Monatsschr Kinderheilkd
<https://doi.org/10.1007/s00112-020-01100-w>
Angenommen: 10. Dezember 2020

© Der/die Autor(en) 2021

Redaktion

B. Koletzko, München
T. Lücke, Bochum
E. Mayatepek, Düsseldorf
N. Wagner, Aachen
S. Wirth, Wuppertal
F. Zepp, Mainz

S. Zorn · J. v. Schnurbein · K. Kohlsdorf · C. Denzer · M. Wabitsch

Hormonzentrum für Kinder und Jugendliche, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie,
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Extreme Adipositas durch Leptinrezeptordefekt

Diagnostische und therapeutische Odyssee eines Mädchens mit compound- heterozygotem Leptinrezeptordefekt

Anamnese

Das Mädchen ist das zweite Kind deutscher, nichtkonsanguiner Eltern. Die Geburt erfolgte nach 39 Schwangerschaftswochen, mit einem Geburtsgewicht von 3690 g und einer Geburtslänge von 54 cm. Bereits in den ersten Lebenswochen weinte das Mädchen regelmäßig nach dem Mahlzeitenende und ließ sich nur durch weitere Nahrungszufuhr beruhigen. Ein wahrnehmbares Sättigungsgefühl stellte sich selbst nach großen Nahrungsmengen nicht ein. Infolge einer dramatischen Gewichtszunahme wog das Mädchen mit einem Jahr bereits 18 kg. Dies entspricht einem Body-Mass-Index (BMI) von 28,1 kg/m² und einem BMI-Standard Deviation Score (BMI-SDS) von 6,2 (■ **Abb. 1**). Es folgten zahlreiche diagnostische Untersuchungen, ohne dass die Ursache für die extreme frühkindliche Adipositas gefunden wurde (■ **Tab. 1**). Das anhaltende Verlangen nach Nahrung und die ständige Gewichtszunahme belasteten das Mädchen und ihre Familie extrem und bestimmten maßgeblich den Familienalltag. Intensive, interdisziplinäre, verhaltenstherapeutische Therapieversuche zur Gewichtsreduktion waren langfristig erfolglos (■ **Tab. 2**). Die ständigen Rückschläge nach frustranen Gewichtsreduktionen, negative soziale Erfahrungen in der Schule (Mobbing, Hänseleien) und die daraus resultierende soziale Isolation stürzten das Mädchen in eine Depression mit suizidalen Ge-

danken. Mit einem Ausgangsgewicht von 188 kg (BMI 67,7 kg/m²) unterzog sie sich schließlich einer Schlauchmagenoperation, infolgedessen sie initial 38 kg verlor und anschließend wieder deutlich zunahm. Der mit 17 Jahren diagnostizierte hypogonadotrope Hypogonadismus konnte ein Jahr nach der Operation nicht mehr nachgewiesen werden (■ **Tab. 3**).

Befund

Zum Zeitpunkt der Diagnose ist die Patientin 20 Jahre alt, wohnt in einer eigenen Wohnung und absolviert eine Ausbildung. Sie wiegt 172 kg (BMI 62,1 kg/m², BMI-SDS 3,64) und weist zahlreiche adipositasassoziierte Komorbiditäten auf, darunter eine Dyslipidämie, Hyperinsulinämie, Steatosis hepatis, Hyperurikämie sowie ein Schlafapnoesyndrom. Zudem hat sie eine hypochrome mikrozytäre Anämie aufgrund eines Ei-

Abkürzungen

<i>BMI</i>	Body-Mass-Index
<i>BMI-SDS</i>	Body Mass Index Standard Deviation Score
<i>FSH</i>	Follikelstimulierendes Hormon
<i>GnRH</i>	Gonadotropin-Releasing-Hormon
<i>LEPR</i>	Leptinrezeptor
<i>LH</i>	Luteinisierendes Hormon
<i>MC4R</i>	Melanokortin-4-Rezeptor

