

Puesta al día: síndrome de Prader-Willi

MECHANISMS OF FOOD INTAKE AND PRADER-WILLI SYNDROME

Prader-Willi Syndrome (PWS) is characterized by impaired eating behavior, among other features. Compared with obese and healthy individuals, patients with PWS show delayed or absent satiety. When food is available *ad libitum*, food is eaten slowly but constantly and consequently food consumption can be continuous. Multiple studies have been carried out to identify the alteration in the hypothalamus leading to this impaired eating behavior. In post-mortem studies no alterations have been demonstrated in the NPY/AGRP or POMC/CART neurones. However, a reduction in the number of oxytocin neurones in the paraventricular nucleus has been observed, which could play a role in the regulation of food intake. Among the peripheral hormones, leptin shows a general pattern similar to that in healthy individuals. However, there is a certain hypoinsulinemia in relation to the degree of adiposity. Levels of ghrelin, an anorexigenic peptide, are elevated and do not decrease sufficiently after food intake. Other peptides that produce satiety are decreased, do not respond adequately to food intake (PYY, PP), present controversial results (CCK), or remain unaltered in studies performed to date (GLP-1). Taken together, all the studies show the complexity of human appetite regulation mechanisms. Probably, each peptide contributes to explain part of the physiopathology of hunger or lack of satiety in PWS. More studies are needed to complete the chain and to be able to develop therapeutic measures to avoid obesity in this syndrome.

Key words: Prader-Willi syndrome. Appetite. Hunger. Satiety. Ghrelin. PYY. PP. Leptin.

Mecanismos de regulación del apetito y síndrome de Prader-Willi

A. CAIXÀS

Unitat de Diabetis, Endocrinologia i Nutrició. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona. España.

El síndrome de Prader-Willi (SPW) se caracteriza, entre otros rasgos, por un trastorno de la conducta alimentaria. En comparación con individuos obesos y sanos, su saciedad está retrasada o disminuida y, ante una comida libre, la velocidad inicial de la ingesta es menor, pero es continua y constante, sin curva de desaceleración, con lo que la duración del consumo de alimentos es mayor. Se han llevado a cabo múltiples estudios para investigar cuál es la alteración en el hipotálamo que conlleva a este trastorno de la conducta alimentaria. En estudios post mortem no se ha podido comprobar ninguna alteración en las neuronas NPY/AGRP o POMC/CART. Sin embargo, se ha podido observar una reducción de las neuronas que producen oxitocina en el núcleo PVN, que también podrían desempeñar un papel en la regulación del apetito. En cuanto a los valores periféricos de hormonas, la leptina sigue un patrón general igual que en los individuos sanos; no obstante, existe una cierta hipoinsulinemia en relación con el grado de adiposidad. Los valores del péptido orexígeno ghrelina están elevados y no disminuyen adecuadamente tras la ingesta. Otros péptidos que producen saciedad están disminuidos o no responden adecuadamente tras la ingesta (PYY, PP), presentan resultados contradictorios (CCK) o no están alterados a juzgar por los estudios actuales (GLP-1). En conjunto, los estudios existentes hasta la actualidad reflejan la complejidad de los mecanismos que regulan el apetito en humanos. Probablemente cada uno de estos péptidos contribuya a explicar una parte de la fisiopatología del hambre o la falta de saciedad en el SPW, pero faltan más estudios para poder completar la cadena y desarrollar medidas terapéuticas para evitar la obesidad tan característica de este síndrome.

