الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

أدوية حديثة لعلاج السمنة المفرطة(السمنة أحادية المنشأ): سيتميلانوتيد.

Setmelanotide: A novel treatment of Severe Obesity (Monogenic Obesity).

بحث تخرج مقدم للحصول على درجة البكالوريوس في الصيدلة و الكيمياء الصيدلية.

مقدم من الطالبة:

تيما فرح

تحت اشراف:
د/ شوقي حسين ناجي العودي
أستاذ مساعد علم الأدوية والصيدلة السريرية
كلية الصيدلة–الجامعة السورية الخاصة
كلية الطب – جامعة ذمار – اليمن

2024-2023

المحتويات:

الموضوع.....	الصفحة
المحتويات.....	5
قائمة الجداول.....	6
قائمة الاشكال.....	7
قائمة المصطلحات و الاختصارات.....	8
المقدمة.....	10
ادارة السمنة الاحادية.....	18
العلاج الدوائي.....	19
الاثار السلبية.....	22
الاتجاهات المستقبلية.....	24
الملخص و الاستنتاجات.....	25
المراجع.....	26

قائمة الجداول:

الجدول	الصفحة
الجدول 1: الاسباب الاكثر شيوعا للسمنة المتلازمية.	13
الجدول 2: العيوب الوراثية التي تؤدي للسمنة الاحادية.	15

قائمة الاشكال:

الشكل 1: العيوب الوراثية التي تسبب السمنة الاحادية.	15
الشكل 2: آلية عمل السيتميلانوتيد.	21

الاختصارات:

متلازمة تكييس المبايض POCS

هرمون قشر الكظر ACTH

ادينيلات سيكلاز 3 ADCY3

عامل مؤثر عصبي مشتق من الدماغ BDNF

موشر كتلة الجسم BMI

اللبتين LEP

مستقبل اللبتين LEPR

بروتين تحويل PCSK1

مؤيد لاوبيوميلانوكورتين POMC

متماثل المنشط المشترك لمستقبلات الستروييد SRC1/SH2B1

التفكير الأحادي SIM1

مستقبل الميلانوكورتين 4 MC4R

ادارة الغذاء و الدواء الاميركية FDA

المعهد الوطني للتميز في الصحة و الرعاية NICE

سيتميلانوتيد: (علاج جديد للسمنة الشديدة) السمنة الأحادية المنشأ.

ملخص البحث:

الخلفية: السمنة هي وباء عالمي صامت. إنها حالة مرتبطة بعوامل الخطر المتعددة والنتائج السلبية التي تنشأ عن العلاقة المتشابكة بين العوامل البيئية وعلم الوراثة. العوامل الوراثية التي تسبب التعبير المظهري المتغير.

الأهداف: تهدف الدراسة إلى مراجعة الفيزيولوجيا المرضية للسمنة الوراثية وخيارات العلاج المستقبلية للأشخاص الذين يعانون من السمنة الوراثية الشديدة والمعقدة.

النتائج: السمنة الأحادية المنشأ هي شكل حاد في وقت مبكر وأكثر ندرة من السمنة، والذي يظهر مع الأمراض المصاحبة مثل سلوك التغذية غير الطبيعي. تسبب السمنة الأحادية ضعف تنظيم الوزن في منطقة ما تحت المهاد بسبب عيوب في مسار إشارات اللبتين-الميلانوكورتين. مثل ظهور علاج جديد، مثل ناهض مستقبلات الميلانوكورتين RM-493 طفرة في إدارة السمنة الأحادية وأثارة الأمل في إدارة السمنة المعقدة, تقدم هذه المراجعة نظرة عامة على تجارب السيتميلانوتيد التي حدثت، بالإضافة إلى آلية عملها وآثارها الجانبية ونتائج فقدان الوزن التي أدت إلى موافقتها في علاج نقص POMC و PSCK1 كما يستكشف دور السيتميلانوتيد في الأشكال الجينية الأخرى للسمنة، مثل السمنة تحت المهاد، ومتلازمة برادر ويلي، و متلازمة الستروم وغيرها من الحالات الوراثية النادرة التي يتم التحقيق فيها.

المقدمة:

السمنة التي يتم تعريفها على أنها تراكم الدهون غير الطبيعي أو المفرط الذي يشكل خطرا على الصحة، هو مرض مزمن مرتبط بالأمراض المصاحبة الأيضية، مثل مرض السكري من النوع 2 وأمراض القلب والأوعية الدموية، وانخفاض متوسط العمر المتوقع، والعبء الاقتصادي وانخفاض نوعية الحياة. تضاعفت معدلات السمنة في جميع أنحاء العالم ثلاث مرات تقريبا من عام 1975 إلى عام 2016 ، حيث يعيش أكثر من 650 مليون بالغ (18 عاما أو أكثر) الآن مع السمنة. يتوقع الاتحاد العالمي للسمنة أن السمنة ستؤثر على مليار شخص على مستوى العالم بحلول عام 2030.

الفيزيولوجيا المرضية للسمنة معقدة ومتنوعة ومتعددة العوامل. تؤثر كل من العوامل الوراثية واللاجينية بقوة على وزن الجسم، مع ما يصل إلى 70 ٪ من تقلب مؤشر كتلة الجسم قابل للتوراث. ثبت أن الاستعداد الوراثي له تأثير كبير على استقلاب الطاقة، ويمكن أن تؤدي العوامل الوراثية إلى السمنة الشديدة في وقت مبكر. اكتشفت دراسات الارتباط على نطاق الجينوم 127 موقعا في الجينوم البشري المرتبطة بالسمنة.

تصنف مسببات السمنة الوراثية إلى الفئات التالية: السمنة الأحادية المنشأ، وعيوب الجينات المفردة، والسمنة المتلازمية، والسمنة متعددة الجينات. تنشأ السمنة الوراثية في الغالب في مسارات ما تحت المهاد التي تتدخل مع الآثار الأيضية والسلوكية للبتين وتعطل مسار اللبتين-الميلانوكورتين، وهو مسار الإشارات السائد للشهية والشبع. لتطوير تدخلات علاجية فعالة للسمنة، مما يؤدي إلى فقدان الوزن المستمرو التحسينات الصحية على المدى الطويل، من الأهمية بمكان أن يكون لديك فهم مفصل للمحددات الفسيولوجية والسلوكية والجينية لوزن الجسم.

يعد مسار الميلانوكورتين تحت المهاد سليما أمرا بالغ الأهمية للتحكم في توازن الطاقة والشهية ووزن الجسم، وقد ثبت أن الانقطاعات في الإشارات عبر أجزاء من هذا المسار تؤدي إلى السمنة، وغالبا ما تكون مقاومة للعلاج من خلال تقييد الطاقة. وبالتالي، يشكل مستقبل الميلانوكورتين- 4

تحت المهاد المركزيMC4R هدفا علاجيا تم التحقق من صحته بشكل واضح لعلاج السمنة الوراثية. بذلت عدة محاولات لتطوير ناهض MCR4 حتى الآن في البشر. وقد تبين أن سيتميلانوتيد و هو مناهض MCR4 انتقائي, يحفز الشبع ويؤدي إلى انخفاض في وزن الجسم لدى المرضى الذين يعانون من السمنة الثانوية إلى المتغيرات الجينية النادرة عبر مسارPOMC/MCR4 و تمت الموافقة على استخدامه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) و المعهد الوطني للتميز في الصحة والرعاية NICE , الذي يقدم التوجيه والمشورة الوطنية في المملكة المتحدة، لبعض أمراض السمنة الأحادية غير الشائعة. تقدم هذه المراجعة خلفية عن المسببات الوراثية للسمنة وتركز على السيتميلانوتيد وآلية عمله وفعاليته كعلاج للسمنة الثانوية لعدد من المتغيرات الجينية في مسار POMC/MC4R

تنظيم الغدد الصماء للشهية ووزن الجسم:

