

SOUBORNÝ REFERÁT

Klinický průběh a léčba lipodystrofických syndromů u dětí

Clinical presentation and management of childhood lipodystrophic syndromes

Jan Lebl¹, Francesco Chiarelli²

¹Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

²Department of Paediatrics, University of Chieti, Chieti, Italy

SOUHRN

Lebl J, Chiarelli F. Klinický průběh a léčba lipodystrofických syndromů u dětí

Lipodystrofické syndromy jsou heterogenní skupinou vzácných onemocnění spojených se ztrátou podkožní tukové tkáně různého rozsahu, která vede k závažným metabolickým komplikacím – hypertriglyceridemii, steatóze jater a zejména inzulinové rezistenci. Tyto komplikace mohou zkracovat život. V důsledku chybění tukové tkáně dochází k deficitu adipokinů, zejména leptinu. V léčbě lipodystrofických syndromů se uplatňuje konvenční složka – standardní léčba metabolických komplikací, ale také nedávno zavedené podávání rekombinantního leptinu (metreleptinu) který kompenzuje leptinový deficit. Jeho podávání významně zlepšuje klinický stav pacientů a jejich metabolické komplikace. Uplatňuje se v léčení jak generalizované, tak i parciální lipodystrofie.

Klíčová slova: lipodystrofie, leptin, metreleptin, inzulinová rezistence, metabolické komplikace, léčba

SUMMARY

Lebl J, Chiarelli F. Clinical presentation and management of childhood lipodystrophic syndromes

Lipodystrophy syndromes represent a heterogeneous group of rare diseases characterized by various degree of adipose tissue loss that results in severe metabolic complications, including hypertriglyceridemia, steatohepatitis and particularly insulin resistance. These complications may increase the mortality rate. Adipokine deficiency, and especially leptin deficiency, is due to fat tissue loss. Therapy for lipodystrophy primarily consists of a conventional approach that involves standard treatments of metabolic abnormalities. Recently, recombinant leptin (metreleptin) administration has been introduced to compensate for leptin deficiency. This therapy markedly improves the overall patients' status and metabolic complications and was approved for the treatment of both generalized and partial lipodystrophy.

Key words: lipodystrophy, leptin, metreleptin, insulin resistance, metabolic complications, therapy

Korespondenční adresa:

