

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

プラダー・ウィリー症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究

研究分担者 堀川玲子 国立成育医療研究センター内分泌代謝科診療部長

研究要旨

プラダー・ウィリー症候群（PWS）は、過食と肥満、新生児・乳児期の筋力低下、低身長、性腺機能低下、発達遅滞を主張とする症候群である。過食に伴った肥満は、睡眠時無呼吸や糖尿病のリスクを上昇させ、生命予後に影響すると考えられる。本研究では、PWSにおける糖尿病のリスク、治療法、生命予後について、ガイドライン作成を目的として、クリニカルクエスション（CQ）を設定し文献検索を行った。

CQ1 PWSでは糖尿病の頻度が高いか？ どのような糖尿病か？

CQ2 PWSの糖尿病と肥満は関連するか？

CQ3 PWSにおいて糖尿病とその予防に食事療法は有効か？

CQ4 PWSにおいて糖尿病に薬物療法は有効か？

CQ5 PWSの成長ホルモン（GH）治療は糖尿病または糖尿病のリスクを改善させるか？

CQ6 PWSの糖尿病は生命予後に関連するか？

PWSでは糖尿病の合併率は一般人口よりも高く、肥満と関連して小児思春期でも糖尿病が発症する可能性はある。しかし、PWSではインスリン感受性が高く、糖尿病に対しては防御的な機構を有している。糖尿病発症は、肥満が亢進してこの機構が破綻するために起こると考えられる。

糖尿病に対する最もよい治療は食事・（運動）療法であるが、家庭では過食を抑えにくく困難なことも少なくない。乳幼児期早期からの介入、成人してからはグループホームなどの社会資源の充実と活用が求められる。内服治療薬で有効性が確立しているものは今のところないが、GLP-1作動薬の有効性が少数例で報告されている。高度肥満例は糖尿病のリスクが高く、生命予後も不良となるため、胃縫縮術など外科的治療の適応も考慮する。

A. 研究目的

プラダー・ウィリー症候群（PWS）は、過食と肥満、新生児・乳児期の筋力低下、低身長、性腺機能低下、発達遅滞を主張とする症候群である。過食に伴った肥満は、睡眠時無呼吸や糖尿病のリスクを上昇させ、生命予後に影響すると考えられる。本研究では、PWSにおける糖尿病のリスク、治療法、生命予後について、ガイドライン作成を目的とした。

B. 研究方法

PWSと糖尿病について、以下のCQを設定し、システマティックレビューを行った。

CQ1 PWSでは糖尿病の頻度が高いか？ どのような糖尿病か？

CQ2 PWSの糖尿病と肥満は関連するか？

CQ3 PWSにおいて糖尿病とその予防に食事療法は有効か？

CQ4 PWSにおいて糖尿病に薬物療法は有効か？

CQ5 PWSの成長ホルモン（GH）治療は糖尿病または糖尿病のリスクを改善させるか？

CQ6 PWSの糖尿病は生命予後に関連するか？

エビデンスレベルは以下のとおり。

\*\*\*\*RCT

\*\*\*コホート研究

\*\*症例対照研究

\*症例報告

C. 研究結果

PWSとDiabetes MellitusをキーワードとしてPubMedの文献検索を行ったところ、160の論文が選択された。このうち、CQに関連した論文は1975年以降60件（1件はスペイン語のため抄録のみ）であった。さらにキーワードを広げobesityに関連するもの、Glucose metabolismも入れて検索を行い、特に本CQに合致する文献を追加し、67件についてレビューを行った。GH治療効果については、特に糖代謝に関連するもののみをピックアップした。

CQ1 PWSでは糖尿病の頻度が高いか？

文献2 (Review) PWSの10-25%がDMを合併する。特に成人期に合併が増加する。\*\*\*

インスリン抵抗性は予測に反し低い。インスリン分泌の低下が見られる。\*\*

文献3 PWS (GH治療有り) 47名では白血球のテロメア長がコントロール（健常成人136名、SGA (GH治療有り) 75名)よりも短く、老化しやすい。糖尿病などメタボリック症候群のリスクが高くなる。

\*\*\*

文献5、10、22 (Review) PWSでは2型糖尿病の合併頻度が高い。\*\*

文献11 211名のPWSにおいて13.7% (平均年齢15.9±3.6歳)がT2DMを有していた。18歳以上ではT2DMと関連する因子は肥満、HOMA-IR、高脂血症/性

腺機能低下症/中枢性思春期早発症が関連していた。\*\*

文献 15 (Review)、43、64 66 名の PWS コホート研究において、DM (T2DM) 合併頻度は成人では 25%、発症年齢の平均は 20 歳である。一方小児では肥満の重症度にかかわらず合併はまれである。\*\*\*