Palabras clave: Síndrome de Prader-Willi. Apetito. Hambre. Saciedad. Ghrelina. PYY. PP. Leptina.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una de las causas de obesidad genética más frecuentes y con una prevalencia aproximada de 1 de cada 50.000 habitantes¹. La alteración genética consiste en la falta de expresión de los genes del segmento cromosómico 15q11-q13², de procedencia paterna. Las características clínicas principales o mayores incluyen la hipotonía neonatal, con dificul-

Correspondencia: Dra. A. Caixàs.
Unitat de Diabetis, Endocrinologia i Nutrició.
Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí.
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.
Correo electrónico: acaixas@cspt.es

Manuscrito recibido el 30-9-2005 y aceptado para su publicación el 11-10-2005.

tad para la succión, con la posterior mejora a través del tiempo, la ganancia de peso durante la infancia, que continúa durante la edad adulta, debido a una hiperfagia exagerada que lleva a los pacientes a una obsesión por la comida, el retraso mental de leve a moderado, los rasgos faciales (diámetro bifrontal estrecho, fisuras palpebrales en forma de almendra y boca en forma de “U” invertida) y la hipoplasia genital debida al hipogonadismo hipogonadotrofo. Otras características consideradas menores incluyen los movimientos fetales disminuidos durante el embarazo, la letargia infantil que mejora con la edad, y problemas de conducta, que incluyen rabietas, comportamiento obsesivo-compulsivo, tozudez, rigidez, mentiras y robo. También se consideran características menores la presencia de apnea del sueño y la estatura baja hacia los 15 años de edad³.

Esta revisión se centrará en una descripción simplificada de los mecanismos que regulan el apetito en la población general, así como en cuáles de estos mecanismos se han estudiado y están alterados en el SPW y podrían, hipotéticamente, contribuir a explicar la hiperfagia exagerada o falta de saciedad tan característica de este síndrome.

MECANISMOS DE REGULACIÓN DEL APETITO

Los mecanismos reguladores de la ingesta son muy complejos e incluyen diferentes hormonas o péptidos que desde los tejidos periféricos (tracto gastrointestinal, hígado, páncreas, tejido adiposo) informan al sistema nervioso central (SNC) para producir apetito o saciedad en función de las necesidades.

En el SNC, el hipotálamo desempeña un papel primordial. Clásicamente se ha considerado que el área hipotalámica lateral es el centro del hambre, y el núcleo ventromedial del hipotálamo, el centro de la saciedad. Actualmente, este concepto se ha sustituido por el de vías neuronales que integran respuestas a diferentes estímulos aferentes en relación con cambios en las reservas energéticas⁴.

En el hipotálamo se encuentra el núcleo arcuato que contiene neuronas en las que se colocan el neuropéptido Y (NPY) y la *agouti related protein* (AGRP), que estimulan el apetito, así como neuronas en las que se colocan la proopiomelanocortina (POMC) y el *cocaine and amphetamine-regulated transcript* (CART), que disminuyen el apetito.

En los tejidos periféricos existen señales que informan del estado de la reserva energética, como la insulina, procedente del páncreas, y la leptina, del tejido adiposo. En situación posprandial, ambos péptidos se liberan en la sangre y cruzan la barrera hematoencefálica y en el núcleo arcuato inhiben las neuronas NPY/AGRP y estimulan las POMC/CART, con lo que deja de producirse el estímulo del hambre. Además, en esta situación también se liberan otros péptidos

