



Obesità post-neurochirurgia ipotalamica

Simona Bo¹ · Valentina Ponzio¹ · Marianna Pellegrini¹ · Silvia Grottoli¹

Accettato: 14 giugno 2020 / Pubblicato online: 15 febbraio 2021
© The Author(s) 2021

Sommario Le malattie ipotalamiche e il loro trattamento chirurgico possono determinare un rapido incremento ponderale nei primi sei mesi, seguito da stabilizzazione del peso in un'elevata percentuale (40–80%) di pazienti. Gli interventi sullo stile di vita e i farmaci hanno fornito risultati insoddisfacenti. Maggiori benefici sono stati riportati con gli analoghi del *glucagon like peptide-1* o con la chirurgia bariatrica ma gli studi ad oggi disponibili sono di bassa numerosità e di breve durata.

Parole chiave Craniofaringioma · Chirurgia ipotalamica · Obesità ipotalamica

Introduzione

È noto da più di un secolo che sia le patologie ipotalamiche che il loro trattamento chirurgico o radioterapico possono determinare la comparsa di obesità [1]. Lesioni occupanti spazio, come il craniofaringioma o altri tumori e aneurismi, malattie infiammatorie e infiltrative e traumi sono le condizioni più frequentemente responsabili di danno all'ipotalamo [2]. Oltre alle alterazioni strutturali, una serie di sindromi genetiche comportano disfunzione ipotalamica e obesità anche severa a comparsa dall'infanzia, come quelle legate a

deficit del recettore della melanocortina-4 (MC4R), la sindrome di Prader-Willi o di Bardel-Biedl, i deficit di leptina o le mutazioni a carico del recettore della leptina, dei geni *POMC* e *CART* [3].

L'ipotalamo ha un ruolo fondamentale nella regolazione del bilancio energetico, tramite l'integrazione dei segnali provenienti da altre aree cerebrali e dalla periferia e la modulazione dell'attività dell'ipofisi anteriore e delle vie autonome discendenti, così bilanciando l'assunzione di calorie, la spesa energetica e l'entità della massa grassa corporea [3]. Pertanto, sebbene la maggior parte delle patologie ipotalamiche siano rare (l'incidenza del craniofaringioma è 0,5–2 casi per milione di persone/anno) l'incremento ponderale fino alla obesità severa è assai frequente in questi pazienti [4].

In questa rassegna ci focalizzeremo sulle malattie ipotalamiche, in cui non solo la malattia di per sé, ma anche il suo trattamento, in particolare quello chirurgico, può determinare incremento ponderale, talora anche marcato. Saranno approfonditi i temi elencati di seguito con particolare attenzione alle possibilità terapeutiche e, precisamente: 1) la rilevanza del problema; 2) i meccanismi responsabili dell'incremento ponderale; 3) le implicazioni cliniche; e 4) l'approccio terapeutico.

Rilevanza del problema

In seguito all'escissione soprasellare di voluminose lesioni ipotalamiche (usualmente craniofaringiomi, meno frequentemente macroadenomi ipofisari con estensione soprasellare, gliomi, meningiomi, teratomi, tumori delle cellule germinali) o in conseguenza di traumi, interventi chirurgici, patologie infiltrative o infiammatorie, alcuni pazienti vanno incontro a un incremento ponderale anche marcato [3]. Tuttavia, l'eccesso ponderale è spesso già presente al momento

Proposto da Silvia Grottoli.

Informazioni Supplementari La versione online contiene materiale supplementare disponibile su
<https://doi.org/10.1007/s40619-021-00834-3>.