文献 16 274 名の PWS の耐糖能を評価したところ、T2DM は 13.5%、IGT 10.2%、IFG 0.7%、総計 24.4% に糖代謝異常を認めた。

文献 20 PWS 154 名のコホート研究において、T2DM などメタボリック症候群は年齢依存性に増加し、27 歳以上で急激な増加を見た。\*\*\*

文献 21 PWS+1p36deletion syndrome 合併例 2 例において、6 歳、10 歳時点で肥満、耐糖能異常および 2 型糖尿病を来した。\*

文献 31 PWS 102 名のオランダのコホート研究。DM、高血圧、脳血管障害のリスクは一般人口でのリスクより高かった。

文献 32 日本人 PWS 65 名 (10-53 歳) の横断的研究。DM は 26.2% に認め、発症年齢は 10-29 歳、平均 15 歳。\*\*\*

文献 35 142 名のフランス人 PWS (0.2-18.8 歳) において、検索した 74 例において糖尿病は 1 例もなく、4% に耐糖能異常を認めた。\*\*\*

文献 36 109 名のイタリア人 PWS (2-18 歳、50 名肥満/59 名非肥満) と 96 名の単純性肥満を比較、耐糖能異常は有意差を認めなかったが、2 型糖尿病は肥満 PWS で 4 例認めた。\*\*

CQ2 PWS の糖尿病と肥満は関連するか？

文献 2、5 肥満は PWS における DM の有意なリスク因子である。\*\*\*

文献 11 T2DM と関連する因子として、多変量解析により肥満、インスリン抵抗性が優位な予測因子である。\*\*

文献 12 PWS では PC1 欠乏があり、このために過食・肥満・インスリン分泌低下があり、DM になりやすい。\*

文献 14 21 歳の高度肥満患者で DM の血糖コントロールが難治的な症例で、PWS と診断された。\*

文献 15 (Review) PWS の糖尿病発症と肥満の関連は単純ではない。β 細胞機能不全、迷走神経反応低下、潜在性の GH 分泌不全などの多因子が関与している。\*\*

文献 18 PWS 42 例と非 PWS 肥満コントロール例 42 例を比較し、PWS においてインスリン感受性の亢進とアディポネクチンの上昇、脂肪細胞のサイズの増大、プロインフラマトリーマーカー遺伝子 (CD68, CD3 絵、IL-1β など) は down-regulate されていた。PWS では肥満に対し防御機構が認められる。\*\*

文献 27 PWS 108 名 (年齢 18.0-43.2 歳) において、肥満 PWS は非肥満 PWS に比し、メタボリック症候群のリスクは明らかに高かった。\*\*

文献 32 日本人 PWS 65 名 (10-53 歳) において、肥満 PWS の DM 発症頻度は非肥満 PWS に比し有意に高かった。\*\*

文献 36 肥満は PWS の耐糖能異常とメタボリック症候群の原因となる。非肥満ではこれらのリスクは高くない。\*\*

文献 38 75 例の PWS で検討。PWS ではインスリン抵抗性は低く感受性が高い。肥満の重症度、β 細胞機能とのかい離が認められた。\*\*\*

文献 46 PWS と肥満を対象にインスリン抵抗性と耐糖能を検討、2 型糖尿病は肥満だけが原因ではないと結論された。\*\*

文献 52 32 名の PWS を対象に耐糖能を検討。非糖尿病 PWS ではグルコース刺激に対する β 細胞反応性の低下、肥満コントロールに比し肝でのインスリン反応の増大、肥満とインスリン抵抗性の乖離を認めた。PWS の耐糖能異常は肥満以外の複雑な原因により生ずる。\*\*

文献 54 PWS に 1 型糖尿病の合併症例の報告。ケトアシドーシスを呈した際に、血栓・塞栓症を併発した\*

文献 60 肥満の PWS ではインスリン抵抗性の亢進、高脂血症、高血圧を認めるが、肥満のコントロールと頻度に差異はない。非肥満の PWS ではこれらの変化は認めない。\*\*

文献 61-63 肥満の PWS は肥満コントロールに比し、インスリン感受性が高く、脂肪性肝障害の頻度が低い。これは小児および成人で観察される。\*\*

文献 64 PWS において、肥満は皮下脂肪型で、内臓脂肪はむしろ少なく、アディポネクチンは上昇している。このため、糖尿病などメタボリック症候群に対して protective に働いている。\*\*