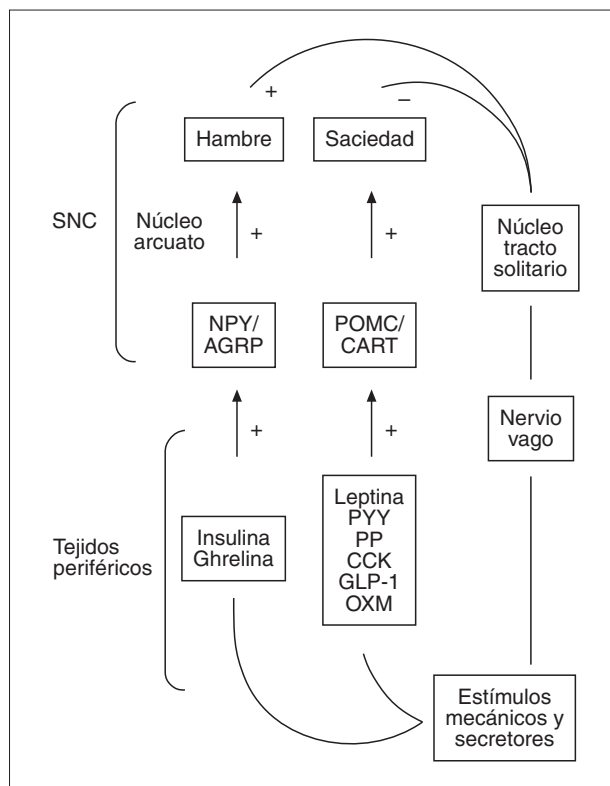


Fig. 1. Esquema de los mecanismos de regulación del apetito. NPY: neuropéptido Y; AGRP: agouti related protein; POMC: proopiomelanocortina; CART: cocaine and amphetamine-regulated transcript; PYY: polipéptido YY; PP: polipéptido pancreático; CCK: colecistocinina; GLP-1: glucagon-like peptide-1; OXM: oxintomodulina.

anorexígenos en el tracto gastrointestinal, como la colecistocinina (CCK), el polipéptido pancreático (PP), el polipéptido YY (PYY), el *glucagon-like peptide* (GLP-1) y la oxintomodulina, y se inhiben los péptidos orexígenos, como la ghrelina, de procedencia principalmente gástrica, para que predomine el estímulo de las neuronas POMC/CART en el hipotálamo⁵.

Desde ambos tipos de neuronas del núcleo arcuato emergen axones hacia otras partes del hipotálamo como el núcleo paraventricular (PVN), el hipotálamo lateral (LH) y el área perifornical (PFA). Desde estas áreas, emergen estímulos eferentes por distintas vías que están todavía por aclarar y que, pasando por el núcleo del tracto solitario (NTS) y a través del nervio vago y del ganglio cervical superior, ponen en marcha o inhiben estímulos secretores y mecánicos en el tracto gastrointestinal, cerrando el circuito (fig. 1).

CARACTERÍSTICAS DE LA HIPERFAGIA EN EL SÍNDROME DE PRADER-WILLI

El síndrome de Prader-Willi (SPW) se caracteriza por un trastorno de la conducta alimentaria. En comparación con individuos obesos y sanos, ante una co-

mida libre, la velocidad inicial de la ingesta es menor pero es continua y constante, sin curva de desaceleración, con lo que la duración del consumo de alimentos es mayor. Así, se especula que, en un individuo con el SPW, es más característica la falta de saciedad que la hiperfagia exagerada⁶⁻⁸.

POSIBLES ALTERACIONES DE LOS MECANISMOS DE REGULACIÓN DEL APETITO EN EL SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Alteraciones en el sistema nervioso central

Se han llevado a cabo múltiples estudios para investigar cuáles son las posibles alteraciones en el hipotálamo que conllevan este trastorno de la conducta alimentaria (tabla 1). En estudios post mortem, no se ha podido comprobar ninguna alteración en las neuronas NPY/AGRP o POMC/CART⁹. En cambio, se ha podido observar una reducción del número total de neuronas (38%) y, concretamente, de las que producen oxitocina (42%), en el núcleo PVN, que también podrían desempeñar un papel en la regulación del apetito, mientras que el número de neuronas que fabrican vasopresina se mantiene constante¹⁰.

Otro estudio piloto no cuantitativo ha demostrado una producción normal de péptido orexigénico MCH (*melanin-concentrating hormone*) por parte del área

hipotalámica lateral, el área perifornical y la zona incierta del hipotálamo, en pacientes con SPW¹¹.

Por otra parte, en el hipotálamo anterior y medial se encuentra una gran cantidad de receptores A del ácido gammaaminobutírico (GABA). En el SPW se han descrito valores plasmáticos elevados de GABA en comparación con sujetos control de la misma edad y peso corporal¹². Los genes que codifican para las subunidades beta-3, alfa-5 y gamma-3 del receptor GABA-A se localizan en el brazo largo del cromosoma 15, que está delecionado o no expresado en la mayoría de pacientes con SPW. Sería lógico pensar que estos pacientes podrían tener una alteración en los receptores GABA-A hipotalámicos que produjera una elevación de los valores plasmáticos de GABA relacionada con la falta de saciedad^{12,13}.