✉ S. Bo
simona.bo@unito.it

¹ Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino, Torino, Italia

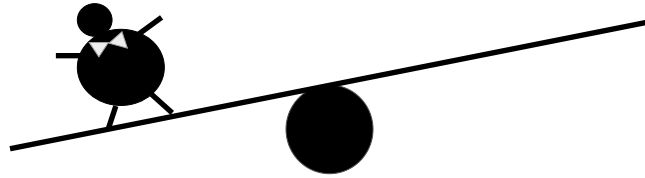
Fig. 1 Meccanismi implicati nell'aumento ponderale nei pazienti con lesioni ipotalamiche

Aumento risorse ENERGETICHE

Iperfagia
Leptino-resistenza
Ipersecrezione insulinica (iperattività vagale)

Ridotta spesa ENERGETICA

Riduzione del metabolismo basale (ipo-attività SNS)
Sonnolenza diurna/astenia
Riduzione dell'esercizio
Deficit GH, tireotropina, gonadotropine



della diagnosi prima del trattamento. Una recente metanalisi che analizza 36 studi per un totale di 1225 pazienti con craniofaringioma di età compresa tra i 2 e i 57 anni riporta una prevalenza di obesità pari al 54,4% [5].

Dopo l'intervento neurochirurgico, è stato descritto un ulteriore incremento ponderale [4, 6]. La prevalenza dell'obesità post-chirurgia ipotalamica è variabile tra i vari studi: da 41 a 77% (a seconda della radicalità dell'intervento [7], 58% [8], 62% [9], fino al 68% a seconda dell'età di insorgenza [10]. Le differenze tra gli studi possono dipendere dall'eterogeneità nella definizione di obesità, ma anche dalle diverse caratteristiche dei soggetti studiati, in particolare l'età, nonché dalla diversa tecnica chirurgica impiegata e radicalità dell'intervento. Infatti, tra i fattori che sono stati messi in correlazione con lo sviluppo di obesità dopo il trattamento chirurgico per il craniofaringioma vi sono una minore età al momento della diagnosi, la presenza di una qualunque endocrinopatia, sintomi iniziali di ipertensione endocranica, maggiori valori di body mass index (BMI) al momento della diagnosi, predisposizione familiare per l'obesità e l'entità del coinvolgimento ipotalamico [4]. Le dimensioni del tumore [8, 9], la dose e durata del trattamento perioperatorio con desametasone [11] non sembrano avere un ruolo sull'incremento ponderale a lungo termine, mentre molteplici interventi chirurgici, la chirurgia pterionale e l'irradiazione ipotalamica con dosi >51 Gy si associano alla comparsa di obesità [4, 8].

Sebbene l'obesità sia più frequente nei bambini, poiché essi presentano con maggiore frequenza tumori localizzati nella fossa posteriore, anche negli adulti può verificarsi un marcato incremento ponderale dopo il trattamento del craniofaringioma [9].

Meccanismi responsabili dell'incremento ponderale

L'ipotalamo contiene gruppi di cellule nervose organizzate in nuclei con funzioni importanti relativamente al metabolismo energetico e alla sincronizzazione delle attività circadiane. Il tessuto adiposo è innervato da fibre simpatiche, che

controllano la lipolisi, e fibre parasimpatiche, che controllano la lipogenesi, entrambe ad origine da neuroni del sistema simpatico e parasimpatico presenti nel nucleo periventricolare e soprachiasmatico [12]. La regolazione dei meccanismi di fame/sazietà è estremamente complessa e al di fuori degli obiettivi di questa rassegna. In sintesi, le patologie ipotalamiche e/o il loro trattamento chirurgico o radiante possono danneggiare i nuclei dell'ipotalamo mediale, incrementando la sensazione di fame per mezzo dell'attivazione di stimoli orexigenici provenienti dall'ipotalamo laterale e/o per difettosa risposta da parte dell'ipotalamo mediale ai segnali di adiposità, quali la leptina e la proopiomelanocortina [13–15]. È verosimile che in seguito all'intervento di neurochirurgia si verifichi una sofferenza delle strutture soprasellari con danno al nucleo soprachiasmatico e alterata regolazione dei meccanismi di controllo circadiani predisponenti ad alterazioni del metabolismo [4]. Vi è una diretta correlazione tra l'entità del danno ipotalamico e l'incremento ponderale [4]. Da ciò risulta chiara l'importanza di utilizzare tecniche chirurgiche che preservino il più possibile l'integrità ipotalamica.

