

medgen 2017 · 29:360–364  
<https://doi.org/10.1007/s11825-017-0167-x>  
Online publiziert: 20. Dezember 2017  
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.



Katja Kohlsdorf<sup>1</sup> · Adriana Nunziata<sup>1</sup> · Jan-Bernd Funcke<sup>1</sup> · Stephanie Brandt<sup>1</sup> · Julia von Schnurbein<sup>1</sup> · Heike Vollbach<sup>1</sup> · Belinda Lennerz<sup>2</sup> · Maria Fritsch<sup>3</sup> · Susanne Greber-Platzer<sup>3</sup> · Elke Fröhlich-Reiterer<sup>4</sup> · Guntram Borck<sup>5</sup> · Pamela Fischer-Posovszky<sup>1</sup> · Martin Wabitsch<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sektion für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Zentrum für seltene Erkrankungen (ZSE), Ulm, Deutschland

<sup>2</sup> Division of Endocrinology, Boston Children's Hospital, Boston, USA

<sup>3</sup> Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>4</sup> Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

<sup>5</sup> Institut für Humangenetik, Universität Ulm, Ulm, Deutschland

## Frühkindlicher BMI-Verlauf bei monogener Adipositas

Monogene Adipositasformen haben eine geringe Prävalenz, die mit 1–5 % in der Gruppe extrem adipöser Patienten angegeben wird. Dabei stellen heterozygote Veränderungen des MC4-Rezeptors die häufigste Variante dar. Seltener finden sich homozygote Veränderungen des Leptingens, Leptinrezeptorgens oder weiterer Gene des Leptin-Melanocortin-Signalweges. Die Herausforderung in der Praxis ist die Unterscheidung zwischen diesen monogenen Formen der Adipositas und anderen Adipositasformen. Dabei stellt sich die Frage, wann weiterführende Diagnostik durchzuführen ist.

### Hintergrund

Die Prävalenz von Adipositas im Kindes- und Jugendalter ist über die letzten drei Jahrzehnte deutlich gestiegen. Dabei wird mit zunehmendem Lebensalter auch ein Anstieg der Prävalenzraten beobachtet. In Deutschland leiden 2,9 % der 3- bis 6-Jährigen, 6,4 % bei den 7- bis 10-Jährigen und 8,5 % der 14- bis 17-Jährigen an einer Adipositas [14]. Untersuchungen zeigen aber auch, dass sich die Zahl der adipösen Kinder und Jugendlichen seit einigen Jahren auf hohem Niveau stabil hält [20, 29]. Monogene Adiposi-

tasformen haben dagegen eine nur geringe Prävalenz, die je nach Untersuchung zwischen 1–5 % in der Gruppe extrem adipöser Patienten angegeben wird [5, 16, 25].

*Merksatz 1: Eine Adipositas im Kindes- und Jugendalter liegt bei einem BMI > 97. Perzentile, eine extreme Adipositas bei einem BMI > 99,5 alters- und geschlechts-spezifischer Perzentile vor.*

### Leptin und monogene Adipositas

Das aus Adipozyten stammende Hormon Leptin spielt eine zentrale Rolle in der Regulation der Energiehomöostase und Körperfettmasse. Es vermittelt über den zentralen Leptin-Melanocortin-Signalweg Sättigung und reguliert so die Energieaufnahme. Durch die Interaktion mit seinem hypothalamisch exprimierten Rezeptor erfolgt die Aktivierung von Proopiomelanocortin (POMC) produzierenden Neuronen. Durch weitere Prozessierung des Prohormons POMC entsteht alpha-Melanocyten stimulierendes Hormon ( $\alpha$ -MSH), welches wiederum über die Aktivierung des Melanocortin 4(MC4)-Rezeptors Sättigung bewirkt.