Alteraciones a nivel periférico

En la tabla 2 se expone un resumen.

Leptina

La leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo que se libera en el torrente sanguíneo y llega al hipotálamo, donde actúa inhibiendo la ingesta y el aumento de peso corporal y, además, estimula el eje hipotalámico-gonadal¹⁴. La coexistencia de obesidad, hiperfagia e hipogonadismo en el SPW podría hacer pensar en un déficit de leptina; sin embargo, este déficit no se ha podido constatar. Los valores de leptina

TABLA 1. Posibles alteraciones de los mecanismos de regulación del apetito en el síndrome de Prader-Willi descritas en el sistema nervioso central hasta la actualidad

	Tipo de alteración	Referencia
Núcleo arcuato: NPY/AGRP	Sin alteración	9
Núcleo arcuato: POMC/CART	Sin alteración	9
PVN (oxitocina)	Reducción del número de neuronas productoras	10
PVN (vasopresina)	Sin alteración	10
Hipotálamo y área perifornical: MCH	Sin alteración	11
GABA	Valores plasmáticos elevados	12,13

NPY: neuropeptido Y; AGRP: *agouti related protein*; POMC: proopiomelanocortina; CART: *cocaine and amphetamine-regulated transcript*; PVN: núcleo paraventricular; MCH: *melanin-concentrating hormone*; GABA: ácido gammaaminobutírico.

TABLA 2. Posibles alteraciones de los mecanismos de regulación del apetito en el síndrome de Prader-Willi descritas a escala periférica hasta la actualidad

	Tipo de alteración	Referencia
Leptina	Sin alteración	15
Insulina	Disminución de los valores plasmáticos en relación con el grado de adiposidad	15
Ghrelin	Valores plasmáticos basales y/o posprandiales elevados	24-30*
PYY	Valores plasmáticos basales y/o posprandiales bajos	34*
PP	Sin alteración	28, 30
CCK	Valores plasmáticos basales y/o posprandiales bajos	35-37
	Incremento posprandial elevado	42
	Falta de correlación positiva entre los valores de ácidos grasos y CCK	43
GLP-1	Sin alteración	35, 41-43
Oxintomodulina	Sin alteración	48
Adiponectina	No estudiada	
	Sin alteración significativa	60-62

*Estudio realizado en nuestra unidad, pendiente de publicación.

PYY: polipéptido YY, PP: polipéptido pancreático, CCK: colecistocinina, GLP-1: *glucagon-like peptide-1*.

ajustados por la adiposidad total y subcutánea medida por resonancia magnética en mujeres adultas con SPW son normales¹⁵.

Insulina

La insulina, tal y como se ha mencionado anteriormente, puede actuar en el SNC produciendo saciedad. En el SPW existe una cierta hipoinsulinemia en relación con el grado de adiposidad¹⁵ que, aunque no esté comprobado, podría hipotéticamente contribuir a la falta de saciedad. La distribución de la grasa característica del SPW, con mayor disposición en el tejido subcutáneo que en el tejido visceral, podría explicar la relativa sensibilidad a la insulina de los pacientes con SPW, en comparación con sujetos obesos sin SPW¹⁵.

Ghrelin

La ghrelina es un péptido secretado principalmente a nivel gástrico que, además de ser un potente estimulador de la secreción de GH, aumenta el apetito a través del SNC y, por tanto, fomenta la obesidad en ratas y en humanos¹⁶⁻¹⁸. En situación fisiológica, se secreta en ayunas y antes del inicio de cada comida y su secreción disminuye en situación posprandial^{19,20}. Para mayor detalle, véase la revisión publicada en esta misma revista²¹.