Il danno ipotalamico determinerebbe l'incapacità di trasdurre i segnali ormonali afferenti di adiposità, simulando a livello del sistema nervoso centrale uno stato di *starvation* [14]. Comportamenti come iperfagia e ricerca ossessiva di cibo sono stati descritti dopo il trattamento chirurgico del craniofaringioma (Fig. 1) [1]. Sono stati riportati elevati livelli di leptina in pazienti con estensione soprasellare del tumore [16], per cui è stata ipotizzata una mancata fisiologica inibizione dell'appetito a causa dell'alterazione del circuito di feedback negativo mediato dalla leptina con leptino-resistenza. Tuttavia, spesso si osserva obesità in assenza di iperfagia e il possibile ruolo della leptina non è al momento stato dimostrato [1, 4].

Il danno a carico dell'ipotalamo mediale può alterare la regolazione del sistema nervoso autonomo [14]. Si riduce l'attività del sistema simpatico, con conseguente riduzione della spesa energetica, mentre aumenta l'attività vagale [17]. La disinibizione vagale comporta incremento della secrezione insulinica con incremento dell'adipogenesi [14]. La frequente astenia (anche in assenza di ipopituitarismo)

e l'aumentata sonnolenza diurna legata all'alterata regolazione ipotalamica dei ritmi circadiani della melatonina potrebbero concorre insieme con la ridotta capacità visiva alla riduzione dell'esercizio di questi pazienti [1, 4]. Inoltre, è stata descritta una ridotta soppressione post-prandiale sia della ghrelina che dell' α -melanocortina dopo danno ipotalamico da craniofaringioma [18]. Infine, vi sono sempre maggiori evidenze a supporto del fatto che una condizione infiammatoria a carico dell'ipotalamo, quale quella determinata sia dalle patologie ipotalamiche che dal loro trattamento, potrebbe contribuire alla comparsa di obesità [2].

Implicazioni cliniche

Tra le sequele post-chirurgia ipotalamica si annoverano: disturbi oculari (alterazioni del visus, atrofia papillare, disturbi campimetrici), alterazioni neuropsicologiche (labilità emotiva, comportamenti sessuali abnormi, attacchi d'ira, deficit della memoria e delle capacità intellettive), deficit dell'attività ipotalamo-ipofisaria, disturbi del sonno e della termoregolazione e, naturalmente, la comparsa o l'aggravamento dell'eccesso ponderale [4]. Il frequente sviluppo dell'obesità ipotalamica ha un andamento clinico distinto rispetto all'obesità primaria: usualmente si verifica un rapido incremento ponderale nei primi sei mesi, seguito da stabilizzazione e successivo mantenimento del peso per periodi prolungati, pari anche a dieci anni [8]. La fase di rapido aumento di peso può essere erroneamente interpretata come un effetto collaterale della terapia con glicocorticoidi; la riduzione della dose di mantenimento dell'idrocortisone non ha alcun effetto sul peso, mentre può aggravare l'astenia e il malessere del paziente [14]. La successiva lunga fase di stabilità ponderale, verosimilmente caratterizzata da un basso dispendio energetico, suggerisce il raggiungimento di un nuovo *set-point* ponderale e giustifica l'insuccesso dell'intervento basato solo sullo stile di vita frequentemente descritto nei pazienti affetti da obesità ipotalamica [13].

Questi soggetti presentano un rischio incrementato di sviluppare la sindrome metabolica con adiposità preferenzialmente localizzata in sede addominale [19], nonché la steatosi epatica non alcolica [19] e l'apnea ostruttiva notturna [14], nonostante la giovane età. Non stupisce, pertanto, l'incrementato rischio di malattie cardiovascolari e di mortalità descritto nei pazienti operati per craniofaringioma quando confrontati con la popolazione generale [20]. In particolare, dati recenti da uno studio di popolazione svedese documentano un rilevante aumento del rischio di sviluppare diabete mellito e malattie cerebrovascolari anche mortali [21].

