

Niedobór Leptyny

ebook.ecog-obesity.eu/pl/niedobor-leptyny



Beatrice Dubern

Dr Beatrice Dubern, adiunkt na Oddziale Żywienia Dzieci i Gastroenterologii;
Szpital w Trousseau, Paryż, Francja

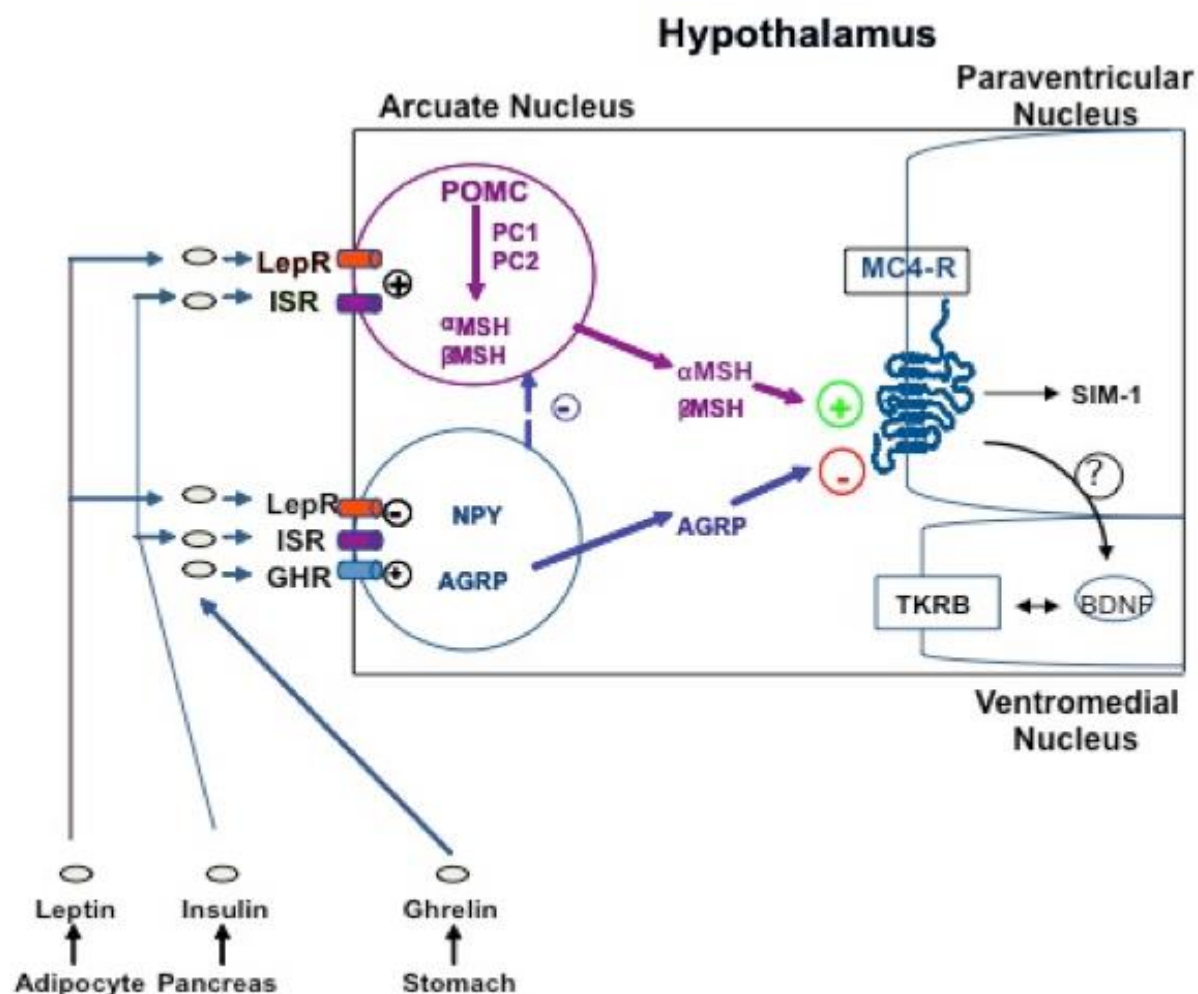
Redakcja i tłumaczenie polskiego wydania:

Aleksandra Kędzior, Ewa Gramatyka-Drażek, prof. Artur Mazur

Szczególne podziękowania za pomoc w tłumaczeniu dla grupy studentów Wydziału Lekarskiego
Uniwersytetu Rzeszowskiego: Daniel Sokół, Magdalena Rajchel, Aleksandra Jeziorkowska, Julia Zarańska,
Adriana Liszka, Anna Janicka, Patrycja Karnas i inni.