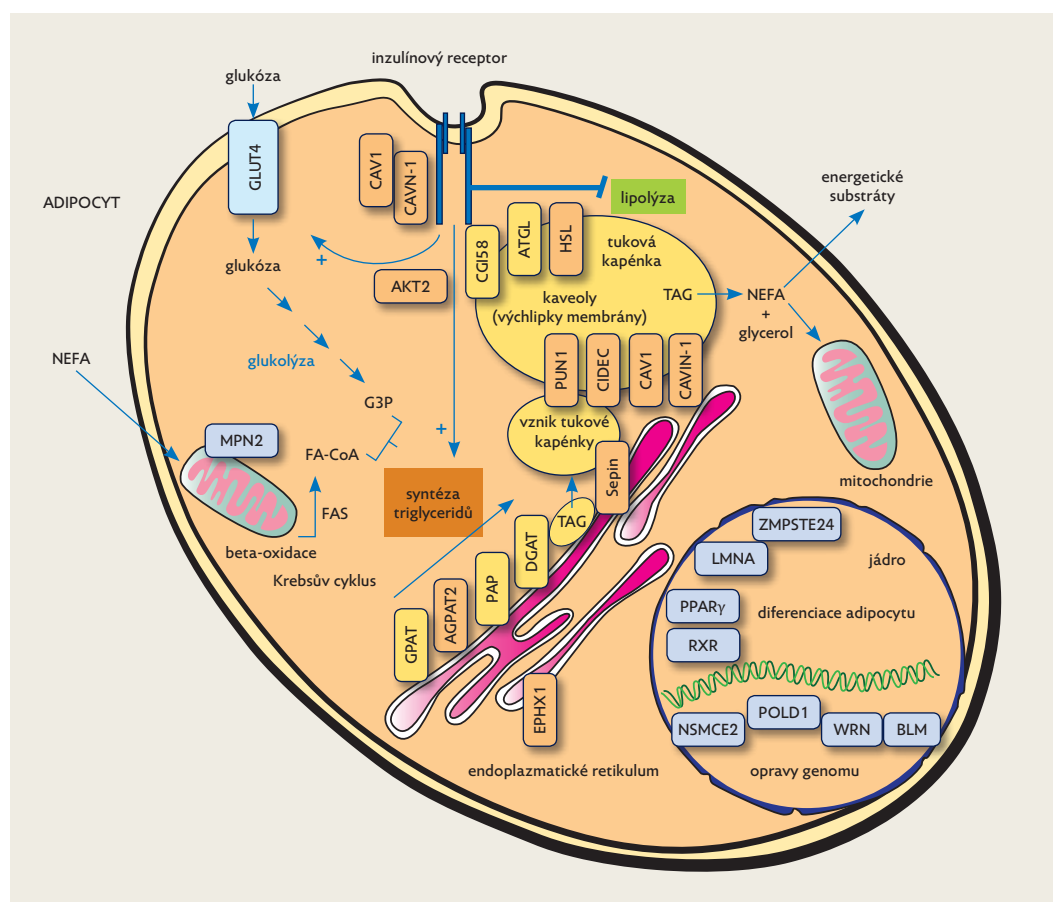
prof. MUDr. Jan Lebl, CSc., FCMA
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha
jan.lebl@lfmotol.cuni.cz

V letošním roce uplynulo 30 let od objevu leptinu, prvního známého z adipokinů. Tento objev byl klíčový pro objasnění signalizace mezi tukovou tkání, hypotalamickými centry regulace jídelního chování a efektorovými orexigenními a anorexigenními dráhami, které pomáhají regulovat energetickou rovnováhu organismu.⁽¹⁾

Mezi patologické stavy spojené s narušením leptinové signalizace patří také **lipodystrofické syndromy**.

Lipodystrofické syndromy jsou skupinou vrozených a získaných onemocnění, při kterých dochází k úplné nebo částečné ztrátě podkožního tuku.⁽²⁾ Chybění podkožní tukové tkáně snižuje celkovou kapacitu na skladování energie a vede k ektopickému ukládání tuku ve svalích a játrech.

Lipodystrofie jsou vzácná onemocnění s odhadovanou incidencí 1–5 případů na milion obyvatel.⁽³⁾ Podobně jako další vzácná onemocnění, se kterými je v klinické praxi málo



Obr. 1: **Struktura a funkce adipocyty, celulórní lokalizace jeho hlavních regulačních prvků.** Posláním adipocyty není pouhé pasivní skladování energie. Je metabolicky velmi aktivní buňkou, která zajišťuje syntézu triglyceridů z té části glukózy, která je v dané chvíli pro organismus nadbytečná. Současně je připraven metabolicky zpracovávat triglyceridy v případě nároků organismu na využití skladované energie. V adipocyty se exprimuje řada genů nezbytných pro jeho strukturu a funkci. U vrozených forem lipodystrofických syndromů tato regulace selhává (srov. tab. 1). Upraveno podle⁽⁹⁾

zkušeností, jsou často pozdě nebo nesprávně diagnostikovaná.

