J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2021 · 14:106–115
<https://doi.org/10.1007/s41969-021-00144-x>
 Angenommen: 9. August 2021
 Online publiziert: 23. September 2021
 © Der/die Autor(en) 2021

Marianna Beghini · Thomas Scherer

Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Angeborene Adipositasformen und Therapien

Einleitung

Aufgrund der erhöhten Sterblichkeit und der stetig steigenden Prävalenz stellen die Adipositas und die damit assoziierten Komorbiditäten wie Diabetes mellitus Typ 2, Fettleber und kardiovaskuläre Erkrankungen eines der wichtigsten aktuellen Gesundheitsprobleme weltweit dar. In den Industriestaaten ist dieser Anstieg schon seit längerem evident, aber auch in Entwicklungsländern, zum Beispiel in Nordafrika, Südamerika und im arabischen Raum, zeigt die Prävalenzkurve stark nach oben. Nicht systematisch erhobene Daten aus Gesundheitsbefragungen suggerieren, dass Österreich mit einer Adipositasprävalenz von ca. 18 % bei Männern und 15 % bei Frauen bei den Ländern Europas mit den niedrigsten Raten sei [1]. Im Bericht der „Childhood Obesity Surveillance Initiative“, bei der eine repräsentative, österreichweite Stuserhebung der Übergewichts- und Adipositasprävalenz bei 8- bis 9-jährigen Kindern erfolgte, liegt Österreich allerdings im oberen Mittelfeld [2]. Im Einklang mit dem globalen Trend verzeichnet die Prävalenz der Adipositas auch bei österreichischen Erwachsenen einen Anstieg zwischen 2014 und 2018 um ca. zwei Prozentpunkte [3].

Adipositas bei Erwachsenen ist definiert als ein Body-Mass-Index (BMI) von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Bei Kindern über bzw. unter 5 Jahren spricht man von Adipositas bei +3 bzw. +2 Standardabweichungen über dem Median der „Child Growth Standards“, welche von der World Health Organization (WHO) erhoben wurden [4]. Adipositas entwickelt sich durch einen anhaltenden Überschuss der durch die Nahrung aufgenommenen Kalorien im

Vergleich zum Energieaufwand. Bei etwa 95 % der Menschen mit Adipositas ist die Ursache für das chronische Energieungleichgewicht multifaktoriell und auf ein Zusammenspiel von genetischen bzw. epigenetischen Faktoren und einem adipogenen Umfeld (u. a. geringe körperliche Aktivität, hohe Kaloriendichte der Ernährung, sozioökonomischer Status) zurückzuführen. Die Erbllichkeit des BMI wird durch Zwillings- und Adoptionsstudien auf 40–70 % geschätzt [5, 6], Bevölkerungsstudien stuften diese Zahlen jedoch auf 30–40 % herab [7]. Eine 2018 publizierte Metaanalyse von genomweiten Assoziationsstudien konnte BMI-bezogene Loci identifizieren, die etwa 6 % der BMI-Variation erklären [8]. Obwohl es noch einige ungeklärte Fragen zur genetischen Prädisposition der polygenen Adipositas gibt, ist es klar, dass sie das Ergebnis einer komplexen Interaktion zahlreicher Genvarianten ist, bei der die jeweilige Einzelvariante nur gering zu einem erhöhten Körpergewicht beiträgt.

In einer Minderheit der Patient*innen ist eine schwer funktionelle Mutation in einem einzigen Gen alleine für das erhöhte Körpergewicht verantwortlich. Die Prävalenz dieser Adipositasformen liegt in einer Studie in Europa bei etwa 5 % [9], ist allerdings deutlich höher in Bevölkerungen mit häufiger Konsanguinität (z. B. bis zu 30 % in Pakistan, in dem 60–65 % der Ehen zwischen Blutsverwandten geschlossen werden [10, 11]). In den meisten Fällen hat die genetisch bedingte Adipositas einen frühen Beginn (vor dem 6. Lebensjahr) und ist besonders schwerwiegend. Basierend auf dem klinischen Phänotyp wurden die genetischen Adipositasformen historisch in monogene, nichtsyndromische Adiposi-

tas (ORPHA:98267) und syndromische Adipositas (ORPHA:240371) eingeteilt. Bei der monogenen Adipositas stellt das Übergewicht den Hauptaspekt dar, wobei weitere krankheitsspezifischen Merkmale vorhanden sein können. Im Rahmen syndromischer Adipositasformen tritt die Adipositas im Zusammenhang mit bestimmten klinischen Phänotypen wie z. B. mentaler Retardierung, dysmorphen Merkmalen und organspezifischen Anomalien auf.

Bemerkenswert ist, dass mehrere Polymorphismen in Genen, die für monogene [12–14] oder syndromische [15] Adipositas verantwortlich sind, stark mit dem BMI bei polygener Adipositas assoziiert sind. Dies unterstützt die Existenz eines Kontinuums zwischen angeborener und polygener Adipositas.

In den folgenden Abschnitten geben wir einen Überblick über die wichtigsten monogenen und syndromischen Formen der Adipositas, erörtern, wie man diese Formen im Falle eines klinischen Verdachts diagnostizieren kann, und diskutieren aktuelle sowie potenzielle zukünftige Therapiemöglichkeiten.

Monogene Adipositasformen

Die Gene, auf welche die bekanntesten monogenen Adipositasformen zurückzuführen sind, kodieren für Proteine, die im sogenannten Leptin-Melanocortin-Signalweg involviert sind (Abb. 1). Der Leptin-Melanocortin-Signalweg befindet sich im Hypothalamus und spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation der Energiehomöostase. Kurz zusammengefasst, wird das Hormon Leptin proportional zur Fettmasse von den Adipozyten im weißen Fettgewebe in den Blutkreislauf

Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung des hypothalamischen Leptin-Melanocortin-Signalwegs. Das Hormon Leptin wird überwiegend vom Adipozyten freigesetzt. Durch die Blut-Hirn-Schranke erreicht Leptin Neuropeptid-Y-/Agouti-related-Peptid (NPY/AgRP)-Neuronen sowie Proopiomelanocortin (POMC)-Neuronen im Nucleus arcuatus des Hypothalamus. NPY/AgRP- und POMC-Neuronen regulieren, mit gegenseitigem Effekt, Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R) exprimierende Neuronen im hypothalamischen Nucleus paraventricularis. MC4R-Neuronen erregen wiederum das Sättigungsgefühl und reduzieren die Nahrungsaufnahme. In POMC-Neuronen wird aus POMC durch das Enzym Prohormon-Convertase 1/3 (PC1/3) das α -Melanozyten-stimulierende Hormon (α -MSH) erzeugt, welches den Rezeptor MC4R stimuliert. Im Gegensatz dazu, wird der Rezeptor MC4R von AgRP aus den AgRP-Neuronen gehemmt. Die Mutationen, auf welche die bekanntesten monogenen Adipositasformen zurückzuführen sind, betreffen die Gene (in rot angezeigt) für Leptin, den Leptinrezeptor, Proopiomelanocortin, das Enzym PC1/3, und MC4R. Therapiemöglichkeiten sind in grün dargestellt

sezerniert [16, 17]. Nach Überwindung der Blut-Hirn-Schranke steigert Leptin im Hypothalamus die Aktivität der Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R)-Neuronen. Dies geschieht zum einen durch die Hemmung der Neuropeptid-Y-/Agouti-related-Peptid (NPY/AgRP)-Neuronen und zum anderen durch Stimulation der Proopiomelanocortin (POMC)-Neuronen. Insbesondere induziert Leptin mithilfe des Enzyms Prohormone Convertase (PC) 1/3 in den POMC-Neuronen die Produktion des melanozytenstimulierenden Hormons (α -MSH). Das freigesetzte α -MSH aktiviert MC4R-Neuronen, welche wiederum das Sättigungsgefühl fördern und den Appetit bzw. die Nahrungsaufnahme reduzieren.

