

О.В. Большова¹, М.О. Ризничук², Т.М. Маліновська¹, Д.А. Кваченюк¹

Генетичні варіанти рецептора лептину (*LEPR*) і метаболічний профіль у дітей із гіпоталамічним ожирінням

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2026). 2(154): 64-68; doi 10.15574/SP.2026.2(154).6468

For citation: Bolshova OV, Ryznychuk MO, Malinovska TM, Kvachenjuk DA. (2026). Genetic variants of the leptin receptor (*LEPR*) and metabolic profile in children with hypothalamic obesity. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(154): 64-68. doi: 10.15574/SP.2026.2(154).6468.

Актуальність дослідження зумовлена стрімким зростанням рівня поширеності ожиріння серед дітей та підлітків у всьому світі, що супроводжується формуванням метаболічних порушень і підвищенням ризику розвитку хронічних захворювань у дорослому віці. Вивчення генетичних варіантів *LEPR*, зокрема поліморфізму Q223R, є важливим для розуміння індивідуальних відмінностей у формуванні гормонально-метаболічних порушень, що відкриває можливості для персоналізованого підходу до профілактики та лікування ожиріння.

Мета — оцінити вплив поліморфізму *LEPR* Q223R на гормональний та метаболічний профіль у дітей із гіпоталамічним ожирінням.

Матеріали і методи. До дослідження залучено 36 дітей віком 14,53±2,24 року, які перебували на лікуванні. Визначено антропометричні показники, рівні інсуліну, HOMA-IR, лептину, глікозильованого гемоглобіну та вітаміну D. Генотипування проведено методом полімеразної ланцюгової реакції, результати статистично опрацьовано відповідно до загальноприйнятих стандартів.

Результати. Показано, що діти з генотипом G/G мали найбільш виражені метаболічні порушення: найвищий індекс маси тіла, рівні інсуліну, лептину та інсулінорезистентності. Гетерозиготи A/G характеризувалися проміжними значеннями, тоді як носії генотипу A/A — найсприятливішим гормональним і метаболічним профілем. Усі діти мали недостатність або дефіцит вітаміну D, що може посилювати лептинорезистентність і метаболічні порушення, особливо в носіїв алелі G.

Висновки. Поліморфізм *LEPR* Q223R суттєво впливає на тяжкість гормонально-метаболічних порушень у дітей із гіпоталамічним ожирінням. Наявність алелі G асоційована з вищим ризиком розвитку інсулінорезистентності, гіперлептинемії та більшою схильністю до збільшення маси тіла. Генотип A/A характеризується найкращим метаболічним профілем серед досліджених. Оцінювання генотипу *LEPR* разом зі статусом вітаміну D може підвищити ефективність персоналізованих підходів до ведення таких пацієнтів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гіпоталамічне ожиріння, діти, лептин, інсулін, поліморфізм rs1137101 гена *LEPR*.

Genetic variants of the leptin receptor (*LEPR*) and metabolic profile in children with hypothalamic obesity

O.V. Bolshova¹, M.O. Ryznychuk², T.M. Malinovska¹, D.A. Kvachenjuk¹

¹SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv

²Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The relevance of this study is determined by the rapid increase in the prevalence of obesity among children and adolescents worldwide, which is accompanied by the development of metabolic disorders and an elevated risk of chronic diseases in adulthood. Investigation of genetic variants of *LEPR*, particularly the Q223R polymorphism, is essential for understanding individual differences in the development of hormonal and metabolic dysfunctions and for advancing personalized approaches to the prevention and treatment of obesity.

Aim — to assess the impact of the *LEPR* Q223R polymorphism on the hormonal and metabolic profile of children with hypothalamic obesity.

Materials and methods. The study included 36 children aged 14.53±2.24 years. Anthropometric parameters, insulin levels, HOMA-IR, leptin, glycated hemoglobin, and vitamin D were measured. Genotyping was performed using polymerase chain reaction, and the results were processed statistically according to standardized methodologies.

Results. The obtained data demonstrated that children with the G/G genotype had the most pronounced metabolic disturbances, including the highest body mass index, insulin levels, leptin concentrations, and insulin resistance. Heterozygous carriers (A/G) showed intermediate values, whereas children with the A/A genotype exhibited the most favorable hormonal and metabolic profile. All participants had vitamin D insufficiency or deficiency, which may potentiate leptin resistance and metabolic impairments, particularly in carriers of the G allele.