Lipodystrofické syndromy vedou k rozvoji těžké formy metabolického syndromu v důsledku abnormálního ukládání tuku, který nemůže být skladován obvyklým způsobem – v podkožní tukové tkáni.⁽⁴⁾ Chybění tukové tkáně vyvolá také úplný nebo částečný deficit adipokinů – hormonů produkovaných tukovou tkání. Z nich nejvýznamnější je deficit leptinu,^(5,6) který narušuje přirozené vnímání hladu a sytosti a může vyvolat hyperfagii.⁽⁷⁾ Nadbytečná energie se následně skladuje v podobě tuku v játrech a svazech, což vyvolává inzulinovou rezistenci, hypertriglyceridemii a jaterní steatózu. Rozvíjejí se další komplikace a komorbidity – diabetes mellitus, acanthosis nigricans, hypertenze a syndrom polycystických ovarií.⁽⁷⁾ Lipodystrofické syndromy nepříznivě ovlivňují kvalitu života a psychologickou rovnováhu.⁽⁸⁾ Jde o závažná onemocnění s mnoha nepříznivými důsledky a rizikem předčasného úmrtí.

KLASIFIKACE LIPODYSTROFICKÝCH SYNDROMŮ

Podle rozsahu a distribuce ztráty tuku lze lipodystrofické syndromy rozdělit na generalizované, parciální a lokalizované formy.⁽²⁾ Podle etiologie jsou vrozené – geneticky podmíněné, nebo získané – způsobené autoimunitním procesem (tab. 1).

Obr. 1 znázorňuje adipocyt s metabolickými cestami a s lokalizací efektorové funkce kauzálních genů, jejichž patologní varianty vyvolávají geneticky podmíněné lipodystrofie.

Nejzávažnější formou onemocnění je **generalizovaná lipodystrofie**. Jedná se komplexní, etiopatogeneticky i klinicky heterogenní poruchu, charakterizovanou chyběním veškeré podkožní tukové tkáně (obr. 2). To vede k deficitu leptinu a závažným průvodním metabolickým komplikacím – zejména inzulinové rezistenci, diabetu a hypertriglyceridemii, a ektopickému ukládání tuku v játrech, svazech a dalších tkáních a orgánech.^(10–14)

U pacientů s **parciální lipodystrofií** je ztráta podkožní tukové tkáně regionální, jen v určitých oblastech těla. Také parciální lipodystrofie jsou etiopatogeneticky a klinicky heterogenní. Jejich symptomatologii a klinický průběh znázorňuje obr. 3.

Metabolické komplikace ohrožují všechny pacienty s lipodystrofií. Nejvíce jsou ohroženi jedinci s generalizovanou lipodystrofií (obr. 4).

KONVENČNÍ LÉČBA LIPODYSTROFICKÝCH SYNDROMŮ

Kauzální léčbu lipodystrofií bohužel zatím nemáme k dispozici. Současné postupy jsou zaměřeny na zmírnění

Tab. 1: Etiopatogenetická klasifikace a klinické projevy lipodystrofických syndromů, upraveno podle⁽¹⁰⁾

Lipodystrofické syndromy	Vrozené (monogenně podmíněné)	Získané (autoimunitní)
	Generalizované	
	Vrozená generalizovaná lipodystrofie (CGL) Kauzální geny <i>AGPAT2</i> , <i>BSCL2</i> , <i>CAV1</i> , <i>CAVIN1</i> (typy 1–4, všechny autozomálně recesivní)	Získaná generalizovaná lipodystrofie (AGL) – Lawrencův typ
Ztráta tukové tkáně	Zpravidla nápadná při narození nebo v časném dětství	V dětství nebo v adolescenci – rozvíjí se během týdnů až roků
Metabolické důsledky	Závažné, obvykle již v dětství	
	Parciální	
	Familiární parciální lipodystrofie (FPL) Kauzální geny <i>LMNA</i> , <i>PPARG</i> , <i>PLIN</i> , <i>CIDEA</i> , <i>AKT2</i> (dědičnost autozomálně dominantní nebo recesivní)	Získaná parciální lipodystrofie (APL) – Barraquerův–Simonsův typ
Ztráta tukové tkáně	Kolem puberty Různý vzorec ztráty tukové tkáně – většinou na dolní polovině těla	V dětství nebo v adolescenci – během týdnů až roků Většinou na horní polovině těla
Metabolické důsledky	V dospělosti, různě závažné	Různě závažné

metabolických komplikací a komorbidit. Novou možností je v některých případech podávání rekombinantního leptinu.