Abb. 1 ▲ Verlauf des Body-Mass-Index (BMI) von der Geburt bis zur Diagnose. (Zorn et al. [1]). Die vorangegangenen Therapieversuche zur Behandlung der Adipositas sind blau markiert und können in **Tab. 2** eingesehen werden

Tab. 1 Durchgeführte diagnostische Untersuchungen zum Ausschluss endokrinologischer oder syndromaler Ursachen der extremen Adipositas. (Modifiziert nach Zorn et al. [1])

Alter Jahr (J) Monat (M)	Verdachtsdiagnosen	Methode
0 J 9 M	Hyperkortisolismus	Tagesprofil, Dexamethasonhemmttest
	Hypothyreose	Thyreotropin-Releasing-Hormon-Test
	Wachstumshormonmangel	Insulin-Hypoglykämie-Test, Röntgen
	Hirntumor/-fehlbildung	Sonographie
1 J 10 M	Prader-Willi-Syndrom	MS-MLPA
	Chromosomenaberration	Chromosomenanalyse
	Angeborener Leptinmangel	Leptin-ELISA
2 J 6 M	Hirntumor/-fehlbildung	MRT
	Tumor der Hypophyse	MRT
	Hyperkortisolismus	Cortisoltagessprofil im 24-h-Urin
	Störung der Adipozytendifferenzierung	Funktionsuntersuchung in vitro
	Nebenniereninsuffizienz	Adrenokortikotropintest
	Nebennierenrindentumor	Computertomographie
	Angeborener Leptinmangel	Leptin-ELISA
	Prohormonkonvertasedefekt	Oraler Glucosetoleranztest, Proinsulin-ELISA

ELISA „enzyme-linked immunosorbent assay“, MS-MLPA methylierungsspezifische „multiplex ligation-dependent probe amplification“, MRT Magnetresonanztomographie

senmangels sowie einen Vitamin-D-Mangel.

Ausgewählte laborchemische Befunde sind in **Tab. 4** aufgeführt.

Diagnose

Als Ursache für die extreme Adipositas konnten zahlreiche endokrinologische und syndromale Erkrankungen ausgeschlossen werden (**Tab. 1**). Ein ungünstiger Lebensstil schien als alleinige Ursache ebenso unwahrscheinlich. Aufgrund

der Entdeckung mehrerer potenzieller Gene, die eine monogene Adipositas verursachen können, und technologischen Verbesserungen der humangenetischen Untersuchungen konnten im Erwachsenenalter weiterführende molekulargenetische Untersuchungen bezüglich genetischer Ursachen der Adipositas durchgeführt werden. Schließlich konnte eine krankheitsverursachende compound-heterozygote Variante im Leptinrezeptor (LEPR)-Gen mit der „splice site/frameshift deletion“ c.2598-3_2607del-TAGAATGAAAAAG und der „Missense“-Mutation c.2227T>C [p.Ser743Pro] gefunden werden. Die Ergebnisse der In-silico-Analysen zeigen, dass diese Veränderungen zu einer vorzeitigen Terminierung der Proteinbiosynthese und zum Funktionsverlust des LEPR führen.

Störungen im Leptin-Melanokortin-System haben weitreichende Folgen für die Regulation von Hunger und Sättigung sowie des Körpergewichts [2]. Das Hormon Leptin wird in Fettzellen produziert und spiegelt die Energiereserven des Körpers wider. Über die Blut-Hirn-Schranke gelangt es in den Hypothalamus und aktiviert dort die LEPR. Dadurch wird eine komplexe Signalkaskade in Gang gesetzt, die den Melanokortin-4-Rezeptor (MC4R) aktiviert. Dies führt schließlich zum Eintritt der Sättigung, zur Reduktion der Nahrungsaufnahme und zur Erhöhung des Energieverbrauchs [3]. Bei krankheitsverursachenden Varianten im LEPR-Gen ist diese Signalkaskade gestört, infolgedessen sich eine extreme Hyperphagie sowie frühkindliche Adipositas entwickeln [2].

