



# Otyłość podwzgórzowa

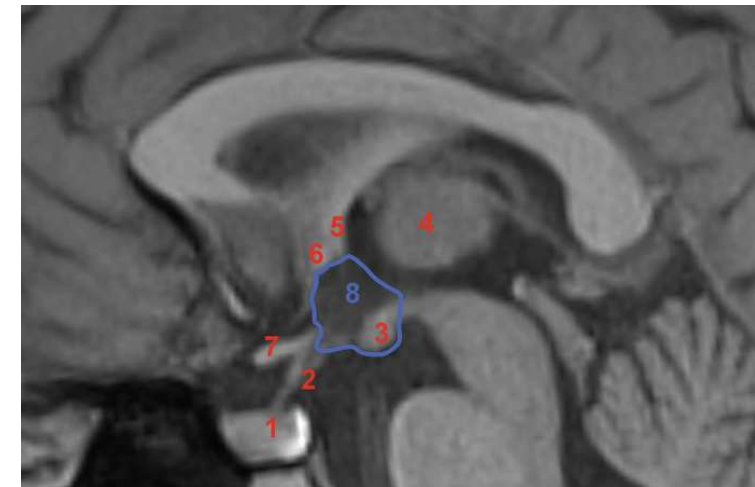
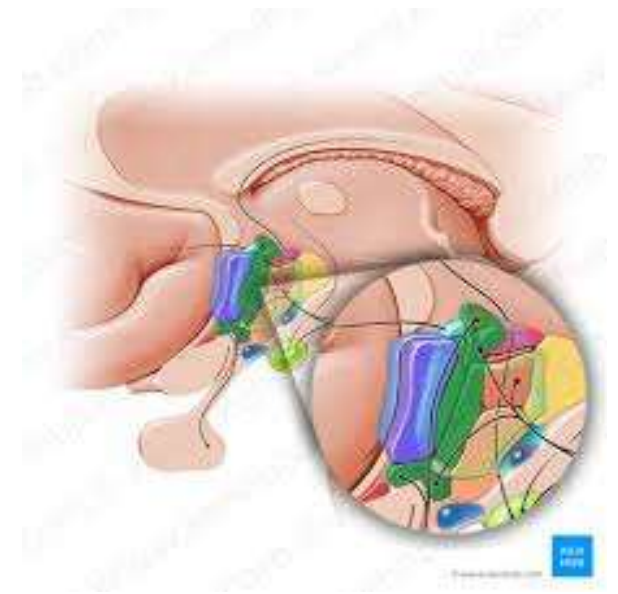
Dr n. med. Elżbieta Moszczyńska

Klinika Endokrynologii i Diabetologii IP-CZD  
02.02.2024



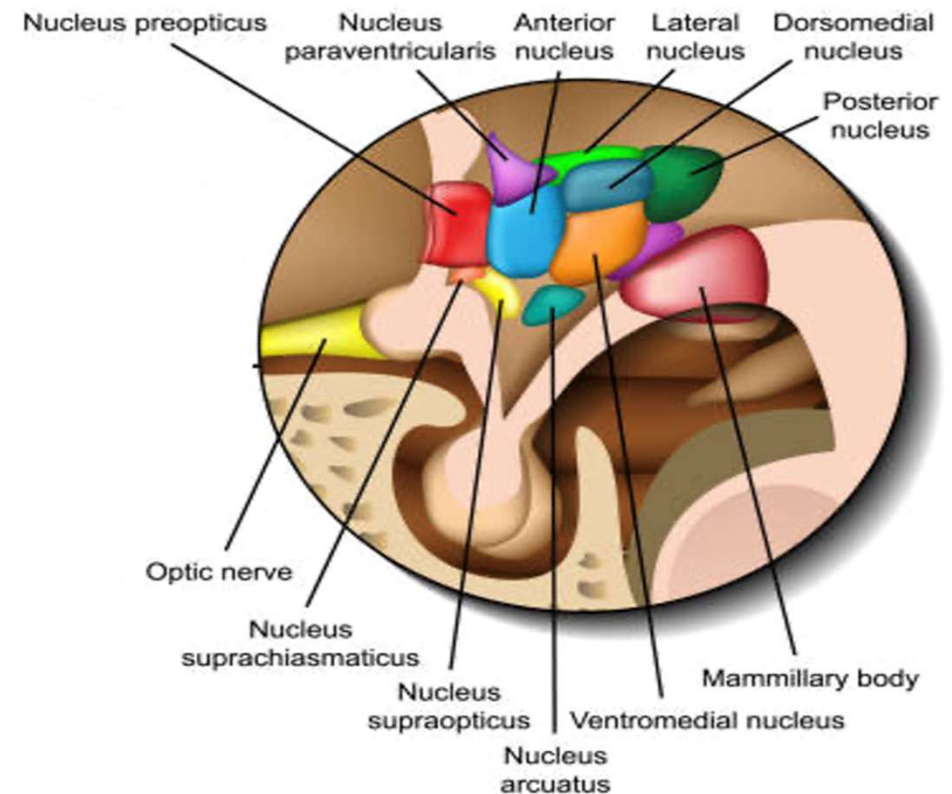
# Podwzgórze

- narząd o obj. 0,7 cm<sup>3</sup>
- położony między **skrzyżowaniem nn. wzrokowych** z przodu, a **ciałami suteczkowymi** z tyłu oraz między **wzgórzem** od strony grzbietowej, a **przysadką** położoną brzusznie
- produkuje neuropeptydy i neuroprzekazniki
- odpowiada za czynność hormonalną oraz regulację: głodu, pragnienia, metabolizmu, rytmów dobowych, snu, temperatury ciała, czynności układu autonomicznego, zachowania



# Jądra podwzgórza

- w części przedniej: j. nadwzrokowe, przykomorowe, nadskrzyżowaniowe
- w części środkowej: j. brzuszno-przyśrodkowe, grzbietowo-przyśrodkowe, guzowo-suteczkowe, łukowate
- w części bocznej: boczne
- w części tylnej: j. suteczkowo-przyśrodkowe i boczne, przedsuteczkowe, tylne



# Charakterystyka otyłości podwzgórzowej

Nadmierny i szybki przyrost masy ciała w wyniku destrukcji/dysfunkcji podwzgórza

Rzadka postać odpornej na leczenie otyłości, klasyczna postać HO wiąże się z guzami nadsiodłowymi i ich leczeniem - gł. czaszko gardlak

Typowo HO towarzyszy niedoczynność przysadki, inne objawy uszkodzenia podwzgórza: dysregulacja układu autonomicznego (zaburzenia temp., czynności serca i ciśnienia tętniczego), hiperfagia, nadmierna senność, zaburzenia zachowania w tym agresywne zachowania związane z poszukiwaniem pokarmu, odwrócony rytm dobowy

Zmiana stylu życia i leczenie farmakologiczne stosowane w "common obesity" są mniej efektywne

Nie ma terapii specyficznych dla HO, (poza MC4R, LPR, BBS) - trwają badania kliniczne dotyczące nowych leków

# PRZYCZYNY OTYŁOŚCI PODWZGÓRZOWEJ

## NABYTE

- Guzy okolicy podwzgórza:
  - czaszkogardlak
  - glejak
  - germinoma
  - hamartoma
- Neuroinfekcje
- Urazy czaszkowo-mózgowe
- Zabiegi neurochirurgiczne
- Radioterapia OUN

## WRODZONE

### MALFORMACJE OUN

- Tętniaki ok. podwzgórza

### UWARUNKOWANIA GENETYCZNE

- Zespół Willi-Pradera
- Zespół Bardeta-Biedla
- Mutacja w genie LEP, LEPR
- Mutacja w genie POMC, MCR4
- Mutacja w genie CART, PCSK1

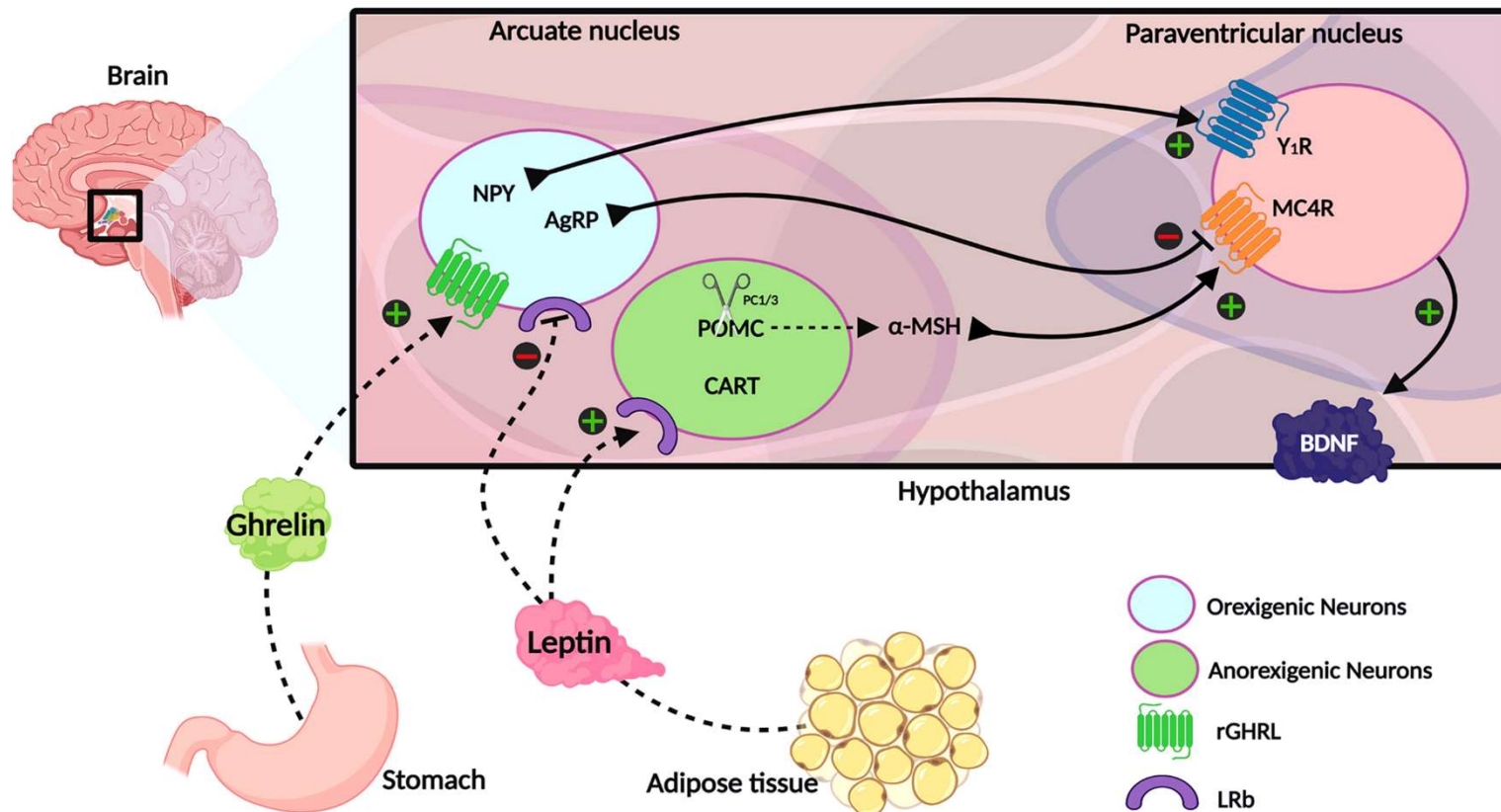
## NIEZNANA ETIOLOGIA

- Zespół ROHHAD

# Patogeneza

Leptyna, wydzielana przez tkankę tłuszczową, działa hamująco na neurony oreksygeniczne oraz stymulująco na neurony anoreksygeniczne w celu ekspresji CART i propiomelanokortyny (POMC). POMC jest rozszczepiana na hormon stymulujący  $\alpha$ -melanocyty ( $\alpha$ -MSH), który aktywuje receptor MC4R w jądrze przykomorowym. CART i  $\alpha$ -MSH dają sygnał sytości oraz zwiększają tempo metabolizmu przez neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF). Ghrelina jest wydzielana przez żołądek w odpowiedzi na zmniejszenie zapasów energii i stymuluje neurony oreksygeniczne, stymulując ekspresję NPY, AgRP, co sprzyja wzrostowi spożycia energii i zmniejsza wydatki na energię.

## Obwód neuroendokrynnny regulowany leptyną i greliną



POMC jest rozszczepiana na hormon stymulujący  $\alpha$ -melanocyty ( $\alpha$ -MSH), który aktywuje receptor MC4R w jądrze przykomorowym. CART i  $\alpha$ -MSH dają sygnał sytości oraz zwiększają tempo metabolizmu przez neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF). Ghrelina jest wydzielana przez żołądek w odpowiedzi na zmniejszenie zapasów energii i stymuluje neurony oreksygeniczne, stymulując ekspresję NPY, AgRP, co sprzyja wzrostowi spożycia energii i zmniejsza wydatki na energię.