Úprava životního stylu je prvním krokem léčby. Doporučuje se vyvážená strava s obsahem 50–60 % sacharidů, 20–30 % tuků a 20 % bílkovin. U pacientů s hypertriglyceridemií a hyperglykemií snižujeme obsah tuků ve stravě.⁽¹⁵⁾ Vhodný je zvýšený obsah vlákniny a potraviny bohaté na omega-3 mastné kyseliny.⁽¹³⁾ Problémem ale bývá dodržování dietních doporučení – deficit leptinu vyvolává pocit hladu a snižuje šanci na vědomou kontrolu příjmu potravy, zejména v dětství a v adolescenci. Přejídání zhoršuje metabolický stav.⁽⁹⁾ Zvýšení fyzické aktivity je vždy přínosné.⁽¹⁶⁾



Obr. 2: 15letý chlapec s generalizovanou lipodystrofií. Z archivu dr. Jamaly Mamam-madovy, Baku, Ázerbájdžán

Základem léčby dyslipidemie je úprava životního stylu. Pokud nestačuje, je vhodné pokusit se o kontrolu dyslipidemie podle aktuálních doporučení, včetně podávání statinů a fibrátů.⁽¹⁷⁾ Pro léčbu metabolického onemocnění jater se doporučuje také metformin a thiazolidindiony (TZD), které zlepšují průběh jaterní steatózy a funkci jater.^(18,19)

Pro dostatečnou **kontrolu diabetu** vzhledem k inzulinové rezistenci často nestačí samotný inzulin.⁽²⁰⁾ Navíc podkožně podávané léky mají vzhledem k chybění podkožní tukové tkáně odlišnou farmakokinetiku a farmakodynamiku. Vedle metforminu se v poslední době doporučují také inkretinové modulátory – agonisté glukagon-like peptidu 1 (GLP-1) nebo inhibitory dipeptidyl peptidázy-4 (DPP-4), protože blokují sekreci glukagonu. Inhibitory natrium-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2) a inhibitory alfa-glukozidázy snižují glykémii nezávisle na inzulinu a mohou u pacientů s lipodystrofií přispět ke kontrole glykemie.⁽²¹⁾ Prospěšný může být nefroprotektivní efekt inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) jako prevence či léčba proteinurie.⁽²²⁾

