

Гипергрелинемия при синдроме Прадера—Вилли

Е.А. БОГОВА*, д.м.н. Н.Н. ВОЛЕВОДЗ, А.В. ИЛЬИН, член-корр. РАН В.А. ПЕТЕРКОВА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Изучена пре- и постпрандиальная секреция грелина у детей с синдромом Прадера—Вилли (СПВ). В статье представлены результаты клинического и гормонально-метаболического исследования 17 препубертатных детей с генетически подтвержденным диагнозом СПВ, 15 больных с экзогенно-конституциональным ожирением и 10 здоровых детей. У пациентов с СПВ выявлена пре- и постпрандиальная гипергрелинемия.

Ключевые слова: синдром Прадера—Вилли, грелин, гиперфагия, ожирение.

Hyperghrelinemia in the patients presenting with Prader—Willi syndrome

Е.А. BOGOVA*, N.N. VOLEVODZ, A.V. ILYIN, V.A. PETERKOVA

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

The present study was designed to measure pre- and postprandial ghrelin secretion in the children presenting with Prader—Willi syndrome (PWS). The clinical, hormonal, and metabolic characteristics of 17 prepubertal children with the genetically verified diagnosis of PWS, 15 patients with exogenous-constitutional obesity, and 10 healthy children are presented. The children suffering PWS were found to exhibit pre- and postprandial hyperghrelinemia.

Key words: Prader—Willi syndrome, ghrelin, hyperphagia, obesity.

Синдром Прадера—Вилли (СПВ) — самая частая причина генетического ожирения [1, 2]. Заболевание обусловлено недостаточной экспрессией наследуемых отцовских генов длинного плеча 15 хромосомы (локусы 11—13) [3, 4]. Встречается синдром независимо от расовой или гендерной принадлежности, в среднем у 1 из 15—25 000 живых новорожденных [1, 2, 4].

Заболевание характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом и помимо ожирения включает фенотипические особенности (акромирия, узкое височное расстояние лицевого черепа, миндалевидная форма глаз), задержку роста, психомоторного и умственного развития, гипогонадизм [3, 5].

Дети с СПВ в период новорожденности страдают выраженной мышечной гипотонией, снижением сосательного и глотательного рефлексов, плохо растут и развиваются, на втором году жизни они начинают прибавлять в массе тела с развитием ожирения и гиперфагии [5, 6]. Гиперфагия прогрессирует с возрастом, и к 5 годам приобретает тяжелый характер с развитием постоянного чувства голода [7—9]. Без строгого ограничения пищи ожирение становится морбидным с последующим развитием тяжелых осложнений. К настоящему времени причины такой гиперфагии неизвестны и изучаются различные патогенетические механизмы ее возникновения.

Грелин является единственным известным периферическим орексигенным пептидом, который стимулирует повышенное потребление пищи и снижает утилизацию жира как у животных, так и у людей [10—12]; секретируется в основном эндокринными клетками фундальных желез желудка [13, 14]. Уровни циркулирующего грелина повышаются незадолго до каждого приема пищи и снижаются после еды или введения глюкозы [15, 16].

Содержание грелина у взрослых пациентов с СПВ в 3—4 раза выше, чем у пациентов с ожирением [17, 18]. У детей с СПВ исследования малочисленны [19].

Цель — сравнительное исследование пре- и постпрандиальной секреции грелина у детей с СПВ, экзогенно-конституциональным ожирением и здоровых детей.

Материал и методы

Обследованы 42 пациента (14 мальчиков, 28 девочек) в возрасте от 1,5 до 15 лет, медиана 9,8 (6,5—11,8) года.

В 1-ю группу включены 17 детей (6 мальчиков, 11 девочек) с СПВ ($SDS_{имт}=3,6$ (2,99—4,57) в возрасте 9,9 (6,5—13,9) года, во 2-ю группу — 15 пациентов (4 мальчика, 11 девочек) с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО) в возрасте 9,8 (6,5—12,0) года ($SDS_{имт}=3,3$ (2,76—3,62) и в 3-ю

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с СПВ, КЭО и здоровых детей

Параметры	СПВ (n=17)	КЭО (n=15)	Здоровые (n=10)	p
Возраст, годы	9,9 (6,5—13,9)	9,8 (6,5—12,0)	9,7 (7,05—10,7)	>0,05
Мальчики/девочки	6/11	4/11	4/6	>0,05
Половое развитие (по Таннеру)	1	1	1	>0,05
SDSимт	3,6 (2,99—4,57)	3,3 (2,76—3,62)	0,75 (–0,69—1,27)	$p_{1-3}<0,01, p_{2-3}<0,01$
Рост (SDS)	–0,02 (–1,29—0,49)	1,74 (1,06—2,65)	0,9 (–1,5—1,2)	$p_{1-2}<0,01, p_{2-3}<0,01$
Грелин, нг/мл	1,0 (0,5—1,0)	0,23 (0,13—0,30)	0,23 (0,11—0,45)	$p_{1-2}<0,01, p_{1-3}<0,01$
ИФР-1, нг/мл	84,5 (52,7—173,3)	238,2 (221,9—323,8)	165,9 (142,2—232,15)	$p_{1-2}<0,01, p_{1-3}<0,05$
Глюкоза, ммоль/л	4,2 (3,9—4,5)	4,9 (4,1—5,2)	4,0 (3,73—5,2)	$p_{1-2}<0,01$
ИРИ, мкЕд/мл	7,8 (4,2—14,1)	15,0 (10,0—24,7)	5,4 (2,7—9,59)	$p_{1-2}<0,05, p_{1-3}<0,01$
НОМА-IR	1,5 (1,04—2,64)	2,85 (2,47—4,15)	1,1 (0,43—2,3)	$p_{1-2}<0,05$

группу — 10 практически здоровых детей (4 мальчика, 6 девочек) с нормальной массой тела (SDSимт 0,75 (–0,69—1,27), в возрасте 9,7 (7,05—10,7) года (см. таблицу).