Conclusions. The *LEPR* Q223R polymorphism significantly influences the severity of hormonal and metabolic disturbances in children with hypothalamic obesity. The presence of the G allele is associated with a higher risk of insulin resistance, hyperleptinemia, and increased susceptibility to weight gain. The A/A genotype is characterized by the most favorable metabolic profile among the studied genotypes. Assessing the *LEPR* genotype together with vitamin D status may enhance the effectiveness of personalized management strategies for these patients.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The informed consent of the patients was obtained for conducting the studies.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: hypothalamic obesity, children, leptin, insulin, *LEPR* gene polymorphism rs1137101.

Лептин відіграє центральну роль у контролі маси тіла людини, про що свідчить значний вплив нульових алелей гена лептину [5,17,25–26] або рецептора лептину (*LEPR*) [23] на

розвиток ожиріння. Однак складнішим є питання щодо того, якою мірою алелі цих генів, що зумовлюють тонші зміни у функції або експресії, призводять до формування поширеного ожиріння в людей.

Надмірна вага та ожиріння в дітей є одними з найпоширеніших харчових порушень у світі та перетворилися на значну проблему громадського здоров'я як у країнах із високим, так і з низьким рівнем доходу [5]. Нещодавні дослідження вказують на тенденцію до зростання глобальної стандартизованої поширеності цих станів [17]. У цьому контексті особливо важливо визначати змінні, що дають змогу швидко виявляти ризики в дітей, а також розробляти ефективні стратегії профілактики ожиріння.

Швидке збільшення маси тіла в дитинстві тісно пов'язане з підвищеним ризиком надмірної ваги та ожиріння в подальшому житті [26]. Встановлено асоціації між метаболічними характеристиками (зокрема, артеріальною гіпертензією в дорослому віці) та швидким зростанням маси тіла й росту в дитячому періоді [25]. Тому вивчення механізмів, що лежать в основі цих процесів, є важливим для удосконалення профілактичних стратегій щодо ожиріння.

Добре відомо, що екзогенне ожиріння є набутою патологією, пов'язаною зі способом життя та надмірним споживанням калорій [5]. Однак традиційні методи лікування, засновані на змінах харчування чи поведінкових звичок, часто мають обмежену ефективність у довгостроковій перспективі [23]. У цьому сенсі дослідження генетичних чинників екзогенного ожиріння дають змогу ідентифікувати численні однонуклеотидні поліморфізми (SNP), пов'язані з ознаками ожиріння. На сьогодні в дорослих виявлено понад 100 локусів, асоційованих з індексом маси тіла (ІМТ) [16]. Для дітей ці показники значно нижчі, що може бути пов'язано з меншою кількістю досліджень у дитячих популяціях, а також впливом віку, зросту та чинників довкілля на генетичні асоціації [9]. Таким чином, вивчення взаємодії між генами, збільшенням маси тіла та способом життя в контексті концепції точного харчування може сприяти оптимізації нутриціологічного консультування для дітей із певними генотипами [24].

Останніми роками зростає інтерес до вивчення ролі вітаміну D у регуляції енергетичного метаболізму та чутливості до лептину. Активна форма вітаміну D – кальцитріол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) – здатна впливати на експресію гена *LEPR* через взаємодію з рецептором вітаміну D (VDR), що діє як транскрипційний чинник [14]. Доведено, що дефіцит вітаміну D може знижувати експресію лептинового рецептора в гіпоталамусі та периферичних тка-

нинах, поглиблюючи лептинорезистентність і спричиняючи збільшення маси тіла [1].

У дітей з ожирінням часто спостерігається одночасне зниження рівня вітаміну D та підвищення концентрації лептину, що свідчить про потенційну взаємодію цих систем [22].

У дослідженні здорових підлітків і дорослих носіїв генотипу *LEPR* Q223R (рецесивна 223R-алель) виявлено, що в носіїв цієї алелі середній рівень циркулюючого лептину вищий порівняно з носіями «дикої» 223Q-алелі [21].

Інші автори також повідомляють, що комбінація низького рівня вітаміну D і варіантів гена *LEPR*, асоційованих із лептинорезистентністю, збільшує ризик розвитку метаболічного синдрому в дітей і підлітків [13,20].

Таким чином, вітамін D може модулювати дію лептину на центральному та периферичному рівнях, а поліморфізм Q223R гена *LEPR* може посилювати метаболічні ефекти його дефіциту. Це підкреслює важливість урахування статусу вітаміну D в оцінюванні генетичної схильності до ожиріння і в розробленні персоналізованих підходів до профілактики й лікування порушень маси тіла в дітей.

