



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

PROGRAMA DOCTORADO EN MEDICINA

FACULTAD DE MEDICINA

AÑO 2017

**TESIS DOCTORAL: HORMONAS DEL HAMBRE Y SACIEDAD
Y CONECTIVIDAD FUNCIONAL EN EL HIPOTÁLAMO Y
ESTRUCTURAS RELACIONADAS EN PACIENTES ADULTOS
CON SÍNDROME DE PRADER-WILLI.**

DOCTORANDA:

Marta Bueno Díez

DIRECTORES:

Assumpta Caixàs Pedragós

Joan Deus Yela

TUTORA:

Susan Webb Youdale



La Doctora Assumpta Caixàs Pedragós, Profesora Agregada del Departamento de Medicina, de la Facultad de Medicina, de la Universitat Autònoma de Barcelona y el Dr. Joan Deus Yela, Profesor Agregado del Departamento de Psicología Clínica y de la Salud, de la Facultad de Psicología de la Universitat Autònoma de Barcelona,

DECLARAN:

Que la Tesis Doctoral titulada "Hormonas del hambre y saciedad y conectividad funcional en el hipotálamo y estructuras relacionadas en pacientes adultos con síndrome de Prader-Willi", ha sido realizada por Marta Bueno Díez, bajo nuestra dirección, y que reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa en su día ante el tribunal correspondiente.

Firmamos en Barcelona, el 12 de junio del año dos mil diecisiete.

Dra. Assumpta Caixàs Pedragós

Dr. Joan Deus Yela

A mi familia.

AGRADECIMIENTOS.

Para que un trabajo como el que ha posibilitado esta tesis salga adelante es imprescindible la colaboración, en mayor o menor medida, de muchas personas. Escribir esta tesis ha sido para mí un largo camino, en el que me he encontrado con cambios en mis circunstancias vitales y ha habido muchos momentos en los que me hubiera gustado tirar la toalla. Ha sido la gratitud hacia todas las personas que han participado en el proyecto y el entusiasmo inagotable de Assumpta, lo que me ha dado el empuje para seguir adelante. Por todo esto quiero dar mis más sinceras gracias,

A todos los que han colaborado en el estudio, tanto de forma directa como indirecta. A los pacientes, a sus madres y padres, y a los controles, algunos de ellos también amigos. A la Asociación *Prader-Willi Catalunya*, a la *Fundación Prader-Willi* y a todos los que nos ayudaron en el reclutamiento. A Susanna Esteba, Jone Llorente, Ramon Novell y David Torrents por su participación y sus aportaciones. A Joan Deus, a Jesús Pujol y a todo el personal de resonancias del Hospital del Mar por su interés en el proyecto y su acogida. A Sergi, por saber encontrar vías imposibles. A Néstor Albiñana y a Neus Gómez por el análisis de las muestras. A Elisabeth Gabau, Miriam Guitart, Neus Baena y Marina Viñas por los estudios genéticos. A Laura Blanco, por su ayuda para obtener e interpretar los resultados de neuroimagen. A Anna Espinal, por el análisis estadístico. Al Instituto de Investigación Carlos Tercero, por las becas PI-10/00940 y PI-14/0257 y a las *Beques Taulí de Recerca* 2011, 2014 y 2015.

A mis dos directores, Assumpta y Joan, por la confianza depositada en mí, por la paciencia, la ayuda, los consejos, las correcciones y el trabajo a contrarreloj, pero muy especialmente a Assumpta, por su energía contagiosa, por saber hacer fáciles las cosas difíciles, por transmitir pasión por su trabajo y por la ciencia y por ser un modelo en lo profesional y en lo humano.

A mi familia. A Mike, por hacerme más llano el camino que recorreremos juntos y por saber arrancarme una sonrisa siempre que lo necesito. A Martí, por las (demasiadas) tardes robadas y por darle sentido a todo. A mis padres, por la educación que he recibido de ellos, en todos los aspectos, y por ser un apoyo constante a pesar de la distancia. A mi hermano, por ser un ejemplo de esfuerzo y constancia en el trabajo. A M^a José, Miguel, Vanessa y Mara por ayudarme tanto en estos últimos meses.

A mis amigos, por la energía que me da cada momento compartido con ellos y cada nuevo plan y por estar siempre ahí. A mis compañeros del Arnau, por hacerme conservar la ilusión por el trabajo bien hecho y porque gracias a ellos ir a trabajar cada día es una alegría y un regalo. A mis excompañeros del Taulí, por todos los momentos compartidos y por sentar las bases de lo que voy construyendo a nivel profesional. A Dídac y a Albert por darme todas las facilidades para compatibilizar mi actividad asistencial con los estudios de doctorado. A Raquel por ejercer de R mayor en la distancia, por la orientación, los consejos y el apoyo.

A todos ellos, muchas gracias.

SUMARIO

SUMARIO

SUMARIO	11
ABREVIATURAS	17
INTRODUCCIÓN	23
1. El síndrome de Prader-Willi.....	23
1.1. Epidemiología.....	23
1.2. Manifestaciones clínicas.....	24
1.2.1. Etapa prenatal.....	24
1.2.2. Hipotonía.....	24
1.2.3. Retraso del desarrollo y discapacidad.....	25
1.2.4. Características dismórficas.....	25
1.2.5. Hiperfagia y obesidad.....	26
1.2.5.1. Fases nutricionales.....	26
1.2.5.2. Obesidad.....	27
1.2.6. Alteraciones endocrinológicas.....	29
1.2.6.1. Hipogonadismo.....	29
1.2.6.2. Déficit de hormona de crecimiento (GH) y talla baja.....	29
1.2.6.3. Insuficiencia suprarrenal.....	30
1.2.6.4. Hipotiroidismo.....	30
1.2.6.5. Diabetes mellitus.....	31
1.2.7. Alteraciones del sueño.....	31
1.2.8. Alteraciones conductuales y psiquiátricas.....	31
1.2.9. Otros hallazgos.....	32
1.3. Genética.....	33
1.3.1. Mecanismos moleculares en el síndrome de Prader-Willi.....	35
1.3.2. Correlaciones entre genotipo y fenotipo.....	36
1.3.3. Consejo genético.....	37
1.4. Diagnóstico.....	38
1.4.1. Diagnóstico genético.....	41
1.4.2. Diagnóstico diferencial.....	42
1.5. Tratamiento.....	43
1.5.1. Primera infancia.....	43
1.5.2. Tratamiento con GH.....	44

1.5.3. Hiperfagia y obesidad.....	45
1.5.4. Hipogonadismo.....	46
1.5.5. Alteraciones conductuales y psiquiátricas.....	47
1.5.6. Otros.....	47
2. Hormonas del hambre y saciedad en el síndrome de Prader-Willi.....	48
2.1. Mecanismos de regulación del apetito.....	48
2.2. Leptina.....	52
2.3. Adiponectina.....	53
2.4. BDNF.....	55
2.5. Ghrelina.....	56
2.6. PYY.....	58
2.7. GLP-1.....	60
2.8. GIP.....	61
2.9. CCK.....	61
2.10. PP.....	62
2.11. Amilina.....	63
2.12. Insulina.....	64
2.13. Otros péptidos.....	65
3. Neuroimagen en el síndrome de Prader-Willi.....	67
3.1. Alteraciones morfológicas cerebrales en el síndrome de Prader-Willi.....	67
3.2. Neuroimagen funcional.....	68
3.2.1. Conectividad funcional en sujetos sanos.....	68
3.2.2. Conectividad funcional en el síndrome de Prader-Willi.....	69
4. Hormonas del hambre y saciedad y conectividad funcional cerebral.....	72
4.1. En sujetos sanos.....	72
4.2. En el síndrome de Prader-Willi.....	74
HIPÓTESIS.....	77
OBJETIVOS.....	79
METODOLOGÍA.....	83
1. Diseño del estudio.....	83
2. Sujetos de estudio.....	83
3. Criterios de exclusión.....	83
4. Reclutamiento y consentimiento informado.....	83
5. Recogida de datos.....	84
5.1. Recogida de datos clínicos.....	84

5.2. Estudio genético.	85
5.3. Valoración de los sujetos.....	85
5.3.1. Medidas antropométricas.....	86
5.3.2. Análisis bioquímico y hematológico de rutina.....	86
5.3.3. Recogida de muestras para hormonas.....	87
5.3.4. Estudio de resonancia magnética funcional.....	87
6. Análisis de laboratorio.....	91
7. Análisis estadístico.....	92
RESULTADOS.....	95
1. Características basales de la población de estudio.....	95
2. Hormonas.....	97
2.1. En ayunas.....	97
2.2. Postprandial.....	105
2.2.1. Relación con el hambre.....	113
2.2.2. Relación con los subtipos genéticos.....	114
3. Conectividad cerebral.....	117
3.1. Conectividad cerebral entre las subregiones del hipotálamo (anterior, medio y posterior) y las diferentes regiones relacionadas.....	118
3.2. Diferencias entre grupos (pacientes con SPW y controles sanos) en la conectividad funcional cerebral entre las subregiones del hipotálamo y las diferentes regiones relacionadas.....	119
3.3. Correlaciones entre la conectividad funcional cerebral de las subregiones del hipotálamo y las diferentes regiones relacionadas con las concentraciones plasmáticas de las hormonas del hambre y saciedad (BDNF y leptina).....	121
DISCUSIÓN.....	127
1. Hormonas del hambre y la saciedad.....	127
1.1. BDNF.....	127
1.2. Leptina.....	129
1.3. Ghrelina.....	130
1.4. PYY.....	133
1.5. GLP-1.....	135
1.6. GIP.....	137
1.7. PP.....	138
1.8. Amilina.....	139
2. Conectividad funcional cerebral.....	141

3. Conectividad funcional cerebral y hormonas relacionadas con el hambre y la saciedad...	143
4. Limitaciones.....	144
5. Aplicabilidad.....	145
6. Futuras investigaciones.....	145
CONCLUSIONES.....	149
1. Hormonas del hambre y la saciedad.....	149
2. Conectividad funcional cerebral.....	150
BIBLIOGRAFÍA.....	153
PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS DOCTORAL.....	179
1. “Ausencia de pico postprandial de <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> en adultos con síndrome de Prader-Willi”.....	179
2. “Síndrome de Prader-Willi e hiperfagia”: un reto a investigar”.....	197

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ACTH: Hormona adrenocorticotropa.

AGRP: *Agouti-related protein*.

AP: Área postrema.

ARC: Núcleo arcuato.

ARN: Ácido ribonucleico.

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero.

ATV: Área tegmental ventral.

BDNF: *Brain-derived neurotrophic factor*, factor neurotrófico derivado del cerebro.

BHE: Barrera hematoencefálica.

BOLD: *Brain oxygen level dependent signal*.

BP: *Breakpoints*, puntos de rotura.

CCK: Colecistocinina.

CI: Cociente intelectual.

CMA: Análisis cromosómico de *microarrays*.

COF: Córtex orbito-frontal.

CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea.

CPF: Córtex prefrontal.

CPF_{DL}: Córtex prefrontal dorso-lateral.

CPF_m: Córtex prefrontal medial.

CRH: Hormona liberadora de corticotropina.

CV: Coeficiente de variación.

CVD: Complejo vagal dorsal.

DM: Diabetes Mellitus.

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.

DPP4: Dipeptidil peptidasa 4.

DUP: Disomía uniparental.

EPI: Imagen ecoplanar.

EVA: Escala visual analógica.

FDA: *U.S. Food and Drug Administration*.

FISH: Hibridación in situ por fluorescencia.

FSH: Hormona foliculoestimulante.

FWE: *Family-Wise Error*.

FWHM: *Full-width at half maximum*.

GABA: Ácido gamma-aminobutírico.

GH: Hormona del crecimiento.

GHRH: Hormona liberadora de la hormona del crecimiento.

GHSR-1a: Receptor secretagogo de hormona de crecimiento 1a.

GIP: *Glucose-dependent insulintropic polypeptide*, polipéptido insulínico dependiente de glucosa.

GLP-1: *Glucagon-like peptide 1*, péptido similar al glucagón 1.

GLP-1R: Receptor del péptido similar al glucagón 1.

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropinas.

hCG: Gonadotropina coriónica humana.

HDL: Lipoproteína de alta densidad.

HL: Hipotálamo lateral.

HMW: *High molecular weight*, alto peso molecular.

HOMA: *Homeostatic Model Assessment*.

HT: Hipotálamo.

HTA: Hipertensión arterial.

IGF-1: *Insulin-like growth factor-1*, factor de crecimiento insulínico 1.

IL-6: Interleucina-6.

IL-18: Interleucina-18.

IMC: Índice de masa corporal.

ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

LH: Hormona luteinizante.

LMW: *Low molecular weight*, bajo peso molecular.

MCH: Hormona concentradora de melanina.

MMW: *Middle molecular weight*, peso molecular medio.

MNI: Instituto Neurológico de Montreal.

MS-MLPA: *Methylation-specific multiplex-ligation probe amplification*.

MS-PCR: Test de metilación específico por reacción en cadena de la polimerasa.

MSH: Melanotropina.

NDM: Núcleo dorsomedial.

NPV: Núcleo paraventricular.

NPY: Neuropeptido Y.

NTS: Núcleo del tracto solitario.

NVM: Núcleo ventromedial.

OR: *Odds ratio*.

OXM: Oxintomodulina.

PCR: Proteína C reactiva.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

POMC: Pro-opiomelanocortina.

PP: Polipéptido pancreático.

PYY: Péptido YY.

QUICKI: *Quantitative insulin sensitivity check index*.

REM: *Rapid eye movement*, movimiento ocular rápido.

RGE: Reflujo gastro-esofágico.

RM: Resonancia magnética.

RMf: Resonancia magnética funcional.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

ROI: Regiones de interés.

SA: Síndrome de Angelman.

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño.

SDHEA: Sulfato de dehidroepiandrosterona.

SGLT2: Cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

SNC: Sistema nervioso central.

SNG: Sonda nasogástrica.

SOG: Sobrecarga oral de glucosa.

SPECT: Tomografía computarizada de emisión monofotónica.

SPM: *Statistical Parametric Mapping*.

SPW: Síndrome de Prader-Willi.

TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

TGI: Tracto gastrointestinal.

TRCA: Tránsito relacionado con la cocaína y la anfetamina.

TRH: Hormona liberadora de tirotrópina.

TSH: Tirotrópina.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. El síndrome de Prader-Willi.

El síndrome de Prader-Willi (SPW) o síndrome de Prader-Labhart-Willi fue descrito por primera vez en 1956 y es una de las primeras causas genéticas de obesidad. Está causado por la falta de expresión de genes localizados en el brazo largo del cromosoma 15 de origen paterno (15q11.2-q13)¹.

Este síndrome incluye anomalías neuropsicológicas, neurológicas, endocrinológicas y conductuales y conlleva dificultades para la vida cotidiana a padres, familias y cuidadores. Es necesario un equipo multidisciplinar de cara a facilitar el diagnóstico, optimizar el manejo de todas las patologías asociadas y alargar la expectativa vital de los que lo padecen con la mejor calidad de vida posible.

1.1. Epidemiología

El SPW tiene una prevalencia al nacimiento de 1/10.000-1/30.000 nacidos vivos²⁻⁷ y una prevalencia puntual aproximada de 1/50.000^{3,4,6}. Afecta a ambos sexos por igual y a todos los grupos étnicos. La mayoría de casos son esporádicos. Entre los neonatos y lactantes con hipotonía, tiene una prevalencia del 10%⁸.

En los últimos años se hacen cada vez más diagnósticos genéticos, se caracteriza mejor el mecanismo molecular y el síndrome se diagnostica de manera más precoz. A la vez, se ha observado un aumento de los casos del subtipo genético disomía uniparental (DUP) materna debido al aumento de la edad de concepción^{2,9}.

La tasa de mortalidad en pacientes con SPW es de un 3% por año^{6,7}, si bien parece estar descendiendo en las últimas décadas dadas las mejoras en el manejo de estos pacientes, existiendo trabajos recientes que la sitúan en un 1.25% por año¹⁰. Un 70% de muertes se dan en la edad adulta¹¹ y la muerte sucede típicamente en la cuarta década de la vida¹². El riesgo relativo de estos pacientes es 6 veces mayor al de los pacientes con discapacidad debida a otras causas, siendo la obesidad y sus comorbilidades el principal factor que probablemente explique estas diferencias¹³.

Las principales causas de mortalidad en niños son las infecciones respiratorias y los procesos febriles, mientras que en adultos las muertes están en relación con la obesidad y sus comorbilidades y se deben a procesos cardiorrespiratorios en su mayoría. También existen casos de muertes en relación con la hiperfagia debido a distensión gástrica con necrosis y ruptura^{4,11,14}.

1.2. Manifestaciones clínicas

1.2.1. Etapa prenatal.

Los pacientes afectados de SPW presentan manifestaciones de hipotonía ya en la etapa prenatal, con una reducción de los movimientos fetales, posiciones anómalas de pies y manos o posiciones anómalas en el momento del parto, dando lugar a una mayor incidencia de partos de nalgas. En estos pacientes son más habituales los partos distócicos y las cesáreas, así como los partos pre-término y post-término. También es habitual encontrar déficit de succión en la etapa fetal y polihidramnios¹⁵⁻¹⁸.

Durante la gestación se produce un retraso del crecimiento, de modo que al nacer los pacientes con SPW presentan un peso, talla e índice de masa corporal (IMC) inferiores a sus hermanos no afectados, a pesar de estar dentro de la normalidad. El crecimiento intrauterino es asimétrico, de modo que se afecta más el peso que la talla (aumenta la ratio cabeza/abdomen), hecho que se atribuye a un déficit nutricional más que de crecimiento^{15,19}.

La combinación de polihidramnios, feto pequeño para la edad gestacional y crecimiento intrauterino asimétrico, con un estudio Doppler normal, debe hacer sospechar un SPW, siendo posible realizar el diagnóstico del síndrome en la etapa prenatal²⁰.

1.2.2. Hipotonía.

La hipotonía es un hallazgo casi universal en el SPW y prácticamente la única expresión de la enfermedad en la etapa neonatal²¹, por lo que ante su presencia es obligatorio descartar el síndrome²². Se acompaña de llanto débil, letargia y disminución de los reflejos¹. Se cree que tiene un origen central dado que los estudios neuromusculares son

normales o bien muestran únicamente signos de desuso²³. La hipotonía mejora gradualmente con los años si bien persiste en cierto grado²⁴.

La hipotonía condiciona un déficit en la succión y que esta sea descoordinada, hechos que junto con la fatigabilidad y la falta de demanda de alimento conducen a un fallo de medro en los primeros meses de vida. Por ello se requiere el uso de pezoneras o tetinas especiales para la lactancia y la mayoría de lactantes con SPW necesitan alimentación por sonda nasogástrica (SNG) en los primeros 3-6 meses de vida²⁵. Hay pacientes con dificultad para ganar peso incluso recibiendo un aporte calórico adecuado, situación que podría deberse a que tienen una tasa metabólica mayor o bien una disminución de la absorción de nutrientes¹⁹.

1.2.3. Retraso del desarrollo y discapacidad neurocognitiva.

Un 90-100% de los pacientes con SPW presentan un retraso del desarrollo motor, consiguiendo los diferentes hitos a una edad doble que los niños sin SPW. El desarrollo del lenguaje está también retrasado, siendo muy habituales las alteraciones en la articulación de las palabras¹.

La mayoría de pacientes tienen una discapacidad intelectual leve, con un cociente intelectual (CI) medio de 60-70. Un 40% tienen una inteligencia *borderline* y un 20% una discapacidad moderada¹. No obstante, obtienen peores resultados académicos de los esperados para su grado de discapacidad²⁶.

Los pacientes con SPW presentan rigidez mental, baja capacidad de adaptación, dificultades en las funciones ejecutivas como el cambio de tareas, dificultades de conceptualización, falta de pensamiento abstracto, déficits de atención y memoria, dificultades en tiempo, espacio y causalidad, falta de empatía y de reconocimiento de las emociones y dificultades de socialización similares a las de las personas con autismo²⁷.

1.2.4. Características dismórficas.

Los pacientes con SPW muestran una serie de características dismórficas. A nivel craneofacial presentan dolicocefalia, un diámetro bifrontal estrecho y cara estrecha, ojos

almendrados, fisuras palpebrales hacia arriba, puente nasal estrecho, labio superior delgado con comisura de los labios hacia abajo y apariencia de boca pequeña.

Las manos son pequeñas y estrechas, con una protuberancia ulnar hipoplásica. Los pies también son pequeños. Respecto a la piel y cabello, aquellos con SPW por delección presentan hipopigmentación, es decir, un color más claro que el esperado teniendo en cuenta a sus progenitores²⁵.

1.2.5. Hiperfagia y obesidad.

1.2.5.1. Fases nutricionales.

Clásicamente se han descrito dos fases en los pacientes con SPW, una en la primera infancia en la que se producen problemas de alimentación y fallo de medro y una posterior donde aparece la hiperfagia que lleva al desarrollo de obesidad.

Actualmente se sabe que el desarrollo del fenotipo en relación a la ingesta es mucho más complejo y se han descrito hasta siete fases a nivel nutricional¹⁹:

- Fase 0: Fase intrauterina caracterizada por la disminución de los movimientos fetales y del crecimiento.
- Fase 1: En esta fase el lactante está hipotónico, pero no está obeso. Se divide en dos subfases.
 - o Fase 1a: Se caracteriza por las dificultades en la alimentación (con o sin fallo de medro). Se produce entre los 0 y los 15 meses, siendo la mediana de finalización de esta fase los 9 meses. El niño no demanda alimento y si se espera a alimentarlo a que lo haga, pierde peso.
 - o Fase 1b: La alimentación y el crecimiento son normales. Se produce entre los 5 y los 15 meses de edad.
- Fase 2: En esta fase se inicia la ganancia ponderal. Se divide en dos subfases.
 - o Fase 2a: Se empieza a aumentar de peso sin que aumente el apetito. Se produce entre los 20 y los 31 meses, siendo la mediana de inicio de 2,08 años. Para evitar el incremento ponderal debe realizarse una restricción calórica (aportando el 60-80% de los requerimientos teóricos calculados por edad).

- Fase 2b: El aumento de peso se acompaña de un incremento del interés por la comida. Se produce entre los 3 y los 5,25 años, con una mediana de inicio de 4,5 años. Este hallazgo contrasta con la idea clásica de que el aumento de peso, pero también la hiperfagia, empezaban a los 2 años. En esta fase el niño pregunta por la comida y se muestra preocupado por la siguiente colación.
- Fase 3: Esta fase se produce a partir de los 8 años como promedio (mucho más tarde de lo que se creía previamente), con casos de inicio entre los 3 y los 15 años, y se caracteriza por la presencia de hiperfagia y la falta de saciedad. El niño piensa constantemente en comida, se preocupa por la siguiente comida mientras come la anterior, se despierta pensando en comida, miente sobre lo que come.
- Fase 4: Se da en algunos adultos, especialmente a partir de los 30 años, donde aparece la capacidad de sentirse saciado y desaparece la preocupación por la comida.

El cambio entre una y otra fase podría venir determinado por una reducción en la tasa metabólica basal o un aumento en la absorción de nutrientes. No se han visto diferencias entre subtipos genéticos en relación a la edad de progresión entre las diferentes fases.

1.2.5.2. Obesidad.

La obesidad en el SPW es de origen multifactorial. Se produce hiperfagia y falta de saciedad (que conllevan un aumento de la ingesta) por alteración de los mecanismos hipotalámicos y hormonales de control del apetito y del metabolismo energético; una disminución del gasto energético en relación con las alteraciones en la composición corporal (con un porcentaje reducido de masa magra) y la reducción de la actividad física (condicionada en parte por la hipotonía); y, por último, alteraciones conductuales que implican también un aumento de la ingesta calórica y una disminución de la actividad física²⁸.

La hiperfagia condiciona que los pacientes con SPW piensen durante mucho tiempo al día en comida (incluso hasta el punto de interferir en sus actividades de la vida diaria) y sea difícil redirigirles hacia otro tema o bien se enfaden cuando se intenta; sean insistentes pidiendo comida (incluso cuando se les ha denegado ya), rápidos y hábiles consiguiéndola e intenten manipular para conseguir más cantidad de comida durante las

colaciones; se enfaden cuando se les niega una comida que desean; se levanten por la noche en busca de comida; intenten robar comida, robar dinero para comprar comida, buscar comida en la basura o comer sustancias no comestibles (pica). Existen cuestionarios diseñados para evaluar el grado de hiperfagia²⁹.

En los sujetos con SPW, en comparación con controles obesos y sanos, la velocidad de la ingesta es continua y constante, sin deceleración, de modo que el consumo de alimentos dura más. Terminan de comer más tarde y de nuevo vuelven a tener hambre antes. Por este motivo se cree que más que la hiperfagia el problema es la falta de saciedad³⁰.

Los pacientes con SPW presentan un aumento de masa grasa corporal respecto a la masa magra, hecho que condiciona una menor tasa metabólica basal³¹.

En la obesidad exógena el exceso de tejido adiposo, especialmente a nivel visceral, provoca una resistencia a la insulina y una hiperinsulinemia compensadora. Los niveles de adiponectina son bajos y los de ghrelina también. El SPW es un modelo distinto de obesidad donde se conserva la sensibilidad a la insulina. La obesidad en el SPW es de distribución central; no obstante, estos individuos presentan un menor porcentaje de grasa visceral de lo esperado para el grado de obesidad y un mayor porcentaje de grasa subcutánea³². Esto explica en parte la hipoinsulinemia relativa, los niveles normales de triglicéridos y la mayor sensibilidad a la insulina.

Se ha observado en niños con SPW que el incremento de la sensibilidad a la insulina se acompaña de concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos comparables a las de los controles sanos, niveles elevados de adiponectina y niveles bajos de proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad e interleucina-6 (IL-6)³³. Los niños con SPW tienen mayor adiposidad abdominal, a expensas de tejido adiposo subcutáneo, y menor masa muscular. La ratio tejido adiposo visceral/subcutáneo disminuida confiere un perfil metabólico más favorable para el mismo grado de adiposidad, no obstante, la elevada proporción de tejido adiposo para la masa muscular sugiere un fenotipo similar a la obesidad sarcopénica que puede condicionar peores resultados en salud³⁴. En adultos obesos con SPW, cuando se compara con pacientes obesos sin SPW, la inflamación de bajo grado está más elevada y persiste en estado postprandial, además es independiente del IMC, resistencia a la insulina o déficit de

hormona de crecimiento (GH). En hombres, los niveles elevados de interleucina-18 (IL-18) se correlacionaron con niveles bajos de testosterona³⁵.

1.2.6. Alteraciones endocrinológicas.

1.2.6.1. Hipogonadismo.

El hipogonadismo se da en ambos sexos, siendo común pero no un hallazgo universal. Inicialmente se pensaba que era de origen exclusivamente hipotalámico, pero actualmente se sabe que tiene también un componente primario, dado que se han observado niveles bajos de inhibina B o presencia de minipubertad (secreción de esteroides sexuales dependiente de gonadotrofinas en los primeros meses de vida), de modo que puede darse todo un espectro de manifestaciones entre el hipogonadismo hipogonadotropo puro y el hipergonadotropo³⁶⁻³⁸.

En varones puede encontrarse al nacimiento un pene pequeño, un escroto hipoplásico, criptorquidia unilateral o bilateral (en un 80-90% de casos) y posteriormente un retraso del desarrollo puberal o un desarrollo puberal incompleto e infertilidad. En mujeres puede verse al nacimiento hipoplasia de clítoris y labios, especialmente menores, y posteriormente retraso del desarrollo puberal, desarrollo puberal incompleto, amenorrea primaria u oligomenorrea e infertilidad³⁹.

Algunos pacientes con SPW desarrollan una adrenarquia⁴⁰ y una pubarquia precoz, y se ha observado que los afectos de SPW presentan niveles mayores de sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) en la infancia que los controles sanos⁴¹. También se han descrito casos de pubertad precoz en pacientes con SPW, que podrían estar en relación con mutaciones del gen MKRN3, contenido en la región 15q11.2-q13 del cromosoma 15⁴².

1.2.6.2. Déficit de hormona de crecimiento (GH) y talla baja.

La talla baja es uno de los criterios diagnósticos menores del SPW, así como el tener las manos y/o los pies pequeños para la altura (por debajo de los percentiles 25 y 10 respectivamente)²⁴. La obesidad produce una disminución de la secreción de GH, pero manteniendo unos niveles de factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) dentro de la

normalidad. En los pacientes con SPW, se ha demostrado una clara reducción de los niveles de IGF-1 así como de la respuesta a pruebas de estimulación de GH de manera independiente del exceso de peso⁴³.

La talla baja es consecuencia del déficit de GH y de la falta de pico de crecimiento puberal, alcanzando los pacientes una talla media en ausencia de intervención de 148 cm para las mujeres y 155 cm para los varones¹. Existen gráficas de crecimiento específicas para niños con SPW⁴⁴ y para niños con SPW en tratamiento con GH⁴⁵. El déficit de GH se produce en la infancia (88% de los niños con SPW) pero también en un 8-38% de adultos según las cohortes estudiadas⁴⁶.

1.2.6.3. Insuficiencia suprarrenal.

La insuficiencia suprarrenal central está descrita en los pacientes con SPW con una prevalencia muy variable en función del test usado para el diagnóstico (hasta un 60% usando el test de metirapona⁴⁷ versus un 14% con el test de hormona adrenocorticotropa -ACTH- a dosis bajas⁴⁸). Se cree que puede estar relacionada con casos de muerte súbita en la infancia en estos pacientes, particularmente cuando suceden en contexto de estrés como el causado por una infección⁴⁷.

No existe consenso sobre si es necesario evaluar una posible insuficiencia suprarrenal en todos los pacientes con SPW. El cortisol basal puede ser una buena herramienta de cribado⁴⁹. Una estrategia racional sería evaluar la posibilidad al diagnóstico, antes de empezar el tratamiento con GH y en casos de estrés agudo (enfermedad grave, antes de una anestesia o cirugía); así como dar tratamiento profiláctico con hidrocortisona a dosis de estrés en situaciones de enfermedad aguda o cirugía⁵⁰.

1.2.6.4. Hipotiroidismo.

Un 25-30% de pacientes con SPW desarrollan hipotiroidismo de origen central, con una edad media al diagnóstico de 2 años⁵¹. Es recomendable hacer despistaje del hipotiroidismo en los primeros 3 meses de vida (a pesar de tener un cribado neonatal normal) y posteriormente hacerlo de manera anual, especialmente si el paciente está recibiendo tratamiento con GH⁵². El hipotiroidismo puede ser también causa de talla baja o fallo de medro.

1.2.6.5. Diabetes mellitus (DM).

Hasta un 25% de pacientes con SPW desarrollan diabetes mellitus tipo 2 (DM2), especialmente aquellos con mayor grado de obesidad y con carga familiar de DM2, siendo la edad media de presentación de 20 años⁷. La prevalencia de alteraciones de la tolerancia a la glucosa en la infancia es baja⁵¹. Los pacientes con SPW presentan unas concentraciones de insulina en ayunas y una resistencia a la insulina menor que controles obesos apareados, similares a las de controles sanos⁵³.

1.2.7. Alteraciones del sueño.

Las alteraciones del sueño en los pacientes con SPW incluyen una menor latencia del sueño *Rapid eye movement* (REM), desestructuración de la arquitectura del sueño, apneas tanto obstructivas como centrales e hipoventilación⁵⁴. Las apneas de origen central son más habituales en menores de dos años mientras que por encima de esa edad predominan las apneas obstructivas⁵⁵. Entre los pacientes con SPW se da también una elevada prevalencia de exceso de sueño diurno, como sucede en la narcolepsia⁵⁶.

Las apneas obstructivas están en relación con la obesidad, la saliva espesa, la cifoscoliosis, la hipertrofia de amígdalas y/o adenoides y una vía aérea superior estrecha. La hipotonía muscular juega un papel en la hipoventilación. La disfunción hipotalámica puede explicar también parte de las alteraciones de la microestructura del sueño y de la ventilación durante el sueño⁵⁷.

1.2.8. Alteraciones conductuales y psiquiátricas.

La mayoría de pacientes con SPW presentan rasgos conductuales característicos y no relacionados con el grado de discapacidad, como son las rabietas, las conductas autolesivas, el rascado, las conductas agresivas, la impulsividad, la sobreingesta, las compulsiones, la labilidad emocional, la inactividad, el discurso perseverante o la tozudeza^{58,59}. Comparten rasgos con el autismo, con conductas repetitivas y rituales⁶⁰, y con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)⁶¹.

Los pacientes con SPW pueden sufrir trastornos afectivos (con fluctuaciones del estado de ánimo, leves y rápidas o prolongadas) con rasgos psicóticos y hasta un 10-20%

desarrollan trastornos del espectro psicótico, especialmente aquellos adultos jóvenes con DUP materna^{62,63}.

Las alteraciones conductuales y psiquiátricas afectan a la calidad de vida de los pacientes en la adolescencia y la edad adulta y dificultan su socialización¹.

1.2.9. Otros hallazgos.

En los pacientes con SPW se encuentran con frecuencia también^{1,25}:

- Alteraciones oculares: Estrabismo (en un 60-70% de casos), miopía e hipermetropía, hipopigmentación de la retina.
- Disminución de la saliva, saliva espesa. Alteraciones del esmalte dental y caries. Mala oclusión dental y apiñamiento dental.
- Voz nasal y llanto débil en la infancia.
- Escoliosis (en un 40-80% de casos): de inicio y grado variable, sin diferencia entre sexos y debida en parte a la hipotonía y la obesidad. Puede asociarse con cifosis, especialmente en obesos.
- Osteopenia y osteoporosis (consecuencia del hipogonadismo, déficit de GH y escasa actividad física).
- Displasia de cadera.
- Infecciones respiratorias (que pueden estar en relación con la hipotonía muscular ya que dificulta la capacidad de toser).
- Convulsiones: convulsiones febriles y epilepsia focal.
- Otras comorbilidades de la obesidad: Hipertensión arterial (HTA), dislipemia, colelitiasis, esteatosis hepática, reflujo gastro-esofágico (RGE), insuficiencia venosa con edemas en extremidades inferiores y úlceras venosas.
- Dintel del vómito elevado.
- Rascado y lesiones de rascado, en piel y mucosas, con infecciones asociadas en ocasiones.
- Alteración de la temperatura corporal, siendo rara la fiebre.
- Dintel del dolor elevado.
- Habilidad para puzles.