Bei genetischen Mutationen im hypothalamischen Leptin-Melanocortin-Signalweg ist die homöostatische Appetitregulation gestört und es kann kein adäquates Sättigungsgefühl aufgebaut werden. Als Folge entwickelt sich eine

chronische Hyperphagie, welche zu einer schwerwiegenden und häufig frühkindlichen Adipositas führt. Die bekanntesten Störungen des Leptin-Melanocortin-Signalwegs, welche für monogene Adipositasformen verantwortlich sind, werden in den folgenden Abschnitten behandelt und in **Tab. 1** zusammengefasst.

Mutationen des *MC4R*-Gens stellen die häufigste Ursache der monogenen Adipositas dar [18] und weisen einen autosomal-(ko)dominanten Erbgang mit variabler Penetranz und Expressivität auf. Die meisten Patient*innen haben ein mutiertes Allel, jedoch können aufgrund der relativen Häufigkeit [19] in manchen Fällen biallelische Mutationen vorliegen [20, 21]. Bei *MC4R*-Mutationsträger*innen mit biallelischen Mutationen tritt die Fettleibigkeit ähnlich wie bei den anderen monogenen Adipositasformen im frühen Kindesalter auf. Ist nur ein Allel mutiert, entwickelt sich die Adipositas häufig (jedoch nicht immer) etwas später

im Jugendalter [22, 23]. Abgesehen von einem etwas beschleunigten Wachstum und einer gesteigerten Körperendgröße [22, 23], unterscheiden sich *MC4R*-Mutationsträger*innen nicht wesentlich von Patient*innen mit herkömmlicher (polygenen) Adipositas.

Weitere, extrem seltene Ursachen für monogene Adipositasformen sind biallelische Mutationen in den Genen für (a) Leptin (*LEP*-Gen), die zu einer Fehlproduktion oder biologischer Inaktivität führen, (b) den Leptinrezeptor (*LEPR*-Gen), (c) POMC (*POMC*-Gen) und (d) das Enzym PC 1/3 (*PCSK1*-Gen). All diese Mutationen führen zu einer gestörten Produktion von α -MSH und, demzufolge, zu einer fehlenden Stimulation von MC4R-Neuronen. Betroffene Patient*innen zeigen bereits in den ersten Lebensjahren eine auffallende Hyperphagie und schwere Adipositas. Darüber hinaus zeichnen sich manche dieser monogenen Adipositasformen durch weitere spezifische Merkmale aus.

Patient*innen mit *LEP*- oder *LEPR*-Mutationen sind durch verzögerte Pubertätsentwicklung aufgrund eines hypogonadotropen Hypogonadismus charakterisiert. Die Gonadotropine können sich allerdings spontan im Erwachsenenalter normalisieren. In manchen Fällen wurde eine immunologische Fehlfunktion beschrieben, die zu einer höheren Anfälligkeit für Infektionen im Kindesalter führen dürfte [24–26]. Darüber hinaus zeigen Kinder mit *LEP*-Mutationen laut einer aktuellen Studie niedrige Werte von Insulin-like Growth Factor 1, welche allerdings nicht mit einem verminderten Wachstum assoziiert sind [27].

Im Falle von Mutationen im *POMC*-Gen ist zusätzlich zur α -MSH Produktion auch die Prozessierung aus POMC entstehender Peptidhormone wie MSH, MSH und ACTH gestört. Aufgrund der mangelhaften ACTH-/MSH-Produktion zeigen Patient*innen mit *POMC*-Mutationen sowohl eine Nebennierenrindeninsuffizienz (bisher 100 % aller Fälle [28]) als auch eine Hypopigmentierung (helle Haut und rötliches Haar, berichtet in 50 % der Fälle [28]). Eine Schilddrüsenunterfunktion, ein Hypogonadismus, ein Wachstumshormonmangel und ein Diabetes Typ 1 können ebenfalls vorliegen.

Patient*innen mit Mutationen im *PCSK1*-Gen weisen im ersten Lebensjahr vor Entwicklung der Adipositas schwerwiegende Durchfälle auf. Weitere charakteristische Merkmale sind Diabetes insipidus sowie corticotrope, gonadotrope, somatotrope und thyreotrope Hypophyseninsuffizienz.

Für eine noch ausführlichere Auflistung weiterer Gene, die in monogene Adipositasformen involviert sind (z. B. *SIM1*, *BDNF*, *NTRK2*), verweisen wir auf einen Artikel von von Schnurbein und Wabitsch [29].

Syndromische Adipositasformen

Syndromische Adipositasformen sind seltene genetische Syndrome, die sich durch einen frühkindlichen Beginn der Essstörungen (Hyperphagie, Esssucht) auszeichnen und mit neurologischen Entwicklungsstörungen (z. B. verzögerte motorische Entwicklung, intellektuelle Entwicklungsverzögerung) und/oder Organmalformationen einhergehen. Die jüngste systematische Übersichtsarbeit über syndromische Adipositas berichtete von 79 in der Literatur beschriebenen Adipositas-Syndromen [30]. Die genetischen Ursachen wurden nur bei 19 davon vollständig aufgeklärt. Das geringe Wissen über die genetischen Ursachen zusammen mit den Diskrepanzen in der Klassifikation und Nomenklatur weisen auf die Notwendigkeit weiterer Forschung in diesem Bereich hin [30]. Im Folgenden werden die Hauptmerkmale der häufigsten syndromischen Adipositasformen, das Prader-Willi-Syndrom (PWS) und das Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), beschrieben. Aufgrund des mit BBS überlappenden klinischen Phänotyps wird auch das seltenere Alström-Syndrom (AS) geschildert. Eine Übersicht über diese drei Syndrome ist in **Tab. 2** dargestellt.