CQ3 PWS において糖尿病とその予防に食事療法は有効か？

文献 2 早期介入による肥満の防止が糖尿病予防になる。\*\*

文献 6 1 歳までの早期に食事介入を行うことが奨められる。一度肥満になると非常に厳格な食事療法以外は無効である。\*\*

高度肥満には胃縫縮術など外科的治療が奨められる。\*\*

文献 7 24 週間にわたる食事療法+運動療法が肥満と糖代謝の改善に有効だった。\*

文献 23 8 例 (6 例 T2DM, 2 例 IGT) の PWS を 12.9 ヶ月フォローアップ、ライフスタイルの改善と食事療法を行い、体重減少は大きくなかったが、体脂肪量の有意な減少を認めた。\*\*\*

文献 24 102 例の成人 PWS における観察研究。ケアギバーによる良好なサポートがあり、ライフスタイル

ルを良好に保つことで、医療機関への受診が減っていた。\*\*\*

文献 39 54 名の PWS について、診断時年齢と BMI、合併症を検討。18 歳以上で診断された例は、BMI、合併症頻度が有意に高かった。早期にライフスタイルに介入することは合併症発症予防に有用である。

\*\*\*

文献 56 8 名の肥満成人 PWS (4 名は DM 合併) を 12 ヶ月間グループホームで生活させた。食事制限は厳格に行った。12 ヶ月後の体重は全例で減少、減少量は平均 17kg。糖尿病は、全例で血糖値は正常化、インスリンまたは経口糖尿病薬の減量あるいは中止が可能であった。\*\*\*

文献 17 BMI 平均 46.2、T2DM などの合併症を有する小児思春期(年齢 4.9-18 歳)PWS24 名で食事療法無効例および非 PWS 肥満コントロール症例に胃縫縮術を施行、PWS においても肥満と合併症の改善をみた。重大な副作用、成長障害は認めなかった。\*\*\*

文献 29 PWS 女性一例において胃縫縮術が肥満の改善に有効であった。\*

文献 41 15 歳 PWS 男性 (BMI57.7、T2DM 合併) に胃縫縮術を行い、BMI は 30 まで減少、DM も改善した。\*

文献 58 4 名の PWS 成人 (2 名 DM) に対し、26-44 ヶ月間タンパク量を保持した制限食 (タンパク 1.5g/kg/day) を提供した。4 人中 3 人が短期間に 18kg 以上の体重減少を認め、ケトosis となっていた。観察期間中、この体重減少は維持された。DM は 2 例共に改善した。タンパク量を保持することで、空腹感の訴えは認めなかった。

CQ4 PWS において糖尿病に薬物療法は？

文献 1 GLP-1 アナログ (リラグルチド) +SGLT2 阻害剤 (エンパグリフロジン) が HbA1c 改善と体重減少をもたらした。\*

文献 28 PWS の 25 歳女性患者において GLP-1 受容体アゴニスト (リラグルチド) が血糖コントロールに有効であった。\*

文献 33 17 歳で DM 発症の PWS、BMI65 でグリクラチド、メトフォルミン無効例においてリラグルチドは体重減少、DM コントロール改善効果を示した。\*

文献 34 19 歳の PWS DM 例において、GLP-1 アゴニストのエキセナチドで治療したところ、食欲抑制、体重減少、糖尿病コントロールの改善を認めた。\*

文献 32 日本人 PWS65 名において、DM 症例では  $\alpha$  GI が 10/17、58.8% に使用されていた。インスリンは 11/17 例 64.7% に使用されていた。

文献 47 13 歳男児 PWS (BMI41.5) の T2DM に対し、メトフォルミンを投与、血糖コントロールは改善した。\*

文献 48 成人 PWS+DM に対し、12 週間トログリタゾンで治療、インスリン感受性の改善をグルコースクランプ法で確認した。\*

文献 49 6 歳 PWS 女児 DM 例を経口血糖降下剤で治療した。\*

文献 51 PWS の耐糖能は肥満と関連するため、肥満の改善を目的にマジンドールで比較的長期にわたり治療した。\*

文献 59 3 例の PWS。DM に対しインスリン投与したところ、インスリン感受性亢進を認めた。副腎髄質機能低下が認められ、インスリン感受性亢進の原因と考えられた。\*

文献 66 21 名の PWS においてメトフォルミンは、食事/運動療法を行った上で追加すると、血糖改善が得られ、13 例中 5 例で食欲の低下が報告された。レスポナーはインスリン分泌がより高値であった。\*\*\*\*

文献 67 PWS においては胃滞留時間が長いため、薬物療法によっては胃破裂を起こす可能性があり注意を要する。\*\*\*

CQ5 PWS の成長ホルモン治療は糖尿病または糖尿病のリスクを改善させるか？

文献 9 小児/成人期の GH 治療は筋量を増加し、脂肪を減少させて体組成を改善する。これにより DM のリスクを軽減する。\*\*\*

文献 13 27 名の成人 PWS に GH 治療の RCT を行い、GH 治療群では筋組織の維持と脂肪組織量の減少を認め、体組成が維持された。メタボリックに良好な効果をもたらした。\*\*\*\*