1.3. Genética.

La mayoría de genes en los mamíferos siguen un patrón de herencia mendeliana, donde ambas copias son expresadas por igual. Menos de un 1% se encuentran sometidos a un mecanismo de impronta. La impronta genómica es un mecanismo epigenético complejo que determina que se exprese únicamente uno de los dos alelos de un gen en función de su origen paterno o materno. Son cambios epigenéticos reversibles, como metilaciones o modificaciones de histonas, y no cambios en la secuencia de ácido desoxirribonucleico (ADN), los que determinan que uno de los alelos quede silenciado. Los genes sometidos a impronta se encuentran típicamente en clústeres y son controlados por regiones de control de impronta⁶⁴. El SPW y el síndrome de Angelman (SA) son buenos ejemplos de este patrón de herencia. El SA está causado por la falta de expresión de un gen de la misma región que afecta al SPW (15q11-q13) pero en este caso del cromosoma de origen materno. Produce problemas en el desarrollo con alteraciones neurológicas (convulsiones, ataxia) y cognitivas graves⁶⁵.

El SPW se produce por la pérdida de expresión de genes de origen paterno contenidos en la región 15q11.2-q13 del brazo largo proximal del cromosoma 15. Esta región se subdivide en cuatro regiones más separadas por puntos de rotura (*breakpoints* o BP), zonas con muchas copias de secuencias repetidas en tándem que pueden dar lugar con frecuencia a recombinaciones aberrantes en la meiosis, produciéndose de este modo deleciones, duplicidades, triplicidades...⁶⁶

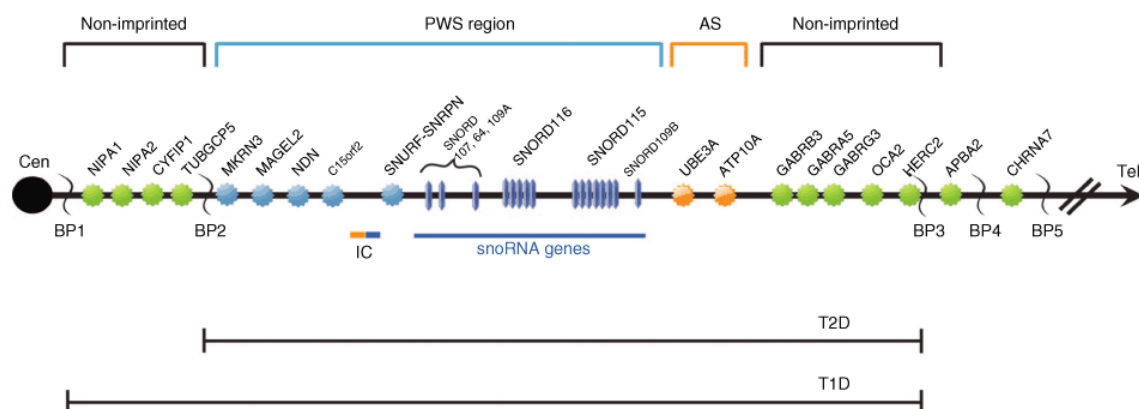


Figura 1. Resumen de la genética y mapa de expresión de la región cromosómica 15q11.2-13. Prader-Willi syndrome. Cassidy et al. Genet Med 2012;14(1):10-26.

La primera región corresponde a un segmento proximal localizado entre los BP1 y BP2, no sometido a impronta, que contiene los genes NIPA1, NIPA2, CYFIP1 y GCP5⁶⁷.

La segunda es la región relacionada con el síndrome de Prader-Willi, que contiene una serie de genes y secuencias responsables del SPW Ninguno de los genes es causante por sí solo de todas las características del síndrome.

- i. El gen MKRN3, cuyo papel en el SPW no está bien establecido. La pérdida de expresión de este gen se relaciona con casos de pubertad precoz central⁶⁸.
- ii. El gen MAGEL2, que podría contribuir en parte a las características del SPW, dado que se han descrito casos de sujetos con pérdida de función de este gen y trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual y un grado variable de rasgos clínicos y conductuales del SPW⁶⁹.
- iii. El gen NDN, que codifica para la neudina, proteína expresada a nivel hipotalámico que parece estar implicada en la regulación de las neuronas productoras de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)⁷⁰ y en la inhibición de la adipogénesis⁷¹, por lo que podría tener un papel clave en el SPW.
- iv. El gen SNURF-SNRPN, que codifica para dos proteínas distintas. En su extremo 5' se encuentra el centro regulador de la impronta, donde se encuentran los residuos CpG que serán metilados o desmetilados en función de su origen parental durante o tras la gametogénesis⁷². Recientemente se ha publicado un estudio que asocia la variabilidad en el gen SNRPN con el riesgo de obesidad en población española con obesidad no sindrómica de inicio precoz⁷³.
- v. Se han identificado un conjunto de ácidos ribonucleicos (ARN) pequeños nucleolares (*small nucleolar RNA*, snoRNAs), moléculas de ARN que guían modificaciones post-transcripcionales en otros ARNs. De todos ellos hay una copia salvo de los dos siguientes (de los que hay 29 y 42 copias respectivamente)¹:
 - a. El gen SNORD116 (antiguo HBII-85), que probablemente tenga un papel clave en el SPW, dado que microdeleciones afectando a esta región producen gran parte de la clínica característica del SPW, habiéndose descrito diversos casos de individuos con hipotonía neonatal, problemas de alimentación en la infancia, hiperfagia, obesidad, hipogonadismo central, hipotiroidismo, estrabismo, discapacidad intelectual, alteraciones del habla y conductuales; aunque también con otros rasgos no propios del SPW como talla normal o macrocefalia⁷⁴.

- b. El gen SNORD115 (antiguo HBII-52), no implicado en el SPW, dado que su falta no origina alteraciones⁷⁵.

La tercera región es la relacionada con el SA. Esta región contiene dos genes, el gen UBE3A, responsable del síndrome, y el gen ATP10A, no implicado⁶⁵.

Por último la cuarta región, la más distal, contiene 3 genes que codifican para receptores de ácido gamma-aminobutírico (GABA), el gen P del albinismo oculo-cutáneo tipo 2 (OCA2) y el gen HERC2¹.

1.3.1. Mecanismos moleculares en el síndrome de Prader-Willi.

El SPW es un trastorno genómico, no genético, dado que no se altera la secuencia de ADN. Puede producirse principalmente por tres mecanismos: la delección paterna, la disomía uniparental materna y los defectos de impronta.

La delección paterna es responsable de la mayoría de casos de SPW⁷⁶, entre un 65 y un 75%. En ella se produce la pérdida de una región de 5-6 megabases del cromosoma paterno, la región 15q11.2-q13. Existen dos tipos de delección en función de su longitud. El tipo 1 es más larga, se pierde la región comprendida entre el BP1 y el BP3 y afecta al 40% de los casos. El tipo 2 es más corta, se pierde la región comprendida entre el BP2 y el BP3 (se respeta por tanto el segmento proximal no sometido a impronta) y afecta al 60% de los casos. Estas diferencias en la longitud justifican diferencias en el fenotipo⁷⁷. Existen también delecciones atípicas (8% de los casos aproximadamente), como por ejemplo la translocación balanceada, que darán lugar a fenotipos distintos⁷⁸.

La DUP materna es responsable de un 20-30% de casos de SPW¹. En este caso, existen dos copias de la región 15q11.2-q13 de origen materno y ninguna de origen paterno⁷⁹. Está relacionada con la edad materna⁸⁰. El mecanismo más habitual por el que se produce es como rescate a una trisomía al unirse un óvulo con dos copias de esta región y un espermatozoide normal. Si se pierde el material genético paterno en el rescate, se producirá el SPW por DUP materna⁸¹. Puede producirse también por otros mecanismos (rescate de monosomía, complementación gamética, errores post-fertilización, existencia de pequeños marcadores del cromosoma 15 supernumerarios)⁷⁷.

Los defectos de impronta son responsables de un 1-3% de los casos de SPW¹. En este caso la región 15q11.2-q13 del cromosoma paterno está presente, pero no puede expresarse porque se mantiene silenciada por un error en el cambio de impronta materna a paterna en la línea germinal masculina. Los defectos pueden ser de dos tipos: epigenéticos (70% de casos, por problemas en la espermatogénesis o en la embriogénesis temprana) o microdeleciones (30% de casos, de las cuales la mitad son producidas de novo en la espermatogénesis y el resto son heredadas de un padre no afecto; estas últimas tienen una implicación importante, el riesgo de recidiva)⁸².

En menos de un 1% de casos el SPW está causado por reorganización cromosómica (translocaciones, inversiones)¹.

1.3.2. Correlaciones entre genotipo y fenotipo.

No hay ningún rasgo exclusivo de uno u otro genotipo, pero sí se han observado ciertas diferencias al comparar deleciones versus DUP materna y deleciones tipo 1 versus deleciones tipo 2.

Se ha observado más incidencia de parto post-término en los pacientes con DUP materna respecto a aquellos con deleción⁸³. Los pacientes con deleción tienen con mayor frecuencia hipopigmentación (dado que pierden una copia del gen OCA2, contenido en el segmento más distal de la región 15q11.2-q13), más rasgos faciales característicos, menos tendencia al rascado, menos elevación del umbral del dolor y más habilidad con los puzles⁸⁴. También tienen más problemas conductuales⁵⁹. Se ha descrito también que necesitan con mayor frecuencia técnicas de soporte a la alimentación en la primera infancia, que tienen más alteraciones del sueño y más defectos a nivel de la articulación del lenguaje⁸⁵. Los pacientes con DUP materna tienen una mayor inteligencia verbal que aquellos con deleción⁸⁶ pero también más trastornos psicóticos⁸⁷ y del espectro autista⁸⁸.

Al comparar los pacientes con deleción tipo 1 y aquellos con deleción tipo 2, algunos trabajos sugieren diferencias, como un aumento de la incidencia de alteraciones conductuales y psicológicas en los tipo 1⁸⁹. Los tipo 1 tendrían más compulsiones relacionadas con la limpieza y estas serían más difíciles de interrumpir, mientras que los tipo 2 tendrían compulsiones más relacionadas con áreas académicas⁹⁰. No obstante, otros trabajos no encuentran diferencias evidentes entre los dos tipos de deleción⁹¹.

1.3.3. Consejo genético.

En la mayoría de casos el riesgo de recurrencia del SPW es bajo, de menos de un 1%, y por tanto igual al de la población general. No obstante, algunas subclases moleculares tienen un riesgo de recurrencia del 50% (e incluso hasta del 100% en algún caso raro), por lo que es crucial conocer el mecanismo genético subyacente exacto para poder dar un correcto consejo genético.

En la siguiente tabla se presentan las diferentes subclases moleculares con su riesgo de recurrencia.

Clase molecular	Frecuencia	Mecanismo genético	Riesgo de recurrencia
Ia	65-75%	Delección (tipo 1 y 2).	<1%
Ib	<1%	Reordenamientos cromosómicos.	25-50%
IIa	20-30%	DUP materna.	<1%
IIb	<1%	DUP materna con translocación parental o cromosoma marcador.	Hasta el 100% en caso de translocación Robertsoniana 15;15.
IIIa	<0.5%	Defecto de impronta por microdelección.	Hasta el 50% si el padre es portador de la delección.
IIIb	2%	Defecto de impronta por mecanismo epigenético.	<1%

Tabla 1. Riesgo de recurrencia del síndrome de Prader-Willi en función del mecanismo genético.

Modificado de: *Prader-Willi syndrome. Cassidy et al. Genet Med 2012;14(1):10-26.*

Además de la correcta identificación del mecanismo genético, en algunos casos habrá que realizar estudios genéticos adicionales a los padres para poder establecer con seguridad el riesgo de recurrencia⁹².

Existe la posibilidad (especialmente relevante para familias con alto riesgo de recurrencia del síndrome) de realizar un test de diagnóstico prenatal a partir de una biopsia corial o de una amniocentesis. Recientemente se han empezado a usar también test prenatales no invasivos realizados a partir de muestras de plasma materno; no obstante, aún hay poca experiencia para poder recomendar su uso en la detección de microdeleciones o duplicaciones⁹³.

Existen cuatro casos recogidos en la literatura de mujeres afectas de SPW que han tenido descendencia, dos de ellas han tenido niños sanos y las otras dos, niños afectados de síndrome de Angelman^{1,94,95}. No existen casos descritos de varones con SPW que se hayan reproducido.

1.4. Diagnóstico

En el año 1993 se publicaron los criterios diagnósticos de SPW a partir de un consenso de expertos²⁴.

CRITERIOS MAYORES (un punto)	CRITERIOS MENORES (medio punto)
1. Hipotonía neonatal/infantil central y succión débil, que mejora gradualmente con la edad.	1. Reducción de los movimientos fetales o letargia infantil o llanto débil en la infancia, que mejoran con la edad.
2. Problemas de alimentación en la primera infancia con necesidad de técnicas de soporte y fallo de medro.	2. Alteraciones conductuales típicas: rabietas, estallidos violentos, comportamientos obsesivo-compulsivos, tendencia a discutir, a mostrarse disconforme, a ser inflexible, manipulador, posesivo, terco, tenaz, ladrón y embustero (hacen falta 5 o más)
3. Ganancia ponderal rápida o excesiva después de los 12 meses y antes de los 6 años, obesidad central en ausencia de intervención.	3. Alteraciones del sueño y apnea del sueño.

<p>4. Rasgos faciales característicos: dolicocefalia, cara o diámetro bifrontal estrecho, ojos almendrados, boca pequeña con labio superior fino, comisuras de la boca hacia abajo (hacen falta 3 o más).</p>	<p>4. Talla baja para su potencial genético a los 15 años (en ausencia de tratamiento con GH).</p>
<p>5. Hipogonadismo:</p> <p>a. Hipoplasia genital. En varones: Hipoplasia escrotal, criptorquidia, pene o testes pequeños (por debajo del percentil 5). En mujeres: Ausencia o hipoplasia grave de labios menores y/o clítoris.</p> <p>b. Maduración gonadal ausente o incompleta con signos de retraso puberal a los 16 años en ausencia de intervención. En varones: testes pequeños, disminución del vello facial y corporal, ausencia de cambio de voz. En mujeres: amenorrea u oligomenorrea.</p>	<p>5. Hipopigmentación: piel y cabello claros comparados con la familia.</p>
<p>6. Retraso del desarrollo en niños de menos de 6 años, discapacidad intelectual leve-moderada o problemas de aprendizaje a partir de los 6 años.</p>	<p>6. Manos (por debajo del percentil 25) y/o pies (por debajo del percentil 10) pequeños para la altura.</p>
<p>7. Hiperfagia, búsqueda de comida, obsesión con la comida.</p>	<p>7. Manos estrechas, borde ulnar poco prominente.</p>
<p>8. Estudio genético positivo: deleción u otros defectos en la región cromosómica del SPW incluyendo la DUP materna.</p>	<p>8. Anomalías oculares: estrabismo, miopía.</p>
	<p>9. Saliva escasa y viscosa con costras en las comisuras bucales.</p>
	<p>10. Defectos en la articulación del lenguaje.</p>
	<p>11. Rascado de la piel.</p>

Tabla 2. Criterios diagnósticos para el síndrome de Prader-Willi. *Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. Holm VA et al. Pediatrics. 1993;91(2):398-402.*

Para poder hacer el diagnóstico son necesarios:

- En menores de 3 años: 5 puntos (con un mínimo de 4 criterios mayores).
- En mayores de 3 años: 8 puntos (con un mínimo de 5 criterios mayores).

Existen una serie de rasgos que, a pesar de que no puntúan, apoyan el diagnóstico:

1. Dintel del dolor elevado.
2. Dificultad/incapacidad para vomitar.
3. Inestabilidad de temperatura en la infancia o sensibilidad anómala a la temperatura en niños y adultos.
4. Escoliosis y/o cifosis.
5. Adrenarquia precoz.
6. Osteoporosis.
7. Habilidad inusual para hacer puzles.
8. Estudios neuromusculares normales si se han realizado.

EDAD	CARACTERÍSTICAS SUFICIENTES PARA SOLICITAR ESTUDIO GENÉTICO
Menores de 2 años	1. Hipotonía y succión débil.
Entre 2 y 6 años	1. Hipotonía con historia de succión débil. 2. Retraso del desarrollo.
Entre 6 y 12 años	1. Historia de hipotonía con succión débil (en ocasiones la hipotonía persiste). 2. Retraso del desarrollo. 3. Ingesta excesiva (hiperfagia, obsesión con la comida) con obesidad central en ausencia de control.
A partir de los 13 años	1. Alteración cognitiva, normalmente retraso mental leve. 2. Ingesta excesiva (hiperfagia, obsesión con la comida) con obesidad central en ausencia de control. 3. Hipogonadismo hipogonadotropo y/o alteraciones conductuales típicas (incluyendo rabietas y rasgos obsesivo-compulsivos).

Tabla 3. Nuevos criterios para solicitar el estudio genético para diagnóstico del síndrome de Prader-Willi. *The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria.* Gunay-Aygun M et al. *Pediatrics.* 2001;108(5):E92.

En el momento de la publicación de estos criterios²⁴ la finalidad de los mismos era poder hacer el diagnóstico clínico del síndrome entendiendo que los test genéticos no estaban tan estandarizados ni disponibles como en la actualidad. En el año 2001 se sugieren unos nuevos criterios⁹⁶ (tabla 3) a fin de mejorar la identificación de los pacientes candidatos a la realización de la prueba genética, dado que con los anteriores criterios algunos pacientes pueden no ser diagnosticados o ser diagnosticados tarde (como aquellos de menos edad que aún no han desarrollado parte de las características clínicas del síndrome) y también pueden pedirse más pruebas de las necesarias en pacientes adultos con obesidad no sindrómica y retraso mental.

1.4.1 Diagnóstico genético

El diagnóstico genético permite no solo confirmar la sospecha clínica sino también poder dar un consejo genético, por lo que es imprescindible que este sea completo, llegando a conocer el mecanismo genético exacto causante del síndrome en cada caso. El diagnóstico temprano permite una actuación integral y precoz sobre el paciente permitiendo mejorar las comorbilidades asociadas al síndrome y evitando sufrimientos a la familia.

El esquema clásico para el diagnóstico es el siguiente:

1. Test de metilación (Southern o reacción en cadena de la polimerasa –PCR-):
Estudia el patrón de metilación de los dos alelos utilizando como diana el extremo 5' del gen SNURF-SNRPN. Si se obtienen ambos alelos estamos ante un patrón de metilación normal. En el patrón característico del SPW solo se obtiene producto del alelo materno. Permite por tanto confirmar el diagnóstico de SPW (en un 99% de casos), pero no distingue la causa. Es por ello el primer test a realizar. Distingue entre SPW y SA.
2. Hibridación in situ por fluorescencia (FISH) o análisis de *microarrays* (CMA):
Permite diagnosticar los casos de delección. Es el segundo paso a realizar dado que este subtipo es el más frecuente. El CMA permite diagnosticar también el tamaño de la delección. Si se realizara como primer test, no sería posible diferenciar entre SPW y SA. El CMA no permite identificar grandes reordenamientos (cosa que sí puede hacerse con el FISH y el cariotipo juntos). Puede realizarse el CMA junto con el análisis de polimorfismos de pequeños nucleótidos (CMA-SNP *array*),

técnica que permitirá detectar además de deleciones algunos casos de DUP materna.

3. Análisis de microsatélites o de polimorfismos de ADN: Permite diferenciar si los dos cromosomas vienen del mismo origen parental (de la madre, diagnosticando una DUP materna) o bien vienen de ambos progenitores (diagnosticando por tanto un defecto de impronta). Requiere muestras del probando y de los padres. Es el tercer test a realizar cuando se tiene un test de metilación compatible con SPW y una segunda prueba que excluye la deleción.
4. Secuenciación de ADN: En los casos en que el diagnóstico haya sido defecto de impronta, permite distinguir entre microdeleciones y mutaciones epigenéticas.
5. Cariotipo: Permite detectar grandes reordenamientos cromosómicos y debe realizarse siempre además de las pruebas anteriores.

En la actualidad puede iniciarse el estudio con el test MS-MLPA (Methylation-specific multiplex-ligation probe amplification) que permite realizar a la vez el diagnóstico de SPW y detectar si es producido por deleción. No detecta grandes reordenamientos, pero puede detectar también deleciones en el centro de impronta. Esta sería una estrategia más coste-efectiva, dado que proporcionaría el diagnóstico con un solo test en el 75% de los casos ^{1,77,97,98}.

En nuestro hospital actualmente se utilizan distintas técnicas de forma secuencial, el MS-MLPA que analiza simultáneamente la metilación y la presencia de deleción tipo 1, tipo 2 y la microdeleción en el centro de impronta, el cariotipo para descartar reorganizaciones cromosómicas, y el análisis de microsatélites del ADN para el diagnóstico de DUP materna. Cuando este último es normal se diagnostica un defecto de impronta epigenético.

1.4.2 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial en la etapa neonatal debe realizarse con otras causas de hipotonía como la sepsis neonatal o la depresión del sistema nervioso central (SNC), la atrofia muscular espinal, la distrofia miotónica, otras miopatías o neuropatías, el síndrome de Angelman, errores innatos del metabolismo o anomalías cromosómicas como reordenamientos cromosómicos ^{1,99}.

Durante la infancia, el diagnóstico diferencial debe hacerse con otras causas de obesidad y discapacidad intelectual como el síndrome del X frágil, el síndrome de Angelman, el síndrome de Bardet-Biedl, la osteodistrofia hereditaria de Albright, la disomía uniparental materna del cromosoma 14 o reordenamientos cromosómicos microscópicos^{1,25,100}.

El daño hipotalámico como el producido por un craneofaringioma o por el tratamiento del mismo produce unas manifestaciones clínicas que se solapan con el SPW, especialmente si ocurre en edades tempranas¹⁰¹.

1.5. Tratamiento

El tratamiento del SPW se fundamenta en el diagnóstico temprano, el manejo por un equipo multidisciplinar, el inicio precoz del tratamiento con GH, la prevención de la obesidad a través del control de la dieta y el ejercicio y el manejo de la hiperfagia¹⁰².

1.5.1. Primera infancia.

En la etapa neonatal el manejo se centra en hacer un correcto diagnóstico lo antes posible, dar soporte a los problemas de alimentación, el inicio precoz del tratamiento con GH y la fisioterapia para mejorar el desarrollo.

En cuanto a los problemas de alimentación, es habitual que se requiera alimentación por SNG en los primeros meses de vida, si el soporte a la lactancia con pezoneras o tetinas especiales no ha sido suficiente para conseguir la ganancia ponderal. Hay que evitar las gastrostomías en la medida de lo posible. Las fórmulas hipercalóricas pueden ser de utilidad para reducir el volumen de las tomas. Es importante no hacer restricción calórica demasiado pronto para garantizar un correcto desarrollo cerebral pero también evitar una excesiva ganancia ponderal en los dos primeros años de vida. En caso de persistir una falta de ganancia ponderal pese a un correcto aporte calórico hay que descartar un posible hipotiroidismo y tratarlo si fuera el caso^{25,103}.

Son recomendables intervenciones tempranas a nivel de fisioterapia y actividad física (junto con el tratamiento con GH) para mejorar el desarrollo motor, así como de logopedia para mejorar la articulación del lenguaje¹⁰³.

Es importante ofrecer a padres, familiares y cuidadores información, apoyo social, psicológico y educacional. Las asociaciones de familiares pueden ser un buen recurso.

1.5.2. Tratamiento con GH.

El tratamiento con GH tiene efectos beneficiosos sobre la talla, pero también sobre la composición corporal (aumentando la masa magra y reduciendo la masa grasa), el metabolismo y la capacidad para el ejercicio físico, a nivel neurocognitivo y sobre la calidad de vida⁴⁶.

Tras confirmar el diagnóstico genético de SPW y ser valorado el paciente por un equipo multidisciplinar, debe considerarse iniciar el tratamiento con GH (a cualquier edad) y mantenerse hasta que los riesgos superen a los beneficios. En niños con SPW no es necesario hacer un test para el diagnóstico de déficit de GH previo al inicio del tratamiento. En adultos sí debe realizarse. No debe iniciarse el tratamiento en caso de obesidad grave, DM mal controlada, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) grave no tratado, cáncer activo o psicosis activa. La escoliosis no es una contraindicación. Debe valorarse también la función tiroidea antes del inicio del tratamiento¹⁰⁴. Dado que se han descrito casos de muerte súbita en pacientes en tratamiento con GH, aunque no está clara la contribución del tratamiento a la misma, es importante evaluar la posibilidad de SAOS y realizar en caso necesario adenoidectomía y amigdalectomía¹.

La dosis de inicio es de 0,5 mg/m²/día por vía subcutánea en niños con ajustes de 1 mg/m²/día cada 3-6 meses en función de la respuesta y los niveles de IGF-1. Los niveles de IGF-1 deben mantenerse en la parte superior de la normalidad. En adultos la dosis de inicio es de 0,1-0,2 mg/día en función de la edad, de si se ha recibido previamente tratamiento con GH, de la presencia de edemas o del tratamiento con estrógenos orales. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta y los niveles de IGF-1. El tratamiento con GH y la dosis no debe depender del subtipo genético ni el déficit cognitivo debe ser una barrera para este. Durante el tratamiento hay que monitorizar medidas antropométricas incluyendo perímetro craneal, estadio puberal y edad ósea, IGF-1, presencia de escoliosis y los posibles efectos adversos¹⁰⁴.

1.5.3. Hiperfagia y obesidad.

Con el fin de prevenir la obesidad, es imprescindible un estricto control de la ingesta desde edades tempranas, siendo recomendable que el paciente realice una dieta equilibrada baja en calorías con el asesoramiento de un dietista-nutricionista y ejercicio físico a diario. Es importante que los padres o cuidadores de los niños con SPW tengan presentes algunas recomendaciones como evitar tener comida o dinero a su alcance, mantener cerrados los lugares con comida, evitar llevar al niño a comprar alimentos, evitar el consumo de alimentos superfluos, no premiar con comida, realizar unos horarios fijos y mantener rutinas, controlar la cantidad de comida que se sirve en el plato y no repetir, evitar que haya restos de comida en la basura al alcance del niño e implicar a la escuela y al entorno social para mantener estos hábitos¹.

Respecto a los fármacos para el control de la hiperfagia y la obesidad, ni los antagonistas opioides como la naloxona o la naltrexona ni el octreótido han demostrado efectos beneficiosos en los pacientes con SPW^{105,106}. No hay hasta la fecha estudios que evalúen el uso de orlistat en estos pacientes. El topiramato, antiepiléptico con conocido efecto sobre el apetito, ha mostrado efectos beneficiosos sobre el peso corporal en algún trabajo en pacientes con SPW, además de mejorar el estado de ánimo y reducir los comportamientos obsesivo-compulsivos y la agresividad, si bien los beneficios sobre el peso no se observan en todos los trabajos^{107,108}. Se ha descrito el uso de la combinación de naltrexona y bupropion en un paciente con SPW pero los efectos sobre el peso a 6 semanas de tratamiento parecen escasos¹⁰⁹.

Los agonistas del receptor de glucagon like peptide-1 (GLP-1) utilizados en pacientes con SPW y DM2 tienen efectos beneficiosos en cuanto a pérdida de peso y mejoría del control metabólico, con una baja incidencia de efectos adversos. La falta de efectos adversos puede deberse al elevado umbral para el dolor y las náuseas. Por consiguiente, el riesgo de una posible ruptura gástrica no es despreciable¹¹⁰. Con liraglutide se ha descrito además una disminución en las concentraciones de ghrelina que podría contribuir a la reducción del apetito¹¹¹.

La cirugía bariátrica puede ser una alternativa en casos de obesidad grave, pero no puede recomendarse de modo generalizado en estos pacientes, dado que hay pocos estudios publicados que muestren resultados favorables en cuanto a pérdida de peso y faltan datos

a largo plazo, tampoco se produce una clara reducción de la hiperfagia y se asocia a una tasa de complicaciones no despreciable en esta población^{50,112,113}.

Actualmente se están llevando a cabo estudios con oxitocina (un neuropéptido anorexígeno) como tratamiento para la hiperfagia y las alteraciones conductuales, con coenzima Q10 y carnitina para aumentar el gasto energético⁵⁰ y con un análogo de ghrelina desacilada¹¹⁴. Recientemente beloranib (un inhibidor irreversible de la metionina aminopeptidasa 2) ha tenido que ser retirado de su desarrollo farmacológico para el tratamiento de la hiperfagia por efectos secundarios graves (muerte por tromboembolismo pulmonar) en esta población.

1.5.4. Hipogonadismo.

La criptorquidia unilateral o bilateral está presente en el 80%-90% de los niños con SPW. Su tratamiento puede ser hormonal (con gonadotropina coriónica humana -hCG-) o quirúrgico (orquidopexia). El primero es preferible para evitar los riesgos de una anestesia general y porque además puede aumentar el tamaño escrotal y la longitud del pene^{25,115}.

La mayoría de pacientes con SPW, varones y mujeres, requerirán tratamiento hormonal para iniciar o mantener la pubertad. El tratamiento hormonal sustitutivo debe ser planteado a la familia sin que la discapacidad intelectual sea una contraindicación para el mismo. Aunque no existe consenso respecto a cómo y cuándo iniciarlo, en mujeres sería recomendable hacerlo hacia los 11-12 años, inicialmente con estrógenos a dosis bajas y posteriormente con un combinado de estrógenos y progestágenos. Los preparados transdérmicos pueden ser preferibles dada la obesidad y habitualmente no suelen dar problemas a pesar del rascado. No obstante, los preparados orales están también muy bien aceptados por este tipo de pacientes. En varones sería recomendable iniciarlo a los 12-13 años, con testosterona o con hCG. Los preparados de testosterona transdérmica son preferibles a las formas intramusculares para evitar picos de testosterona que provoquen agresividad. En caso de usar estos últimos la dosis de inicio debe ser un 30-50% de la habitual. Dado que existen casos descritos de fertilidad en mujeres con SPW, hay que considerar la educación sexual y la contracepción también en estos pacientes^{22, 1,103}.

Tanto el hipogonadismo como el déficit de GH pueden ser causa de osteoporosis, por lo que es recomendable realizar densitometrías óseas anuales o bianuales a partir de los 5 años de edad en esta población y valorar iniciar tratamiento sustitutivo para ambos déficits, si no se ha hecho previamente, en caso de que aparezca. Además, es recomendable que los pacientes tomen un suplemento de calcio y vitamina D para cubrir el déficit que supone una dieta hipocalórica^{1,116}.

1.5.5. Alteraciones conductuales y psiquiátricas.

Para el manejo de los problemas de conducta es útil la terapia conductual, haciendo hincapié en primer lugar en los aspectos relacionados con la comida y recompensando las conductas deseadas e ignorando las indeseables¹¹⁷. Respecto a las rabietas, es importante identificar los factores causales para desarrollar estrategias de manejo¹⁰³. En referencia al rascado, existe algún trabajo publicado que describe una mejoría del mismo con topiramato¹⁰⁷ y algún otro con N-acetilcisteína¹¹⁸. Estudios recientes sugieren un posible papel de la oxitocina en el control de la hiperfagia, la socialización, la ansiedad y las conductas repetitivas¹¹⁹.

El tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) puede ser de utilidad para el control de los trastornos afectivos y los trastornos psicóticos, que no responden bien a estabilizadores del ánimo¹²⁰.

1.5.6. Otros.

En todos los pacientes con SPW (no solo en aquellos que van a iniciar tratamiento con GH) hay que valorar la posibilidad de un SAOS y realizar un estudio del sueño. En la infancia es habitual que se requiera una adenoidectomía y/o amigdalectomía, mientras que en la edad adulta el tratamiento suele ser la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). En casos de SAOS debe valorarse también la coexistencia de un cor pulmonale¹⁰³. Existe un estudio en el que se describe una mejoría de la hipersomnia diurna con modafinilo (un estimulante central) en pacientes con SPW.

Se recomienda realizar radiografías de columna anuales en la etapa de crecimiento para diagnosticar una posible escoliosis, dado que el diagnóstico clínico puede ser difícil en

caso de obesidad. El tratamiento es el mismo que en la escoliosis idiopática, siendo las complicaciones de la cirugía más frecuentes y graves en estos pacientes¹⁰³.

Es recomendable realizar una valoración oftalmológica durante el primer año de vida para diagnosticar un posible estrabismo que pueda requerir cirugía y valorar la agudeza visual. La miopía y la hipermetropía deben corregirse en caso de estar presentes²⁵.

El tratamiento del hipotiroidismo y de la insuficiencia suprarrenal es el habitual⁵². La DM2 suele darse en los pacientes con obesidad, y su manejo no difiere del de los pacientes sin SPW¹¹⁸, siendo de especial interés el tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 como se ha mencionado previamente. No existen por ahora estudios que evalúen el uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en esta población. Debe hacerse cribado del resto de comorbilidades de la obesidad y tratarlas como es habitual.

Las medidas higiénicas como el uso de dentífricos especiales, geles o chicles pueden mejorar la falta de salivación. Las revisiones dentales son necesarias y es habitual que se requiera ortodoncia¹⁰³.

En la edad adulta, los pisos tutelados son una buena opción para estos pacientes, sin que el control estricto sobre la comida pueda descuidarse¹.

2. Hormonas del hambre y saciedad en el síndrome de Prader-Willi.

2.1. Mecanismos de regulación del apetito^{121,122,118}.

En el control del apetito intervienen numerosas señales procedentes de tejidos periféricos y los mecanismos implicados en este proceso son extraordinariamente complejos y aún no bien conocidos.

Para mantener la homeostasis energética, el SNC integra distintos tipos de señales periféricas:

- Hormonales: procedentes del tracto gastrointestinal, páncreas y tejido adiposo.
- Metabólicas: procedentes de los nutrientes absorbidos o metabolizados (aminoácidos, carbohidratos, lípidos, cuerpos cetónicos, alcoholes, otros metabolitos).

- Señales del sistema nervioso autónomo: procedentes de distintos órganos periféricos, a través de los mecanorreceptores y los quimiorreceptores (informan de estímulos como por ejemplo la distensión gástrica o la presencia de péptidos, respectivamente).

