalnie recesywne Lipodystrofia z mutacją <i>CAV1</i> (CGL typ 3) Dziedziczenie autosomalnie recesywne Lipodystrofia z mutacją <i>PTRF</i> (CGL typ 4) Dziedziczenie autosomalnie recesywne
Nabyta dystrofia uogólniona AGL (Acquired Generalized Lipodystrophy) zespół Lawrence'a	Autoimmunologiczne Skorelowane z zapaleniem płuc Idiopatyczna

**Tabela 2.** Typy oraz czynniki wywołujące lipodystrofie częściowe [3]

Lipodystrofie częściowe wrodzone	
Typ lipodystrofii	Przyczyna lipodystrofii
Rodzinna częściowa lipodystrofia FPLD (Familial Partial Lipodystrophy)	Kobberlinga mutacja nieznaną (FPLD typ 1) Dunningana mutacja <i>LMNA</i> (FPLD typ 2); dziedziczenie autosomalnie dominująco z mutacją <i>PPARG</i> (FPLD typ 3); dziedziczenie autosomalnie dominująco z mutacją <i>PLIN1</i> (FPLD typ 4); dziedziczenie autosomalnie dominująco z mutacją <i>CIDEA</i> (FPLD typ 5) autosomalnie recesywnie z mutacją <i>LIPE</i> (FPLD typ 6) autosomalnie recesywnie z mutacją <i>CAV1</i>
Lipodystrofie częściowe nabyte	
Typ lipodystrofii	Przyczyna
Lipodystrofia towarzysząca progerii	Związane z mutacją <i>LMNA</i> , <i>ZMPSTE24</i> , <i>POLD1</i> , <i>WRN</i> , <i>FBN1</i> , <i>BANF1</i> , <i>KCNJ6</i> , <i>SPRTN</i>
Zespół Barraquer-Simonsa	Etiologia nieznaną
Lipodystrofie miejscowe	Wywołane uciskiem Wywołane zapaleniem tkanki podskórnej Wywołane lekami (np. insulina, antybiotykami, steroidami)
Lipodystrofie częściowe nabyte APL (Acquired Partial Lipodystrophy)	Autoimmunologiczne Skojarzone z mutacją w <i>MPGN</i> Idiopatyczne
Lipodystrofia u pacjentów zarażonych wirusem HIV	Wywołane leczeniem przeciwwirusowym