文献 25 (consensus guideline) 小児から成人に至るシームレスな GH 治療が PWS の糖脂質代謝を正常に保つのに有効である。 (\*\*\*)

文献 26 6-54 歳の PWS51 名において、VAT、心血管イベントのリスクは GH 治療中は良好に保たれ、中止後悪化した。成人 PWS においても GH 治療が必要と考えられた。\*\*\*

文献 30 成人 PWS46 例において、3 年間 GH 治療を行った結果、脂肪組織の減少と体組成の改善をみた。脂質・糖代謝は不変、3 例において 2 年目に T2DM となった。\*\*\*

文献 40 13 歳男児 PWS。GH 治療開始後、体重増加とともに T2DM 発症、GH 治療開始 4 週間後に糖尿病性ケトアシドーシスになった。\*

文献 42 17 名の PWS (1.5-14.6 歳) に GH 治療を行い、インスリン感受性と脂肪組織量を治療前後で検討した。GH 治療にかかわらず、インスリン感受性は脂肪組織量増加に伴い低下した。\*\*\*

文献 44、45 (Review) GH 治療は体組成を改善する。T2DM のリスクは増加するかもしれないが、これは肥満によるもので、体重コントロールができれば GH 治療は有用。 (\*\*\*)

文献 53 33 名の肥満および 11 名の非肥満 PWS 小児 2-16 歳に少なくとも 2 年以上 GH 治療を行った。DM の合併は認めなかった。\*\*\*

CQ6 PWS の糖尿病は生命予後に関連するか？

文献 6 PWS では肥満に伴う合併症が死因となる。糖尿病、メタボリック症候群、睡眠時無呼吸等呼吸障害、心血管イベントなどが死因として多い。\*\*\*

文献 8 PWS の肥満は糖代謝に影響すると共に冠動脈疾患を早期 (28 歳) に起こす。\*

文献 11 DM29 名中 7 名が微小血管障害を有していた。\*\*\*

文献 49 PWS 成人例 (deletion 例)。DM の診断後 4 年以内に糖尿病性網膜症および腎症の急速な進行を見た。\*

文献 55 26 歳白人 PWS 男性。症状は無かったが心電図異常有り、冠動脈造影にて 3 枝の高度の狭窄を認めた。\*

文献 56 15 歳以上の PWS24 名について、合併症予後を検討した。2 名が DM を発症していた。この対象以外に、9 例の PWS が 3~23 歳で死亡していた。死因は全例閉塞性呼吸障害による肺性心だった。\*\*\*

#### D. 考察

CQ1 PWS では糖尿病の頻度が高いか？ どのような糖尿病か？

糖尿病の頻度は明らかに高く、2 型糖尿病である。糖尿病合併は、報告により成人期以降、というものもあるが、小児思春期でも発症するリスクは高いと考えられる。

ただし、インスリン感受性アディポネクチンは PWS ではむしろ高く、DM に対しては防御機構があると考えられる。

CQ2 PWS の糖尿病と肥満は関連するか？

多くのデータで登用病は肥満と関連することが示されている。ただし、その成因として、肥満で一般的に認められるインスリン抵抗性亢進ではなく、膵β細胞の機能不全、副交感神経系の反応性低下など、複雑な要因があることが示されている。

CQ3 PWS において糖尿病とその予防に食事療法は有効か？

厳密な食事療法、ライフスタイルの改善は必須の治療であり、管理が出来れば有効である。しかし家庭でこれを行うのは困難が多く、グループホームなど施設活用が推奨される。

CQ4 PWS において糖尿病に薬物療法は有効か？

食事/運動療法を行っている上で、メトフォルミン、αGI、GLP1 作動薬、SGLT2 阻害薬、トログリタゾンの使用報告がある。いずれも症例ベース、あるいは横断的調査による報告であり、有効性の確立している薬剤はないと考える。GLP1 作動薬とメトフォルミンは、食欲を抑制し、体重減少も図れる可能性がある。

CQ5 PWS の成長ホルモン (GH) 治療は糖尿病または糖尿病のリスクを改善させるか？

GH は体組成を改善させ、長期的にはメタボリック症候群発症の予防となり得るが、短期的に血糖を上昇させ、特に肥満のコントロールが出来ない症例では DM 発症の引き金となり得るので、注意して使用する必要がある。