En el sistema nervioso central, los centros reguladores del apetito se hallan principalmente a nivel hipotalámico. En el hipotálamo (HT) encontramos diferentes grupos de neuronas interconectadas entre sí, agrupadas en núcleos o áreas. El HT puede dividirse en tres regiones: anterior, media y posterior. La región anterior comprendería el núcleo supraóptico, el núcleo supraquiasmático, el núcleo paraventricular (NPV), el área preóptica medial y lateral y el área hipotalámica anterior. La región media comprendería los núcleos arcuato (ARC), el núcleo dorsomedial (NDM), el núcleo ventromedial (NVM), el hipotálamo lateral (HL) y el área hipotalámica dorsal. Finalmente, la región posterior comprendería el núcleo premamilar, el núcleo intercalado, el área hipotalámica posterior y los cuerpos mamilares (figura 2).

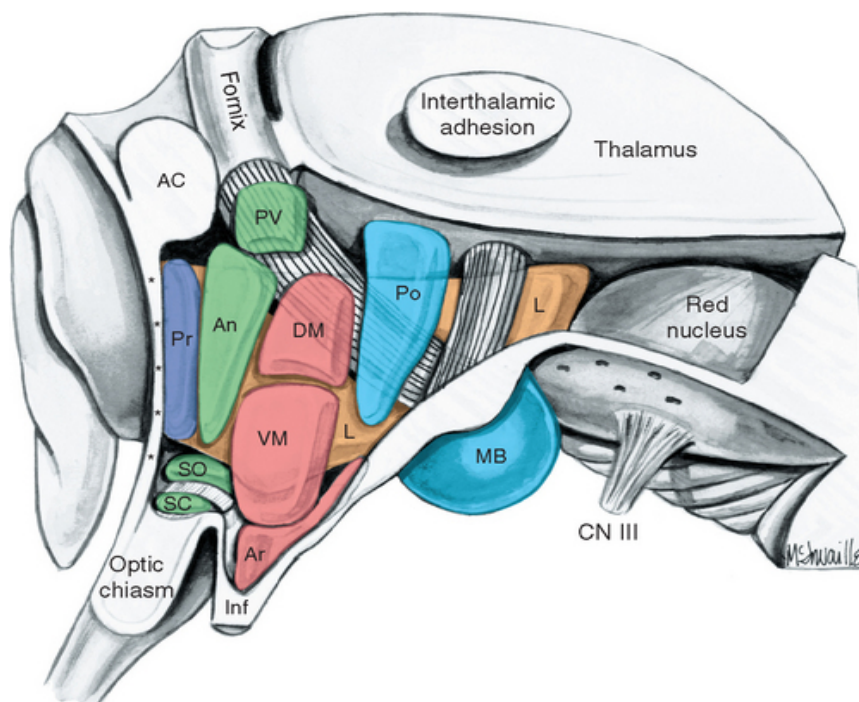


Figura 2. Principales núcleos hipotalámicos (se ha eliminado parte de la zona periventricular para mayor claridad). Abreviaciones: AC: comisura anterior, Ar: ARC, CN: nervio craneal, DM: NDM, Inf: tallo infundibular, L: HL, MB: cuerpo mamilar, Po: área hipotalámica posterior, Pr: núcleo preóptico, PV: NPV, SC: núcleo supraquiasmático, SO: núcleo supraóptico, VM: NVM. *Modificado de The hypothalamus, Nauta WJH et al, Springfield, Illinois, 1969, Thomas CC.*

Destacan de entre todas ellas las siguientes zonas hipotalámicas:

I. Hipotálamo anterior:

i. Núcleo paraventricular (NPV). Contiene neuronas que expresan:

- Hormona liberadora de corticotropina (CRH).
- Hormona liberadora de tirotropina (TRH).
- Oxitocina.

II. Hipotálamo medial:

i. Núcleo arcuato (ARC). En él encontramos dos grupos de neuronas:

- Neuronas que expresan péptidos orexígenos:
 - Neuropeptido Y (NPY): actúa sobre los receptores Y (Y1 e Y5).
 - Péptido relacionado con la proteína agouti (*Agouti-related protein*, AGRP): antagonista de la actividad de los receptores de melanocortina (MC3R y MC4R).

Estas neuronas también liberan GABA que inhibe a las neuronas que expresan pro-opiomelanocortina (POMC).

- Neuronas que expresan péptidos anorexígenos
 - Pro-opiomelanocortina (POMC): producen α -melanotropina (MSH), que actúa sobre el receptor MC3/MC4.
 - Tránsito regulado por cocaína y anfetamina (TRCA), cuyo receptor es desconocido.

Desde ambos grupos surgen conexiones hacia otras zonas del hipotálamo como el NPV o el HL.

ii. Núcleo ventromedial (NVM).

iii. Núcleo dorsomedial (NDM): conectado con el núcleo supraquiasmático, que controla el ritmo circadiano.

iv. Hipotálamo lateral (HL). Contiene neuronas orexígenas, productoras de:

- Orexinas.
- Hormona concentradora de melanina (MCH).

Todas estas regiones interactúan entre sí y están conectadas a su vez con regiones del cerebro superior, como el sistema mesolímbico o la corteza cerebral, y con zonas del tronco cerebral. El sistema límbico controla la recompensa, el placer y la palatabilidad asociados a la comida. Forman parte de este sistema el área tegmental ventral (ATV), el

núcleo accumbens, el pálido ventral y la amígdala. El complejo vagal dorsal (CVD) del tronco está formado por el área postrema (AP), el núcleo del tracto solitario (NTS) y el núcleo dorsal motor del vago.

Una vez integradas todas las señales, el sistema nervioso actúa por dos vías:

- Sistema nervioso central: Regula el apetito, saciedad, motivación, conducta alimentaria y ejercicio.
- Sistema nervioso autónomo: Los estímulos eferentes, pasando por el NTS, actúan a través del nervio vago en el tracto gastrointestinal.

El nervio vago o décimo par craneal supone la inervación parasimpática del tracto digestivo y transmite a su vez información del tracto digestivo al SNC. Contiene fibras eferentes (motoras) y aferentes (sensitivas). El nervio vago eferente es una neurona bipolar con el cuerpo localizado en el ganglio nodoso, con una proyección hacia el NTS y otra hacia el tracto digestivo. Las fibras aferentes reciben información de moléculas como los péptidos intestinales y de los mecanorreceptores¹²³.

Las principales hormonas y péptidos producidos en los tejidos periféricos son los siguientes:

- Estómago: ghrelina.
- Intestino delgado: GLP-1, colecistocinina (CCK), péptido YY (PYY), enterostatina, oxintomodulina (OXM).
- Páncreas: insulina, amilina, polipéptido pancreático (PP).
- Tejido adiposo: leptina, adiponectina, resistina, visfatina.

Salvo la ghrelina, todas las señales procedentes del tracto gastrointestinal inhiben la ingesta. Todas forman parte de la regulación a corto plazo, mientras el tejido adiposo supone una regulación a largo plazo ofreciendo información de las reservas de energía a nivel corporal.

La alteración de alguna o varias de estas hormonas podría suponer un desbalance en la regulación del apetito que condujese al desarrollo de hiperfagia, por lo que podrían estar implicadas en la patogenia del SPW. A continuación, se describirá cada una de ellas detallando si existen estudios que hayan valorado su posible alteración en el SPW y sus resultados.

2.2. Leptina.

La leptina es una hormona secretada por las células del tejido adiposo, principalmente del tejido adiposo subcutáneo. El gen de la leptina o gen *ob* se localiza en el cromosoma 7. La leptina se produce como parte de un mecanismo de feedback para mantener los depósitos de grasa corporales, de modo que en individuos normales los niveles de leptina se correlacionan con la masa de tejido adiposo¹²⁴. El aumento de la adiposidad aumenta la producción de leptina y la leptina inhibe el apetito. En cambio, al perder peso, disminuyen los niveles de leptina y se activan los mecanismos para promover la ganancia ponderal¹²⁵.

La leptina regula el gasto energético, la conducta alimentaria, la actividad motora, la masa ósea, el crecimiento, la termogénesis y el envejecimiento. También regula la función adrenal, estimula el eje hipotálamo-gonadal y la secreción de tirotrópina -TSH- (a través de la TRH) así como la conversión periférica de T4 a T3 (por este motivo en la obesidad exógena pueden verse concentraciones levemente elevadas de TSH). La leptina también tiene un papel en la plasticidad neuronal y la implementación de vías neuronales al inicio de la vida. En lo que respecta al control del apetito, actúa a nivel del SNC de tres formas: como señal de saciedad, estimulando las neuronas anorexígenas (POMC/TRCA) e inhibiendo las orexígenas (AGRP/NPY), mediando la plasticidad sináptica y modulando la percepción de recompensa asociada a la comida¹²⁵.

La leptina se une a su receptor LEP-R o ObR, principalmente a su isoforma más larga ObRb. Es un receptor altamente expresado a nivel hipotalámico. La activación del ObRb promueve la expresión de POMC. Las isoformas ObRa y ObRc se expresan en los microvasos de la barrera hematoencefálica (BHE) y están implicados en el transporte de leptina al SNC¹²⁶.

La leptina actúa (a través de su receptor) sobre todo a nivel del ARC, pero también en el NVM, NDM, NPV e HL. Desde este último, existen conexiones con el mesolímbico. También actúa a nivel de NTS y ATV (la leptina inhibe la recompensa relacionada con la comida)¹²⁷.

La insulina reduce la sensibilidad de POMC a la leptina. Este hecho puede explicar que la sobreingesta altere la sensibilidad a la leptina¹²⁸.

El déficit de leptina (por mutaciones de los genes que codifican para la leptina o para su receptor) causa obesidad mórbida de inicio temprano en un intento de proteger contra la inanición, dado que se interpreta como una falta de tejido adiposo¹²⁹. En estos individuos, el tratamiento con leptina revierte la obesidad¹³⁰.

Los individuos obesos con obesidad poligénica tienen concentraciones elevadas de leptina y resistencia a la leptina, dado que las concentraciones elevadas de la misma no inducen pérdida de masa grasa. La resistencia a la leptina destruye el feedback negativo y crea un círculo vicioso de ganancia ponderal, siendo tanto causa como consecuencia de la obesidad¹²⁴. La resistencia a la leptina puede ser consecuencia de una alteración del transporte de la leptina a través de la BHE (en presencia de niveles muy elevados el receptor se satura) o bien de una alteración de la función de su receptor ObRb. Se han descrito algunos factores que alteran el transporte de leptina a través de la BHE como por ejemplo la hipertrigliceridemia¹³¹.

Los pacientes con SPW no tienen un déficit de leptina que justifique su obesidad. Los valores de leptina ajustados por adiposidad total y subcutánea en el SPW son normales, tanto en adultos¹³²⁻¹³⁴, como en niños¹³⁵. Existe algún estudio que muestra niveles más elevados en niños con SPW menores de 5 años respecto a controles de la misma edad apareados por IMC, sugiriendo un exceso de masa grasa en los primeros dado que el IMC es una medida que infraestima la adiposidad en el SPW¹³⁶. Algunos estudios han tratado de dilucidar si existe alguna hormona responsable del desarrollo de la hiperfagia en los niños con SPW. No se han encontrado cambios en la leptina¹³⁶ que puedan ser responsables de este cambio de fenotipo. Respecto a las concentraciones de leptina postprandiales en pacientes con SPW, existe un estudio que describe el perfil de leptina a lo largo del día en una sola paciente con SPW, donde no se observa que esta descienda¹³⁷, y otro estudio de neuroimagen donde se observan concentraciones menores de leptina tras tomar una dieta de 1200 kcal, pero no tras una de 400 kcal ni cuando tras tomar la dieta de 1200 kcal se han visualizado imágenes de comida¹³⁸.

2.3. Adiponectina.

La adiponectina es una proteína citocina segregada exclusivamente por los adipocitos, siendo la principal proteína derivada del tejido adiposo. Se encuentra en forma de

adiponectina total y sus isoformas multiméricas, creadas a partir de combinaciones de un dominio de colágeno: la adiponectina de alto peso molecular (HMW), la de peso molecular medio (MMW) y la de bajo peso molecular (LMW). La primera es la que tiene un papel principal en la regulación de la sensibilidad a la insulina¹³⁹. La adiponectina atraviesa la BHE y se une a los receptores 1 y 2 localizados en el SNC, desde donde podría ejercer un papel en la regulación del apetito¹⁴⁰.

La adiponectina aumenta la sensibilidad hepática a la insulina y la oxidación de ácidos grasos y ejerce un papel protector a nivel cardiovascular dadas sus propiedades antiinflamatorias y antiaterogénicas. Los sujetos con estados de resistencia a la insulina, como obesidad o DM2, así como aquellos con cardiopatía isquémica, tienen concentraciones menores de adiponectina¹⁴¹. Las mutaciones de que dan lugar a concentraciones bajas de adiponectina HMW se relacionan con DM2¹⁴².

En obesos la ratio adiponectina HMW/adiponectina total correlaciona mejor con la glucosa y la insulina que a la adiponectina total. La ratio leptina/adiponectina está más asociada al síndrome metabólico y a la aterogenicidad que la leptina o la adiponectina por sí solas¹⁴³. La insulina a dosis suprafisiológicas reduce las concentraciones de adiponectina y la mejora en la sensibilidad a la insulina provocada por las tiazolidindionas correlaciona con el aumento de adiponectina¹⁴¹.

La mayoría de estudios que valoran las concentraciones de adiponectina en el SPW muestran concentraciones menores en SPW que en controles sanos y mayores que en controles obesos, tanto en adultos¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ como en niños^{33,53,147,148}. Además parece que las concentraciones de adiponectina correlacionan con la sensibilidad a la insulina³³. No obstante, hay algún estudio que difiere de estas observaciones¹⁴⁹. En uno de ellos¹⁴⁶ se valoró la adiponectina en estado postprandial, observándose una discreta reducción de sus concentraciones en el SPW probablemente no implicada en la patogénesis de la obesidad en el síndrome. Los niveles de adiponectina podrían reducirse con la edad en el SPW, dado que se ha observado que sus concentraciones son mucho mayores en los niños de menor edad¹⁵⁰. No parece que el déficit de GH o su tratamiento tengan relación con las concentraciones de adiponectina¹⁴⁴.

2.4. BDNF.

El factor neurotrófico derivado del cerebro (*Brain-derived neurotrophic factor* o BDNF) es la neurotrofina más abundante y ampliamente distribuida y está implicado en el desarrollo y plasticidad neuronal¹⁵¹. Se une al receptor de alta afinidad cinasa B relacionado con la tropomiosina (*tropomyosin-related kinase B receptor*, TrkB)¹⁵². Se almacena en las plaquetas, desde donde es liberado a la circulación periférica¹⁵³.

El BDNF se encuentra en regiones cerebrales clave implicadas en la conducta alimentaria, la homeostasis energética y el control de peso¹⁵⁴. El BDNF abunda en el hipotálamo a nivel del NVM, lugar en el que sus concentraciones disminuyen en condiciones de ayuno¹⁵⁵ y aumentan tras la infusión de glucosa¹⁵⁶. También se encuentra en el NDM, HL y NPV, así como en el NTS y en áreas del sistema de recompensa. Se ha demostrado en modelos animales que la haploinsuficiencia de BDNF lleva a una reducción en la expresión hipotalámica del ARN mensajero (ARNm) de BDNF que produce hiperfagia y obesidad y que puede ser revertida con la infusión intracerebro-ventricular de BDNF¹⁵⁷. En humanos, la pérdida de una copia del gen de BDNF, causada por la delección de la región que contiene el gen en el síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y discapacidad intelectual) o bien por una inversión cromosómica, se asocia con fenotipos sindrómicos ligados a hiperfagia y obesidad^{158,159}. Además, en humanos, el polimorfismo de nucleótido único p.Val66Met del BDNF se ha asociado a trastornos obsesivo-compulsivos¹⁶⁰, trastorno bipolar¹⁶¹ y trastornos de la conducta alimentaria como la anorexia nerviosa o la bulimia¹⁶².

La leptina y el BDNF juegan un papel recíproco en el control de la saciedad: la leptina regula la expresión de BDNF a través de la activación de las neuronas POMC/TRCA y el BDNF interviene transportando la señal anorexígena de la leptina a través de la regulación de la formación o la función de las conexiones neuronales en los centros cerebrales que controlan el balance energético¹⁶³.

El BDNF se ha relacionado con la obesidad y la resistencia a la insulina¹⁶⁴. Un estudio halló que los niños obesos tenían concentraciones menores de BDNF en ayunas que los controles sanos, y que el BDNF aumentaba tras una intervención con cambios en el estilo de vida¹⁶⁵.

Solamente existe un trabajo publicado¹⁶⁶ que evalúe las concentraciones de BDNF en el SPW, y lo hace en niños y en ayunas. No existe ninguno en adultos ni en periodo postprandial. En el trabajo mencionado, Han y colaboradores comparan las concentraciones de BDNF en ayunas de 13 niños con SPW con las de 13 controles sanos y 13 controles obesos apareados. Los niños con SPW presentan concentraciones de BDNF en ayunas menores que los grupos control. Se especula que las concentraciones bajas de BDNF podrían tener un papel en la falta de saciedad de los pacientes con SPW dado que este actúa sobre el control del metabolismo energético a través de la vía de la leptina-melanocortina.

2.5. Ghrelina.

La ghrelina es un péptido acilado de 28 aminoácidos producido en las células enteroendocrinas del fundus gástrico¹⁶⁷. El gen de la ghrelina se encuentra en el cromosoma 3p26-25¹⁶⁸. Actualmente se sabe que es una hormona pleiotrópica y también se produce en páncreas, duodeno, posiblemente en hipófisis e hipotálamo, testículo, ovario, hueso y cartílago¹⁶⁹.

Circula en dos formas: ghrelina acilada y ghrelina desacilada. Hasta hace poco se pensaba que únicamente la acilada era activa, si bien parece que la desacilada también puede ejercer funciones aún no bien conocidas¹⁷⁰. La concentración de ghrelina total es un buen reflejo de la acilada dado que la ratio es estable en diferentes condiciones. La ghrelina acilada se une al receptor secretagogo de GH 1a (GHSR-1a) y estimula la secreción de GH en ayunas, de ahí su nombre¹⁶⁷. La secreción de GH promueve la gluconeogénesis hepática previniendo la hipoglucemia en situaciones de privación de alimento¹⁷¹.

La ghrelina actúa a través de diferentes receptores en estómago e intestino, páncreas, tejido adiposo y tejido cardiovascular, testículo, ovario y músculo¹⁶⁹. A nivel del SNC actúa en el hipotálamo (ARC y NPV), en la hipófisis, en el NTS, ATV e hipocampo¹⁷². La leptina modula la señalización de la ghrelina en el SNC¹⁷³.

Es la única hormona intestinal orexígena. Sus concentraciones aumentan antes de la ingesta y caen tras la misma¹⁷⁴. La ghrelina induce un incremento del tejido adiposo y del peso corporal, estimula la lipogénesis, inhibe la oxidación lipídica y regula el metabolismo

de la glucosa¹⁷⁵. Cambia también la apetencia por la comida hacia alimentos más palatables, estando implicada en los circuitos de recompensa¹⁷⁶.

Además de su papel en la ingesta y la homeostasis energética, así como en la secreción de GH, la ghrelina tiene muchas otras funciones incluyendo respuestas al estrés, plasticidad sináptica, estado de ánimo, memoria y aprendizaje, motilidad gástrica, homeostasis de la glucosa, función inmune, gasto cardíaco y formación ósea¹⁶⁹. Las concentraciones de ghrelina disminuyen con la edad^{177,178}.

Las concentraciones de ghrelina en sujetos con obesidad son bajas e inversamente proporcionales a su IMC. La adiposidad visceral se relaciona con niveles bajos de ghrelina a través de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, dado que la insulina suprime a la ghrelina¹⁷⁹.

Al contrario que en el resto de casos de obesidad, en el SPW los valores de ghrelina (total, acilada y desacilada) son elevados, tanto en adultos^{180,181} como en niños¹⁷⁸, y en todos los subtipos genéticos¹⁸². Tras la ingesta, la ghrelina disminuye en sujetos con SPW, a pesar de que se mantiene en cifras mayores que las de los controles sanos y los controles obesos¹⁸³. La menor supresión de ghrelina en el SPW podría estar en relación con las concentraciones bajas de PYY en ayunas y su respuesta postprandial truncada¹⁸⁴. En niños, las concentraciones de ghrelina caen tras la ingesta¹⁸⁵.

Se cree por tanto que la hiperghrelinemia podría contribuir a la falta de saciedad en el SPW, si bien no puede ser el único motivo, dado que la reducción farmacológica de las concentraciones de ghrelina con una infusión de somatostatina o con análogos de somatostatina no afecta al peso, al apetito ni a la conducta alimentaria en el SPW^{106,186}.

Algunos estudios han tratado de dilucidar si existe alguna hormona responsable del desarrollo de la hiperfagia en los niños con SPW. No se han encontrado cambios en la ghrelina^{136,150} que puedan justificar el desarrollo de hiperfagia. A pesar de que algunos grupos encuentran concentraciones normales de ghrelina en niños muy pequeños¹⁸⁷, en la mayoría de estudios estas también son elevadas^{150,182,188,189}; y a pesar de que estudios iniciales con menor número de sujetos habían arrojado resultados contradictorios, se ha observado que los niños más pequeños tienen concentraciones más elevadas en ayunas que los niños de más edad¹⁵⁰, que la hiperghrelinemia está presente desde edades muy

precoces, antes de que se inicie la hiperfagia^{182,189}, y que sus concentraciones disminuyen a medida que avanzan las fases nutricionales¹⁸². No obstante, recientemente se ha sugerido que la hiperghrelinemia en niños muy pequeños es a expensas de un aumento en la ghrelina desacilada, que podría tener un papel anorexígeno al contrario que la acilada¹⁹⁰.

El tratamiento con GH reduce las concentraciones de ghrelina, si bien no las normaliza¹⁹¹. El tratamiento con análogos de GLP-1 también reduce la ghrelina en los pacientes con SPW¹¹¹, así como la cirugía bariátrica con componente restrictivo¹⁹².

Hay trabajos que tratan de averiguar la causa de la hiperghrelinemia en el SPW. Se ha especulado que la hipoinsulinemia relativa (debida a la baja proporción de tejido adiposo visceral) podría contribuir, en parte, a la hiperghrelinemia en el SPW, pero no es el único factor que la produce dado que persiste tras corregir por la misma¹⁷⁹. Además, en un estudio se ha observado que la elevación de la ghrelina es independiente de la insulina y de la distribución de la grasa corporal¹⁸³. Otra posible causa de hiperghrelinemia es la disminución del tono vagal parasimpático eferente como consecuencia de anomalías hipotalámicas, dado que la vagotomía reduce la secreción de ghrelina en ratones y los niveles de PP están disminuidos en el SPW¹⁷⁹. Por último, podría estar en relación con la restricción del crecimiento intrauterino, dado que se han descrito concentraciones de ghrelina elevadas en niños pretérmino y pequeños para la edad gestacional¹⁹³.

2.6. PYY.

El péptido YY es un péptido de 36 aminoácidos que contiene tirosina en sus dos extremos terminales (de ahí su nombre), segregado por las células L intestinales, localizadas principalmente en íleon distal y colon¹⁹⁴, tras la ingesta y de modo proporcional al contenido calórico de la misma¹⁹⁵. Se libera de modo precoz, a los 15 minutos aproximadamente de iniciar la ingesta y por tanto antes de que los nutrientes lleguen al intestino distal, por lo que su liberación se encuentra bajo control neural. Tiene una respuesta bifásica, de modo que se vuelve a liberar en un segundo tiempo si la comida es rica en grasas, presentando un pico 1 hora tras la ingesta y manteniéndose elevado 6 horas tras la misma^{194,196}.

El PYY tiene una elevada homología estructural con el NPY y con el PP. Su forma circulante principal, el PYY [3-36], ejerce su efecto central a través del receptor Y2¹⁹⁷. Actúa a nivel del núcleo arcuato hipotalámico, inhibiendo las neuronas NPY y activando las POMC, así como en el núcleo hipotalámico posterior, núcleo preóptico y NDM. Hay también receptores Y2 en el NTS y en la amígdala, sustancia nigra y área parabraquial. El PYY también actúa a través del nervio vago^{198,199}.

El PYY inhibe la ingesta, enlentece el vaciado gástrico, retrasa el tránsito gastrointestinal e inhibe el vaciado de la vesícula biliar y las secreciones gástrica ácida y de enzimas pancreáticos. La infusión aguda de PYY reduce la ingesta y el apetito en sanos y en sujetos obesos^{200,201}. También reduce los valores de ghrelina. En sujetos con obesidad hay una atenuación de la respuesta postprandial de GLP-1 y PYY y también se han descrito concentraciones de PYY en ayunas bajas²⁰¹.

Los trabajos que han evaluado las concentraciones de PYY en el SPW muestran resultados dispares. Así, en ayunas, tanto en niños como en adultos, algunos observan valores de PYY disminuidos en SPW respecto a los controles sanos^{184,188}, otros no encuentran diferencias respecto a los controles^{185,202} y otros observan concentraciones de PYY mayores en sujetos con SPW que en controles obesos^{53,147}. Al tratar de identificar si existe alguna hormona responsable del desarrollo de la hiperfagia en los niños con SPW, no se han encontrado cambios en el PYY¹³⁶ que puedan ser responsables de este cambio de fenotipo.

También se dispone de estudios, tanto en niños como en adultos, que valoran el PYY tras la ingesta. Algún grupo no encuentra diferencias en la secreción de PYY entre sujetos con SPW y controles²⁰², otros describen una mayor secreción en los sujetos con SPW que en los controles^{183,185}, mientras que Giménez-Palop y colaboradores describen una respuesta postprandial truncada en adultos que podría contribuir a la falta de saciedad¹⁸⁴. Existe otro estudio en niños que describe también una respuesta postprandial de PYY atenuada y retrasada tras el consumo de una comida rica en grasas²⁰³. Rigamonti y colaboradores²⁰⁴ evalúan la respuesta postprandial de PYY tras el consumo rápido o lento de una comida rica en grasas, observando que el PYY en los individuos con SPW aumenta más tras el consumo rápido (y además produce más saciedad) mientras que en sanos lo hace más con el consumo lento. Las diferencias en la composición o en la

velocidad de consumo de la colación en los diferentes estudios podrían estar relacionadas con las discrepancias halladas en los resultados.

2.7. GLP-1.

El glucagon like peptide-1 es un péptido derivado del procesamiento del proglucagón producido en las células L del intestino delgado (localizadas principalmente a nivel del ileon distal) en respuesta a la presencia de nutrientes en la luz intestinal, especialmente carbohidratos. Se produce también en menor medida en el SNC y en el páncreas. Su forma activa (GLP-1 [7-37]) es degradada por el enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) un par de minutos tras su secreción²⁰⁵.

El GLP-1 se une al receptor de GLP-1 (GLP-1R). Existen receptores de GLP-1 en el tracto gastrointestinal (TGI), corazón, vasos, riñón, músculo y pulmón. El GLP-1 tiene un efecto incretina, aumentando la secreción de insulina en respuesta a la ingesta, suprime la producción de glucagón, retrasa el vaciado gástrico y actúa en el SNC produciendo saciedad. A nivel del SNC actúa en hipotálamo (NPV, NDM, ARC, área preóptica), en el NTS, núcleo parabraquial, mesolímbico y sustancia nigra. La penetración de GLP-1 en el SNC es limitada dada su rápida degradación. Actúa de forma paracrina a través del nervio vago y endocrina activando los GLP-1R de la vena porta, hígado, TGI superior y bazo. Las señales del vago llegan al SNC donde son procesadas²⁰⁵.

La administración de GLP-1 reduce la ingesta en sanos y obesos. En la obesidad existe una atenuación de la respuesta postprandial de GLP-1 y PYY. Por su mecanismo de acción, GLP-1 se está usando como diana terapéutica en el tratamiento de la DM2 y la obesidad²⁰⁵.

Existen hasta la fecha cuatro trabajos publicados que evalúan el GLP-1 en el SPW. Dos de ellos estudian las concentraciones de GLP-1 en ayunas, uno en niños y otro en adultos. Haqq y colaboradores³³ no observan diferencias en las concentraciones de GLP-1 en ayunas en niños con SPW respecto a controles sanos y obesos. Goldstone y colaboradores¹⁷⁹ no observan diferencias en el GLP-1 en ayunas en mujeres adultas con SPW respecto a mujeres control obesas. Existen dos trabajos más que valoran la respuesta postprandial de GLP-1. Purtell y colaboradores¹⁸³ no observan diferencias en el GLP-1 en ayunas en pacientes con SPW respecto a controles obesos apareados por adiposidad y a controles sanos y el GLP-1 activo aumenta tras la ingesta en los pacientes

con SPW sin diferencias respecto a los dos grupos control. En el otro estudio²⁰⁴ se valora la respuesta postprandial de GLP-1 en respuesta al consumo rápido o lento de una comida rica en grasas (helado), observando que en el SPW el consumo rápido (pero no el lento) estimula la producción de GLP-1, mientras que en obesos no se estimula la liberación de GLP-1 postprandial y en sanos lo hace con mayor intensidad tras el consumo lento que con el rápido. El consumo lento produce más saciedad en controles sanos (pero no en obesos). Las diferencias en la velocidad de consumo podrían estar relacionadas con las discrepancias halladas en los resultados en los diferentes trabajos.

2.8. GIP.

El polipéptido insulínico dependiente de glucosa (*Glucose-dependent insulintropic polypeptide* o GIP) es un péptido secretado por las células endocrinas K del duodeno en respuesta a la ingesta de carbohidratos o grasa. Aumenta la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de glucosa (tiene acción incretina) y actúa sobre los adipocitos promoviendo el depósito de triglicéridos. Del mismo modo que el GLP-1, es degradado por el enzima DPP4. No está claro que el GIP tenga un papel sobre el vaciado gástrico, la ingesta o el apetito^{206,207}.

Las concentraciones de GIP en el SPW solo han sido estudiadas hasta la fecha en dos trabajos, ambos realizados en niños y con resultados contradictorios. No existe ningún trabajo publicado que evalúe el GIP en adultos con SPW. Haqq y colaboradores comparan a 14 niños con SPW con 14 controles apareados por edad, sexo e IMC y observan que los niños con SPW tienen concentraciones de GIP en ayunas más elevadas que los controles¹⁴⁷. Zipf y colaboradores, en un estudio más antiguo (publicado en 1981), estudiaron a 7 niños con SPW y los compararon con 10 adultos sanos y 13 adultos obesos no apareados. Observaron que las concentraciones de GIP en ayunas eran menores en los sujetos con SPW que en los controles sanos (con los obesos la diferencia no resultó significativa) y los niños con SPW presentaron menor pico de GIP postprandial que los controles obesos (con sanos tampoco se observaron diferencias significativas)²⁰⁸.

2.9. CCK.

La colecistocinina es un péptido de 33 aminoácidos liberado por las células I intestinales tras la ingesta, en respuesta a la presencia de ácidos grasos libres en la luz intestinal.

Actúa estimulando la secreción gástrica y biliar, inhibiendo el vaciado gástrico y alterando la motilidad intestinal. Actúa a nivel de las neuronas aferentes del vago y se encuentra también en el SNC, donde está implicado en la mediación de la respuesta de saciedad, así como en los procesos de memoria y ansiedad. Sus acciones son potenciadas por la leptina e inhibidas por la ghrelina²⁰⁹.

La administración de CCK en sujetos sanos antes de una comida induce saciedad precoz y disminución de la ingesta²¹⁰. A niveles suprafisiológicos, puede actuar estimulando la secreción de insulina y se ha observado que también se expresa en la célula beta pancreática, siendo su secreción a este nivel regulada por el GLP-1²¹¹.

Los trabajos que han valorado los niveles de CCK en SPW observan que estos son normales en ayunas^{30,212,213}, pero los resultados tras la ingesta son dispares^{30,212-214}.

2.10. PP.

El polipéptido pancreático es un péptido producido tras la ingesta en las células PP o células F de los islotes pancreáticos de Langerhans, de manera proporcional a la cantidad de alimento. También lo segregan en menor medida un reducido número de células endocrinas del intestino²¹⁵. El PP forma parte de la familia de los neuropéptidos Y, que incluye al NPY, al PYY y al PP. El PP se une a los receptores Y4²¹⁶.

El PP produce saciedad, disminuye el tránsito intestinal del quimo, inhibe la ingesta y modifica el metabolismo y la homeostasis energética. El PP actúa en el SNC a nivel del tronco cerebral, hipotálamo (especialmente en ARC) y amígdala. Parte de su señalización se realiza a través del nervio vago²¹⁷. El BDNF puede tener un papel como mediador de la señal del PP²¹⁸.

En individuos sanos, la infusión de PP induce saciedad y reducción de la ingesta²¹⁹.

En algún estudio en individuos obesos se encuentran valores basales bajos y respuestas truncadas de PP tras la ingesta²²⁰. En ratones obesos se observa una reducción de la secreción de PP y la administración crónica de PP en los mismos corrige la hiperfagia²²¹. Actualmente se están desarrollando fármacos análogos de PP como tratamiento para la obesidad²²², solos o como análogos duales con PYY²¹⁷.

En sujetos con SPW, las concentraciones de PP están disminuidas, así como su respuesta postprandial a una comida rica en proteínas. Esto sucede tanto en adultos²¹² como en niños^{208,223}, incluso antes de iniciar la etapa de hiperfagia, por lo que no parece que el PP pueda tener un papel en el desarrollo de la misma¹³⁶. No obstante, el resultado de su infusión es controvertido. En niños y a dosis elevadas, su infusión no disminuye la ingesta²²⁴. Con dosis más fisiológicas y repetidas durante dos días se consigue una reducción de la ingesta marcada en mujeres adultas con SPW²²⁵.

2.11. Amilina.

La amilina es un péptido intestinal co-segregado con la insulina por las células beta pancreáticas en respuesta a la presencia de nutrientes en el TGI²²⁶. A nivel extrapancreático, se produce en el TGI y en los ganglios de la médula dorsal²²⁷. La amilina se une al receptor de la amilina y también al receptor de la calcitonina con menor especificidad²²⁷.

La amilina reduce la ingesta y el vaciado gástrico e inhibe la secreción pancreática de glucagón y de enzimas gástricas y pancreáticas, produciendo una reducción del peso corporal y una mejoría del control glucémico²²⁶. La administración central o periférica de amilina reduce la ingesta²²⁸.

La amilina pancreática atraviesa la BHE. A nivel del SNC, parece que actúa a nivel del área postrema, NVM del hipotálamo e HL, núcleo accumbens y ATV produciendo una supresión de la ingesta. Interactúa con la leptina, CCK, GLP-1, y MC4. Parece que la amilina es capaz de restaurar la sensibilidad a la leptina en la obesidad²²⁹.