Die häufigste syndromische Adipositas ist das PWS, das durch das funktionelle oder physische Fehlen des chromosomalen Segments 15q11–q13 väterlicher Herkunft entsteht. Säuglinge zeigen kurz nach der Geburt eine schwere neonatale Hypotonie und Ernährungsprobleme bzw. eine Saugschwäche, sodass häu-

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2021 · 14:106–115 <https://doi.org/10.1007/s41969-021-00144-x>
© Der/die Autor(en) 2021

M. Beghini · T. Scherer

Angeborene Adipositasformen und Therapien

Zusammenfassung

Etwa 5 % der Fälle schwerer Adipositas sind auf eine Mutation in einem einzigen Gen zurückzuführen. Diese genetischen Adipositasformen werden in monogene und syndromische Adipositas eingeteilt. Monogene Adipositas wird häufig durch Mutationen im Leptin-Melanocortin-Signalweg, der den Appetit reguliert, verursacht und ist durch frühkindlich auftretendes schweres Übergewicht gekennzeichnet. Bei syndromischer Adipositas (z. B. Prader-Willi-, Bardet-Biedl- und Alström-Syndrom) liegen neben dem Übergewicht häufig auch Entwicklungsstörungen, dysmorphe Merkmale und Organanomalien vor. Die richtige Diagnose ist von Bedeutung, da es bereits medikamentöse Therapiemöglichkeiten gibt und eine Indikation zur bariatrischen Chirurgie nur mit großer Vorsicht getroffen werden sollte. Demzufolge sollte man in ausgewählten Fällen ein genetisches Screening anfordern. Warnsignale für eine genetische Ursache sind frühkindliche, ausgeprägte Adipositas, schwere Hyperphagie, normaler

BMI der Eltern und Angehörigkeit zu Ethnien mit höherer Prävalenz von Konsanguinität (z. B. Pakistan, Türkei). Das genetische Screening sollte in erfahrenen Zentren mittels Gen-Panel erfolgen. Akkreditierte medizinisch-genetische Labore werden in den Datenbanken von Orphanet und Genetic Testing Registry (GTR) aufgelistet. In der EU liegt die klinische Zulassung für das Medikament Metreleptin bei *LEP*-Mutationen, so wie für das MC4R-Agonisten Setmelanotid bei *LEPR*-, *POMC*- und *PCSK1*-Mutationen vor. Bei *MC4R*-Mutationen, der häufigsten Ursache monogener Adipositas, scheint Liraglutid wirksam zu sein. Verschiedenste Medikamente für Prader-Willi-, Bardet-Biedl- und Alström-Syndrom werden gerade in klinischen Studien untersucht.

Schlüsselwörter

Monogene Adipositas · Syndromische Adipositas · Leptin-Melanocortin-Signalweg · Setmelanotid · Metreleptin

Genetic obesity forms and therapies

Abstract

About 5% of obesity cases are due to a mutation in a single gene. Genetic obesity forms are divided into monogenic obesity and syndromic obesity. Monogenic obesity is often caused by genetic mutations in the appetite regulating leptin-melanocortin pathway and is characterized by severe early-onset (childhood) obesity. In syndromic obesity (for example Prader-Willi, Bardet-Biedl, and Alström syndromes), developmental disorders, dysmorphic features, and organ abnormalities are often present. A correct diagnosis is important since effective drug therapy is already available in selected cases and an indication for bariatric surgery should only be made with great caution. Therefore, genetic screening should be done in selected cases. Red flags for a genetic cause include severe early-childhood obesity, severe hyperphagia, normal parental BMI, and belonging to ethnic groups with

higher prevalence of consanguinity (e.g., Pakistan, Turkey). Genetic screening should be performed in experienced centers where gene panels are available. Accredited medical genetic laboratories are listed in the Orphanet and Genetic Testing Registry (GTR) databases. In the EU, the drug metreleptin is already approved for *LEP* mutations, as is the MC4R agonist setmelanotide for mutations in *LEPR*-, *POMC*-, and *PCSK1* genes. For *MC4R* mutations, the most common cause of monogenic obesity, liraglutide appears to be effective. Promising drugs for Prader-Willi, Bardet-Biedl, and Alström syndromes are under investigation.

Keywords

Monogenic obesity · Syndromic obesity · Leptin-melanocortin pathway · Setmelanotide · Metreleptin

Hier steht eine Anzeige.

Tab. 1 Übersicht der klinischen Merkmale und Therapiemöglichkeiten monogener Adipositasformen

Gen	Vererbung	Häufigkeit	Phänotyp	Therapie
MC4R	AD	5–6 % bei extrem frühkindlicher Adipositas; 2–3 % der Kinder mit Adipositas	<i>Adipositas:</i> in der Jugend auftretend und schwer; frühkindlich und schwerwiegender bei biallelischen Mutationen <i>Weitere Merkmale:</i> Hochwuchs	Keine spezifische Therapie bisher; GLP-1 Analogon Liraglutid 3 mg/Tag zeigt ähnliche Ergebnisse wie bei polygener Adipositas
LEP	AR	< 100 berichtete Fälle	<i>Adipositas:</i> frühkindlich, schwerwiegend <i>Weitere Merkmale:</i> hypogonadotroper Hypogonadismus	Metreleptin (in Europa und in den USA zugelassen)
LEPR	AR	2–3 % Patienten mit schwerer Adipositas im Kindesalter	<i>Adipositas:</i> frühkindlich, schwerwiegend <i>Weitere Merkmale:</i> hypogonadotroper Hypogonadismus	Setmelanotid (in Europa und in den USA zugelassen)
POMC	AR	22 berichtete Fälle	<i>Adipositas:</i> frühkindlich, schwerwiegend <i>Weitere Merkmale:</i> Nebennierenrindeninsuffizienz ab Säuglingsalter; helle Haut und rötliches Haar	Setmelanotid (in Europa und in den USA zugelassen)
PCSK1	AR	26 berichtete Fälle	<i>Adipositas:</i> ab 1. Lebensjahr, schwerwiegend <i>Weitere Merkmale:</i> schwere Durchfälle bis 1. Lebensjahr, Diabetes insipidus, Hypophyseninsuffizienz	Setmelanotid (in Europa und in den USA zugelassen)

AD autosomal dominant, AR autosomal rezessiv, GLP-1 Glucagon-like Peptide 1

fig eine Sondenernährung notwendig ist. Das Essenverhalten verändert sich drastisch im Alter von 2–4 Jahren, wo sich eine ausgeprägte Hyperphagie, die für die schwerwiegende Adipositas verantwortlich ist, entwickelt. Zum PWS-Phänotyp gehören zusätzlich Entwicklungsverzögerungen, Verhaltensauffälligkeiten und endokrinologische Störungen (Wachstumshormonmangel, Kleinwuchs, Hypogonadismus, Hypothyreose, widersprüchliche Daten zu adrenaler Insuffizienz) sowie orthopädische (Skoliose) und thermoregulatorische Probleme. Patient*innen mit PWS haben eine reduzierte Lebenserwartung [31, 32], und mehr als 50 % der Todesfälle sind auf respiratorische Ursachen (respiratorische Insuffizienz bei Erwachsenen, Atemwegeinfektionen bei Kindern) zurückzuführen [32].