في الجهاز العصبي المركزيدمج ما تحت المهاد الإشارات الطرفية لتوافر الطاقة على المدى القصير والطويل الناشئة عبر الجهاز الهضمي والأنسجة الدهنية في حالة نقص الطاقة، يفرز هرمون الجريلين أوريجينيك من المعدة لدفع استهلاك الطاقة. في النواة المقوسة لما تحت المهاد، يعمل الجريلين على الخلايا العصبية التي تعبر عن الببتيد العصبي NPY و البروتين المرتبط بلأغوتي AgRP مما يولد استجابات أوكسيجينية ومحرك لتناول الطعام. بمجرد استهلاك الطعام، يتم استشعار ذلك على طول الجهاز الهضمي؛ استجابة لاستشعارالمغذيات يتم إفراز سلسلة من الهرمونات مثل الببتيد الشبيه بالغلوكاغون GLP-1 و الببتيد PYY YY و الاوكسيينتومودولين . ترتبط هذه الببتيدات بالخلايا العصبية POMC في منطقة ما تحت المهاد. يتم انشقاق POMC بواسطة PSCK1 الى روابط الميلانوكورتين , بما في ذلك الهرمونات المحفزة للخلايا الصباغية (ألفا و بيتا) و التي بدورها تنشط MC4R مما يولد شعور بالشبع , و يحسن حساسية الانسولين و يزيد من انفاق الطاقة. بالإضافة إلى ذلك، فإن اللبتين الأديبوكين، الذي ينشأ من الأنسجة الدهنية، هو

إشارة إلى الحالة الغذائية على المدى الطويل وتوافر الطاقة . يلعب عمل اللبتين عبر مستقبل اللبتين LEPR أيضا دورا محوريا في تنظيم وزن الجسم واستتباب الطاقة.

يحفز اللبتين الخلايا العصبية POMC لتعزيز الشبع من خلال تنظيم الخلايا العصبية orexigenic في النواة المقوسة لمنطقة ما تحت المهاد بطريقة معارضة للغريلين.

يؤدي نقص اللبتين إلى فرط البلع والسمنة الشديدة في وقت مبكر. والجدير بالذكر أن تقريرا حديثا عن علاج اللبتين الخارجي في مريض يعاني من نقص اللبتين سلط الضوء على التفاعلات الرئيسية بين هرمونات الأمعاء.

أدت مكملات اللبتين إلى ارتفاعات كبيرة في مستويات الأنسولين المحفزة بالوجبات و GLP-1 و PYY وانخفاض مستويات الغريلين مما يسلط الضوء على الدور التنظيمي لهذا البروتين.

ومع ذلك، يشكل الأكل سلوكا، وفي بيئة يتجاوز فيها توافر الطاقة المتطلبات، يتأثر الأكل بعوامل تتجاوز التوازن. تطورت المسارات الأيضية والمتعلقة بالمكافأة في مراكز الجهاز العصبي المركزي التي تنظم سلوك الأكل على مدى آالاف السنين , في الغالب في ظروف توافر الطاقة المتفرقة . ومن المثير للاهتمام، تم تحديد طفرات MC4R التي تؤدي إلى زيادة الشهية في الحيوانات التي تتكيف مع انخفاض توافر الغذاء .

تحدث السمنة عندما يتجاوز استهلاك الطاقة بشكل مزمن نفقات الطاقة. على مستوى السكان، يعتقد أن ما يصل إلى 70% من وزن جسم الفرد يتم تحديده وراثيا، مع تحديد العوامل البيئية واللاجينية والاجتماعية والثقافية و التعبير الظاهري . ومع ذلك، تم تحديد عدد من الأسباب الوراثية للسمنة الشديدة المبكرة، وهو ما يمثل من 2 الى 5 % من حالات السمنة الشديدة، بسبب الطفرات على طول مسار POMC/MC4R تحت المهاد, و الذي سيتم مناقشته بمزيد من التفاصيل في الأقسام الأتية.

المسببات الوراثية للسمنة:

يختلف انتشار السمنة بسبب الأسباب الوراثية اختلافا كبيرا وفقا للمتلازمة والجين والسكان. على الرغم من زيادة إمكانية الوصول إلى الاختبارات الجينية، لا تزال الأسباب الوراثية للسمنة غير مشخصة. تشير التقديرات إلى أن الجينات التي تنطوي على مسار الميلانوكورتين تساهم في ما يقرب من 5% من السمنة الشديدة في البداية المبكرة، والتي يعتقد أنها تمثيل ناقص؛ وبالتالي، هناك حاجة للحفاظ على مؤشر عال من الشك للتشخيص الدقيق. يشار إلى الاختبار الجيني بناء على الاشتباه السريري أو في حالات أشكال السمنة الشديدة المبكرة.

السمنة المتلازمية:

حتى الآن، تم تحديد ما بين 20 و 30 اضطرابا مندليا بسبب العيوب الوراثية المنفصلة أو إعادة ترتيب الكروموسومات في شكل سمات جسمية مهيمنة أو متنحية أو مرتبطة ب X مع ميزات السمنة؛ وغالبا ما يتم ملاحظتها بالتزامن مع عيوب النمو العصبي مع عيوب خلقية أو تشوهات.

يتم تلخيص الأشكال الأكثر شيوعا للسمنة المتلازمية و خصائصها السريرية مع الجينات المتأثرة في الجدول الآتي:

الجدول 1 الأسباب الأكثر شيوعا للسمنة المتلازمية:

المتلازمة:	الجين المعني/ الموقع:	جسمي متهيمن / متنحي:	السمات السريرية:	معدل الإصابة المقدر:
متلازمة برادر ويلي	**15q11.2-q13**	**جسمي مهيمن.**	**نقص التوتر، قصور الغدد التناسلية، قصر القامة، التخلف العقلي.**	**15000/1 ولادة.**
متلازمة باردیت-بیدل	**تم العثور على 22 جينا**	**جسمي متنحي**	**الأطراف المشوهة، التخلف العقلي، قصور الغدد التناسلية، التشوهات الهيكلية في الكلى والخلل الكلوي، ضمورالشبكية**	**140,000/1 الى 60,000/1 ولادة في اميركا الشمالية و اوروبا و 13,500/1 في اسرائيل و البلدان العربية.**
متلازمة ألستروم	**ALMS جين**	**جسمي متنحي**	**ميزات التشوه، قصر القامة، ضمور الشبكية، تأخر النمو، تشوهات الغدد الصماء (قصور الغدد التناسلية، قصور الغدة الدرقية، متلازمة تكيس المبايض (PCOS)، اعتلال عضلة القلب**	**10000/1 الى 1000000 ولادة**