Therapie und Verlauf

Die Diagnose war für die Patientin und ihre Familie eine große Erleichterung. Jedoch gibt es für Patienten mit LEPR-Defekt bislang keine standardisierte, kausale Behandlung. Da über eine ausgewogene, kalorienreduzierte Ernährung bei gleichzeitiger Bewegungssteigerung keine Gewichtskontrolle erzielt werden konnte, wurde ein pharmakologischer Therapieversuch im Rahmen der Therapiestudie RM-493-015 mit dem MC4R-Agonisten Setmelanotide gestartet. Setmelanotide greift in den Leptin-Mela-

nocortin-Signalweg ein, indem es den MC4R aktiviert. Dies führt zum Eintritt der Sättigung, zur Reduktion der Nahrungsaufnahme und schlussendlich zur deutlichen Gewichtsabnahme bei Patienten mit LEPR-Defekt [4]. Derzeit befindet sich die Patientin in der Verlängerungsstudie RM-493-022 und spricht gut auf die Behandlung mit Setmelanotide an.

Diskussion

Das Fallbeispiel zeigt den frustrierenden diagnostischen und therapeutischen Verlauf eines Mädchens mit compound-heterozygoter Variante im LEPR-Gen. Vergleichbar mit den bisher veröffentlichten 88 Patienten mit LEPR-Defekt weist die Patientin eine extreme, frühkindliche Adipositas, eine ausgeprägte Hyperphagie sowie einen hypogonadotropen Hypogonadismus auf [1, 5]. Zudem wird der hohe Leidensdruck von Patienten mit LEPR-Defekt deutlich, wobei Stigmatisierung, soziale Isolation und Schuldzuweisungen eine zentrale Rolle spielen. Eine enge Betreuung sowie vielfältige und dauerhafte Unterstützung im Umgang mit der Erkrankung sind für die Betroffenen notwendig.

Um zukünftig Kinder mit extremer Adipositas vor solch negativen Erfahrungen zu schützen, sollte eine frühe genetische Diagnostik erfolgen [2]. Kinder unter 5 Jahren mit extremer, frühkindlicher Adipositas (BMI >99,5. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile) und hyperphagem Essverhalten sollten aufgrund des konkreten Verdachts einer monogenen Adipositas eine genetische Untersuchung erhalten [6–8].

Das Hauptziel der Behandlung von Patienten mit LEPR-Defekt ist die Gewichtskontrolle. Dies soll primär über eine restriktive Ernährung bei gleichzeitiger Bewegungssteigerung erreicht werden. Das Fallbeispiel zeigt, dass weitere konservative Maßnahmen z. B. Aufenthalte in Adipositaszentren nicht zur Gewichtskontrolle, sondern nur zu Frustration und Enttäuschung beitragen. Die adipositaschirurgische Maßnahme erzielte bei dem Mädchen wie auch bei 4 weiteren Patienten mit LEPR-Defekt nur unbefriedigende Ergebnisse [1, 9,

Monatsschr Kinderheilkd <https://doi.org/10.1007/s00112-020-01100-w>
© Der/die Autor(en) 2021

S. Zorn · J. v. Schnurbein · K. Kohlsdorf · C. Denzer · M. Wabitsch

Extreme Adipositas durch Leptinrezeptordefekt. Diagnostische und therapeutische Odyssee eines Mädchens mit compound-heterozygotem Leptinrezeptordefekt

Zusammenfassung

Seltene Genvarianten im Leptin-Melanokortin-Signalweg können die Hunger- und Sättigungsregulation stören und eine extreme Adipositas im frühen Kindesalter verursachen. Um Stigmatisierung und frustrane Therapieversuche zu vermeiden, ist eine frühe genetische Diagnostik notwendig. Zukünftig sind für einige Formen der genetischen Adipositas pharmakologische Therapiemöglichkeiten verfügbar. Der Fallbericht handelt von einem Mädchen mit

extremer Adipositas infolge eines compound-heterozygoten Leptinrezeptordefekts und ihrem langwierigen Prozess bis zur Diagnosefindung und zum Beginn einer pharmakologischen Therapie.