*Merksatz 2: Monogene Defekte im Leptingen oder in Genen des Leptin-Melanocortin-Signalweges gehen mit einem gestörten Sättigungsempfinden einher und können bereits im frühen Kindesalter zur*

*Manifestation einer extremen Adipositas führen.*

Derzeit besteht nur für wenige Formen der monogenen Adipositas eine pharmakologische Therapieoption. Als einzige kausale Therapie steht bei Leptindefizienz subkutan zu applizierendes, rekombinant hergestelltes Metreleptin zur Verfügung. In 2016 publizierten Kühnen et al. die Behandlungsergebnisse zweier Patientinnen mit POMC-Mangel. Durch die Gabe des  $\alpha$ -MSH-Analogons Setmelanotide konnte bei beiden eine Reduktion des Hungergefühls und ein deutlicher Gewichtsverlust erzielt werden. Setmelanotide wird nun auch als mögliche Therapieoption für Patienten mit Leptinrezeptordefizienz und Prader-Willi-Syndrom diskutiert [13].

Je früher im Leben eine monogene Ursache der Adipositas diagnostiziert wird, desto früher können die Patienten eine adäquate Therapie erhalten und vor weiterer Stigmatisierung und der Manifestation von adipositasassoziierten Komorbiditäten bewahrt werden. Darüber hinaus kann die Diagnose eine Entlastung für die betroffenen Familien darstellen und dabei helfen, die Adipositas als chronische Erkrankung zu akzeptieren. Entsprechend wichtig ist es, Patienten mit monogener Adipositas möglichst frühzeitig aus der Masse des adipösen Patientenkollektivs zu erkennen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden teilweise publiziert: Kohlsdorf K et al (2017) Int. J. Obs (London). Im Druck.

**Tab. 1** Überblick über die individuellen Mutationen bei 21 Patienten mit monogener Adipositas aufgrund einer Mutation des Leptingens (*LEP*), Leptinrezeptorgens (*LEPR*) und Melanocortin-4-Rezeptor-Gens (*MC4R*)

Gen	Patient (Kodierung)	Mutation auf cDNA-Ebene	Mutation auf Proteinebene	Status	Referenzen
<i>LEP</i>	LEP1	c.313C>T	p.R105T	Hom	[21, 23]
	LEP2	c.21T>C	p.L72S	Hom	[7]
	LEP3	c.313C>T	p.R105T	Hom	[21, 23]
	LEP4	c.298G>T	p.D100Y	Hom	[27]
	LEP5	c.309C>A	p.N103K	Hom	[18, 22, 28]
	LEP6	c.309C>A	p.N103K	Hom	[18, 22, 28]
<i>LEPR</i>	LEPR1	Deletion Exon 4–20	n. d.	Hom	N.N.
	LEPR2	c.2051A>C	p.H684P	Hom	[6]
	LEPR3	c.2227T>C	p.S743P	Compound Het	N.N.
		c.2598-3_2607 delTAGAATGAAAAG	Splice Defekt (nicht experimentell getestet)		
	LEPR4	c.946C>	p.P316T	Hom	[1]
		c.1938G>T	p.W646C	Hom	N.N.
LEPR5	c.1874G>A	p.W625*	Compound Het	N.N.	
	c.2051A>C	p.H684P			
LEPR6	c.461dupA	p.N154Kfs*3	Hom	n.n.	
<i>MC4R</i>	MC4R1	c.466C>T	p.Q156*	Het	n.n.
	MC4R2	c.542G>A	p.G181D	Het	[15]
	MC4R3	c.268G>A	p.D90N	Het	[2, 31]
	MC4R4	c.105C>A	p.Y35*	Compound Het	[10, 15, 16, 31]
		c.110A>T	p.D37V		
	MC4R5	c.283G>A	p.V95I	Het	[10, 16, 31]
	MC4R6	c.731C>A	p.A244E	Het	[10, 17, 31]
	MC4R7	c.124G>A	p.E42K	Het	[3]
	MC4R8	c.380C>T	p.S127L	Het	[10, 17, 24, 31]
MC4R9	c.453delC	p.F152Sfs*161	Het	n.n.	