Wprowadzenie

Szlak leptyna/melanokortyna odgrywa kluczową rolę w podwzgórzowej kontroli przyjmowania pokarmu. Jest aktywowany po ogólnoustrojowym uwolnieniu adypokiny leptyny (LEP) i jej dalszej interakcji z receptorem leptyny (LEPR), zlokalizowanym na powierzchni neuronów łukowatych jąder podwzgórza. (rysunek 1). Dalsze sygnały, które regulują homeostazę sytości i energii są wywoływane przez proopiomelanokortynę (POMC), transkrybowaną pod wpływem kokainy i amfetaminy(CART) i układ melanokortyny. Podczas gdy neurony POMC/CART syntezują peptyd hamujący łaknienie, hormon stymulujący α -melanocyty (α -MSH), osobna grupa neuronów stymulujący apetyt, neuropeptyd Y (NPY) i białko agouti (AGRP), które działa jako silny inhibitor receptorów melanokortyny 3 (MC3R) i melanokortyny 4 (MC4R). Mutacje w genach ludzkich, kodujących białka biorące udział w tym szlaku, prowadzą do poważnej, wczesnie zaczynającej się otyłości (tabela 1) z szybkim i dramatycznym wzrostem masy ciała tuż po urodzeniu. Szczególnie mutacje w genie LEP SA odpowiedzialne są za wrodzony niedobór leptyny z poważną otyłością i związanymi z tym zaburzeniami hormonalnymi.



Rysunek1: Szlakleptyny/melanokortyny

Populacje neuronalne propagują sygnalizację różnymi molekułami (leptyna, insulina, grelina) aby kontrolować przyjmowanie pokarmu i sytość. Neurony POMC w jądrach łukowatych są aktywowane przez leptynę i insulinę i produkują hormon stymulujący α -melanocyty (α -MSH), które następnie aktywują receptory MC4R w jądrze przykomorowym, powodując wyzwalenie sygnału sytości. Dalsza rola SIM1, BDNF i TRKB jest obecnie badana. Osobna grupa neuronów wyrażająca NPY i AGRP produkuje cząstki, które działają jako silny inhibitor sygnału MC4R. Kilka mutacji tych genów zaangażowanych w szlak leptyny/ melanokortyny jest odpowiedzialnych za otyłość o wczesnym początku. POMC-propiomelanocortyna, LepR- receptor leptyny, ISR- receptor insuliny, GHR- receptor greliny, NPY-neuropeptyd Y, AGRP- białko agouti, SIM1- gen SIM1, BDNF -neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego, TRKB- receptor kinazy tyrozynowej, PC1-prokonwertaza 1 i 2.