En sujetos obesos, al contrario de lo esperado, los valores de ghrelina en ayunas se encuentran disminuidos^{22,23}; no obstante, el SPW es el único modelo de obesidad que cursa con valores elevados de ghrelina²⁴⁻²⁸, que podrían contribuir a explicar la falta de saciedad presente en este síndrome. Además, aunque en varios estudios se ha demostrado una disminución de los valores de ghrelina después de la ingesta^{26,29,30}, esta disminución es menor en comparación con un grupo control de la misma edad, sexo y grado de obesidad (estudio realizado en nuestro centro y pendiente de publicación). Existe un único estudio²⁵ en que se observó una ausencia de supresión de los valores de ghrelina después de una comida, pero el estudio es incompleto, ya que se determinaron los valores de ghrelina posprandiales sólo en un tiempo, antes de los 25 min posprandiales, lo que podría explicar la ausencia de supresión.

De todas maneras, parece que la ghrelina no es el único causante de la falta de saciedad en este síndrome, ya que tras el bloqueo de la secreción de ghrelina con una infusión intravenosa de somatostatina, los pacientes con SPW siguen presentando más hiperfagia que el grupo control²⁸. En este mismo estudio, los valores del péptido anorexígeno PYY disminuyeron después de la administración de somatostatina, con lo que la disminución de un péptido que produce saciedad podría haber confundido los resultados.

PYY

El PYY es un péptido secretado en el intestino, que comparte cierta homología con el PP. Se secreta en estado posprandial en proporción al contenido calóri-

co de la ingesta³¹. Aunque el efecto del PYY sobre la ingesta es controvertido en animales³², en humanos la infusión aguda de PYY (resultando en concentraciones fisiológicas de PYY en suero) reduce significativamente el apetito y la ingesta tanto en sujetos delgados como en obesos³³.

Recientemente, se ha intentado evaluar el posible efecto del PYY en la falta de saciedad de los pacientes con SPW. Hasta el momento, existen 4 estudios al respecto. Dos de ellos encuentran valores bajos en ayunas de PYY tanto en niños como en adultos con SPW³⁴ (estudio realizado en nuestra Unidad pendiente de publicación). Los otros 2 estudios^{28,30}, realizados por un mismo grupo, refieren valores basales y posprandiales normales de PYY y ausencia de relación con los valores de ghrelina. Por el contrario, en el estudio llevado a cabo en nuestra unidad encontramos una respuesta posprandial de PYY también disminuida, que se correlacionaba con los valores de ghrelina. Dado que existen datos que demuestran que la infusión intravenosa de PYY en sujetos sin PWS reduce los valores de ghrelina, las concentraciones de PYY disminuidas tanto basales como posprandiales en este síndrome podrían explicar la falta de inhibición de la ghrelina tanto basal como posprandial y, como consecuencia, la hiperfagia mantenida tan característica del síndrome.

PP

El PP se produce en el páncreas en las células PP de los islotes de Langerhans y actúa en el SNC para producir saciedad. En individuos con SPW, los valores basales están disminuidos así como la respuesta posprandial³⁵⁻³⁷, con lo que esta alteración podría contribuir a explicar la hiperfagia de este síndrome. En individuos sanos, la infusión de PP produce saciedad y reducción de la ingesta³⁸. Sin embargo, la infusión aguda de PP a altas dosis en pacientes con SPW no consiguió disminuir la ingesta en estos pacientes³⁹. No obstante, los mismos autores repitieron el estudio utilizando dosis de PP más fisiológicas y repetidas durante 2 días y consiguieron, de esta manera, una disminución de la ingesta marcada sólo en las mujeres con SPW⁴⁰. En resumen, se puede afirmar que esta alteración, por sí sola, no explica la falta de saciedad de estos pacientes.

CCK

La CCK es un péptido de liberación intestinal estimulado por la ingesta que produce saciedad a través de la estimulación del SNC. La administración de CCK en sujetos sanos antes de una comida se traduce en una sensación de saciedad más temprana y, como consecuencia, disminuye la cantidad de las ingestas⁴¹.

En el SPW, la aparición de saciedad es considerablemente más lenta y, por tanto, sería lógico pensar que pudiera existir una alteración en la liberación de CCK. Existen pocos estudios al respecto y con resul-

tados dispares. Varios de ellos observan que los valores basales de CCK en individuos con SPW son normales^{35,41-43}. En situación posprandial, mientras que un estudio refiere una elevada secreción de CCK como respuesta a una comida mixta⁴², otro refiere una falta de correlación positiva entre los valores de ácidos grasos libres en plasma y los de CCK después de la ingesta de una comida rica en grasas⁴³. Por tanto, se requieren más estudios para aclarar este aspecto.