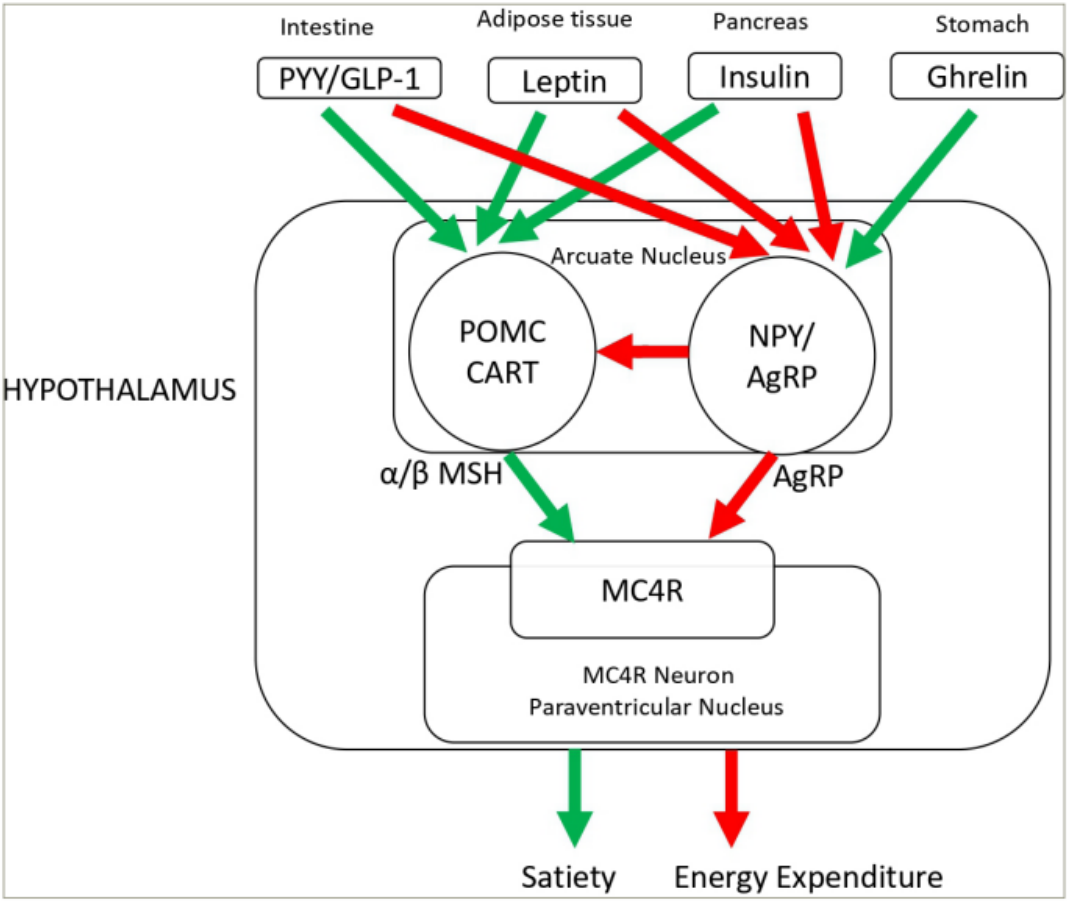
			المتوسع	
متلازمة الحذف الدقيق 16q11.2	كروموسوم المنطقة الصغيرة 16	جسمي مهيمن	الإعاقة الذهنية وتأخر النمو	2000/1 ولادة
متلازمة كوهين	8q22	جسمي متنحي	صغر الرأس، اعتلال العيون، القواطع المركزية البارزة	105000/1 ولادة استنا
متلازمة x الهشة	Xq27.3 / FMR1	جسمي مهيمن	السحلية الكلية، وصعوبات التعلم، والكلام المرحي عالي النبرة	4000/1 ل 1/7000 ولادة
ضمور أولبرايت العشمي الوراثي	20q13.2/GNAS1	جسمي مهيمن	عيوب الهيكل العظمي، قصر القامة، ضعف الشم	1000000/4 ولادة حية في اليابان

PCOS=متلازمة تكيس المبايض.

السمنة الأحادية:

يمكن أن يؤدي تعطيل الدوائر تحت المهاد التي تتحكم في وزن الجسم والشهية الناجمة عن الطفرات في الجينات التي ترمز إلى اللبتين و MC4R,POMC,LEPR إلى السمنة الشديدة لدى البشر. على مدى العقود الماضية وصفت الأدلة المتراكمة مجموعة من الاضطرابات الوراثية التي تعاني من السمنة الشديدة وحدها بالإضافة إلى ذلك، وسعت السمات والدورات السريرية لهؤلاء المرضى فهمنا لوظيفة الدوائر المنظمة للشهية تحت المهاد. تمثل زيادة الوزن وفرط البلع أقدم علامات الخلل الوظيفي تحت المهاد ويمكن للأطفال المصابين إثبات زيادة الوزن الأسي، والوصول إلى مؤشر كتلة الجسم > من 3 انحرافات معيارية أعلى من المتوسط بحلول السنة الأولى من العمر.

يمكن أن يؤدي الاضطراب على مستويات مختلفة من مسار الليبتين-الميلانوكورتين أو الإشارات النهائية عن طريق الطفرات الجينية إلى السمنة في الشكل (1) يتم توضيح العيوب الوراثية التي تؤدي إلى السمنة أحادية في الجدول رقم 2 .



الشكل 1: مسار مستقبلات الميلانوكورتين- 4 تحت المهاد مما يؤدي إلى تنظيم الشهية والوزن. يسبب عيب مسار مستقبلات الميلانوكورتين- 4 السمنة غير المتلازمية. يشير السهم الأخضر إلى تأثير محفز؛ يشير السهم الأحمر إلى تأثير مثبط.

الجدول 2: العيوب الوراثية التي تؤدي إلى السمنة الأحادية:

عيب وراثي	انتشار	السمات السريرية/الأنماط الظاهرية	الطفرات
نقص LEP5	أكثر انتشارا حيث يتم العثور على القرابة 1000 محددة حول العالم	فرط البلع عدم الشبع تأخر البلوغ بسبب قصور الغدد التناسلية قصور الغدة الدرقية زيادة خطر الإصابة بالعدوى	متماثل الزيجوت
طفرة LEPR5	3% مع السمنة الشديدة	فرط البلع الحاد في غضون أسبوع واحد تأخر البلوغ بسبب قصور الغدد التناسلية زيادة كثافة المعادن في العظام استجابة مناعية متبدلة	مركب متغاير الزيجوت، متماثل الزيجوت
طفرة مستقبلات الميلانوكورتين- 4	6-٪ مع السمنة المبكرة الشديدة في مؤشر كتلة الجسم> 40 كجم / م	فرط البلع فرط الأنسولين الحاد زيادة النمو الخطي والكتلة النحيلة	متماثل الزيجوت، مركب متغاير الزيجوت، متغاير

			الزيجوت
نقص POMC5	**تم تشخيص أقل من 15 شخصا في جميع أنحاء العالم**	**ظهور الأعراض في غضون بضعة أشهر من الحياة** **فرط البلع** **السمنة الشديدة في وقت مبكر** **اليرقان الساكن في سن الرضيع** **تصبغ الجلد الشاحب مع الشعر الأحمر وقصور الغدة الكظرية والسمنة**	**متماثل الزيجوت، مركب متغاير الزيجوت**
نقص PSCK1	**أقل من 20 حالة في جميع أنحاء العالم**	**فرط البلع المعتدل** **قصور الغدة الدرقية المركزي** **نقص ACTH يسبب قصور الغدة الكظرية** **نقص سكر الدم بعد الأكل** **قصور الغدد التناسلية الموجه للغدد التناسلية** **مرض السكري الكاذب** **خلل وظيفي في الأمعاء**	**متماثل الزيجوت، مركب متغاير الزيجوت**
طفرة مستقبلات التيروزين كيناز العصبية من النوع 2	**أقل من 10 حالات تم تحديدها في جميع أنحاء العالم**	**فرط البلع** **تأخر النمو** **شذوذ الإدراك** **ضعف الذاكرة على المدى القصير**	**مركب متغاير الزيجوت**
فقدان SIM1 للوظيفة	**غير متوفر**	**فرط البلع** **السمنة الشديدة** **انخفاض ضغط الدم الانقباضي** **تأخير الكلام واللغة** **سلوك التوحد**	**متغاير الزيجوت**
ADCY329	**غير متوفر**	**العيوب في الشم** **إعاقة ذهنية خفيفة**	**p2 جسمي متنحي**
BNDF5	**غير متوفر**	**فرط بلع** **فرط نشاط** **الإعاقة الذهنية**	**الحذف الجسدي المهيمن P14**
نقص SRC131	**غير متوفر**	**فرط البلع** **مقاومة جزئية لهرمون الغدة الدرقية** **غثة الطمث** **تليف الأنسجة الدهنية** **التليف الكبدي**	**المتغيرات المتغايرة الزيجوت**
نقص SH2B1	**غير متوفر**	**فرط بلع** **تأخر نمو** **مقاومة انسولين**	**حذف دقيق في الكروموسوم 16p**

في عام 1997 اصبح LEP اول جين يرتبط بالسمنة الأحادية , جين LEP الذي كان يسمى سابقا جين السمنة (ob) مسؤول عن ترميز بروتين اللبتين، الذي تنتجه الأنسجة الدهنية. ثم يرتبط اللبتين ب LEPR في النواة المقوسة لما تحت المهاد. يمنع هذا الربط الخلايا العصبية أثناء تنظيم الخلايا العصبية وبالتالي قمع الشهية.