CQ6 PWS の糖尿病は生命予後に関連するか？

PWS の死因は肥満に伴う肺性心、塞栓症などが多いが、DM は血管の動脈硬化を促進し、DM の合併症としての微小血管障害の他、冠動脈疾患、脳動脈疾患のリスク因子となる。更に肥満が重なると、生命予後には大きく関与すると考えられる。

#### E. 結論

PWS では糖尿病の合併率は一般人口よりも高く、肥満と関連して小児思春期でも糖尿病が発症する可能性はある。しかし、PWS ではインスリン感受性が高く、糖尿病に対しては防御的な機構を有している。糖尿病発症は、肥満が亢進してこの機構が破綻するために起こると考えられる。

糖尿病に対する最もよい治療は食事・(運動)療法であるが、家庭では過食を抑えにくく困難なことも少なくない。乳幼児期早期からの介入、成人してからはグループホームなどの社会資源の充実と活用が求められる。内服治療薬で有効性が確立しているものは今のところないが、GLP-1 作動薬の有効性が少数例で報告されている。高度肥満例は糖尿病のリスクが高く、生命予後も不良となるため、胃縫縮術など外科的治療の適応も考慮する。

#### F. 研究発表

なし。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

## 文献検索結果

1. Efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor with glucagon-like peptide-1 receptor agonist for the glycemic control of a patient with Prader-Willi syndrome: a case report. Sano H, Kudo E, Yamazaki T, Ito T, Hatakeyama K, Kawamura N. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29(2):81-84. doi: 10.1297/cpe.29.81. Epub 2020 Apr 16.
2. Update on Diabetes Mellitus and Glucose Metabolism Alterations in Prader-Willi Syndrome. Crinò A, Grugni G. *Curr Diab Rep*. 2020 Feb 6;20(2):7. doi: 10.1007/s11892-020-1284-5. Review.
3. Evidence for Accelerated Biological Aging in Young Adults with Prader-Willi Syndrome. Donze SH, Codd V, Damen L, Goedegebuure WJ, Denniff M, Samani NJ, van der Velden JAEM, Hokken-Koelega ACS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jun 1;105(6). pii: dgz180. doi: 10.1210/clinem/dgz180.
4. Gut microbiota of obese subjects with Prader-Willi syndrome is linked to metabolic health. Olsson LM, Poitou C, Tremaroli V, Coupaye M, Aron-Wisnewsky J, Bäckhed F, Clément K, Caesar R. *Gut*. 2019 Oct 14. pii: gutjnl-2019-319322. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319322. [Epub ahead of print]
5. Prader-Willi syndrome: An update on endocrine and metabolic complications. Muscogiuri G, Formoso G, Pugliese G, Ruggeri RM, Scarano E, Colao A; RESTARE. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019 Jun;20(2):239-250. doi: 10.1007/s11154-019-09502-2. Review.
6. Obesity management in Prader-Willi syndrome: current perspectives. Crinò A, Fintini D, Bocchini S, Grugni G. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018 Oct 4;11:579-593. doi: 10.2147/DMSO.S141352. eCollection 2018. Review.
7. Changes in body composition, blood lipid profile, and growth factor hormone in a patient with Prader-Willi syndrome during 24 weeks of complex exercise: a single case study. Joung HJ, Lim IS. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2018 Mar 30;22(1):35-40. doi: 10.20463/jenb.2018.0006.
8. Prader-Willi syndrome: a nest for premature coronary artery disease? Brás DR, Semedo P, Piçarra BC, Fernandes R. *BMJ Case Rep*. 2018 Feb 7;2018. pii: bcr-2017-222828. doi: 10.1136/bcr-2017-222828.
9. Prader-Willi Syndrome. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*<sup>®</sup>[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. 1998 Oct 6 [updated 2017 Dec 14].
10. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. *Transl Pediatr*. 2017 Oct;6(4):274-285. doi: 10.21037/tp.2017.09.04. Review.
11. Prevalence and risk factors for type 2 diabetes mellitus with Prader-Willi syndrome: a single center experience. Yang A, Kim J, Cho SY, Jin DK. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Aug 30;12(1):146. doi: 10.1186/s13023-017-0702-5.
12. Deficiency in prohormone convertase PC1 impairs prohormone processing in Prader-Willi syndrome. Burnett LC, LeDuc CA, Sulsona CR, Paull D, Rausch R, Eddiry S, Carli JF, Morabito MV, Skowronski AA, Hubner G, Zimmer M, Wang L, Day R, Levy B, Fennoy I, Dubern B, Poitou C, Clement K, Butler MG, Rosenbaum M, Salles JP, Tauber M, Driscoll DJ, Egli D, Leibel RL. *J Clin Invest*. 2017 Jan 3;127(1):293-305. doi: 10.1172/JCI88648. Epub 2016 Dec 12.
13. Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial. Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Donze SH, Festen DA, van Alfen-van der Velden JA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov;101(11):4110-4116. Epub 2016 Aug 23.
14. An unusual case of adolescent type 2 diabetes mellitus: Prader-Willi syndrome. Basheer R, Jalal MJ, Gomez R. *J Family Med Prim Care*. 2016 Jan-Mar;5(1):181-3. doi: 10.4103/2249-4863.184661.
15. Prader-Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. Irizarry KA, Miller M, Freemark M, Haqq AM. *Adv Pediatr*. 2016 Aug;63(1):47-77. doi: 10.1016/j.yapd.2016.04.005. Review.