*LEP* Leptin, *LEPR* Leptinrezeptor, *MC4R* Melanocortin-4-Rezeptor

## Body Mass Index als Indikator für monogene Adipositas

Bisher wurden nur wenige BMI-Verläufe bei einzelnen Patienten mit monogener Adipositas publiziert [4, 11, 13, 30]. Wir hatten die einzigartige Möglichkeit erstmals frühkindliche BMI-Daten im Alter von 0 bis 5 Jahren in einer pädiatrischen Kohorte von 21 Kindern mit monogener Adipositas aufgrund von Mutationen im Leptingen, Leptinrezeptorgen und MC4-Rezeptorgen vergleichend zu analysieren. Es wurde untersucht, ob der frühkindliche BMI-Verlauf als ein Entscheidungskriterium herangezogen werden kann, um weitere Diagnostik zur Abklärung

einer monogenen Adipositas zu veranlassen.

## Methoden

Diese retrospektive Studie schließt 21 Patienten mit monogener Adipositas ein, die in unserer Klinik von 2003–2016 gesehen wurden.

## Patientenkollektiv

Der zugrunde liegenden Mutation folgend, wurden 3 Gruppen gebildet: funktioneller Leptinmangel (*LEP*), Leptinrezeptordefizienz (*LEPR*) und MC4-Rezeptordefizienz (*MC4R*). Eine Über-

sicht der zugrunde liegenden Mutationen zeigt **Tab. 1**.

In der Gruppe *LEP* mit  $n = 6$  Patienten (2 weiblich, 4 männlich) sind 3 Patienten mit kongenitalem Leptinmangel (*LEP1-3*) und 3 Patienten mit biologisch inaktivem Leptin (*LEP4-6*) zusammengefasst. Da *LEP1*, *LEP3* und *LEP4* vor Vollendung des 5. Lebensjahres eine Hormonsubstitutionstherapie mit Metreleptin erhielten, wurden nur die Daten bis zum Therapiestart in die Analyse einbezogen. Die Gruppe *LEPR* schließt ebenfalls  $n = 6$  Patienten (2 weiblich, 4 männlich, *LEPR1-6*) ein, die Gruppe *MC4R* 9 Patienten (2 weiblich, 7 männlich, *MC4R1-9*).

## Body Mass Index und BMI-Perzentilen

Der Body Mass Index wurde errechnet aus Körpergewicht geteilt durch die Körperhöhe zum Quadrat ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Es fanden die deutschen BMI-Perzentilen von Kromeyer-Hauschild et al. (2001) Anwendung [12]. Alle Daten zu Gewichts- und Körperhöhenentwicklung zwischen Geburt und 5. Geburtstag wurden zur Ermittlung der BMI-Werte verwendet. Dabei standen sowohl die in den gelben Vorsorgeuntersuchungsheften dokumentierten Daten von U1 bis U9 als auch Messdaten aus zusätzlichen ärztlichen Konsultationen zur Verfügung. Neben der Analyse der BMI-Verläufe wurden zu den Zeitpunkten der U7 im Alter von 2 Jahren und U9 im Alter von 5 Jahren die erreichten BMI-Werte zwischen den Gruppen verglichen.

## Statistik

Die deskriptive Statistik beinhaltet Mittelwerte und Standardabweichung (standard deviation, SD). Die Daten in den eckigen Klammern stellen den gesamten Datenbereich dar. Die statistische Analyse wurde mittels GraphPad Prism Version 6.01 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) durchgeführt. Die Darstellung der BMI-Verläufe erfolgte als Polynom 3. Grades. Die BMI-Verläufe wurden vor dem Hintergrund der deutschen BMI-Perzentilen für Jungen dargestellt, da der Großteil der Patienten ( $n = 15$ ) männlich war.