تسبب متغيرات LEP نقص اللبتين الخلقي، والذي يظهر في الغالب في حالات القرابة . يتضمن العلاج الناجح إعطاء لبتين خارجي يسمى meterleptin .

نقص LEPR هو اضطراب متنحي جسمي نادر ناجم عن المتغيرات المسببة للأمراض لجين LEPR على الرغم من ندرته، إلا أنه لوحظ أنه أكثر انتشارا في أوروبا وفقا للأدبيات المتاحة, في حين أن أعراض نقص LEPR تشبه تلك التي لوحظت لنقص LEP إلا أن العلاج يختلف.

علاوة على ذلك، لا يستجيب نقصLEPR للعلاج باستخدام علاج اللبتين المؤتلف.

يحفز تنشيط LEPR POMC مع التفاعل النهائي لمنشط مستقبلات الستيرود SCR1 مع الشكل الفسفوري لمحول الاشارة و منشط النسخ 3 STAT3 بالاضافة الى بروتين محول Src2B1 المشفر بواسطة جين PSCK1 يشق POMC الى هرمون تحفيز الخلايا الصباغية الفا α-MSH و الذي يحفزMC4R على الخلايا العصبية التي تعبر عن الجين احادي التفكير SIM1 في النواة شبيهة البطينية.

تؤدي الطفرات متماثلة الزيجوت أو المركبة متغايرة الزيجوت من POMC إلى السمنة المبكرة في الغدة النخامية .POMC. هو مقدمة لهرمون الأدرينكورتيكوتروفين، الذي يحفز إطلاق الكورتيزول و الاندروجينات .

POMC هو ايضا مقدمة ل MSH الذي الذي ينتج الميلانين، الصباغ الذي يوفر اللون للشعر والجلد. وبالتالي، يمكن أن يعاني المرضى الذين يعانون من نقص POMC من أعراض قصور الغدة الكظرية والجلد الشاحب، وقد يكون لدى القوقازيين شعر أحمر بسبب عدم وجود الميلانين قد لا يكون النمط الظاهري لدى الأطفال من خلفيات عرقية أخرى واضحا، حيث قد تكون الجذور الحمراء موجودة بالتزامن مع الشعر الداكن. تؤدي الطفرات في الروابط المشتقة من POMC المذكورة أدناه، إلى تعطيل مسار اشارات MC4R.

تمثل متغيرات MC4R السبب الأكثر شيوعا للسمنة الأحادية المنشأ. تم وصف أكثر من 170 متغير MC4R في العقود القليلة الماضية، وليست كلها مسببة للأمراض. يتم توريث الطفرات

المسببة للأمراض على MC4R بطريقة تعتمد على بعضها البعض، مع فقدان كامل للوظيفة الناتج عن طفرات هراء أو طفرات انحراف الإطار غير المتجانسة، مما يؤدي إلى نمط ظاهري أكثر حدة.

إدارة السمنة الأحادية المنشأ أو طرق العلاج:

نمط الحياة والنصائح الغذائية من الأهمية بمكان أن نقدر أن الأفراد الذين يعانون من السمنة الأحادية المنشأ يعانون من ضعف التغذية المرتدة للجوع والشبع. يحد غياب إشارات الشبع من نجاح تدخلات نمط الحياة التي تركز على تقييد تناول الطاقة وزيادة النشاط البدني. يمكن أن يكون فرط البلع شديدا وصعبا في السيطرة عليه؛ وتشمل الاستراتيجيات الموصى بها تقييد الوصول الى الطعام و اجراءات الاكل المعمول بها التي تهدف الى الحد من الاندفاع و سلوكيات البحث عن الطعام. أظهرت دراسة سريرية أن الأطفال الذين يعانون من طفرات MC4R الذين تلقوا نمط الحياة والتدخلات النفسية لإدارة الوزن أظهروا فقدانا مماثلا للوزن لمجموعة من الأطفال الذين يعانون من السمنة بدون طفرات MC4R ومع ذلك، لم يتمكنوا من الحفاظ على فقدان الوزن مقارنة مع اللذين بدون طفرة MC4R يجب أن تتضمن إدارة الأشخاصالذين يعانون من السمنة بسبب طفرات مسار POMC نهجا متعدد التخصصات وشاملا وشاملا. يتضمن ذلك أخصائيي التغذية وعلماء النفس المتخصصين لتصميم برامج غذائية وسلوكية وتمارين مصممة خصيصا للفرد.

جراحة السمنة:

بشكل عام ترتبط الجراحة الايضية و علاج السمنة MSB في المرضى اللذين يعانون من السمنة الشديدة بفقدان الوزن على المدى الطويل. وزيادة متوسط العمر المتوقع وانخفاض عام في الوفيات مقارنة بالعلاج التقليدي.

ومع ذلك، أظهرت الدراسات على الحيوانات أن نظام الميلانكورتين سليم مطلوب لتأثيرات فقدان الوزن المسمتر بعد تحويل مسار المعدةRYGB , Roux-en-Y اسفرت البيانات من نتائج MBS في الاشخاص الذين يعانون من السمنة الاحادية المنشا عن نتائج غير متجانسة اعتمادا على الطفرة الجينية الاساسية و نوع الجراحة و مدة العلاج, على سبيل المثال اظهرت حاملات المتغيرات الجينية المتغاير الزيجوت في مسار اللبتين-الميلانوكورتين في سبعة مسارات مختلفة : SIM1-MC4R-SRC1-SH2B1-POMC-PSCK1-LEPR استعادة كبيرة للوزن بعد RYGB و على المدى الطويل, على الرغم من انهم اظهروا في البداية فقدانا فعالا للوزن. بعد خمسة عشر عاما من RYGB كان متوسط النسبة المؤية لاستعادة الوزن بعد الحد الاقصى لفقدان الوزن في الناقلين مقارنة في بغير الناقلين.

كانت النسبة المؤية لفقدان الوزن الاجمالي للجسم اقل في الناقلين. في تحليل باثر رجعي ل 8 اشخاص يعانون من متغيرات MC4R,POMC,LEPR الذين خضعوا ل MBS.

كان هناك استمرار لفرط البلع و حدثت استعادة وزن مع متابعة قصوى لمدة 19 عام بعد الجراحة.

العلاج الدوائي:

تمت الموافقة لأول مرة على أول علاج محدد للسمنة بسبب عيب جيني واحد لنقصاللبتين في شكل علاج اللبتين المؤتلف، مما يقلل من الشهية ويزيد من الشبع، مما يؤدي إلى فقدان الوزن، لأول مرة من قبل إدارة الأغذية والعقاقير في فبراير 2014 التناظرية المؤتلف من الليبتين، مترليبتين، هو علاج معتمد من إدارة الاغذية و العقاقير لنقص اللبتين بسبب عيوب جي LEP و الضمور الشحمي المكتسب و الخلقي في هؤلاء المرضى. ايضا حساسية الانسولين و ملامح الدهون و تنكس دهني كبدي و يمكن ان يؤدي الى تطبيع محاور الغدة النخامية. علاج اللبتين غير فعال في انواع اخرى من السمنة بسب وجود مقاومة اللبتين.

تم التعرف على مستقبلات الميلانوكورتين لانها مستقبلات مقترنة بالبروتين G كهدف علاجي بسبب توزيعها في أنسجة متعددة (أي الجلد والغدد الكظرية والغدد الخارجية والخلايا المناعية والدماغ) وقدرتها على التحكم في العمليات الفسيولوجية الأخرى، مثل إطلاق الكورتيزول والالتهاب والإفرازات والشبع والتصبغ.