Approccio terapeutico

Dato il rapido e caratteristico incremento ponderale che si verifica nei primi sei mesi dopo il danno ipotalamico, è im-

portante agire precocemente, in modo da evitare l'eccessivo accumulo di peso corporeo, poi difficile da far regredire. Il trattamento dell'obesità ipotalamica comprende: 1) gli interventi sullo stile di vita; 2) la supplementazione ormonale per trattare i deficit ipofisari (per cui si rimanda a trattazioni specifiche [15, 22]); 3) la terapia farmacologica per antagonizzare gli specifici meccanismi che determinano l'obesità ipotalamica; 4) la terapia farmacologica per la cura dell'obesità; e 5) la chirurgia bariatrica, come illustrato nella Tabella 1.

Un'importante considerazione, a monte del trattamento dell'obesità ipotalamica, è relativa ovviamente alla sua prevenzione. La scelta del tipo di intervento chirurgico è fondamentale in questo senso e deve essere valutata attentamente in maniera individuale per ogni singolo paziente. Le strategie per ridurre il volume della lesione prima della chirurgia potrebbero permettere un minore danno ai nuclei ipotalamici e, pertanto, un minore rischio successivo di incremento ponderale [4, 22, 23]. In modo simile, l'approccio da parte di un team multidisciplinare e il riferimento a centri con grande esperienza potrebbero contribuire a ridurre in modo considerevole il rischio di obesità post-neurochirurgia.

Intervento sullo stile di vita

È indispensabile svolgere un adeguato counseling dei pazienti e delle loro famiglie rispetto alla possibilità di incremento ponderale post-chirurgico per ridurre almeno in parte il rischio [22]. Non esistono indicazioni specifiche in merito alla dieta o all'esercizio migliore per questi pazienti. Il calcolo dei fabbisogni calorici e dei nutrienti va eseguito sulla base della stima del dispendio energetico, tenendo conto del livello di esercizio e attività fisica [22]. In generale, data la frequente ricerca di alimenti "gratificanti" ad alto tenore energetico, diventa importante inserire nello schema alimentare cibi sazianti, ricchi di acqua e di fibre e, dunque, poveri di calorie. La restrizione dei carboidrati si è dimostrata solo sporadicamente efficace [13]. Parimenti, le raccomandazioni relative all'esercizio vanno individualizzate considerando eventuali difficoltà visive, debolezza degli arti, astenia, la riduzione del movimento anche protratto secondaria all'intervento con il conseguente decondizionamento muscolare [22]. In qualche caso, il trattamento della sonnolenza e dei disturbi del sonno (apnea ostruttiva notturna, narcolessia) e di quelli della termoregolazione (per cui si rimanda a specifiche rassegne [22]), ha permesso di ottenere maggiore collaborazione nello svolgimento dell'attività fisica. Tuttavia, in generale la risposta alle modificazioni dello stile di vita è deludente e bisogna ricorrere alla terapia farmacologica [23].

Terapia farmacologica per antagonizzare gli specifici meccanismi che determinano l'obesità ipotalamica

Uno dei meccanismi implicati nel rapido incremento ponderale post-neurochirurgia è l'incremento della secrezione

Tabella 1 Trattamenti per la cura dell'obesità ipotalamica

		Meccanismo d'azione	Beneficio	Effetti collaterali
Intervento sullo stile di vita	Dieta ipocalorica	Restrizione apporto calorico	+	No
	Esercizio	Aumento dispendio energetico	+	No
Terapie farmacologiche	Derivati anfetaminici	Stimolazione centrale Stimolazione della secrezione della noradrenalina e della dopamina; inibizione del reuptake della dopamina	++	Si
	Metilfenidato	Stimolazione centrale Inibizione del reuptake della dopamina	+	Si
	Octreotide	Analogo della somatostatina: riduce l'attivazione delle beta-cellule pancreatiche	+	Si
	Diazossido e metformina	Riduzione della secrezione insulinica e miglioramento della sensibilità insulinica	+	Si
	Exenatide e liraglutide	Agonisti del recettore di GLP-1: miglioramento della sensibilità insulinica, aumento sazietà e rallentamento dello svuotamento gastrico	++	Si
Chirurgia bariatrica	Bendaggio gastrico regolabile laparoscopico	Intervento restrittivo reversibile	+/-	Si
	<i>Sleeve gastrectomy</i>	Intervento restrittivo irreversibile	++	Si
	Bypass gastrico Roux-en Y	Intervento restrittivo e malassorbitivo		Si