# Epidemiologia chorób przebiegających z zespołem podwzgórzowym

Choroba	Częstość występowania na 100.000 ludności na rok	Częstość występowania HS (%)	Grupa badana lub region
Czaszkogardlak	0,05-0,19	50	Dzieci i dorośli
	0,12-0,21	50	Dzieci
Guzy zarodkowe	0,06-0,09	30	Dzieci i dorośli
	0,17	30	Japonia
Glejak zlokalizowany w podwzgórzu	3,0-4,0	80	Dzieci
Torbiel kieszonki Rathkego	0,51-3,5% zmian nad i okołosiodłowych	20	Dzieci i dorośli
Histiocytoza z komórek Langerhansa	0,46-0,89	20	Dzieci
Zespół Willi -Pradera	3,30-10,0 na 100 000 żywych urodzeń	100	Dzieci i dorośli
Dysplazja przegrodowo-oczna	0,05	20	Dzieci i dorośli
Zespół ROHHAD	200 przypadków opisanych na świecie	100	Dzieci i dorośli

HS, hypothalamic syndrome; ROHHAD syndrome, Zespół otyłości o szybkim początku z zaburzeniami podwzgórzowymi, autonomiczną dysregulacją, hipowentylacją, oraz guzami neuroendokrynnymi

Muller HL et al.: Nat Rev Dis Primers 2022

# DIAGNOSTYKA HO

**Ocena antropologiczna**



**Diagnostyka biochemiczna, hormonalna** - ocena czynności przedniego i tylnego płata przysadki - diagnostyka w kierunku niedoczynności tarczycy, nadnerczy, hipogonadyzmu, niedoboru GH I wazopresyny



**Diagnostyka molekularna**



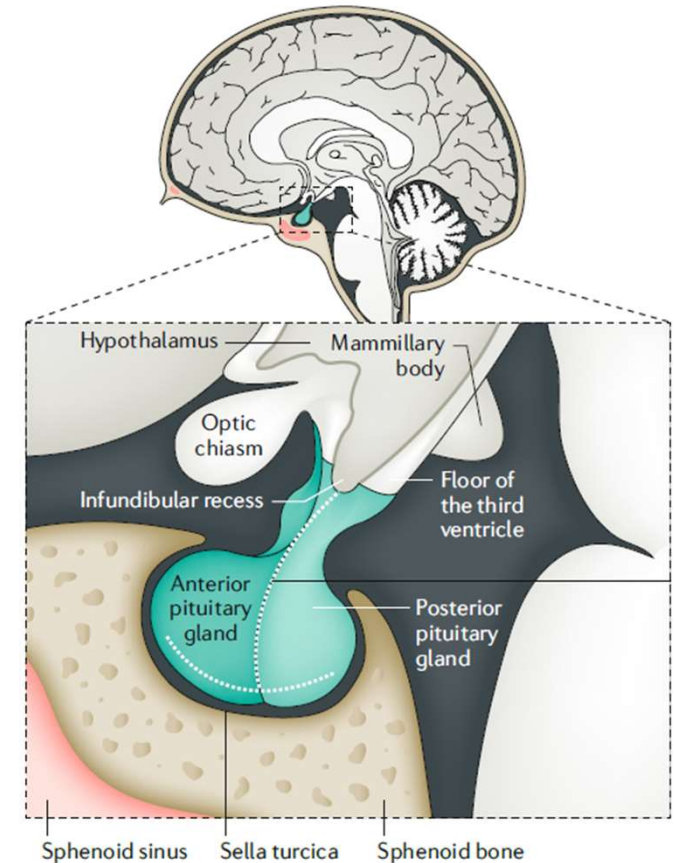
**Diagnostyka obrazowa**





# Czaszkogardlak

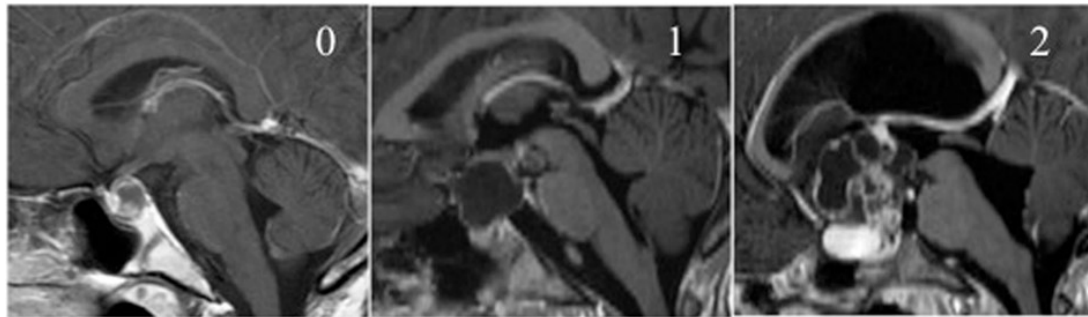
- łagodny, wolnorosnący guz okolicy siodła tureckiego (I st. wg WHO)
- Guz "złośliwy klinicznie": lokalizacja w okolicy ważnych struktur (podwzgórze, skrzyżowanie nerwów wzrokowych, III komora, duże naczynia), infiltracyjny typ wzrostu oraz skłonność do nawrotów
- Stanowi 1,5-4% guzów mózgu u dzieci, 50% guzów siodła tureckiego
- 0,5-2, śr. 1,4 przypadki/milion/rok
- Szczyt zachorowania 5-15lat
- Leczenie: całkowita resekcja, częściowa resekcja z następową radioterapią, leczenie endokawitarne
- Otyłość: przed zabiegiem 6-27%, po leczeniu 35-60%, największe przyrosty masy ciała 3-6-12 m-cy od zabiegu operacyjnego



Müller, H.L., Merchant, T.E., Warmuth-Metz, M. et al. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers* (2019)

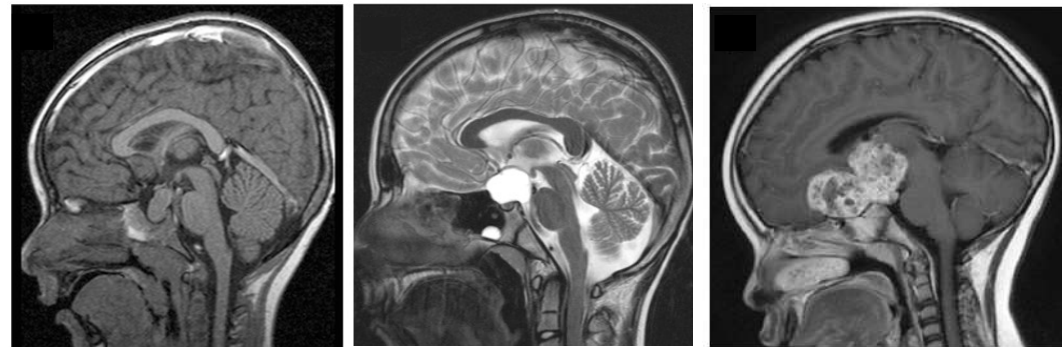
# Ocena stopnia uszkodzenia podwzgórza u pacjentów z czaskogardlakiem w skali Puget/Mullera

Skala Puget



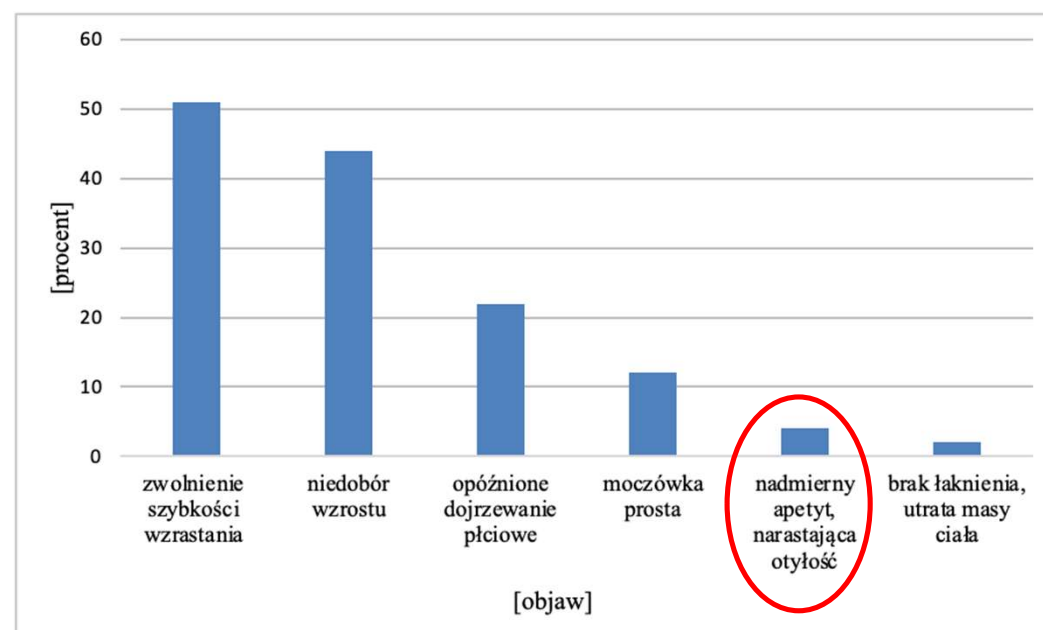
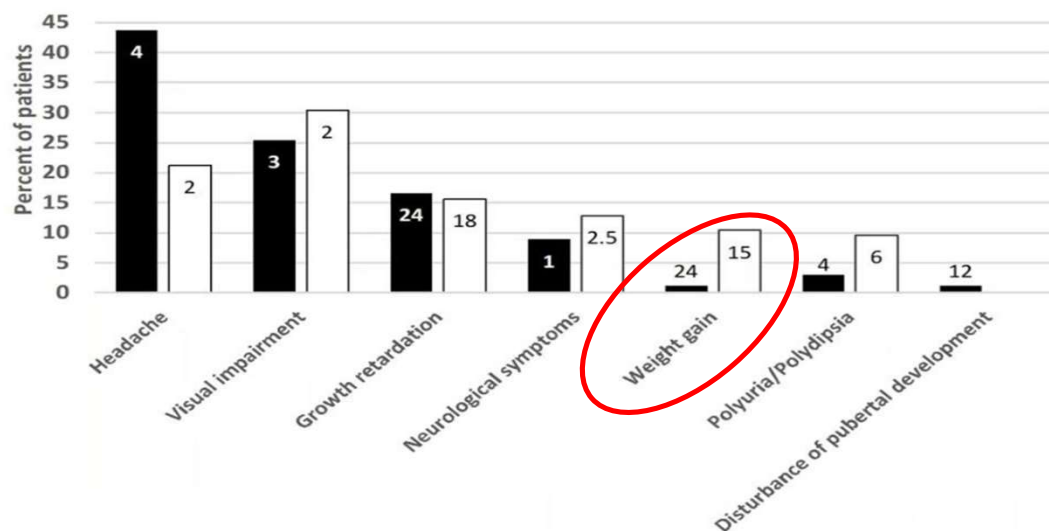
0	1	2
Guz nie sięga do podwzgórza	Guz modeluje podwzgórze	Guz niszczy podwzgórze

Skala Mullera



0	1	2
Brak zajęcia podwzgórza	Zajęcie przedniej części podwzgórza	Zajęcie przedniej oraz tylnej części podwzgórza

## Częstość zgłaszanych objawów klinicznych czaszkogardlaka u dzieci w momencie diagnozy



Dane z Międzynarodowego Badania KRANIOPHARYNGEOM 2007 z lat 2007-2014 – 178 pacjentów z CP.

Mediana czasu (w miesiącach) od pojawienia się każdej początkowej manifestacji do diagnozy wskazana jako liczba w kolumnie lub powyżej każdej kolumny.

Mediana czasu między początkową manifestacją choroby a diagnozą CP wynosiła 5 miesięcy (0,01 do 108).

Otyłość: 10 % w momencie diagnozy, na koniec obserwacji 49,1%

Boekhoff et al., Pituitary 2019

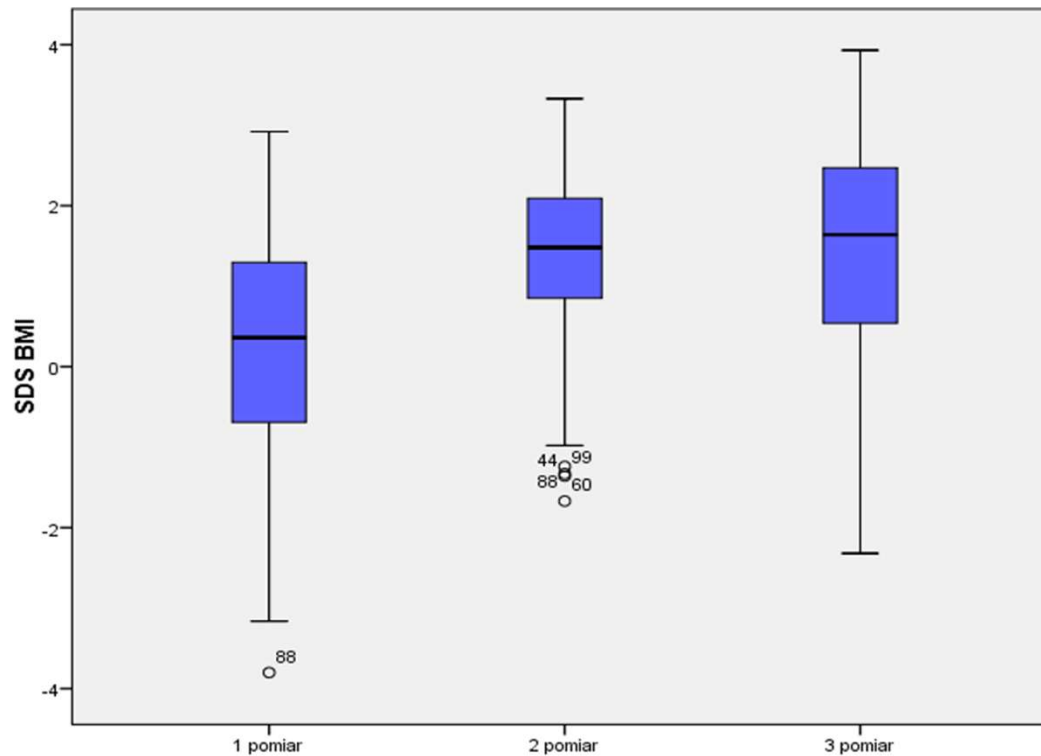
Dane z Polskiego Badania z lat 1998-2012 – 100 pacjentów z CP.

Mediana czasu między początkową manifestacją choroby a diagnozą CP wynosiła 20 miesięcy (0,01 do 127).