La ratio insulina: amilina es de 20:1. Esta ratio se disocia en obesidad y en modelos animales de DM, cáncer de páncreas e intervenciones farmacológicas, donde se segrega más amilina. La secreción de amilina aumenta paralelamente a la de insulina en obesos, sujetos con resistencia a la insulina y con DM2²²⁶. La pramlintida, un análogo de la amilina, ha sido aprobada por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la DM. También induce pérdida de peso²³⁰.

Solo hay un estudio²³¹ publicado hasta la fecha que estudie las concentraciones de amilina en SPW, y lo hace en población pediátrica. En él se observa que los niveles de amilina correlacionan con la insulina en ayunas y tras una sobrecarga oral de glucosa. Las concentraciones de amilina postprandiales son menores en SPW que en controles obesos entre los 0 y los 60 minutos postingesta, presentando un pico más tardío.

2.12. Insulina.

La insulina es una hormona segregada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas cuya función principal es regular el metabolismo de la glucosa. Además, es un potente anorexígeno y dispone de receptores a nivel del SNC para mediar la respuesta de saciedad²³². La insulina suprime a la ghrelina²³³.

En el SPW hay una hipoinsulinemia relativa considerando el grado de adiposidad. Los sujetos con SPW tienen concentraciones más bajas de insulina en ayunas, menos insulinresistencia, menor respuesta de insulina a un test de comida mixta o a una sobrecarga oral de glucosa (SOG) -tanto niños como adultos- y más sensibilidad a la insulina exógena que los controles con obesidad. Esta hipoinsulinemia relativa podría contribuir a la falta de saciedad^{33,179,234}.

El clamp euglicémico hiperinsulinémico es el *gold standard* para cuantificar la resistencia a la insulina. Dado que es un método caro y laborioso solo se usa en investigación y se han desarrollado fórmulas para estimar la resistencia a la insulina de un modo más sencillo. El HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance*) es una medida de la resistencia hepática a la insulina. Se calcula dividiendo el producto de glucosa en ayunas (en mg/dL) por insulina (en $\mu\text{U/mL}$) dividido por 405. El QUICKI (*QUantitative Insulin Sensitivity Check Index*) es una medida de la sensibilidad a la insulina. Es el inverso de la suma de los logaritmos de la insulina en ayunas y de la glucosa en ayunas²³⁵. En el SPW los niveles de HOMA-IR son bajos en relación con los controles obesos sugiriendo de nuevo una mayor sensibilidad a la insulina. El QUICKI es mayor en sujetos con SPW que en controles obesos^{33,234}.

La hipoinsulinemia en el SPW puede explicarse por la característica distribución de la grasa corporal, con mayor disposición a nivel subcutáneo que visceral²³⁴. También podría contribuir el déficit de GH, a pesar de que el tratamiento con GH no modifica la insulinemia³³.

En algún estudio en niños se ha visto una reducción de la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas²³⁶, que puede deberse a la disminución del tono parasimpático eferente en el páncreas y sería congruente con la reducción de la secreción de PP²²⁵.

En los estudios que han tratado de averiguar si existe alguna hormona responsable del desarrollo de la hiperfagia en los niños con SPW, no se han encontrado cambios en la insulina¹³⁶ que puedan ser responsables del desarrollo de la misma.

2.13. Otros péptidos.

Oxintomodulina.

La oxintomodulina es un péptido derivado del procesamiento del proglucagón producido en las células L del intestino en respuesta a la ingesta calórica. Tiene una elevada afinidad por los receptores de glucagón y del GLP-1²³⁷. Su infusión en humanos produce reducción del apetito y de la ingesta, disminución del vaciado gástrico e inhibición de la secreción exocrina pancreática y de la secreción gástrica²³⁸. Su administración subcutánea causa pérdida de peso en sujetos obesos, tanto por reducción de la ingesta como por aumento del gasto energético^{239,240}. Sus acciones a nivel central parecen estar mediadas por el receptor de GLP-1²⁴¹. No existen estudios que valoren la oxintomodulina en el SPW.

Obestatina.

La obestatina es un péptido derivado de la preproghrelina producido a nivel gástrico. Actúa sobre las neuronas AGRP del núcleo arcuato del hipotálamo produciendo saciedad. También enlentece el vaciado gástrico y disminuye el peso corporal²⁴².

Existen dos estudios que valoran la obestatina en niños con SPW, en uno de ellos no se observan diferencias respecto a los controles²⁴³ y en el otro se describen niveles elevados en lactantes con SPW que podrían contribuir al fallo de medro²⁴⁴.

Resistina.

La resistina es una citocina producida por el tejido adiposo que actúa a nivel hepático. Modula la resistencia hepática a la insulina (de ahí su nombre) y la lipogénesis y reduce la captación de glucosa estimulada por la insulina en los adipocitos. Las concentraciones de resistina aumentan en la obesidad y disminuyen con el tratamiento con tiazolidindionas²⁴⁵.

De entre los trabajos que han evaluado las concentraciones de resistina en pacientes con SPW, un estudio²⁴⁶ en adultos halla valores más elevados de resistina en individuos con SPW que en controles sanos y obesos, mientras que otro en niños³³ no encuentra diferencias entre sujetos con SPW y controles obesos. En lo que sí coinciden todos los trabajos^{33,246,247} es en que la resistina no correlaciona con el tejido adiposo visceral, el HOMA, ni otros parámetros relacionados con el metabolismo hidrocarbonado o lipídico, por lo que no estaría relacionada con la resistencia a la insulina en esta población.

Visfatina.

La visfatina es una citocina producida por el tejido adiposo y actúa a nivel de páncreas, músculo e hígado. Está asociada con la inflamación y la resistencia a la insulina²⁴⁸. Sus concentraciones aumentan al disminuir las horas de sueño REM²⁴⁹. No existen estudios que valoren la visfatina en el SPW.

Irisina.

La irisina es una mioquina circulante que estimula los adipocitos del tejido adiposo blanco para que adquieran características del tejido adiposo marrón, provocando un aumento del gasto energético y mejorando la sensibilidad a la insulina. Sus concentraciones son mayores en saliva que en plasma. Los estudios en pacientes obesos ofrecen resultados contradictorios. Un estudio con 22 adultos con SPW y 54 controles sanos muestra concentraciones de irisina en saliva elevadas en SPW, pero similares en plasma a las de los controles sanos²⁵⁰.

3. Neuroimagen en el síndrome de Prader-Willi.

3.1. Alteraciones morfológicas cerebrales en el síndrome de Prader-Willi.

Dado que el SPW cursa con anomalías a nivel hipotalámico y que los centros reguladores del hambre y la saciedad se hallan a nivel del SNC, existe un interés en estudiar el SNC en estos pacientes para identificar posibles alteraciones que puedan ayudar a comprender el origen de la hiperfagia y conducir al desarrollo de estrategias terapéuticas.

Los estudios postmortem en pacientes con SPW han valorado posibles anomalías neuroanatómicas a nivel hipotalámico. Se ha identificado una reducción del número de neuronas productoras de oxitocina en el NPV²⁵¹. No obstante, no se han observado alteraciones en las neuronas productoras de vasopresina en el NPV, de NPY/AGRP, POMC/TRCA u hormona liberadora de GH (GHRH) en el núcleo hipotalámico infundibular, ni de orexina en el HL²⁵¹⁻²⁵⁴.

Existen varios estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) en el SPW que objetivan alteraciones estructurales en el SNC. Miller y colaboradores²⁵⁵ describen ventriculomegalia en todos los pacientes estudiados, disminución del volumen del tejido cerebral en el lóbulo parieto-occipital en un 50% de sujetos, polimicrogiria (más circunvoluciones de lo normal) en la cisura Silviana en un 60% de casos o un cierre insular incompleto en un 65% de pacientes. En otro trabajo²⁵⁶ los mismos autores hallan lesiones en la sustancia blanca en algunos pacientes con SPW. Iughetti y colaboradores²⁵⁷ encontraron una disminución de la altura pituitaria en un 49% de los casos estudiados y alguna anomalía neurorradiológica en el 67% de ellos, mientras que el grupo de Miller no encuentra diferencias en la altura de la adenohipófisis y sí una disminución o ausencia del brillo de la neurohipófisis en más de un 20% de los pacientes estudiados²⁵⁸. En otros trabajos se observa una disminución de la sustancia gris en zonas como el córtex orbitofrontal (COF)²⁵⁹, córtex temporal, córtex prefrontal (CPF), hipocampo y giro parahipocampal²⁶⁰ de sujetos con SPW respecto a controles sanos.

3.2. Neuroimagen funcional.

3.2.1. Conectividad funcional en sujetos sanos.

Las técnicas de neuroimagen funcional como la tomografía de emisión de positrones (PET) o la resonancia magnética funcional (RMf) son herramientas que permiten conocer la hiper o hipo actividad de distintas áreas cerebrales de interés, ya sea a nivel fisiológico o en determinadas patologías, tales como la hiperfagia exagerada en el SPW²⁶¹.

La RMf ha revolucionado la investigación del funcionamiento cerebral y es en la actualidad la técnica más usada en neuroimagen funcional. Es una técnica no invasiva basada en los cambios hemodinámicos que produce la activación neural, con un aumento del flujo cerebral para responder a la mayor demanda de glucosa y oxígeno por parte de las neuronas. Utiliza el contraste BOLD (*Brain oxygen level dependent signal*), que se fundamenta en las distintas propiedades magnéticas de la sangre oxigenada y desoxigenada. La principal limitación de la técnica se debe al origen microvascular de su señal, que restringe la resolución temporal y la cuantificación. En el estudio de los mecanismos de regulación del apetito, se usa para valorar las diferencias en la activación cerebral ante estímulos de comida; sean visuales, olfativos o gustativos. Estas diferencias pueden estudiarse tanto en ayunas como tras la ingesta. También puede estudiarse el estado de reposo (*resting state*), en el cual los sujetos de estudio no realizan ninguna tarea durante la prueba²⁶².

En ayunas, la observación de imágenes de comida provoca en sujetos sanos una mayor activación de zonas como la amígdala, el giro parahipocampal o el giro fusiforme anterior respecto a la observación de las mismas imágenes en estado postprandial²⁶³. Del mismo modo, recibir estímulos visuales o gustativos de comida tras la ingesta y en sujetos sanos, activa menos zonas relacionadas con la recompensa y más zonas como el córtex prefrontal dorso-lateral (CPF DL), relacionadas con el control cognitivo de la conducta alimentaria, que recibir los mismos estímulos en situación de ayuno²⁶⁴. La activación de zonas corticales y del sistema límbico también se produce al imaginar, oler o recordar comida, no solo al verla o probarla, en ayunas, y esta activación se suprime tras la ingesta²⁶⁵. En niños y adolescentes se han producido hallazgos similares, con una distinta activación de áreas cerebrales en ayunas ante imágenes de comida²⁶⁶.

La densidad calórica de la comida también puede influir en la estimulación de distintas áreas cerebrales. Así, la amígdala se estimula ante imágenes de comida tanto alta como baja en calorías mientras que el CPF ventromedial se activa más ante comidas densamente calóricas dado que estas implican también aspectos de motivación y recompensa ligados a la comida²⁶⁷.

A través de la RMf se han podido observar diferencias en la conectividad cerebral en reposo entre el estado de ayunas y el estado postprandial en sujetos sanos²⁶⁸. Así, tras la ingesta de glucosa, se observa una reducción de la señal hipotálmica, que no se produce después de la ingesta de agua o bebidas edulcoradas^{269,270}. El hipotálamo es un área crucial en el control del hambre y la saciedad, no obstante, existen otras regiones cerebrales relacionadas que tienen un papel en el control de la conducta alimentaria. De este modo, podemos observar cambios postprandiales en voluntarios sanos en el CPF (implicado en la inhibición de respuestas inapropiadas), en el COF (implicado en el placer o en la aversión a la comida), en la ínsula y el córtex temporal (relacionados con la información sensorial gustatoria), en regiones del sistema límbico o paralímbico como la amígdala (que se relacionan con la conducta emocional) en el giro hipocampal o en el hipocampo (relacionado con la memoria)²⁶⁵.

3.2.2. Conectividad funcional en el síndrome de Prader-Willi.

En los últimos años se ha desarrollado un gran interés por los estudios de neuroimagen en el SPW. Algunos trabajos se centran más en valorar, mediante PET^{271,272} o RMf²⁷³, posibles anomalías que puedan explicar las alteraciones conductuales propias del síndrome, tales como las lesiones de autorascado u otras características en referencia al comportamiento. No obstante, existe un gran volumen de publicaciones de que evalúan aspectos del control del apetito, tanto en niños²⁷⁴⁻²⁷⁷ como en adultos^{275,278-281}.

El primero que se realizó²⁷⁸, observa que existe un retraso en la respuesta cerebral de saciedad (a nivel de HT, CPF ventromedial, núcleo accumbens, CPFDL e ínsula) tras una SOG. No obstante, no dispone de un grupo control directo, sino que se basa en datos de estudios previos en sujetos normales y obesos^{282,283}.

Holsen y colaboradores²⁷⁴ fueron los primeros en describir en 2006, tras la ingesta de una dieta estándar, una mayor respuesta ante imágenes de comida en regiones del sistema límbico y mesolímbico respecto a controles sanos.

Dimitropoulos y colaboradores²⁷⁵ observan que la respuesta ante imágenes de comida en los pacientes con SPW, respecto a obesos, es mayor cuando estas son hipercalóricas, estimulándose zonas como el hipotálamo o el COF, implicadas en el control del hambre y de la motivación por la comida.

Holsen y colaboradores²⁸¹, en 2012, realizan el único estudio de RMf en SPW con dos grupos control, sujetos sanos y sujetos obesos. Observan que los pacientes con SPW tienen respecto a los controles obesos una hiperactivación en zonas subcorticales como el núcleo accumbens (en ayunas), HT e hipocampo (tras la ingesta) y amígdala (pre y postprandial). Estas regiones están implicadas en el hambre y la saciedad, en la motivación por la comida, la recompensa y aspectos conductuales relacionados con la comida. Sugieren que la hiperactivación de la amígdala es fruto de la imposibilidad de disminuir la actividad en esta región tras la ingesta y puede ser clave en la disrupción de los mecanismos de saciedad. Además, los sujetos con SPW muestran una hipoactivación, tras la ingesta, de regiones corticales implicadas en el autocontrol y en la toma de decisiones relacionadas con la comida, como el CPFDL o el COF, que puede traducir defectos en la inhibición de la ingesta en situaciones de poco apetito.

En el estudio de Miller y colaboradores²⁷⁹ publicado en 2007 se observa una mayor activación del córtex prefrontal medial (CPFm), implicado en la recompensa, ante imágenes de comida. Este trabajo es el primero en medir además glucosa, insulina, y triglicéridos, y no halla relación entre estos parámetros y la activación de zonas cerebrales.

De nuevo el grupo de Holsen²⁸⁰, en 2009, publica el único estudio de RMf donde se evalúan diferencias entre subtipos genéticos. Observan que los pacientes con SPW por delección presentan una mayor activación de CPFm y amígdala (zonas relacionadas con la motivación y la preocupación por la comida) en tanto que los pacientes con SPW por DUP materna presentan una mayor actividad en zonas como el CPFDL o el giro parahipocampal, implicadas en el control cognitivo de la ingesta.

Respecto a los estudios con PET dirigidos a valorar aspectos de la conducta alimentaria, Kim y colaboradores²⁸⁴ realizan un estudio en niños pequeños con SPW observando alteraciones del metabolismo de la glucosa en el PET realizado con sedación y en estado de ayunas en regiones que controlan funciones cognitivas relacionadas con la comida o con el comportamiento obsesivo-compulsivo (como el lóbulo prefrontal o temporal), pero no en hipotálamo, en relación con un grupo control sano.

Hinton y colaboradores publican dos estudios en 2006 donde se valora la respuesta de saciedad en adultos con SPW a través del PET. En el primero¹³⁸ se observa una disfunción en la respuesta de saciedad dado que, mientras que en ayunas se activan en los sujetos con SPW las mismas zonas relacionadas con el hambre que las observadas previamente en sanos; tras la ingesta, tanto de una dieta de 400 kcal como de una hipercalórica de 1200 kcal, el patrón de activación cerebral no coincide con el identificado en sanos. Además, se observa que los pacientes con SPW que muestran una mayor saciedad medida en una escala visual analógica (EVA), tienen una mayor activación del COF medial, relacionado con la recompensa. En este trabajo se determinan además glucosa, insulina, leptina, ghrelina y PYY, donde sí se encuentran diferencias entre el estado de ayunas y el postprandial, por lo que se interpreta que la falta de saciedad es independiente de los cambios hormonales y que tiene un origen central. En el segundo trabajo²⁸⁵ observan que la activación en amígdala y COF medial no se asocia con el alto valor que los pacientes con SPW dan a las comidas preferidas, sugiriendo que el papel de la motivación por la comida tiene menos peso de lo que cabría esperar.

Por último, Reindhart y colaboradores²⁸⁶ evidencian en un estudio con PET realizado en adultos con SPW y controles obesos, que tras la ingesta desciende la activación del CPFDL y aumenta la del COF en los sujetos con SPW, asociándose esta última a cambios en las ratios de apetito.

Los últimos trabajos publicados de RMf en SPW, realizados por el mismo grupo, valoran la conectividad cerebral en estado de reposo, encontrando alteraciones entre regiones implicadas en la ingesta y en los mecanismos de recompensa respecto a controles sanos (hermanos de los pacientes con SPW) en ayunas²⁷⁶ e influencias de la amígdala al HT (que implicarían refuerzo anómalo y motivación hacia la comida con o sin estímulo de comida) y del CPFm y córtex cingulado anterior a la amígdala (que supondrían una alteración de la respuesta inhibitoria ante estímulos de comida), que pueden estar

implicadas en la hiperfagia²⁷⁷. En esta línea, un estudio realizado con tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT)²⁸⁷ objetivó alteraciones en el flujo cerebral en estado de reposo y en particular una disminución del mismo en la ínsula izquierda que correlacionaba negativamente con la gravedad de las alteraciones de la conducta alimentaria en los sujetos estudiados.

4. Hormonas del hambre y saciedad y conectividad cerebral.

4.1. En sujetos sanos.

La mayoría de trabajos que relacionan los cambios en los péptidos u hormonas que regulan el hambre y la saciedad con la activación de áreas cerebrales utilizando estudios de neuroimagen funcional, se han realizado mediante estudios experimentales administrando estos péptidos.

La administración de ghrelina en sujetos sanos produce unos efectos similares a los del ayuno, estimulando la activación del COF y del hipocampo, hechos que no son explicables por cambios en la glucosa, la insulina, el PYY o el GLP-1²⁸⁸. El hecho de que la administración de ghrelina sea capaz de aumentar la activación de zonas como la amígdala, el COF, la ínsula anterior o el estriado en respuesta a estímulos de comida, demuestra que las señales metabólicas son capaces de modular el consumo de alimentos mejorando las respuestas hedónicas a la comida²⁸⁹. Los cambios en la activación cerebral inducidos por la saciedad en respuesta a un alimento palatable (en regiones que incluyen mesencéfalo, amígdala, pálido, hipocampo, ínsula y COF) correlacionan con el hecho de que la finalización de la ingesta haya sido voluntaria y con el descenso de ghrelina y el aumento de triglicéridos, pero no con los niveles de insulina, glucosa o ácidos grasos libres²⁹⁰.

En condiciones de bajas concentraciones de PYY, la activación hipotalámica predice la ingesta de alimentos. Por el contrario, con la infusión de PYY para imitar las concentraciones producidas tras la ingesta, son los cambios en la actividad neural en el COF caudolateral los que predicen el comportamiento alimentario. Por tanto, el PYY cambia la regulación de la ingesta de alimentos de un área homeostática a un área hedónica, corticolímbica²⁹¹. La administración combinada de PYY y GLP-1 a sujetos sanos en ayunas, produce una disminución de la actividad cerebral en áreas como la

amígdala, el caudado, la ínsula, el núcleo accumbens, el COF o el putamen, semejante a la observada de un modo fisiológico tras la ingesta²⁹².

La ingesta de lípidos activa áreas cerebrales como el tronco cerebral, el HT, el cerebelo o áreas de la corteza motora que se inhiben al administrar un antagonista del receptor de la CCK, por lo que se infiere que esta activación cerebral está mediada por la CCK²⁹³. En otro estudio se administran distintos macronutrientes y se observa como la ínsula media, el tálamo, el córtex parahipocampal, el caudado y el COF lateral tienen la misma sensibilidad a todos los macronutrientes, pero no así la amígdala, que reduce más su señal tras la ingesta de proteínas que de grasa o glucosa. Además, la actividad neural correlaciona inversamente con las concentraciones de insulina, CCK y GLP-1²⁹⁴. También se ha observado que las concentraciones de CCK se correlacionan inversamente con la activación de regiones relacionadas con la recompensa, como la amígdala, o con el sabor, como la ínsula, en respuesta a una comida alta en grasas²⁹⁵.

En un ensayo randomizado, doble ciego y controlado con placebo con liraglutide, agonista del receptor de GLP-1, se observa como este induce a corto plazo un incremento en los niveles de GLP-1 y de GIP y un descenso en los de leptina en ayunas. El aumento de GIP se asocia a una disminución de la actividad en la ínsula medida por RMf ante estímulos de comida, y el descenso de leptina con activaciones en zonas del mesencéfalo relacionadas con la recompensa, en el precuneus, en el CPFDL y en zonas del córtex motor, así como con una disminución de la actividad en el córtex parietal y el tálamo²⁹⁶.

El tratamiento sustitutivo con leptina en sujetos con déficit de la misma, tanto en normopeso como con sobrepeso, reduce la activación de la ínsula y del pálido estriado y aumenta la activación del CPF en respuesta a imágenes de comida palatable. Estos cambios se asocian con una disminución del apetito y un aumento del control inhibitorio^{297,298}.

En sujetos sanos, la administración de insulina intranasal, disminuye la activación del giro fusiforme bilateral, el hipocampo derecho, el córtex superior temporal y el córtex frontal medio ante imágenes de comida²⁹⁹. Los mayores incrementos de insulina plasmática tras la ingesta en varones sanos se asocian con una disminución de la activación en la ínsula y el COF medida por PET³⁰⁰. Un estudio de RMf en estado de reposo comparando sujetos con obesidad y controles sanos observó una correlación positiva entre la conectividad

entre COF izquierdo y putamen derecho y los niveles de insulina en ayunas así como una correlación negativa entre la actividad en estas regiones y la sensibilidad a la insulina³⁰¹.

4.2. En el síndrome de Prader-Willi.

Como ya se ha mencionado previamente, en dos de los estudios de neuroimagen funcional en el SPW se determinaron también algunos péptidos implicados en la regulación del apetito. En este sentido, Miller y colaboradores²⁷⁹ observaron que las concentraciones de glucosa e insulina, pero no las de triglicéridos, aumentan tras una SOG de igual manera en los sujetos con SPW que en los sanos, por lo que asumen que estas variaciones no pueden ser responsables de las diferencias en el patrón de activación cerebral plasmadas en la RMf.

El grupo de Hinton realizó un estudio con PET en el que valoró la respuesta de saciedad tras administrar una dieta hipercalórica¹³⁸. Se encontraron diferencias entre el estado preprandial y el postprandial en las concentraciones de glucosa, insulina, leptina, ghrelina y PYY, pero estas no se correspondieron con la falta de saciedad o la ausencia de activación cerebral de las áreas implicadas en la saciedad, observada en los sujetos con SPW.

En resumen, los estudios de neuroimagen funcional en el SPW ponen de manifiesto un retraso o ausencia de la respuesta de saciedad, una hipoactivación de áreas cerebrales relacionadas con la conducta y el control de impulsos y una hiperactivación de áreas relacionadas con la recompensa ligada a la comida. A la vez, los pacientes con SPW, muestran alteraciones en algunos péptidos de hambre y saciedad, aunque no todos han sido estudiados en estado basal y postprandial en pacientes adultos con SPW (i.e. BDNF).

Todos estos aspectos pueden estar implicados en el desarrollo de la hiperfagia. Las mayores diferencias respecto a los controles se observan tras la ingesta, pero también existen alteraciones en ayunas, incluso en estado de reposo. Además, no existen estudios que evalúen la relación entre la conectividad cerebral en estado de reposo y en ayunas, entre distintas subregiones del hipotálamo³⁰² y las diferentes áreas relacionadas e implicadas en el control de la ingesta, con los niveles plasmáticos de hormonas de hambre y saciedad.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS.

Dado que los pacientes con SPW presentan hiperfagia y falta de saciedad, es de esperar que tengan alterados los mecanismos de control del apetito, tanto a nivel hormonal como en lo que respecta a la activación de las regiones cerebrales implicadas en el control de la ingesta.

Los pacientes con SPW presentarán alteraciones en las hormonas que regulan el hambre y la saciedad, tanto en ayunas como tras la ingesta.

En pacientes con SPW, la conectividad cerebral funcional que refleja la actividad neural de las áreas exploradas, estará alterada, en reposo, en el hipotálamo y estructuras relacionadas, implicadas en el control de la ingesta.

En pacientes con SPW, existirá una relación entre la conectividad funcional del hipotálamo y las estructuras relacionadas y las hormonas implicadas en la regulación del hambre y la saciedad.

OBJETIVOS.

Objetivo principal:

- Estudiar las hormonas que regulan el hambre y la saciedad en pacientes con SPW, la conectividad funcional en áreas cerebrales implicadas en el control de la ingesta y la relación entre ambas.

Objetivos específicos:

- Estudiar los niveles plasmáticos de hormonas relacionadas con la regulación del apetito (BDNF, leptina, ghrelina, PYY, PP, GLP1, GIP y amilina) en pacientes con SPW, tanto en ayunas como en estado postprandial, y compararlos con los de controles obesos y sanos.
- Estudiar la conectividad cerebral funcional a nivel de hipotálamo y estructuras relacionadas en el SPW y compararla con la de controles sanos.
- Correlacionar dos de los péptidos estudiados (leptina y BDNF) con la conectividad cerebral funcional a nivel de hipotálamo y estructuras relacionadas.

METODOLOGÍA

METODOLOGÍA.

1. Diseño del estudio.

Estudio transversal de casos-control, con dos grupos control apareados por edad y sexo (controles sanos) y por edad, sexo e IMC (controles obesos); con medidas repetidas para evaluar las variables antes y después de la ingesta en cada grupo.

2. Sujetos de estudio.

Los sujetos de estudio son pacientes con SPW confirmado genéticamente, controles obesos apareados por edad, sexo e IMC y controles sanos apareados por edad y sexo.

Dada la escasa literatura científica al respecto y tratándose de una enfermedad rara, se determinó reclutar una muestra de 90 sujetos adultos: 30 pacientes con SPW, 30 controles obesos y 30 controles sanos. Esta muestra se consideró suficiente para valorar las hipótesis planteadas.

3. Criterios de exclusión.

- Edad inferior a 18 años.
- Contraindicaciones para RMf: clips por aneurisma intracraneal, fragmentos metálicos intraorbitales, cualquier implante cardiaco activado de forma eléctrica, magnética o mecánica como marcapasos, bioestimuladores, neuroestimuladores, implantes cocleares o aparatos de audición, claustrofobia, peso mayor de 120 kg.
- Imposibilidad de tolerar el reposo necesario para realizar la prueba.
- Variaciones de peso en los 3 meses previos a la realización del estudio.

4. Reclutamiento y consentimiento informado.

Los pacientes con SPW fueron seleccionados a partir de la base de datos de la Unidad de Genética del Servicio de Pediatría, del laboratorio de Genética de UDIAT y del Servicio de Endocrinología y Nutrición del *Parc Taulí Hospital Universitari de Sabadell*, centro de referencia para el diagnóstico y seguimiento del síndrome. Las Asociaciones de pacientes

Prader Willi Catalunya y la *Fundación Prader-Willi* también colaboraron en el reclutamiento.

Los controles obesos fueron reclutados desde el Servicio de Endocrinología y Nutrición del *Parc Taulí Hospital Universitari de Sabadell*.

Los controles sanos fueron personal del hospital o conocidos que participaron voluntariamente.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del *Parc Taulí Hospital Universitari de Sabadell*. Se obtuvo el consentimiento informado escrito de todos los sujetos de estudio o de sus padres o tutores legales en el caso de los pacientes con SPW. Todas las investigaciones se llevaron a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

5. Recogida de datos.

5.1. Recogida de datos clínicos.

Se recogieron los datos clínicos de los sujetos antes de realizar el estudio, a través de la revisión de las historias clínicas en papel y de la entrevista con los mismos o con los respectivos padres o tutores.

Los datos recogidos incluyeron fecha de nacimiento y edad en el momento de realizar el estudio, sexo, antecedentes familiares relevantes (obesidad, HTA, DM, dislipemia y enfermedad cardiovascular), hábitos tóxicos (principalmente tabaquismo), antecedentes personales, patológicos y quirúrgicos haciendo énfasis en la presencia de comorbilidades de la obesidad: HTA, DM y dislipemia y tiempo de evolución de las mismas; presencia de SAOS y grado de gravedad y síndrome de hipoventilación-obesidad.

Para los pacientes con SPW, además, se recogieron los siguientes datos: tipo de alteración genética, antecedente de hipotonía neonatal, edad en que el paciente empezó a caminar, a hablar y a aumentar de peso; presencia de lesiones de rascado, antecedente de tratamiento con GH y años de tratamiento, antecedente de estrabismo y necesidad de cirugía, antecedente de criptorquidia y necesidad de cirugía, diagnóstico de escoliosis y

necesidad de cirugía, presencia de hipogonadismo, diagnóstico de osteopenia u osteoporosis y datos de la última densitometría ósea realizada, hábitos dietéticos incluyendo número de ingestas controladas e incontroladas y realización de actividad física.

Se registró el tratamiento farmacológico de todos los sujetos de estudio y sus dosis, haciendo hincapié en los hipotensores, hipoglucemiantes, hipolipemiantes, hormonas sexuales, calcio, vitamina D y bifosfonatos, ISRS, topiramato, otros antiepilépticos, antipsicóticos y benzodiazepinas.

5.2. Estudio genético.

Antes del estudio, se estableció el diagnóstico genético de todos los pacientes con SPW a través del test de metilación específico por reacción en cadena de la polimerasa (MS-PCR) confirmando de este modo la ausencia del alelo paterno en la región 15q11-q13.

La deleción fue diagnosticada y subclasificada en tipo 1 o tipo 2 a través de MS-MLPA (MS-MLPA; *MRC-Holland; Amsterdam, The Netherlands*). Se identificaron también las microdeleciones en el centro de impronta. En ausencia de deleciones se analizaron los marcadores de microsatélites de la región 15q11-q13 y del cromosoma 15 en el probando y en sus progenitores para distinguir la DUP materna. Cuando se halló una herencia biparental, se atribuyó el SPW a un defecto de impronta epigenético. Se realizó también un cariotipo para detectar reorganizaciones cromosómicas.

5.3. Valoración de los sujetos.

El día del estudio los sujetos acudían a la Unidad de Resonancia Magnética del Hospital del Mar a las 8:00 de la mañana, tras un ayuno mínimo de 10 horas, en situación de reposo y de abstinencia tabáquica.

Ese día se tomaban las medidas antropométricas, se recogían las muestras para el estudio bioquímico y hematológico rutinario y para el estudio hormonal, en situación de ayunas y tras la ingesta de una comida hipercalórica; se realizaba una valoración mental y cognitiva y se tomaban las imágenes de resonancia magnética funcional.

5.3.1. Medidas antropométricas.

Todas las medidas antropométricas se hicieron con el paciente en ropa interior, ataviado con una bata fina, y descalzo. Un mismo observador realizó medidas por duplicado y se tomó la media de ambas determinaciones.

El peso corporal se midió con una báscula romana, ajustando por intervalos de 0,1 kg y la talla con una barra medidora de altura incorporada a la báscula, ajustando por intervalos de 0,1 cm. El perímetro de cintura se midió con el paciente en bipedestación, al final de una espiración normal y con los brazos relajados al lado de las caderas. La medida se realizó con una cinta métrica, sobre la piel, en el punto intermedio entre la parte inferior de la última costilla y la parte superior de la cresta ilíaca, ajustando por intervalos de 0,1 cm.

El IMC se calculó según la fórmula peso expresado en kg dividido por el cuadrado de la altura expresada en cm.

La composición corporal se obtuvo mediante análisis de impedancia bioeléctrica (TANITA, BC-418 MA Biologica Tecnologia Médica SL- BCN), con el paciente en ayunas y habiendo vaciado la vejiga urinaria.

5.3.2. Análisis bioquímico y hematológico de rutina.

Para la recogida de muestras se insertó un catéter venoso periférico en la vena antecubital que se mantuvo permeable con suero fisiológico y se tomaron muestras de sangre en ayunas, tanto para el estudio bioquímico y hematológico de rutina como para el estudio hormonal en tiempo 0.

Se solicitó para cada sujeto la determinación de glucosa, insulina, hemoglobina glicosilada, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, creatinina, urato, transaminasas, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa, plaquetas, calcio, fosfato, paratohormona, calcidiol, hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol, testosterona total, testosterona libre, IGF-1 y TSH.

5.3.3. Recogida de muestras para hormonas.

Para el estudio hormonal, se recogieron muestras sanguíneas en ayunas (tiempo 0) y 30, 60 y 120 minutos tras la ingesta. Los sujetos ingirieron una comida líquida estandarizada de 1200 kcal (Resource[®] 2.0, laboratorio Nestle), con la siguiente distribución de macronutrientes: 43% carbohidratos, 39% grasas, 18% proteínas.

Las muestras fueron inmediatamente centrifugadas en frío a 4°C, se separó suero, plasma y plasma con aprotinina, se transportaron en hielo y se almacenaron a -80°C hasta su procesado.

Antes y 60 y 120 minutos tras la comida, los sujetos cuantificaron su apetito a través de una escala visual analógica con valores entre el 0 y el 100.

5.3.4. Estudio de resonancia magnética funcional.

Parámetros de RMf

Para el estudio de resonancia magnética (RM) se utilizó un escáner de RM 1,5 Tesla (Signa Excite, General Electric, Milwaukee, WI, USA) equipado con una bobina de cabeza de 8 canales y un software de imagen eco planar de disparo único (EPI). Las imágenes funcionales se obtuvieron mediante el método del contraste dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD) (tiempo de repetición 2.000 ms, tiempo de eco 50 ms, ángulo de pulso 90°, campo de visión 24 cm, matriz de 64 x 64 píxeles, grosor de corte 4 mm, espacio entre cortes 1,5 mm). Se adquirieron veintidós cortes intercalados, paralelos a la línea de comisura antero-posterior, para cubrir todo el cerebro. Se realizó un examen en estado de reposo continuo de 6 minutos para cada participante en situación de ayunas. Esta exploración generó 180 volúmenes EPI de todo el cerebro. Las adquisiciones fueron precedidas de 4 imágenes adicionales de simulación, para permitir el equilibrio de la señal de RM. Se indicó a los participantes que se relajaran, permanecieran despiertos, sin moverse y con los ojos cerrados durante la prueba. Se confirmó que cada participante estuviera en estado de vigilia durante la adquisición de las imágenes.