У всех пациентов с СПВ диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим методом. При исследовании аллельспецифического метилирования промоторной области SNRPN методом метилспецифической ПЦР выявлено отсутствие неметилированного (отцовского) аллеля (рук. лаб. эпигенетики — д.б.н., проф. Д.В. Залетаев).

Обследование всех пациентов проводилось в Институте детской эндокринологии (рук. — член-корр. РАМН, проф. В.А. Петеркова) ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (рук. — акад. РАН И.И. Дедов) и включало анализ жалоб и анамнестических данных, объективное обследование, антропометрию, лабораторные методы исследования.

Оценка физического развития

Рост пациентов измерялся с использованием механического ростомера Харпендена (Harpender stadiometer, Holtain Ltd, Crymch, Dyfed, UK) с точностью до 0,1 см. Масса тела измерялась с помощью напольных электронных весов. Показатели роста оценивались в коэффициентах стандартного отклонения (SDS), согласно перцентильным таблицам стандартов роста, разработанным J. Tanner и R. Whitehouse (1976). Масса тела пациентов оценивалась в кг. Индекс массы тела (ИМТ), рассчитывался по формуле: $ИМТ = \text{Масса (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

SDSимт оценивался согласно J. Cole (2000). Диагностическим критерием ожирения считалось значение $SDSимт \geq 2$ [20, 21]. Оценка стадии полового развития производилось согласно классификации J. Tanner (1962). Объем тестикул (мл) измерялся с помощью орхидометра Prader.

Гормональные и биохимические исследования проводились в лаборатории клинической биохимии (рук. — А.В. Ильин) и в лаборатории гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ (рук. — проф. Н.П. Гончаров).

Взятие венозной крови производилось не менее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Иммунореактивный инсулин (ИРИ) и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) определялись иммунохемилюминисцентным методом на анализаторах Cobas 6000 («Roche») и Liaison («Dia Sorin») соответственно. Содержание грелина определяли при помощи иммуноферментного анализа с помощью стандартного набора для определения грелина («Phoenix Pharmaceuticals», США) в соответствии с прилагаемыми инструкциями. Взятие крови для определения грелина производилось в специально охлажденные пробирки, содержащие ингибитор протеаз — аprotинин, плазма хранилась при температуре –70 °С не более 1 мес.

Уровень грелина в плазме крови оценивали натощак, через 60 и 120 мин после приема пищи (завтрака) и глюкозы во время орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). Пищевая ценность завтрака была одинаковой для каждого пациента (всего 370 ккал, из них 50% — углеводы, 30% — жиры, 20% — белки). ОГТТ проводился стандартно из расчета 1,75 мг/кг глюкозы (максимум 75 г сухого вещества), растворенной в 250 мл воды.

Для оценки инсулинорезистентности использовался индекс НОМА-IR (homeostasis model assessment), который определялся как $Гл_0 \times ИРИ_0 / 22,5$, где $ИРИ_0$, $Гл_0$ — инсулин и глюкоза в плазме натощак [22].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью непараметрических критериев статистического анализа. Критический уровень значимости различий принимался равным 0,05. Результаты представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов (25—75%). Для обработки данных использована прикладная программа Statistica («StatSoft Inc», США, version 8.0).

Результаты и обсуждение

Пациенты всех трех групп были сопоставимы по возрасту и полу. Половое развитие всех детей соот-

ветствовало допубертатным значениям (Таннер 1). Клинико-лабораторная характеристика пациентов отражена в **таблице**.

Анализ параметров физического развития детей показал, что пациенты с СПВ ($SDS_{\text{роста}} = -0,02$ ($-1,29$ — $-0,49$)) были значимо ниже пациентов с КЭО ($SDS_{\text{роста}} = +1,74$ ($1,06$ — $2,65$; $p < 0,01$)) и не отличались от здоровых детей ($SDS_{\text{роста}} = 0,9$ ($-1,5$ — $1,2$; $p > 0,05$)).

Значения $SDS_{\text{симт}}$ у пациентов с СПВ — $3,6$ ($2,99$ — $4,57$) были значимо выше по сравнению со здоровыми детьми ($SDS_{\text{симт}} = 0,75$ ($-0,69$ — $1,27$; $p < 0,01$)) и не отличались от показателей детей с КЭО — $3,3$ ($2,76$ — $3,62$; $p > 0,05$).

Препрандиальное исследование

Базальная концентрация грелина была статистически значимо выше у детей с СПВ $1,0$ ($0,5$ — $1,0$) нг/мл по сравнению с КЭО — $0,23$ ($0,13$ — $0,30$) нг/мл ($p < 0,01$) и здоровыми детьми — $0,23$ ($0,11$ — $0,45$) нг/мл ($p < 0,01$) (**см. таблицу**).

Уровни ИФР-1 были значимо ниже у больных с СПВ — $84,5$ ($52,7$ — $173,3$) нг/мл по сравнению с пациентами с КЭО — $238,2$ ($221,9$ — $323,8$) нг/мл; $p < 0,01$) и здоровыми детьми — $165,9$ ($142,2$ — $232,15$) нг/мл ($p < 0,05$).