Otyłość: 8% w momencie diagnozy, na koniec obserwacji 34,4%, okres obs. 0.5-19.2l, śr. 9.4l

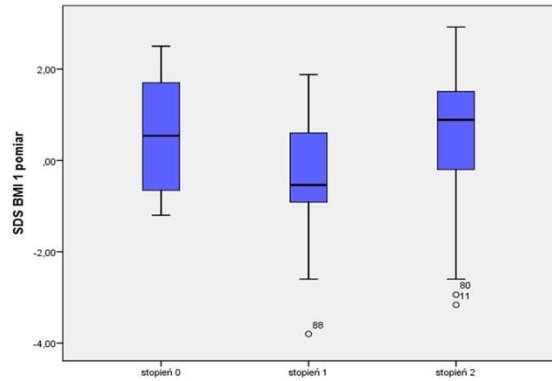
Czynniki prognostyczne wyników leczenia pacjentów z czaszkogardlakiem ze szczególnym uwzględnieniem wybranych markerów immunohistochemicznych-rozprawa doktorska E. Moszczyńska, 2018

# Porównanie parametrów rozkładu BMI SDS pacjentów z czaszkogardlakiem w kolejnych pomiarach

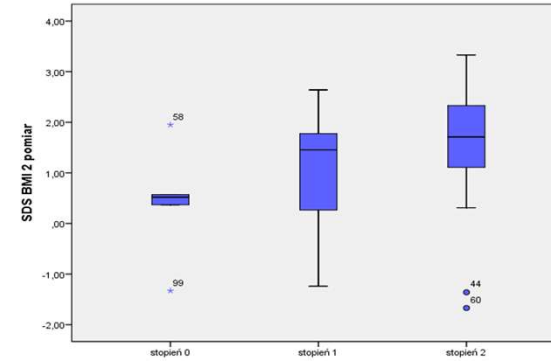


Porównanie parametrów rozkładu SDS BMI pacjentów z czaszkogardlakiem w kolejnych trzech pomiarach: 1. pomiar - w momencie diagnozy, 2. pomiar - po operacji [mediana 1,03lat (0,3 do 2,35 lat)], 3. pomiar - na koniec obserwacji [mediana 9,48lat (0,68 do 18,06 lat)]. Istotna statystycznie zmiana wartości mediany SDS BMI pomiędzy 1 i 2 pomiarem, różnica między medianą 2 i 3 pomiaru nieistotna statystycznie

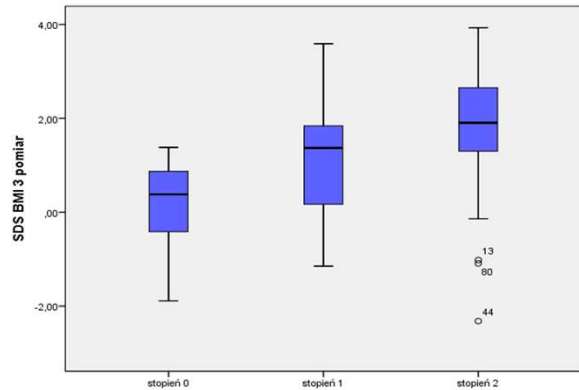
# Porównanie parametrów rozkładu BMI SDS w zależności od położenia guza w klasyfikacji Puget



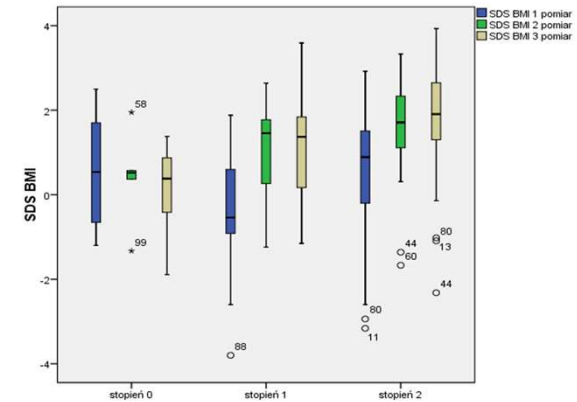
Porównanie parametrów rozkładu SDS BMI w zależności od położenia guza w klasyfikacji Puget: 1. pomiar - w momencie diagnozy



Porównanie parametrów rozkładu SDS BMI w zależności od położenia guza w skali Puget: 2. pomiar - po operacji [mediana 9,48 lat (0,68 do 18,06 lat)]



Porównanie parametrów rozkładu SDS BMI w zależności od położenia guza w skali Puget: 3. pomiar - na koniec obserwacji [mediana 9,48lat (0,68 do 18,06 lat)]



Porównanie parametrów rozkładu SDS BMI w zależności od położenia guza w skali Puget: 1. pomiar - w momencie diagnozy, 2. pomiar - po operacji [mediana 9,48 lat (0,68 do 18,06 lat)] 3. pomiar - na koniec obserwacji [mediana 9,48lat (0,68 do 18,06 lat)]

# Przyczyny otyłości podwzgórzowej u pacjentów z czaszkogardlakiem



# Czynniki ryzyka HO u pacjentów po leczeniu czaszokardlaka

Zajęcie podwzgórza przez guz przed zabiegiem, wysokie BMI i młodszy wiek w momencie diagnozy, deficyty hormonalne przed operacją, kilka zabiegów z powodu nawrotów guza, radioterapia w dawce >51Gy, niska masa urodzeniowa, wyższe BMI SDS u matki

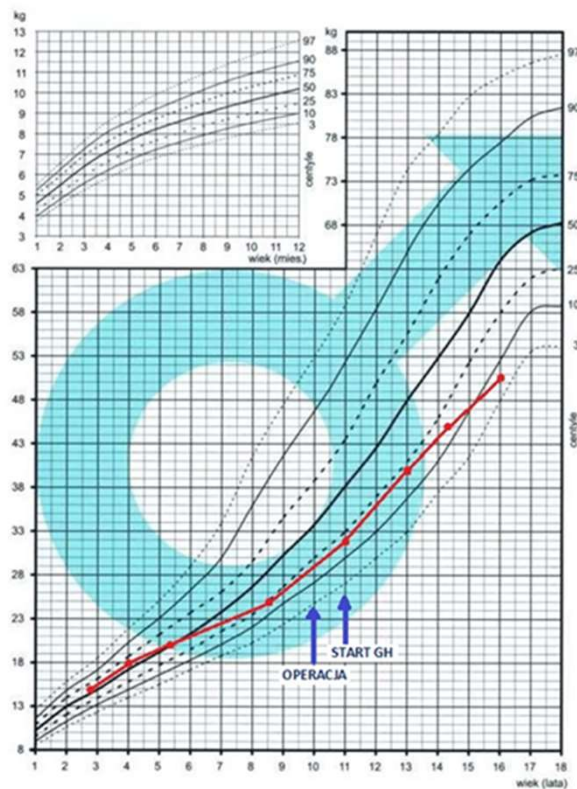
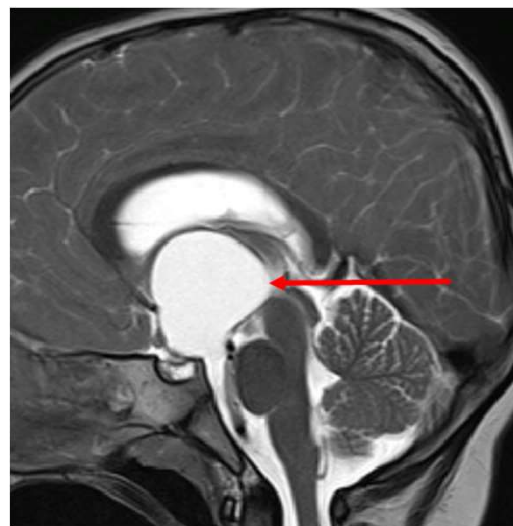
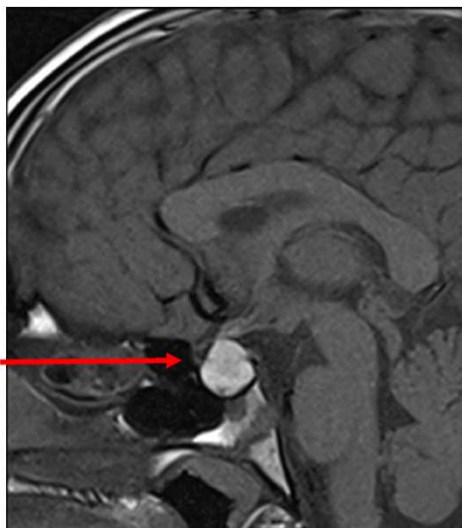
(Lustig, Gautier, Trivin, Sorva)

Średnica guza  $\geq 4$ cm, nadsiodłowa lokalizacja guza, zajęcie podwzgórza w przedoperacyjnym MRI (2 stopień w skali Pugeot), naciekanie komory III, częściowa resekcja guza, kraniotomia, zaburzenia łaknienia i pamięci po zabiegu operacyjnym, SDS BMI w momencie diagnozy (E.Moszczyńska - rozprawa doktorska)

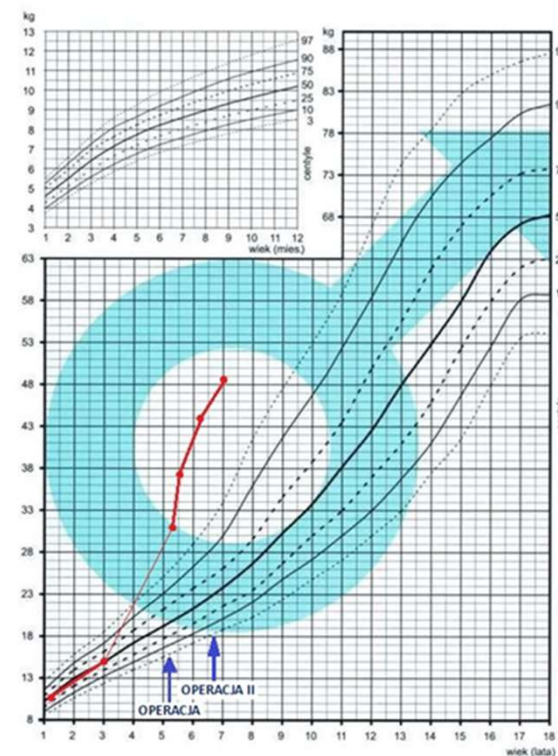
Zajęcie podwzgórza w przedoperacyjnym MRI jest głównym czynnikiem ryzyka otyłości

(Elowe-Gruau, Muller)

# Czaszkogardlak



Pacjent w wieku 19 lat



Pacjent w wieku 6,5 lat

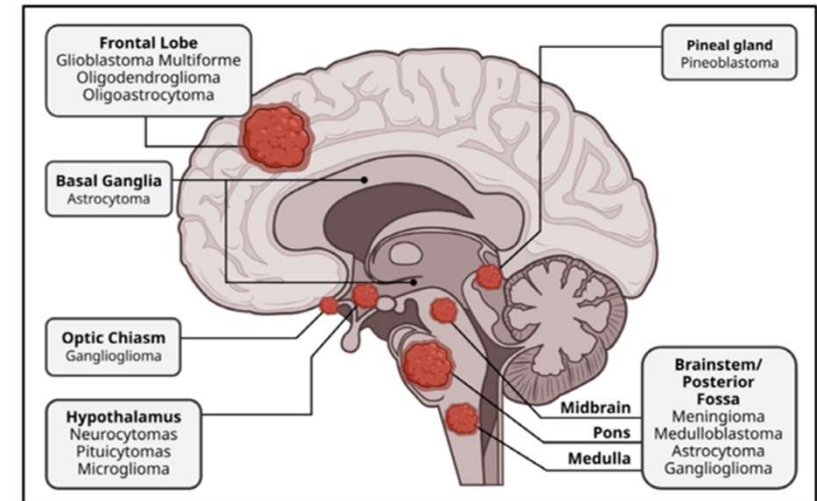


# Glejak OUN

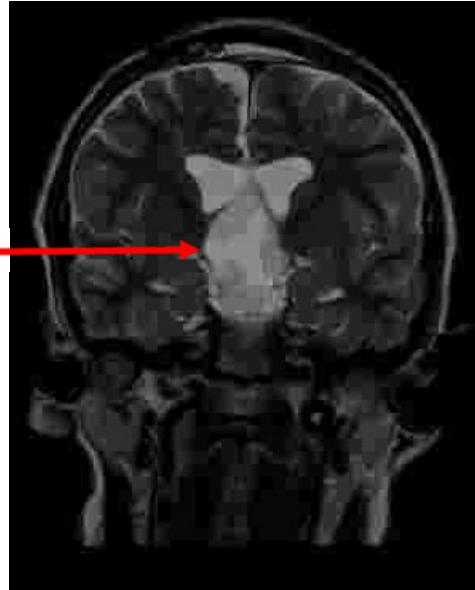
- Najczęściej występujące nowotwory mózgu u dzieci  
Stanowią 51% nowotworów OUN w populacji do 18. rż.,  
a u dzieci <1. rż. stanowią 7–10%.
- Klasyfikacja WHO wyodrębnia glejaki o niskiej złośliwości (*low-grade glioma* – LGG) i glejaki o wysokiej złośliwości (*high-grade glioma* – HGG).

## OBJAWY:

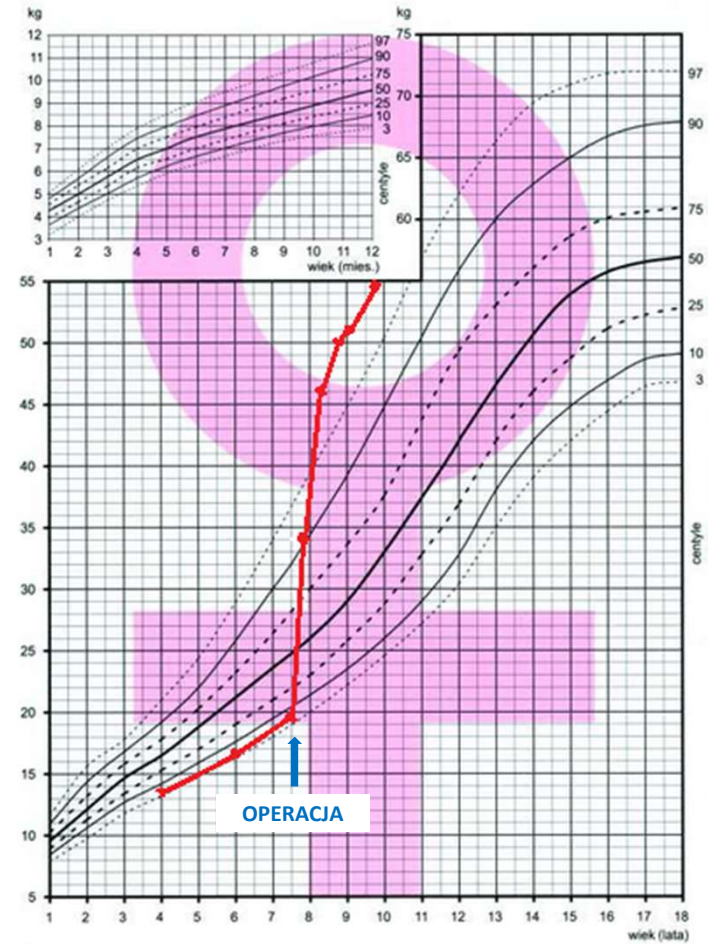
- Bóle głowy
- Wymioty
- Drgawki
- Zaburzenia równowagi
- Problemy z widzeniem: niewyraźne widzenie, trudności w ogniskowaniu i podwójne widzenie.
- **Nadwaga, otyłość - 80%**
- **Utrata masy ciała**
- Patologiczna senność
- Przedwczesne dojrzewanie



# Glejak OUN



RM głowy (7lat) obraz T2 zależny w projekcji  
A - strzałkowej, B - czołowej po podaniu kontrastu



Siatka centylowa masy ciała – pacjentka  
podwoiła masę ciała w 6 miesięcy po operacji  
Aktualnie Pacjentka w wieku 9,5 lat

# Rapid-onset Obesity with Hypothalamic dysfunction, Hypoventilation, and Autonomic Dysregulation- ROHHAD

200 przypadków: 1965 (LO-CHS/HD) - 2000 (E. Katz - opis 11 przyp.) - 2007 (D. Ize-Ludow ROHHAD-15pacj.)