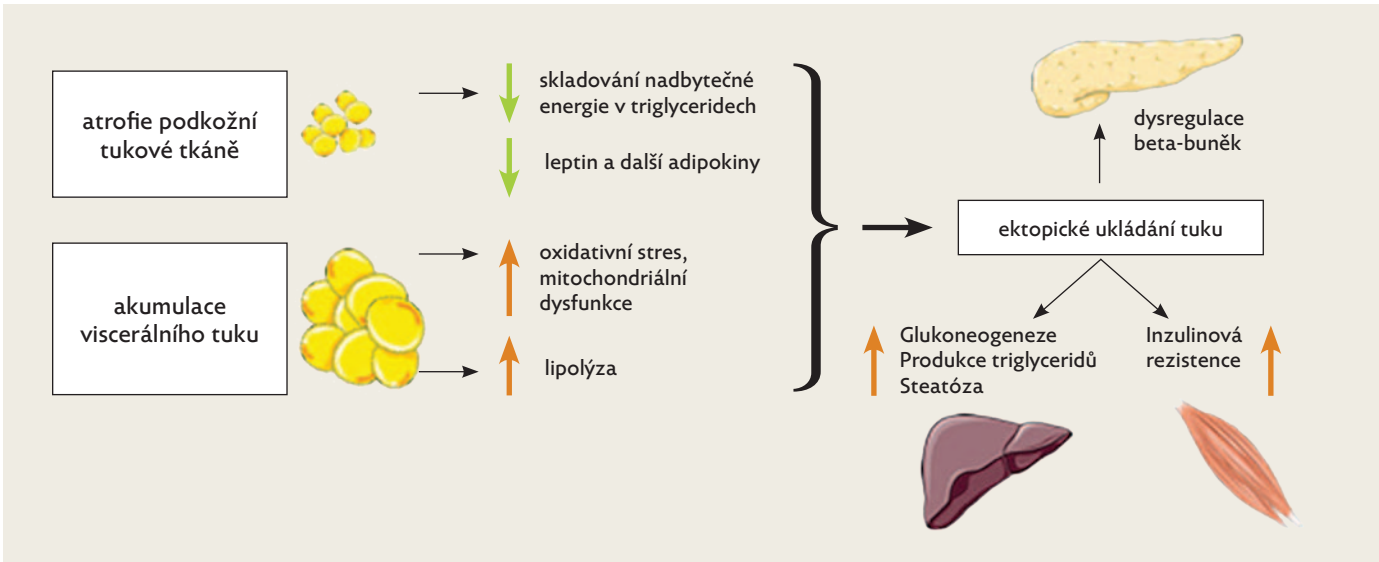
Nepříznivé **kosmetické důsledky lipodystrofie** zahrnují jak chybění, tak ektopická depozita tukové tkáně. Mohou výrazně snižovat kvalitu života a vyvolávat anxieta a deprese. Z hlediska kosmetické chirurgie lze uvažovat o liposukci či excizi tukové tkáně, případně o autotransplantaci do oblastí lipodystrofií či o implantaci podkožních výplní a rekonstrukci obličeje.^(23–25) Novou možností je lokální aplikace deoxycholové kyseliny.⁽²⁶⁾

LÉČBA REKOMBINANTNÍM LEPTINEM

Dlouhodobá prognóza lipodystrofických syndromů byla vzhledem k omezenému efektu konvenční terapie nepříznivá. V nedávné době byla objasněna role deficitu leptinu v patofyziologii některých klinických projevů těchto stavů a tyto nové poznatky vytvořily základ pro léčebné využití rekombinantního leptinu.⁽²⁷⁾

Typ lipodystrofie	Familiární parciální (FPLD)	Získaná parciální (APLD)
Distribuce tukové tkáně	 ○ Ztráta tukové tkáně ● Ztráta tukové tkáně častá ■ Ztráta tukové tkáně možná ● Tuková tkáň zachována	 ○ Ztráta tukové tkáně ● Ztráta tukové tkáně častá ■ Ztráta tukové tkáně možná ● Tuková tkáň zachována
Věk při nástupu příznaků	Kolem puberty	Dětství, adolescence nebo mladá dospělost
Muži : ženy	1 : 4–5	1 : 4
Klinické projevy	Regionální ztráta tukové tkáně. Často akumulace tuku v jiných oblastech těla, může připomínat obezitu nebo Cushingův syndrom. Bývá hyperfagie a různý stupeň metabolických komplikací.	Postupná ztráta tukové tkáně v kraniokaudálním směru. Akumulace tuku na hýždích, bocích, nohách. Metabolické komplikace méně obvyklé, různé závažnosti

Obr. 3: Klinické formy a symptomatologie parciální lipodystrofie. S využitím podkladů^(12,13)



Obr. 4: Metabolické důsledky ztráty podkožního tuku u lipodystrofických syndromů, upraveno podle⁽⁹⁾