У пациентов с СПВ концентрация глюкозы крови натощак была ниже — $4,2$ ($3,9$ — $4,5$) ммоль/л, чем у больных с КЭО — $4,9$ ($4,1$ — $5,2$) ммоль/л ($p < 0,01$) и не отличалась от здоровых детей — $4,0$ ($3,73$ — $5,2$) ммоль/л ($p > 0,05$). Базальные значения ИРИ у пациентов с СПВ — $7,8$ ($4,2$ — $14,1$) мкЕд/мл также были значимо ниже, чем у больных с КЭО — $15,0$ ($10,0$ — $24,7$) мкЕд/мл ($p < 0,01$) и не отличались от показателей здоровых детей — $5,4$ ($2,7$ — $9,59$) мкЕд/мл ($p > 0,05$). У детей с СПВ отмечались более низкие значения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR по сравнению с детьми с КЭО — $1,5$ ($1,04$ — $2,64$); $2,85$ ($2,47$ — $4,15$) мкЕд/мл соответственно ($p < 0,05$). Индекс НОМА-IR у пациентов с СПВ и здоровых детей был аналогичен — $1,5$ ($1,04$ — $2,64$); $1,1$ ($0,43$ — $2,3$) мкЕд/мл соответственно ($p > 0,05$).

При анализе результатов препрандиального исследования грелина у детей младшей возрастной группы (≤ 5 лет жизни), состоящей из 5 пациентов с СПВ (2 мальчика, 3 девочки) и 5 с КЭО (3 мальчика, 2 девочки) в возрасте $4,0$ ($2,85$ — $4,9$) года и $4,39$ ($4,39$ — $4,4$) года ($SDS_{\text{симт}} = 4,9$ ($3,75$ — $5,99$)) и $4,5$ ($4,0$ — $5,0$) статистически значимых различий в содержании грелина выявлено не было — $0,26$ ($0,02$ — $0,75$); $0,24$ ($0,21$ — $0,27$) нг/мл ($p > 0,05$) (**рис. 1**). Однако у 2 из 5 детей с СПВ младшего возраста значения грелина в крови превышали максимальные показатели уровней грелина у детей с КЭО $> 0,5$ нг/мл. Интересно отметить, что самые высокие показатели грелина (1 нг/мл) среди детей раннего возраста были отмечены у ребенка с СПВ в возрасте 5 лет с выра-

женной гиперфагией и морбидным ожирением ($SDS_{\text{симт}} = 6$).

Уровни ИФР-1 были значимо ниже у пациентов младшего возраста с СПВ — $54,65$ ($49,7$ — $102,8$) нг/мл, чем у детей с КЭО — $317,05$ ($272,3$ — $361,8$) нг/мл ($p < 0,05$). Значения ИРИ не отличались между группами СПВ — $7,15$ ($3,4$ — $8,4$) мкЕд/мл и КЭО — $10,0$ ($5,5$ — $14,5$) мкЕд/мл ($p > 0,05$), тогда как содержание глюкозы было значимо ниже при СПВ по сравнению с детьми с КЭО — $3,41$ ($3,31$ — $3,55$); $4,1$ ($4,1$ — $4,1$) мкЕд/мл соответственно ($p < 0,01$).

Постпрандиальное исследование

Исследование на фоне приема пищи показало, что значения грелина на 60 и 120 мин у пациентов с СПВ были статистически значимо выше по сравнению с КЭО — $0,75$ ($0,4$ — $1,0$); $0,18$ ($0,11$ — $0,31$) ($p < 0,01$) и $0,5$ ($0,4$ — $1,0$); $0,14$ ($0,11$ — $0,28$) нг/мл соответственно ($p < 0,01$) и здоровыми детьми — $0,75$ ($0,4$ — $1,0$); $0,17$ ($0,13$ — $0,35$) ($p < 0,01$) и $0,5$ ($0,4$ — $1,0$); $0,16$ ($0,13$ — $0,28$) нг/мл соответственно ($p < 0,01$) (**рис. 2**).

При проведении ОГТТ содержание грелина было также выше у детей с СПВ по сравнению с КЭО как натощак — $1,0$ ($0,8$ — $1,0$); $0,35$ ($0,15$ — $0,40$) нг/мл ($p < 0,01$), так и на 60 и 120 мин — $0,80$ ($0,60$ — $1,0$); $0,17$ ($0,12$ — $0,33$) ($p < 0,05$) и $0,75$ ($0,59$ — $0,90$); $0,19$ ($0,11$ — $0,27$) нг/мл ($p < 0,05$) (**рис. 3**). Здоровым детям ОГТТ не проводился по этическим соображениям.

Не было выявлено статистически достоверных различий между содержанием грелина на 0, 60 и 120 мин на фоне стимуляции пищевой нагрузкой и ОГТТ у пациентов с СПВ — $1,0$ ($0,5$ — $1,0$); $0,75$ ($0,4$ — $1,0$); $0,5$ ($0,4$ — $1,0$) и $1,0$ ($0,8$ — $1,0$); $0,85$ ($0,6$ — $1,0$); $0,8$ ($0,62$ — $0,9$) нг/мл ($p > 0,05$) и детей с КЭО — $0,23$ ($0,13$ — $0,39$); $0,23$ ($0,09$ — $0,33$); $0,26$ ($0,1$ — $0,3$) и $0,22$ ($0,13$ — $0,4$); $0,17$ ($0,12$ — $0,33$); $0,19$ ($0,1$ — $0,27$) нг/мл соответственно ($p > 0,05$).