**Otyłość** - 10-20kg przez 3-12m-ce u dzieci 1.5-7 lat

Etiologia nieznana - genetyczna/immunologiczna?

## ZABURZENIA PODWZGÓRZOWE:

<b>Otyłość</b>	<b>100%</b>
----------------	-------------

Niedobór GH	60%
Polidypsja	53%
Hipernatremia	47%
Hiperprolaktynemia	100%
Niedobór wazopresyny	33%
Niedoczynność tarczycy	33%
Niedoczynność nadnerczy	27%
Hipodypsja	27%
Niski wzrost	20%
Przedwczesne dojrzewanie	13%

## HIPOWENTYLACJA:

Płytki oddech  
Postępująca hiperkapnia i hipoksemia, ale brak przyspieszenia oddechów  
Brak poczucia duszności  
Możliwość świadomej zmiany częstości i głębokości oddechów

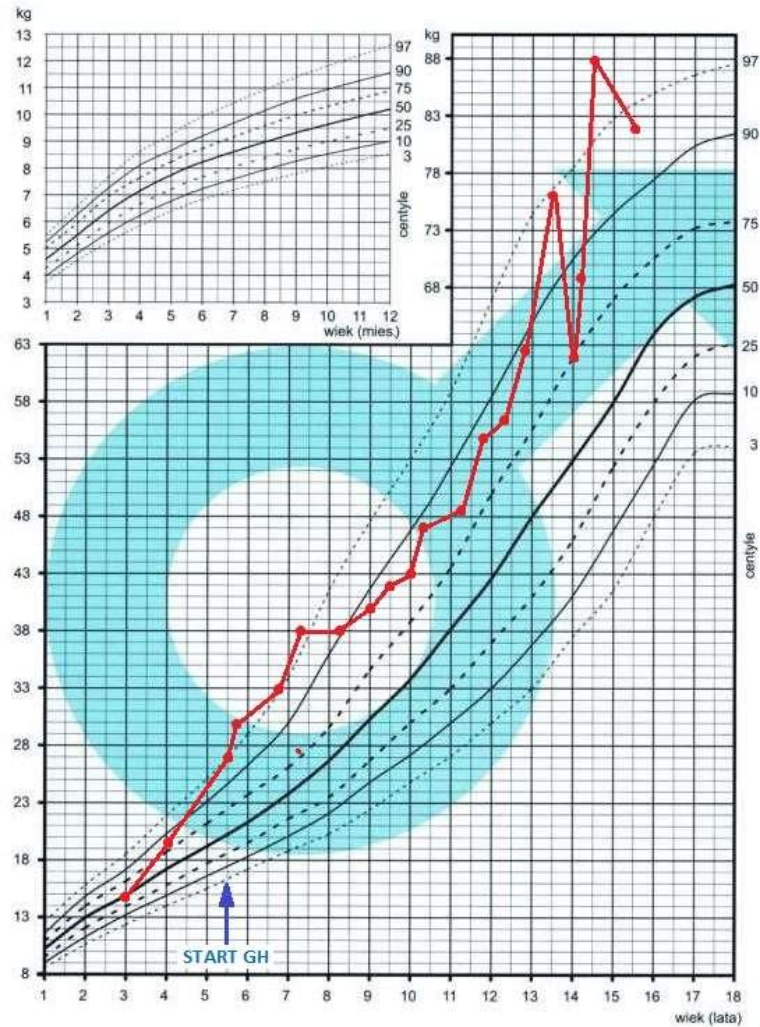
## DYSREGULACJA UKŁADU AUTONOMICZNEGO:

Manifestacja okulistyczna	87%
Dysregulacja temperatury	73%
Zaburzenia motoryki p.pok.	66%
Zmieniona percepcja bólu	53%
Nadmierne pocenie	53%
Zimne dłonie i stopy	40%
Guzy z grzebieni nerwowych (ganglioneuroma-anglioblastoma-neuroblastoma)	33%
Bradykardia/dysarytmia	33%
Epizody omdleń	7%

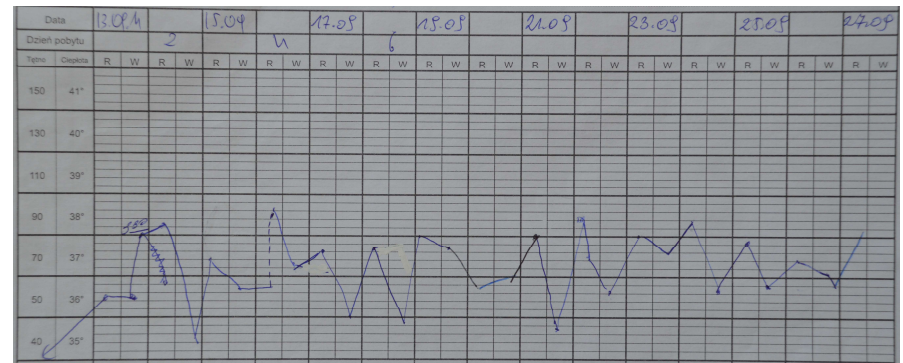
Leczenie otyłości: dieta, umiarkowana akt. fizyczna (pulsoksymetr), leczenie niedoczynności tarczycy i niedoboru GH

Badania kliniczne dotyczące rejestru, profilu metab., zastosowania Cyklofosfatemidu

# ROHHAD



siatka centylowa masy ciała



wykres temperatury

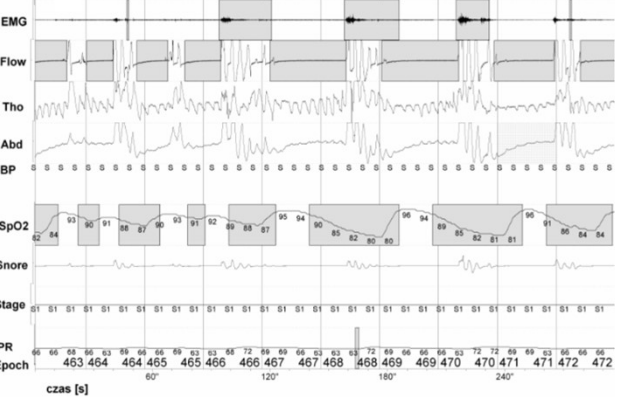
# Zespół Willi-Pradera



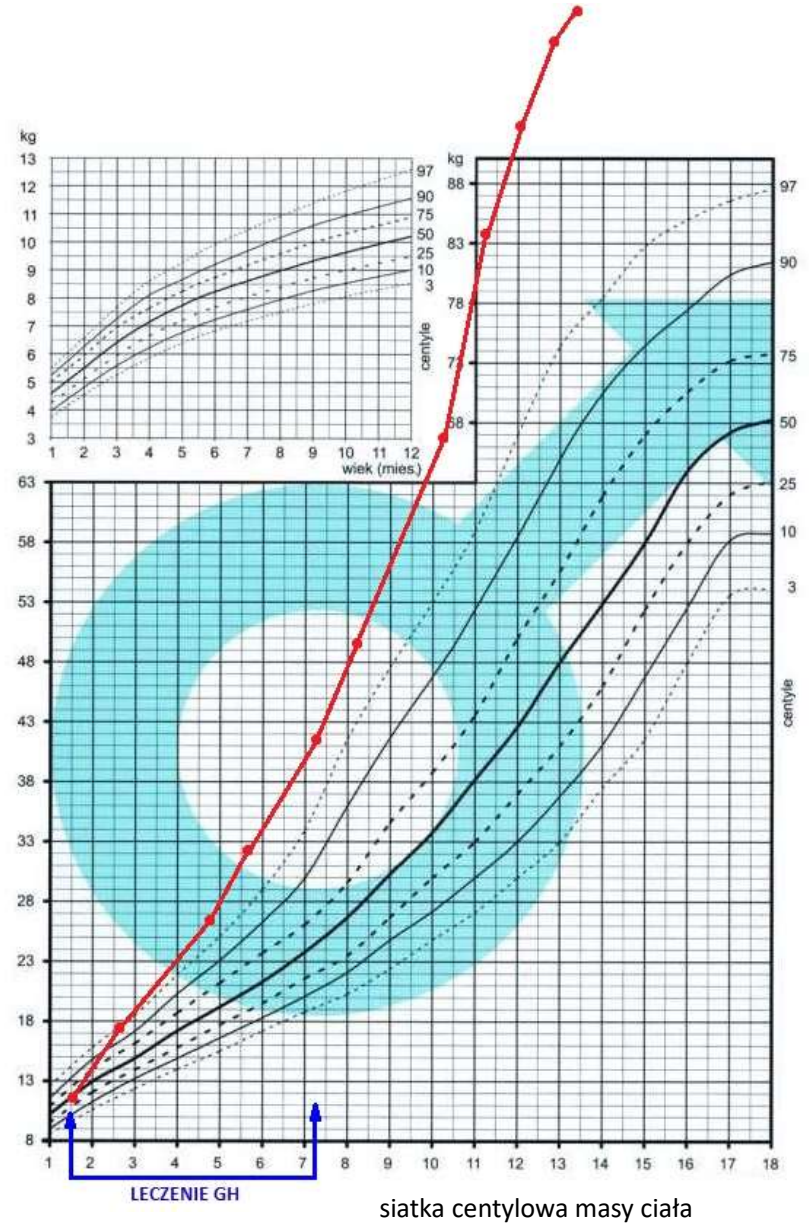
małe stopy



zdjęcie kończyny górnej pacjenta z widocznymi samookaleczeniami i bliznami po nich (17 lat)



wynik polisomnografii pacjenta, spadki saturacji do 80%



siatka centylowa masy ciała

# Zespół Willi-Pradera

**Częstość występowania: 1/10.000 do 1/30.000**

Heterogeny zespół wad wrodzonych spowodowany:

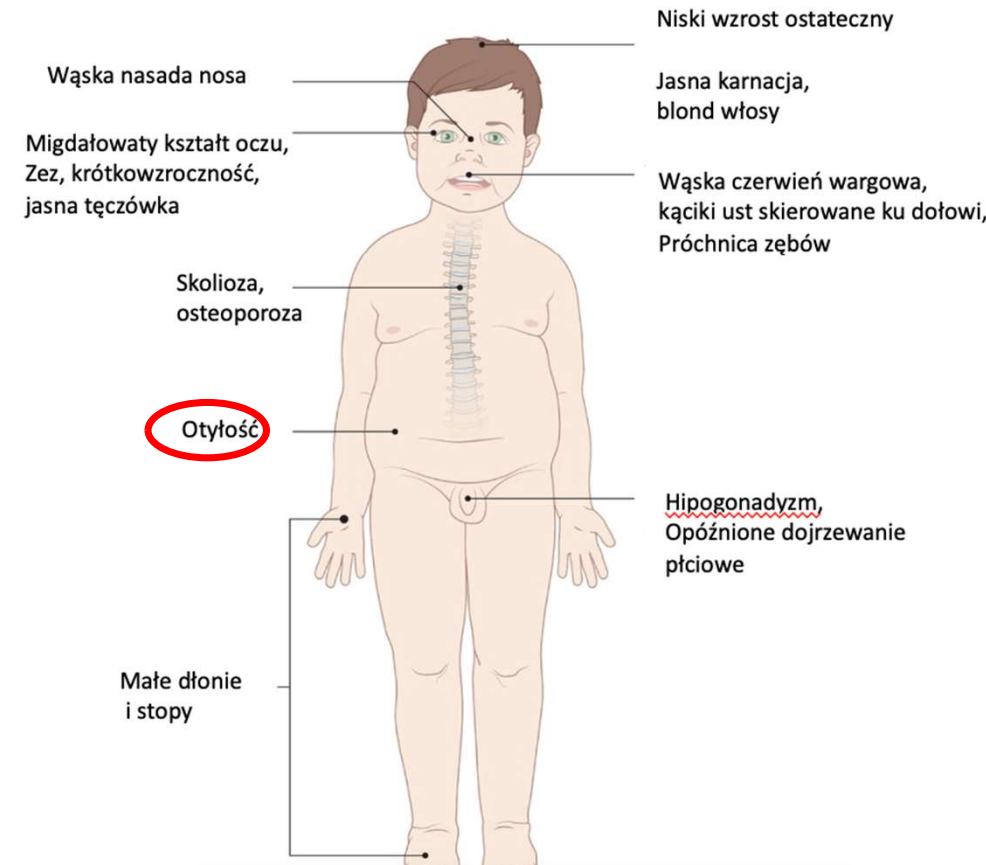
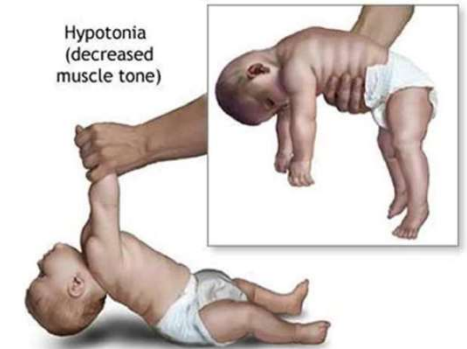
- delecją długiego ramienia chromosomu 15 (15q,11-q13) pochodzącego od ojca
- matczyną uniparentalną disomię (mUPD), kiedy 2 kopie regionu krytycznego 15q11-q13 pochodzą od matki
- mutacjami w centrum imprintingowym regionu krytycznego dla PWS

Objawy charakterystyczne dla noworodka i niemowlęcia:

- hipotonia osiowa
- **problemy z karmieniem**
- **słaby odruch ssania**
- cichy płacz
- opóźnienie rozwoju psycho-ruchowego

Objawy charakterystyczne dla starszych dzieci:

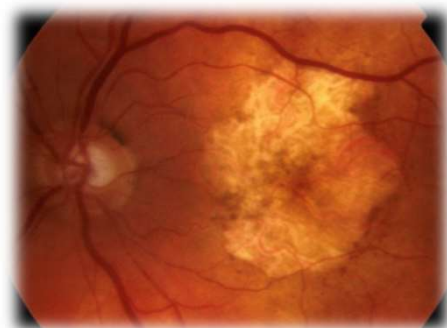
- **otyłość, hiperfagia, poszukiwanie jedzenia, obsesje na temat jedzenia, 1-6r.ż**
- **nadmierna senność, zaburzenia termoregulacji**
- **niedobór GH, hipogonadyzm, niedoczynność tarczycy, nadnerczy**
- skolioza
- deficyt intelektualny
- zaburzenia zachowania (napady złości, agresja), zachowania obsesyjno-kompulsyjne, depresja