medgen 2017 · 29:360–364 <https://doi.org/10.1007/s11825-017-0167-x>  
 © Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

K. Kohlsdorf · A. Nunziata · J.-B. Funcke · S. Brandt · J. von Schnurbein · H. Vollbach · B. Lennerz · M. Fritsch · S. Greber-Platzer · E. Fröhlich-Reiterer · G. Borck · P. Fischer-Posovszky · M. Wabitsch

## Frühkindlicher BMI-Verlauf bei monogener Adipositas

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Monogene Adipositasformen haben eine geschätzte Prävalenz von 1–5 % in der Gruppe der extrem adipösen Patienten. Bereits im frühen Kindesalter zwischen monogener Adipositas und anderen Adipositasformen zu unterscheiden, stellt eine Herausforderung für Kinderärzte dar. Insbesondere stellt sich die Frage, wann weiterführende Diagnostik indiziert ist.

**Fragestellung.** Können Body Mass Index (BMI) und BMI-Verlauf als Parameter herangezogen werden, um eine monogene Adipositas auf Basis einer Mutation des Leptin- oder Leptinrezeptorgens frühzeitig zu diagnostizieren?

**Material und Methoden.** Frühkindliche BMI-Verläufe (0–5 Jahre) von  $n = 21$  Patienten mit

monogener Adipositas aufgrund von Leptindefizienz (LEP,  $n = 6$ ), Leptinrezeptordefizienz (LEPR,  $n = 6$ ) und MC4-Rezeptordefizienz (MC4R,  $n = 9$ ) wurden analysiert. BMI-Werte im Alter von 2 und 5 Jahren, Zeitpunkte der Vorsorgen U7 und U9 in Deutschland, wurden zwischen den Gruppen verglichen.

**Ergebnisse.** Patienten mit funktionellem Leptinmangel oder Leptinrezeptordefekt zeigten den stärksten BMI-Anstieg in den ersten beiden Lebensjahren. Ihr BMI ist im Alter von 2 Jahren  $>25 \text{ kg/m}^2$  [27,2–38,4  $\text{kg/m}^2$ ] und im Alter von 5 Jahren  $>30 \text{ kg/m}^2$  [33,3–45,9  $\text{kg/m}^2$ ]. Bei Patienten mit MC4R-Defekt manifestierte sich die Adipositas zu einem späteren Zeitpunkt mit signifikant

niedrigeren BMI-Werten im Alter von 2 bzw. 5 Jahren ( $p < 0,01$ ).

**Diskussion.** Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein BMI  $> 25 \text{ kg/m}^2$  im Alter von 2 Jahren und ein BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  im Alter von 5 Jahren Hinweis auf das Vorliegen einer monogenen Adipositas auf Basis einer Mutation des Leptin- oder Leptinrezeptorgens ist. Bei diesen Patienten sollte eine weiterführende Diagnostik (Bestimmung von Leptin, bioaktivem Leptin, Molekulargenetik) frühzeitig erfolgen.

### Schlüsselwörter

Monogene Adipositas · BMI-Verläufe · Leptindefizienz · Leptinrezeptordefizienz · MC4-Rezeptordefizienz

## Early childhood BMI trajectories in monogenic obesity

### Abstract

**Background.** The estimated prevalence of monogenic obesity is 1–5% in severely obese cohorts. Distinguishing between monogenic forms of obesity and common obesity at an early age presents a tremendous challenge for pediatricians. In particular, the question is, when to initiate further investigations.

**Objective.** Can body mass index (BMI) and BMI trajectories be used as parameters for early diagnosis of monogenic obesity due to mutation in leptin or the leptin receptor?

**Methods.** Trajectories of BMI during early childhood (0–5 years) in  $n = 21$  children with monogenic obesity due to leptin deficiency (LEP,  $n = 6$ ), leptin receptor deficiency (LEPR,

$n = 6$ ), and MC4 receptor deficiency (MC4R,  $n = 9$ ) were analyzed. BMI values were compared at 2 years and 5 years of age, the time points of two compulsory pediatric examinations in Germany.