GLP-1

El GLP-1 es un péptido derivado del procesamiento del gen que codifica el preproglucagón⁴⁴. Entre sus funciones cabe destacar el efecto incretina (aumento de la secreción de insulina), así como la disminución del vaciado gástrico, que podría contribuir a su efecto saciante⁴⁵. La importancia en el control del apetito en humanos no está todavía clara, pero parece tener también efecto a través del SNC. La administración intravenosa, que produce concentraciones similares a las postprandiales, ocasiona una pequeña disminución del apetito y, por tanto, de la ingesta en humanos^{46,47}. Hasta el momento existe un solo estudio que ha evaluado los valores plasmáticos basales de GLP-1 en el SPW, y éstos han sido normales⁴⁸. No existen trabajos que hayan evaluado este mismo péptido en estado posprandial en el SPW.

Oxintomodulina

Este péptido también es un producto del proceso de traducción del preproglucagón en el intestino y en el SNC⁴⁴. En humanos, la infusión de este péptido produce una disminución significativa del hambre y de la ingesta calórica⁴⁹. Hasta el momento, no existen estudios que hayan evaluado los valores de oxintomodulina en el SPW.

Adiponectina

La adiponectina es una citocina secretada por el adipocito cuya función está en relación con la regulación de la sensibilidad a la insulina^{50,51} y la protección cardiovascular⁵²⁻⁵⁴. De esta manera, los valores de adiponectina están disminuidos en pacientes con obesidad y/o diabetes, y también en la enfermedad cardiovascular^{50,55-58}. Su papel en la regulación el apetito y del balance energético no está del todo confirmado. En ratas, la adiponectina parece que estimula la termogénesis y, por tanto, podría ser un protector de la obesidad⁵⁹. Se podría especular que los sujetos con SPW son obesos porque sus valores de adiponectina son bajos; sin embargo, sólo se han encontrado valores basales disminuidos de adiponectina en sujetos con SPW respecto a controles sanos en 2 estudios^{60,61}, mientras que en otro⁶² las concentraciones basales son normales. Además, nuestro grupo evaluó el efecto de la ingesta sobre los valores de adiponectina posprandial y observó una discreta disminución (13%) de este péptido a los 240 min postingesta en el SPW, sin una pro-

bable trascendencia clínica, mientras que en el grupo de obesos y controles sanos los valores de adiponectina no se modificaron⁶¹. Por tanto, parece que la adiponectina no desempeña un papel importante en la patogenia de la obesidad y la hiperfagia en el SPW.

En resumen, esta revisión pretende poner de manifiesto que los mecanismos del hambre y la saciedad en el ser humano y, por tanto, en el SPW son muy complejos. Es posible que cada una de las alteraciones de estos péptidos esté implicada y suponga un pequeño eslabón de la cadena fisiopatológica. Esperamos que en el transcurso de los años se lleven a cabo más estudios para poder poner de manifiesto alteraciones fundamentales y así poder desarrollar fármacos para combatir el hambre y la obesidad en este síndrome.