Грелин был впервые обнаружен как эндогенный лиганд рецептора GHS-R-1, стимулирующего секрецию гормона роста (ГР) [23]. Благодаря рецептор-опосредованному действию, грелин в ацилированном состоянии оказывает сильное ГР-рилизинговое действие [24]. Впоследствии было обнаружено, что ключевой ролью грелина является усиление пищевого поведения и поддержание положительного энергетического баланса [25]. Секретируется он в основном в желудочно-кишечном тракте, в меньшей степени — в поджелудочной железе, гипофизе, гонадах и гипоталамусе [26]. Проникая в аркуатные ядра гипоталамуса, он оказывает сильное орексигенное действие через стимуляцию экспрессии нейропептида Y и агути-связывающего белка [12, 27], и подавление проопиомеланокортиновой нейрональной активности [28]. На секрецию грелина также оказывает влияние вегетативная нервная система особенно парасимпатическая [29].

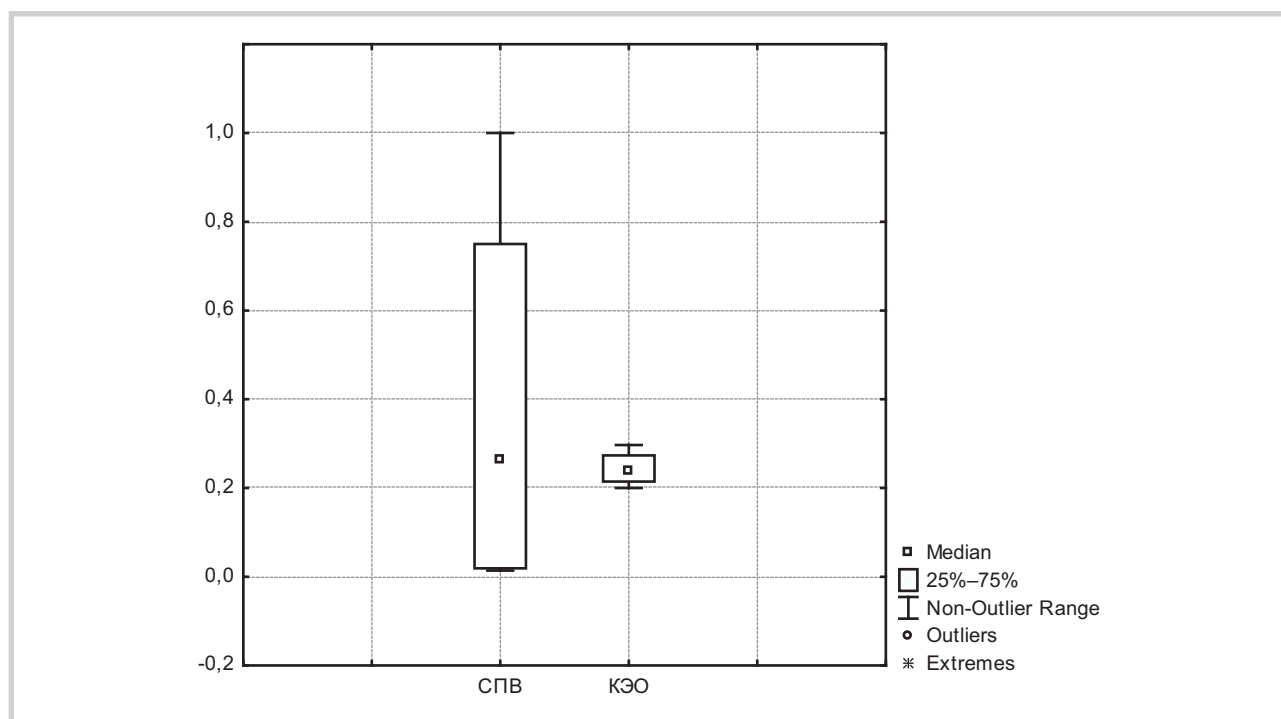


Рис. 1. Базальное содержание грелина (нг/мл) у пациентов с СПВ и КЗО младшего возраста.