insulinica dovuta ad attivazione vagale. Per questo scopo è stato utilizzato l'octreotide, un agonista della somatostatina che limita il rilascio di insulina per mezzo di inibizione dei canali del calcio voltaggio-dipendenti delle beta-cellule pancreatiche [13]. Si è osservato un modesto effetto sul calo o la stabilizzazione del peso corporeo in età pediatrica [24]. L'utilizzo combinato di diazossido (che riduce la secrezione insulinica) e metformina (che migliora la sensibilità insulinica) è risultato efficace sul calo ponderale in un piccolo numero di pazienti ma ha determinato numerosi effetti collaterali [25].

Altro approccio utilizzato è stato quello di incrementare il tono simpatico tramite l'utilizzo di derivati anfetaminici che hanno permesso di ottenere stabilizzazione del peso e riduzione dell'ipersonnia ma in piccoli numeri di individui [23]. Il metilfenidato è stato utilizzato per ridurre l'intake calorico, per mezzo dell'aumento dell'attività del sistema dopaminergico implicato nei meccanismi di *reward* così riducendo la richiesta di cibo, soprattutto di grassi [26]. Inoltre, questa sostanza sembra determinare anche un aumento dell'attività del sistema locomotore, almeno negli studi sull'animale, e quindi potrebbe essere utile anche per contra-

stare l'ipoattività fisica dei pazienti con obesità ipotalamica [13]. Tuttavia, sono disponibili ad oggi troppi pochi dati per poter confermare il reale beneficio dei farmaci con effetto stimolante centrale nel trattamento di questa patologia. Altri approcci per incrementare il tono simpatico e/o la spesa energetica, come l'utilizzo di tri-iodotironina, sibutramina, caffeina/efedrina sono risultati inefficaci o pericolosi [13]. Infine, dato che la secrezione di ossitocina può essere alterata in conseguenza del danno alle strutture ipotalamiche anteriori, la sua somministrazione combinata con il naltrexone per via endonasale è stata impiegata con beneficio su peso e iperfagia, ma in un caso singolo [27].

Trattamenti innovativi, come l'uso di leptina ricombinante o la terapia target nei pazienti con craniofaringioma papillare e mutazione del gene *BRAF*, sembrano promettenti ma necessitano di ulteriori conferme scientifiche [22].

Terapia farmacologica per la cura dell'obesità

Gli agonisti del recettore dell'incertina *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), oltre a potenziare il rilascio di insulina

glucosio-dipendente e a sopprimere la secrezione di glucagone, determinano rallentamento dello svuotamento gastrico e, tramite legame a specifici recettori cerebrali e ipotalamici (nuclei arcuato e dorsomediale), inducono sazietà [2]. Alcuni autori ne hanno sperimentato l'utilizzo anche nell'obesità secondaria a neoplasia ipotalamica [28–30]. Sono stati studiati un numero piccolo di pazienti, trattati sostanzialmente con exenatide [26–28]. Il calo di peso ottenuto è stato rilevante e compreso tra 10 e 29 kg [28–30]. Mancano tuttavia dati sul lungo termine e, soprattutto, esistono solo sporadiche segnalazioni relative al beneficio della liraglutide [30, 31], il GLP-1 agonista specificamente utilizzato per la cura dell'obesità primaria.

Chirurgia bariatrica

In generale, con le raccomandazioni relative allo stile di vita e la terapia farmacologica difficilmente si riesce a ottenere un calo ponderale superiore al 10% del peso corporeo iniziale. Vi sono studi che documentano il beneficio della chirurgia bariatrica, riportando un calo ponderale significativo. Sono state utilizzate diverse tecniche, quali la *sleeve gastrectomy* (SG), il bypass gastrico Roux-en Y (RYGB) e il bendaggio gastrico regolabile laparoscopico (LAGB) [32]. Sono stati descritti effetti favorevoli anche sull'iperfagia [33]. Tuttavia, due recenti metanalisi giungono alla conclusione che le procedure bariatriche non sono così efficaci come nell'obesità primaria [33, 34]; si verifica recupero ponderale un anno dopo SG e LAGB, mentre i benefici del RYGB sembrano più duraturi [34].