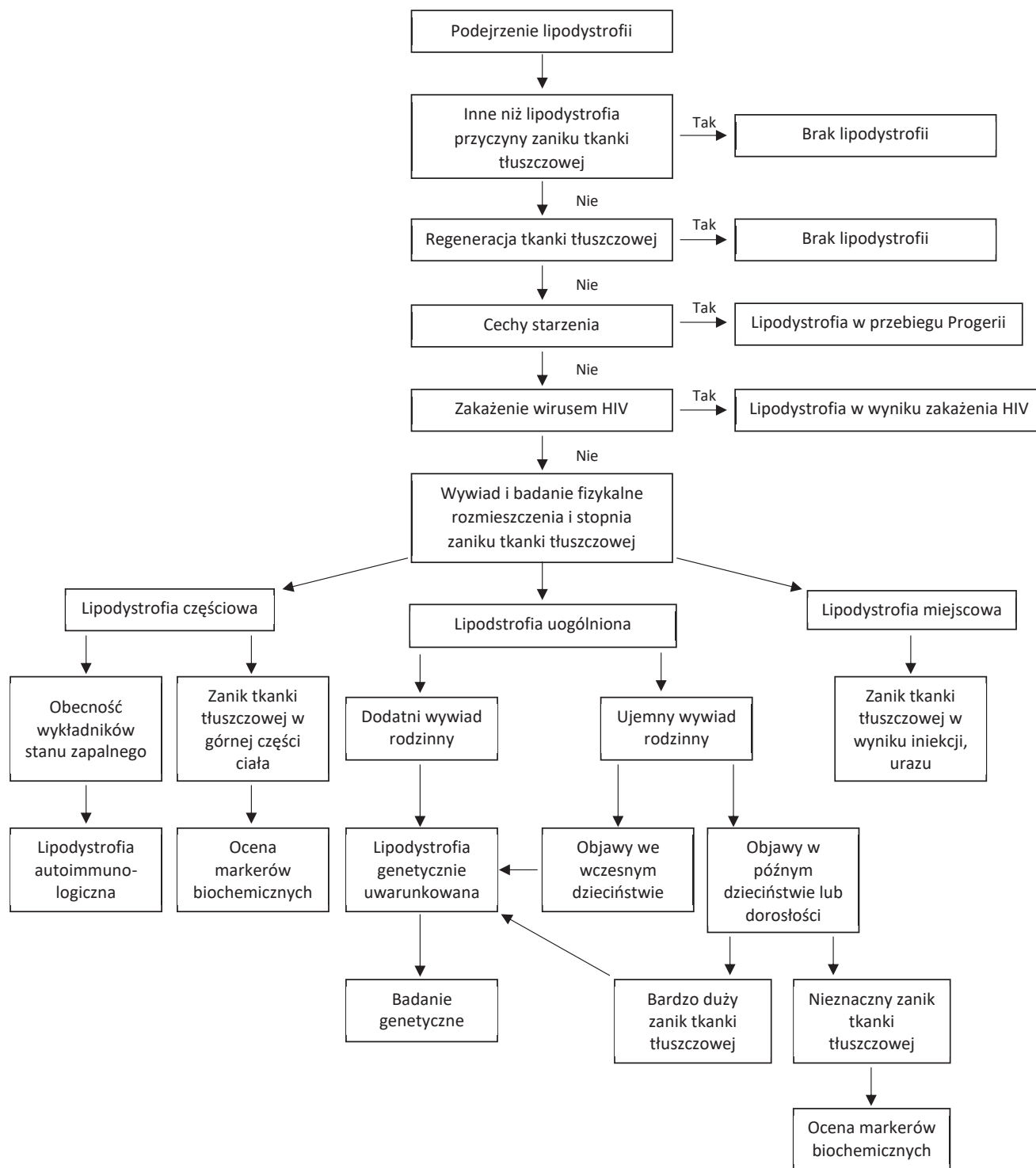
Ważną funkcją leptyny jest regulacja ośrodka głodu znajdującego się w podwzgórzcu, a tym samym regulacja wydatkowania energii oraz przyjmowania pokarmów. Leptyna działa plejotropowo i pełni podobne funkcje jak interleukiny (IL-6, IL-12, IL-15), prolaktyna, hormon wzrostu, czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (GCSF) oraz onkostatyna M [11]. Reguluje działanie układu odpornościowego, odporność nabytą przez zwiększenie grasicy, uczestniczy we wzroście, różnicowaniu, proliferacji i aktywacji limfocytów T. Hormon ten wzmacnia również angiogenezę aktywując szlak sygnalizacji STAT3 zależny od kinazy Janus - JAK2/STAT3 (Janus kinase 2-signal transducer and activator of transcription 3), dzięki czemu wzmacnia proliferację komórek śródbłonna naczyń, a także stymuluje wytwarzanie czynników angiogennych, takich jak czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF (vascular endothelial growth factor) i czynnik wzrostu fibroblastów FGF (fibroblast growth factor) [13]. Ponadto wielokierunkowo reguluje glikemię: bezpośrednio stymuluje wyspy beta trzustki do wydzielania insuliny, uwrażliwia komórki obwodowe na działanie insuliny oraz pośrednio, przez hamowanie ośrodka głodu w podwzgórzcu, zmniejsza poziom glukozy [14]. Działa także protekcyjnie na układ kostny przez zwiększanie proliferacji i różnicowania osteoblastów. Wpływa na płodność, cykl menstruacyjny, ciążę oraz laktację przede wszystkim stymulując ośrodkowy układ nerwowy 9 do wydzielania gonadoliberyny GnRH (gonadotropin-

releasing hormone), hormonu folikulotropowego FSH (follicle-stimulating hormone) i hormonu luteinizującego LH (luteinizing hormone). Reguluje funkcjonowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej i tym samym odpowiada za hormonalną czynność gonad [15, 16].

Wobec powyższych danych obserwowany w lipodystrofii niedobór leptyny może być jednym z czynników odpowiedzialnych za powstanie zaburzeń metabolicznych. Badania kliniczne wskazują, że suplementacja rekombinowaną leptyną może zminimalizować poziom zaburzeń metabolicznych i hormonalnych, a tym samym złagodzić przebieg choroby.