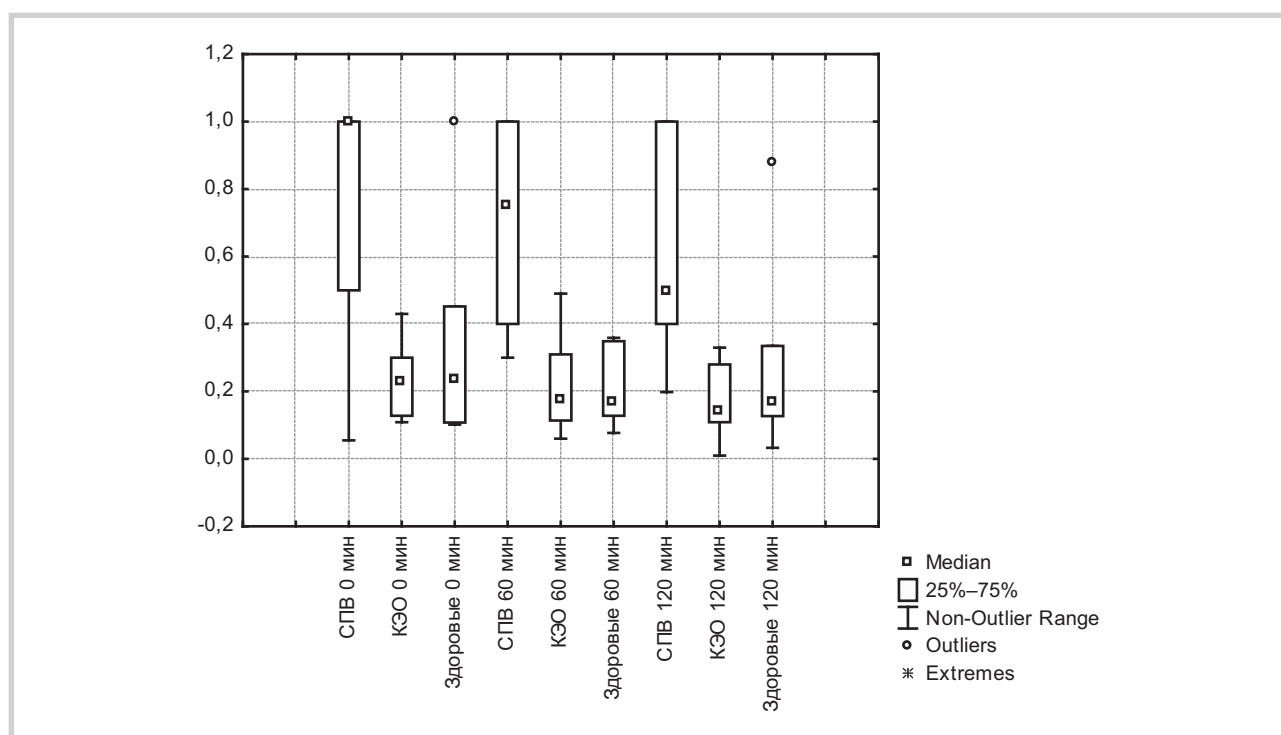


Рис. 2. Пре- и постпрандиальная концентрация грелина (нг/мл) у больных с СПВ, КЗО и здоровых детей после приема завтрака.

Грелин влияет на функцию гонад, вовлечен в регуляцию углеводного и жирового обмена [30]. В адипоцитах оказывает антилиполитическое действие, стимулируя захват глюкозы и отложение жира [31].

Высокое содержание грелина отмечается при голодании, нервной анорексии, булимии, кахексии — состояниях, характеризующихся нарушением пищевого поведения и низким энергетическим стату-

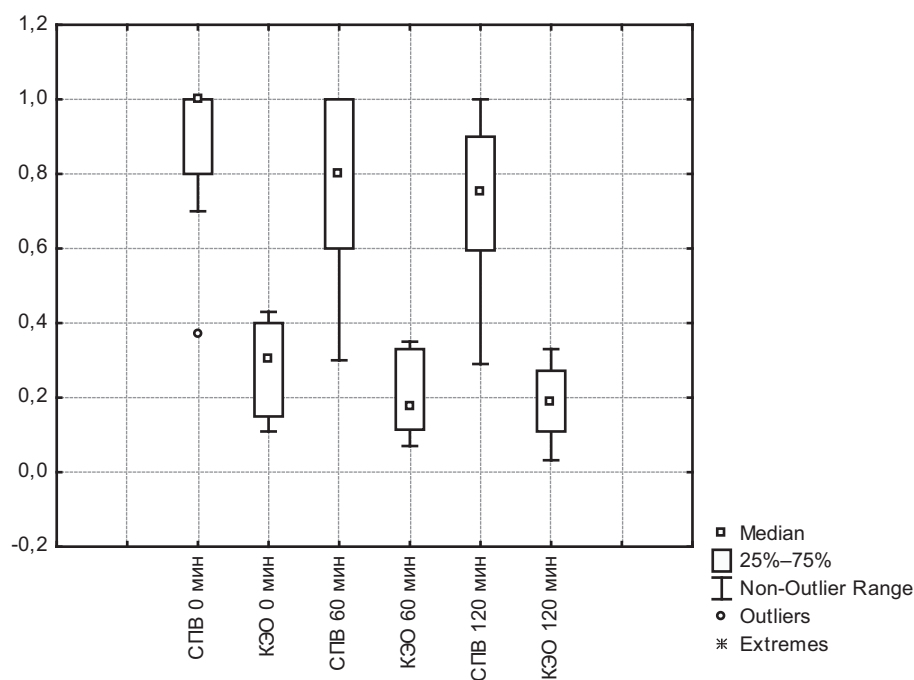


Рис. 3. Пре- и постпрандиальная концентрация грелина (нг/мл) у больных с СПВ и КЭО на фоне проведения ОГТТ.

сом [32]. В то же время при повышении энергетического гомеостаза (развитии ожирения, гипергликемии, инсулинорезистентности) определяются низкие значения грелина [32].

Изучение этого оксигенного гормона при СПВ представляет большой интерес, так как причина патологического аппетита, а соответственно и этиопатогенетическая терапия синдрома до настоящего времени не известны. Для оценки секреции грелина и его влияния на аппетит, изучалось его пре- и постпрандиальное содержание как в ходе проведения ОГТТ, так и на пробе с пищевой нагрузкой. Интересным является исследование уровней грелина в различных возрастных группах пациентов с СПВ, так как развитию булимии и морбидного ожирения у них предшествует период задержки физического развития в раннем возрасте, а гиперфагия прогрессирует с возрастом. В нашей работе у детей с СПВ старше 5 лет была выявлена пре- и постпрандиальная гипергрелинемия, что соответствует возрасту развития выраженной гиперфагии и ожирения при этом синдроме [7, 11, 33]. Медиана значений грелина у детей младшего возраста с СПВ и с КЭО была аналогичной. Отсутствие различий в содержании грелина у детей младшего возраста с СПВ и КЭО описываются и другими исследователями [7, 9, 11, 34].

Базальные уровни грелина были значимо выше у детей старшего возраста с СПВ по сравнению с

КЭО и здоровыми детьми. Аналогичные результаты получены многими исследователями [33, 35–37]. По мнению Y. Choe и соавт. [10], одной из причин препрандиальной гипергрелинемии при СПВ может являться гиперплазия клеток, секретирующих грелин, так как в теле и дне желудка у пациентов с СПВ содержание этих клеток в 2–3 выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,018$) [37].