**Results.** Patients with functional leptin deficiency or leptin receptor deficiency showed a tremendous increase in BMI during the first 2 years of life. Their BMI was  $> 25 \text{ kg/m}^2$  (27.2–38.4  $\text{kg/m}^2$ ) at the age of 2 years and  $>30 \text{ kg/m}^2$  (33.3–45.9  $\text{kg/m}^2$ ) at the age of 5 years. MC4 receptor-deficient patients had a later onset of obesity, with significantly lower BMI values at 2 and 5 years ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** Our results show that BMI values  $>25 \text{ kg/m}^2$  at the age of 2 years and  $>30 \text{ kg/m}^2$  at the age of 5 years are indicators for monogenic obesity due to a mutation in the leptin gene or leptin receptor gene. For these patients, further investigations should be carried out at an early stage (measurement of circulating leptin, bioactive leptin, and molecular genetics).

### Keywords

Monogenic obesity · BMI trajectories · Leptin deficiency · Leptin receptor deficiency · MC4 receptor deficiency

## Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Geburt hatten alle Patienten einen normalen BMI [11,5–14,9  $\text{kg/m}^2$ ]. Patienten der Gruppen LEP und LEPR zeigten innerhalb des ersten Lebensjahres einen rasanten Anstieg des BMI, sodass bei allen Patienten im Alter von 1 Jahr bereits eine extreme Adipositas mit BMI  $> 99,5$  Perzentile [23,4–31,2  $\text{kg/m}^2$ ] bestand. Im Alter von 2 Jahren lagen alle Patienten mit ihrem BMI deutlich  $>25 \text{ kg/m}^2$  [27,2–38,4  $\text{kg/m}^2$ ] und im

Alter von 5 Jahren deutlich  $>30 \text{ kg/m}^2$  [33,4–45,9  $\text{kg/m}^2$ ].

Im Gegensatz zu den Gruppen LEP und LEPR fällt in der Gruppe MC4R der BMI-Anstieg weniger stark aus. Im Alter von 2 Jahren lagen die BMI-Werte in dieser Gruppe deutlich unter  $25 \text{ kg/m}^2$  [15,5–20,5  $\text{kg/m}^2$ ] und im Alter von 5 Jahren unter  $30 \text{ kg/m}^2$  [18,0–26,0  $\text{kg/m}^2$ ]. Eine extreme Adipositas mit BMI-Werten  $>99,5$  Perzentile manifestierte sich bei  $n = 3$  zwischen dem 2. und dem 4. Geburtstag.

■ **Tab. 2** zeigt eine Auswahl der BMI-Werte über die ersten 5 Lebensjahre.

Zusammenfassend zeigen die Daten vergleichbare, nahezu identische frühkindliche BMI-Verläufe bei Patienten mit Leptindefizienz und Leptinrezeptordefizienz. Die BMI-Werte im Alter von 2 Jahren lagen mit  $>25 \text{ kg/m}^2$  und im Alter von 5 Jahren mit  $>30 \text{ kg/m}^2$  bei diesen Patienten deutlich höher als bei Patienten mit funktionell relevanter heterozygoter MC4-Rezeptormutation.

**Tab. 2** Auswahl an BMI-Werten ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), mittlere BMI-Werte ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) und Standardabweichung (SD) in der Kohorte von 21 Kindern mit monogener Adipositas aufgrund einer Mutation des Leptingens (LEP), Leptinrezeptorgens (LEPR) und Melanocortin-4-Rezeptorgens (MC4R) bei Geburt (0J) und im Alter von 0,5 bis 5 Jahren (0,5–5J.)