كانت هناك عدة محاولات لتطوير منبهات الميلانوكورتين لمستقبلات الميلانوكورتين المختلفة؛ ومع ذلك، تم تحديد الناهض الرابع كخيار علاج محتمل. ارتبط علاج LY211 و هو ناهض MC4R من الجيل الاول, بزيادة معدل ضربات القلب و زيادة كبيرة في ضغط الدم الانبساطي و الانقباضي و الذي استمر طوال فترة العلاج. تم الابلاغ عن زيادة تصلب العضلات و التثائب و التمدد و انتصاب القضيب. كما تم التحقيق في بريميلانوتيد و هو مستقلب نشط من ميلانوتان و مع ذلك ارتبط ايضا بسلسلة من الاثار الضارة, مثل عدم استقرار القلب والأوعية الدموية وفرط التصبغ وانتصاب القضيب العفوي في المرضى الذكور. حصل في النهاية على موافقة على اضطراب الرغبة الجنسية ناقص لنشاط المكتسب لدى النساء قبل انقطاع الطمث.

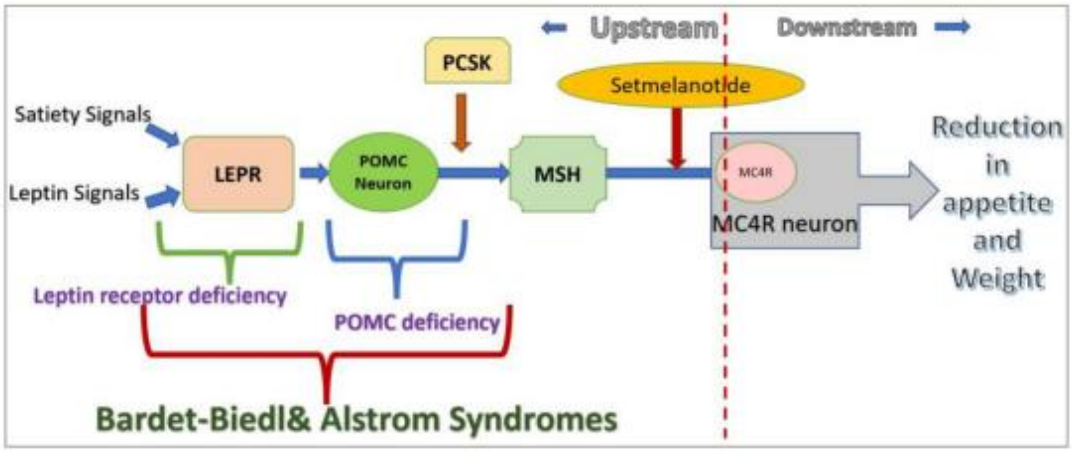
سيتميلانوتيد:

و هو ببتيد دوري من ثمانية الأحماض الأمينية يعرف سابقا باسم RM-493 او BIM-22493 , و هو ناهضMC4R جديد و اصطناعي انتقائي للغاية. في نموذج الرئيسيات غير البشري للسمنة الناجمة عن النظام الغذائي، كان هناك انخفاضفي تناول الطعام وفقدان الوزن المستمر بعد التجارب التاريخية، الموضحة في الجدول تلقى سيتميلانوتيد في البداية إذن تسويق من إدارة الأغذية والعقاقير في عام 2020 لعلاج السمنة الأحادية أو المتلازمة لدى البالغين والأطفال الذين تزيد أعمارهم عن 6 سنوات بسبب العيوب التي تضعف مسار MC4R مثل المرضى الذين يعانون من قصور POMC,PSCK,LEPR في وقت لاحق حصلت على موافقة إدارة الأغذية والعقاقير

للاستخدام في متلازمة باردیت بیدل BBS وافقت وكالة الأدوية الأوروبية أيضا على سيتميلانوتيد للأشخاص الذين يعانون من السمنة الشديدة بسبب نقص POMC,LEPR,BBS في المملكة المتحدة. توصي ارشادات NICE setmelanotide لنقص POMC,LEPR للاعمار 6 سنوات فما فوق , ولا يوصى به إلا إذا قدمته الشركة وفقا للترتيب التجاري. يتم التحقيق في دوره في أشكال وراثية أخرى من السمنة بسبب متلازمة برادر ويلي، ومتلازمة ألستروم AS وفي السمنة تحت المهاد. قبل ذلك، لم يكن هناك علاج مستهدف متاح للمرضى الذين يعانون من السمنة بسبب السمنة الأحادية المنشأ.

آلية العمل:

عند تناوله محيطيا , يعبر سيتميلانوتيد الحاجز الدموي الدماغي ويعمل على النواة شبه البطينية لمنطقة ما تحت المهاد ومنطقة المهاد الجانبية، وهي المناطق المرتبطة بتنظيم الشهية. من خلال الارتباط بMC4R فإنه يحل محل الحلقة المفقودة في مسار اللبتين-الميلانوكورتين تحت المهاد، مما يؤدي إلى قمع الشهية كما في (الشكل 2) , و تحسين مقاومة الانسولين. كما يؤدي إلى زيادة إنفاق الطاقة أثناء الراحة عن طريق تحويل أكسدة الركيزة إلى الدهون.



الشكل 2: يشير السهم الازرق للتأثير المحفز و السهم الاحمر للمثبط.

بصرف النظر عن تنشيط MC4R فإنه ينشط أيضا العديد من مستقبلات الميلانوكورتين الأخرى، مثل MC3R الذي ينظم وظيفة المناعة , و MC1R الذي ينظم التصبغ والوظيفة المناعية , و

MC5R ينظم نشاط الغدة الدهنية , و MC2R ينظم الغدة الكظرية , مع انخفاض الانتقائية ل MC5R,MC2R.

في حين ان ناهض الجيل الاول من MC4R زادت التاثير الودي , مما أدى إلى زيادة في معدل ضربات القلب وضغط الدم، بشكل فريد , لا يبدو ان سيتميلانوتيد و هو ناهض MC4R من الجيل الثاني له هذا التاثير. ميزة اخرى فريدة للسيتميلانوتيد هي أنه يحفز العامل النووي لتنشيط الخلية التائية المنشطة NFAT واستعادة مسار الاشارات هذا لمتغيرات MC4R. ترتبط بروتينات NFAT بوظيفة المناعة وتم اكتشافها أيضا في الخلايا الشحمية. و يبدو ان اشارات NFAT تضعف في السمنة. و بالتالي هناك امكانية لسيتميلانوتيد في علاج الأشخاصالذين يعانون من أوجه قصور متنوعة في المسار المرتبطة ب MC4R.

تم افتراض أن ضعف الإشارات الهبية في مسارMC4R يساهم في السمنة في المرضى الذين يعانون من BBS, مما يؤدي إلى مقاومة اللبتين؛ وبالتالي، تم التحقيق في إمكانية سيتميلانوتيد لاستعادة اشارات MC4R في مرحلة lb التجربة. يؤدي سيتميلانوتيد إلى فقدان الوزن في المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة والذين يعانون من نقصMC4R , دفعت هذه النتيجة إلى الحاجة إلى مزيد من التجارب لدراسة فقدان الوزن الكبير سريريا في المرضى الذين يعانون من نقصMC4R .

الآثار السلبية:

بشكل عام يبدو ان سيتميلانوتيد جيد التحمل , مع تفاعلات موقع الحقن 96% (عادة ما تكون خفيفة) , و فرط التصبغ 78% يتم الإبلاغ عنها على أنها الآثار الضارة الأكثر شيوعا. يمكن ان يحدث فرط تصبغ الجلد بسبب التنشيط غير المستهدف ل MC1R , والذي يتم التعبير عنه في الخلايا الصباغية ويؤدي إلى تراكم الميلانين.

يمكن ان يؤدي سيتميلانوتيد الى دباغة الجلد مع سواد الشفاه و neavi , و سواد لون الشعر في بعض الاحيان في المرضى الذين يعانون نقص POMC,LEPR و مع ذلك لم يتم ملاحظة اي تغييرات جلدية خبيثة حتى الان. ومع ذلك، فإنه يدل على أهمية فحصالجلد بانتظام قبل وأثناء فترة العلاج لاستبعاد أي ورم خبيث كامن.

و شملت الاحداث السلبية الاخرى جفاف الفم و الصداع 41% و اثار جانبية للجهاز الهضمي , مثل الغثيان 65% , لقيئ 30% , الاسهال 37%.