Постпрандиальные значения грелина как после приема смешанной пищи, так и глюкозы, несмотря на снижение на 60 и 120 мин, также оставались высокими по сравнению с контрольными группами (КЭО, здоровые дети). Возможно, в этом заключается причина того, что у этих больных не возникает чувства сытости после приема пищи [38].

Гипергрелинемия может быть частично объяснена менее выраженной инсулинорезистентностью и более низкой секрецией инсулина при СПВ [12, 39, 40], так как известно, что внутривенное введение инсулина приводит к снижению уровня грелина [41], а при низком содержании глюкозы и инсулина секреция грелина повышается [42].

В нашей работе было выявлено, что у пациентов с СПВ старше 5 лет отмечается тенденция к более низкой секреции инсулина и менее выраженной инсулинорезистентности, чем при КЭО. Состояние более сохранной чувствительности клеток к инсулину при СПВ может быть объяснено особенностями композиционного состава тела этих пациентов

(преимущественно подкожное, нежели висцеральное отложение жира) [43, 44]. Считается, что степень чувствительность к инсулину, а не сам инсулин, оказывают более важное влияние на регуляцию содержания грелина [45]. Выявлено, что тощаковый уровень грелина отрицательно коррелируется с НОМА-IR [46], а GLP-1 — стимулятор инсулиновой секреции, приводит к снижению секреции грелина у людей [47].

Не исключено, что гипергрелинемия, в свою очередь, может определять некоторые особенности регуляции углеводного обмена у этих пациентов [48]. А. Salehi [49] и Неррнег и соавт. [50] показали, что грелин оказывает ингибирующее действие на секрецию инсулина. Было выявлено, что грелин снижает глюкозо-индуцированное высвобождение инсулина из островковых клеток поджелудочной железы, а в жировой и мышечной ткани потенцирует инсулин-стимулированный захват глюкозы, улучшая чувствительность клеток к инсулину.

Дефицит ГР и низкие уровни ИФР-1 у пациентов с СПВ по принципу обратной связи также могут способствовать стимуляции секреции грелина [51]. Наличие гипергрелинемии, низкого уровня гормона роста и ИФР-1 может быть следствием рецепторной (GHS-R1) резистентности к действию грелина, так как известно, что ГР-рилизинговое действие опосредовано GHS-R1. Гипергрелинемия была зафиксирована и при изолированном СТГ-дефиците, однако только при СПВ выявлено увеличение числа грелинсекретирующих клеток [10].

Вопрос о снижении уровня грелина с целью редукции гиперфагии и ожирения в настоящее время до сих пор остается открытым, к сожалению, фарма-

кологическое снижение содержания грелина при помощи соматостатина у взрослых пациентов и подростков с СПВ не оказало влияния на аппетит и весовые параметры пациентов [52, 53]. Однако недавно было выявлено положительное влияние терапии аналогом GLP-1 на снижение массы тела и аппетита на фоне подавления секреции грелина при этом синдроме [54].

Выводы

При СПВ имеет место значимая гипергрелинемия, которая прогрессирует с возрастом, и, возможно, является одним из механизмов развития гиперфагии и ожирения. Уровень ИФР-1 у детей с СПВ значительно снижен по сравнению со здоровыми детьми и детьми с КЭО, что согласно принципу обратной связи также может стимулировать секрецию грелина. Уровень инсулина и индекс НОМА-IR при СПВ также ниже по сравнению с детьми с КЭО.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Н.Н. Волеводз, Е.А. Богова

Сбор и обработка материала — Е.А. Богова, Н.Н. Волеводз, А.В. Ильин

Статистическая обработка данных — Е.А. Богова

Написание текста — Е.А. Богова, Н.Н. Волеводз, В.А. Петеркова

Редактирование — В.А. Петеркова, Н.Н. Волеводз

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wattendorf DJ, Muenke M. Prader-Willi syndrome. American Family Physician Journal 2005;72(5):827-830.
2. Yearwood EL, Mc Culloch MR, Tucker ML, Riley JB. Care of the patient with Prader-Willi syndrome. Medsurg Nursing: The Journal of Adult Health 2011;20(3):113-122.
3. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader-Willi Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(11):4183-4197. doi: 10.1210/jc.2008-0649
4. Ho AY, Dimitropoulos A. Clinical management of behavioral characteristics of Prader-Willi syndrome. Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment 2010;6:107-18. doi: 10.2147/NDT.S5560
5. Chen C, Visootsak J, Dills S, Graham JM. Prader-Willi Syndrome: An Update and Review for the Primary Pediatrician. Clinical Pediatrics. 2007;46(7):580-591. doi: 10.1177/0009922807299314
6. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The Changing Purpose of Prader-Willi Syndrome Clinical Diagnostic Criteria and Proposed Revised Criteria. Pediatrics. 2001;108(5):e92-e92. doi: 10.1542/peds.108.5.e92
7. Erdie-Lalena CR, Holm VA, Kelly PC, Frayo RS, Cummings DE. Ghrelin levels in young children with Prader-Willi syndrome. The Journal of Pediatrics. 2006;149(2):199-204. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.04.011
8. Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold J-A, Kimonis V, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. American Journal of Medical Genetics Part A. 2011;155(5):1040-1049. doi: 10.1002/ajmg.a.33951
9. Goldstone AP, Holland AJ, Butler JV, Whittington JE. Appetite hormones and the transition to hyperphagia in children with Prader-Willi syndrome. International Journal of Obesity. 2012;36(12):1564-1570. doi: 10.1038/ijo.2011.274
10. Choe YH, Song SY, Paik K-H, Oh YJ, Chu S-H, Yeo SH, et al. Increased Density of Ghrelin-Expressing Cells in the Gastric Fundus and Body in Prader-Willi Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90(9):5441-5445. doi: 10.1210/jc.2004-1935
11. Haqq AM, Grambow SC, Muehlbauer M, Newgard CB, Svetkey LP, Carrel AL, et al. Ghrelin concentrations in Prader-Willi syndrome (PWS) infants and children: changes during development. Clinical Endocrinology. 2008;69(6):911-920. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03385.x