Fenotyp

Rola leptyny została odkryta po raz pierwszy w badaniach na modelach mysich z otyłością ciężkiego stopnia ob/ob., które posiadały mutację w genie LEP, skutkującą całkowitym brakiem krążącej leptyny (2). Od 1997 roku zidentyfikowano mniej niż 20 osób noszących mutację genu LEP, podobną do mutacji u ww. myszy ob/ob. Po pierwsze, doniesiono o dwóch poważnie otyłych kuzynach z bardzo blisko spokrewnionych rodzin pochodzenia pakistańskiego z niewykrywalnym w surowicy poziomem leptyny (<1ng/ml). Byli nosicielami homozygotycznej mutacji zmiany ramki w genie LPE (Δ 133G), co poskutkowało skróceniem i brakiem wydzielania białka (3). Od tego czasu zidentyfikowano sześć innych osób, z 4 innych niezależnych rodzin jako homozygotyczne pod względem tej samej mutacji (4,5). W dodatku opisana została duża turecka rodzina (5 osób) nosząca mutację nonsensowną (C105T) i otyły pacjent z Egiptu z substytucją (6-8). Ponadto niedawno opisano 14-letnie dziecko z Australii posiadające nową homozygotyczną mutację w genie LEP (L72S), także skutkującą niewykrywalnym w surowicy poziomem leptyny (9). Niemal wszyscy pacjenci charakteryzują się bardzo ciężką, wczesnie ujawniającą się otyłością, z dużą żarłocznością i nieprawidłowościami hormonalnymi tj. hipogonadyzm hipogonadotropowy. Istotnie, pacjenci z niedoborem LEP gwałtownie rozwijają swoją otyłość w pierwszych miesiącach życia (masa >30kgs przed 4 rokiem życia). Ich BMI jest wyższe niż 40 kg/m², ze zwiększoną masą tłuszczu, powyżej 50% tkanki tłuszczowej, z względnie normalnym wydatkiem energii podczas spoczynku. Zachowania związane z jedzeniem są charakteryzowane jako żarłoczność, z wyjątkiem rzadkich przypadków, jak u opisanej niedawno dziewczynki z Australii z mniej poważną otyłością (BMI 31,5 kg/m², z-score BMI 2,46 SD), niezwykle niskim zużyciem energii, mimo spożycia zwiększonej ilości kalorii wraz z posiłkiem testowym (9). Pomimo tego specyficznego przypadku ciężka, otyłość o wczesnym początku z dużą żarłocznością jest uznana jako główny objaw kliniczny niedoboru LEP i uzasadnia pomiar krążącej leptyny (4,10). Nieprawidłowości hormonalne takie jak hipogonadyzm hipogonadotropowy występują u wszystkich pacjentów. Mutacja LEP u dorosłych nosicieli spowodowała brak rozwoju pokwitania (8). W odróżnieniu od myszy ob/ob, które są mają wyraźną hiperkortyzolemię, osoby z niedoborem LEP wykazują normalny poziom kortyzolu w osoczu. Wysoki wskaźnik infekcji związany jest także z niedoborem limfocytów T, co wskazuje na implikację leptyny i układu odpornościowego. Jeśli chodzi o objawy metaboliczne hiperinsulinemii, są one prezentowane tak samo u osób jak i u myszy ob/ob. Ozata i inni zgłaszali nieprawidłowości funkcjonowania współczulnego układu nerwowego u osób z niedoborem LEP spójne z wadami włókien sympatycznych odprowadzających z płatu odpowiedzialnego za termogenezę.

Leczenie

Niedobór LEP jest nietypową odmianą skrajnej otyłości, gdzie mamy dostępne opcje terapeutyczne. W istotcie, dorośli i dzieci czerpią na co dzień korzyści z podskórnego wstrzyknięcia leptyny, w rezultacie dochodzi do utraty masy, głównie masy tłuszczowej, z dużym efektem w redukcji ilości przyjmowanego pokarmu i w innych dysfunkcjach, włączając opisywaną wcześniej odporność. Po leczeniu leptyną, szczegółowa mikroanaliza zachowań żywieniowych u 3 dorosłych z niedoborem LEP, wykazała zmniejszone spożycie pokarmu i skrócenie czasu spożywania we wszystkich trzech przypadkach. To badanie potwierdza wpływ leptyny na motywację do jedzenia przed każdym posiłkiem. Leczenie leptyną zdołało wywołać cechy dojrzewania u dorosłych osobników, ilustruje to efekt leczenia 27-letniego pacjenta z hipogonadyzmem. W przypadku dwóch kobiet między 35 a 40 rokiem życia leczenie leptyną doprowadziło do regularnych menstruacji i szczytów hormonalnych progesteronu powodując wzorzec owulacji. Chociaż niedobór kortyzolu nie był początkowo wykryty u pacjentów z niedoborem LEP, ośmiomiesięczne leczenie zmieniło pulsacje kortyzolu, z większym jego poziomem rano. Leptyna mogła mieć wcześniej nieoczekiwany wpływ na funkcje ludzkiego układu podwzgórze- przysadka-nadnercze. W końcu, u osób z niedoborem leptyny, parametry metaboliczne poprawiły, co skutkowało utratą masy.