Schlüsselwörter

Leptin-Melanokortin-Signalweg · Genetik · Monogene Adipositas · Schwere frühkindliche Adipositas · Hyperphagie

Morbid obesity due to leptin receptor deficiency. Diagnostic and therapeutic odyssey of a girl with compound heterozygous leptin receptor deficiency

Abstract

Morbid obesity in early childhood can be caused by rare genetic variations in the leptin-melanocortin signaling pathway impairing the appetite regulation. In order to avoid stigmatization and frustrating therapies, there is an urgent necessity for early genetic diagnostics in children with early onset obesity. Genetic tests are especially recommended before bariatric surgery to prevent unsatisfactory results in patients with monogenic obesity. In the future, pharmacological therapies will be

available for some forms of monogenetic obesity. Our case report illustrates the lengthy and frustrating diagnostic and therapeutic procedure of girl with morbid obesity and hyperphagia until the diagnosis of compound heterozygous leptin receptor deficiency and the initiation of a pharmacological therapy.

Keywords

Leptin-melanocortin signaling pathway · Genetics · Monogenetic obesity · Early onset obesity · Hyperphagia

10]. Bisher konnte nur ein Patient mit LEPR-Defekt und Adipositaschirurgie langfristig sein Gewicht reduzieren [10]. Um zukünftig erfolglose adipositaschirurgische Therapieversuche zu vermeiden, sollten eine Gendiagnostik zum Ausschluss einer monogenen Adipositas sowie eine kritische Risiko-Nutzen-Abwägung bei Patienten mit bereits diagnostizierter monogener Adipositas präoperativ erfolgen.

Bei gesunden Patienten ist der Beginn der Pubertät mit einem Anstieg der Leptinkonzentration sowie einer erhöhten Freisetzung von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) gekennzeichnet. Dieser Zusammenhang kann auf die Interaktion von Leptin mit Kisspeptin-neuronen im Hypothalamus zu-

rückgeführt werden. Dabei stimuliert Leptin die Produktion des Peptidhormons Kisspeptin, welches die GnRH-Neuronen aktiviert und die für die Pubertät notwendige GnRH-, Luteinisierendes Hormon(LH)- und Follikelstimulierenden Hormon(FSH)-Sekretion stimuliert [11]. Patienten mit Leptinmangel oder LEPR-Defekt weisen daher häufig eine verzögerte Pubertätsentwicklung sowie einen hypogonadotropen Hypogonadismus auf [5, 12]. Im Gegensatz zu Patienten mit Leptinmangel, die unter Leptintherapie eine Normalisierung der Gonadotropinspiegel aufweisen, ist diese Therapie bei Patienten mit LEPR-Defekt keine geeignete Behandlungsoption [13]. Abgesehen von Leptin als Stimulator der GnRH-Sekretion scheinen auch weitere

Tab. 2 Maßnahmen zur Behandlung der Adipositas von der Geburt bis zur Diagnose. (Modifiziert nach Zorn et al. [1])

Alter Jahr (J) Monat (M)	Maßnahmen zur Behandlung der Adipositas	Auswirkung auf das Gewicht
Dauerhaft	Restriktive Beschränkung der Nahrungszufuhr, Motivation zur körperlichen Bewegung	Keine
0 J 9 M	9-tägige Reduktionsdiät (ca. 600 kcal/Tag) in einer Kinderklinik ^(A)	Keine
3 J	21-tägiger Aufenthalt in einer Fachklinik für Stoffwechselerkrankungen und Prader-Willi-Syndrom ^(B)	Keine
4 J 2 M	14-tägiger Aufenthalt in einer Fachklinik zur Horchtherapie ^(C)	Keine
10 J 4 M	2-jährige ambulante Psychotherapie für Mutter und Kind	Keine
11 J 5 M	6-wöchiger Aufenthalt in einer Rehaklinik mit Schwerpunkt Adipositas ^(D)	–10,7 kg, anschließend schnelle Zunahme
14 J 7 M	6-monatiger Aufenthalt in einem Rehazentrum mit Adipositaslangzeittherapiekonzept ^(E)	–15,6 kg, anschließend Zunahme von 9,3 kg in einem Monat
18 J 1 M	Auszug aus dem Elternhaus, Einzug in eine betreute Wohngruppe	–8 kg
18 J 3 M	2-jährige ambulante Psychotherapie	Keine
18 J 4 M	Adipositaschirurgische Maßnahme: Schlauchmagen ^(F)	–38 kg, anschließend Zunahme (Gewichtsreduktion netto: 16 kg)