### Wykorzystanie leptyny rekombinowanej w terapii lipodystrofii

Metreleptyna to rekombinowana metylowana ludzka leptyna, wytwarzana przez bakterie okrężnicy (*Escherichia coli*), imitująca fizjologiczne właściwości leptyny przez łączenie się z receptorem leptynowym znajdującym się w organizmie człowieka (tabela 3). Metreleptyna składa się ze 146 aminokwasów dojrzałej leptyny z dodatkową resztą metionylową na N-końcu rekombinowanego białka [17]. Lek ten jest wykorzystywany w zaburzeniach metabolicznych (insulinooporności, cukrzycy, hipertriglicydemii) u pacjentów z lipodystrofią [1, 7, 18]. Proponuje się także



Rycina 1. Schemat postępowania diagnostycznego w lipodystrofii [4, 7]

wykorzystanie tego leku w cukrzycy typu 1 u pacjentów bez lipodystrofii, jednak badania te nadal są w fazie badań klinicznych [19].

Postać farmaceutyczna metreleptyny to biały liofilizowany proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwania. Metreleptyna podawana jest w iniekcji podskórnej, najczęściej w fałd skóry na brzuchu, ramieniu bądź udzie o stałych porach dnia. Zalecana dzienna dawka leku jest zależna od masy ciała i płci. U mężczyzn o wadze >40 kg dawka początkowa wynosi 2,5 mg, a u kobiet o tej samej masie dawka początkowa wynosi 5 mg, a dawka maksymalna zarówno dla mężczyzn jak i kobiet to 10 mg [20].

W 2014 r. Amerykańska Agencja Żywności i Leków FDA (Food and Drug Administration) na podstawie badań klinicznych pozytywnie zaopiniowała wykorzystanie rekombinowanej ludzkiej leptyny w powikłaniach metabolicznych u pacjentów z lipodystrofią leczonych w USA. Wyjątkiem jest brak użyteczności tego leku w leczeniu lipodystrofii związanej z zakażeniem wirusem HIV. Na terenie Europy zgoda na leczenie metreleptyną pacjentów z wrodzoną jak i nabytą lipodystrofią oraz z lipodystrofią uogólnioną i częściową w przypadku braku skuteczności terapii podstawowej została wydana w 2018 r. przez Europejską Agencję Leków EMA (European Medicines Agency). W Polsce, od 2018 r. metreleptyna jest również dostępna w lipodystrofii, a od stycznia 2019 r. jest refundowana w lipodystrofii Dunningana z mutacją w genie *LMNA* [21].

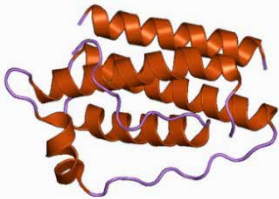
Podczas leczenia metreleptyną zaleca się monitorowanie skutków leczenia oraz obecność działań niepożądanych. Monitorowanie odpowiedzi klinicznej na metreleptynę

opiera się na ocenie poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c (obniżenie o co najmniej 0,5%) i/lub na ocenie zapotrzebowania na insulinę (zmniejszenie o co najmniej 25%) oraz na ocenie stężenia triglicerydów (spadek TG na czczo o co najmniej 15%).

### Przegląd badań klinicznych

Jedne z pierwszych badań klinicznych z wykorzystaniem rekombinowanej leptyny w lipodystrofii przeprowadzono w 2007 r. Do badań zakwalifikowano 6 kobiet w wieku 33-64 lat z zespołem Dunningana, z mutacją w genie *LMNA*, u których zaobserwowano zanik tkanki tłuszczowej do 21,6% (13,7-27,3%) średniego poziomu tkanki tłuszczowej dla kobiet. U pacjentek tych zaobserwowano charakterystyczne zaburzenia metaboliczne, tj. wzrost triglicerydów i spadek cholesterolu frakcji HDL, cukrzycę (HbA1c >7%), insulinooporność oraz hipoleptynemię (3,8±0,3 ng/ml). U pacjentek tych do standardowego leczenia lekami obniżającymi poziom lipidów, lekami hipoglikemizującymi i/lub insuliną dołączono metreleptynę w maksymalnej dawce 0,08 mg/kg mc/dobę. Leczenie prowadzono przez 12 miesięcy i wykazano istotny spadek stężenia glukozy na czczo (z 190 do 150 mg/dl), obniżenie poziomu triglicerydów oraz masy ciała [22]. Natomiast badania Simha i wsp. prowadzonych u 24 kobiet z zespołem Dunningana i wyjściowo wyższym poziomem leptyny < 7 ng/ml wykazały, że mimo istotnego wzrostu stężenia leptyny po podaniu 0,08 mg/kg mc/dobę metreleptyny nie stwierdzono wzrostu stężenia cholesterolu frakcji HDL oraz normalizacji parametrów węglowodanowych. Zmniejszył się natomiast poziom