Мета дослідження – оцінити вплив поліморфізму *LEPR* Q223R на гормональний та метаболічний профіль у дітей із гіпоталамічним ожирінням.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні брали участь 36 дітей із гіпоталамічним ожирінням віком $14,53 \pm 2,24$ року, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Усі учасники дослідження не отримували препаратів кальцію та вітаміну D протягом щонайменше 6 місяців. Маса тіла, зріст, ІМТ та індекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) визначали відповідно до міжнародних стандартів [15]. Визначення рівнів вітаміну D, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) та лептину проводили за стандартними методиками. Рівень вітаміну D у крові інтерпретували за загальноприйнятими нормами: ≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л) – норма, 20–29 нг/мл (50–74 нмоль/л) – недостатній, < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) – дефіцит [17].

Для аналізу поліморфізму гена *LEPR* (варіант Q223R, rs1137101) геномну дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) виділяли з периферійної крові за допомогою комерційного набору Quick-DNA™

Таблиця 1

Нуклеотидна послідовність праймерів для полімеразної ланцюгової реакції

Ген, варіант	Праймер
LEPR Q223R (rs1137101)	F – ACCCTTTAAGCTGGGTGTCCCAATAG
	R – AGCTAGCAAATATTTTGTAAAGCAATT

Таблиця 2

Молекулярна маса рестрикційних фрагментів

Ген, варіант	Рестрикційний фрагмент
LEPR Q223R (rs1137101)	Генотип AA: 416 п.н.
	Генотип AG: 416, 291 та 125 п.н.
	Генотип GG: 2912 та 125 п.н.

Примітка: п.н. – пари нуклеотидів.

Universal Kit (ZymoResearch, США). Генотипування проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів, використовуючи олігонуклеотидні праймери виробництва Metabion (Німеччина) і комерційний набір DreamTaq Green PCR Master Mix (Thermo Scientific, США) (табл. 1).

Ампліфікацію проводили за допомогою термоциклера Flex Cycler BU (Analytik Jena, Німеччина). Продукти ПЛР піддавали рестрикції ендонуклеазою MspI (Thermo Scientific, США) у мікротермостаті TDB-120 (Biosan, Латвія) протягом 16 год за температури 37 °C із наступною зупинкою за температури 80 °C упродовж 20 хв.

Візуалізацію рестрикційних фрагментів проводили у 2% агарозному гелі (CSLAG500, Cleaver Scientific Ltd, Велика Британія) з буфером 10×TBE Electrophoresis Buffer (Thermo Scientific, США) та барвником етидію бромідом. Довжину фрагментів оцінювали за маркером молекулярної маси Gene Ruler 100 bp DNA Ladder (Thermo Scientific, США). Фіксацію гелю здійснювали за допомогою системи Micro DOC System with UV Transilluminator Clear View (Cleaver Scientific Ltd, Велика Британія), а інтерпретацію результатів проводили шляхом порівняння наявності або відсутності специфічних фрагментів із відповідною молекулярною масою (табл. 2).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel. Дані наведено як середнє $\pm$ стандартне відхилення ($M \pm SD$).

Дослідження проведено відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 року), Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації охорони здоров'я про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людей (1964–2013). Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. Комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» порушень моральних і правових

норм під час дослідження не виявлено. Отримано інформовану згоду учасників та їхніх батьків.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчено вплив поліморфізмів LEPR на гормональний і метаболічний профіль у дітей із гіпоталамічним ожирінням (табл. 3).

У дітей із генотипом G/G середній ІМТ був найвищим серед усіх досліджуваних і становив $35,19 \pm 2,13$ кг/м², у носіїв A/G – $34,63 \pm 2,65$ кг/м², а в дітей із нормальним генотипом A/A середній ІМТ був найнижчим – $31,35 \pm 0,41$ кг/м². Це свідчить про можливий вплив алелі G на підвищену схильність до ожиріння.

Індекс HOMA-IR був найвищим у дітей-гетерозигот по генотипу LEPR, що свідчить про найвищу інсулінорезистентність.

Рівень вітаміну D у всіх досліджуваних був на рівні дефіциту.

Глікозильований гемоглобін (HbA1c) незначно різнився між групами, що свідчить про відносно стабільний контроль глікемії.