ايضا ضطراب في الإثارة الجنسية وانتصاب القضيب العفوي 23%. لم يتم الإبلاغ عن أي آثار القلب والأوعية الدموية المرتبطة بالعلاج، مثل التغيرات في معدل ضربات القلب أو ضغط الدم التي شوهدت مع منبهات الجيل الأول من MC4R. أحد الأحداث السلبية المحتملة المرتبطة بالعلاج هو فرط الحمضات، على الرغم من أن الآلية المسؤولة عن هذا الحدوث لا تزال غير واضحة. في حين تم استبعاد المرضى الذين يعانون من اضطرابات نفسية مثل الاكتئاب الشديد المعتدل و الشديد من التجارب، لم تبلغ تجارب المرحلة الثالثة عن أي تفاقم أعراض الاكتئاب مع علاج سيتميلانوتيد. ومع ذلك، سيتميلانوتيد قد يسبب الاكتئاب والتفكير الانتحاري ويجب إيقافه في حالة ظهور اكتئاب جديد أو تفاقمه, في تحليل مجمع، لوحظ أن بداية الأحداث السلبية أعلى خلال الشهر الأول من العلاج، مع حدوث عدد أقل من الأحداث خلال الأشهر اللاحقة.

في حين نقص POMC تحت المهاد قد يؤدي إلى تحسين تحمل الجلوكوز، يجب أن يكون للعلاج بسيتميلانوتيد.

من الناحية النظرية، تأثير معاكس؛ ومع ذلك، لم ينتج عن سيتميلانوتيد تدهور كبيرفي معلمات استقلاب الجلوكوز لدى الأفراد الذين يعانون من نقص POMC,LEPR . في الواقع ارتبط سيتميلانوتيد بتحسن كبير في قيم الجلوكوز الصائم في المرضى الذين يعانون من POMC . و مع ذلك لم يكن هذا هو الحال بالنسبة لنقصLEPR .

لم تتم الموافقة على استخدام سيتميلانوتيد في حديثي الولادة والرضع بسبب ردود الفعل السلبية الخطيرة والمميتة، بما في ذلك "متلازمةللهث"، والتي تحدث عندما يتم علاج حديثي الولادة والرضع ذوي الوزن المنخفض عند الولادة بالأدوية المحفوظة بالكحول البنزيل.

الاتجاهات المستقبلية:

على الرغم من الموافقة على سيتميلانوتيد فقط للأشكال الجينية النادرة من السمنة، نظرا لدوره في الحد setmelanotide على الرغم من الموافقة على من مقاومة اللبتين، فإن فعاليته المحتملة في الأشكال غير الوراثية من السمنة لا تزال قيد التحقيق.بالاضافة إلى ذلك، مع تحسن فهمنا لعلم الوراثة لمسارات تنظيم الشهية، قد تظهر مؤشرات أخرى لعلاج سيتميلانوتيد بمجرد تحديد دورها في الممارسة السريرية وتوافر البيانات طويلة الأجل، سيكون من المهم أيضا تحديد تأثيرها على نتائج القلب والأوعية الدموية.

علاوة على ذلك، في حين أصبحت النهج المركبة شائعة بشكل متزايد في تجارب العلاج الدوائي للسمنة، يجب أيضا إثبات فعالية وسلامة علاج سيتميلانوتيد مع عوامل العلاج الدوائي الأخرى لعلاج السمنة. ومن المثير للاهتمام ان الجمع بين ناهض GLP-1 liraglutide و سيتميلانوتيد في الفئران أظهر تحسنا في التحكم في نسبة السكر في الدم وملف تعريف الكوليسترول وفقدان الوزن مقارنة بالعلاج الأحادي.

الملخص و الاستنتاجات:

إنه وقت غير مسبوق في الإدارة السريرية للسمنة، مع فهم محسن للفيزيولوجيا المرضية المتنوعة للسمنة وعصر جديد ناشئ في علاج السمنة يضم خط أنابيب متنوع من العلاج الدوائي للسمنة. تعد بيانات التجارب السريرية بتخفيض الوزن وتحسين غير مسبوق في النتائج السريرية للأشخاص الذين يعانون من السمنة. كما يوفر فهمنا المتزايد للمساهمين الوراثيين في الوزن والفيزيولوجيا المرضية للسمنة فرصة مثيرة لابتكار نهج الطب الدقيق لعلاج السمنة الوراثية في مجموعة من المرضى ذوي الاحتياجات الصحية المعقدة للغاية وغير_الملباة. تظهر البيانات المبكرة من استخدام سيتميلانوتيد في التجارب السريرية وما بعد الترخيص للمؤشرات المعتمدة حاليا وعدا كبيرا، مما يشير إلى أن هذا العامل الجديد سيكون له دور متميز في خوارزميات العلاج المستقبلية للأشخاص الذين يعانون من السمنة الشديدة بسبب خلل مسار الميلانوكورتين.

المراجع:

.1Kolotkin RL, Andersen JR. A systematic review of reviews: Exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. Clin Obes. 2017;7:273–89. DOI: 10.1111/cob.12203.

.2World Health Organization. Obesity and Overweight. 2021. Available at: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (Date last accessed: 11 March 2023.(

.3World Obesity Atlas. World Obesity Federation. 2022. Available at: www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2022 (Date last accessed: 31 May 2023.(

.4van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: Pathways to obesity. Cell. 2015;161:119–32. DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.008.

.5Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poitou C. Rare genetic forms of obesity: Clinical approach and current treatments in 2016. Obes Facts. 2016;9:158–73. DOI: 10.1159/000445061.

.6Miller J. Genetic obesity-causes and treatments. Pediatr Ann. 2023;52:e57–61. DOI: 10.3928/19382359-20230102-05.

.7Banik S, Bardhan M, Basak S. Epigenetic, and molecular biology of obesity: From pathology to therapeutics the way forward. J Assoc Physicians India. 2022;70:76–82. DOI: 10.5005/japi-11001-0080.

.8Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. Endocr Rev. 2006;27:710–8. DOI: 10.1210/er.2006-0040.

.9Sharma S, Garfield AS, Shah B, et al. Current mechanistic and pharmacodynamic understanding of melanocortin-4 receptor activation. Molecules. 2019;24:1892. DOI: 10.3390/molecules24101892.

.10Trapp CM, Censani M. Setmelanotide: A promising advancement for pediatric patients with rare forms of genetic obesity. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2023;30:136–40. DOI: 10.1097/MED.0000000000000798.

.11Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. Dis Model Mech. 2017;10:679–89. DOI: 10.1242/dmm.026609.

.12Manning S, Batterham RL. Enteroendocrine MC4R and energy balance: Linking the long and the short of it. Cell Metab. 2014;20:929–31. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.11.014.

.13Wabitsch M, Farooqi S, Flück CE, et al. Natural history of obesity due to POMC, PCSK1, and LEPR deficiency and the impact of setmelanotide. J Endocr Soc. 2022;6:bvac057. DOI: 10.1210/jendso/bvac057.

.14Roth CL, von Schnurbein J, Elfers C, et al. Changes in satiety hormones in response to leptin treatment in a patient with leptin deficiency. Horm Res Paediatr. 2018;90:424–30. DOI: 10.1159/000489884.

.15Qasim A, Turcotte M, de Souza RJ, et al. On the origin of obesity: Identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. Obes Rev. 2018;19:121–49. DOI: 10.1111/obr.12625.

.16Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. Nature. 2000;404:644–51. DOI: 10.1038/35007519.

.17Kühnen P, Krude H, Biebermann H. Melanocortin-4 receptor signalling: Importance for weight regulation and obesity treatment. Trends Mol Med. 2019;25:136–48. DOI: 10.1016/j.molmed.2018.12.002.

.18van der Valk ES, van den Akker ELT, Savas M, et al. A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults. Obes Rev. 2019;20:795–804. DOI: 10.1111/obr.12836.