12. Paik K-H, Lee M-K, Jin D-K, Kang HW, Lee KH, Kim AH, et al. Marked Suppression of Ghrelin Concentration by Insulin in Prader-Willi Syndrome. *Journal of Korean Medical Science*. 2007;22(2):177. doi: 10.3346/jkms.2007.22.2.177
13. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. *Nature*. 1999;402(6762):656-660. doi: 10.1038/45230
14. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a Novel Growth Hormone-Releasing Acylated Peptide, Is Synthesized in a Distinct Endocrine Cell Type in the Gastrointestinal Tracts of Rats and Humans. *Endocrinology*. 2000;141(11):4255-4261. doi: 10.1210/endo.141.11.7757
15. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A Preprandial Rise in Plasma Ghrelin Levels Suggests a Role in Meal Initiation in Humans. *Diabetes*. 2001;50(8):1714-1719. doi: 10.2337/diabetes.50.8.1714
16. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach Is a Major Source of Circulating Ghrelin, and Feeding State Determines Plasma Ghrelin-Like Immunoreactivity Levels in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(10):4753-4758. doi: 10.1210/jcem.86.10.7885
17. Giménez-Palop O, Giménez-Pérez G, Mauricio D, González-Clemente J-M, Potau N, Berlanga E, et al. A lesser postprandial suppression of plasma ghrelin in Prader-Willi syndrome is associated with low fasting and a blunted postprandial PYY response. *Clinical Endocrinology*. 2007;66(2):198-204. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02707.x
18. Goldstone AP, Patterson M, Kalingag N, Gbatei MA, Brynes AE, Bloom SR, et al. Fasting and Postprandial Hyperghrelinemia in Prader-Willi Syndrome Is Partially Explained by Hypoinsulinemia, and Is Not Due to Peptide YY3-36 Deficiency or Seen in Hypothalamic Obesity Due to Craniopharyngioma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(5):2681-2690. doi: 10.1210/jc.2003-032209
19. Maintenance of a Normal Meal-induced Decrease in Plasma Ghrelin Levels in Children with Prader-Willi Syndrome. *Hormone and Metabolic Research*. 2004;36(3):164-169. doi: 10.1055/s-2004-814340
20. Cole TJ. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240-1240. doi: 10.1136/bmj.320.7244.1240
21. Speiser PW, Rudolf MCJ, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Childhood Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(3):1871-1887. doi: 10.1210/jc.2004-1389
22. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(4):e500-e503. doi: 10.1542/peds.2004-1921
23. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. *Nature*. 1999;402(6762):656-660. doi: 10.1038/45230
24. Kojima M. Ghrelin: Structure and Function. *Physiological Reviews*. 2005;85(2):495-522. doi: 10.1152/physrev.00012.2004
25. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A Preprandial Rise in Plasma Ghrelin Levels Suggests a Role in Meal Initiation in Humans. *Diabetes*. 2001;50(8):1714-1719. doi: 10.2337/diabetes.50.8.1714
26. van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin. *Endocrine Reviews*. 2004;25(3):426-457. doi: 10.1210/er.2002-0029
27. Guan HZ, Li QC, Jiang ZY. Ghrelin acts on rat dorsal vagal complex to stimulate feeding via arcuate neuro peptide Y/agouti-related peptide neurons activation. *Sheng Li Xue Bao* 2010;62(4):357-364.
28. Egecioglu E, Stenström B, Pinnock SB, Tung LYC, Dornonville de la Cour C, Lindqvist A, et al. Hypothalamic gene expression following ghrelin therapy to gastrectomized rodents. *Regulatory Peptides*. 2008;146(1-3):176-182. doi: 10.1016/j.regpep.2007.09.006
29. Holst B, Schwartz TW. Constitutive ghrelin receptor activity as a signaling set-point in appetite regulation. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2004;25(3):113-117. doi: 10.1016/j.tips.2004.01.010
30. Wiedmer P, Nogueiras R, Broglio F, D'Alessio D, Tschöp MH. Ghrelin, obesity and diabetes. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2007;3(10):705-712. doi: 10.1038/ncpendmet0625
31. Patel AD, Stanley SA, Murphy KG, Frost GS, Gardiner JV, Kent AS, et al. Ghrelin stimulates insulin-induced glucose uptake in adipocytes. *Regulatory Peptides*. 2006;134(1):17-22. doi: 10.1016/j.regpep.2005.11.001
32. Atalayer D, Gibson C, Konopacka A, Geliebter A. Ghrelin and eating disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013;40:70-82. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.08.011
33. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. *Nature Medicine*. 2002;8(7):643-644. doi: 10.1038/nm0702-643
34. Butler MG, Bittel DC, Talebizadeh Z. Plasma Peptide YY and Ghrelin Levels in Infants and Children with Prader-Willi Syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2004;17(9). doi: 10.1515/jpem.2004.17.9.1177
35. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(12):5461-5464. doi: 10.1210/jc.2002-020871
36. Tauber M, eacute, Conte Auriol F, ccedil, oise, Moulin P, et al. Hyperghrelinemia Is a Common Feature of Prader-Willi Syndrome and Pituitary Stalk Interruption: A Pathophysiological Hypothesis. *Hormone Research*. 2004;62(1):49-54. doi: 10.1159/000078862
37. Paik KH, Jin DK, Song SY, Lee JE, Ko SH, Song SM, et al. Correlation between Fasting Plasma Ghrelin Levels and Age, Body Mass Index (BMI), BMI Percentiles, and 24-Hour Plasma Ghrelin Profiles in Prader-Willi Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(8):3885-3889. doi: 10.1210/jc.2003-032137
38. Purcell L, Sze L, Loughnan G, Smith E, Herzog H, Sainsbury A, et al. In adults with Prader-Willi syndrome, elevated ghrelin levels are more consistent with hyperphagia than high PYY and GLP-1 levels. *Neuropeptides*. 2011;45(4):301-307. doi: 10.1016/j.npep.2011.06.001
39. Goldstone AP, Patterson M, Kalingag N, Gbatei MA, Brynes AE, Bloom SR, et al. Fasting and Postprandial Hyperghrelinemia in Prader-Willi Syndrome Is Partially Explained by Hypoinsulinemia, and Is Not Due to Peptide YY3-36 Deficiency or Seen in Hypothalamic Obesity Due to Craniopharyngioma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(5):2681-2690. doi: 10.1210/jc.2003-032209
40. Haqq AM, Muehlbauer MJ, Newgard CB, Grambow S, Freemark M. The Metabolic Phenotype of Prader-Willi Syndrome (PWS) in Childhood: Heightened Insulin Sensitivity Relative to Body Mass Index. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(1):E225-E232. doi: 10.1210/jc.2010-1733
41. Zou C-C. Factors associated with fasting plasma ghrelin levels in children and adolescents. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(5):790. doi: 10.3748/wjg.14.790