Рівень інсуліну був найвищим у дітей із патологічним генотипом ($22,03 \pm 2,66$ мМО/мл), проміжним – у групі A/G ($18,38 \pm 0,71$ мМО/мл), а найнижчим – у групі A/A ($14,58 \pm 2,21$ мМО/мл), що узгоджується з показниками HOMA-IR.

Концентрації лептину також залежали від генотипу: найвищі – у групі G/G ($111,47 \pm 10,13$ нг/мл), проміжні – в A/G ($76,36 \pm 2,97$ нг/мл), найнижчі – в A/A ($53,46 \pm 2,53$ нг/мл). Це підтверджує вплив генотипу LEPR на регуляцію рівня лептину в дітей із гіпоталамічним ожирінням.

Гіпоталамічне ожиріння залишається однією з провідних медико-біологічних проблем, яка поєднує в собі метаболічні, ендокринні та генетично детерміновані порушення. Лептин як ключовий адипокін регулює енергетичний гомеостаз, харчову поведінку та чутливість до інсуліну, реалізуючи свою дію через рецептор LEPR [4,7,18]. Порушення взаємодії в осі «лептин-LEPR» може призводити до розвитку лептинорезистентності,

Таблиця 3

Метаболічні та гормональні показники залежно від генотипу *LEPR* у дітей із гіпоталамічним ожирінням, $M \pm SD$

Показник	Генотип		
	A/A	A/G	G/G
ІМТ, кг/м ²	31,35±0,41	34,63±2,65	35,19±2,13
Індекс НОМА-IR	3,20±0,76	4,18±0,19	3,94±0,18
Вітамін D, нмоль/л	33,59±1,86	41,08±2,11	37,91±1,22
Глікозильований гемоглобін, %	5,25±0,26	5,51±0,53	5,21±0,26
Інсулін, мМО/мл	14,58±2,21	18,38±0,71	22,03±2,66
Лептин, нг/мл	53,46±2,53	76,36±2,97	111,47±10,13

гіперліпогенезу, гіперінсулінемії та підвищення маси тіла навіть за відсутності надмірного споживання калорій [4,7].

Навіть у нормальних гомозигот по гену *LEPR* спостерігається значна варіабельність рівнів лептину та інсуліну, що часто корелює з масою жирової тканини та інсулінорезистентністю. У людей із більшою жировою масою рівень лептину підвищується у відповідь на її збільшення, а інсулін натще підвищується для підтримання нормальної глікемії [4,7,18]. Крім того, чинники середовища (раціон харчування, фізична активність, гормональний стан і стрес) можуть змінювати ці показники, спричиняючи їх підвищення навіть за відсутності патологічних поліморфізмів *LEPR* [6,10].

У гетерозиготних носіїв варіантів *LEPR* спостерігається часткова дисфункція рецептора, що призводить до помірного зниження ефективності сигналу лептину. Відповідно, організм реагує компенсаторною гіперсекрецією лептину, що може відображатися високими рівнями лептину, особливо за наявності ожиріння [3,6,10,12]. Інсулін у цих пацієнтів також часто підвищений унаслідок розвитку інсулінорезистентності, зумовленої як надлишком жирової тканини, так і частковим порушенням лептинового сигналу [8,19]. У патологічних гомозиготних носіїв, які мають практично повну дисфункцію *LEPR*, рівень лептину та інсуліну також високий, але підвищення має інший механізм: організм виробляє велику кількість лептину в спробі компенсувати відсутність рецепторного сигналу, а інсулін збільшується внаслідок вираженої інсулінорезистентності та великої адипозної маси [2,3,8,10]. Таким

чином, підвищені рівні лептину та інсуліну в різних генотипових груп пояснюються поєднанням часткової або повної дисфункції рецептора, об'єму жирової тканини та метаболічного стану пацієнта.

Висновки

Поліморфізм *LEPR* (Q223R) впливає на гормональний і метаболічний профіль дітей із гіпоталамічним ожирінням; найтяжчі порушення виявлено в носіїв генотипу G/G.

Генотип G/G асоційований із найвищим ІМТ, тоді як A/A – з найнижчим, що свідчить про роль алелі G у підвищеній схильності до ожиріння.

Інсулінорезистентність і показники вуглеводного обміну погіршуються відповідно до носійства алелі G: найвиразніші зміни – у G/G, найменші – у A/A.

Рівні лептину найвищі в дітей із генотипом G/G, а найнижчі – у A/A, що підтверджує вплив варіанта *LEPR* на розвиток лептинорезистентності.