**Tabela 3.** Charakterystyka metreleptyny [17]

Nazwa	Metreleptyna
Wzór sumaryczny	$C_{714}H_{1167}N_{191}O_{221}S_6$
Wzór cząsteczki (3D)	
Masa molowa	16,15 kDa
Sekwencja aminokwasów	MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLSKMDQTLAVYQQ-ILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCHLPWASGLTLDLSLGGVLEASGYSTEVVALSR-LQGSQDMLWQLDLSPGC

triglicerydów oraz stopień stłuszczenia wątroby przy wysokim poziomie enzymów wątrobowych ALT i AST. U pacjentek tych nie zanotowano istotnych działań niepożądanych, jednak skuteczność działania leku nie we wszystkich aspektach była zadowalająca [23]. Pojawiła się zatem koncepcja, że wyjściowo niskie stężenie leptyny w surowicy krwi pacjentów może być markerem oceny efektywności leczenia metreleptyną. Jednak niedługo później, niezależne badania prowadzone przez Ajluni Nevin i wsp. [24] w 2016 r. nie potwierdziły tego założenia. Opublikowane przez nich badania, w których uczestniczyło 23 pacjentów z częściową lipodystrofią (21 pacjentów z rodzinną częściową lipodystrofią, a 2 z nabytą częściową lipodystrofią) wykazały, że pacjenci z wyjściowo wysokim stężeniem endogennej leptyny lepiej odpowiadali na leczenie metreleptyną. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie oznaczeń stężenia HbA1c i TG oraz badań obrazowych określających rozmieszczenie tkanki tłuszczowej i stopień stłuszczenia wątroby. Efekty leczenia były monitorowane co trzy miesiące przez rok od wdrożenia terapii. U wszystkich pacjentów, którzy regularnie przyjmowali lek, zaobserwowano normalizację wskaźników metabolicznych przede wszystkim w pierwszych miesiącach leczenia. Natomiast, co ważne, u pięciu pacjentów, u których stężenie leptyny mieściło się w zakresie 13–23 ng/ml (średnie stężenie leptyny 14,8 ng/ml) zanotowano najwyższy spadek poziomu HbA1c i stężenia triglicerydów na czczo. Odnotowano również, że największe obniżenie stężeń HbA1c i TG wystąpiło u pacjentów, u których wyjściowo te parametry były najwyższe. Pogorszenie parametrów metabolicznych obserwowano u pacjentów, którzy nagle przerwali leczenie lub pomijali dawki leku. Działania niepożądane leczenia metreleptyną były słabo nasilone i obejmowały przede wszystkim mdłości (39%), hipoglikemię (26%) oraz zapalenie układu moczowego (26%). U 92% pacjentów zaobserwowano powstanie przeciwciał skierowanych przeciw metreleptynie, jednak nie spowodowały one indukcji reakcji anafilaktycznej [24].