^(A–F) verweisen auf **Abb. 1** und kennzeichnen die Therapieversuche sowie deren Auswirkungen auf das Gewicht

Tab. 3 Laborchemischer Verlauf der Gonadotropinsekretion von der Pubertät bis zum Zeitpunkt der Diagnose

Alter Jahr (J) Monat (M)	Luteinisierendes Hormon (IU/l)	Follikelstimulierendes Hormon (IU/l)	Östradiol (ng/l)
15 J 5 M	<0,1	0,18	15,1
17 J 2 M	0,1	0,24	26,2
18 J 4 M	<0,1	0,24	26,2
18 J 9 M	0,49	0,94	22,9
19 J 1 M	4,85	3,31	27,3
20 J 7 M	7	3,94	49,1

Tab. 4 Laborchemische Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose. (Modifiziert nach Zorn et al. [1])

Laborparameter		Ergebnis
„Insulin-like growth factor 1“	ng/ml	231
Leptin	µg/l	34,4
Gesamtcholesterin	mmol/l	4,3
LDL-Cholesterin	mmol/l	3,2
HDL-Cholesterin	mmol/l	0,5
Thyreotropin	mIU/l	2,02
Freies Thyroxin	pmol/l	11,7

LDL „low density lipoprotein“, HDL „high density lipoprotein“

Faktoren, wie Ghrelin, Östradiol, epigenetische Mechanismen usw. die GnRH-Produktion zu beeinflussen. Derzeit wird zudem über einen geschlechtsspezifischen Einfluss von Leptin auf die GnRH-Produktion diskutiert [14]. Der genaue Mechanismus sowie der Einfluss der genannten Faktoren auf die GnRH-Sekretion sind derzeit noch unklar. Bei einigen Patienten mit LEPR-Defekt konnte eine Normalisierung der Gonadotropinkonzentration und ein Fortschreiten der Pubertätsentwicklung durch eine strikte Gewichtskontrolle beobachtet werden [9, 10, 14]. Dies kann vermutlich auf leptinunabhängige Mechanismen der GnRH-Stimulation zurückgeführt werden [11]. Der postoperative initiale Gewichtsverlust nach adipositaschirurgischer Maßnahme könnte daher auch in diesem Fallbeispiel zum überraschenden Verschwinden des hypogonadotropen Hypogonadismus geführt haben.

Bisher boten neben einer strikten Ernährungs- und Bewegungskontrolle nur individuelle Heilversuche, wie z. B. eine Off-label-Behandlung mit Methylphenidat, eine unterstützende Möglichkeit zur Gewichtskontrolle [15]. Seit Kurzem besteht für einige Patienten mit monogener Adipositas im Rahmen klinischer Studien eine Behandlungsmöglichkeit mit dem MC4R-Agonisten Setmelanotide. Erste Ergebnisse von Patienten mit LEPR-Defekt zeigen deutliche Reduktionen des Gewichts und der Hyperphagie bei nur geringen Nebenwirkungen [4]. Folglich bietet Setmelanotide eine erste, pharmakologische Therapie für Patienten mit LEPR-Defekt.