Deficit leptinu koreluje s obsahem tukové tkáně a je potenciální příčinou metabolických abnormit při lipodystrofii.⁽²⁸⁾ Leptin působí nejen na receptory v hypotalamu, ale také na kosterní sval, játra, ostrůvky pankreatu a na tukovou tkáň.^(29,30) Uspodňuje zpracování glukózy a podporuje oxidaci mastných kyselin v kosterním svalu i v játrech. V játrech také omezuje glukoneogenezi a stimuluje lipolýzu.^(31–33) Hladiny leptinu jsou u generalizované lipodystrofie velmi nízké. Při parciální lipodystrofii se liší podle celkového obsahu tukové tkáně.^(34,35) Účinek rekombinantního leptinu na zlepšení metabolických parametrů byl zkoumán nejdříve u myši a následně potvrzen u pacientů s lipodystrofií.^(36–39) U člověka byl prokázán příznivý vliv leptinu na snížení inzulinové rezistence, pokles HbA1c i hladiny triglyceridů, na zmenšení objemu jater i pokles hladin jaterních enzymů. Snížil se denní příjem kalorií.

Metreleptin je analog lidského leptinu. Jeho molekula má 147 aminokyselin a vyrábí se rekombinantní DNA technologií. Od přirozeného lidského leptinu se liší přídatnou methioninovou skupinou na amino-terminálu. Má molekulovou hmotnost přibližně 16 kDa a po s.c. podání poločas účinku přibližně 4 hodiny.⁽⁴⁰⁾ Evropská léková agentura (EMA) schválila indikaci podávání metreleptinu u všech pacientů s generalizovanou lipodystrofií starších než 2 roky. Schváleno je také použití u pacientů s parciální lipodystrofií starších než 12 let, u kterých konvenční léčba nevedla k dosažení adekvátní metabolické kontroly.^(9,41) Metreleptin se vyrábí pod komerčním názvem Myalepta®. Jeho injekce se podávají podkožně zpravidla jednou denně. U některých pacientů se vzhledem k poločasů přibližně 4 hodiny osvědčilo rozdělit celkovou denní dávku na dvě části, které se aplikují v odstupech 12 hodin.

ZÁVĚR

Lipodystrofické syndromy jsou provázeny metabolickými komplikacemi, které mohou být závažné. Konvenční léčba často nevede k jejich dostatečné kontrole. Podávání rekombinantního leptinového analoga metreleptinu bylo schváleno

Evropskou lékovou agenturou jako účinná substituční léčba deficitu leptinu při generalizované lipodystrofii a u některých pacientů s parciální lipodystrofií. Při jeho podávání je nezbytné dále respektovat dietní opatření, zachovat zvýšenou fyzickou aktivitu a pokračovat v podávání konvenční terapie. |