Análisis estadístico de RMf

Los datos de imagen fueron procesados usando MATLAB versión 2011b (*The MathWorks Inc.*) y el paquete estadístico *Statistical Parametric Mapping* (SPM8, *The Wellcome Department of Imaging Neuroscience*, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Las imágenes se realinearon y normalizaron con arreglo al espacio del Instituto Neurológico de Montreal (MNI) (tamaño de vóxel = $2*2*2$ mm³), suavizándose con un filtro gaussiano FWHM (*full-width at half maximum*) de 8 mm. Todas las secuencias de imágenes fueron inspeccionadas para valorar posibles artefactos de adquisición y normalización.

Para controlar los efectos del movimiento de la cabeza, se adoptaron los siguientes procedimientos:

- Se excluyó a los participantes con gran movimiento (valores '*outliers*' definidos por *boxplot*).
- Las series temporales se alinearon con el primer volumen de imagen en cada participante usando una minimización de mínimos cuadrados y una transformación espacial de 6 parámetros (cuerpo rígido).
- Se incluyeron 12 regresores de movimiento y las estimaciones de las fluctuaciones de la señal cerebral global como variables de confusión en los análisis de primer nivel (de un solo sujeto).
- Para cada sujeto, se utilizó la eliminación de artefactos de señal de RM basados en la censura (*scrubbing*) para descartar los volúmenes afectados por el movimiento.
- Para cada participante, las mediciones de movimiento entre imágenes sucesivas sirvieron como un índice de calidad de los datos para señalar volúmenes de calidad sospechosa a lo largo de la secuencia.
- En puntos con movimiento intervolumen $> 0,2$ mm, se descartó ese volumen, los dos volúmenes inmediatamente anteriores y los dos sucesivos.
- Por último, los potenciales efectos de movimiento residuales se eliminaron utilizando una medida resumen de movimiento para cada participante (media de movimiento entre volúmenes a lo largo de la adquisición) como regresor en los análisis de segundo nivel (grupo) en SPM.

Con el fin de examinar las conexiones funcionales del hipotálamo, se correlacionaron las series temporales en estado de reposo de esta región cerebral, con las series temporales de todas las demás regiones, produciendo mapas de conectividad funcional.

En un análisis exhaustivo centrado en la segregación de los mapas de conectividad entre distintas subregiones, se realizaron tres subdivisiones del hipotálamo en su eje longitudinal, desde la sección coronal que contiene la porción más rostral de la comisura anterior, caudalmente hasta los cuerpos mamilares, distinguiendo así las subregiones hipotalámicas anterior, media y posterior en ambos hemisferios cerebrales (figura 3). Con este procedimiento, similar al esquema clásico de parcelación del hipotálamo³⁰³, se obtuvieron un total de 6 mapas localizando las áreas de interés o áreas “semilla” en las coordenadas: hipotálamo anterior: $x (\pm), y, z = 4, 0, -8$, hipotálamo medio: $x (\pm), y, z = 4, -4, -8$, e hipotálamo posterior: $x (\pm), y, z = 4, -8, -8$.

Para cada una de las localizaciones del hipotálamo, la región semilla se definió como una esfera radial de 2 mm (~ 14 vóxeles isotrópicos de 2 mm) con una distancia euclídea mínima de 8 mm entre dos regiones cualesquiera. Esto se realizó utilizando la herramienta de regiones de interés (ROI) MarsBaR³⁰⁴ en el espacio estereotáxico MNI. Las señales de interés se extrajeron para cada región semilla, respectivamente, calculando el valor promedio de la señal en cada punto a lo largo de la serie temporal.

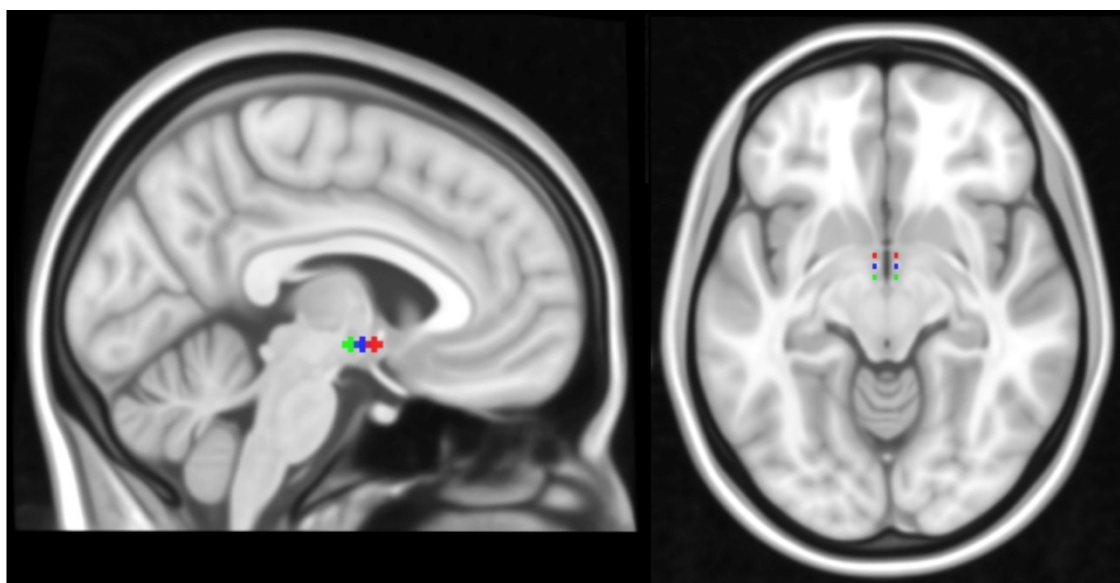


Figura 3. Regiones de interés (ROIs).

Para generar los mapas de conectividad de cada sujeto (primer nivel), la serie temporal de la región semilla se correlacionó con la serie temporal de todos los demás vóxeles del cerebro, con el fin de generar mapas estadísticos paramétricos vóxel-a-vóxel de la conectividad funcional. Los mapas fueron estimados para cada región semilla por separado. Se utilizó un filtro de paso alto a 128 s para eliminar señal de baja frecuencia por debajo de aproximadamente 0,008 Hz. Además, se incluyeron regresores de sustancia blanca, líquido cefalorraquídeo y fluctuaciones de la señal cerebral global en los análisis de regresión como variables de confusión.

A continuación, las imágenes de primer nivel resultantes se transportaron a los análisis subsiguientes de segundo nivel (grupo). Se calcularon mapas estadísticos t de muestra única para describir los patrones de conectividad funcional de cada región de interés (efectos de grupo), utilizándose pruebas t de dos muestras para comparar las diferencias de conectividad funcional en los dos grupos (para los contrastes: pacientes > controles y pacientes < controles). Para identificar posibles asociaciones entre la conectividad funcional vóxel-a-vóxel y las variables clínicas de interés (i.e., niveles de BDNF y leptina), se utilizaron modelos SPM de regresión.

Criterios de los umbrales.

Los resultados se reportan como clústeres *Family-Wise Error* (FWE) corregidos para comparaciones múltiples utilizando un procedimiento de permutación empírico. Los umbrales de extensión espacial fueron determinados mediante 2.000 simulaciones Monte Carlo utilizando AlphaSim³⁰⁵ tal y como está establecido en las herramientas de SPM REST³⁰⁶. Los parámetros de entrada en AlphaSim incluyeron una probabilidad umbral de cada vóxel de 0,005, un radio de conexión de clúster de 5 mm, suavizado FWHM de 8 mm, incorporando un volumen de máscara de sustancia gris de 167.265 (2 × 2 × 2 mm) vóxeles. El tamaño mínimo estimado del clúster fue de 2,011 mL (264 vóxeles), a fin de satisfacer un índice de corrección FWE de $P_{FWE} < 0,05$. Basándonos en esta estimación, los clústeres superiores a 264 vóxeles con $P < 0,005$ se consideraron significativos (FWE-corrected $P < 0,05$). Todos los mapas en figuras se muestran a $t > 2,4$.

6. Análisis de laboratorio.

El análisis bioquímico y hematológico de rutina se realizó el mismo día de la extracción en el servicio de laboratorio de la UDIAT, centro de diagnóstico de la *Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí*.

La glucosa se determinó por el método glucosa hexoquinasa (coeficiente de variación (CV): 1,7% (128 mg/dL); 1,9 (66 mg/dL); 1,9% (274 mg/dL)). Para valorar la resistencia a la insulina se calculó el índice HOMA-IR dividiendo el producto de glucosa en ayunas (en mg/dL) por insulina (en μ U/mL) dividido por 405.

El colesterol total se determinó por el método enzimático colorimétrico (colesterol oxidasa; CV: 1,6% (89 mg/dL); 1,6% (188 mg/dL)), el colesterol LDL por la fórmula de Friedewald, el colesterol HDL por el método enzimático colorimétrico homogéneo (colesterol esterasa, colesterol oxidasa acoplados con polietilenglicol; CV: 1,5% (34 mg/dL); 0,9% (52 mg/dL)) y los triglicéridos por el método enzimático colorimétrico (*Wahlefeld*; CV: 2% (123 mg/dL); 1,6% (206 mg/dL)).

Los análisis hormonales se realizaron utilizando métodos comerciales disponibles. Todos los análisis se realizaron por duplicado y se obtuvo la media de ambas determinaciones.

La amilina, ghrelina total y activa, GIP, GLP-1, insulina, leptina, PP y PYY se determinaron usando Luminex 200 y el *Human Metabolic Hormone Magnetic Bead Panel* (HMHMAG-34K, Merck Millipore; Billerica, MA, USA), siguiendo las instrucciones del fabricante. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de $\pm 3\%$ y $\pm 21\%$ (11 pg/mL) para amilina, $\pm 3\%$ y $\pm 7\%$ (4 pg/mL) para ghrelina total y activa, $\pm 4\%$ y $\pm 10\%$ (0,7 pg/mL) para GIP, $\pm 2\%$ y $\pm 13\%$ (20 pg/mL) para GLP-1, $\pm 3\%$ y $\pm 10\%$ (48 pg/mL) para insulina, $\pm 7\%$ y $\pm 10\%$ (184 pg/mL) para leptina, $\pm 6\%$ y $\pm 9\%$ (5 pg/mL) para PP, y $\pm 7\%$ y $\pm 8\%$ (26 pg/mL) para PYY, respectivamente.

El BDNF se cuantificó con el kit *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) (Cat. No. CYT306, Millipore; Billerica, MA, USA), siguiendo las instrucciones del fabricante. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de $\pm 3,7\%$ y $\pm 8,5\%$ (125 pg/mL) respectivamente.

7. Análisis estadístico.

Estadística descriptiva.

Los resultados de las variables cuantitativas se expresan como medias \pm desviaciones estándar para variables continuas con distribución normal, en medianas (rango intercuartil) para variables cuantitativas que no se distribuyan de forma normal y en frecuencias y porcentajes para las variables categóricas.

Análisis bivariado.

Para comparar grupos se utilizó el test ANOVA para variables distribuidas de forma normal y el Kruskal-Wallis para variables no normales.

Modelización.

Se estableció un modelo lineal general para cada péptido en el tiempo basal que incluyó las siguientes covariables: sexo, IMC, porcentaje de grasa corporal, glucosa e insulina.

Para cada péptido se estableció un modelo lineal general con medidas repetidas³⁰⁷ a lo largo del tiempo (0, 30, 60, 120 minutos).

Asimismo, para cada péptido, se estableció un modelo de regresión logística³⁰⁸ para el indicador binario de tener hambre tras la ingesta. Los resultados se expresan mediante *odds ratio* (OR, probabilidad de tener hambre dividido por la probabilidad de no tenerla) con los correspondientes intervalos de confianza.

En el análisis en función de los subtipos genéticos, los resultados se presentan estratificados por subtipo.

Todos los análisis se realizaron mediante la versión 9.4 del software SAS (*SAS Institute Inc., Cary, NC, USA*) y el nivel de significación considerado fue del 5% (para los resultados de los subtipos genéticos se fijó el nivel de significación al 10%).

RESULTADOS

RESULTADOS.

1. Características basales de la población de estudio.

En la tabla 4 se muestran las características basales de los sujetos de estudio.

	SPW (n=30)	Controles obesos (n=30)	Controles sanos (n=30)
Sexo (M/F)	15/15	15/15	15/15
Edad (años)	27,5 ± 8,02	28,4 ± 7,13	27,9 ± 7,77
IMC (kg/m²)	32,4 ± 8,14	33,7 ± 6,88	22,1 ± 2,05 * [§]
Grasa corporal (%)	37,0 ± 8,39	35,7 ± 9,70	20,3 ± 7,23 * [§]
Cintura (cm)	105,0 ± 18,37	105,3 ± 15,14	78,3 ± 7,43 * [§]
Glucosa (mg/dL)	94,1 ± 22,03	98,20 ± 32,08	86,7 ± 6,64 * [§]
Insulina (μU/mL)	333,7 ± 218,5	493,19 ± 213,7	304,8 ± 134,7
Índice HOMA-IR	1,69 ± 0,84	2,94 ± 1,57	1,69 ± 0,77
Triglicéridos (mg/dL)	89 (64-134)	83 (66-108)	61 (48-69) *
Plaquetas (x10⁹/L)	256,2 ± 69,0	256,9 ± 61,3	230,2 ± 46,4

Tabla 4. Características basales de los sujetos de estudio. p<0,05 respecto a SPW * y controles obesos [§]. Todas las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar excepto los triglicéridos, expresados como mediana (rango intercuartil).

Los controles sanos presentaban valores menores de IMC, perímetro de cintura y porcentaje de grasa corporal que los sujetos de los otros dos grupos.

Las concentraciones de glucosa en ayunas eran menores en los controles sanos que en los sujetos con SPW y en los controles obesos. No se encontraron diferencias significativas entre la insulinemia en ayunas o en la resistencia a la insulina medida por el índice HOMA-IR. Los triglicéridos en ayunas eran mayores en el grupo de pacientes con SPW que en los controles sanos, a pesar de encontrarse dentro del rango de la normalidad en todos los grupos.

Las pruebas genéticas de los casos de SPW confirmaron 20 deleciones (7 deleciones tipo 1 y 13 deleciones tipo 2), 7 DUP maternas y 3 defectos de impronta.

Veintisiete de los 30 pacientes con SPW padecían hipogonadismo, de entre los cuales 10 estaban en tratamiento. Así, cinco de los varones recibían tratamiento con testosterona en el momento del estudio y 5 mujeres recibían un tratamiento combinado con estrógenos y progestágenos. Cuatro mujeres controles obesas y 2 controles sanas recibían también estrógenos y progestágenos como tratamiento anticonceptivo. Todas las mujeres se encontraban en fase folicular del ciclo en el momento del estudio.

Catorce de los sujetos con SPW habían recibido tratamiento con GH hasta la pubertad, con una duración media del tratamiento de 5,8 años. Ningún paciente estaba recibiendo GH en el momento del estudio.

Tres de los pacientes con SPW estaban diagnosticados de hipotiroidismo primario para el cual recibían tratamiento sustitutivo. Ninguno padecía insuficiencia suprarrenal.

Siete de los pacientes con SPW y uno de los controles obesos padecían DM2. Este último iba tratado con metformina e insulina. Otro de los controles obesos tenía el diagnóstico de glucemia basal alterada. De los diabéticos con SPW, 6 recibían tratamiento con metformina, sola o combinada, 4 con insulina, dos con inhibidores de la DPP4 y uno con un agonista del receptor de GLP-1. Los pacientes en tratamiento con inhibidores de la DPP4 o con agonistas del receptor de GLP-1 fueron excluidos para las determinaciones de GLP-1 y GIP.

Un paciente con SPW y 5 controles obesos estaban en tratamiento antihipertensivo, y 6 sujetos con SPW y 3 controles obesos padecían dislipemia. Diez de los sujetos con SPW padecían SAOS (en 6 casos grave, en 3 moderado y en uno leve), a dos de los cuales se añadía un síndrome de hipoventilación-obesidad. Tres de los controles obesos padecían un SAOS grave.

Tres de los casos de SPW, 8 de los controles obesos y 5 de los controles sanos eran fumadores.

Respecto al nivel de discapacidad intelectual en los participantes con SPW, este era leve en un 77,4% de los casos y moderado en el 22,6% restante.

En lo que respecta a los psicofármacos, 12 de los sujetos con SPW recibían tratamiento con ISRS, 10 con topiramato, 5 con otros antiepilépticos, 7 con antipsicóticos y 2 con benzodiacepinas.

2. Hormonas.

2.1. En ayunas.

En la tabla 5 se muestran las concentraciones en ayunas de las distintas hormonas.

	SPW	Controles obesos	Controles sanos
BDNF (pg/mL)	113,7 (75,6-237,7)	187,6 (119,3-303) *	158,2 (118-275,8) *
Leptina (ng/mL)	35,3 (20,8-42,9)	18,5 (12,8-25,4) *	4,41 (2,7-9,2) * [§]
Ghrelina total (pg/mL)	572,4 (379,8-812,5)	279 (199,4-396,2) *	477,2 (350,7-633,6) *
Ghrelina activa (pg/mL)	29 (1-35,8)	9,5 (5,55-15) *	12,3 (8,6-16) *
PYY (pg/mL)	149,2 (134,2-176,6)	101,3 (72-134,3) *	34,6 (1-67,7) * [§]
PP (pg/mL)	29,9 (9,5-55,3)	23,5 (12,5-38,3)	31,8 (23,7-61,2)
GLP-1 (pg/mL)	68,47 (55,8-77)	38,1 (33,7-53,3)	32,5 (19,3-49,6)
GIP (pg/mL)	30,19 (21,1-47,4)	27,5 (18,5-35,6)	24,8 (19,6-32,7)
Amilina (pg/mL)	19,9 (7,8-28,5)	22,4 (15,6-27,1)	20,9 (16,2-24,2)

Tabla 5. Concentraciones de las distintas hormonas en ayunas. p<0,05 respecto a SPW * y controles obesos [§]. Todas las variables se expresan como mediana (rango intercuartil).

Las concentraciones plasmáticas de BDNF en ayunas son menores en los pacientes con SPW que en los controles obesos y sanos ($\chi^2= 5,785$ p=0,05) (figura 4). De hecho, la mediana del BDNF para los sujetos con SPW es un 30% menor que para los otros grupos. Además, la distribución de los valores de BDNF es más homogénea y simétrica entre los pacientes con SPW que en los otros dos grupos. La corrección de los niveles de BDNF por el número de plaquetas no modifica los resultados.

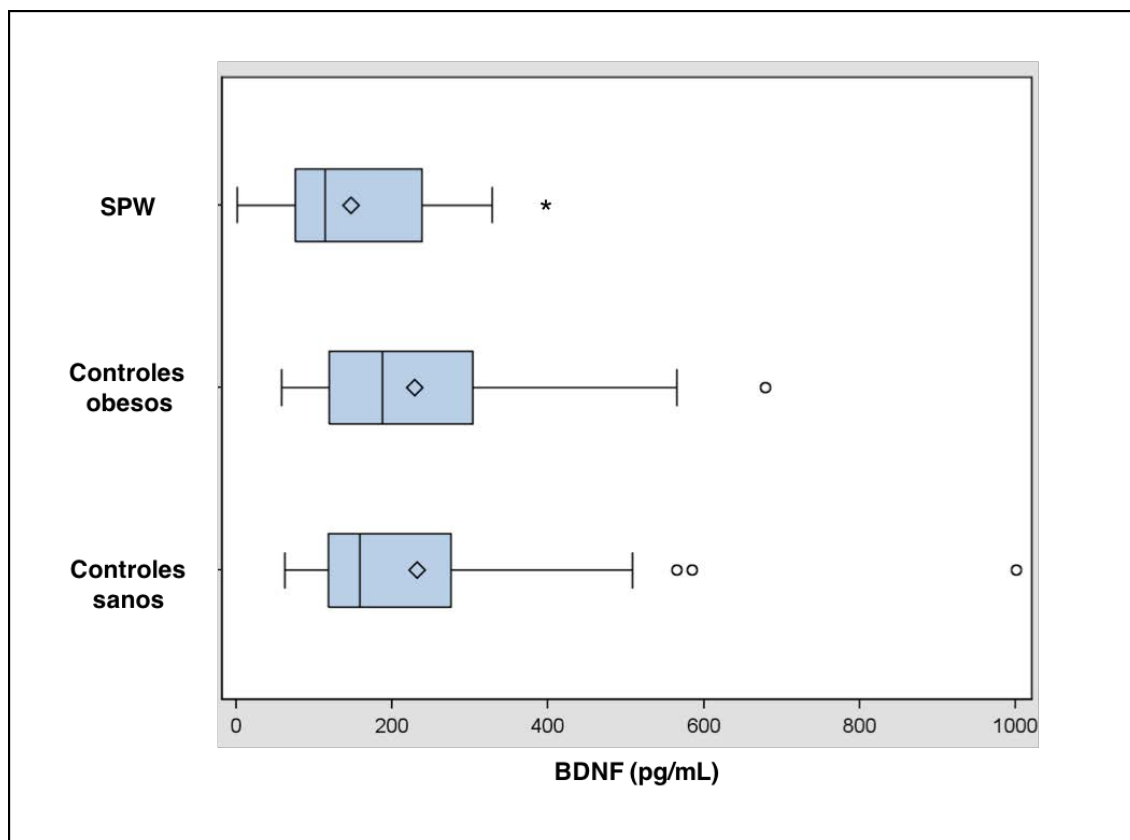


Figura 4. Concentraciones de BDNF en ayunas. $p=0,05$ respecto a controles sanos y controles obesos*.

La leptina en ayunas se distribuye de un modo asimétrico y los sujetos con SPW muestran más variabilidad que los dos grupos control (figura 5). La mediana de la leptina es mayor en los pacientes con SPW que en los otros dos grupos ($\chi^2= 55,72$, $p<0,001$). Al ajustar por sexo, IMC, porcentaje de grasa corporal, glucosa e insulina, se observa un efecto significativo para la insulina (por cada aumento de 100 $\mu\text{U}/\text{mL}$ en la insulina se incrementa la leptina en 2 ng/mL ; $p = 0,033$).

Para valorar la relación entre los niveles de BDNF y leptina, se analizó el cociente BDNF/leptina, que es una medida relativa de los niveles de BDNF por unidad de leptina. El cociente BDNF/leptina es menor en los sujetos con SPW (SPW 3,9 (1,6–8,8) vs. controles obesos 11,1 (5,5–25,9) vs. controles sanos 35,3 (19,6–76,8); $\chi^2= 44,79$, $p<0,001$).

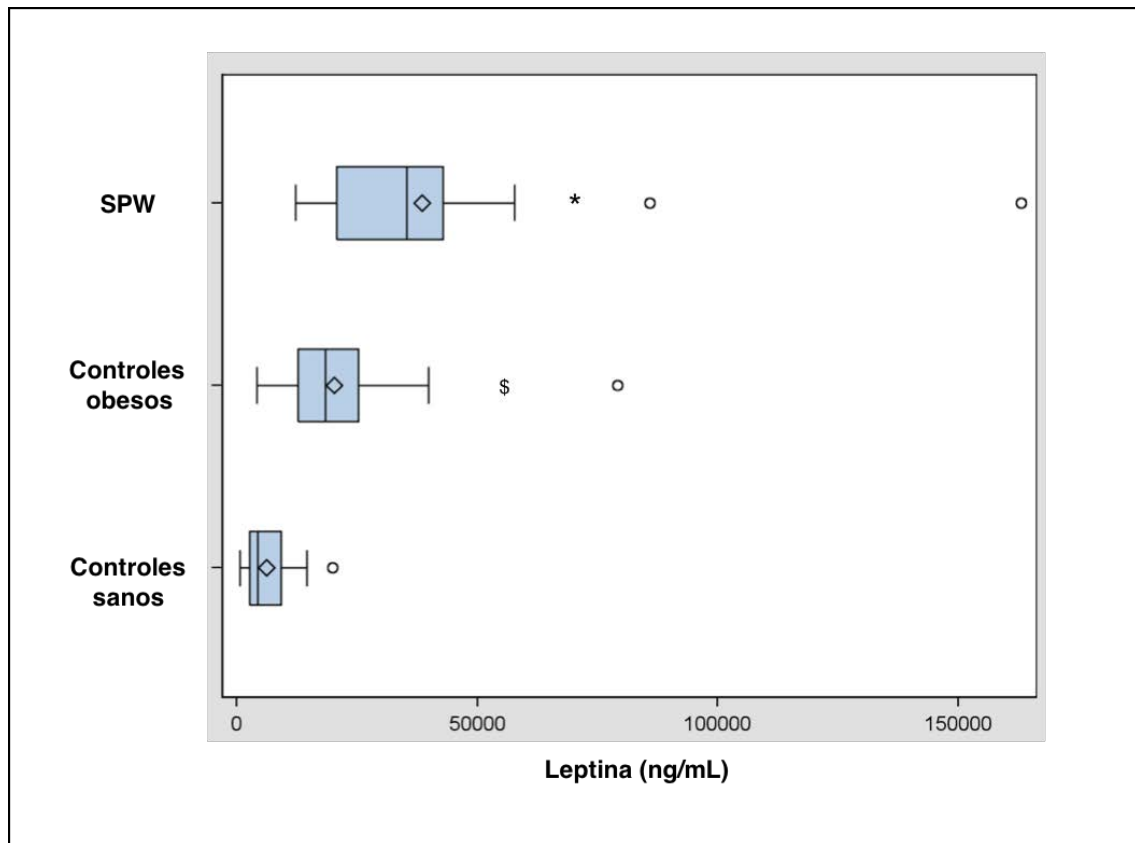


Figura 5. Concentraciones de leptina en ayunas. $p < 0,001$ respecto a controles sanos y controles obesos* y respecto a controles sanos[§].

Los valores de ghrelina total en ayunas son mayores para los sujetos con SPW que para los otros grupos ($\chi^2=26,296$, $p < 0,001$). A pesar de que las medianas de los pacientes con SPW y de los controles sanos son semejantes, los sujetos con SPW tienen mucha más variabilidad (figura 6). En cuanto a la ghrelina activa, los sujetos con SPW presentan valores mayores que los otros grupos ($p=0,0002$) y una mayor dispersión en la banda de valores altos (figura 7). Al ajustar por las diferentes variables, hay un efecto estadísticamente significativo del IMC ($p=0,011$) y de la insulina ($p=0,0713$), de manera que para un aumento de $1\mu\text{U/mL}$ de insulina, se aumenta la ghrelina activa en $0,02\text{ pg/mL}$, mientras que por un aumento del IMC en 1 kg/m^2 disminuye la ghrelina activa $1,2\text{ pg/mL}$.

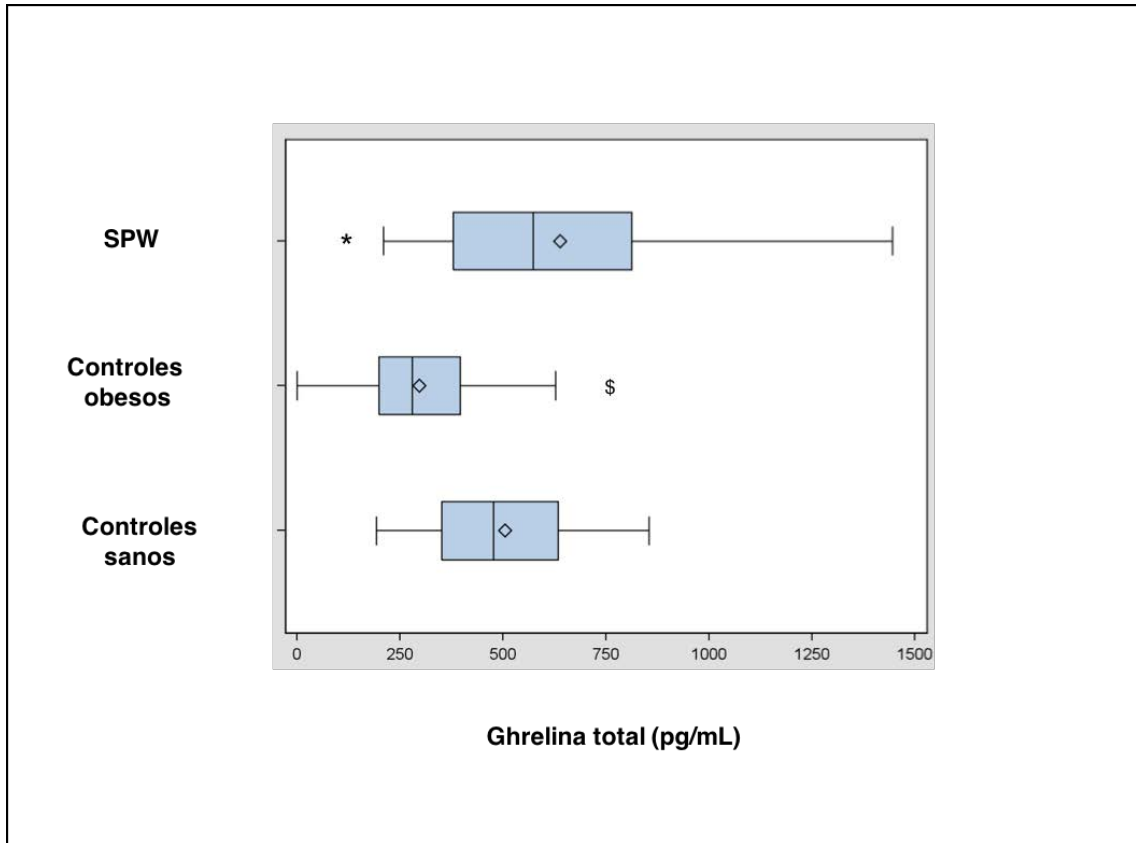


Figura 6. Concentraciones de ghrelin total en ayunas. $p < 0,001$ respecto a controles sanos y controles obesos* y respecto a controles sanos^{\$}.

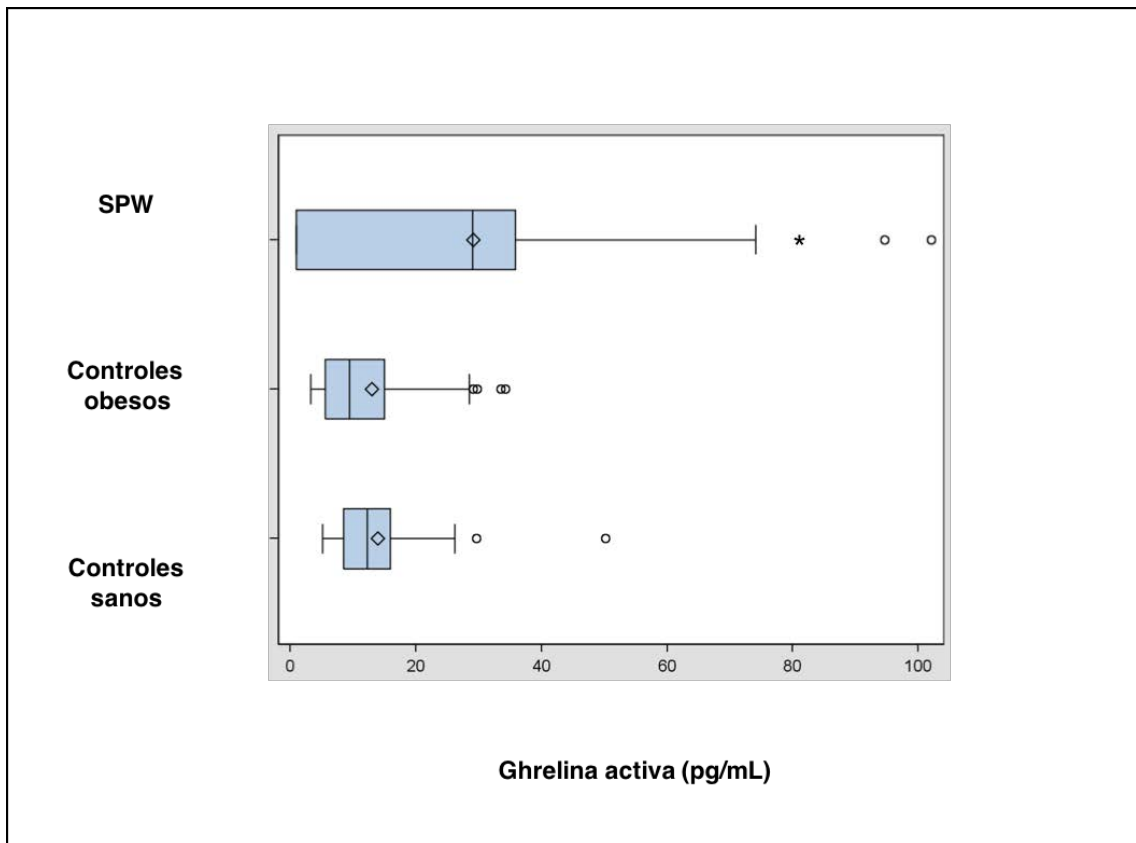


Figura 7. Concentraciones de ghrelin activa en ayunas. $p = 0,0002$ respecto a controles sanos y controles obesos*.

Los valores de PYY en ayunas para los pacientes con SPW son muy elevados respecto a los de los otros dos grupos ($\chi^2=49,047$, $p<0,001$) y los controles obesos también presentan cifras mayores que los controles sanos ($p=0,0014$) (figura 8). Al ajustar por las distintas variables se observa un efecto estadísticamente significativo de la insulina ($p=0,02$), de modo que para un aumento de la insulina en $1 \mu\text{U/mL}$ el PYY aumenta en $0,07 \text{ pg/mL}$.