Gen	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	0J	0,5J	1J	2J	4J	5J
LEP	BMI <sub>min</sub>	11,5	17,7	23,4	28,0	28,1	33,6
	BMI <sub>max</sub>	14,9	33,7	31,2	38,4	34,4	36,0
	Mittlerer BMI	13,1	25,0	27,0	31,6	31,2	34,8
	SD	1,3	5,9	3,0	4,6	4,4	1,7
LEPR	BMI <sub>min</sub>	11,1	27,0	28,1	27,2	30,8	33,4
	BMI <sub>max</sub>	13,3	29,6	30,8	37,4	40,3	45,9
	Mittlerer BMI	12,2	28,6	29,4	33,7	35,2	38,3
	SD	0,9	1,4	1,3	4,8	3,9	5,0
MC4R	BMI <sub>min</sub>	11,9	16,2	15,6	15,5	16,4	18,0
	BMI <sub>max</sub>	13,9	21,0	19,6	20,5	25,2	26,0
	Mittlerer BMI	12,6	19,2	17,5	18,2	19,7	21,6
	SD	0,7	2,6	1,5	2,1	3,1	3,2

## Diskussion

Homozygote Mutationen des Leptingens führen zu einer Leptindefizienz. Dieser funktionelle Leptinmangel kann entweder durch fehlende Hormonproduktion, fehlende Hormonsekretion oder biologische Inaktivität des Hormons aufgrund fehlender Rezeptorbindung bedingt sein [8, 19, 27, 28]. Darüber hinaus führen homozygote oder compound heterozygote Mutation des Leptinrezeptorgens zu Störungen in der Rezeptorexpression oder Signaltransduktion. Gemeinsamer Phänotyp beider Entitäten ist die frühmanifeste, extreme Adipositas, wie sie alle hier untersuchten Patienten der Gruppen LEP und LEPR zeigten. Zusätzlich sind Hyperphagie, nahrungssuchendes Verhalten, endokrine Störungen wie hypogonadotroper Hypogonadismus (klinisch als verzögerter Pubertätseintritt imponierend) und ein herabgesetzter Sympathikotonus für Patienten mit Leptindefizienz und Leptinrezeptordefizienz beschrieben [9, 11, 26–28].

Im Gegensatz dazu zeigen Patienten mit MC4-Rezeptordefizienz einen deutlich variableren Phänotyp im Hinblick auf das Alter bei Adipositasmanifestation und Schweregrad der Adipositas [5, 16, 25]. Ursächlich dafür ist, dass sich die zugrunde liegenden Mutationen des MC4-Rezeptorgens unterschiedlich stark auf

die Rezeptorfunktion auswirken und von völligem Funktionsverlust bis zu einer individuell erhaltenen Restfunktion reichen können. Dabei haben Träger einer homozygoten Mutation mit komplettem Funktionsverlust des Rezeptors den stärksten Phänotyp einschließlich einer frühen Adipositasmanifestation [4]. Die häufiger vorkommenden Träger einer funktionell relevanten heterozygoten Mutation des MC4-Rezeptors mit variabler Rezeptorrestfunktion zeigen einen milderen Phänotyp. Insbesondere die frühkindliche Manifestation einer extremen Adipositas ist dabei kein klassisches klinisches Merkmal, wie die BMI-Verläufe der Gruppe MC4R zeigen.

Die Manifestation einer extremen Adipositas in den ersten Lebensjahren ist selten. Die vorliegenden Daten zeigen, dass frühkindliche BMI-Werte als Entscheidungskriterium für die Einleitung einer Diagnostik monogener Adipositas herangezogen werden können. Basierend auf den hier gezeigten BMI-Verläufen empfehlen wir die Bestimmung von Leptin im Serum und Messung des bioaktiven Leptins bei Kindern, deren BMI im Alter von 2 Jahren  $25 \text{ kg}/\text{m}^2$  bzw. im Alter von 5 Jahren  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$  überschreitet und ggf. eine weiterführende molekular-genetische Diagnostik.