Fazit für die Praxis

- Eine Gendiagnostik sollte bei allen Kindern mit extremer frühkindlicher Adipositas (Body-Mass-Index [BMI] >99,5. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile) unter 5 Jahren und ausgeprägter Hyperphagie durchgeführt werden.
- Eine genetische Untersuchung ist vor adipositaschirurgischen Maßnahmen ratsam.
- Regelmäßige Kontrollen des Gewichts, der Komorbiditäten und der

Unterstützungsangebote werden empfohlen,

- Pharmakologische Therapien sind zukünftig für einige Formen der monogenen Adipositas verfügbar.

Korrespondenzadresse

cand. Dr. biol. hum. S. Zorn, M.Sc.

Hormonzentrum für Kinder und Jugendliche, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm Eythstraße 24, 89075 Ulm, Deutschland
stefanie.zorn@uniklinik-ulm.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Zorn, J. v. Schnurbein, K. Kohlsdorf, C. Denzer und M. Wabitsch geben an: Alle Autoren sind Teil des Studienteams der klinischen Studien RM-493-014 und RM-493-022 der Fa. Rhythm Pharmaceuticals Inc, die in der Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie am Universitätsklinikum Ulm durchgeführt werden.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz 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.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Zorn S, von Schnurbein J, Kohlsdorf K et al (2020) Diagnostic and therapeutic odyssey of two patients with compound heterozygous leptin receptor deficiency. *Mol Cell Pediatr* 7:15. <https://doi.org/10.1186/s40348-020-00107-3>
2. von Schnurbein J, Borck G, Hinney A et al (2018) Monogene Adipositas: Neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten. *Monatsschr Kinderheilkd* 166:388–394. <https://doi.org/10.1007/s00112-018-0461-y>
3. Baldini G, Phelan KD (2019) The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. *J Endocrinol* 241:R1–R33. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0596>
4. Clément K, Biebermann H, Farooqi IS et al (2018) MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. *Nat Med* 24:551–555. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0015-9>
5. Kleinendorst L, Abawi O, van der Kamp HJ et al (2020) Leptin receptor deficiency: a systematic literature review and prevalence estimation based on population genetics. *Eur J Endocrinol* 182:47–56. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0678>
6. Kohlsdorf K, Nunziata A, Funcke J-B et al (2018) Early childhood BMI trajectories in monogenic obesity due to leptin, leptin receptor, and melanocortin 4 receptor deficiency. *Int J Obes* 42:1602–1609. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0049-6>
7. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL et al (2017) Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 102(3):709–757. <https://doi.org/10.1210/je.2016-2573>
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – Ständige Kommission Leitlinien (2019) S3-Leitlinie: Therapie und Prävention im Kindes- und Jugendalter, 2. Aufl. (Verfügbar: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/050-002.html>)
9. Huvenne H, Le Beyec J, Pépin D et al (2015) Seven novel deleterious LEPR mutations found in early-onset obesity: a Δ Exon6–8 shared by subjects from Reunion Island, France, suggests a founder effect. *J Clin Endocrinol Metab* 100:E757–E766. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1036>
10. Le Beyec J, Cugnet-Anceau C, Pépin D et al (2013) Homozygous leptin receptor mutation due to uniparental disomy of chromosome 1: response to bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 98:E397–E402. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2779>
11. Reinehr T, Roth CL (2019) Is there a causal relationship between obesity and puberty? *Lancet Child Adolesc Health* 3(1):44–54. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30306-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30306-7)
12. 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(10):3686–3695. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.5999>
13. Licinio J, Caglayan S, Ozata M et al (2004) Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(13):4531–4536. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308767101>
14. Dehghani MR, Mehrjardi MYV, Dilaver N et al (2018) Potential role of gender specific effect of leptin receptor deficiency in an extended consanguineous family with severe early-onset obesity. *Eur J Med Genet* 61(8):465–467. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.03.006>
15. Brandt S, Schnurbein J, Lennerz B et al (2020) Methylphenidate in children with monogenic obesity due to LEPR or MC4R deficiency improves feeling of satiety and reduces BMI-SDS—a case series. *Pediatr Obes* 15:e12577. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12577>