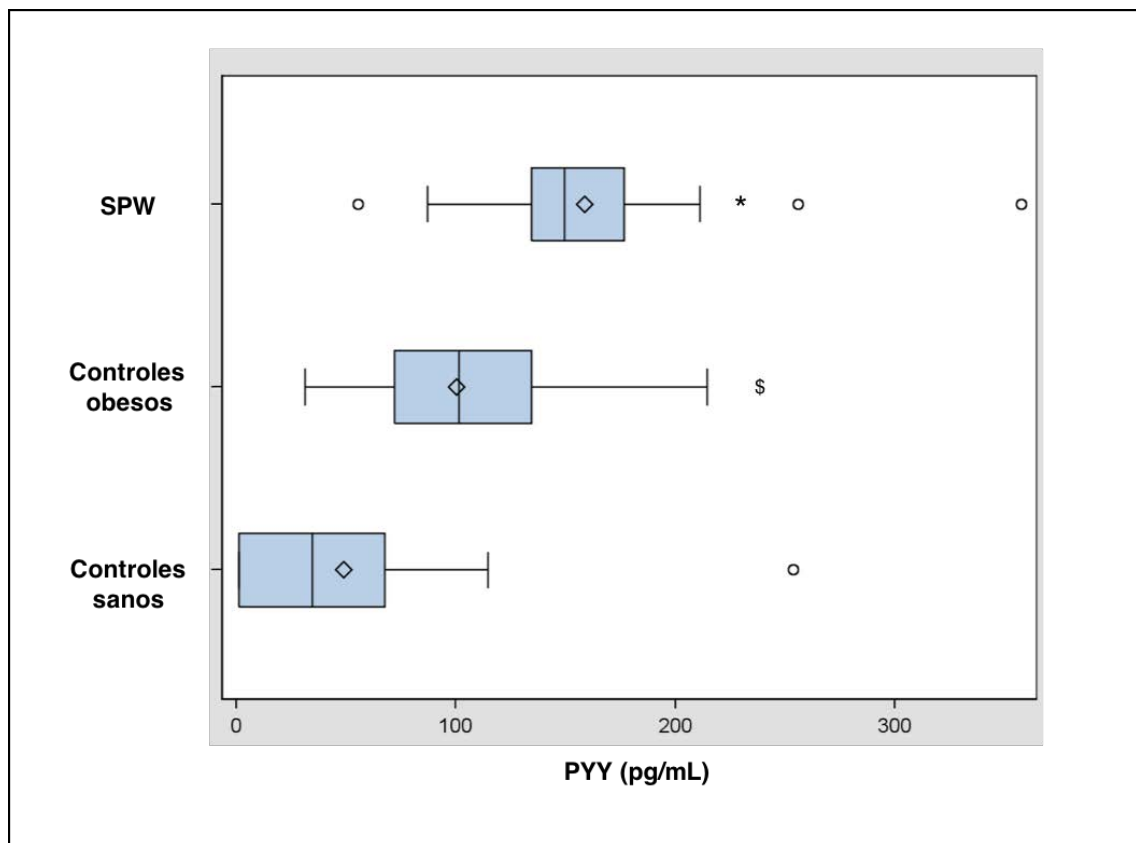


Figura 8. Concentraciones de PYY en ayunas. $p<0,01$ respecto a controles sanos y controles obesos* y respecto a controles sanos^{\$}.

No hay diferencias en las concentraciones plásmaticas en ayunas de PP entre los 3 grupos, tampoco al eliminar los *outliers* de los tres grupos (figura 9).

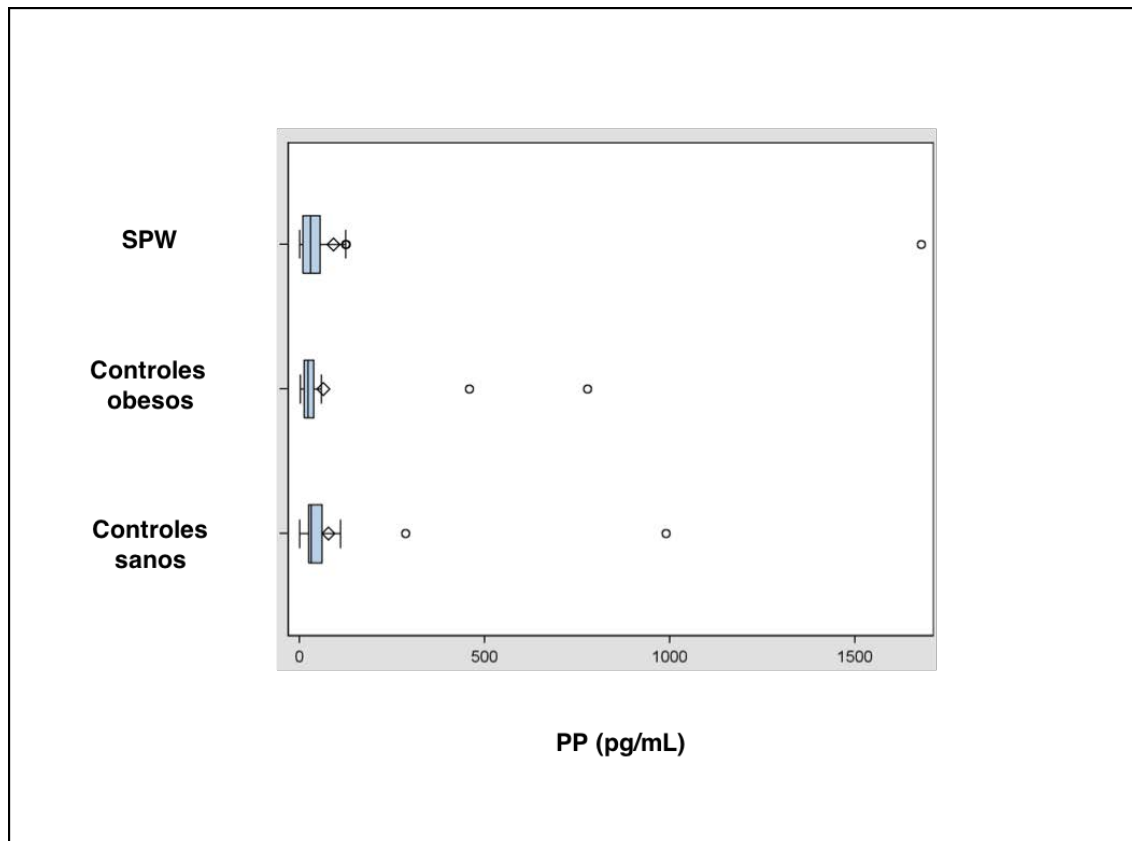


Figura 9. Concentraciones de PP en ayunas. No hay diferencias entre grupos.

Las concentraciones de GLP-1 en ayunas, tras haber excluido a los pacientes en tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 o con inhibidores de la DPP-4, son mayores en sujetos con SPW que en ambos grupos de controles ($p < 0,0001$) (figura 10). Las variables que tienen un efecto estadísticamente significativo sobre el GLP-1 basal son la insulina ($p = 0,0225$) y la glucosa ($p = 0,0626$), de modo que para un aumento de $1 \mu\text{U/mL}$ en la insulina, aumenta el GLP-1 en $0,03 \text{ pg/mL}$, mientras que para un incremento de 1 mg/dL en la glucosa, disminuye el GLP-1 en $0,2 \text{ pg/mL}$.

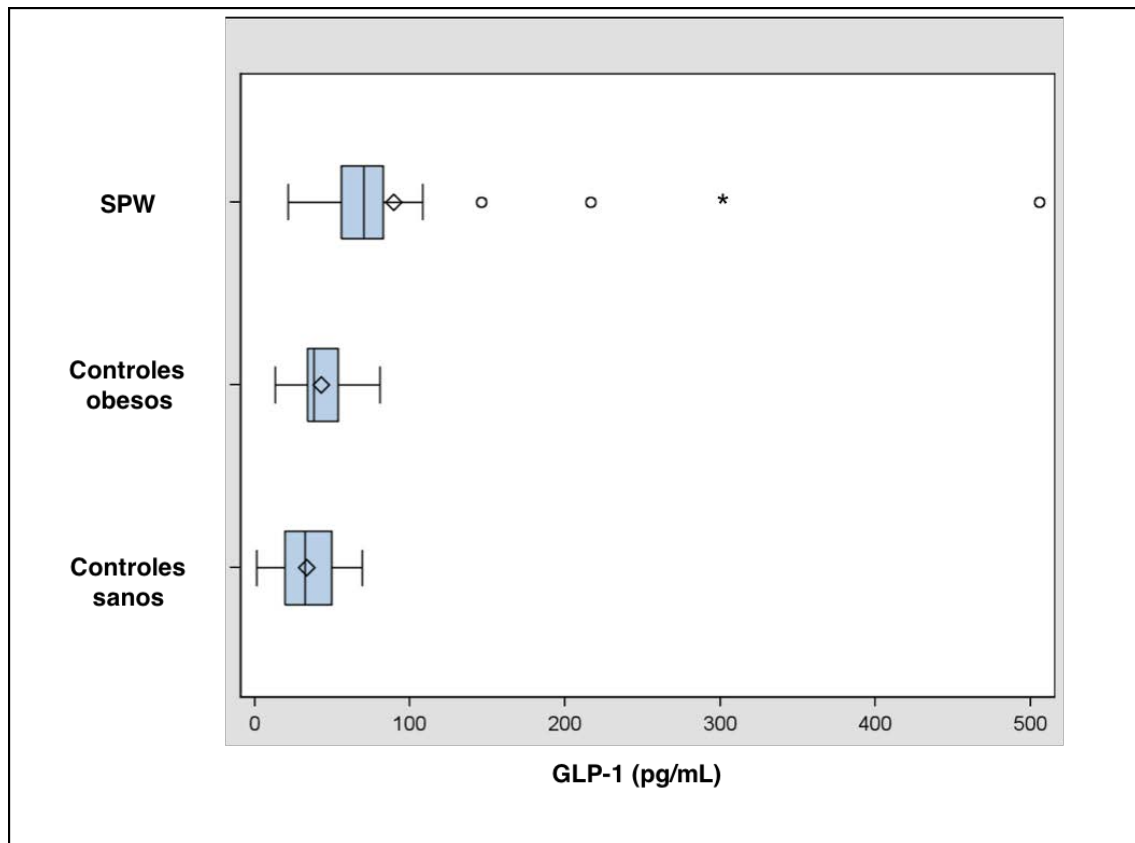


Figura 10. Concentraciones de GLP-1 en ayunas, antes de eliminar a los tres pacientes con SPW en tratamiento con inhibidores de la DPP4 o agonistas del receptor de GLP-1 (outliers). $p < 0,0001$ respecto a controles sanos y controles obesos*.

Las concentraciones de GIP en ayunas no difieren entre los tres grupos estudiados (figura 11). Tras ajustar por las diferentes variables, la insulina tiene un efecto estadísticamente significativo ($p = 0,0062$), de manera que para un aumento de $1 \mu\text{U/mL}$ en la insulina, aumenta el GIP en $0,1 \text{ pg/mL}$.

Las concentraciones de amilina en ayunas no presentan diferencias entre los tres grupos, si bien los casos de SPW muestran una mayor dispersión y alcanzan valores más altos (figura 12). La insulina ($p < 0,0001$) y la glucosa ($p = 0,0028$) muestran un efecto estadísticamente significativo sobre la amilina, de modo que para un aumento de $1 \mu\text{U/mL}$ en la insulina aumenta la amilina en $0,03 \text{ pg/mL}$, mientras que para un incremento de 1 mg/dL en la glucosa disminuye la amilina en $0,17 \text{ pg/mL}$.

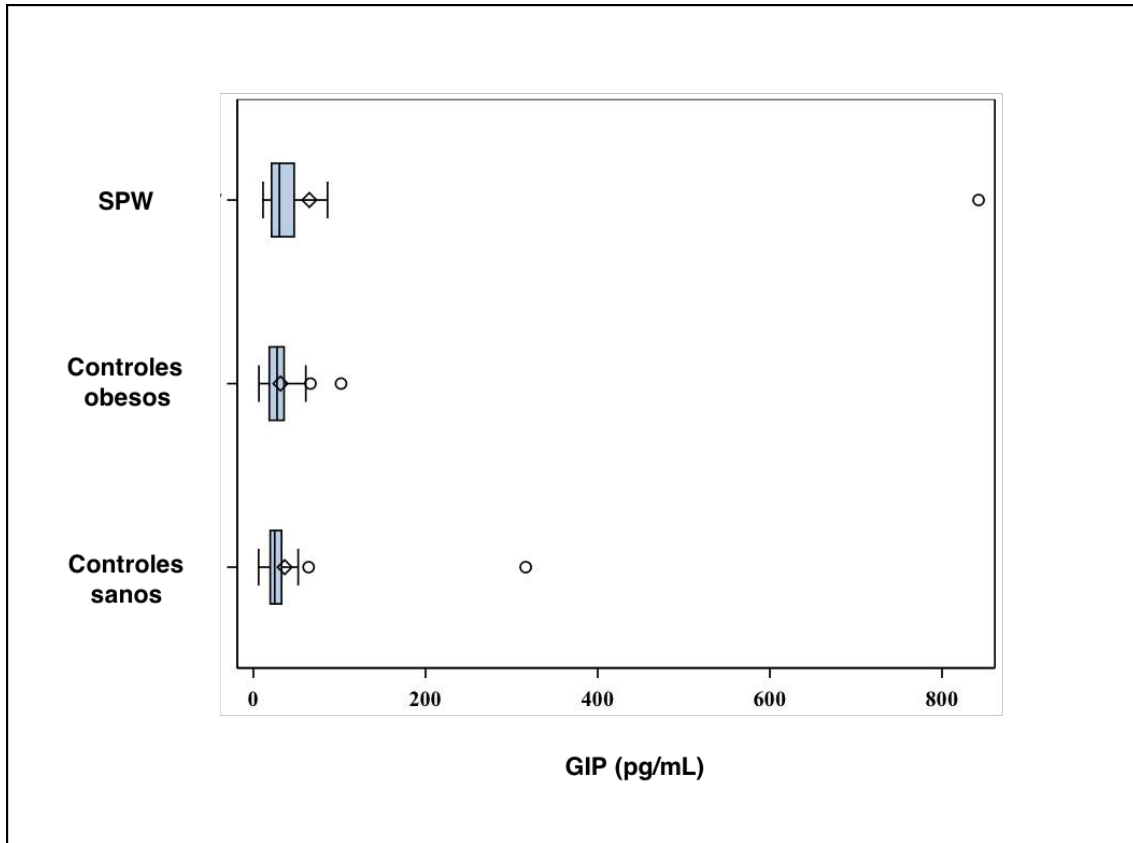


Figura 11. Concentraciones de GIP en ayunas. No hay diferencias entre grupos.

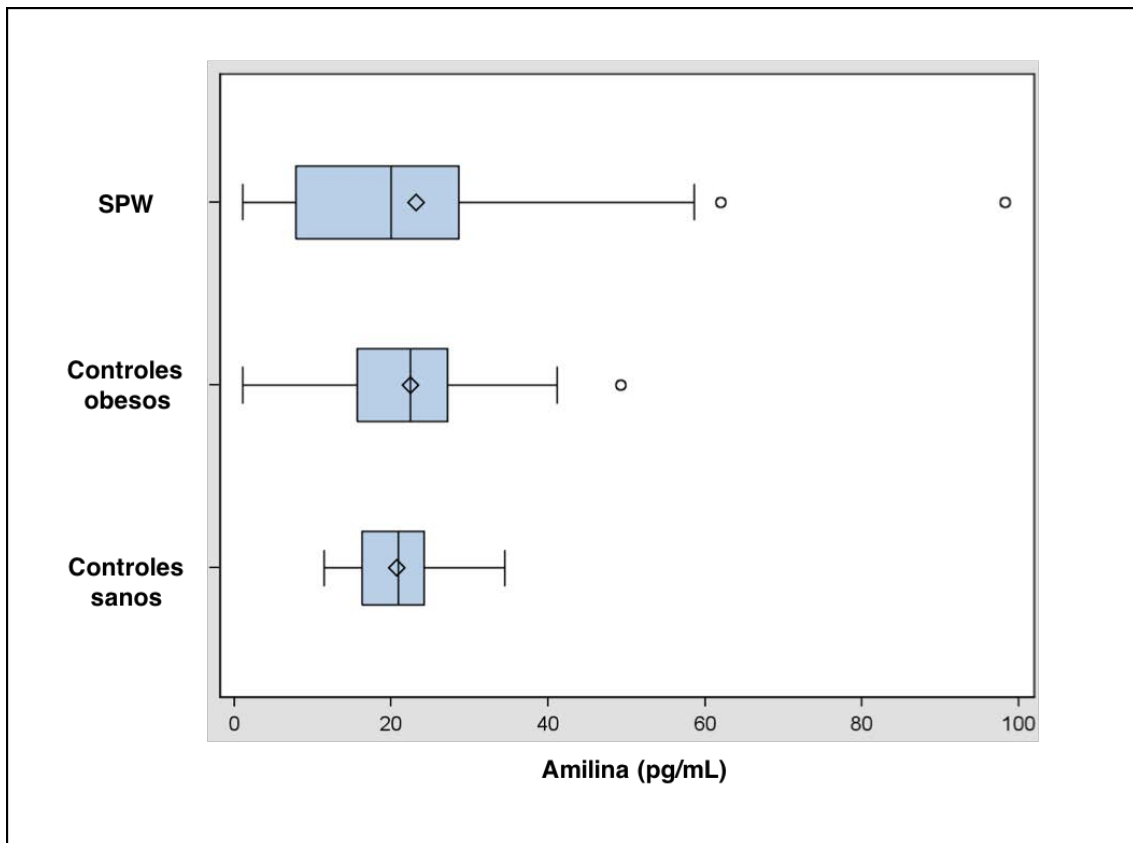
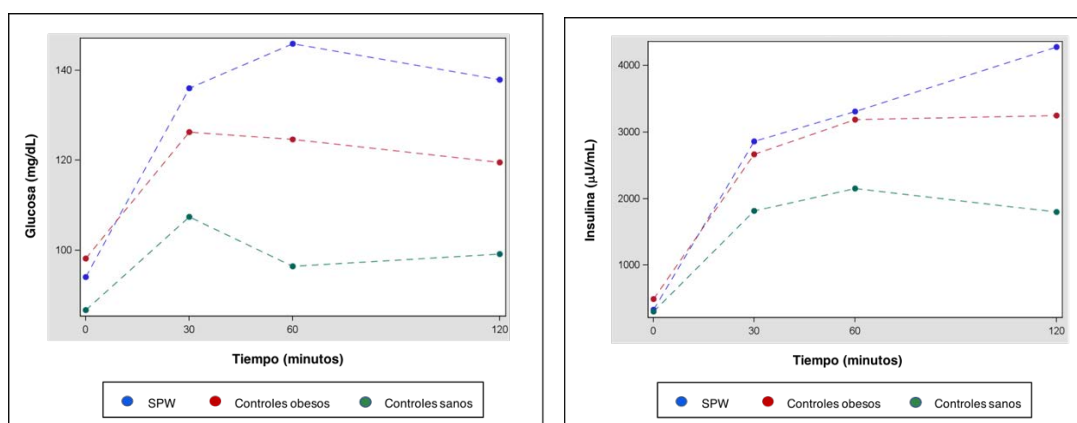


Figura 12. Concentraciones de amilina en ayunas. No hay diferencias entre grupos.

2.2. Postprandial.

Las concentraciones de glucosa, insulina y triglicéridos aumentan tras la ingesta en los tres grupos (figuras 13a, 13b y 14). Hay diferencias entre sujetos con SPW y controles sanos para las tres variables, así como entre controles obesos y controles sanos, siendo siempre menores para los controles sanos que para los otros dos grupos. No hay diferencias estadísticamente significativas entre controles obesos y pacientes con SPW para ninguna de las tres variables en ningún tiempo.



Figuras 13a y 13b. Concentraciones de glucosa e insulina tras la ingesta. Glucosa: $p < 0,05$ respecto al basal para los sujetos con SPW en todos los tiempos y para obesos en los tiempos 30' y 60' y $p < 0,05$ para SPW respecto a sanos en todos los tiempos y para controles obesos respecto a sanos a los 60'. Insulina: $p < 0,003$ respecto al basal para los tres grupos en todos los tiempos y $p < 0,05$ para SPW respecto a sanos en todos los tiempos, para obesos respecto a sanos a los 60' y 120' y para SPW respecto a obesos a los 120'.

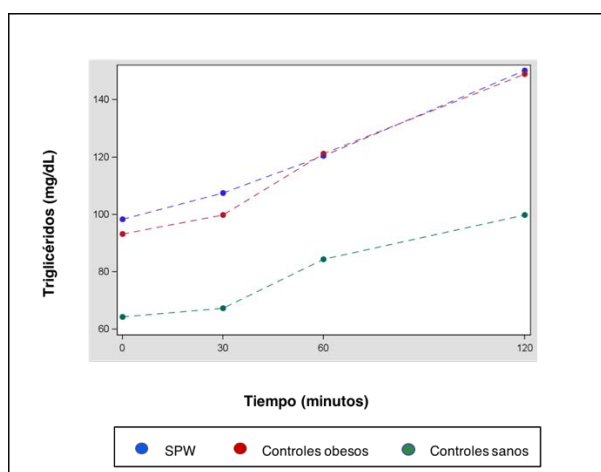


Figura 14. Concentraciones de triglicéridos tras la ingesta. $p < 0,01$ respecto al basal para los tres grupos a los 120' y $p < 0,02$ para SPW y obesos respecto a sanos en todos los tiempos.

En los sujetos sanos, se produce un pico de BDNF a los 60' tras la ingesta ($p < 0,05$). Sin embargo, en los pacientes con SPW el pico de BDNF postprandial es precoz y truncado,

siendo las concentraciones de BDNF menores que en los controles sanos a la hora y a las dos horas ($p < 0,005$) después de la ingesta. Los controles obesos presentan un pico similar a los sujetos con SPW en cuanto a precoz y truncado, sin embargo, las concentraciones de BDNF en este grupo son mayores y sin diferencias en ningún tiempo respecto a los sanos (figura 15).

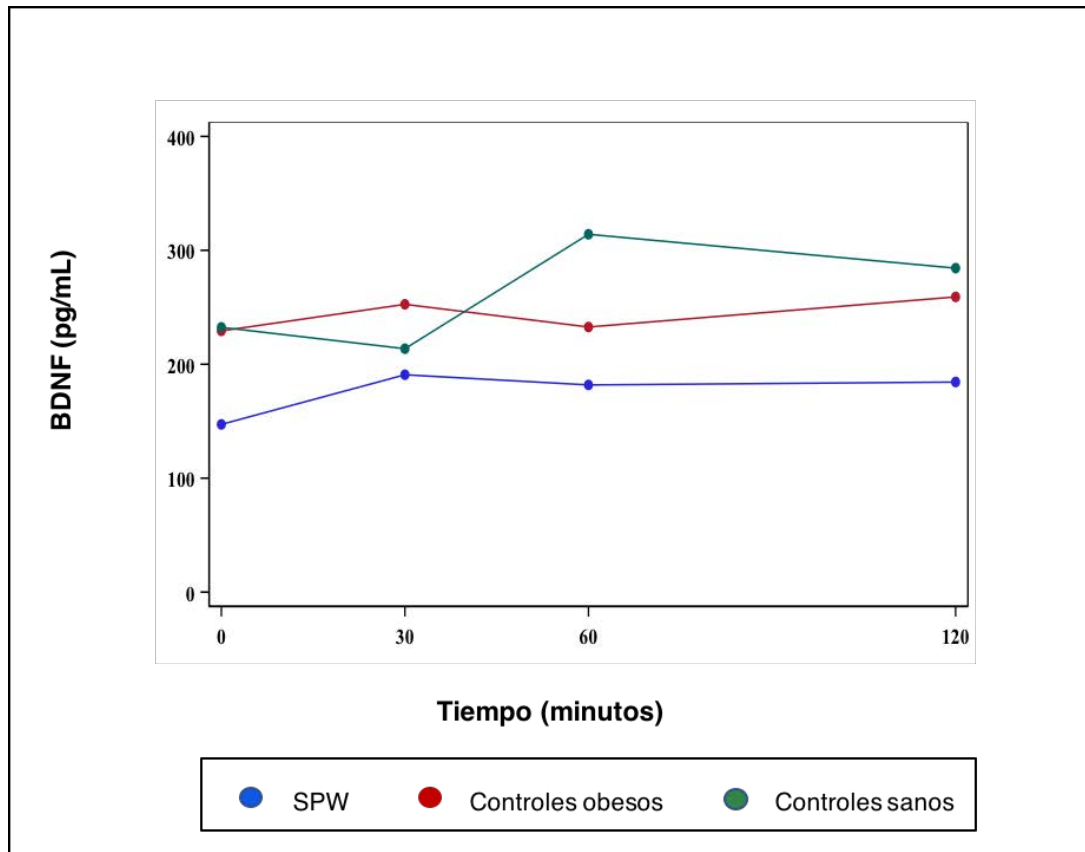


Figura 15. Concentraciones de BDNF a lo largo del tiempo. Se observa el pico de BDNF en los controles sanos a los 60 minutos ($p < 0,05$ respecto al basal). $p < 0,001$ para SPW respecto a controles sanos a los 60' y 120'.

Los pacientes con SPW presentan concentraciones mayores de leptina que los dos grupos control durante todo el estudio postprandial, sin hallarse cambios en las concentraciones de leptina a lo largo del tiempo para ninguno de los tres grupos (figura 16).

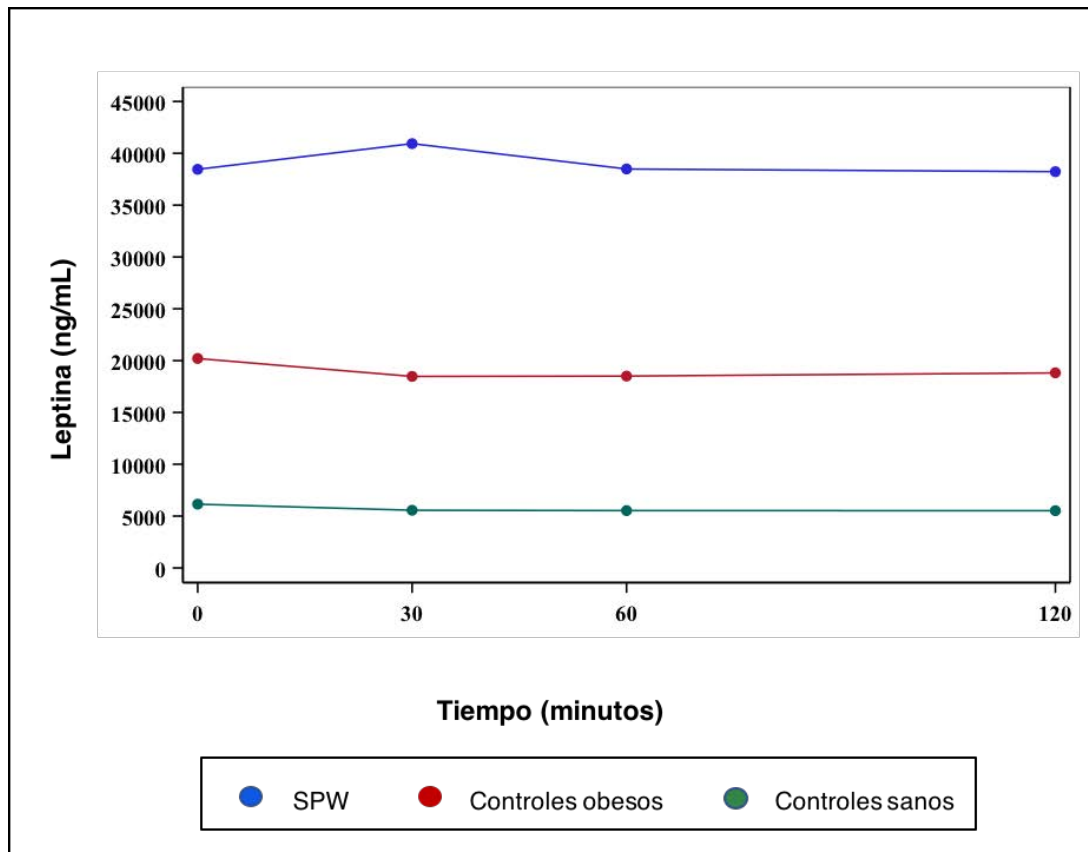


Figura 16. Concentraciones de leptina a lo largo del tiempo. La leptina no varía a lo largo del tiempo. $p < 0,001$ para SPW respecto a los dos grupos control en todos los tiempos.

La ghrelina total desciende en los tres grupos tras la ingesta, aunque sus concentraciones se mantienen siempre superiores en los sujetos con SPW que en los grupos control (figura 17). La ghrelina activa también desciende tras la ingesta en los tres grupos, especialmente en los pacientes con SPW, que parten de valores mucho más elevados que los otros dos grupos y alcanzando la significación estadística solo en este grupo. Las concentraciones de ghrelina activa son mayores para los sujetos con SPW que para los dos grupos control en los primeros 30 minutos después de la ingesta (figura 18).

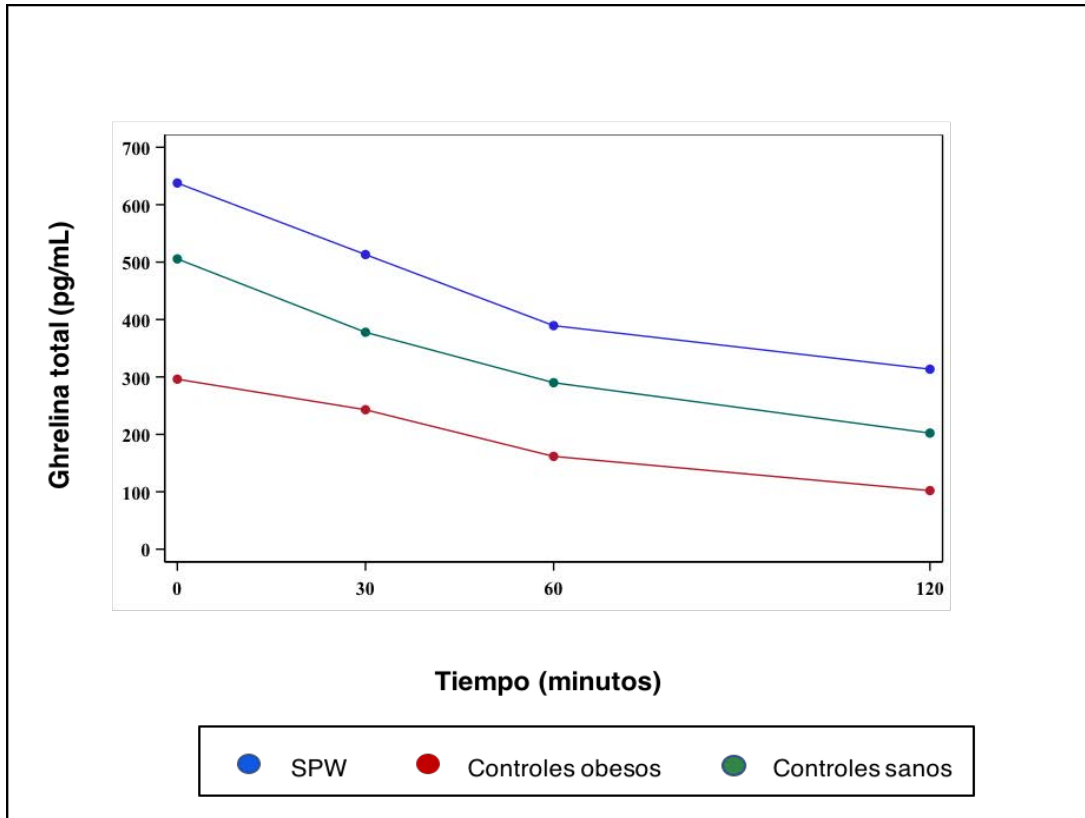


Figura 17. Concentraciones de ghrelina total a lo largo del tiempo. La ghrelina total desciende en los tres grupos ($p < 0,04$ respecto al basal en todos los tiempos para SPW y controles sanos y a los 60' y 120' para controles obesos).

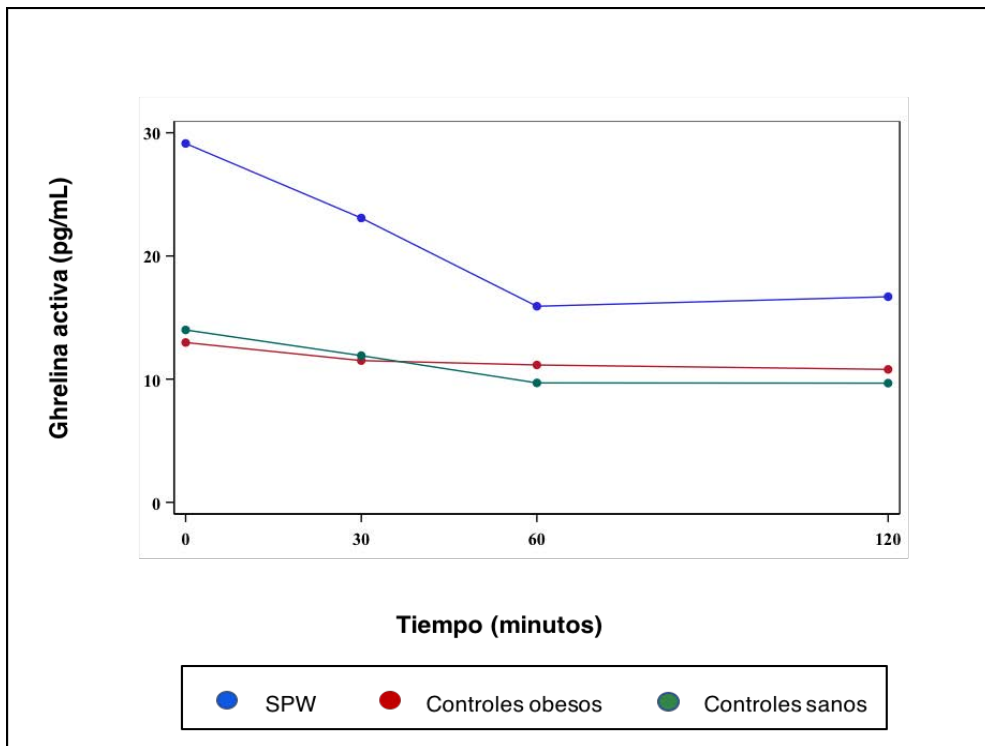


Figura 18. Concentraciones de ghrelina activa a lo largo del tiempo. La ghrelina activa desciende en los sujetos con SPW ($p < 0,03$ a los 60 y 120' respecto al basal). Los sujetos con SPW tienen concentraciones mayores de ghrelina activa a los 30' que los dos grupos control ($p < 0,006$).