16. Disorders of glucose metabolism in Prader-Willi syndrome: Results of a multicenter Italian cohort study. Fintini D, Grugni G, Bocchini S, Brufani C, Di Candia S, Corrias A, Delvecchio M, Salvatoni A, Ragusa L, Greggio N, Franzese A, Scarano E, Trifirò G, Mazzanti L, Chiumello G, Cappa M, Crinò A; Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016 Sep;26(9):842-7. doi: 10.1016/j.numecd.2016.05.010. Epub 2016 Jun 3.
17. Laparoscopic sleeve gastrectomy in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a matched-control study. Alqahtani AR, Elahmedi MO, Al Qahtani AR, Lee J, Butler MG. *Surg Obes Relat Dis*. 2016 Jan;12(1):100-10. doi: 10.1016/j.soard.2015.07.014. Epub 2015 Jul 22.
18. Atypical Forms of Diabetes. Feingold KR. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. 2019 Mar 19.
19. Metabolic and adipose tissue signatures in adults with Prader-Willi syndrome: a model of extreme adiposity. Lacroix D, Moutel S, Coupaye M, Huvenne H, Faucher P, Pelloux V, Rouault C, Bastard JP, Cagnard N, Dubern B, Clément K, Poitou C. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Mar;100(3):850-9. doi: 10.1210/jc.2014-3127. Epub 2014 Dec 5.
20. Medical, psychological and social features in a large cohort of adults with Prader-Willi syndrome: experience from a dedicated centre in France. Laurier V, Lapeyrade A, Copet P, Demeer G, Silvie M, Bieth E, Coupaye M, Poitou C, Lorenzini F, Labrousse F, Molinas C, Tauber M, Thuilleaux D, Jauregi J. *J Intellect Disabil Res*. 2015 May;59(5):411-21. doi: 10.1111/jir.12140. Epub 2014 Jun 20.
21. Type II diabetes and impaired glucose tolerance due to severe hyperinsulinism in patients with 1p36 deletion syndrome and a Prader-Willi-like phenotype. Stagi S, Lapi E, Pantaleo M, Chiarelli F, Seminara S, de Martino M. *BMC Med Genet*. 2014 Jan 30;15:16. doi: 10.1186/1471-2350-15-16.
22. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. Emerick JE, Vogt KS. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013 Aug 21;2013(1):14. doi: 10.1186/1687-9856-2013-14.
23. Medical management for adults with Prader-Willi syndrome. Hauber M, Stratmann B, Hoedebeck-Stuntebeck N, Tschoepe D. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013 Dec;11(6):392-6. doi: 10.1089/met.2012.0178. Epub 2013 Jul 20.
24. The use of medical care and the prevalence of serious illness in an adult Prader-Willi syndromecohort. Sinnema M, Maaskant MA, van Schrojenstein Lantman-de Valk HM, Boer H, Curfs LM, Schrande-Stumpel CT. *Eur J Med Genet*. 2013 Aug;56(8):397-403. doi: 10.1016/j.ejmg.2013.05.011. Epub 2013 Jun 20.
25. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun;98(6):E1072-87. doi: 10.1210/jc.2012-3888. Epub 2013 Mar 29. Review.
26. Characterization of fat distribution in Prader-Willi syndrome: relationships with adipocytokines and influence of growth hormone treatment. Tanaka Y, Abe Y, Oto Y, Itabashi H, Shiraishi M, Yoshino A, Obata K, Murakami N, Nagai T. *Am J Med Genet A*. 2013 Jan;161A(1):27-33. doi: 10.1002/ajmg.a.35653. Epub 2012 Dec 13.
27. Metabolic syndrome in adult patients with Prader-Willi syndrome. Grugni G, Crinò A, Bedogni G, Cappa M, Sartorio A, Corrias A, Di Candia S, Gargantini L, Iughetti L, Pagano C, Ragusa L, Salvatoni A, Spera S, Vettor R, Chiumello G, Brambilla P. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Nov;23(11):1134-40. doi: 10.1016/j.numecd.2012.11.006. Epub 2012 Dec 7.
28. The glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses ghrelin and controls diabetes in a patient with Prader-Willi syndrome. Senda M, Ogawa S, Nako K, Okamura M, Sakamoto T, Ito S. *Endocr J*. 2012;59(10):889-94. Epub 2012 Jun 23.