Das BBS ist eine seltene Multisystem-Ziliopathie, die durch biallelische pathogene Varianten in mindestens 26 Genen verursacht wird [33]. Die wichtigsten klinischen Merkmale sind Netzhautdystrophie, die eine Prävalenz von 94 % hat und sich ab dem frühen Kindesalter entwickelt, sowie frühkindliche zentrale Adipositas mit metabolischem Syndrom. Es können auch Polydaktylie, verzögerte Entwicklung, kognitive Beeinträchtigung und Verhaltensstörungen, hypogonadotroper Hypogonadismus und/oder Fehlbildungen des Genitourethraltrakts vorliegen [33]. Nierenerkrankungen stel-

len die Hauptursache für Morbidität und Mortalität in Patient*innen mit BBS dar. Die klinische Diagnose wird durch das Vorhandensein von entweder vier Hauptmerkmalen oder drei Hauptmerkmalen und zwei Nebenmerkmalen gestellt und muss genetisch bestätigt werden (siehe Tab. 1 in Forsyth und Gunay-Aygun [33]).

Eine noch seltenere genetische Multisystemstörung, die mehrere klinische Merkmale mit BBS teilt, ist das AS, das durch pathogene Varianten des *ALMS1*-Gens verursacht wird. Patient*innen mit AS zeigen u. a. eine Netzhautdystrophie (Inzidenz 100 % der Patient*innen), die oft zur Diagnose führt, frühkindliche Adipositas mit metabolischem Syndrom, progressive bilaterale Innenohrschwerhörigkeit und Nierenfunktionsstörungen [34]. Die klinische Präsentation variiert auch bei Patient*innen mit der gleichen Mutation. Die Krankheit ist progredient verlaufend und kann zu einem vorzeitigen Tod führen. Auch in diesem Fall ist ein Gentest die einzige Möglichkeit, die Diagnose zu bestätigen [34].

Diagnosestellung

Das Erkennen der genetischen Ursache der Adipositas ist von großer Bedeutung, da es die Patient*innen und deren Familien von einer psychischen und sozialen Belastung befreien kann. Darüber hinaus gibt es bereits wirksame therapeutische Optionen zur Reduzierung der Hy-

perphagie und des Körpergewichts, und neue Therapien werden gerade untersucht bzw. entwickelt (siehe unten). Aufgrund der hohen Prävalenz der Adipositas und der Seltenheit angeborener Ursachen sollte man ein genetisches Screening jedoch nur in ausgewählten Fällen anfordern.

Das wesentliche Warnsignal für eine genetische Ursache ist meist, aber nicht immer, eine frühkindliche, schwerwiegende Adipositas, die mit einer schweren Hyperphagie einhergeht, vor allem, wenn die Eltern einen normalen BMI aufweisen. Für die Durchführung eines genetischen Screenings für *LEP*- bzw. *LEPR*-Mutationen empfehlen Experten als Einschlusskriterien BMI >27 kg/m² und %BMIP95 (Prozentsatz des 95. Perzentils des BMI für Alter und Geschlecht) >140 % im Alter von zwei Jahren, bzw. BMI >33 kg/m² und %BMIP95 >184 % im Alter von fünf Jahren [35]. Wie bei allen genetischen Erkrankungen stellt die Angehörigkeit zu einer Ethnie mit hoher Prävalenz von Konsanguinität einen weiteren Risikofaktor dar. Laut einer Studie aus dem Jahr 2018 stammten 43 % der bis dahin berichteten Fälle monogener Adipositas mit rezessiver Vererbung aus Pakistan, die türkische Herkunft lag an zweiter Stelle mit 12 % aller Fälle [36]. Diese Daten sind in Übereinstimmung mit der Ausbeute von 10,4 % eines genetischen Screening für 41 bekannte Adipositasgene im Rahmen

Tab. 2 Übersicht der klinischen Merkmale und Therapiemöglichkeiten syndromischer Adipositasformen

Syndrom	Ursache	Häufigkeit	Phänotyp	Therapie
Prader-Willi-Syndrom (PWS)	Funktionelles oder physisches Fehlen des Chromosomenabschnitts 15q11–q13 väterlicher Herkunft	1 in 15.000–20.000	Neonatale Hypotonie Saugstörungen in den ersten Lebensmonaten; ab Alter von 4–8 Jahren schwere Hyperphagie und Nahrungsimpulsivität, die oft zu schwerer Adipositas führen Intellektuelle Beeinträchtigung, Verhaltensauffälligkeiten	Aktuell unter Bewertungen: Oxytocin für Patient*innen 5–17 J (Phase-2-Studie NCT03197662) GLP-1 Analogon Liraglutid für Patient*innen 6–18 J (Phase-2-Studie NCT02527200, abgeschlossen im November 2020) Oxytocin-Rezeptor-Agonist Carbetocin (Phase-3-Studie NCT03649477) DCCR (langfristige Sicherheitsstudien NCT03714373, NCT04086810) Setmelanotid (Phase-3-Studie abgeschlossen im März 2021 NCT03746522)
	Autosomal rezessiv, biallelsche Funktionsverlustmutation in > 25 Genen	1 in 13.500–175.000	Netzhautdystrophie (in 94 %) Frühkindliche (< 1. Lebensjahr) Adipositas Entwicklungsverzögerung, kognitive Beeinträchtigung, Verhaltensstörung Polydaktylie Andere (Nierenfunktionsstörung, Hypogonadismus, Geruchsstörung)	
	Autosomal rezessiv, biallelsche Mutationen im <i>ALMS1</i> -Gen	~ 1 in 1 Mio.	Netzhautdystrophie (100 % Prävalenz, früh auftretend) Frühkindliche Adipositas Schwerhörigkeit Andere (Nierenfunktionsstörung, Kardiomyopathie, Endokrinopathien etc.)	Setmelanotid (Phase-3-Studie abgeschlossen im März 2021 NCT03746522)
GLP-1 Glucagon-like Peptide 1, DCCR Diazoxide Choline Controlled-Release Tablets				

einer multizentrischen Studie in der Türkei [37], während ähnliche Studien in westlichen Ländern Prävalenzen von bis max. 7,3 % zeigen [9, 22, 23].

Der Verdacht auf Mutationen im Leptin-Melanocortin-Signalweg sollte bei früh einsetzender schwerer Adipositas aufkommen, insbesondere, wenn sie mit endokrinologischen Anomalien einhergeht (z. B. Hypocortisolismus bei *POMC*- und *PCSK1*-Mutationen, Hypogonadismus bei *LEP*- und *LEPR*-Mutationen, **Tab. 1**). Die Bestimmung von biologisch aktiven Leptin-Plasmaspiegeln, wenn möglich, kann ebenfalls hilfreich sein, um einen angeborenen Leptinmangel aufgrund fehlender Produktion oder biologischer Inaktivität auszuschließen [38]. Bei *MC4R*-Mutationen ist es wichtig zu bedenken, falls in einem Screening eine noch nicht beschriebene heterozygote Mutation entdeckt wird, dass eine funktionell relevante Mutation in vitro nicht notwendigerweise zu Adipositas führt [29].