# Zespół Bardeta-Biedla (BBS, Bardet- Biedl syndrome)



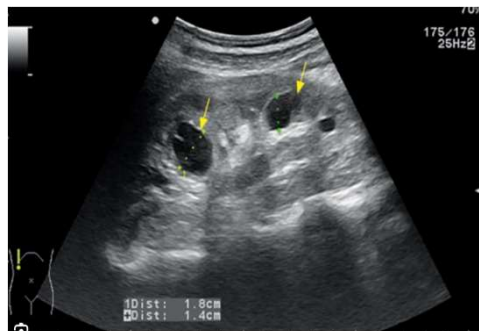
Małe dłonie



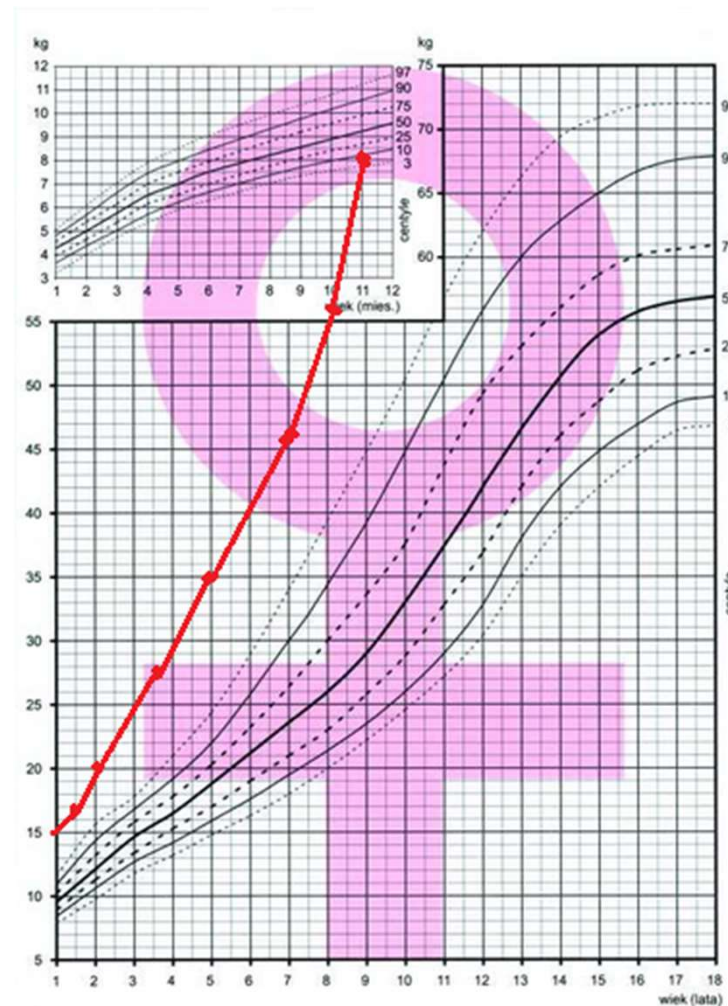
Zwyrodnienie siatkówki



Polidaktylia



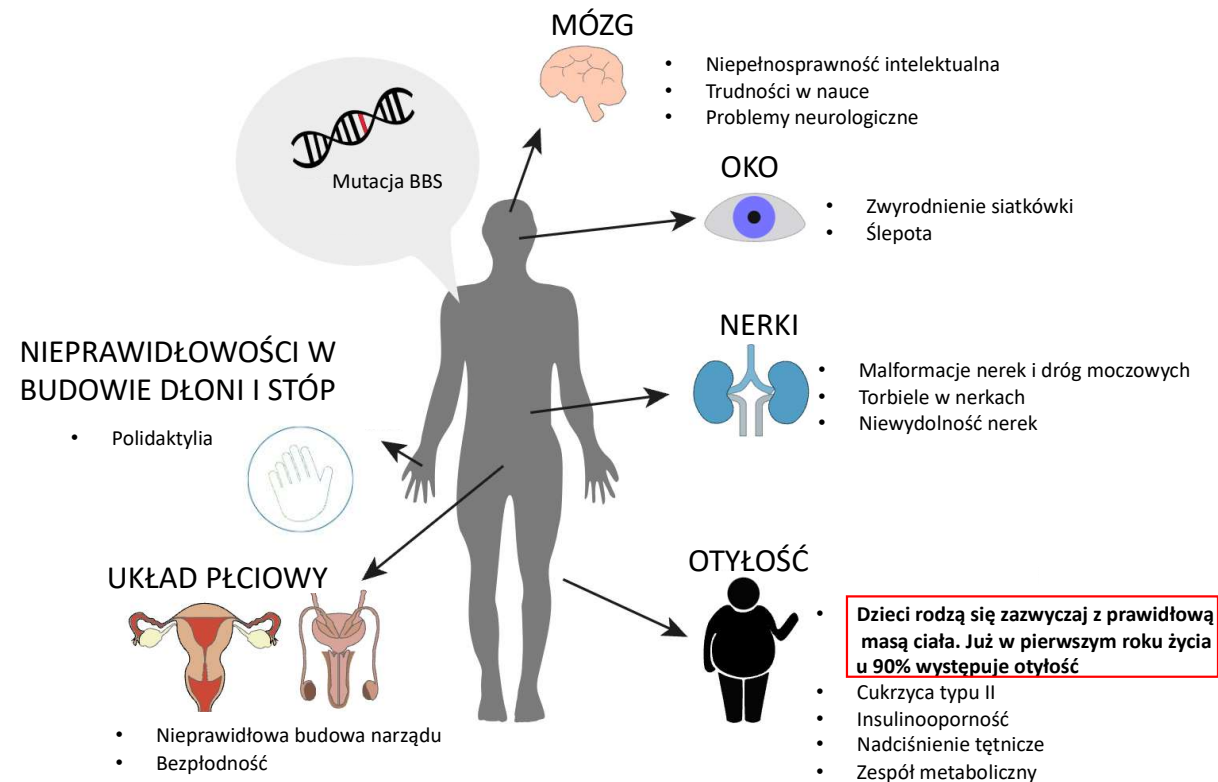
Torbiele w nerkach



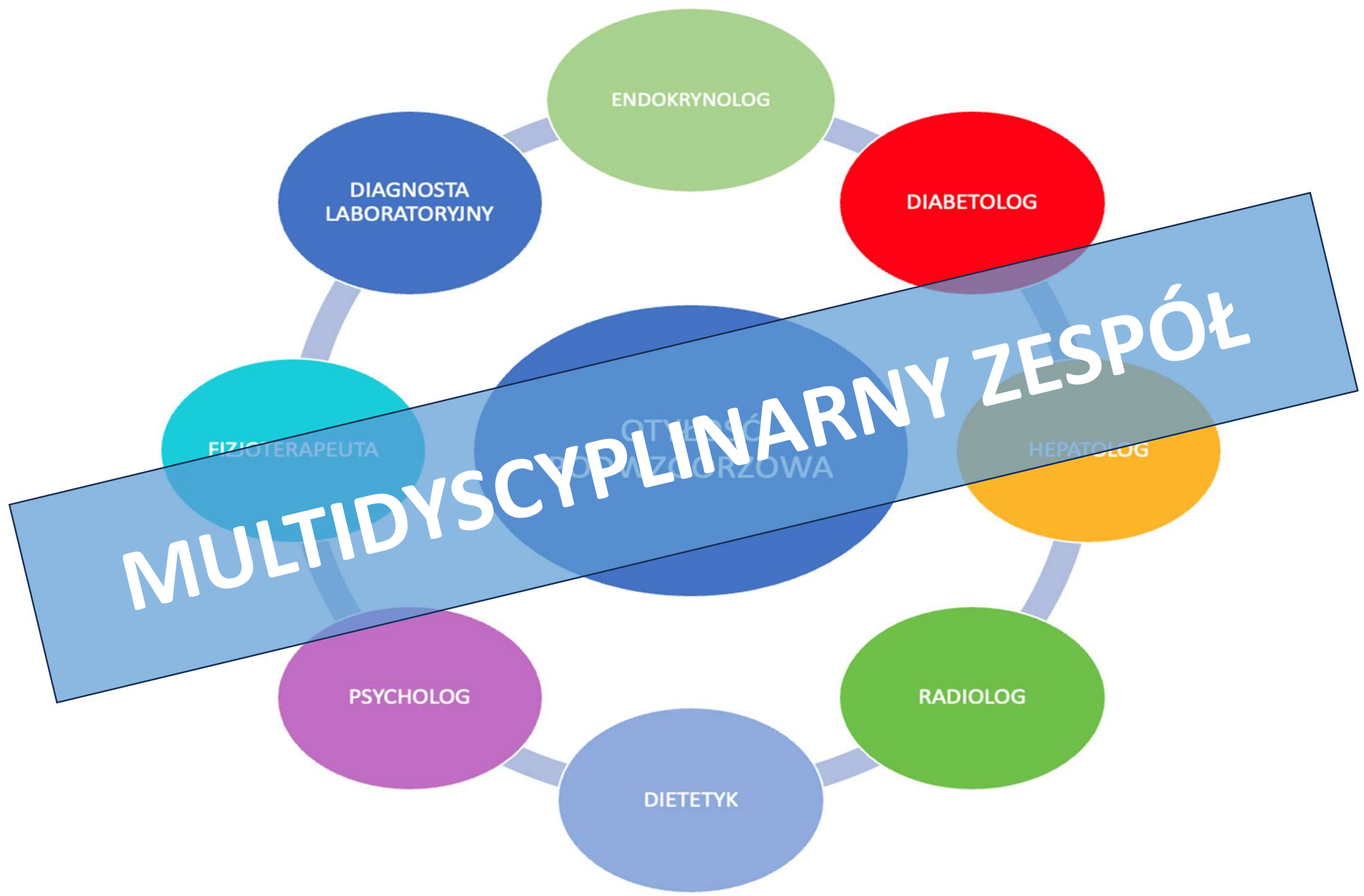
Siatka centylowa masy ciała

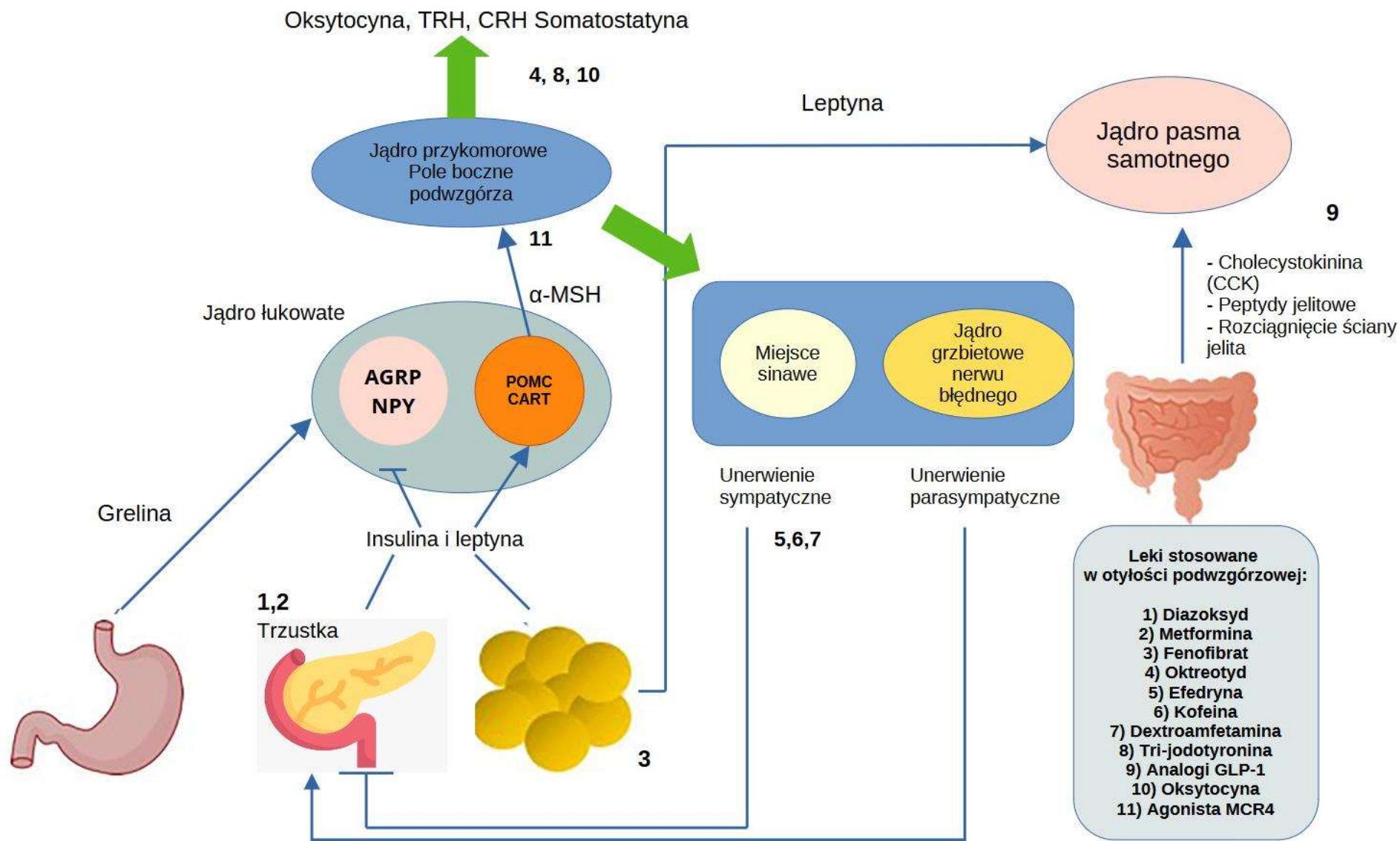
# Zespół Bardeta-Biedla (BBS, Bardet- Biedl syndrome)

- **Częstość występowania: 1/140.000 do 1/160.000**
- Zespół wad wrodzonych o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym, wielopostaciowe zaburzenia głównie w obrębie genów BBS1-BBS26 (nieprawidłowy skład białek umiejscowionych w centrosomach i ciałkach podstawowych komórek rzęskowych)
- Kryteria główne: **otyłość, retinopatia barwnikowa, polidaktylia, trudności szkolne, choroby nerek, hipogonadyzm i wady narządów płciowych**
- Kryteria dodatkowe: zez/zaćma, brachy/syndaktylia, niski wzrost, wady serca/przerost LV, anomalie stomatologiczne, ataksja, cukrzyca t II, nadciśnienie tętnicze, choroba Hirschprunga/zapalenia jelit/celiakia, choroby tarczycy, anosomia









# Leczenie



- **Nie ma specyficznej terapii** dedykowanej HO o udowodnionej skuteczności
- Stosuje się **zmianę stylu życia i leczenie farmakologiczne jak w otyłości prostej**
- Pacjent powinien być pod opieką doświadczonego, **wielospecjalistycznego zespołu lekarzy**, a leczenie zindywidualizowane, współdecydujący opiekunowie
- Ważne **wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia** - największe przyrosty masy ciała w 1 roku po operacji czaszkogardlaka, szczególnie pierwsze 3-6 m-cy
- W przypadku **czaszkogardlaka szczególnie narażeni na HO są pacjenci z uszkodzeniem podwzgórza** przez guz czy na skutek zabiegu operacyjnego (trwa debata na temat metod leczenia operacyjnego: całkowita resekcja czy częściowa z następową radioterapia, bardziej oszczędny zabieg to "profilaktyka HO")
- **Właściwe substytucyjne leczenie niedoczynności przysadki** (niedoczynności tarczycy, niedoczynności nadnerczy, hipogonadyzmu, niedoboru GH).