Las concentraciones de PYY aumentan tras la ingesta alcanzando la significación estadística en los sujetos con SPW, que presentan concentraciones de PYY mayores que los otros dos grupos en todos los tiempos. No hay diferencias entre las concentraciones postprandiales de PYY entre los controles obesos y los controles sanos, y a pesar de que en ambos grupos se observa un leve incremento postprandial de PYY no se encuentran diferencias significativas entre el tiempo 0 y el resto de tiempos para los dos grupos control (figura 19).

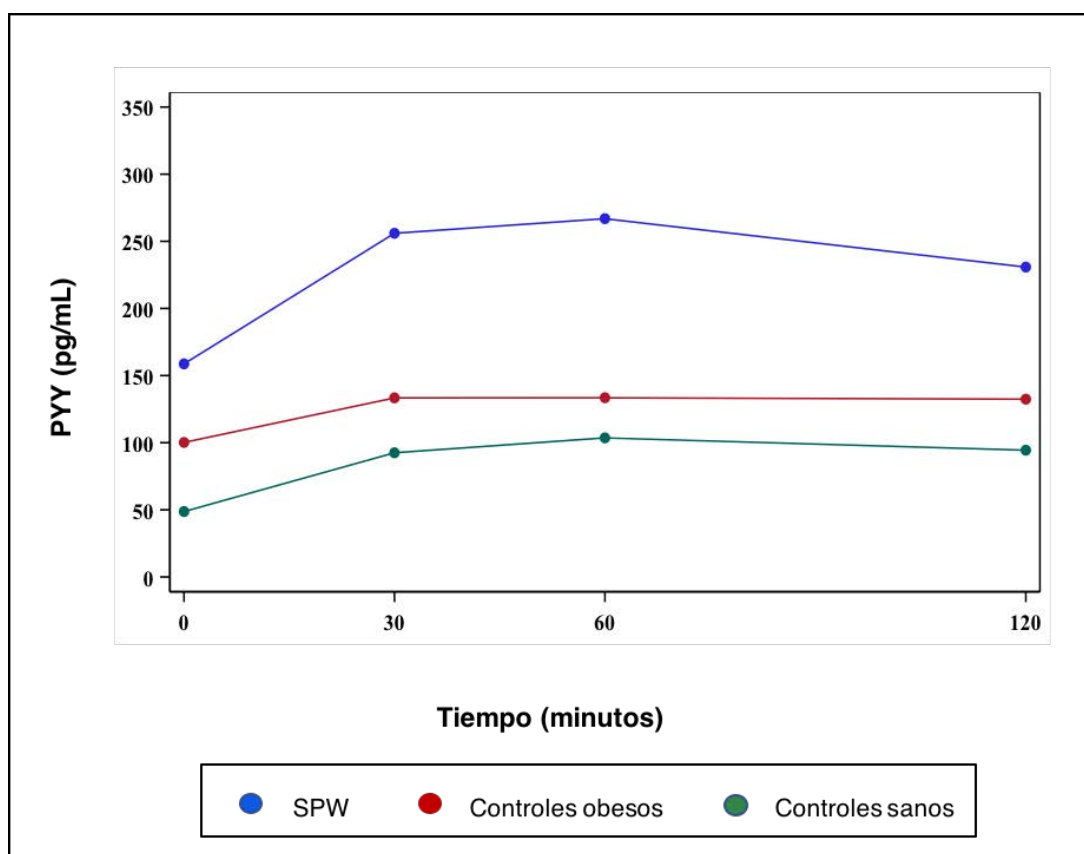


Figura 19. Concentraciones de PYY a lo largo del tiempo. $p < 0,05$ respecto al basal para SPW en todos los tiempos y $p < 0,001$ para SPW respecto a los dos grupos control en todos los tiempos.

Los tres grupos presentan un incremento de PP tras la ingesta, con un pico a los 30 minutos que alcanza la significación estadística en controles obesos y controles sanos. En cambio, este pico es algo menor en los sujetos con SPW, sin que haya diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en ningún tiempo. No obstante, si tenemos en cuenta las tasas de incremento entre el tiempo basal y los 30 minutos, sí encontramos diferencias entre grupos ($p = 0,032$). Las concentraciones de PP a las 2 horas de la ingesta son algo mayores en los controles sanos que en los otros dos grupos, aunque también sin diferencias significativas (figura 20).

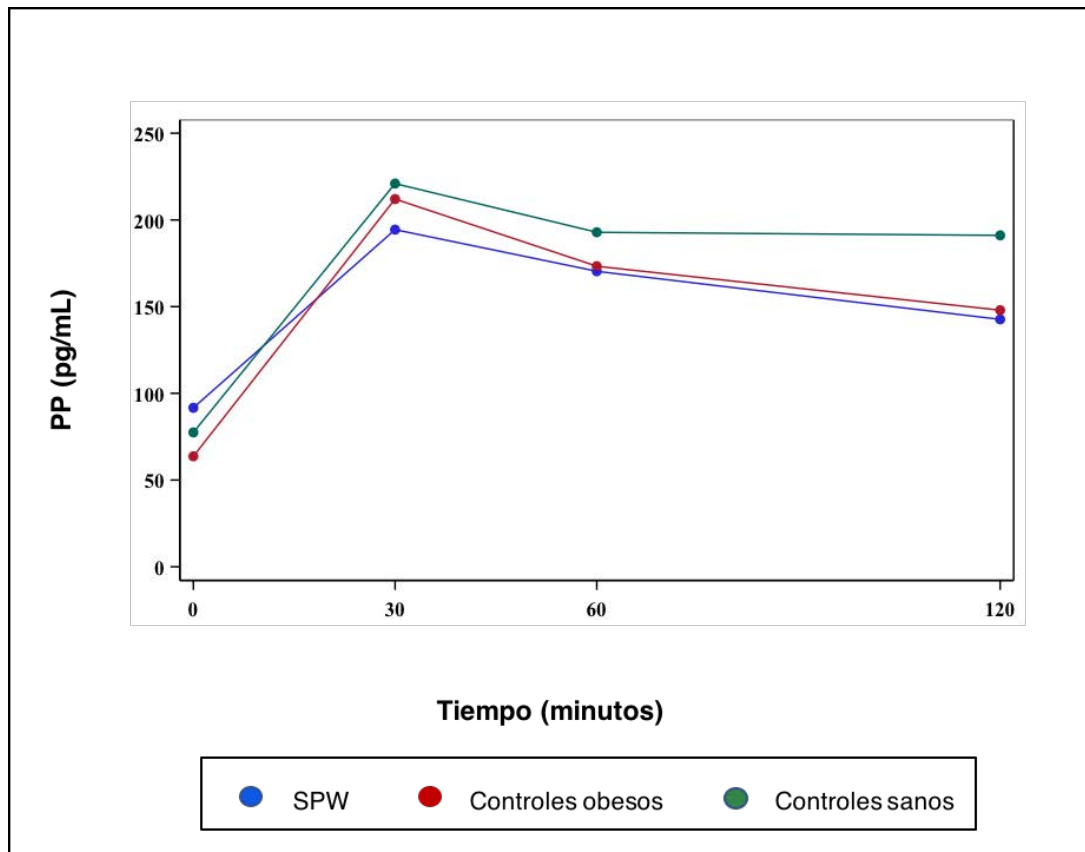


Figura 20. Concentraciones de PP a lo largo del tiempo. Las concentraciones de PP presentan un pico a los 30 minutos en controles obesos y controles sanos ($p < 0,02$). No hay diferencias entre los tres grupos.

Los pacientes con SPW presentan un incremento de GLP-1 tras la ingesta con un pico a los 30 minutos, siendo la diferencia entre el momento basal y el minuto 30 estadísticamente significativa ($p = 0,0005$) para este grupo. Los controles sanos y obesos, en cambio, no presentan este incremento de GLP-1 postprandial, de modo que no se hallan diferencias entre el momento basal y el resto de tiempos estudiados en ambos grupos de controles. Las concentraciones postprandiales de GLP-1 son por tanto diferentes en los sujetos con SPW respecto a los dos grupos control en todos los tiempos ($p < 0,05$), y no se hallan diferencias entre estos dos últimos grupos en ninguno de los tiempos (figura 21).

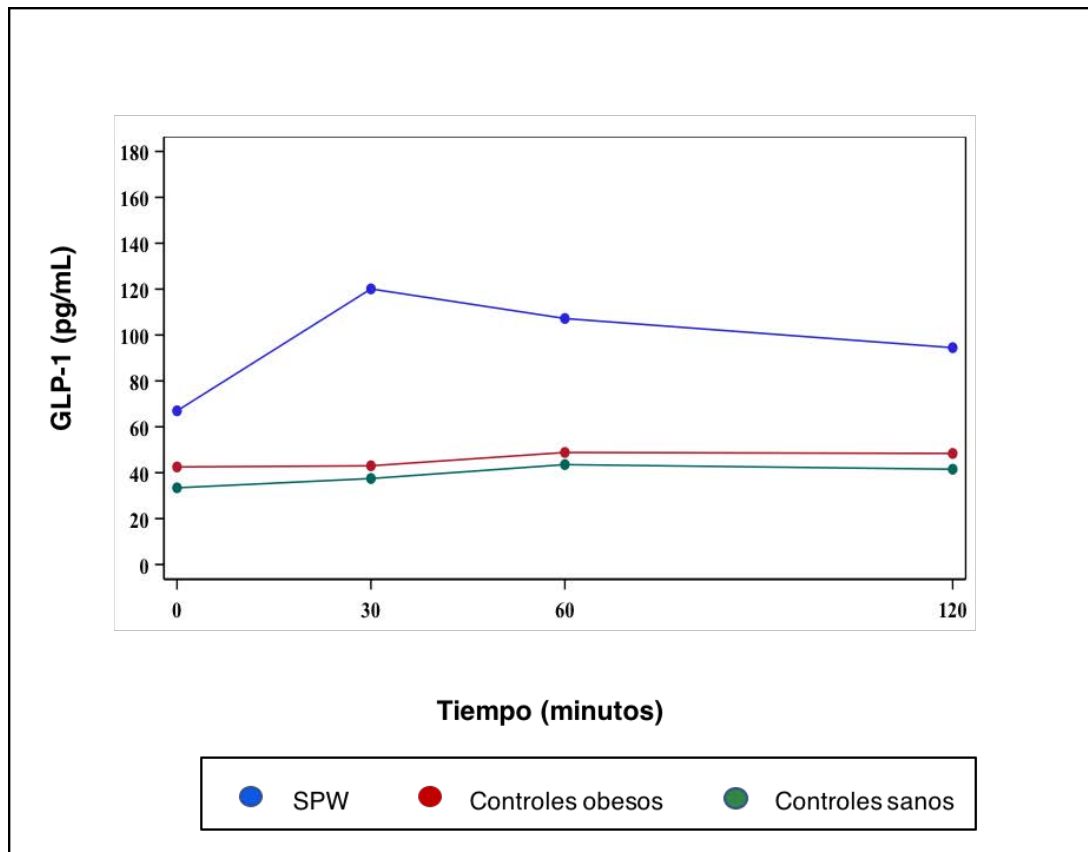


Figura 21. Concentraciones de GLP-1 a lo largo del tiempo. Las concentraciones de GLP-1 aumentan tras la ingesta en SPW ($p=0,0005$). Las concentraciones de GLP-1 son mayores en los sujetos con SPW que en los dos grupos control ($p<0,05$).

El GIP aumenta tras la ingesta en los tres grupos ($p<0,001$). Las concentraciones postprandiales de GIP son menores en los controles sanos que en los sujetos con SPW en todos los tiempos ($p<0,02$) y menores en los controles sanos que en los controles obesos a los 30 y 60 minutos tras la ingesta ($p<0,05$), no existiendo diferencias entre ambos grupos a las dos horas de la ingesta (figura 22).

La amilina aumenta postprandialmente en los tres grupos, en los primeros 30 minutos lo hace de forma paralela en los sujetos con SPW y en los controles obesos, siendo las concentraciones de los controles sanos menores y existiendo diferencias significativas en las tasas de incremento entre los 0 y los 30 minutos ($p=0,027$). A partir de los 30 minutos se observa un mayor incremento en los pacientes con SPW que en los controles obesos, siendo las concentraciones en los sujetos con SPW significativamente mayores que las de los controles sanos a la hora ($p=0,048$) y a las dos horas ($p<0,0001$) tras la ingesta (figura 23).

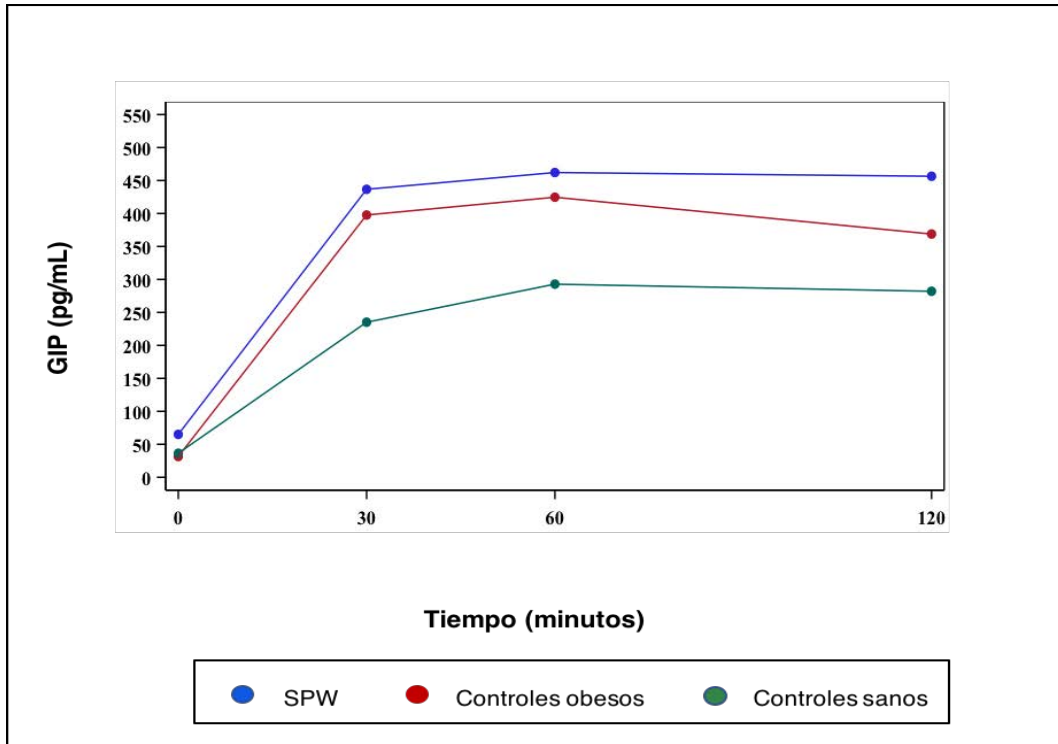


Figura 22. Concentraciones de GIP a lo largo del tiempo. Las concentraciones de GIP aumentan tras la ingesta en los tres grupos ($p < 0,01$). Las concentraciones de GIP son menores en los controles sanos que en los controles obesos y en los sujetos con SPW ($p < 0,05$).

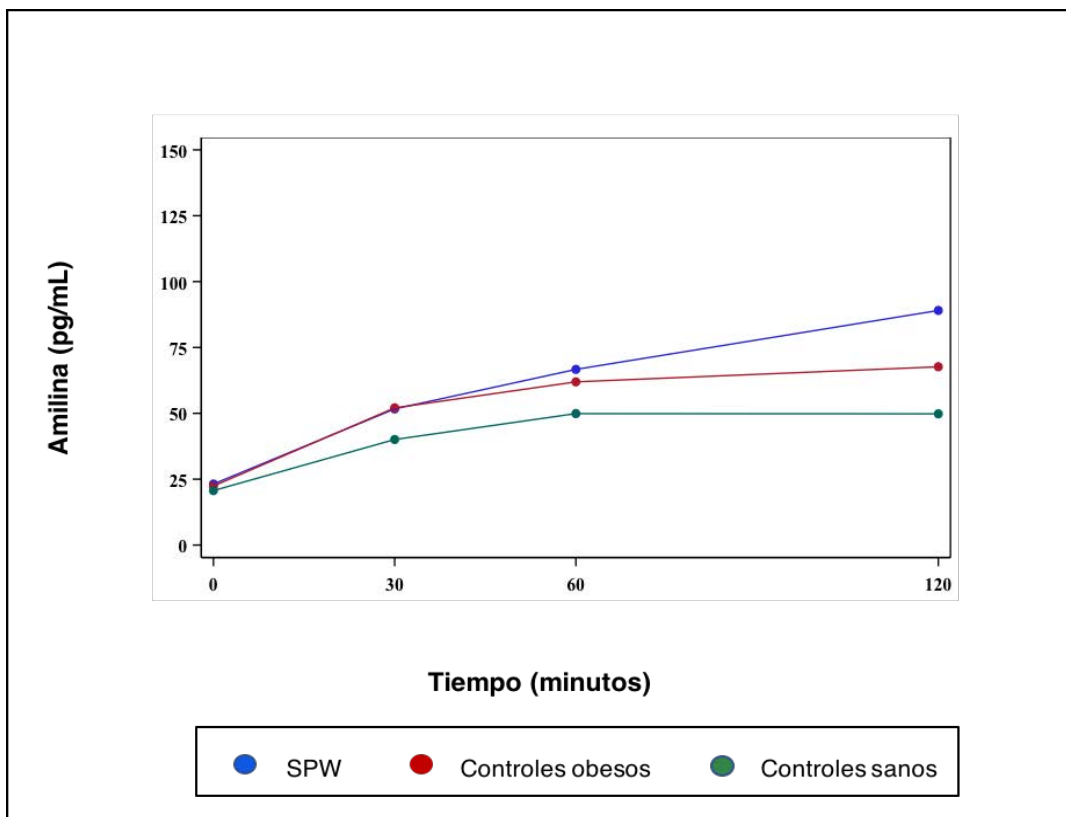


Figura 23. Concentraciones de amilina a lo largo del tiempo. La amilina aumenta tras la ingesta en los tres grupos ($p < 0,03$ respecto al basal en todos los tiempos). $p < 0,05$ para SPW respecto a sanos a los 60' y 120' y para SPW respecto a obesos a los 120'.

2.2.1. Relación con el hambre.

Tanto antes como después de la ingesta, los sujetos con SPW presentaban más hambre que los sujetos de los dos grupos control (tabla 6).

	SPW	Controles obesos	Controles sanos
Hambre 0'	68,5 ± 26,2	45,7 ± 26,5 *	58,8 ± 20,3 *
Hambre 60'	36 ± 37,3	8,3 ± 11,4 *	6,5 ± 12,9 *
Hambre 120'	43,7 ± 37,9	9,83 ± 17,1 *	6,53 ± 13,9 *

Tabla 6. Hambre medida en una escala visual analógica, de 0 a100, en los diferentes momentos. p<0,05 respecto a SPW *

En los controles sanos, el pico postprandial de BDNF coincide con el momento de menos hambre. En cambio, no ocurre lo mismo en los sujetos con SPW o los sanos, al no haber un pico claro postprandial de BDNF (figura 24).

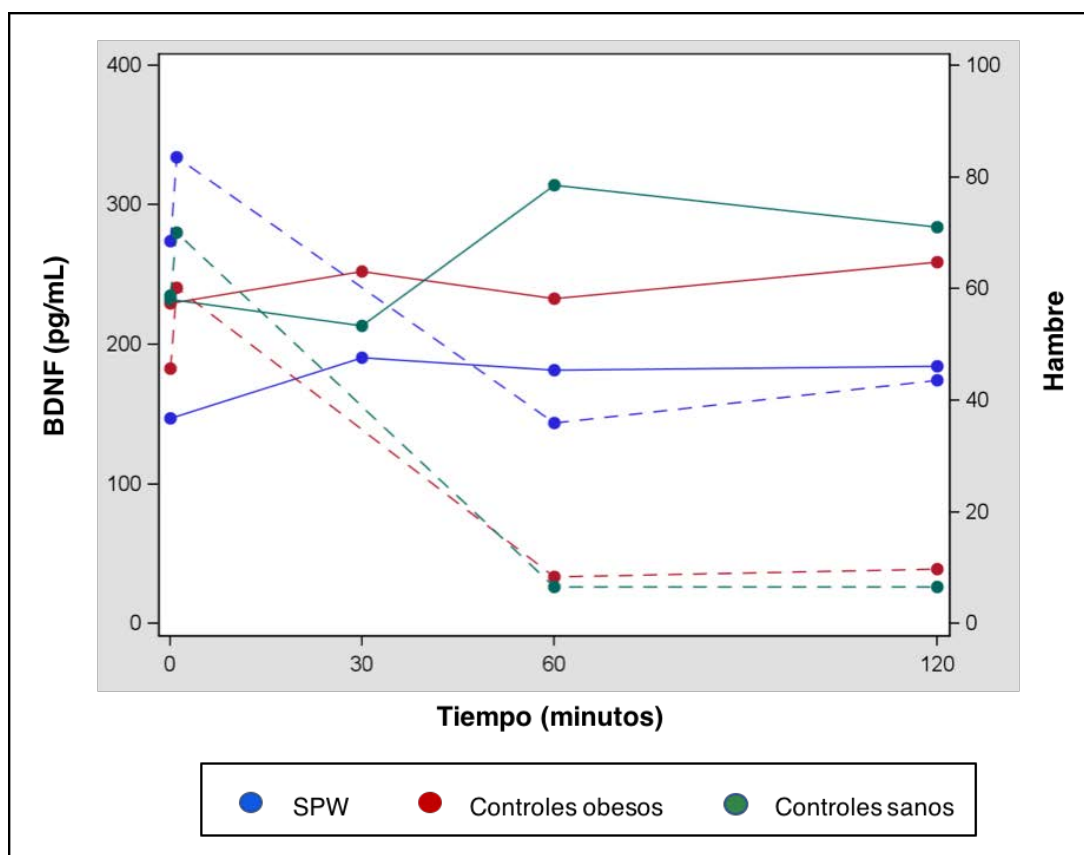


Figura 24. Concentraciones de BDNF a lo largo del tiempo respecto al hambre. El hambre está medida en una escala visual analógica con valores entre el 0 y el 100.

No obstante, el modelo de regresión logística mostró una asociación entre el hambre postprandial y los niveles basales de BDNF en los sujetos con SPW, de modo que por cada 50 pg/mL de incremento del BDNF la *odds* de estar hambriento (probabilidad de tener hambre dividido por la probabilidad de no tenerla) disminuyó en un 22% (OR: 0,78, 95% intervalo de confianza (IC): 0,65-0,94).

Las concentraciones basales del resto de péptidos estudiados (leptina, ghrelina total y activa, PYY, PP, GLP-1, GIP y amilina), por sí solos, no son capaces de predecir el hambre postprandial.

2.2.2. Relación con los subtipos genéticos.

En ayunas, los diferentes subtipos genéticos mostraron niveles de hambre similares. Sin embargo, tras la ingesta, el hambre expresada fue distinta en función del subtipo genético. Todos los sujetos con defectos de impronta (100%), la mayoría de los que presentaban una delección tipo 2 (76,9%) y algo más de la mitad de los que tenían una delección tipo 1 (57%) seguían estando hambrientos una hora después de haber comido. En cambio, entre aquellos con DUP materna solamente un 28,6% seguían hambrientos a la hora de haber comido ($p=0,05$) (figura 25).

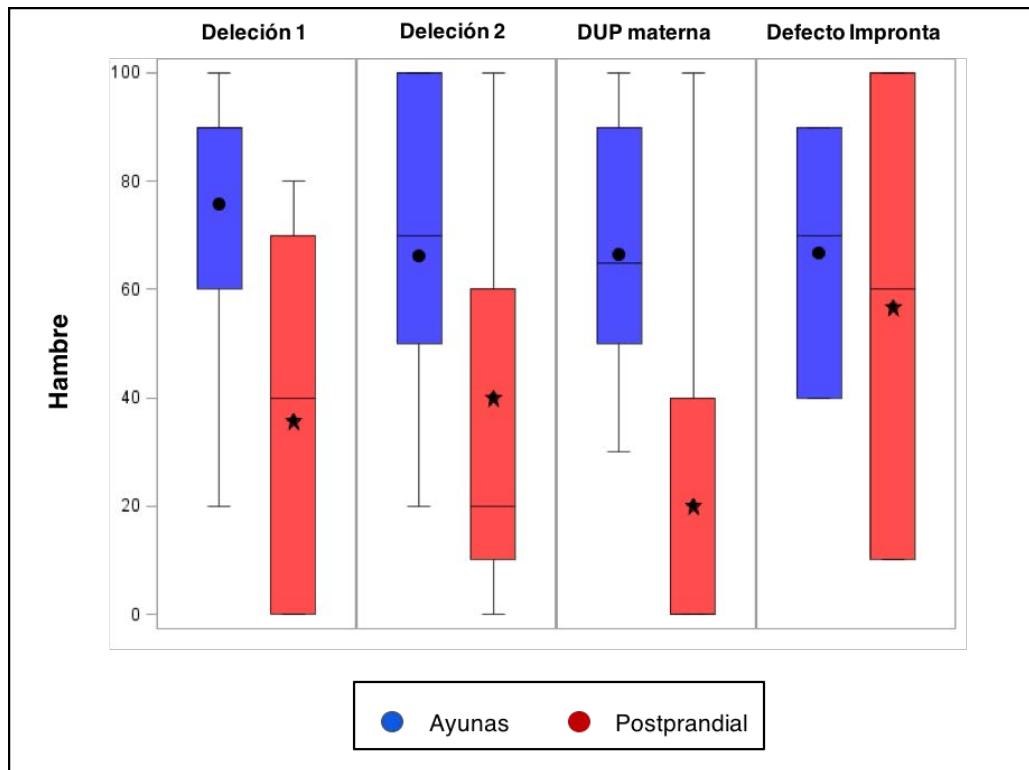


Figura 25. Hambre en ayunas y una hora tras la ingesta para los diferentes subtipos genéticos. $p=0,034$ para la DUP materna, sin diferencias estadísticamente significativas para el resto de grupos. El hambre está medida en una escala visual analógica con valores entre el 0 y el 100.

En ayunas, las concentraciones de BDNF fueron similares en todos los subtipos genéticos. No obstante, tras la ingesta, se observaron pequeñas diferencias entre subtipos en el patrón de comportamiento del BDNF, de modo que los sujetos con delección tipo 2 o con defectos de impronta presentaron un pico truncado a los 30 minutos de haber comido, seguido por un descenso hasta los niveles basales, mientras que los sujetos con delección tipo 1 mostraron un aumento más retrasado en las concentraciones de BDNF y en aquellos con DUP materna las concentraciones de BDNF tras la ingesta no presentaron cambios significativos aunque se observó una tendencia a aumentar (figura 26).

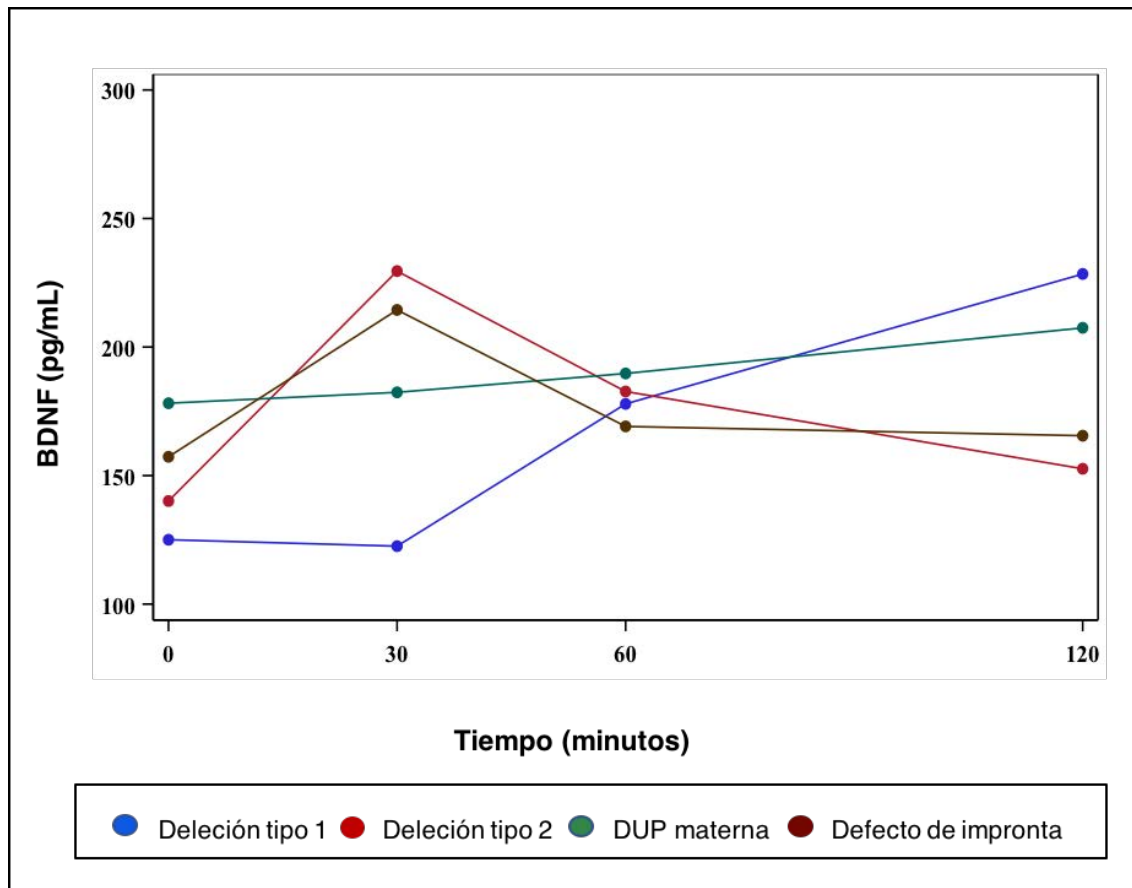


Figura 26. Concentraciones de BDNF a lo largo del tiempo respecto al subtipo genético. No hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Para los sujetos con delección tipo 1, por cada incremento de 50 pg/mL en el BDNF basal, la *odds* de estar hambriento tras la ingesta disminuyó un 38% (OR: 0,62, 90%IC: 0,4-0,94), mientras que para la DUP materna, por cada incremento de 50 pg/mL en el BDNF basal, la *odds* de estar hambriento tras la ingesta disminuyó un 66% (OR: 0,34, 90%IC: 0,13-0,91). En el resto de subtipos genéticos las concentraciones de BDNF basales no se asociaron con ningún efecto en la *odds* de seguir hambriento.

No se hallaron diferencias entre subtipos genéticos en lo que respecta a las concentraciones y al comportamiento de la leptina tanto en ayunas como postprandial ni tampoco en la *odds* de seguir hambriento.

Aunque no se observaron diferencias entre subtipos genéticos en lo que respecta a las concentraciones y al comportamiento de la ghrelina total (figura 27), sí se observó efecto de los niveles basales sobre la *odds* de seguir con hambre postprandial en algunos subtipos. De este modo, para los sujetos con delección tipo 2, por cada incremento de 200

pg/mL en la ghrelina total basal, la *odds* de estar hambriento tras la ingesta aumentó un 81% (OR: 1,81, 90%IC: 1,04-3,16), y en los sujetos con DUP materna por cada incremento de 200 pg/mL en la ghrelina total basal, la *odds* de estar hambriento tras la ingesta aumentó un 219% (OR: 3,19, 95%IC: 1,13-8,96). En el resto de subtipos genéticos, no se observó ningún efecto.

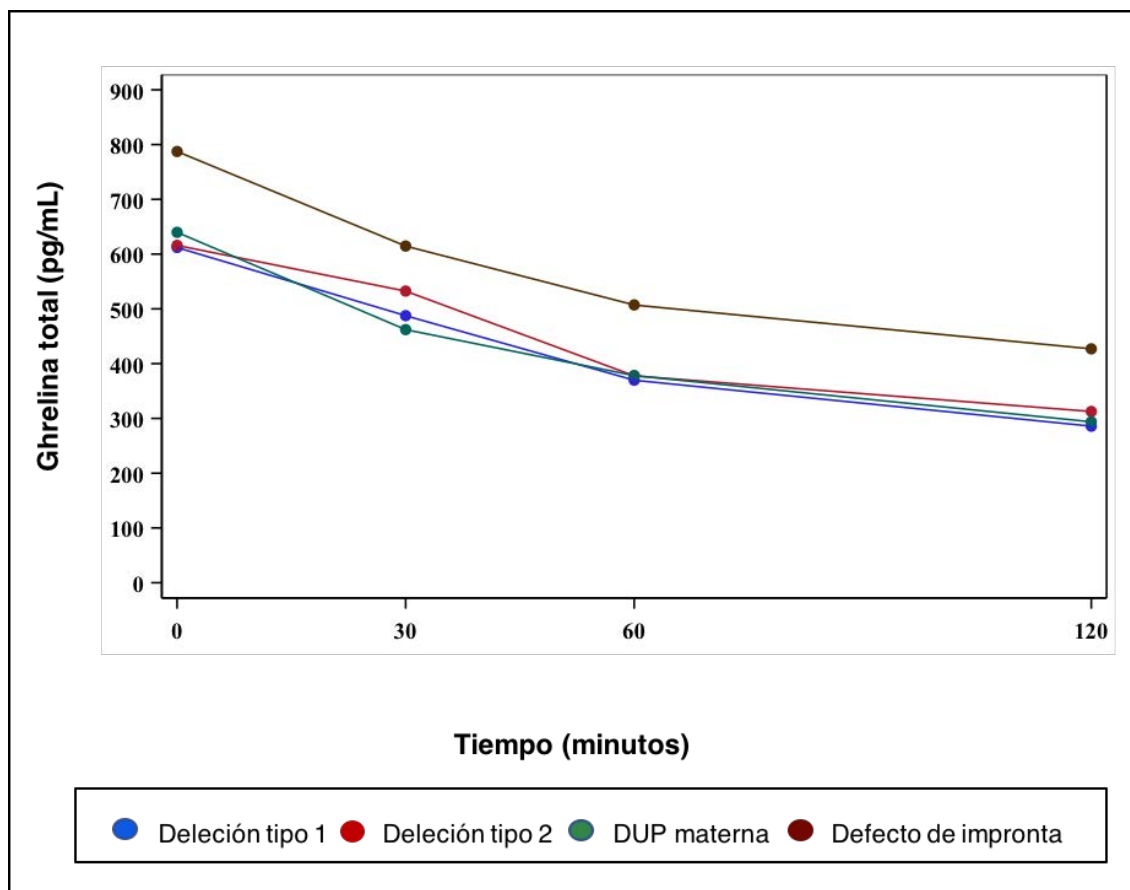


Figura 27. Concentraciones de ghrelina total a lo largo del tiempo respecto al subtipo genético. No hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

No se hallaron diferencias entre subtipos genéticos en lo que respecta a las concentraciones y al comportamiento de la ghrelina activa, PYY, PP, GLP-1 y amilina ni en el efecto de los niveles basales sobre la *odds* de tener hambre postprandial.