Wnioski

Diagnoza niedoboru LEP musi być wzięta pod uwagę, w przypadku skrajnej otyłości o wczesnym początku związanej z nieprawidłowościami hormonalnymi (hipogonadyzm hipogonadotropowy) zbliżonej do tej prezentowanej na mysich modelach. Niewykrywalny poziom krążącej leptyny (<1ng/ml) i identyfikacja mutacji genu LEP przez bezpośrednie sekwencjonowanie, potwierdzające diagnozę pozwala na odpowiednie leczenie. Istotnie, niedobór LEP jest skrajną odmianą otyłości, w której leczenie jest dostępne.

Bibliografia

1. Harrold, G. Williams. Melanocortin-4 receptors, beta-MSH and leptin: key elements in the satiety pathway. *Peptides* 2006; 27:365-71.
2. Zhang, R. Proenca, M. Maffei, M. Barone, L. Leopold, J.M. Friedman. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-32.
3. T. Montague, I.S. Farooqi, J.P. Whitehead, M.A. Soos, H. Rau, N.J. Wareham, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387:903-8.
4. S. Farooqi, G. Matarese, G.M. Lord, J.M. Keogh, E. Lawrence, C. Agwu, et al. 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.
5. T. Gibson, I.S. Farooqi, M. Moreau, A.M. DePaoli, E. Lawrence, S. O'Rahilly, et al. Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the Delta133G mutation: report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2004; 89:4821-6.
6. Strobel, T. Issad, L. Camoin, M. Ozata, A.D. Strosberg. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity, *Nat. Genet* 1998; 18:213-5.
7. J. Paz-Filho, T. Babikian, R. Asarnow, T. Delibasi, K. Esposito, H.K. Erol, et al. Leptin replacement improves cognitive development. *PLoS One* 2008; 8: e3098.
8. Ozata, I.C. Ozdemir, J. Licinio. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1999; 84:3686-95.
9. Mazen, M. El-Gammal, M. Abdel-Hamid, K. Amr. A novel homozygous missense mutation of the leptin gene (N103K) in an obese Egyptian patient. *Mol. Genet. Metab* 2009; 97:305-8.
10. Licinio, S. Caglayan, M. Ozata, B.O. Yildiz, P.B. de Miranda, F. O'Kirwan, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 2004; 101:4531-6.
11. S. Farooqi, S. O'Rahilly. Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med* 2005; 56:443-58.
12. S. Farooqi, S. O'Rahilly. Genetic factors in human obesity. *Obes. Rev.* 2007; 8:37-40.

A. Williamson, T.M. Stewart. Behavior and lifestyle: approaches to treatment of obesity. J. La. State. Med. Soc2005;157: S50-55



~ O Autorze ~

Beatrice Dubern



Dr Beatrice Dubern jest adiunktem na oddziale żywienia pediatrycznego i gastroenterologii w szpitalu Trousseau w Paryżu we Francji. W pracy opiekuje się ona dziećmi we wczesnym stadium otyłości lub otyłości syndromiczną i innymi patologiami żywieniowymi.

Głównym tematem jej prac badawczych jest identyfikacja genów związanych z otyłością dziecięcą oraz określenie roli genów szlaku leptyny / melanokortyn. Pracowała z dr. Christianem Vaisse w San Francisco badając geny MC4R i LEPR, a obecnie jest częścią zespołu profesora K. Clemenat w kardiometabolicznym instytucie ICAN w Paryżu.

~ Jak korzystać z tego artykułu ~

Możesz **używać, udostępniać i kopiować te treści**, cytując ten artykuł w następujący sposób:

B. Dubern. Niedobór Leptyny. The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity. Źródło: ebook.ecog-obesity.eu

Upewnij się również, że podczas korzystania z tej treści masz **odpowiedni kredyt**. Odwiedź visit ebook.ecog-obesity.eu/terms-use/summary/, aby uzyskać więcej informacji.

~ Słowo końcowe ~

Dziękuję Ci za przeczytanie tego artykułu.

Jeśli uważasz, że ten artykuł jest wartościowy, udostępnij go komuś, kto może być nim zainteresowany.

Odwiedź także ebook.ecog-obesity.eu, aby przeczytać i pobrać więcej informacji związanych z otyłością dziecięcą.