Konsensus European Society of Endocrinology i Growth Hormone Research z 2022r. rekomenduje indywidualną decyzję co do czasu rozpoczęcia terapii rhGH u pacjentów po leczeniu czaszkogardlaka, w pewnych przypadkach nawet **po 3 miesiącach** od zakończenia leczenia onkologicznego - duży niedobór wzrostu i nasilone objawy metaboliczne, pod warunkiem stabilności stanu onkologicznego, w przypadku innych guzów przysadki po roku.

# Farmakologiczne leczenie otyłości podwzgórzowej

Lek	Mechanizm działania	Grupa badana	Efekt działania	Publikacje
Dekstroamfetamina	Centralny stymulant, stymulacja sekrecji noradrenaliny i dopaminy, inhibitor wychwytu zwrotnego dopaminy	5 dz CP 9 dz CP , 2 dz astrocytoma, 1 ped glejak 4 CP (3 dz), 1 dz astrocytoma 1 dz ganglioglioma 1 dz meningitis	Wzrost aktywności fizycznej, zwolnienie przyrostu masy ciała, stabilizacja BMI i zmniejszenie senności w ciągu dnia	Mason et al., 2002 Ismail et al., 2006 Denzer et al. 2019
Metylofenidat	Centralny stymulant, inhibitor wychwytu zwrotnego dopaminy	1 dz CP 12 dz z guzami nads. w tym 8 CP	Zwolnienie przyrostu masy ciała, stabilizacja BMI, zmniejszenie senności w ciągu dnia Zmniejszenie BMI	Elfers & Roth, 2011 Horne et al, 2020
Oktreotyd	Analog somatostatyny, zmniejszenie aktywacji komórek $\beta$ trzustki	20 pacjentów-13 dz CP 4 dz astrocytoma 1 dz germinoma 2 dz ALL po RTG	Zwolnienie przyrostu masy ciała i stabilizacja BMI	Lustig et al, 2003
Sandostatin LAR		60 pacjentów 5-18 lat	Brak różnic w zmianie BMI w grupie badanej i placebo po 6 miesiącach	Craig et al., 2005
Trójjodotyronina	T3 zwiększa wydatek energetyczny poprzez indukcję termogenezy	1 dorosły astrocytoma, 1 dz.glioma, 1 dz.germinoma 1 dz. CP	Redukcja masy ciała, 3 x 10 ug T3/d przez 11-27 miesięcy Brak redukcji masy ciała, 3 x 12,5 ug T3/d przez 2 miesiące (zmiana T4 na T3)	Fernandes et al, 2002 Van Santen et al, 2015
Diazoksyd i metformina	Zmniejszenie sekrecji insuliny, zmniejszenie hipoglikemii; zwiększenie wrażliwości na insulinę, zmniejszenie glukogenogenezy i wchłaniania glukozy w jelitach	9 pacjentów 9-18 lat z rozpoznaniem CP	Zmniejszenie przyrostu masy ciała po 6 miesiącach w grupie leczonej w stosunku do grupy placebo	Hamilton et al, 2011
Fenofibrat i metformina	Agonista receptorów jądrowych PPAR- $\alpha$ ; zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę	10 dz CP	Zmniejszenie oporności tkankowej na insulinę, poprawa profilu lipidowego, brak poprawy BMI	Kalina et al, 2015

Müller HL. et all., Nat Rev Dis Primers 2022 w modyfikacji własnej

# Farmakologiczne leczenie otyłości podwzgórzowej – analogi GLP-1 (mogą powodować znaczną i trwałą redukcję masy ciała u pacjentów z HO)

Lek	Mechanizm działania	Grupa badana	Efekt działania	Publikacje
Eksenatyd	Agonista GLP-1: zwiększenie wrażliwości na insulinę, zwiększone uczucie sytości spowolnienie opróżniania żołądka	5 dorosłych z CP 1 dziecko z hamartoma 1 dorosły z astrocytoma 1 dorosły z germinoma	Istotna redukcja masy ciała (-13.1±5.1kg) w ciągu 51 m-cy leczenia, zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego Objawy: wymioty i podwyższenie ALT, AST	Zoicas et al, 2013
		4 dzieci z CP 2 dorosłych CP	Brak istotnej redukcji masy ciała w całej grupie badanej, stabilna lub zmniejszona masa ciała u 60 %	Lomenick et al, 2016
Eksenatyd	Agonista GLP-1 o przedłużonym działaniu	42 pacjentów 10-25lat, 23 grupa badana, 18 kontrolna, po operacji gł. CP i innych guzów podwzgórza	Zmniejszenie tk. tłuszczowej w stosunku do grupy placebo po 36 tyg. leczenia (-3.1±1.4kg), istotna redukcja obwodu brzucha, brak istotnych statystycznie różnic w %Δ BMI między grupami	Roth et al., 2021-bad. rand. kontrolowane placebo
Liraglutyd	Agonista GLP-1	1 dorosły z CP	Redukcja BMI z 41.8 do 35.3 po 8 miesięcznym leczeniu	Zoicas et al, 2013

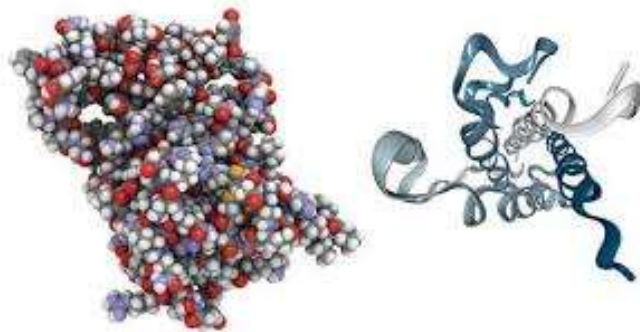
# Analogi GLP-1

- Przegląd systematyczny - styczeń 2024
- Włączono 10 badań (5 opisów przypadków, 4 serie przypadków, 1 randomizowane badanie kliniczne)
- 54 pacjentów z otyłością podwzgórzową (78% po CP) otrzymujących terapię analogiem GLP-1 (eksenatyd - 48 pacjentów, liraglutyd 5 pacjentów, dulaglutyd 1 pacjent), średni czas leczenia 12 m-cy (3-51)
- Średnia wieku 25,2 lata (13-71 lat)
- Wyniki:
  - średnia redukcja masy ciała -7,4 kg (SD 7.92), u 85,7% pacjentów obserwowano redukcję masy ciała
  - u wszystkich pacjentów przyjmujących liraglutyd nastąpiła redukcja masy ciała
  - w jedynym badaniu wykazano nieistotne zmniejszenie BMI po zastosowaniu eksenatydu
  - kontrola glikemii uległa poprawie lub nie zmieniła się u wszystkich pacjentów, u których ją mierzono
  - głównymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty
- Wnioski: analogi GLP-1 mogą być skuteczne i bezpieczne w kontroli masy ciała u osób z otyłością podwzgórzową, a dodatkową korzyścią jest lepsza kontrola glikemii u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą

# Hormon wzrostu – poprawa składu masy ciała

Lek	Mechanizm działania	Grupa badana	Efekt działania	Publikacje
rhGH	Korzystny wpływ rhGH na skład masy ciała i metabolizm	199 dzieci z CP	Brak redukcji BMI podczas 3-letniej substytucji rhGH	Geffne et al, 2004
		260 dzieci z CP	Brak redukcji BMI podczas 5-letniej substytucji rhGH	Yuen et al, 2013
		47 dzieci z CP	Brak redukcji BMI podczas 3-letniej substytucji rhGH	Heinks et al, 2018
		79 dzieci z CP	Korzystny długoterminowy wpływ rhGH na BMI przy substytucji w wieku dziecięcym i dorosłym	Boekhoff et al, 2018

Müller HL. et al., Nat Rev Dis Primers 2022



# Leczenie – modyfikacja stylu życia + Metformina

## I ETAP

- 13 pacjentów z chorobami podwzgórza (5M, 8F), wiek 8.1-16.1 lat (śr. 12.2)
- 5 czaszkogardlak, 3 glejak, 4 SOD, 1 mutacja LHX3 (6.7 lat po leczeniu guza i od urodzenia do diagnozy wrodzonej patologii)
- Otyłość lub nadwaga
- Dieta 1525kcal/kg(1300-1700), śr. 27.0 kcal/kg (45.9-12.8)
- Aktywność fizyczna kontrolowana akcelerometrem – 500

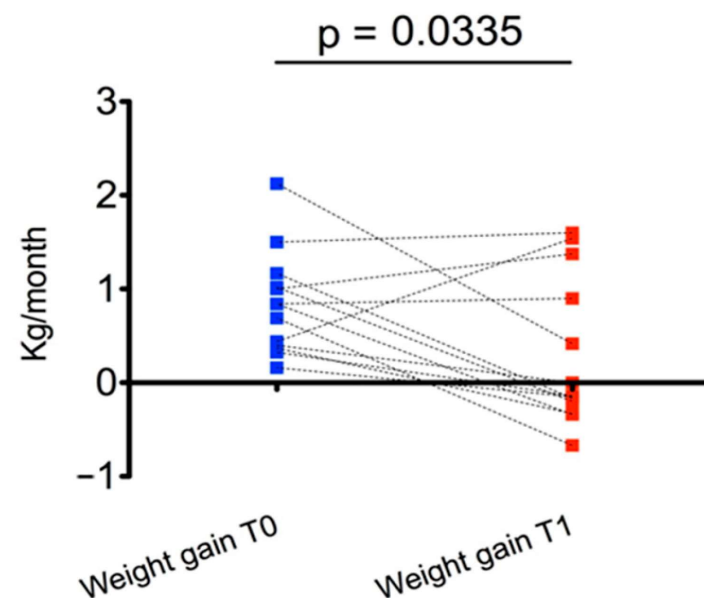
Ocena psychologiczna (skala zachowania adaptacyjnego Vinelanda) – umiejętności motoryczne i społeczne, codzienne umiejętności życiowe, komunikacja





## Leczenie – modyfikacja stylu życia + Metformina

	T0	T1	p-value
Masa ciała (SDS)	2.13 ±1.40	2.01± 1.56	0.25
BMI (SDS)	3.12± 1.17	3.03 ±1.20	0.18
Przyrost m.c (kg/miesiąc)	0.84± 0.55	0.29 ±0.79	0.03



Zmiany w m. ciała (SDS), BMI (SDS) w momencie rozpoczęcia i po 6 m-cach interwencji oraz przyroście masy ciała (kg/miesiąc) w ciągu sześciu miesięcy przed i sześć miesięcy po modyfikacji stylu życia.

### WYNIKI:

Po 6 miesiącach modyfikacji stylu życia uzyskano zmniejszony przyrost masy ciała i stabilizacją masy ciała SDS i BMI SDS. Poziom insuliny, wskaźnik Homa, poziom cholesterolu, trójglicerydów – nie zmieniły się istotnie statystycznie.