BIBLIOGRAFÍA

- Whittington JE, Holland AJ, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet.* 2001;38:792-8.
- Nicholls RD, Knepper JL. Genome organization function and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2002;2:153-75.
- Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993; 91:398-402.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000; 404:661-71.
- Druce MR, Small CJ, Bloon SR. Minireview: gut peptides regulating satiety. *Endocrinology.* 2004;145:2660-5.
- Zipf WB, Berntson GG. Characteristics of abnormal food-intake patterns in children with Prader-Willi syndrome and study of effects of naloxone. *Am J Clin Nutr.* 1987;46:277-81.
- Fieldstone A, Zipf WB, Sarter MF, Bertson GG. Food intake in Prader-Willi syndrome and controls with obesity after administration of benzodiazepine receptor agonist. *Obes Res.* 1998;6: 29-33.
- Holland AJ, Treasure J, Coskeran P, Dallow J, Milton N, Hillhouse E. Measurement of excessive appetite and metabolic changes in Prader-Willi syndrome. *Int J Obes.* 1993;17:527-32.
- Goldstone AP, Unmehopa UA, Bloom SR, Swaab DF. Hypothalamic NPY and agouti-related protein are increased in human illness but not in Prader-Willi syndrome and other obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:927-37.
- Swaab DF, Purba JS, Hofman MA. Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:573-9.
- Goldstone AP, Unmehopa UA, Thomas EL, Brynes AE, Bell JD, Frost G, et al. Hypothalamic neuropeptides and regulation of fat mass in Prader-Willi syndrome. En: Eiholzer U, L'Allemand D, Zipf WB, editors. *Prader-Willi syndrome as a model for obesity.* Zurich: Karger; 2002. p. 31-43.
- Ebert MH, Schmidt DE, Thompson T, Butler MG. Elevated plasma gamma-aminobutyric acid (GABA) levels in individuals with either Prader-Willi syndrome or Angelman syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997;9:75-80.
- Wagstaff J, Knoll JHM, Fleming J, Kirkness EF, Martin-Gallardo A, Greenberg F, et al. Localization of gene encoding the GABA-A receptor beta-3 unit to Angelman/Prader-Willi region of human chromosome 15. *Am J Hum Genet.* 1991;49: 330-7.

14. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395:763-70.
15. Goldstone AP, Brynes AE, Thomas EL, Bell JD, Frost G, Holland A, et al. Resting metabolic rate, plasma leptin concentrations, leptin receptor expression, and adipose tissue measured by whole-body magnetic resonance imaging in women with Prader-Willi syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:468-75.
16. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402:656-60.
17. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes*. 2001;50:2438-43.
18. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5992-5.
19. Cummings D, Purnell J, Frayo R, Schmidova K, Wisse B, Weigle D. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50:1714-9.
20. Caixàs A, Bashore C, Nash W, Pi-Sunyer FX, Lafarrère B. Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1902-6.
21. Giménez O, Caixàs A. Ghrelin: de la secreción de GH a la regulación del balance energético. *Endocrinol Nutr*. 2004;51:464-72.
22. Tschöp M, Weyer C, Tataranni A, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman M. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001;50:707-9.
23. Cummings D, Weigle D, Frayo S, Breen P, Ma M, Dellinger E, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;346:1623-32.
24. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. *Nat Med*. 2002;8:643-4.
25. Delparigi A, Tschöp M, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM, et al. High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5461-4.
26. Haqq AM, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, Weigle DS, Frayo RS, et al. Circulating ghrelin levels are suppressed by meals and octetrid therapy in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3573-6.
27. Höybye C, Barkeling B, Espelund U, Petersson M, Thorén M. Peptides associated with hyperphagia in adults with Prader-Willi syndrome before and during GH treatment. *Growth Horm IGF Res*. 2003;13:322-7.
28. Tan TM, Vanderpump M, Khoo B, Patterson M, Gbatei MA, Goldstone AP. Somatostatin infusion lowers plasma ghrelin without reducing appetite in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4162-5.
29. Bizarri C, Rigamonti AE, Giannone G, Berardinelli R, Cella SG, Cappa M, et al. Maintenance of a normal meal-induced decrease in plasma ghrelin levels in children with Prader-Willi syndrome. *Horm Metab Res*. 2004;36:164-9.
30. Goldstone AP, Patterson M, Kalingag N, Gbatei MA, Brynes AE, Bloom SR, et al. Fasting and post-prandial hyperghrelinemia in Prader-Willi syndrome is partially explained by hypoinulinemia, and is not due to peptide YY₃₋₃₆ deficiency or seen in hypothalamic obesity due to craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2681-90.
31. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, Bloom SR. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*. 1985;89:1070-7.
32. Tschöp M, Castañeda TR, Joost HG, Thöne-reineke C, Ortmann S, Klaus S, et al. Does gut hormone PYY₃₋₃₆ decrease food intake in rodents? *Nature*. 2004;430:1-3.
33. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY₃₋₃₆. *N Engl J Med*. 2003;349:941-8.
34. Butler MG, Bittel CD, Talebizadeh Z. Plasma peptide YY and ghrelin levels in infants and children with Prader-Willi syndrome. *J Ped Endocrinol Metab*. 2004;17:1177-84.
35. Tomita T, Greeley G Jr, Watt L, Doull V, Chance R. Protein meal-stimulated pancreatic polypeptide secretion in Prader-Willi syndrome of adults. *Pancreas*. 1989;4:395-400.
36. Zipf WB, O'Dorisio TM, Cataland S, Sotos J. Blunted pancreatic polypeptide responses in children with obesity of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;52:1264-6.
37. Zipf WB, O'Dorisio TM, Cataland S, Dixon K. Pancreatic polypeptide responses to protein meal challenges in obese but otherwise normal children and obese children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57:1074-80.
38. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Patterson M, et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3989-92.
39. Zipf WB, O'Dorisio TM, Berntson GG. Short-term infusion of pancreatic polypeptide: effect on children with Prader-Willi syndrome. *Am J Clin Nutr*. 1990;51:162-6.
40. Berntson GG, Zipf WB, O'Dorisio TM, Hoffman JA, Chance RE. Pancreatic polypeptide infusions reduce food intake in Prader-Willi syndrome. *Peptides*. 1993;14:497-503.
41. Smith GP, Gibbs J. Satiating effect of cholecystokinin. *Ann NY Acad Sci*. 1994;713:236-41.
42. Holland AJ, Treasure J, Coskeran P, Dallow J, Milton N, Hillhouse E. Measurement of excessive appetite and metabolic changes in Prader-Willi syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17:527-32.
43. Butler MG, Carlson MG, Schmidt DE, Feurer ID, Thompson T. Plasma cholecystokinin levels in Prader-Willi syndrome and obese subjects. *Am J Med Genet*. 2000;95:67-70.
44. Holst JJ. Enteroglucagon. *Annu Rev Physiol*. 1997;59:257-71.
45. Naslund E, Gutniak M, Skogar S, Rossner S, Hellstrom PM. Glucagon-like peptide 1 increases the period of postprandial satiety and slows gastric emptying in obese men. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:525-30.
46. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Holst JJ, Bulow J, Simonson L, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4382-9.
47. Flint A, Raben A, Ersboll AK, Holst JJ, Astrup A. The effect of the physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:781-92.
48. Goldstone AP, Thomas EL, Brynes AE, Castroman G, Edwards R, Gbatei MA, et al. Elevated fasting plasma ghrelin in Prader-Willi syndrome adults is not solely explained by their reduced visceral adiposity and insulin resistance. *Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1718-26.
49. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M, et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4696-701.
50. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1930-5.
51. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp-30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001;7:947-53.
52. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100:2473-6.

53. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000;102:1296-301.
54. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000;96:1723-32.
55. English PJ, Coughlin SR, Hayden K, Malik IA, Wilding JPH. Plasma adiponectin increases postprandially in obese, but not in lean, subjects. *Obes Res*. 2003;11:839-44.
56. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1595-9.
57. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:79-83.
58. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol*. 2002;147:173-80.
59. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med*. 2004;10:524-9.
60. Höybe C, Bruun JM, Richelsen B, Flyvbjerg A, Frystyk J. Serum adiponectin levels in adults with Prader-Willi syndrome are independent of anthropometrical parameters and do not change with GH treatment. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:457-61.
61. Caixàs A, Giménez-Palop O, Giménez-Pérez G, Potau N, Berlanga E, González-Clemente JM, et al. Postprandial adiponectin levels are unlikely to contribute to the pathogenesis of obesity in Prader-Willi syndrome. *Horm Res*. 2006;65:39-45.
62. Pagano C, Marin O, Calcagno A, Schiappelli P, Pilon C, Milan G, et al. Increased serum resistin in adults with Prader-Willi syndrome is related to obesity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4335-40.