W badaniach Vatieur [25] przeprowadzonych u 22 pacjentów z genetyczną bądź nabytą częściową lipodystrofią, u których choroba ta nie została indukowana zakażeniem wirusem HIV, nie wykazano zależności między poziomem endogennej leptyny a efektywnością leczenia metreleptyną. U wszystkich leczonych stężenie endogennej leptyny na czczo było niższe niż 6 ng/ml, a dobową dawkę leku była zmienna i zależała od etapu leczenia i stanu pacjenta. Wszyscy pacjenci rozpoczęli leczenie od dawki 0,02 mg/kg mc/dobę, następnie po miesiącu dawka leku wzrosła do 0,08 mg/kg mc/dobę. W kolejnych miesiącach monitorowano stan pacjentów i dostosowywano dawkę leku, która po 12 miesiącach leczenia wynosiła średnio 0,1 mg/kg mc/dobę. Po zakończonym leczeniu zarówno BMI jak i ilość trzewnej tkanki tłuszczowej znacząco się

obniżyły. Istotnie statystycznie obniżył się poziom HbA1c przy nieznacznym spadku insuliny na czczo. Sugeruje to, że metreleptyna uwrażliwia komórki na działanie insuliny wyspy beta trzustki na glukozę i w związku z tym zwiększa wydzielanie insuliny. Pacjentom tym obniżono dawki standardowo przyjmowanych leków hipoglikemizujących. Normalizacji uległ poziom enzymów wątrobowych GGTP (gamma-glutamylotranspeptydaza), AST (aminotransferaza asparaginowa) i ALT (aminotransferaza alaninowa) i nie wykazano znaczących działań niepożądanych leku [25].

W przypadku pacjentów z lipodystrofią uogólnioną wrodzoną z mutacją w genie *AGPAT* i *AGPAT2* analiza działania metreleptyny wykazała istotny wpływ tego leku na poprawę samopoczucia i wzrost wydolności fizycznej pacjentów, u których nie zaobserwowano działań niepożądanych leczenia. U pacjentów tych przed leczeniem odnotowano wzrost stężenia triglicerydów, enzymów wątrobowych (AST, ALT) oraz glukozy i HbA1c. Jednak u żadnego z nich, zarówno przed jak i po terapii metreleptyną, nie oznaczano poziomu leptyny. Przeprowadzono natomiast badanie fizykalne, które wykazało zanik tkanki tłuszczowej połączony z nadmiernym apetytem, a w badaniu USG zaobserwowano powiększenie wątroby oraz śledziony. W związku z tym, że standardowe leczenie nie przyniosło oczekiwanych skutków, wdrożono terapię metreleptyną. Lek spowodował istotny spadek stężenia triglicerydów do poziomu mieszczącego się w zakresie wartości referencyjnych. Normalizacji uległo także stężenie hemoglobiny glikowanej oraz poziom enzymów wątrobowych. Dawki standardowo stosowanych leków przeciwcukrzycowych, przeciwnadciśnieniowych czy obniżających stężenie lipidów u większości pacjentów zostały znacząco zmniejszone lub całkowicie z nich zrezygnowano [18].

W badaniach prowadzonych przez Araulio Viral w 2015 r. [26] uczestniczyło 9 chorych (5 mężczyzn, 4 kobiety) w wieku od 23 miesięcy do 44 lat z rodzinną częściową lipodystrofią. U wszystkich pacjentów występowały kliniczne oraz laboratoryjne objawy charakterystyczne dla lipodystrofii. Metreleptynę pacjenci stosowali co 12 lub 24 godziny w dawce 0,05–0,24 mg/kg mc/dobę i u wszystkich zaobserwowano obniżenie masy ciała oraz normalizację HbA1c w ciągu roku od rozpoczęcia leczenia. U większości pacjentów spadło, średnio o 78%, stężenie triglicerydów i wzrosło stężenie cholesterolu HDL. Ponadto zaobserwowano spadek enzymów wątrobowych po pierwszych trzech miesiącach stosowania leku o 30%, a po zakończeniu leczenia o 74% AST i 61% ALT. Tak jak w większości badań klinicznych, metreleptyna była dobrze tolerowana przez pacjentów przez cały czas jej stosowania i nie zaobserwowano znaczących działań niepożądanych. Tylko jeden pacjent zgłaszał mdłości na początku leczenia. Lek, w zależności od stanu pacjenta

i przebiegu choroby, był podawany przez 9 miesięcy do 5 lat (mediana 3 lata) [26].