L'esperienza con la chirurgia bariatrica in questi pazienti è limitata; in particolare, vanno considerati i maggiori rischi chirurgici e post-chirurgici di questi pazienti, nonché il rischio di deficit nutrizionali che può essere particolarmente rilevante per l'età evolutiva e, infine, i possibili problemi legati al difettoso assorbimento di farmaci indispensabili, quali le terapie ormonali sostitutive [33]. Alcuni autori esprimono preoccupazione in merito al fatto che il bypass gastrico, andando a ridurre la secrezione di ghrelina, possa concorrere al rischio di osteomalacia, avendo tale incretina un ruolo nell'osteogenesi mediata dalla stimolazione degli osteoblasti [32]. Infine, il trattamento con procedure invasive e non reversibili è tuttora controverso in età pediatrica per considerazioni non solo di ordine medico, ma anche etico e legale [23].

La vagotomia truncale selettiva è una procedura che sembra promettente ma non presenta attualmente adeguate evidenze scientifiche [13, 23].

Conclusioni

Ad oggi, nessun trattamento per l'obesità ipotalamica si è dimostrato realmente efficace nei trial randomizzati e controllati. Gli studi disponibili hanno mediamente una bassa

numerosità e/o sono di breve durata. C'è urgente bisogno di nuovi studi di buona qualità metodologica e multicentrici con l'obiettivo di sperimentare nuovi approcci più efficaci e sicuri degli attuali disponibili.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Torino within the CRUI-CARE Agreement.

Conflitto di interessi Gli autori Simona Bo, Valentina Ponzo, Marianna Pellegrini e Silvia Grottoli dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Pinkney J, Wilding J, Williams G et al (2002) Hypothalamic obesity in humans: what do we know and what can be done? *Obes Rev* 3(1):27–34
2. Roth CL (2015) Hypothalamic obesity in craniopharyngioma patients: disturbed energy homeostasis related to extent of hypothalamic damage and its implication for obesity intervention. *J Clin Med* 4:1774–1797
3. Hochberg I, Loche S, Cappa M et al (2010) Pediatric neuroendocrinology. *Endocr Dev* 17:185–196
4. Müller HL (2001) Consequences of craniopharyngioma surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1981–1991
5. Wang KW, Fleming A, Johnston DL et al (2018) Overweight, obesity and adiposity in survivors of childhood brain tumours: a systematic review and meta-analysis. *Clin Obes* 8(1):55–67
6. Müller HL, Emser A, Faldum A et al (2004) Longitudinal study on growth and body mass index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* 89(7):3298–3305
7. Villani RM, Tomei G, Bello L et al (1997) Long-term results of treatment for craniopharyngioma in children. *Child's Nerv Syst* 13:397–405
8. Ahmet A, Blaser S, Stephens D et al (2006) Weight gain in craniopharyngioma – a model for hypothalamic obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 19(2):121–127