.19Haute Autorité de Santé. Générique Obésités de causes Rares. 2021. Available at: www.has-sante.fr/jcms/p_3280217/fr/generique-obesites-de-causes-rares (Date last accessed: 8 May 2023.(

.20Genetics of Obesity Study. How to access genetic testing. 2023. Available at: www.goos.org.uk/professionals/genetic-testing (Date last accessed: 10 July 2023.(

.21Dubern B, Mosbah H, Pigeyre M, et al. Rare genetic causes of obesity: Diagnosis and management in clinical care. Ann Endocrinol (Paris). 2022;83:63–72. DOI: 10.1016/j.ando.2021.12.003.

.22Faccioli N, Poitou C, Clément K, Dubern B. Current treatments for patients with genetic obesity. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2023;15:108–19. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2023.2023-3-2.

.23O'Rahilly S, Farooqi IS, Yeo GSH, Challis BG. Minireview: Human obesity—Lessons from monogenic disorders. Endocrinology. 2003;144:3757–64. DOI: 10.1210/en.2003-0373.

.24NORD – National Organization for Rare Disorders. Alström syndrome. 2016. Available at: https://rarediseases.org/rare-diseases/alstrom-syndrome/ (Date last accessed: 10 July 2023.(

.25Pirgon O. Cohen syndrome. In: Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders. New York, NY, USA: Springer, 2013;704–13. DOI: 10.1007/978-1-4419-1698-3.

.26Lozano R, Azarang A, Wilaisakditipakorn T, Hagerman RJ. Fragile X syndrome: A review of clinical management. Intractable Rare Dis Res. 2016;5:145–57. DOI: 10.5582/irdr.2016.01048.

.27Bissonnette B, Luginbuehl I, Marciniak B, Dalens BJ. Albright hereditary osteodystrophy. In: Syndromes: Rapid Recognition and Perioperative Implications. New York, NY: The McGraw-Hill Companies, 2006.

.28Farooqi IS. Monogenic human obesity syndromes. Handb Clin Neurol. 2021;181:301–10. DOI: 10.1016/B978-0-12-820683-6.00022-1.

.29Koves IH, Roth C. Genetic and syndromic causes of obesity and its management. Indian J Pediatr. 2018;85:478–85. DOI: 10.1007/s12098-017-2502-2.

.30Kleinendorst L, Abawi O, van der Kamp HJ, et al. Leptin receptor deficiency: A systematic literature review and prevalence estimation based on population genetics. Eur J Endocrinol. 2020;182:47–56. DOI: 10.1530/EJE-19-0678.

.31Farooqi IS. Monogenic obesity syndromes provide insights into the hypothalamic regulation of appetite and associated behaviors. Biol Psychiatry. 2022;91:856–9. DOI: 10.1016/j.biopsych.2022.01.018.

.32Thaker VV. Genetic and epigenetic causes of obesity. Adolesc Med State Art Rev. 2017;28:379–405.

.33Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. N Engl J Med. 2003;348:1085–95. DOI: 10.1056/NEJMoa022050.

.34Namjou B, Stanaway IB, Lingren T, et al. Evaluation of the MC4R gene across eMERGE network identifies many unreported obesity-associated variants. Int J Obes. 2021;45:155–69. DOI: 10.1038/s41366-020-00675-4.

.35Yeo GSH, Lank EJ, Farooqi IS, et al. Mutations in the human melanocortin-4 receptor gene associated with severe familial obesity disrupts receptor function through multiple molecular mechanisms. Hum Mol Genet. 2003;12:561–74. DOI: 10.1093/hmg/ddg057.

.36Cacciottolo TM, Henning E, Keogh JM, et al. Obesity due to steroid receptor coactivator-1 deficiency is associated with endocrine and metabolic abnormalities. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107:e2532–44. DOI: 10.1210/clinem/dgac067.

.37Giannopoulou EZ, Zorn S, Schirmer M, et al. Genetic obesity in children: Overview of possible diagnoses with a focus on SH2B1 deletion. Horm Res Paediatr. 2022;95:137–48. DOI: 10.1159/000520402.

.38Farooqi IS, O'Rahilly S. The Genetics of obesity in humans. In: Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc, 2000.

.39Farooqi S. Insights from the genetics of severe childhood obesity. Horm Res. 2007;68(Suppl. 5):5–7. DOI: 10.1159/000110462.

.40Heymsfield SB, Avena NM, Baier L, et al. Hyperphagia: Current concepts and future directions proceedings of the 2nd international conference on hyperphagia. Obesity (Silver Spring). 2014;22(Suppl. 1):S1–17. DOI: 10.1002/oby.20646.

.41Reinehr T, Hebebrand J, Friedel S, et al. Lifestyle intervention in obese children with variations in the melanocortin 4 receptor gene. Obesity. 2009;17:382–9. DOI: 10.1038/oby.2008.422.

.42Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med. 2007;357:741–52. DOI: 10.1056/NEJMoa066254.

.43Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, et al. Life expectancy after bariatric surgery in the Swedish obese subjects study. N Engl J Med. 2020;383:1535–43. DOI: 10.1056/NEJMoa2002449.

.44Hatoum IJ, Stylopoulos N, Vanhoose AM, et al. Melanocortin-4 receptor signaling is required for weight loss after gastric bypass surgery. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:E1023–31. DOI: 10.1210/jc.2011-3432.

.45Aslan IR, Ranadive SA, Ersoy BA, et al. Bariatric surgery in a patient with complete MC4R deficiency. Int J Obes. 2011;35:457–61. DOI: 10.1038/ijo.2010.168.

.46Censani M, Conroy R, Deng L, et al. Weight loss after bariatric surgery in morbidly obese adolescents with MC4R mutations. Obesity (Silver Spring). 2014;22:225–31. DOI: 10.1002/oby.20511.

.47Jelin EB, Daggag H, Speer AL, et al. Melanocortin-4 receptor signaling is not required for short-term weight loss after sleeve gastrectomy in pediatric patients. Int J Obes. 2016;40:550–3. DOI: 10.1038/ijo.2015.230.

.48Valette M, Poitou C, Le Beyec J, et al. Melanocortin-4 receptor mutations and polymorphisms do not affect weight loss after bariatric surgery. PLoS ONE. 2012;7:e48221. DOI: 10.1371/journal.pone.0048221.

.49Cooiman MI, Kleinendorst L, Aarts EO, et al. Genetic obesity and bariatric surgery outcome in 1014 patients with morbid obesity. Obes Surg. 2020;30:470–7. DOI: 10.1007/s11695-019-04184-w.

.50Li Y, Zhang H, Tu Y, et al. Monogenic obesity mutations lead to less weight loss after bariatric surgery: A 6-year follow-up study. Obes Surg. 2019;29:1169–73. DOI: 10.1007/s11695-018-03623-4.

.51Campos A, Cifuentes L, Hashem A, et al. Effects of heterozygous variants in the leptin-melanocortin pathway on Roux-en-Y gastric bypass outcomes: A 15-year case-control study. Obes Surg. 2022;32:2632–40. DOI: 10.1007/s11695-022-06122-9.

.52Poitou C, Puder L, Dubern B, et al. Long-term outcomes of bariatric surgery in patients with bi-allelic mutations in the POMC, LEPR, and MC4R genes. Surg Obes Relat Dis. 2021;17:1449–56. DOI: 10.1016/j.soard.2021.04.020.

.53Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. N Engl J Med. 1999;341:879–84. DOI: 10.1056/NEJM199909163411204.

.54Paz-Filho G, Mastronardi CA, Licinio J. Leptin treatment: Facts and expectations. Metabolism. 2015;64:146–56. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.07.014.

.55Montero-Melendez T, Boesen T, Jonassen TEN. Translational advances of melanocortin drugs: Integrating biology, chemistry and genetics. Semin Immunol. 2022;59:101603. DOI: 10.1016/j.smim.2022.101603.

.56Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, et al. Modulation of blood pressure by central Melanocortinergic pathways. N Engl J Med. 2009;360:44–52. DOI: 10.1056/NEJMoa0803085.

.57Gonçalves JPL, Palmer D, Meldal M. MC4R agonists: Structural overview on antiobesity therapeutics. Trends Pharmacol Sci. 2018;39:402–23. DOI: 10.1016/j.tips.2018.01.004.