29. Laparoscopic sleeve gastrectomy in Chinese female patient with Prader-Willi syndrome and diabetes. Yu H, Di J, Jia W. *Surg Obes Relat Dis.* 2013 Mar-Apr;9(2):e25-7. doi: 10.1016/j.soard.2012.07.009. Epub 2012 Aug 1.
30. Growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome: the Scandinavian study. Sode-Carlsen R, Farholt S, Rabben KF, Bollerslev J, Schreiner T, Jurik AG, Christiansen JS, Höybye C. *Endocrine.* 2012 Apr;41(2):191-9. doi: 10.1007/s12020-011-9560-4. Epub 2011 Nov 12. Review.
31. Physical health problems in adults with Prader-Willi syndrome. Sinnema M, Maaskant MA, van Schrojenstein Lantman-de Valk HM, van Nieuwpoort IC, Drent ML, Curfs LM, Schrandt-Stumpel CT. *Am J Med Genet A.* 2011 Sep;155A(9):2112-24. doi: 10.1002/ajmg.a.34171. Epub 2011 Aug 10.
32. Characterization of diabetes mellitus in Japanese prader-willi syndrome. Tsuchiya T, Oto Y, Ayabe T, Obata K, Murakami N, Nagai T. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2011 Apr;20(2):33-8. doi: 10.1297/cpe.20.33. Epub 2011 Oct 7.
33. Liraglutide therapy in Prader-Willi syndrome. Cyganek K, Koblik T, Kozek E, Wojcik M, Starzyk J, Malecki MT. *Diabet Med.* 2011 Jun;28(6):755-6. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03280.x.
34. Treating diabetes mellitus in Prader-Willi syndrome with Exenatide. Seetho IW, Jones G, Thomson GA, Fernando DJ. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Apr;92(1):e1-2. doi: 10.1016/j.diabres.2010.12.009. Epub 2011 Jan 11.
35. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome--data from 142 children of the French database. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, Tauber M; French Reference Centre for PWS. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(2):121-8. doi: 10.1159/000313377. Epub 2010 Apr 15.
36. Metabolic syndrome in children with Prader-Willi syndrome: the effect of obesity. Brambilla P, Crinò A, Bedogni G, Bosio L, Cappa M, Corrias A, Delvecchio M, Di Candia S, Gargantini L, Grechi E, Iughetti L, Mussa A, Ragusa L, Sacco M, Salvatoni A, Chiumello G, Grugni G; Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011 Apr;21(4):269-76. doi: 10.1016/j.numecd.2009.10.004. Epub 2010 Jan 20.
37. Case 31-2006: a girl with severe obesity. Titomanlio L, Verloes A, Mercier JC. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):194; author reply 195-6.
38. Characterization of alterations in carbohydrate metabolism in children with Prader-Willi syndrome. Krochik AG, Ozuna B, Torrado M, Chertkoff L, Mazza C. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006 Jul;19(7):911-8.
39. Age at diagnosis, body mass index and physical morbidity in children and adults with the Prader-Willi syndrome. Vogels A, Fryns JP. *Genet Couns.* 2004;15(4):397-404.
40. Diabetic ketoacidosis secondary to growth hormone treatment in a boy with Prader-Willi syndrome and steatohepatitis. Yigit S, Estrada E, Bucci K, Hyams J, Rosengren S. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004 Mar;17(3):361-4.
41. [Prader-Willi Syndrome (PWS) associated to morbid obesity: surgical treatment]. [Article in Spanish] Braghetto I<sup>1</sup>, Rodríguez A, Debandi A, Brunet L, Papapietro K, Pineda P, Pacheco MI. *Rev Med Chil.* 2003 Apr;131(4):427-31.
42. Carbohydrate metabolism is not impaired after 3 years of growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. L'Allemand D, Eiholzer U, Schlumpf M, Torresani T, Girard J. *Horm Res.* 2003;59(5):239-48.
43. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-based study. Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, Boer H, Clarke D, Webb T. *Dev Med Child Neurol.* 2002 Apr;44(4):248-55.
44. Effects of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. Lee PD. *Growth Horm IGF Res.* 2000 Apr;10 Suppl B:S75-9. Review.