Bardzo znamienne dla potwierdzenia zasadności stosowania metreleptyny w leczeniu lipodystrofii były badania Chan i wsp. w 2011 r. [27] przeprowadzone w dużej grupie chorych. Grupa badana liczyła 54 pacjentów z różnymi typami lipodystrofii (36 z uogólnioną lipodystrofią, 18 z częściową). Do badań zakwalifikowano osoby z lipodystrofią, u których nie wykazano obecności wirusa HIV i występowało co najmniej jedno zaburzenie metaboliczne charakterystyczne dla lipodystrofii (cukrzyca, triglicerydemia, insulinooporność). Pierwsze efekty leczenia metreleptyną były widoczne po czterech miesiącach od rozpoczęcia kuracji i utrzymywały się przez 3 lata terapii. Wszyscy pacjenci mieli także niskie stężenie leptyny na czczo (średnie stężenie 2,8 ng/ml). Wykazano, że u pacjentów, którzy regularnie przyjmowali metreleptynę, doszło do normalizacji parametrów biochemicznych, poprawy stanu zdrowia oraz zmniejszenia apetytu, a w konsekwencji spadku BMI [27].

### Podsumowanie

Działanie metreleptyny polega na naśladowaniu działania leptyny. Zwiększa to zdolność organizmu do kontrolowania poziomu energii. Przyniesione wyżej badania kliniczne wykazują skuteczność wykorzystania metreleptyny w normalizacji zaburzeń biochemicznych organizmu w różnych typach lipodystrofii. Jednocześnie zaobserwowano niewiele działań niepożądanych, co może być szeroko wykorzystane. Dla wielu pacjentów z lipodystrofią stosowanie metreleptyny może trwale zmniejszyć masę ciała, a to prowadzi do długoterminowej poprawy samopoczucia i zdrowia. Ponadto, badania wskazują, że metreleptyna może działać synergistycznie z lekami wykorzystywanymi w otyłości [28]. Możliwe jest zatem wykorzystanie metreleptyny także w innych chorobach czy zaburzeniach.

### Finansowanie

Praca sfinansowana ze środków na naukę w Budżecie Katedry i Zakładu Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej 502-01-33184320.

### Konflikt interesów

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

### Piśmiennictwo

- [1] Rodriguez A.J., Mastronardi C.A., Paz-Filho G.J.: New advances in the treatment of generalized lipodystrophy: Role of metreleptin. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2015; 11: 1391-1400
- [2] Hussain I., Garg A.: Lipodystrophy syndromes. *Dermatol. Clin.*, 2008; 26: 569-578
- [3] Oświęcimska J., Ziora K., Dyduch A.: Lipodystrofia nabyta i wrodzona. *Endokrynol. Otył. Zab. Przem. Mat.*, 2006; 2: 22-29
- [4] Brown R.J., Araujo-Vilar D., Cheung P.T., Dunger D., Garg A., Jack M., Mungai L., Oral E.A., Patni N., Rother K.I. i wsp.: The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: A multi-society practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016; 101: 4500-4511
- [5] Bar Akinci B., Sahinoz M., Oral E.: Lipodystrophy syndromes: Presentation and treatment. W: *Endotext* [Internet], red.: K.R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W.W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, A. Grossman, J.M. Hershman, J. Hofland i wsp., South Dartmouth (MA) 2018
- [6] Gonzaga-Jauregui C., Ge W., Staples J., Van Hout C., Yadav A., Colonie R., Leader J.B., Kirchner H.L., Murray M.F., Reid J.G. i wsp.: Clinical and molecular prevalence of lipodystrophy in an unascertained large clinical care cohort. *Diabetes*, 2020; 69: 249-258
- [7] Araújo-Vilar D., Santini F.: Diagnosis and treatment of lipodystrophy: A step-by-step approach. *J. Endocrinol. Invest.*, 2019; 42: 61-73
- [8] Joy T.R., Hegele R.A.: Prevalence of reproductive abnormalities among women with familial partial lipodystrophy. *Endocr. Pract.*, 2008; 14: 1126-1132
- [9] Vantyghem M.C., Vincent-Desplanques D., Defrance-Faivre F., Capeau J., Fermon C., Valat A.S., Lascols O., Hecart A.C., Pigny P., Delemer B. i wsp.: Fertility and obstetrical complications in women with LMNA-related familial partial lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008; 93: 2223-2229
- [10] Misra A., Garg A.: Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy Case reports and review of the literature. *Medicine*, 2003; 82: 129-146
- [11] Gonzalez-Perez R.R., Lanier V., Newman G.: Leptin's pro-angiogenic signature in breast cancer. *Cancers*, 2013; 5: 1140-1162
- [12] Karbowska J., Kochan Z.: Leptin as a mediator between obesity and cardiac dysfunction. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 267-274
- [13] Cammisotto P., Bendayan M.: A review on gastric leptin: The exocrine secretion of a gastric hormone. *Anat. Cell Biol.*, 2012; 45: 1-16
- [14] Denroche H.C., Huynh F.K., Kieffer T.J.: The role of leptin in glucose homeostasis. *J. Diabetes Investig.*, 2012; 3: 115-129
- [15] Brannian J.D., Hansen K.A.: Leptin and ovarian folliculogenesis: Implications for ovulation induction and ART outcomes. *Semin. Reprod. Med.*, 2002; 20: 103-112
- [16] Ramos C.F., Zamoner A.: Thyroid hormone and leptin in the testis. *Front. Endocrinol.*, 2014; 5: 198