9. Sorva R (1988) Children with craniopharyngioma. Early growth failure and rapid postoperative weight gain. *Acta Paediatr Scand* 77:587–592
10. Gautier A, Godbout A, Grosheny C et al (2012) Markers of recurrence and long-term morbidity in craniopharyngioma: a systematic analysis of 171 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2011–2817
11. Müller HL, Heinrich M, Bueb K et al (2003) Perioperative dexamethasone treatment in childhood craniopharyngioma-influence on short-term and long-term weight gain. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 111:330–334
12. Kreier F, Fliers E, Voshol PJ et al (2002) Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat – functional implications. *J Clin Invest* 110:1243–1250
13. Abuzzahab MJ, Roth CL, Shoemaker AH (2019) Hypothalamic obesity: prologue and promise. *Horm Res Paediatr* 91(2):128–136
14. Lustig RH (2011) Hypothalamic obesity after craniopharyngioma: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Front Endocrinol* 2:60
15. Erfurth EM (2020) Diagnosis, background and treatment of hypothalamic damage in craniopharyngioma. *Neuroendocrinology* 110:767–779
16. Roth C, Wilken B, Hanefeld F et al (1998) Hyperphagia in children with craniopharyngioma is associated with hyperleptinemia and a failure in the down regulation of appetite. *Eur J Endocrinol* 138:89–91
17. Lustig RH, Hinds PS, Ringwald-Smith K et al (2003) Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2586–2592
18. O’Gorman CS, Simoneau-Roy J, Pencharz MB et al (2011) Delayed ghrelin suppression following oral glucose tolerance test in children and adolescents with hypothalamic injury secondary to craniopharyngioma compared with obese controls. *Int J Pediatr Obes* 6:285–288
19. Sahakitrungruang T, Klomchan T, Supornsilchai V et al (2011) Obesity, metabolic syndrome, and insulin dynamics in children after craniopharyngioma surgery. *Eur J Pediatr* 170(6):763–769
20. Bulow B, Attewell R, Hagmar L et al (1998) Postoperative prognosis in craniopharyngioma with respect to cardiovascular mortality, survival, and tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3897–3904
21. Olsson DS, Andersson E, Bryngelsson IL et al (2015) Excess mortality and morbidity in patients with craniopharyngioma, especially in patients with childhood onset: a population-based study in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 100(2):467–474
22. Thompson CJ, Costello RW, Crowley RK (2019) Management of hypothalamic disease in patients with craniopharyngioma. *Clin Endocrinol* 90(4):506–516
23. Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M et al (2019) Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers* 5(1):75
24. Lustig RH, Rose SR, Burghen GA et al (1999) Hypothalamic obesity caused by cranial insult in children: altered glucose and insulin dynamics and reversal by a somatostatin agonist. *J Pediatr* 135:162–168
25. Hamilton JK, Conwell LS, Syme C et al (2011) Hypothalamic obesity following craniopharyngioma surgery: results of a pilot trial of combined diazoxide and metformin therapy. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011:417949
26. Goldfield GS, Lorello C, Doucet E (2007) Methylphenidate reduces energy intake and dietary fat intake in adults: a mechanism of reduced reinforcing value of food? *Am J Clin Nutr* 86:308–315
27. Hsu EA, Miller JL, Perez F et al (2018) Oxytocin and naltrexone successfully treat hypothalamic obesity in a boy post-craniopharyngioma resection. *J Clin Endocrinol Metab* 103(2):370–375
28. Thondam SK, Cuthbertson DJ, Aditya BS et al (2012) A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist in the treatment for hypothalamic obesity complicated by type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77(4):635–637
29. Simmons JH, Shoemaker AH, Roth CL (2012) Treatment with glucagon-like Peptide-1 agonist exendin-4 in a patient with hypothalamic obesity secondary to intracranial tumor. *Horm Res Paediatr* 78(1):54–58
30. Zoicas F, Droste M, Mayr B et al (2013) GLP-1 analogues as a new treatment option for hypothalamic obesity in adults: report of nine cases. *Eur J Endocrinol* 168(5):699–706
31. Bretault M, Carette C, Zaharia R et al (2019) Liraglutide 3 mg as a weight-loss strategy after failed bariatric surgery in a patient with hypothalamic obesity following craniopharyngioma. *Diabetes Metab* 46(6):514–515
32. Bereket A, Kiess W, Lustig RH et al (2012) Hypothalamic obesity in children. *Obes Rev* 13(9):780–798
33. Bretault M, Boillot A, Muzard L et al (2013) Clinical review: bariatric surgery following treatment for craniopharyngioma: a systematic review and individual-level data meta-analysis. *Clin Endocrinol Metab* 98:2239–2246
34. Wijnen M, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM et al (2017) Efficacy and safety of bariatric surgery for craniopharyngioma-related hypothalamic obesity: a matched case-control study with 2 years of follow-up. *Int J Obes* 41:210–216