Bei syndromischer Adipositas können auffällige klinische Zeichen und Symptome zu einer früheren Diagnose führen. Aufgrund deren Seltenheit und klinischen Heterogenität kann es jedoch vorkommen, dass Patient*innen mit BBS oder AS im Kindesalter nicht erkannt werden. Daher könnte bei jugendlichen bzw. erwachsenen Patient*innen mit Adipositas und Netzhautdystrophie und/oder anderen Auffälligkeiten (**Tab. 2**) eine genetische Untersuchung opportun sein.

Das genetische Screening sollte in erfahrenen Zentren mittels Gen-Panels (z. B.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/tests/520411/>) durchgeführt werden. Akkreditierte medizinisch-genetische Labore in der EU und in den USA, welche genetische Diagnostik für genetisch bedingte Adipositas anbieten, können in den Datenbanken von Orphanet (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>) und Genetic Testing Registry (GTR) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>) gefunden werden. Bei negativem Gen-Panel-Befund trotz auffälligem Krankheitsbild kann eine Whole-Exome-Sequenzierung oder eine Array-based Comparative Genomic

Hybridization (Array-CGh) angefordert werden.

Therapiemöglichkeiten

Medikamentöse Therapien

Medikamentöse Therapien spielen eine zentrale Rolle in der Behandlung genetischer Adipositas, da Lebensstilinterventionen bei monogener und syndromischer Adipositas nicht selten aufgrund des frühkindlichen Onsets, des fehlenden Sättigungsgefühls und der ausgeprägten Hyperphagie limitierte Wirkung haben. Beispielsweise berichteten Lebensstilinterventionsstudien, die Kinder mit *MC4R*-Mutationen mit Kindern mit herkömmlicher Adipositas verglichen, entweder keine BMI-Veränderungen [39] oder eine moderate Gewichtsabnahme gefolgt von einer Gewichtszunahme im Folgejahr nach Intervention [40]. Bei den syndromischen Adipositasformen stellen darüber hinaus die kognitive Beeinträchtigung und die Verhaltensschwierigkeiten insbesondere bei PWS eine weitere wesentliche Hürde dar [41]. In den folgenden Abschnitten beschreiben wir zugelassene Medikamente sowie Medikamente, die aktuell in ihrer Wirkung untersucht werden.

Metreleptin. Für Patient*innen mit kongenitalem Leptinmangel aufgrund von Mutationen im *LEP*-Gen gibt es die Möglichkeit einer Ersatztherapie mit dem rekombinanten Analogon des humanen Leptins (Metreleptin, Myalepta®, Amryt Pharma PLC). Die tägliche subkutane Injektion von Metreleptin reduziert den Hunger, die Nahrungsaufnahme und dadurch das Körpergewicht. Die weiteren immunologischen, endokrinen und metabolischen Störungen, die auf den Leptinmangel zurückzuführen sind, werden ebenfalls verbessert [27, 42–47].

Setmelanotid. Der hochselektive *MC4R*-Agonist Setmelanotid (oder RM-493, Rhythm Pharmaceuticals Limited) hat sich als wirksam bei der Reduktion von Hunger und Gewicht bei monogener Adipositas mit Mutationen in Genen, die für Proteine upstream von *MC4R* kodieren, wie *LEPR*, *POMC* und

PCSK1, erwiesen [48]. Seit November 2020 ist Setmelanotid in den USA zugelassen für Patient*innen ≥ 6 Jahre mit *LEPR*-, *POMC*- oder *PCSK1*-Genvarianten, welche als pathogen, wahrscheinlich pathogen oder als Varianten von unklarer Signifikanz (VUS) gelten [49]. Im August 2021 wurde Setmelanotid (unter dem „Imcivree“ vermarktet) für Patient*innen ≥ 6 Jahre mit genetisch bestätigten biallelischen Funktionsverlustmutationen im *LEPR*-, *POMC*- oder *PCSK1*-Gen in Europa zugelassen [50]. Setmelanotid ist stärker als der endogene Ligand MSH bei der Stimulierung des *MC4R*, und es kann die Signalübertragung in einer Untergruppe von stark beeinträchtigten *MC4R*-Varianten auslösen [51]. Daher hat es auch Potenzial bei zumindest einer Untergruppe von *MC4R*-Mutationsträger*innen. Diese Indikation wurde in einer Phase-1b-Studie getestet, die einen signifikanten Gewichtsverlust bei *MC4R*-heterozygoten Patient*innen nach 28 Tagen Behandlung mit 0,01 mg/kg pro Tag zeigte. Allerdings unterschied sich der Gewichtsverlust, möglicherweise aufgrund der geringen Stichprobengröße, nicht signifikant von der Placebogruppe [51]. Weitere klinische Studien, in denen Setmelanotid bei Patient*innen mit monoallelischen bzw. biallelischen *MC4R*-Mutationen evaluiert wird, sind deswegen erforderlich. Ebenso werden Daten zur langfristigen Wirksamkeit bei anderen Formen der monogenen Adipositas benötigt. Bei syndromischer Adipositas konnte eine Phase-2-Studie (NCT02311673) zur Wirksamkeit von Setmelanotid in Patient*innen mit PWS leider keinen Effekt auf die Hyperphagie zeigen [52]. Im Gegensatz dazu zeigte eine rezent abgeschlossene Phase-3-Studie (NCT03746522) die Wirksamkeit von Setmelanotid in der Reduzierung von Körpergewicht und Hunger bei Patient*innen mit BBS und AS [53].

Liraglutid. Eine kürzlich durchgeführte Studie ergab, dass die Behandlung mit dem Glucagon-like-Peptide-1 (GLP1)-Analogon Liraglutid (3 mg/Tag) über 16 Wochen bei *MC4R*-Mutationsträger*innen ($N=16$) zu einem ähnlichen Gewichtsverlust (ca. 6 %) sowie zu einer ähnlichen Verbesserung des Glukose-

und Lipidstoffwechsels führte wie bei Nicht-Träger*innen in der Kontrollgruppe ($N=30$) [54]. Dies spricht dafür, dass Liraglutid bei Patient*innen mit *MC4R*-Mutationen ebenso wirksam ist wie bei Patient*innen mit herkömmlicher Adipositas und die anorektische Wirkung von Liraglutid unabhängig von *MC4R* funktionieren dürfte. Liraglutid hat auch bei Patient*innen mit PWS potenzielle positive Wirkungen gezeigt. In verschiedenen Fallberichten wurde eine deutliche Reduktion der Hyperphagie und des Körpergewichts nach Liraglutid-Gabe beschrieben [55–58]. Eine doppelblinde randomisierte klinische Studie (NCT02527200), die die Auswirkungen von Liraglutid auf den BMI-SDS (Standard Deviation Score) nach 16 und 52 Wochen Behandlung bei Patient*innen im Alter zwischen 6 und 18 Jahren untersuchte, wurde im November 2020 abgeschlossen, wobei die Ergebnisse noch nicht veröffentlicht wurden. Daten zum sehr potenten GLP1-Agonisten Semaglutid [59] und genetischer Adipositas sind noch nicht vorhanden.