.58Mayer D, Lynch SE. Bremelanotide: New drug approved for treating hypoactive sexual desire disorder. Ann Pharmacother. 2020;54:684–90. DOI: 10.1177/1060028019899152.

.59Kingsberg SA, Clayton AH, Portman D, et al. Bremelanotide for the treatment of hypoactive sexual desire disorder: Two randomized phase 3 trials. Obstet Gynecol. 2019;134:899–908. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003500.

.60Kievit P, Halem H, Marks DL, et al. Chronic treatment with a melanocortin-4 receptor agonist causes weight loss, reduces insulin resistance, and improves cardiovascular function in diet-induced obese rhesus macaques. Diabetes. 2013;62:490–7. DOI: 10.2337/db12-0598.

.61Kühnen P, Clément K, Wiegand S, et al. Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. N Engl J Med. 2016;375:240–6. DOI: 10.1056/NEJMoa1512693.

.62Clément K, Biebermann H, Farooqi IS, et al. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. Nat Med. 2018;24:551–5. DOI: 10.1038/s41591-018-0015-9.

.63Clément K, van den Akker E, Argente J, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: Single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8:960–70. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8.

.64Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10:859–68. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00277-7.

.65Markham A. Setmelanotide: First approval. Drugs. 2021;81:397–403. DOI: 10.1007/s40265-021-01470-9.

.66U.S. Food and Drug Administration. FDA APPROVES treatment for weight management in patients with Bardet-Biedl syndrome aged 6 or older. 2022. Available at: www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-weight-management-patients-bardet-biedl-syndrome-aged-6-or-older#:~:text=The%20U.S.%20Food%20and%20Drug,%2DBiedl%20Syndrome%20(BBS) (Date last accessed: 4 January 2024.(

.67Rhythm pharmaceuticals. Rhythm pharmaceuticals receives orphan drug designation from European medicines agency for Setmelanotide for treatment of acquired hypothalamic obesity. 2023. Available at: https://ir.rhythmtx.com/news-releases/news-release-details/rhythm-pharmaceuticals-receives-orphan-drug-designation-

european#:~:text=In%20the%20European%20Union%2C%20setmelanotide,or%20biallelic%20leptin%20receptor%20(LEPR) (Date last accessed: 4 January 2024.(

.68Obesity: Identification, assessment and management. National Institute for Health and Care Excellence. 2014. Available at: www.nice.org.uk/guidance/cg189/chapter/Recommendations#identifying-and-assessing-overweight-obesity-and-central-adiposity (Date last accessed: 16 March 2023.(

.69Chen KY, Muniyappa R, Abel BS, et al. RM-493, a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist, increases resting energy expenditure in obese individuals. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:1639–45. DOI: 10.1210/jc.2014-4024.

.70Cone RD. Studies on the physiological functions of the melanocortin system. Endocr Rev. 2006;27:736–49. DOI: 10.1210/er.2006-0034.

.71Parida S, Siddharth S, Sharma D. Obesity, and cancer: Clash of the bigwigs in health and disease. Int J Mol Sci. 2019;20:2519. DOI: 10.3390/ijms20102519.

.72Collet T-H, Dubern B, Mokrosinski J, et al. Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (setmelanotide) in MC4R deficiency. Mol Metab. 2017;6:1321–9. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.06.015.

.73Farooqi S, Miller JL, Ohayon O, et al. Effects of setmelanotide in patients with POMC, PCSJ1, or LEPR heterozygous deficiency obesity in a phase 2 study. J Endocr Soc. 2021;5:A669–70. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.1367.

.74Haws R, Brady S, Davis E, et al. Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome. Diabetes Obes Metab. 2020;22:2133–40. DOI: 10.1111/dom.14133.

.75ClinicalTrials.gov. Setmelanotide phase 2 treatment trial in participants with rare genetic disorders of obesity. Clinicaltrials.Gov Identifier: Nct03013543. 2023. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03013543 (Date last accessed: 25 May 2023.(

.76ClinicalTrials.gov. DAYBREAK: A study of Setmelanotide in patients with specific gene variants in the Mc4R pathway. Clinicaltrials.Gov Identifier: Nct04963231. 2023. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04963231 (Date last accessed: 25 May 2023.(

.77Roth CL, Shoemaker AH, Gottschalk M, et al. Efficacy and safety analysis of Setmelanotide as a novel treatment for hypothalamic obesity. Presented at: European Congress of Endocrinology, Istanbul, 13–16, May, 2023. Abstr P134. DOI: 10.1530/endoabs.90.P134.

.78Clément K, van den Akker E, Argente J, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: Single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8:960–70. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8.

.79Kühnen P, Wabitsch M, von Schnurbein J, et al. Quality of life outcomes in two phase 3 trials of setmelanotide in patients with obesity due to LEPR or POMC deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2022;17:38. DOI: 10.1186/s13023-022-02186-z.

.80Beta ClinicalTrials.gov. Study record. Available at: https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03651765?cond=setmelanotide&rank=1 (Date last accessed: 28 May 2023.(

.81U.S. Food and Drug Administration. FDA approves treatment for weight management in patients with Bardet-Biedl Syndrome aged 6 or older. 2022. Available at: www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-weight-management-patients-bardet-biedl-syndrome-aged-6-or-older (Date last accessed: 4 January 2024.(

.82Rhythm Pharmaceuticals. Rhythm Pharmaceuticals Announces Setmelanotide Granted Breakthrough Therapy Designation for Hypothalamic Obesity by the U.S. FDA. 2022. Available at: https://ir.rhythmtx.com/news-releases/news-release-details/rhythm-pharmaceuticals-announces-setmelanotide-granted/ (Date last accessed: 4 January 2024.(

.83ClinicalTrials.gov. Long term extension trial of Setmelanotide. Clinicaltrials.Gov Identifier: Nct03651765. 2024. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05774756 (Date last accessed: 13 July 2023.(

.84ClinicalTrials.gov. Phase 3 crossover trial of two formulations of Setmelanotide in patients with specific gene defects in the Mc4R pathway. Clinicaltrials.Gov Identifier: NCT05194124. 2023. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05194124 (Date last accessed: 25 May 2022.(

.85Wabitsch M, Farooqi S, Argente J, et al. RF24 | PSUN96 setmelanotide in patients with heterozygous POMC, LEPR, SRC1, or SH2B1 obesity: Design of EMANATE – A placebo-controlled phase 3 trial. J Endocr Soc. 2022;6:A37–A37. DOI: 10.1210/jendso/bvac150.076.

.86Le Collen L, Delemer B, Poitou C, et al. Heterozygous pathogenic variants in POMC are not responsible for monogenic obesity: Implication for MC4R agonist use. Genet Med. 2023;25:100857. DOI: 10.1016/j.gim.2023.100857.

.87Pressley H, Cornelio CK, Adams EN. Setmelanotide: A novel targeted treatment for monogenic obesity. J Pharm Technol. 2022;38:368–73. DOI: 10.1177/87551225221116010.

.88Kanti V, Puder L, Jahnke I, et al. A melanocortin-4 receptor agonist induces skin and hair pigmentation in patients with monogenic mutations in the leptin-melanocortin pathway. Skin Pharmacol Physiol. 2021;34:307–16. DOI: 10.1159/000516282.

.89Clément K, van den Akker ELT, Gordon G, et al. Timing of onset of adverse events with setmelanotide, an MC4R agonist, in patients with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency. J Endocr Soc. 2021;5:A30–1. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.058.

.90Hussain A, Farzam K. Setmelanotide. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

.91Bays HE, Fitch A, Christensen S, et al. Anti-obesity medications and investigational agents: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. Obesity Pillars. 2022;2:100018. DOI: 10.1016/j.obpill.2022.100018.

.92EMBO Molecular Medicine. Dual melanocortin-4 receptor and GLP-1 receptor agonism amplifies metabolic benefits in diet-induced obese mice. 2015. Available at: www.embopress.org/doi/full/10.15252/emmm.201404508 (Date last accessed: 12 June 2023.(