42. Litwack, G, Begley T, Means A, O'Malley B, Riddiford L, Tashjian JA. Vitamins and Hormones: Ghrelin. Vitamins and Hormones. Oxford, UK: Elsevier Press; 2008.
43. Goldstone AP, Thomas EL, Brynes AE, Bell JD, Frost G, Saeed N, et al. Visceral Adipose Tissue and Metabolic Complications of Obesity Are Reduced in Prader-Willi Syndrome Female Adults: Evidence for Novel Influences on Body Fat Distribution. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001;86(9):4330-4338. doi: 10.1210/jcem.86.9.7814
44. Kennedy L, Bittel DC, Kibiryeva N, Kalra SP, Torto R, Butler MG. Circulating adiponectin levels, body composition and obesity-related variables in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. International Journal of Obesity. 2005;30(2):382-387. doi: 10.1038/sj.ijo.0803115
45. Kempa A, Krzyzanowska-Świniarska B, Miazgowski T, Pilarska K. Not insulin but insulin sensitivity, leptin, and Cortisol are major factors regulating serum acylated ghrelin level in healthy women. Journal of Endocrinological Investigation. 2014;30(8):659-665. doi: 10.1007/bf03347446
46. Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cummings DE. Ghrelin Levels Correlate with Insulin Levels, Insulin Resistance, and High-Density Lipoprotein Cholesterol, But Not with Gender, Menopausal Status, or Cortisol Levels in Humans. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;88(12):5747-5752. doi: 10.1210/jc.2003-030513
47. Hagemann D, Holst JJ, Gethmann A, Banasch M, Schmidt WE, Meier JJ. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) suppresses ghrelin levels in humans via increased insulin secretion. Regulatory Peptides. 2007;143(1-3):64-68. doi: 10.1016/j.regpep.2007.03.002
48. Ukkola O. Ghrelin and Metabolic Disorders. Current Protein & Peptide Science. 2009;10(1):2-7. doi: 10.2174/138920309787315220
49. Salehi A. Effects of ghrelin on insulin and glucagon secretion: a study of isolated pancreatic islets and intact mice. Regulatory Peptides. 2004;118(3):143-150. doi: 10.1016/j.regpep.2003.12.001
50. Salehi A. Effects of ghrelin on insulin and glucagon secretion: a study of isolated pancreatic islets and intact mice. Regulatory Peptides. 2004;118(3):143-150. doi: 10.1016/j.regpep.2003.12.001
51. Heppner KM, Tong J, Kirchner H, Nass R, Tschöp MH. The ghrelin O-acyltransferase-ghrelin system: a novel regulator of glucose metabolism. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. 2011;18(1):50-55. doi: 10.1097/MED.0b013e328341e1d3
52. Qi X, Reed J, Englander EW, Chandrashekar V, Bartke A, Greeley GH Jr. Evidence that growth hormone exerts a feedback effect on stomach ghrelin production and secretion. Exp Biol Med (Maywood) 2003;228(9):1028-1032.
53. Tan TMM, Vanderpump M, Khoo B, Patterson M, Ghatei MA, Goldstone AP. Somatostatin Infusion Lowers Plasma Ghrelin without Reducing Appetite in Adults with Prader-Willi Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(8):4162-4165. doi: 10.1210/jc.2004-0835
54. De Waele K, Ishkanian SL, Bogarin R, Miranda CA, Ghatei MA, Bloom SR, et al. Long-acting octreotide treatment causes a sustained decrease in ghrelin concentrations but does not affect weight, behaviour and appetite in subjects with Prader-Willi syndrome. European Journal of Endocrinology. 2008;159(4):381-388. doi: 10.1530/eje-08-0462
55. Senda M, Ogawa S, Nako K, Okamura M, Sakamoto T, Ito S. The glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses ghrelin and controls diabetes in a patient with Prader-Willi syndrome. Endocrine Journal. 2012;59(10):889-894. doi: 10.1507/endocrj.EJ12-0074