У всіх дітей виявлено дефіцит вітаміну D, який може поглиблювати метаболічні порушення, особливо за несприятливих генотипів *LEPR*.

Врахування генетичних варіантів *LEPR* є доцільним для оцінювання ризику, прогнозування перебігу та оптимізації ведення дітей із гіпоталамічним ожирінням.

Отже, поєднане оцінювання генотипу *LEPR* і статусу вітаміну D може підвищити ефективність персоналізованих стратегій лікування та профілактики ожиріння.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abbas MA. (2017, Jan). Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 165(Pt B): 369-381. Epub 2016 Aug 9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.08.004. PMID: 27520301.
2. Ahmad T, Lee IM, Paré G, Chasman DI, Rose L et al. (2011, Mar). Lifestyle interaction with fat mass and obesity-associated (FTO) genotype and risk of obesity in apparently healthy U.S. women. *Diabetes Care*. 34(3): 675-680. Epub 2011 Jan 25. doi: 10.2337/dc10-0948. PMID: 21266646; PMCID: PMC3041206.
3. Bender N, Allemann N, Marek D, Vollenweider P, Waeber G, Mooser V et al. (2011). Association between variants of the leptin receptor

- gene (LEPR) and overweight: a systematic review and an analysis of the CoLaus study. *PLoS One*. 6(10): e26157. Epub 2011 Oct 18. doi: 10.1371/journal.pone.0026157. PMID: 22028824; PMCID: PMC3196514.
4. Biłska K, Dmitrak-Węglarz M, Osip P, Pawlak J, Paszyńska E, Permoda-Pachuta A. (2023, Oct 25). Metabolic Syndrome and Adipokines Profile in Bipolar Depression. *Nutrients*. 15(21): 4532. doi: 10.3390/nu15214532. PMID: 37960185; PMCID: PMC10648184.
5. Bischoff SC, Boirie Y, Cederholm T, Chourdakis M, Cuerda C, Delzenne NM et al. (2017, Aug). Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases. *Clin Nutr*. 36(4): 917-938. Epub 2016 Nov 16. doi: 10.1016/j.clnu.2016.11.007. PMID: 27890486.
6. Cissé AH, Taine M, Tafflet M, de Lauzon-Guillain B, Clément K, Khalallah O et al. (2022, Nov). Cord blood leptin level and a common variant of its receptor as determinants of the BMI trajectory: The EDEN mother-child cohort. *Pediatr Obes*. 17(11): e12955. Epub 2022 Jun 23. doi: 10.1111/ijpo.12955. PMID: 35747935; PMCID: PMC9787343.
7. Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco AI, Martín-Rodríguez A, Martínez-Guardado I, Navarro-Jiménez E et al. (2023, Apr 27). The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines*. 11(5): 1290. doi: 10.3390/biomedicines11051290. PMID: 37238961; PMCID: PMC10216288.
8. Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. (2015, Oct). Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 22(5): 353-359. doi: 10.1097/MED.000000000000184. PMID: 26313897; PMCID: PMC4610373.
9. Felix JF, Bradfield JP, Monnereau C, van der Valk RJ, Stergiakouli E, Chesi A et al. (2016, Jan 15). Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index. *Hum Mol Genet*. 25(2): 389-403. Epub 2015 Nov 24. doi: 10.1093/hmg/ddv472. PMID: 26604143; PMCID: PMC4854022.
10. Gottlieb MG, Bodanese LC, Leite LE, Schwanke CH, Piccoli Jda C et al. (2009, Aug). Association between the Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor and metabolic syndrome in free-living community elderly. *Metab Syndr Relat Disord*. 7(4): 341-348. doi: 10.1089/met.2008.0029. PMID: 19344216.
11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. (2011, Jul). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 96(7): 1911-1930. Epub 2011 Jun 6. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;96(12):3908. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Sep 16; 109(10): e1991. doi: 10.1210/clinem/dgae373. PMID: 21646368.
12. Koerber-Rosso I, Brandt S, von Schnurbein J, Fischer-Posovszky P, Hoegel J et al. (2021, Aug 26). A fresh look to the phenotype in mono-allelic likely pathogenic variants of the leptin and the leptin receptor gene. *Mol Cell Pediatr*. 8(1): 10. doi: 10.1186/s40348-021-00119-7. PMID: 34448070; PMCID: PMC8390564.
13. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C et al. (2010, Aug). Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab*. 95(8): 3965-3972. Epub 2010 Jun 9. doi: 10.1210/jc.2009-2798. PMID: 20534769.
14. Menendez C, Lage M, Peino R, Baldelli R, Concheiro P et al. (2001, Aug). Retinoic acid and vitamin D(3) powerfully inhibit in vitro leptin secretion by human adipose tissue. *J Endocrinol*. 170(2): 425-431. doi: 10.1677/joe.0.1700425. PMID: 11479138.
15. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML et al. (2011, Jun). Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 96(6): 1587-1609. doi: 10.1210/jc.2011-0179. PMID: 21602453.
16. Müller MJ, Geisler C, Blundell J, Dulloo A, Schutz Y, Krawczak M et al. (2018, Aug). The case of GWAS of obesity: does body weight control play by the rules? *Int J Obes (Lond)*. 42(8): 1395-1405. Epub 2018 May 24. doi: 10.1038/s41366-018-0081-6. PMID: 29795468.
17. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2017, Dec 16). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 390(10113): 2627-2642. Epub 2017 Oct 10. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3. PMID: 29029897; PMCID: PMC5735219.
18. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ et al. (2021, May 18). Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 12: 585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887. PMID: 34084149; PMCID: PMC8167040.
19. Penes ON, Weber B, Pop AL, Bodnarescu-Cobanoglu M, Vlasas VN, Kucukberksun AS et al. (2024). Gene Polymorphisms LEP, LEPR, 5HT2A, GHRL, NPY, and FTO-Obesity Biomarkers in Metabolic Risk Assessment: A Retrospective Pilot Study in Overweight and Obese Population in Romania. *Cardiogenetics*. 14(2): 93-105. <https://doi.org/10.3390/cardiogenetics14020008>.
20. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. (2015, Apr). Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 16(4): 341-349. Epub 2015 Feb 17. doi: 10.1111/obr.12239. PMID: 25688659.
21. Ragin CC, Dallal C, Okobia M, Modugno F, Chen J et al. (2009, Feb 10). Leptin levels and leptin receptor polymorphism frequency in healthy populations. *Infect Agent Cancer*. 4; Suppl 1: S13. doi: 10.1186/1750-9378-4-S1-S13. PMID: 19208204; PMCID: PMC2638458.
22. Savastano S, Barrea L, Savanelli MC, Nappi F, Di Somma C et al. (2017, Jun). Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 18(2): 215-225. doi: 10.1007/s11154-017-9410-7. PMID: 28229265.
23. Sweeting AN, Caterson ID. (2017, Jul). Approaches to obesity management. *Intern Med J*. 47(7): 734-739. doi: 10.1111/imj.13474. PMID: 28677316.
24. Thanders M, Mangai S, Cooper R. (2013). Nutrigenetics, nutrigenomics and the future of dietary advice. *Food Nutr Sci*. 4(10): 999-1003. doi:10.4236/fns.2013.410129.
25. Thiering E, Brüske I, Kratzsch J, Hoffmann B, Herbarth O, von Berg A et al. (2012, Jun). Peak growth velocity in infancy is positively associated with blood pressure in school-aged children. *J Hypertens*. 30(6): 1114-21. doi: 10.1097/HJH.0b013e328352d699. PMID: 22573080.
26. Zheng M, Lamb KE, Grimes C, Laws R, Bolton K et al. (2018, Mar). Rapid weight gain during infancy and subsequent adiposity: a systematic review and meta-analysis of evidence. *Obes Rev*. 19(3): 321-332. Epub 2017 Oct 20. doi: 10.1111/obr.12632. PMID: 29052309; PMCID: PMC6203317.

Відомості про авторів:

Большова Олена Василівна – д.мед.н., проф., зав. відділу дитячої ендокринної патології ДУ «ІЕОР ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-1999-6031>.

Ризничук Мар'яна Олександрівна – д.мед.н., доц. каф. педіатрії та медичної генетики БДМУ. Адреса: м. Чернівці, пл. Театральна, 2. <https://orcid.org/0000-0002-3632-2138>.

Маліновська Тетяна Миколаївна – к.мед.н., пров.н.с. відділу дитячої ендокринної патології ДУ «ІЕОР ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-6534-8433>.

Кваченюк Дмитро Андрійович – к.мед.н., лікар-ендокринолог відділу дитячої ендокринної патології ДУ «ІЕОР ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-4670-2716>.

Стаття надійшла до редакції 05.12.2025 р., прийнята до друку 16.03.2026 р.