Eine Einschränkung der vorliegenden Studie besteht darin, dass die Gewichts-

entwicklung von in Europa aufwachsenden Kindern zugrunde gelegt wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass die Gewichtsentwicklung in anderen Populationen und unter anderen Lebensbedingungen nicht vergleichbar verläuft. BMI-Werte unter den o. g. Grenzen in den ersten Lebensjahren machen eine Störung auf Basis einer Mutation des Leptin- oder Leptinrezeptorgens dennoch höchst unwahrscheinlich, schließen eine monogene Ursache jedoch auch nicht aus, wie es die Daten der Patienten mit heterozygoter Mutation des MC4-Rezeptors zeigen. Die Unterscheidung zwischen monogener Adipositas aufgrund einer heterozygoten Mutation des MC4-Rezeptors und anderen Formen der Adipositas bleibt eine Herausforderung.

## Fazit für die Praxis

- A) Indikation zur Abklärung von Leptindefizienz mit Bestimmung von Leptin im Serum und Messung des bioaktiven Leptins:
  1. Manifestation einer extremen Adipositas im frühen Kindesalter: BMI  $> 25 \text{ kg}/\text{m}^2$  im Alter von 2 Jahren (U7); BMI  $> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  im Alter von 5 Jahren (U9)
  2. Hyperphagie und nahrungssuchendes Verhalten
  3. 1 + 2 und Hypogonadismus/verzögerte Pubertät bei Jugendlichen
- B) Indikation zur Sequenzierung des Leptingens bei Erfüllung der Kriterien unter A) sowie erniedrigter oder nicht nachweisbarer Leptinspiegel
- C) Indikation zur Sequenzierung des Leptinrezeptors bei Erfüllung der Kriterien für A) und nach Ausschluss einer Leptingenmutation (B).

## Korrespondenzadresse

### Prof. M. Wabitsch

Sektion für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Zentrum für seltene Erkrankungen (ZSE)  
Eythstr. 24, 89075 Ulm, Deutschland  
martin.wabitsch@uniklinik-ulm.de

**Förderung.** Das Forschungsprojekt wurde gefördert (1) durch das Bundesministerium für Bildung und



Forschung (BMBF; FKZ 01GI1120A) und (2) durch ein Forschungsstipendium der Firma Pfizer Pharma GmbH (Projektnummer: WI195242).

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** K. Kohlsdorf, A. Nunziata, J.-B. Funcke, S. Brandt, J. von Schnurbein, H. Vollbach, B. Lennerz, M. Fritsch, S. Greber-Platzer, E. Fröhlich-Reiterer, G. Borck, P. Fischer-Posovszky und M. Wabitsch geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Die Studie erfolgte im Einklang mit der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Fassung. Die Eltern haben für ihre Kinder schriftlich in die Teilnahme eingewilligt.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