45. Prader-Willi syndrome, diabetes mellitus and hypogonadism. Nagai T, Mori M. *Biomed Pharmacother.* 1999 Dec;53(10):452-4. Review.
46. Glucose homeostasis in Prader-Willi syndrome and potential implications of growth hormone therapy. Zipf WB. *Acta Paediatr Suppl.* 1999 Dec;88(433):115-7.
47. Metformin therapy for diabetes in Prader-Willi syndrome. Chan NN, Feher MD, Bridges NA. *J R Soc Med.* 1998 Nov;91(11):598.
48. Troglitazone ameliorates insulin resistance in a diabetic patient with Prader-Willi syndrome. Yamakita T, Ishii T, Mori T, Yoshioka K, Sato T, Tanaka S, Kurimasa H, Fujita K, Fujii S. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998 Dec;42(3):205-8.
49. Non-insulin dependent diabetes mellitus in a prepubertal child with Prader-Willi syndrome. Sills IN, Rapaport R. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998 Mar-Apr;11(2):281-2.
50. Hyperlipidemia, insulin-dependent diabetes mellitus, and rapidly progressive diabetic retinopathy and nephropathy in Prader-Willi syndrome with del(15)(q11.2q13). Bassali R, Hoffman WH, Chen H, Tuck-Muller CM. *Am J Med Genet.* 1997 Aug 22;71(3):267-70.
51. A case of Prader-Willi syndrome with long-term mazindol treatment. Inui A, Uemoto M, Takamiya S, Shibuya Y, Baba S, Kasuga M. *Arch Intern Med.* 1997 Feb 24;157(4):464. No abstract available.
52. Characterization of alterations in glucose and insulin metabolism in Prader-Willi subjects. Schuster DP, Osei K, Zipf WB. *Metabolism.* 1996 Dec;45(12):1514-20.
53. Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader-Willi syndrome. Angulo M, Castro-Magana M, Mazur B, Canas JA, Vitollo PM, Sarrantonio M. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996 May-Jun;9(3):393-400.
54. Type I diabetes mellitus, ketoacidosis and thromboembolism in an adolescent with Prader-Willi syndrome. Anhalt H, Eckert KH, Hintz RL, Neely EK. *Acta Paediatr.* 1996 Apr;85(4):516.
55. Prader-Willi syndrome: effect of group home placement on obese patients with diabetes. Kaufman H, Overton G, Leggott J, Clericuzio C. *South Med J.* 1995 Feb;88(2):182-4.
56. Premature coronary artery atherosclerosis in a patient with Prader-Willi syndrome. Lamb AS, Johnson WM. *Am J Med Genet.* 1987 Dec;28(4):873-80.
57. Prader-Willi Syndrome after age 15 years. Laurance BM, Brito A, Wilkinson J. *Arch Dis Child.* 1981 Mar;56(3):181-6.
58. Metabolic aspects of a protein-sparing modified fast in the dietary management of Prader-Williobesity. Bistrrian BR, Blackburn GL, Stanbury JB. *N Engl J Med.* 1977 Apr 7;296(14):774-9.
59. Some aspects of carbohydrate metabolism in Prader-Willi syndrome. Sareen C, Ruvalcaba RH, Kelley VC. *J Ment Defic Res.* 1975 Jun;19(2):113-9.

(Additional)

60. Metabolic syndrome in children with Prader-Willi syndrome: the effect of obesity. Brambilla P, Crinò A, Bedogni G, et al. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:269-76.
61. The metabolic phenotype of Prader-Willi syndrome (PWS) in childhood: heightened insulin sensitivity relative to body mass index. Haqq AM, Muehlbauer MJ, Newgard CB, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E225-32. 10.1210/jc.2010-1733
62. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in children and adolescents with Prader-Willi Syndrome (PWS). Fintini D, Inzaghi E, Colajacomo M, et al. *Pediatr Obes* 2016;11:235-8. 10.1111/ijpo.12052
63. Is non-alcoholic fatty liver disease less frequent among women with Prader-Willi syndrome? 71. Bedogni G, Grugni G, Nobili V, et al. *Obes Facts* 2014;7:71-6. 10.1159/000358570 72.
64. Glucose homeostasis in adults with Prader-Willi syndrome during treatment with growth hormone: results from a 12-month prospective study. Jørgensen AP, Ueland T, Sode-Carlsen R, et al. *Growth Horm IGF Res* 2014;24:16-21. 10.1016/j.ghir.2013.11.002



65. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-based study. Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, et al. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:248-55. 10.1017/S001216220100202X
66. Effects of metformin in children and adolescents with Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity: a pilot study. Miller JL, Linville TD, Dykens EM. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:23-9. 10.1515/jpem-2013-0116
67. Delayed gastric emptying in patients with Prader Willi Syndrome. Arenz T, Schwarzer A, Pfluger T, et al. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:867-71. 10.1515/jpem.2010.140