Für Patient*innen mit PWS, für die zurzeit ein massiver „unmet clinical need“ zur Verbesserung der Adipositas/Hyperphagie besteht, gibt es eine Vielzahl von Molekülen, die evaluiert werden bzw. wurden [41]. Der intranasale Oxytocin-Rezeptor-Agonist Carbetocin lieferte bereits vielversprechende Ergebnisse zur Verringerung der Hyperphagie bei PWS-Patienten zw. 10–18 Jahren [60] und wird derzeit in einer Phase-3-Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 7 und 18 Jahren (NCT03649477) untersucht. Diazoxid-Cholin-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung (Diazoxide Choline Controlled-Release tablets [DCCR]) könnten auch, zumindest bei einer Subgruppe von Patient*innen mit besonders ausgeprägter Hyperphagie, den Hunger reduzieren [61]. DCCR wird gerade in langfristigen Sicherheitsstudien untersucht (NCT03714373, NCT04086810). Leider zeigten viele Studien bei PWS in der Vergangenheit negative Ergebnisse: z. B. Beloranib (Methionin-Aminopeptidase-2-Hemmer), Rimobant (Cannabinoid-Rezeptor-Blocker),

Livoletide (desacyliertes Ghrelin-Analogon) und GLWL-01 (Ghrelin O-Acyl-Transferase-Hemmer) fallen darunter.

Bariatrische Chirurgie

Die bariatrische Chirurgie ist eine sehr wirksame Methode zur Gewichtsreduktion bei Patient*innen mit polygener Adipositas [62]. Ihre Effektivität bei Patient*innen mit angeborener Adipositas wurde bisher hauptsächlich in Fallberichten/-serien untersucht [63].

Die meisten Daten zu monogener Adipositas und bariatrischer Chirurgie gibt es zu *MC4R*-Mutationsträger*innen, bei welchen der Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB) ähnliche Ergebnisse wie bei polygener Adipositas zu haben scheint [64–68], während die Sleeve-Gastrektomie (SG) weniger wirksam ist [68]. Die Ergebnisse des Magenbands sind widersprüchlich [63]. Eine gerade publizierte Fallserie berichtet jedoch von deutlicher Gewichtszunahme im Follow-up nach bariatrischer Chirurgie (RYGB, SG und Magenband) in acht Patient*innen mit biallelischen Mutationen im *MC4R*- ($N=1$), *LEPR*- ($N=5$) oder *POMC*-Gen ($N=2$) [69]. Ein signifikant geringerer Gewichtsverlust verglichen zu Nicht-Träger*innen und eine klare Gewichtszunahme sechs Jahre nach SG wurden ebenfalls in einer retrospektiven Studie aus China in elf Patient*innen mit *LEP*- ($N=1$), *LEPR*- ($N=2$), *MC4R*- ($N=5$), *MC3R*- ($N=1$), *SIM1*- ($N=1$) oder *PCSK1*-Mutationen ($N=1$) gezeigt [70]. Die Autoren berichten allerdings, dass alle Patient*innen heterozygot seien, wobei *LEP*-, *LEPR*- und *PCSK1*-Mutationen in beiden Allelen vorliegen müssten, um eine monogene Adipositas zu verursachen. Weitere Fälle von *POMC*- ($N=12$) und *PCSK1*-Mutationen ($N=5$) zeigten einen vergleichbaren Gewichtsverlauf nach RYGB zur Kontrollgruppe [68], aber auch in dieser Studie liegen diese Mutationen, obwohl funktionell relevant, nur monoallelisch vor und sind demnach nicht krankheitsverursachend. Interessanterweise legen Fallberichte von insgesamt sechs Patient*innen mit Mutationen im *LEPR*-Gen nahe, dass bariatrische Chirurgie bei betroffenen Männern ($N=3$) und

nicht bei Frauen ($N=3$) wirksam sein könnte [71].

Bezüglich der bariatrischen Chirurgie bei Patient*innen mit syndromischer Adipositas gibt es keinen internationalen Konsensus, da die Daten dazu spärlich sind [63]. Bei Patient*innen mit BBS sind Daten über verschiedene Arten der bariatrischen Chirurgie auf Fallberichte beschränkt, mit scheinbar positiven kurzfristigen Ergebnissen ohne wesentliche Komplikationen [72–74]. Unseres Wissens sind bisher keine Studien bei AS veröffentlicht worden. Nur für das PWS wurden fallkontrollierte Studien mit unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten durchgeführt, und diese zeigten widersprüchliche Ergebnisse. Insbesondere berichteten zwei Studien von nur wenigem [75] bzw. keinem [76] Gewichtsverlust und einer deutlich höheren Rate an Komplikationen [75]. Eine weitere Studie mit 24 Kindern und Jugendlichen mit PWS zeigte einen Gewichtsverlust ähnlich wie bei Nicht-PWS-Kontrollen bis zu drei Jahren nach SG [77, 78]. Allerdings wurde in den folgenden zwei Jahren eine Tendenz zur Gewichtszunahme festgestellt, hier fehlen langfristige Daten [77].

Insgesamt sind die Daten zur bariatrischen Chirurgie bei genetischer Adipositas zu gering, um genaue Rückschlüsse auf Wirksamkeit vs. Risiko ziehen zu können. Die besten Ergebnisse gibt es bei *MC4R*-Mutationsträger*innen nach RYGB, aber die Stichprobe so wie die Beobachtungszeiträume müssen noch erweitert werden, um dies zu bestätigen. Bei den syndromischen Adipositasformen sollte bedacht werden, dass die Ess- und neurologischen Entwicklungsstörungen der Patient*innen nicht selten ein großes Hindernis für ihre Fähigkeit darstellen, sich an die postoperativen Maßnahmen (regelmäßige Kontrollen, Diätanpassung insbesondere bei Dumpingsyndrom, Vitamineinnahme etc.) zu halten, was zu einer höheren postoperativen Komplikationsrate führt [41]. Auch unter Berücksichtigung der Entwicklung neuer Medikamente sollte die Entscheidung für eine bariatrische Operation bei Patient*innen mit syndromischer Adipositas insbesondere bei PWS nur in

Ausnahmefällen und jedenfalls im multidisziplinären Team getroffen werden.