LITERATURA

1. Lebl J, Dušátková P, Křenek Malíková J. Třicet let od objevu leptinu: posílček tukové tkáně, regulátor jídelního chování a unikátní lék. *Ces-Slov Pediat* 2024; 79: 161–166.
2. Huang-Doran I, Sleight A, Rochford JJ, et al. Lipodystrophy: metabolic insights from a rare disorder. *J Endocrinol* 2010; 207: 245–55.
3. Chiquette E, Oral EA, Garg A, et al. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 2017; 10: 375–83.
4. Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest* 2019; 42: 61–7.
5. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002; 346: 570–8.
6. Mainieri F, Tagi VM, Chiarelli F. Treatment options for lipodystrophy in children. *Front Endocrinol* 2022; 13: 879979.
7. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004; 350: 1220–34.
8. Brown RJ, Araújo-Vilar D, Cheung PT, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4500–11.
9. Zammouri J, Vatić C, Capel E, et al. Molecular and cellular bases of lipodystrophy syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 12: 803189.
10. Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, Brown RJ. Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1802–10.
11. Garg A. Clinical review. Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3313–25.
12. Oral EA. Lipoatrophic diabetes and other related syndromes. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 61–77.
13. Handelsman Y, Oral EA, Bloomgarden ZT, et al. The clinical approach to the detection of lipodystrophy - an AACE consensus statement. *Endocr Pract* 2013; 19: 107–16.
14. Moon HS, Dalamaga M, Kim SY, et al. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. *Endocr Rev* 2013; 34: 377–412.
15. Papendieck L, Araújo MB. Clinical outcome in a series of pediatric patients With congenital generalized lipodystrophies treated with dietary therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 31: 77–83.
16. Foss-Freitas MC, Akinci B, Luo Y, et al. Diagnostic strategies and clinical management of lipodystrophy. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2020; 15: 95–114.
17. Manhiot C, Larsson P, Gurofsky RC, et al. Spectrum and management of hypertriglyceridemia among children in clinical practice. *Pediatrics* 2009; 123: 458–65.
18. Polyzos SA, Perakakis N, Mantzoros CS. Fatty liver in lipodystrophy: A review with a focus on therapeutic perspectives of adiponectin and/or leptin replacement. *Metab Clin Exp* 2019; 96: 66–82.
19. Ahmad Z, Subramanyam L, Szczepaniak L, et al. cholic acid for hepatic steatosis in patients with lipodystrophy: A randomized, controlled trial. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 771–8.
20. Cochran E, Musso C, Gorden P. The use of U-500 in patients with extreme insulin resistance. *Diabetes Care* 2005; 28: 1240–4.
21. Kawana Y, Imai J, Sawada S, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor improves complications of lipodystrophy: A case report. *Ann Intern Med* 2017; 166: 450–51.
22. Meehan CA, Cochran E, Kassai A, et al. Metreleptin for injection to treat the complications of leptin deficiency in patients with congenital or acquired generalized lipodystrophy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9: 59–68.
23. Özen S, Akinci B, Oral EA. Current diagnosis, treatment and clinical challenges in the management of lipodystrophy syndromes in children and young people. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020; 12: 17–28.
24. Bellini E, Grieco MP, Raposio E. A Journey through liposuction and liposculpture: Review. *Ann Med Surg* 2017; 24: 53–60.
25. Akinci B, Sahinoz M, Oral E. Lipodystrophy syndromes: Presentation and treatment. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, eds. South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc. 2000.
26. Dayan SH, Humphrey S, Jones DH, et al. Overview of ATX-101.(deoxycholic acid injection): A nonsurgical approach for reduction of submental fat. *Dermatol Surg* 2016; 42 (Suppl 1): S263–70.
27. Tanaka T, Kusakabe T, Ebihara K, et al. Practice guideline for lipodystrophy syndromes— clinically important diseases of the Japan Endocrine Society (JES) *Endocr J* 2021; 68: 1027–42.
28. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292–5.
29. Blüher S, Mantzoros CS. Leptin in humans: Lessons from translational research. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 991S–997S.
30. Muoio DM, Dohm GL. Peripheral metabolic actions of leptin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 653–66.
31. Quay E, Chacko S, Startzell M, Brown RJ. Leptin decreases gluconeogenesis and gluconeogenic substrate availability in patients with lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2024; 109: e209–14.
32. Triantafyllou GA, Paschou SA, Mantzoros CS. Leptin and hormones: Energy homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016; 45: 633–45.
33. Meek TH, Morton GJ. The role of leptin in diabetes: Metabolic effects. *Diabetologia* 2016; 59: 928–32.
34. Akinci B, Onay H, Demir T, et al. Natural history of congenital generalized lipodystrophy: A nationwide study from Turkey. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2759–67.
35. Gupta N, Asi N, Farah W, et al. Clinical features and management of non-HIV-related lipodystrophy in children: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 363–74.
36. Savage DB. Mouse models of inherited lipodystrophy. *Dis Model Mech* 2006; 2: 554–62.
37. Moitra J, Mason MM, Olive M, et al. Life without white fat: A transgenic mouse. *Genes Dev* 1998; 12: 3168–81.
38. Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D, et al. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. *J Clin Invest* 2000; 105: 271–8.
39. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, et al. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999; 401(6748): 73–6.
40. Tchang BG, Shukla AP, Aronne LJ. Metreleptin and generalized lipodystrophy and evolving therapeutic perspectives. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15: 1061–75.
41. Myalepta: Summaries of Product Characteristics (SPC) 2020.