# Leczenie – modyfikacja stylu życia + Metformina

## II ETAP

4 pacjentów

- ✓ wiek >10r.ż
- ✓ ciężka lub olbrzymia otyłość
- ✓ insulina na czczo >30mUI/L
- ✓ index HOMA >4
- ✓ przyrost masy ciała po 6 m-cach modyfikacji stylu życia + HOMA>3

**Table 4.** Main data at T0-T1-T2 of the 4 subjects treated with metformin from T1.

Subject	Weight (SDS)			BMI (SDS)			Weight Gain (kg/Month)			HOMA Index		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
1	4.16	4.05	3.95	3.43	3.33	3.28	1.02	-0.2	-0.16	6.16	2.06	1.4
3	3.72	3.93	3.82	3.23	3.32	3.26	1.5	1.6	-0.05	3.16	2.84	1.91
6	3.71	3.54	3.31	3.76	3.67	3.56	0.34	-0.34	-0.38	6.4	4.13	3.82
10	3.18	3.39	3.04	3.68	3.74	3.45	0.44	1.54	-0.87	4.7	3.45	3.74

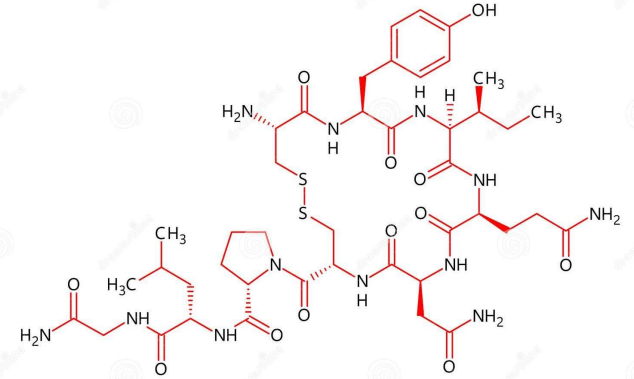
Dawka metforminy 2x2500mg przez 10 dni, następnie 2x500mg

WYNIKI:

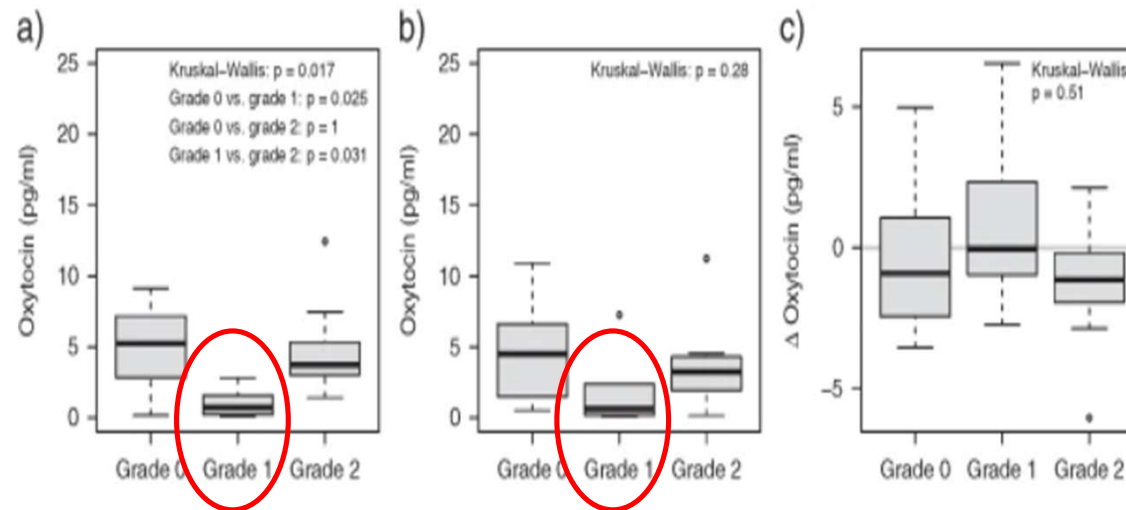
Stwierdzono redukcję masy ciała, obniżenie m. ciała SDS, BMI SDS z T1 do T2 (bez analizy statystycznej z powodu małej liczebności grupy). Zmniejszenie wsk. HOMA, ale bardziej istotne była różnica między T0 do T1; bez zmian poziom insuliny, cholesterolu, trójglicerydów

# Oksytocyna (OXT)

- Neuropeptyd syntetyzowany przez jądro przykomorowe i nadwzrokowe, wydzielany przez przysadkę
- Bierze udział w regulacji łaknienia (działanie anoreksogenne) i balansu energetycznego
- Mechanizm redukcji masy ciała:
  - redukcja spożycia pokarmu poprzez modulację hemostatycznych obwodów nerwowych związanych z nagrodą i kontrolą impulsów
  - wzrost termogenezy tkanki brunatnej i zwiększenie wydatku energetycznego
- Bierze udział w regulacji zachowań w tym również społecznych, stanów emocjonalnych (lęk, stres, depresja) oraz funkcji poznawczych (pamięć)



# Oksytocyna u pacjentów po leczeniu CP

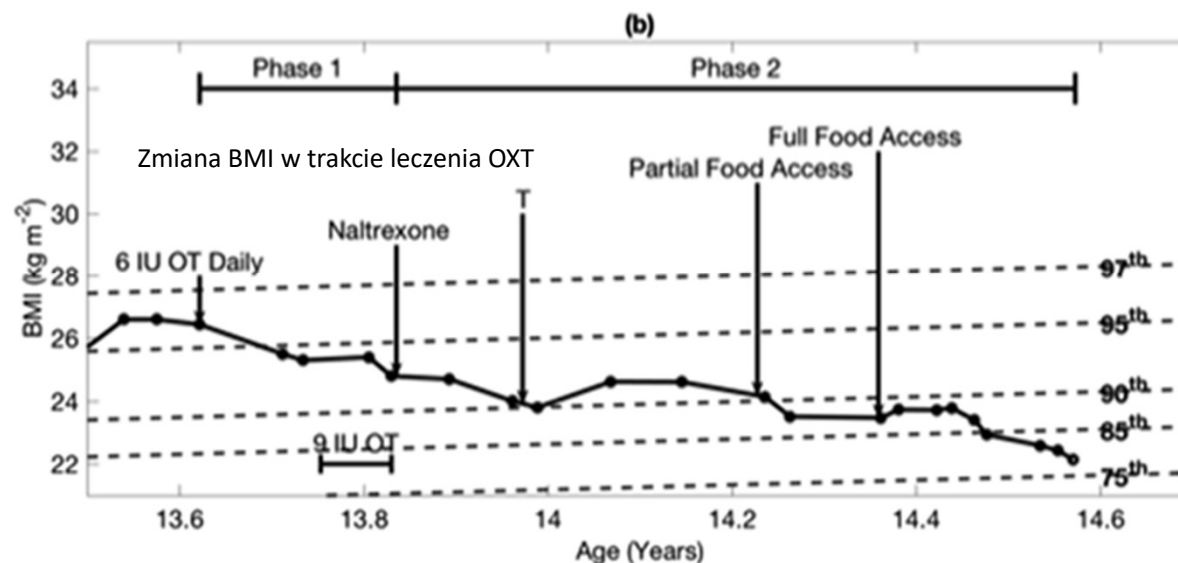


W 2016r. w *Endocrine*, Daubenbuchel i wsp. opublikowali artykuł "Oxytocin in survivors of childhood-onset craniopharyngioma"-wykazano, że pacjenci po operacji czaszokardlaka z uszkodzeniem przedniego podwzgórza (stopień 1) mają niższy poziom OXT w ślinie na czczo w stosunku do pacjentów z uszkodzeniem tylnego podwzgórza (stopień 2) oraz pacjentów bez uszkodzenia podwzgórza (stopień 0). Pacjenci z rejestru HIT ENDO i KRANIOPHARYNGEOM 2000/2007 (34 badanych, 73 kontrola)

# OXT

W 2018r. opisano pozytywny efekt leczenia 13-letniego chłopca z otyłością, po operacyjnym leczeniu CP:

- OXT przez 10m-cy, następnie OXT+ Naltrexon przez 38 m-cy
- Dawka OXT 6 IU/dobę + Naltrexon 100 mg/dobę
- Redukcja masy ciała -7.3kg (BMI 95 ➡ 87ct), zmniejszenie łaknienia
- Nie obserwowano objawów niepożądanych



# OXT

Badanie kliniczne randomizowane, zaślepienie, kontrolowane placebo (badanie pilotażowe):  
ClinicalTrials.gov.NCT02849743

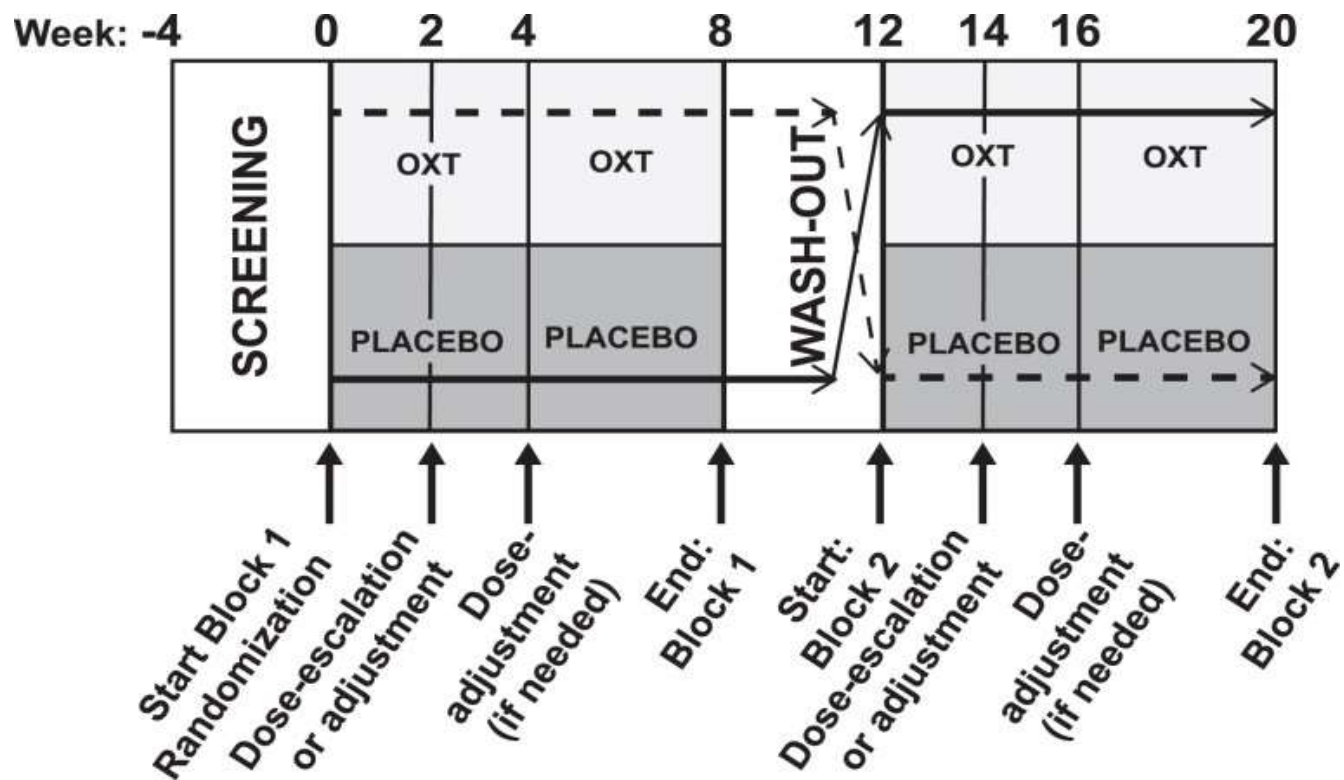
Charakterystyka grupy badanej:

- wiek 10-35 lat, 13 pacjentów, 9 poniżej 18 lat, średni wiek 15.3 lat, od rozpoznania do interwencji śr. 7,5 lat
- dawka OXT (Syntocinon 40 USP/ml, 4IU/spray) 20-24 j.m 3xdz przed posiłkiem
- pacjenci po leczeniu guzów ok. podwzgórzowo-przysadkowej (9 CP, 2 germinoma, 2 glejaki)
- pacjenci z nadwagą i otyłością
- z niedoczynnością w zakresie co najmniej 1 osi podwzgórzowo-przysadkowej
- pacjenci co najmniej 6 m-cy po zakończonym leczeniu, stabilni, bez cech wznowy
- pacjenci co najmniej 2 m-ce po ustabilizowaniu poziomu hormonów przysadkowych w tym wazopresyny

Kryteria wykluczenia: niedokrwistość, choroby wątroby i nerek, psychozy, adypsję, leczenie steroidami w dawkach suprafizjologicznych, wydłużony odc. QTc, po zabiegach bariatrycznych (ostatnie 12m cy).



# OXT



# Wyniki

- Nie wykazano znaczącego wpływu donosowej OXT na masę ciała u badanych pacjentów z HO, ale wybrani pacjenci mogą odnieść korzyść z leczenia [mała grupa badana, długi czas od rozpoznania (7,5lat), pacjenci ze szczególnie oporną HO, znaczenie dawki OXT]
- OXT dobrze tolerowany, objawy niepożądane były umiarkowane i nie różniły się istotnie od grupy placebo (krwawienia z nosa, bóle głowy, nudności, wymioty, zmiany HR i RR, wydłużony odstęp QTc)
- Zespół wydłużonego QTc był jednak wykazywany już u pacjentów z czaszko gardlakiem przed badaniem klinicznym
- Wykazano mniejszy niepokój i mniejszą impulsywność w badaniu funkcji poznawczych



# Zabiegi bariatryczne

## RESTYKCYJNE



Rękawowa resekcja żołądka



Laparoskopowe założenie regulowanej opaski żołądkowej



Pionowa plastyka żołądka

## WYŁĄCZAJĄCE



Wyłączenie jelitowo-żołądkowe



Wyłączenie dwunastnicze

## INNE



Balon żołądkowy

Interwencja	Grupa pacjentów z CP	BMI przed interwencją	BMI podczas ostatniej wizyty po interwencji	Mediana follow-up	Powikłania i efekty uboczne terapii	Publikacje
Regulowana opaska żołądkowa (LAGB)	4 dzieci	BMI 46.4 BMI 44.9 BMI 51.9 BMI 40.0	BMI 49.6 BMI 53.6 BMI 53.6 BMI 42.7	7.1 lat, (5.3-9.1)	Nie zgłoszono	Muller et al, 2011
	6 dzieci	Mediana BMI 40.2 (44.7-61.6)	Brak redukcji masy i BMI	5.5 lat, (1-9)	Ponowna regulacja opaski, usunięcie urządzenia	Weismann et al, 2013
	6 pacjentów	Śr BMI 45.6 (52.1-40.2)	Śr redukcja masy 6.1%	12 m-cy	Nie zgłoszono	Bretault et al., 2013
Rękawowa resekcja żołądka (SG)	3 dzieci	Śr BMI 49.2 (41.6-58.1)	Śr BMI 35.3 (31.2-40.6)	2 lata	Krwawienie, niedobór kwasu foliowego i wit D	Trotta et al, 2017
	2 dorosłych	BMI 51.0 BMI 37.6	BMI 41.0 BMI 34.0	30 m-cy	Nie zgłoszono	Gatta et al, 2016
	2 dzieci	BMI 55.6 BMI 43.3	Brak zmiany BMI	2 lata (0.5-4 lata)	Wymioty, osłabiona skuteczność desmopresyny	Weismann et al, 2013
	3 dorosłych	Śr BMI 31.1	Śr redukcja masy 10%	24 m-ce	Nie zgłoszono	Wijnen et al, 2017
	4 pacjentów	Śr BMI 48 ±13.5	Śr redukcja masy 21.7%	5 lat	Nie zgłoszono	Van Santen et al., 2021
	8 pacjentów	Śr BMI 48.9(57.9-35.5)	Śr redukcja masy 19.6%	12 m-cy	Nie zgłoszono	Bretault et al, 2016
Wyłączenie żołądkowe typu Roux-en-Y (RYGB)	1 dziecko	BMI 51.5	BMI 39	9 m-cy	Nie zgłoszono	Page-Wilson et al, 2012
	1 dziecko	BMI 65.0	BMI 43.0	4 lata	Biegunka, dumping syndrom, pogorszenie stanu psychicznego	Rottembourg et al, 2009
	6 pacjentów	Śr BMI 55.2(65.1-37.5)	Śr redukcja masy 20.2%	12 m-cy	Nie zgłoszono	Bretault et al, 2016
	5 pacjentów	Śr BMI 43.4 +5.2SD	Śr redukcja masy 25%	24 m-cy	Nie zgłoszono	Wijnen et al, 2017
	12 pacjentów	Śr BMI 45.4±6	Śr redukcja masy 22.7%	5 lat	Nie zgłoszono	Van Santen et al, 2021