- [17] Drugbank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB09046>
- [18] Musso C., Major M.L., Andres E., Simha V.: Metreleptin treatment in three patients with generalized lipodystrophy. *Clin. Med. Insights Case Reports*, 2017; 9: 123-127
- [19] Vasandani C., Clark G.O., Adams-Huet B., Quittner C., Garg A.: Efficacy and safety of metreleptin therapy in patients with type 1 diabetes: A pilot study. *Diabetes Care*, 2017; 40: 694-697
- [20] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Myalept (metreleptyna) we wskazaniu: lipodystrofia Dunningana w przebiegu lipodystrofii o dziedziczeniu dominującym związanej z mutacją w genie LMNA. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/212/RPT/212\\_OT.4311.38.2018\\_Myalept\\_lipodystrofia.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/212/RPT/212_OT.4311.38.2018_Myalept_lipodystrofia.pdf)
- [21] Rada Przejrzystości działająca przy Prezesie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2019 z dnia 28 stycznia 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Myalept (metreleptyna) we wskazaniu: lipodystrofia Dunningana w przebiegu lipodystrofii o dziedziczeniu dominującym związanej z mutacją w genie LMNA. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/212/SRP/U\\_4\\_34\\_190128\\_stanowisko\\_10\\_Myalept\\_metreleptyna\\_import.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/212/SRP/U_4_34_190128_stanowisko_10_Myalept_metreleptyna_import.pdf)
- [22] Park J.Y., Javor E.D., Cochran E.K., DePaoli A.M., Gorden P.: Long-term efficacy of leptin replacement in patients with Dunningan-type familial partial lipodystrophy. *Metabolism*, 2007; 56: 508-516
- [23] Simha V., Subramanyam L., Szczepaniak L., Quittner C., Adams-Huet B., Snell P., Garg A.: Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunningan variety. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012; 97: 785-792
- [24] Ajluni N., Dar M., Xu J., Neidert A.H., Oral E.A.: Efficacy and safety of metreleptin in patients with partial lipodystrophy: Lessons from an expanded access program. *J. Diabetes Metab.*, 2016; 7: 659
- [25] Vatier C., Fetita S., Boudou P., Tchankou C., Deville L., Riveline J., Young J., Mathivon L., Traver F., Morin D. i wsp.: One-year metreleptin improves insulin secretion in patients with diabetes linked to genetic lipodystrophic syndromes. *Diabetes Obes. Metab.*, 2016; 18: 693-697
- [26] Araujo-Vilar D., Sánchez-Iglesias S., Guillín-Amarelle C., Castro A., Lage M., Pazos M., Rial J.M., Blasco J., Guillén-Navarro E., Domingo-Jiménez R. i wsp.: Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: The long-term Spanish experience. *Endocrine*, 2015; 49: 139-147
- [27] Chan J.L., Lutz K., Cochran E., Huang W., Peters Y., Weyer C., Gorden P.: Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. *J. Endocr. Pract.*, 2011; 17: 922-932
- [28] Ravussin E., Smith S.R., Mitchell J.A., Shringarpure R., Shan K., Maier H., Koda J.E., Weyer C.: Enhanced weight loss with pramlintide/metreleptin: An integrated neurohormonal approach to obesity pharmacotherapy. *Obesity*, 2009; 17: 1736-1743