Fazit für die Praxis

- Das wichtigste Warnsignal für eine angeborene Form der Adipositas ist eine meist bereits im frühkindlichen Alter auftretende, schwerwiegende Adipositas mit ausgeprägter Hyperphagie. Zusätzliche endokrinologische Störungen (z. B. sekundäre Nebenniereninsuffizienz und Hypogonadismus) können ebenso auf eine monogene Adipositas hindeuten. Entwicklungsstörungen, dysmorphe Merkmale und Organanomalien (insbesondere Netzhautdystrophie) können bei syndromischen Adipositasformen auftreten.
- Für die korrekte Diagnose ist ein genetischer Test mittels Gen-Panel notwendig. Akkreditierte medizinisch-genetische Labore in der EU findet man unter <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>. Bei negativem Befund trotz auffälligem Krankheitsbild können eine Whole-Exom-Sequenzierung oder eine Array-CGH weiterhelfen.
- In der EU liegt für Metreleptin (Myalepta®) bei *LEP*-Mutationen sowie für Setmelanotid (Imcivree®) bei *LEPR*-, *POMC*- und *PCSK1*-Mutationen eine Zulassung vor. Bei *MC4R*-Mutationen scheint Liraglutid wirksam zu sein. Für Prader-Willi-, Bardet-Biedl- und Alström-Syndrom werden aktuell einige vielversprechende medikamentöse Optionen zur Therapie der Hyperphagie bzw. Adipositas klinisch untersucht.

Korrespondenzadresse

**Dott.ssa mag.
Marianna Beghini**
Abteilung für Endokrinologie
und Stoffwechsel, Klinik
für Innere Medizin III,
Medizinische Universität
Wien
Währinger Gürtel 18–20,
1090 Wien, Österreich
marianna.beghini@
meduniwien.ac.at

**Assoc. Prof. PD Dr.
Thomas Scherer**
Abteilung für Endokrinologie
und Stoffwechsel, Klinik
für Innere Medizin III,
Medizinische Universität
Wien
Währinger Gürtel 18–20,
1090 Wien, Österreich
thomas.scherer@
meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Beghini und T. Scherer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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.

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. Eurostat (2019) Overweight and obesity - BMI statistics. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics. Zugriffen: 10.07.2021
2. Bundesministerium für Gesundheit und Frauen (2017) Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). <https://broschuerenservice.sozialministerium.at/Home/Download?publicationId=521>. Zugriffen: 10.07.2021
3. Statistik Austria (2020) Weniger Raucherinnen, aber Anteil stark Übergewichtiger in der Bevölkerung nimmt zu. https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitszustand/124631.html. Zugriffen: 10.07.2021
4. WHO (2021) Obesity and overweight. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Zugriffen: 10.07.2021
5. Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z (1986) A twin study of human obesity. *JAMA* 256(1):51–54
6. Silventoinen K et al (2017) Differences in genetic and environmental variation in adult BMI by sex, age, time period, and region: an individual-based pooled analysis of 40 twin cohorts. *Am J Clin Nutr* 106(2):457–466
7. Yang J et al (2015) Genetic variance estimation with imputed variants finds negligible missing heritability for human height and body mass index. *Nat Genet* 47(10):1114–1120
8. Yengo L et al (2018) Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in approximately 700,000 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet* 27(20):3641–3649
9. Kleinendorst L et al (2018) Genetic obesity: next-generation sequencing results of 1230 patients with obesity. *J Med Genet* 55(9):578–586
10. Saeed S et al (2020) Genetic causes of severe childhood obesity: a remarkably high prevalence in an inbred population of Pakistan. *Diabetes* 69(7):1424–1438
11. Saeed S et al (2015) Genetic variants in LEP, LEPR, and MC4R explain 30% of severe obesity in children from a consanguineous population. *Obesity (Silver Spring)* 23(8):1687–1695
12. Benzinou M et al (2008) Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk of obesity. *Nat Genet* 40(8):943–945
13. Rouskas K et al (2012) Common variants in FTO, MC4R, TMEM18, PRL, AIF1, and PCSK1 show evidence of association with adult obesity in the Greek population. *Obesity (Silver Spring)* 20(2):389–395
14. Loos RJ et al (2008) Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* 40(6):768–775
15. Wang DX et al (2019) A candidate-gene approach identifies novel associations between common variants in/near syndromic obesity genes and BMI in pediatric and adult European populations. *Diabetes* 68(4):724–732
16. Masuzaki H et al (1995) Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 44(7):855–858
17. Considine RV et al (1996) Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334(5):292–295
18. Alharbi KK et al (2007) Prevalence and functionality of paucimorphic and private MC4R mutations in a large, unselected European British population, scanned by meltMADGE. *Hum Mutat* 28(3):294–302
19. Wade KH et al (2021) Loss-of-function mutations in the melanocortin 4 receptor in a UK birth cohort. *Nat Med* 27(6):1088–1096
20. Hainerova IA et al (2011) Hypogonadotropic hypogonadism in a homozygous MC4R mutation carrier and the effect of sibutramine treatment on body weight and obesity-related health risks. *Obes Facts* 4(4):324–328
21. Lubrano-Berthelie C et al (2004) A homozygous null mutation delineates the role of the melanocortin-4 receptor in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 89(5):2028–2032
22. Farooqi IS et al (2003) Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 348(12):1085–1095
23. Vollbach H et al (2017) Prevalence and phenotypic characterization of MC4R variants in a large pediatric cohort. *Int J Obes (Lond)* 41(1):13–22
24. Farooqi IS et al (2002) Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 110(8):1093–1103
25. Gibson WT et al (2004) Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the Delta133G mutation: report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 89(10):4821–4826
26. 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
27. Beghini M et al (2021) Serum IGF1 and linear growth in children with congenital leptin deficiency before and after leptin substitution. *Int J Obes (Lond)* 45(7):1448–1456
28. Gregoric N et al (2021) Two cases with an early presented proopiomelanocortin deficiency—a long-term follow-up and systematic literature review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12:689387
29. von Schnurbein J, Wabitsch M (2017) Monogenic Adipositas. *medgen* 29(4):348–359
30. Kaur Y et al (2017) A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obes Rev* 18(6):603–634
31. Butler MG et al (2017) Causes of death in Prader-Willi syndrome: Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-year mortality survey. *Genet Med* 19(6):635–642
32. Pacoricono Alfaro DL et al (2019) Causes of death in Prader-Willi syndrome: lessons from 11 years' experience of a national reference center. *Orphanet J Rare Dis* 14(1):238
33. Forsyth RL, Gunay-Aygun M (2021) Bardet-Biedl syndrome overview. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle
34. Tahani N et al (2020) Consensus clinical management guidelines for Alstrom syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 15(1):253
35. Kohlstdorf K et al (2018) Early childhood BMI trajectories in monogenic obesity due to leptin, leptin receptor, and melanocortin 4 receptor deficiency. *Int J Obes (Lond)* 42(9):1602–1609
36. Saeed S, Arslan M, Froguel P (2018) Genetics of obesity in consanguineous populations: toward precision medicine and the discovery of novel obesity genes. *Obesity (Silver Spring)* 26(3):474–484
37. Akinci A et al (2019) Novel mutations in obesity-related genes in Turkish children with non-