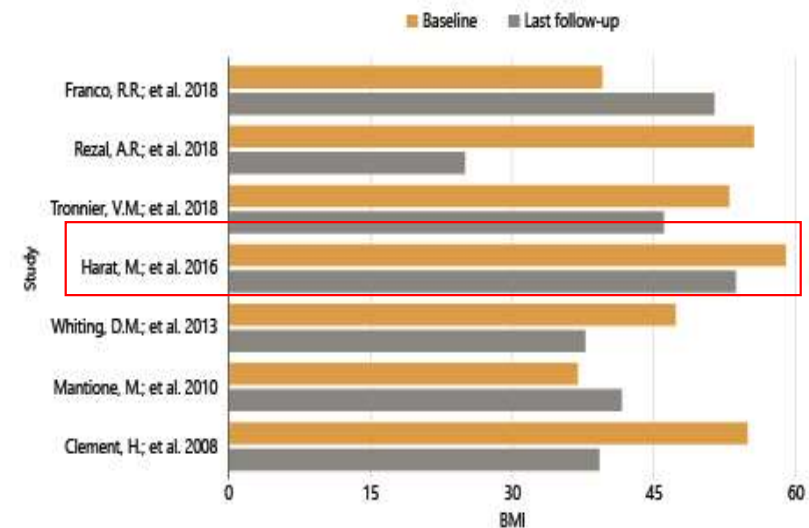
# Głęboka stymulacja mózgu (DBS – Deep Brain Stimulation)

- Akceptacja FDA wyłącznie do leczenia choroby Parkinsona i dystonii, eksperymentalnie w zaburzeniach obsesyjno-kompulsywnych i w uzależnieniach
- W otyłości metoda eksperymentalna
- Stymulacja bocznej części podwzgórza (LHA-lateral hypothalamic area), w celu modulowania aktywności neuronalnej wpływającej na łaknienie i zachowanie
- Objawy niepożądane: zakażenie skóry, nudności, objawy manii, zaburzenia lękowe, drgawki, uszkodzenie elektrody
- Obecnie trwają 2 badania kliniczne dotyczące pacjentów z olbrzymią otyłością oporną na leczenie (clinicaltrials.gov)

# DBS (elektroda Medtronic) - przegląd piśmiennictwa 2022r.

Patient	Etiology	Medical history	Previous treatment	BMI at baseline	BMI at last FU
1	Secondary: PWS	Hypogonadotropic hypogonadism, hepatic steatosis, psychosis, hypomania	Growth hormone, testosterone injections	56	52
2	Secondary: PWS	Hyperphagia, hypogonadotropic hypogonadism, aggressiveness, hypersexuality, impulsiveness	Growth hormone	33.6	43.1
3	Secondary: PWS	Hyperphagia, hypogonadotropic hypogonadism, aggressiveness	Growth hormone	32.2	33.4
4	Secondary: PWS	Hyperphagia, hypogonadotropic hypogonadism skin picking, nail biting	Growth hormone	36.5	39
5	Primary	Uneventful	Failed bariatric surgery	55.7	39.3
6	Primary	Resistant depression, HTN, hyperlipidemia, obstructive sleep apnea	Bariatric surgery for depression: ECT, mirtazapine, fluoxetine, doxepin, agomelatine, sertraline, lithium, individual and group psychotherapy	53.1	38
7	Secondary: hypothalamic obesity	Glucose intolerance, lumbar spondylosis, low self-assessment, and mild depression	None	59.1	53.9
8	Primary	HTN	Failed bariatric surgery	49.4	53.5
9	Primary	Sleep apnea, DM2, HTN, migraine	Failed bariatric surgery	48.1	42.1
10	Primary	Lower extremity edema	Failed bariatric surgery	45	43
11	Primary	Treatment-refractory OCD, nicotine dependence	Paroxetine, quetiapine for OCD	37	25
12	Primary	DM2, HTN, obstructive sleep apnea	Dietary regimens, psychological interventions, group therapies, and medications	55.1	51.6

HTN, hypertension; OCD, obsessive-compulsive disorder; DM2, diabetes mellitus type 2; ECT, electroconvulsive treatment; BMI, body mass index; PWS, Prader-Willi syndrome.



Interwencja trwała 6-36 m-cy

12 pacjentów (8F/4M), wiek 19-60l. (śr. 38,5l.)

4 PWS, 7 Pierwotna otyłość, 1 HO

Średnie BMI przed DBS - 46.7(32.2-59.1)

Średnie BMI po DBS - 42.8 (25-53.9)

Wyższe spadki m. ciała w pierwotnej otyłości ( $\Delta$  BMI 10-2.3)

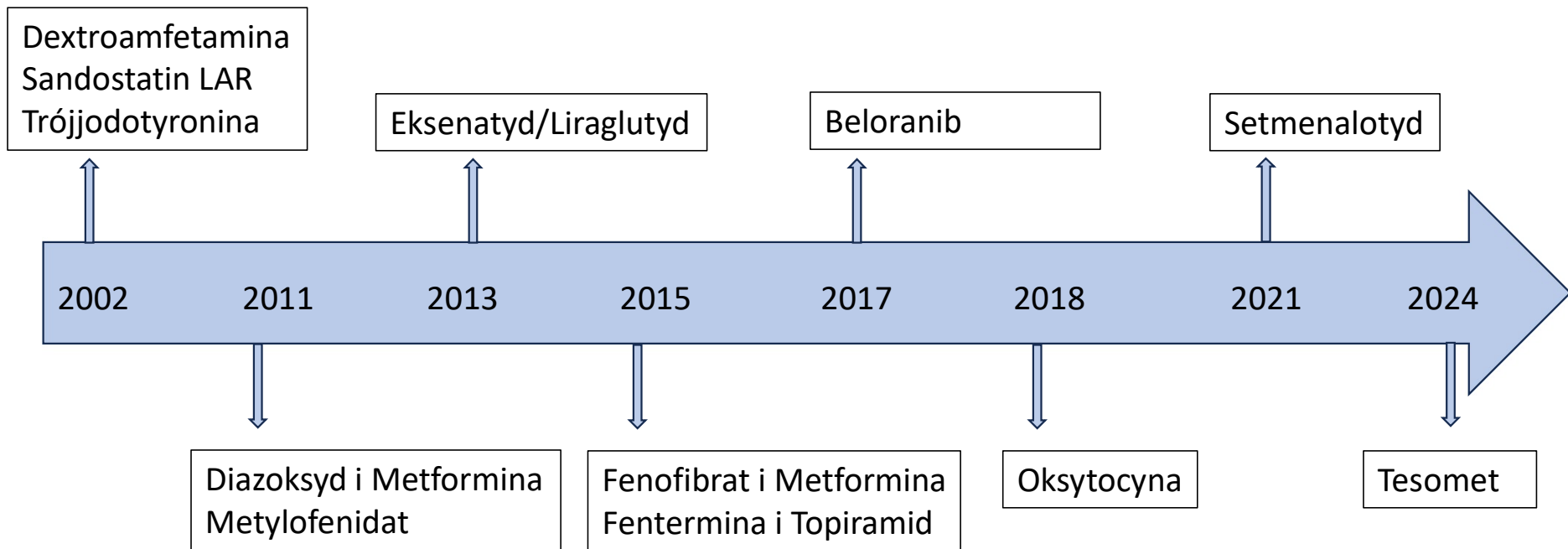
**Wyniki:** interwencja bezpieczna, obiecujące wyniki w otyłości pierwotnej, pozytywny wpływ na emocje

# DBS - obserwacje własne

- U pacjentki z otyłością, wielohormonalną niedoczynnością przysadki, po operacji czaszkogardlaka, w wieku 16 lat został implantowany stymulator do obustronnej głębokiej stymulacji mózgu do jąder półleżących (accumbens), obustronnie (prof. Harat) - decyzja rodziców
- Interwencja trwała 4 m-ce
- Pacjentka dobrze tolerowała stymulację (puls 210  $\mu$ sek., amplituda 4mA, częstość 130Hz)
- Objawy niepożądane: 4 epizody rozładowanej baterii
- Efekt: utrzymanie stałej masy ciała (-2kg), mniejsza agresja
- Aktualnie pacjentka w wieku 25 lat: wzrost 160 cm, masa ciała 127 kg, BMI 49 kg/m<sup>2</sup> (hormonalne leczenie substytucyjne + Metformina)

Nowe metody terapeutyczne

# Farmakoterapia



# SETMELANOTYD - Imcivree



- Selektywny agonista receptora MC4R
- Lek zarejestrowany przez FDA w 2020r., przez EMA 16.07.2021r. , pozytywna opinia AOTMiT 2022r.
- Wskazania: leczenie otyłości i kontrola uczucia głodu w niedoborze propiomelanokortyny (POMC), niedoborze konwertazy prohormonu subtylizyny/keksyny typu 1 (PCSK1), niedoborze receptora leptyny (LEPR), zespole Bardeta-Biedla
- amp. 10mg/1ml, s.c
- Dzieci >6 roku życia i dorośli
- Terapia: koszt 6m-czny ok. 0,5mln/1mln
- W Polsce: 80 osób (51 z LEPR, 28 z POMC)
- Objawy niepożądane: hiperpigmentacja skóry w miejscu iniekcji, bóle głowy, objawy z przewodu pokarmowego, depresja, zab. f. seksualnych





# Badanie kliniczne w trakcie rekrutacji - SETMELANOTYD

- Badanie 3 fazy
- Planowana liczba pacjentów - 120
- Kryteria włączenie
  - Udokumentowana nabyta otyłość podwzgórzowa
  - Wiek  $\geq 4$  lata
  - Otyłość rozumiana jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> u pacjentów powyżej 18 roku życia lub masa ciała dziecka  $\geq 95$  percentyla wg siatek centylowych
- Pierwszorzędowy punkt końcowy - % zmiana BMI

# Inhibitor aminopeptydazy metioninowej (METAP2) - BELORANIB

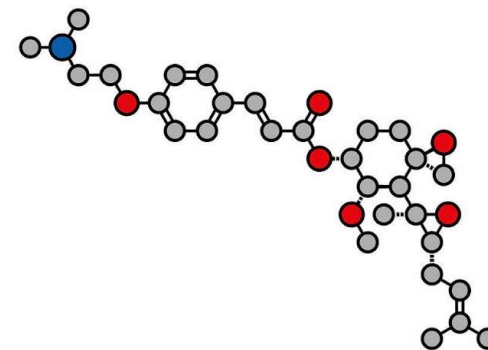


- *METAP2* to enzym odpowiedzialny za usunięcie metioniny z amino-końcowego fragmentu nowo syntetyzowanego białka
- Wzrost ekspresji genu *MetAP2* obserwowany w nowotworach, inhibitory *MetAP2* hamują proliferację
- Powoduje redukcję masy ciała: wzrost adiponektyny, obniżenie leptyny, spadek lipogenezy, wzrost lipolizy, wzrost oksydacji tłuszczu oraz redukcję łaknienia
- Mechanizm niejasny - supresja szlaku regulacji kinaz ERK1/2

# Badania kliniczne zakończone

## Inhibitor aminopeptydazy metioninowej (METAP2) - BELORANIB

- Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie kontrolowane placebo u pacjentów z PWS: uzyskano istotną statystycznie redukcję masy ciała i apetytu w stosunku do grupy kontrolnej (73 leczonych, 34 grupa kontrolna, wiek 12-65l), dawka 1,8-2,4mg 2x w tygodniu s.c, 26 tygodni, **badanie przerwano** z powodu powikłań zakrzepowych (2 zgony zatorowość płucna, 2 pacjentów z zap. żył głębokich), a Beloranib wycofano z rynku (S.E. McCandless, 2017)
- Badanie 2 fazy, randomizowane, podwójnie zaślepienie kontrolowane placebo u 14 pacjentów z HO, 1,8mg Beloranib 2x w tygodniu s.c przez 4 tygodnie i grupa placebo, uzyskano istotną redukcję masy ciała bez ciężkich objawów niepożądanych (A. Schoemaker, 2017)
- Inhibitor *METAP2* "drugiej generacji" jest obecnie badany w małej grupie pacjentów z otyłością prostą



**beloranib**

S.E. McCandless et al., Diabetes Obese Metab. 2017

A. Shoemaker et al., Diabetes Obese Metab. 2017

# Badanie kliniczne w trakcie (wyniki w maju 2024) TESOMET (tesofenzyna + metoprolol)



Tesofenzyna to inhibitor zwrotnego wychwytu 3 monoamin (serotoniny, noradrenaliny, dopaminy), pierwotnie opracowany do leczenia choroby Alzaimera i Parkinsona, ale okazał się nieskuteczny, ale w badaniach klinicznych obserwowano objaw niepożądany w postaci redukcji masy ciała

- Badanie 2 fazy randomizowane, kontrolowane placebo u 203 otyłych, bez DM trwające 24 tygodnie z zastosowaniem Tesofensyny, wykazało istotną redukcję masy ciała, obniżenie cholesterolu, trójglicerydów, insuliny i HbA1c (2008r.)
- Badanie 2 fazy randomizowane, kontrolowane placebo u 21 dorosłych z HO, zastosowano Tesomet (Tesofensyna+Metoprolol) przez 24 tygodnie wykazało spadek masy ciała o - 6,6% w stosunku do - 0,3% w grupie placebo (2022r.)
- Trwa badanie 2 fazy mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Tesomet u pacjentów  $\geq 16$  lat z HO, planowane zakończenie maj 2024r.

# Co możemy dziś zaproponować pacjentowi z HO?

- Intensywna modyfikacja stylu życia
- Niedobór MC4R, LEPR, PCSK1, BBS - setmelanotyd (**Imcivree**)
- Inne przyczyny HO - metformina, analogi GLP-1, oksytocyna
- Leczenie rhGH (u pacjentów z niedobór GH i zespołem Willi-Pradera)
- Prawidłowa substytucja hormonalna u pacjentów z niedoczynnością przysadki (GKS, T4)
- Zabiegi bariatryczne w wybranej grupie pacjentów
- Nowe terapie - Telsomet, Setmelanotyd, Tirzepatyd (podwójny agonista rec. GLP1 i GIP)
- Leki pozostające w BK – m.in. Cotadutide, Retatrutył, Oksyntomodulina, Semaglutyd+Cagrilintide