## Literatur

- Andiran N, Celik N, Andiran F (2011) Homozygosity for two missense mutations in the leptin receptor gene (P316:W646C) in a Turkmenian girl with severe early-onset obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 24:1043–1045
- Biebermann H, Krude H, Elsner A et al (2003) Autosomal-dominant mode of inheritance of a melanocortin-4 receptor mutation in a patient with severe early-onset obesity is due to a dominant-negative effect caused by receptor dimerization. *Diabetes* 52:2984–2988
- Demiralp DO, Berberoglu M, Akar N (2011) Melanocortin-4 receptor polymorphisms in Turkish pediatric obese patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 17:70–74
- Dubern B, Bisbis S, Talbaoui H et al (2007) Homozygous null mutation of the melanocortin-4 receptor and severe early-onset obesity. *J Pediatr* 150:613–617
- Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS et al (2003) Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 348:1085–1095
- Farooqi IS, Wangenstein T, Collins S et al (2007) Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 356:237–247
- Fischer-Posovszky P, Von Schnurbein J, Moepps B et al (2010) A new missense mutation in the leptin gene causes mild obesity and hypogonadism without affecting T cell responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2836–2840
- Funcke JB, Von Schnurbein J, Lennerz B et al (2014) Monogenic forms of childhood obesity due to mutations in the leptin gene. *Mol Cell Pediatr* 1:3
- Gibson WT, Farooqi IS, Moreau M et al (2004) Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the Delta 133G mutation: report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4821–4826
- Hinney A, Hohmann S, Geller F et al (2003) Melanocortin-4 receptor gene: case-control study and transmission disequilibrium test confirm that functionally relevant mutations are compatible with a major gene effect for extreme obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4258–4267
- Huvenne H, Le Beyec J, Pepin D et al (2015) Seven novel deleterious LEPR mutations found in early-onset obesity: a DeltaExon6–8 shared by subjects from Reunion Island, France, suggests a founder effect. *J Clin Endocrinol Metab* 100:E757–E766
- Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D et al (2001) Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 149:807–818
- Kuhnen P, Clement K, Wiegand S et al (2016) Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *N Engl J Med* 375:240–246
- Kurth B-M, Schaffrath RA (2007) Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheits-schutz 50:736–743
- Larsen LH, Echwald SM, Sorensen TI et al (2005) Prevalence of mutations and functional analyses of melanocortin 4 receptor variants identified among 750 men with juvenile-onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 90:219–224
- Lubrano-Berthelier C, Dubern B, Lacorte JM et al (2006) Melanocortin 4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1811–1818
- Lubrano-Berthelier C, Durand E, Dubern B et al (2003) Intracellular retention is a common characteristic of childhood obesity-associated MC4R mutations. *Hum Mol Genet* 12:145–153
- Mazen I, El-Gammal M, Abdel-Hamid M et al (2009) A novel homozygous missense mutation of the leptin gene (N103K) in an obese Egyptian patient. *Mol Genet Metab* 97:305–308
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP et al (1997) Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387:903–908
- Ogden CL, Flegal KM (2010) Changes in terminology for childhood overweight and obesity. *Natl Health Stat Report* 25:1–5
- Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J (1999) Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3686–3695
- Shabana HS (2016) The p. N103K mutation of leptin (LEP) gene and severe early onset obesity in Pakistan. *Biol Res* 49:23
- Strobel A, Issad T, Camoin L et al (1998) A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 18:213–215
- Valli-Jaakola K, Lipsanen-Nyman M, Oksanen L et al (2004) Identification and characterization of melanocortin-4 receptor gene mutations in morbidly obese Finnish children and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 89:940–945
- Vollbach H, Brandt S, Lahr G et al (2017) Prevalence and phenotypic characterization of MC4R variants in a large pediatric cohort. *Int J Obes (Lond)* 41:13–22
- Von Schnurbein J, Moss A, Nagel SA et al (2012) Leptin substitution results in the induction of menstrual cycles in an adolescent with leptin deficiency and hypogonadotropic hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 77:127–133
- Wabitsch M, Funcke JB, Lennerz B et al (2015) Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity. *N Engl J Med* 372:48–54
- Wabitsch M, Funcke JB, Von Schnurbein J et al (2015) Severe early-onset obesity due to bioinactive leptin caused by a p.N103K mutation in the leptin gene. *J Clin Endocrinol Metab* 100:3227–3230
- Wabitsch M, Moss A, Kromeyer-Hauschild K (2014) Unexpected plateauing of childhood obesity rates in developed countries. *BMC Med* 12:17
- Wiegand S, Krude H (2015) Monogenic and syndromic symptoms of morbid obesity. *Rare but important. Internist (Berl)* 56:111–112
- Xiang Z, Proneth B, Dirain ML et al (2010) Pharmacological characterization of 30 human melanocortin-4 receptor polymorphisms with the endogenous proopiomelanocortin-derived agonists, synthetic agonists, and the endogenous agouti-related protein antagonist. *Biochemistry* 49:4583–4600