- syndromic early onset severe obesity: a multicentre study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 11(4):341–349
38. Wabitsch M et al (2017) Measurement of immunofunctional leptin to detect and monitor patients with functional leptin deficiency. *Eur J Endocrinol* 176(3):315–322
 39. Trier C et al (2021) Obesity treatment effect in Danish children and adolescents carrying melanocortin-4 receptor mutations. *Int J Obes (Lond)* 45(1):66–76
 40. Reinehr T et al (2009) Lifestyle intervention in obese children with variations in the melanocortin 4 receptor gene. *Obesity (Silver Spring)* 17(2):382–389
 41. Poitou C, Mosbah H, Clement K (2020) Mechanisms in endocrinology: update on treatments for patients with genetic obesity. *Eur J Endocrinol* 183(5):R149–R166
 42. Farooqi IS et al (2002) Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 110(8):1093–1103
 43. Paz-Filho G et al (2010) Congenital leptin deficiency: diagnosis and effects of leptin replacement therapy. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 54(8):690–697
 44. Frank-Podlech S et al (2018) Leptin replacement reestablishes brain insulin action in the hypothalamus in congenital leptin deficiency. *Diabetes Care* 41(4):907–910
 45. von Schnurbein J 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(2):127–133
 46. Paz-Filho G, Mastroradi CA, Licinio J (2015) Leptin treatment: facts and expectations. *Metabolism* 64(1):146–156
 47. von Schnurbein J et al (2013) Rapid improvement of hepatic steatosis after initiation of leptin substitution in a leptin-deficient girl. *Horm Res Paediatr* 79(5):310–317
 48. Clement K et al (2020) 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* 8(12):960–970
 49. Markham A (2021) Setmelanotide: first approval. *Drugs* 81(3):397–403
 50. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imcivree>. Zugriffen: 29.08.2021
 51. Collet TH et al (2017) Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (setmelanotide) in MC4R deficiency. *Mol Metab* 6(10):1321–1329
 52. PWSA (2020) News release: rhythm wins FDA approval for obesity drug Imcivree. <https://www.pwsausa.org/news-release-rhythm-wins-fda-approval-for-obesity-drug-imcivree/>. Zugriffen: 23.07.2021
 53. Haws R et al (2021) A phase 3 trial in participants with obesity due to Bardet-Biedl syndrome or Alström syndrome: efficacy and safety of the melanocortin 4 receptor agonist setmelanotide. *J Endocr Soc* 5(Supplement_1):A1
 54. Iepsen EW et al (2018) Patients with obesity caused by melanocortin-4 receptor mutations can be treated with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Cell Metab* 28(1):23–32.e3
 55. Cadena-Obando DA, Molina-Ayala MA, Ferreira-Hermosillo A (2018) Obesity treatment with liraglutide in a patient with Prader-Willi syndrome: a case report. *Nutr Hosp* 35(3):743–746
 56. Kim YM et al (2020) Successful rapid weight reduction and the use of liraglutide for morbid obesity in adolescent Prader-Willi syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 25(1):52–56
 57. Senda M et al (2012) The glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses ghrelin and controls diabetes in a patient with Prader-Willi syndrome. *Endocr J* 59(10):889–894
 58. Fintini D et al (2014) Use of GLP-1 receptor agonists in Prader-Willi Syndrome: report of six cases. *Diabetes Care* 37(4):e76–e77
 59. Wilding JPH et al (2021) Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 384(11):989
 60. Dykens EM et al (2018) Intranasal carbetocin reduces hyperphagia in individuals with Prader-Willi syndrome. *JCI Insight* 3(12):e98333
 61. Soleno Therapeutics (2020) Soleno Therapeutics announces top-line results from phase III trial of DCCR for treatment of Prader-Willi syndrome. <https://investors.soleno.life/news-releases/news-release-details/soleno-therapeutics-announces-top-line-results-phase-iii-trial>. Zugriffen: 23.07.2021
 62. Poirier P et al (2011) Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 123(15):1683–1701
 63. Vos N et al (2020) Bariatric surgery for monogenic non-syndromic and syndromic obesity disorders. *Curr Diab Rep* 20(9):44
 64. Valette M et al (2012) Melanocortin-4 receptor mutations and polymorphisms do not affect weight loss after bariatric surgery. *PLoS ONE* 7(11):e48221
 65. Aslan IR et al (2011) Weight loss after Roux-en-Y gastric bypass in obese patients heterozygous for MC4R mutations. *Obes Surg* 21(7):930–934
 66. Hatoum IJ et al (2012) Melanocortin-4 receptor signaling is required for weight loss after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 97(6):E1023–E1031
 67. Moore BS et al (2014) Long-term weight-loss in gastric bypass patients carrying melanocortin 4 receptor variants. *PLoS ONE* 9(4):e93629
 68. Coimman MI et al (2020) Genetic obesity and bariatric surgery outcome in 1014 patients with morbid obesity. *Obes Surg* 30(2):470–477
 69. Poitou C et al (2021) Long-term outcomes of bariatric surgery in patients with bi-allelic mutations in the POMC, LEPR, and MC4R genes. *Surg Obes Relat Dis* 17(8):1449–1456
 70. Li Y et al (2019) Monogenic obesity mutations lead to less weight loss after bariatric surgery: a 6-year follow-up study. *Obes Surg* 29(4):1169–1173
 71. Nunziata A et al (2019) Functional and phenotypic characteristics of human leptin receptor mutations. *J Endocr Soc* 3(1):27–41
 72. Daskalakis M et al (2010) Roux-en-Y gastric bypass in an adolescent patient with Bardet-Biedl syndrome, a monogenic obesity disorder. *Obes Surg* 20(1):121–125
 73. Mujahid S et al (2014) Adjustable gastric banding and sleeve gastrectomy in Bardet-Biedl syndrome. *Obes Surg* 24(10):1746–1748
 74. Boscolo M, Fery F, Cnop M (2017) Beneficial outcomes of sleeve gastrectomy in a morbidly obese patient with Bardet-Biedl syndrome. *J Endocr Soc* 1(4):317–322
 75. Scheimann AO et al (2008) Critical analysis of bariatric procedures in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46(1):80–83
 76. Liu SY et al (2020) Bariatric surgery for Prader-Willi syndrome was ineffective in producing sustainable weight loss: long term results for up to 10 years. *Pediatr Obes* 15(1):e12575
 77. Alqahtani AR et al (2016) Laparoscopic sleeve gastrectomy in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a matched-control study. *Surg Obes Relat Dis* 12(1):100–110
 78. Scheimann AO, Miller J, Glaze DG (2017) Laparoscopic sleeve gastrectomy in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a matched control study. *Surg Obes Relat Dis* 13(2):366

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.