3. Conectividad cerebral.

Para el estudio de la conectividad cerebral se compararon los subgrupos de sujetos con SPW y de controles sanos dado que son los que presentaban mayores diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de hormonas de hambre y

sacidad. Seis pacientes y un control sano fueron excluidos del análisis debido a un movimiento cefálico excesivo durante el estudio de RMf, que genera artefactos vasculares en regiones cerebrales de no interés. La muestra final fue por tanto de 24 pacientes con SPW (12 mujeres y 12 varones, con una edad media de $26,3 \pm 6,9$ años, rango 18-39 años) y 29 controles (14 mujeres, 15 hombres, edad media $28,2 \pm 7,7$ años, rango 19-45 años).

3.1. Conectividad cerebral entre las subregiones del hipotálamo (anterior, medio y posterior) y las diferentes regiones relacionadas.

Ambos grupos, en general, exhibieron patrones significativos y consistentes de conectividad funcional hipotalámica. Se encontraron correlaciones positivas entre las regiones semilla del hipotálamo y un conjunto distribuido de áreas cerebrales que involucran principalmente el tronco encefálico, sustancia gris profunda y áreas corticales focales. En concreto, estas regiones incluyen hipotálamo bilateral, tálamo, ganglios basales (putamen y caudado), ínsula y corteza temporal, amígdala, cíngulo anterior dorsal y ventral, y prefrontal medial, además del locus coeruleus y los núcleos del rafe en el tronco cerebral (figura 28).

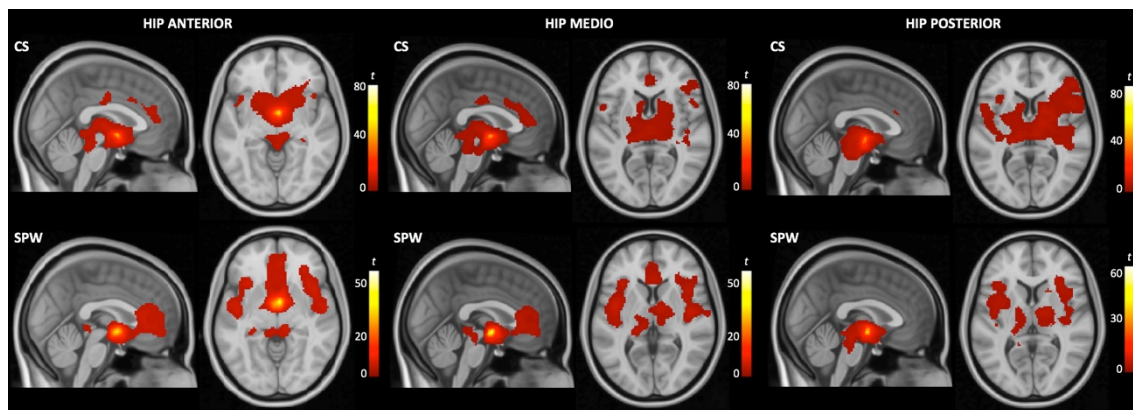


Figura 28. Mapa de conectividad cerebral del hipotálamo en sujetos sanos y en sujetos con SPW. Se muestran las regiones semilla (anterior, media y posterior) del hemisferio derecho. El lado derecho de los cortes axiales corresponde al hemisferio derecho. Abreviaciones: CS: Controles sanos, HIP: Hipotálamo.

En esta figura también pueden observarse las zonas cerebrales con las que presenta conectividad funcional cada una de las subregiones en que se ha dividido el hipotálamo, para los controles sanos y para los sujetos con SPW.

En relación a estas subregiones hipotalámicas, en los controles sanos, el hipotálamo anterior y medio se mostraron más densamente conectados con la corteza cingulada anterior, mientras que el hipotálamo posterior mostró mayor conexión con las ínsulas y corteza temporal y frontal adyacente. En los pacientes con SPW, el hipotálamo anterior y medio se mostró también más conectado con la corteza cingular anterior, sin embargo, la conectividad de la ínsula fue destacable en las tres subregiones hipotalámicas. No se observaron diferencias sustanciales entre el hemisferio derecho y el izquierdo para ninguno de los mapas de conectividad, motivo por el cual solo se muestra uno de los hemisferios en la figura.

3.2. Diferencias entre grupos (pacientes con SPW y controles sanos) en la conectividad funcional cerebral entre las subregiones del hipotálamo y las diferentes regiones relacionadas.

Al comparar con los controles sanos, se observó que los sujetos con SPW presentaban un aumento estadísticamente significativo de la conectividad funcional entre ambos hemisferios del hipotálamo anterior y la corteza cingulada anterior en su porción rostral y ventral, y la ínsula bilateralmente. También mayor conectividad funcional entre ambos hemisferios del hipotálamo medio y la ínsula izquierda, y entre el hipotálamo medio derecho y el cingulado anterior. En cambio, los pacientes con SPW presentaban una reducción estadísticamente significativa de la conectividad funcional respecto a los controles entre ambos hemisferios del hipotálamo anterior y el hipotálamo medio izquierdo con el tálamo, el putamen izquierdo y el caudado izquierdo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en los mapas de conectividad del hipotálamo posterior (tabla 7, figura 29).

En la figura 29 pueden observarse las diferencias en la conectividad funcional cerebral más destacables entre los sujetos con SPW y los controles sanos.

Tabla 7. Mapas de conectividad funcional del hipotálamo. Diferencias entre grupos.

	Número de vóxels (ml)	Coordenadas			t
		x	y	z	
SPW > Controles					
Hipotálamo anterior derecho					
Ínsula/corteza temporal izquierda	617 (4,9)	-50	0	-14	4,5
Ínsula/corteza temporal derecha	393 (3,1)	48	-6	2	3,3
Cingulado anterior	456 (3,7)	-2	30	-4	4,0
Hipotálamo anterior izquierdo					
Ínsula/corteza temporal izquierda	1111 (8,9)	-50	-2	-12	5,8
Ínsula/corteza temporal derecha	792 (6,3)	48	4	-10	4,2
Cingulado anterior	477 (3,8)	-4	28	-6	4,2
Giro lingual derecho	495 (4,0)	12	-46	-2	4,7
Giro lingual izquierdo	522 (4,2)	-12	-48	0	4,5
Hipotálamo medio derecho					
Cingulado anterior	342 (2,7)	-6	28	-4	4,2
Ínsula/corteza temporal izquierda	524 (4,2)	-52	0	-16	4,0
Hipotálamo medio izquierdo					
Ínsula/corteza temporal izquierda	774 (6,2)	-50	0	-16	5,4
SPW < Controles					
Hipotálamo anterior derecho					
Tálamo	663 (5,3)	-4	-16	8	3,9
Putamen izquierdo	336 (2,7)	-26	6	14	3,3
Caudado izquierdo	*	-8	8	8	2,9
Hipotálamo anterior izquierdo					
Tálamo	2127 (17,0)	-20	-28	12	4,8
Caudado izquierdo	*	-6	-6	14	3,9
Putamen izquierdo	*	-26	4	-2	3,8
Hipotálamo medio izquierdo					
Putamen izquierdo	398 (3,2)	-22	0	14	4,9
Caudado izquierdo	*	-14	-8	20	2,9

Todas las diferencias son $P_{\text{Family Wise Error-corrected}} < 0.05$. X, Y, Z, coordenadas del Instituto Neurológico de Montreal (MNI). *, mismo clúster.

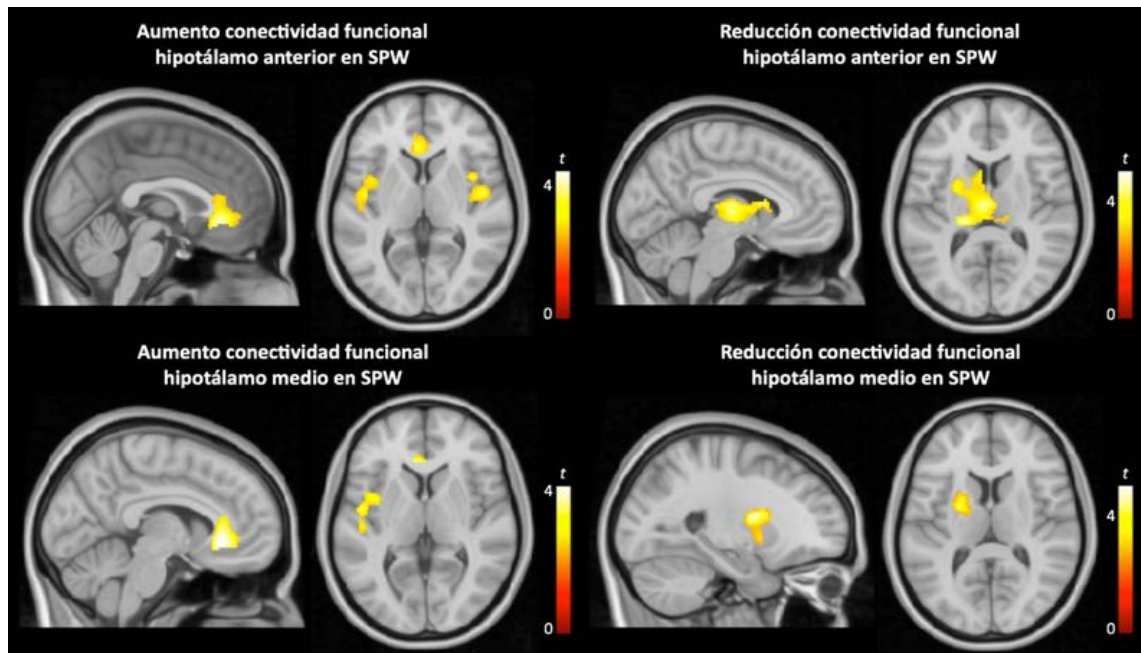


Figura 29. Diferencias entre grupos en los mapas de conectividad funcional del hipotálamo anterior y medio. En comparación con los controles sanos, los sujetos con SPW mostraron un aumento significativo de la correlación positiva entre varias regiones semilla del hipotálamo y la corteza cingulada anterior (lado izquierdo de la figura), y una reducción significativa de la correlación positiva entre varias regiones hipotálamicas y el tálamo y ganglios basales (lado derecho de la figura). El lado derecho de los cortes axiales corresponde al hemisferio derecho.

3.3. Correlaciones entre la conectividad funcional cerebral de las subregiones del hipotálamo y las diferentes regiones relacionadas con las concentraciones plasmáticas de las hormonas del hambre y saciedad (BDNF y leptina).

En el grupo de sujetos con SPW, el análisis de regresión vóxel-a-vóxel reveló una correlación positiva estadísticamente significativa entre los niveles de BDNF y las medidas de conectividad funcional entre el hipotálamo medio de ambos hemisferios y el núcleo caudado, y entre el hipotálamo posterior de ambos hemisferios y el cíngulo anterior en su porción ventral (i.e., mayores niveles de BDNF se asocian a mayor conectividad entre el hipotálamo y estas regiones) (tabla 8). En cambio, se observó una correlación negativa estadísticamente significativa entre los niveles de BDNF y las medidas de conectividad funcional entre el hipotálamo anterior y medio, bilateralmente, y áreas corticales frontales y parietales, incluyendo de manera consistente, corteza frontal motora y premotora, área motora suplementaria giro postcentral y corteza parietal inferior

(i. e. mayores niveles de BDNF se asocian a menor conectividad entre el hipotálamo y estas regiones). La figura 30 ilustra las correlaciones más representativas.

Además, se observó un efecto significativo de interacción entre grupos, en la asociación entre los niveles de BDNF y la conectividad entre el hipotálamo posterior y el cíngulo anterior (correlación positiva) y entre el hipotálamo y regiones frontales (correlación negativa), siendo estas correlaciones en el grupo SPW más fuertes que en el grupo de controles sanos.

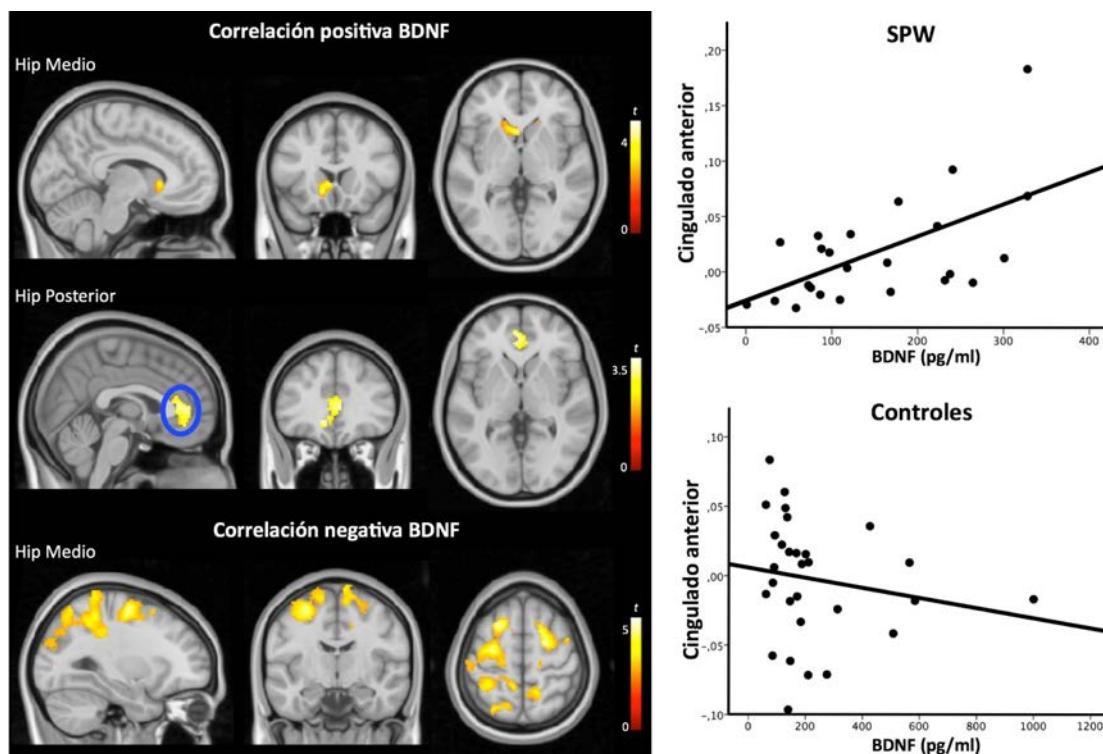


Figura 30. Correlación de la concentración plasmática de BDNF con la conectividad funcional. Figura de la izquierda: Mapas de correlación en el grupo de sujetos con SPW (regiones semilla del hemisferio derecho). Figura de la derecha: Los gráficos de dispersión muestran la correlación con la conectividad funcional en el cíngulo anterior (coordenada MNI: $x=-4$, $y=48$, $z=0$ y círculo azul de la figura de la izquierda) y la concentración de BDNF; en los sujetos con SPW, niveles más altos de BDNF se asociaron con una mayor correlación positiva entre el hipotálamo posterior y el cíngulo anterior (SPW: $R^2=0,34$ $p=0,003$; Controles, $R^2=0,03$ $p=0,37$). El lado derecho de los cortes axiales y coronales corresponde al hemisferio derecho. Abreviación: Hip: hipotálamo.

Tabla 8. Correlaciones entre la conectividad cerebral y las concentraciones plasmáticas de BDNF y leptina.

Correlación con niveles de BDNF						
	*	Número de vóxels (<i>m</i>)	Coordenadas			<i>t</i>
			x	y	z	
Hipotálamo anterior derecho						
Giro postcentral	-	898 (7,2)	10	-50	66	6,8
Corteza frontal superior/SMA	-	264 (2,1)	10	-6	80	4,9
Corteza parietal inferior	-	373 (3,0)	34	-42	40	3,2
Hipotálamo anterior izquierdo						
Corteza prefrontal lateral	-	283 (2,3)	-44	22	22	4,3
Corteza parietal inferior	-	628 (5,0)	-40	-38	46	4,1
Corteza frontal superior/SMA	-	706 (5,7)	8	8	40	4,0
	-	535 (4,3)	-22	12	54	3,6
Hipotálamo medio derecho						
Caudado (cabeza)	+	458 (3,7)	-12	22	-8	5,8
Giro postcentral	-	671 (5,4)	10	-52	68	6,8
Corteza frontal superior	-	793 (6,3)	24	8	50	6,4
Corteza temporal media	-	400 (3,2)	-62	-42	-6	4,9
Corteza parietal inferior	-	1490 (11,9)	-26	-50	52	5,4
	-	414 (3,3)	34	-44	34	4,6
Hipotálamo medio izquierdo						
Caudado (cabeza)	+	464 (4,5)	-6	16	2	4,7
Corteza frontal superior	-	2173 (17,4)	22	-4	58	4,7
	-	*	-22	14	60	4,7
Corteza prefrontal lateral	-	327 (2,6)	-46	12	34	4,2
Corteza parietal inferior	-	657 (5,3)	-34	-42	48	4,3
	-	553 (4,4)	14	-48	52	4,0
Hipotálamo posterior derecho						
Cingulado anterior	+	866 (6,9)	-6	44	-4	3,9
SMA	-	493 (3,9)	2	6	56	5,8
Corteza frontal superior	-	1635 (13,1)	0	-24	56	4,6
	-	586 (4,7)	-20	-16	72	5,1
Corteza parietal inferior	-	538 (4,3)	18	-46	48	5,6
	-	890 (7,1)	-26	-46	46	5,2
Hipotálamo posterior izquierdo						
Cingulado anterior	+	958 (7,7)	-24	36	-4	4,8
Caudado (cabeza)	+	^Y	-12	22	-8	4,5
Corteza frontal superior	-	1147 (9,2)	22	-4	58	5,4
	-	504 (4,0)	-22	-2	50	4,5
Giro postcentral	-	842 (6,7)	-6	-44	60	5,4
Corteza prefrontal lateral	-	266 (2,1)	44	-2	32	5,1
SMA	-	366 (2,9)	10	-20	78	3,8
Correlación con niveles de Leptina						
Hipotálamo posterior derecho						
Opérculo frontal	+	390 (3,1)	44	20	8	4,8

Todos los resultados son $P_{\text{Family Wise Error-corrected}} < 0.05$. X, Y, Z, coordenadas del Instituto Neurológico de Montreal (MNI). *, +, correlación positiva. -, correlación negativa. SMA, área motora suplementaria. ^Y, mismo clúster.

La leptina presentó una correlación positiva estadísticamente significativa con la conectividad cerebral entre el hipotálamo posterior derecho y la región frontal opercular del mismo hemisferio (tabla 8, figura 31).

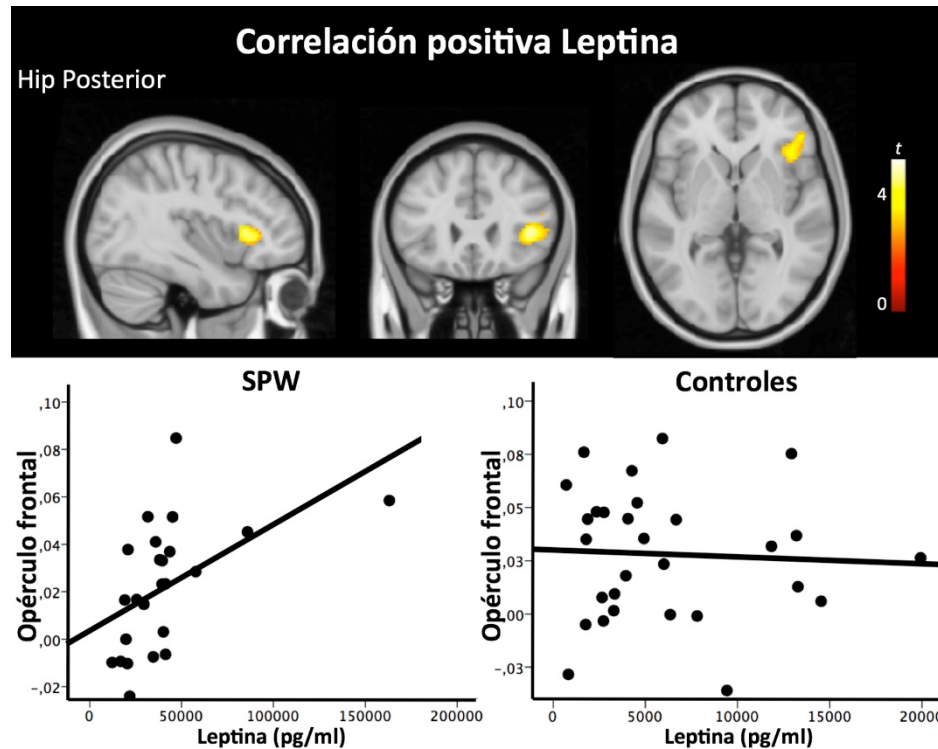


Figura 31. Correlación de la concentración plasmática de leptina con la conectividad funcional. Parte superior: Mapas de correlación en el grupo de sujetos con SPW (región semilla del hemisferio derecho). Parte inferior: Los gráficos de dispersión muestran la correlación con la conectividad funcional en el opérculo frontal/ínsula anterior (coordenada MNI: $x=42$, $y=20$, $z=0$) y la concentración de leptina; únicamente en los sujetos con SPW, niveles más altos de leptina se asociaron con una mayor correlación positiva entre el hipotálamo posterior y el opérculo frontal ipsilateral (SPW: $R^2=0,26$ $p=0,01$; Controles, $R^2=0,002$ $p=0,80$). El lado derecho de los cortes axiales y coronales corresponde al hemisferio derecho. Abreviación: Hip: hipotálamo.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN.

1. Hormonas del hambre y la saciedad.

1.1. BDNF.

Esta tesis doctoral es el primer trabajo que ha estudiado las concentraciones de BDNF, tanto en ayunas como postprandiales, en sujetos adultos con SPW. Solamente existe un trabajo publicado¹⁶⁶ que evalúe las concentraciones de BDNF en SPW, en edad pediátrica y en ayunas. En él, se objetivan concentraciones bajas de BDNF en ayunas en niños con SPW, que podrían tener un papel en la falta de saciedad. Nuestro trabajo halla resultados similares en adultos, con concentraciones de BDNF bajas en ayunas, pero además observa un pico postprandial truncado tanto en los sujetos con SPW como en los controles obesos que difiere del pico observado una hora tras la ingesta en controles sanos.

El BDNF actúa sobre el control del metabolismo energético a través de la vía de la leptina-melanocortina, actuando como señal de saciedad¹⁵⁵. La leptina y el BDNF se necesitan mutuamente y actúan de forma recíproca para inducir saciedad¹⁶³. La leptina estimula la traducción de ARNm de BDNF en las dendritas neuronales. El BDNF derivado de este tipo de transcripción sirve entonces para modular la actividad neuronal inducida por leptina en diversas áreas hipotalámicas, donde probablemente regula la formación, mantenimiento y función de las conexiones neuronales en varias áreas corticales y del hipocampo. Cuando la señalización del BDNF está comprometida porque no se produce suficiente cantidad local de este factor, los circuitos neuronales en estas áreas son disfuncionales. En consecuencia, los adipocitos segregan más leptina, pero su efecto de saciedad a nivel cerebral no se produce de forma adecuada, existiendo una resistencia a la leptina que conduce al hambre persistente y finalmente a la obesidad. Los resultados de esta tesis son consistentes con estas observaciones ya que los sujetos adultos con SPW presentan concentraciones más elevadas de leptina, que podrían reflejar esta resistencia. Además, las concentraciones plasmáticas de BDNF en ayunas son bajas y hay una falta de pico postprandial, probablemente como reflejo de las concentraciones a nivel cerebral.

En uno de los modelos de regresión logística, se pudo constatar que los niveles de BDNF en ayunas podían predecir el hambre postprandial, que es más marcada en los sujetos

con SPW respecto a los controles. Todos estos datos en conjunto corroboran que tanto el BDNF como la leptina contribuyen al menos en parte en la falta de saciedad de los pacientes con SPW.

Curiosamente, el patrón de BDNF de los sujetos obesos fue similar al de los controles sanos, pero sin un pico significativo a la hora postprandial, por lo que presentan un patrón intermedio entre los observados en sujetos sanos y pacientes con SPW. Así, aunque el hambre postprandial fue similar en los controles obesos y sanos, la falta de pico del BDNF podría predisponer a los sujetos obesos a la adipogénesis. Estos hallazgos evidencian la complejidad de la regulación de los circuitos de saciedad postprandial en la obesidad, ya sea sindrómica o no.

Una limitación de este estudio es que la medida de BDNF fue solamente a nivel periférico (plasma) y no a nivel central (líquido cefaloraquídeo), que probablemente hubiera sido más preciso para corroborar la correlación entre ambos niveles de BDNF. Dado que el BDNF se almacena a nivel periférico en las plaquetas¹⁵³, y la cantidad de estas podría modificar los resultados, se repitieron los cálculos con corrección por el número de plaquetas y no se obtuvo ninguna modificación.

Un hallazgo importante de esta tesis es que el comportamiento del BDNF tras la ingesta parece diferir entre los subtipos genéticos de SPW, si bien los resultados no son estadísticamente significativos, probablemente debido al pequeño tamaño muestral. En aquellos con DUP materna, a pesar de que no presentaron un pico de BDNF a la hora de la ingesta, hubo un aumento sostenido de BDNF en el tiempo, y una proporción menor de sujetos tenían hambre después de la comida. Además, las concentraciones basales de BDNF se asociaban con una menor probabilidad de tener hambre tras la ingesta. Estos hallazgos coinciden con las observaciones de otros autores en que los sujetos con DUP materna tienen un mejor autocontrol con respecto a los alimentos y una mayor actividad cerebral en la corteza prefrontal dorsolateral y giro parahipocampal, regiones que participan en el control cognitivo de la toma de decisiones²⁸⁰. La presencia de un patrón de BDNF postprandial menos favorable en sujetos con deleciones de tipo 1 y 2 o defectos de impronta y la persistencia de hambre después de la comida en estos subtipos también tienen sentido a la luz de la mayor actividad reportada en estos subtipos en regiones cerebrales implicadas en la motivación por comer, como la corteza prefrontal y la amígdala²⁸⁰, así como con su mayor tendencia a comer en exceso y a robar alimentos,

observado especialmente en pacientes con deleciones⁸⁹. En este sentido, en el presente trabajo los sujetos con deleción de tipo 1 presentan un aumento más tardío de las concentraciones de BDNF tras la ingesta y además el BDNF basal se asocia en estos casos con una menor disminución de la *odds* de tener hambre tras la ingesta.

1.2. Leptina.

En el presente trabajo, como ya se ha comentado, las concentraciones de leptina son mayores en sujetos con SPW que en controles sanos y obesos, tanto en ayunas como a lo largo del tiempo. Si bien la mayoría de estudios, tanto en adultos¹³²⁻¹³⁴ como en niños^{33,135,166}, no han encontrado diferencias en la leptina entre sujetos con SPW y controles obesos, nuestros resultados confirman hallazgos previos en niños pequeños con SPW¹³⁶. En otro trabajo de Haqq y colaboradores¹⁵⁰ se comparaban 33 niños pequeños y 14 niños mayores con SPW con 42 controles y se observó que los más pequeños tenían concentraciones mayores de leptina, por lo que la edad podría ejercer una influencia en dichos resultados. En el trabajo de Goldstone¹³⁶ se atribuían las diferencias encontradas respecto a estudios anteriores a un apareamiento por IMC y no por adiposidad, dado que el IMC, especialmente en niños, infraestima la adiposidad en el SPW. En nuestra muestra, los sujetos con SPW y los controles obesos estaban apareados por IMC. No obstante, tampoco se encontraron diferencias en el porcentaje de grasa corporal entre ambos grupos ni en el perímetro de cintura. Dado que la leptina se produce en el tejido adiposo subcutáneo, sería más preciso disponer de mediciones de tejido adiposo subcutáneo y de tejido adiposo visceral para descartar diferencias en estas entre grupos que pudieran justificar la discrepancia en los resultados. Por otro lado, uno de los trabajos¹³² en adultos que no encuentra diferencias en las concentraciones de leptina entre sujetos con SPW y controles obesos se realizó con una muestra solamente de mujeres. Butler y colaboradores¹³³ encontraron concentraciones mayores de leptina en mujeres obesas control (respecto a varones control), mientras que no había diferencias entre sexos en las concentraciones de leptina en sujetos con SPW. La comparación con una muestra únicamente de mujeres puede haber alterado los resultados.

En cualquier caso, y dado que la leptina es una señal de adiposidad implicada en la regulación de la ingesta, nuestro trabajo confirma nuevamente que el problema en el SPW no se encuentra en la producción de leptina a nivel del adipocito, tal y como sucede en los sujetos con déficit de leptina. Podría existir una resistencia a leptina, bien que

dificultara su paso por la BHE o bien que dificultara la producción de BDNF. Se han descrito algunos factores que alteran el transporte de leptina a través de la BHE, siendo uno de ellos la hipertrigliceridemia¹³¹. En nuestros sujetos con SPW los triglicéridos en ayunas eran mayores que en los controles sanos, aunque encontrándose dentro del rango de la normalidad. En nuestro trabajo se observa un efecto estadísticamente significativo de la insulina sobre la leptina, de modo que por cada aumento de 100 $\mu\text{U/mL}$ en la insulina, se incrementa la leptina en 2 ng/mL . Por tanto, dado que la insulina reduce la sensibilidad de la POMC a la leptina¹²⁸, en situaciones de hiperinsulinemia, serían necesarios niveles más elevados de leptina para producir el mismo efecto sobre la POMC. No obstante, esta última hipótesis es poco probable en los pacientes con SPW de nuestro estudio, ya que cursan con niveles de insulina iguales a sus homólogos obesos y sanos. A su vez, la leptina puede modular la señalización de la ghrelina a nivel del SNC³⁰⁹. Dado que las concentraciones de ghrelina son altas en el SPW, la resistencia a la leptina podría justificar un fallo en la regulación de la ghrelina que contribuyera a su elevación sostenida.

Existen controversias acerca de si el tratamiento con GH descende los niveles de leptina^{53,310}. No obstante, en el presente trabajo no encontramos diferencias en las concentraciones ni de leptina (ni tampoco de BDNF) en aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con GH antes de la edad adulta y aquellos que no lo habían recibido.

Al valorar las concentraciones de leptina entre los diferentes subtipos genéticos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ellos, presentando la leptina un comportamiento semejante en los 4 subtipos, si bien los pacientes con delección tipo 1 tienden a tener concentraciones mayores de leptina que los otros subtipos. Este hecho va en consonancia con lo descrito para el BDNF en este subtipo genético y podría interpretarse como una mayor resistencia a la leptina asociada a unos niveles bajos de BDNF que son incapaces de producir saciedad.

1.3. Ghrelina.

Los resultados de ghrelina en ayunas obtenidos en este estudio coinciden con lo descrito previamente en la literatura. Las concentraciones de ghrelina total en ayunas son mayores para los sujetos con SPW^{180,181} que para los dos grupos control. En lo que respecta a la ghrelina activa o acilada, los sujetos con SPW presentan valores mayores que los otros grupos tal y como era de esperar, puesto que la concentración de ghrelina total es un

buen reflejo de la acilada, ya que la ratio es estable en diferentes condiciones¹⁶⁷. Al ajustar por las diferentes variables, hay un efecto estadísticamente significativo del IMC y de la insulina. Incrementar en 1 μ U/mL la insulina hace aumentar la ghrelina activa en 0,02 pg/mL, mientras que un aumento del IMC en 1kg/m² hace disminuir la ghrelina activa 1,2 pg/mL. Está descrito que la ghrelina es menor en los sujetos obesos que en los sanos¹⁷⁹, hecho que justificaría la correlación inversa entre ghrelina e IMC que encontramos. Sin embargo, la correlación directa con la insulina va en contra de lo descrito en la literatura, puesto que la insulina suprime a la ghrelina¹⁷⁹. No obstante, solamente encontramos este efecto estadísticamente significativo cuando nos referimos a la ghrelina activa, pero no a la ghrelina total.

La ghrelina se comporta tras la ingesta en nuestro estudio tal y como está descrito en la literatura. Tras la ingesta, la ghrelina, total y activa, disminuye en los sujetos con SPW, a pesar de que se mantiene en cifras mayores que los de los controles sanos y los controles obesos¹⁸³. En un trabajo anterior de nuestro grupo con menor muestra habíamos postulado que la menor supresión de la ghrelina postprandial en sujetos con SPW podría estar en relación con las concentraciones bajas de PYY y su respuesta postprandial truncada¹⁸⁴. No obstante, en el presente trabajo no se ha replicado este comportamiento del PYY y sí el de la ghrelina, por lo que parece razonable poner en duda el argumento anterior hasta disponer de nuevos estudios.

Si bien algunos de los pacientes con SPW habían recibido tratamiento con GH años atrás, ninguno estaba en tratamiento en el momento de realizar el estudio, hecho que podría haber influenciado los resultados dado que el mismo reduce las concentraciones de ghrelina¹⁹¹. Otros fármacos que podrían haber influenciado (disminuido) los niveles de ghrelina son los agonistas del receptor de GLP-1¹¹¹, no obstante, un solo paciente con SPW llevaba este tratamiento y de haberlo eliminado para los análisis estadísticos, aún se habrían observado diferencias mayores respecto a los controles.

Son muchos los trabajos que han tratado de encontrar la causa de la hiperghrelinemia en el SPW. En alguno se hipotetiza la posibilidad de que influya la disminución del tono vagal parasimpático eferente como consecuencia de anomalías hipotalámicas. Esta hipótesis está basada en que la vagotomía reduce la secreción de ghrelina en ratones y los niveles de PP (un indicador del tono vagal abdominal) están disminuidos en el SPW¹⁷⁹. No obstante, nosotros no hemos encontrado niveles bajos de PP en los sujetos con SPW que

apoyen esta teoría, en cambio sí concentraciones elevadas de ghrelina. También se ha especulado que la hipoinsulinemia relativa (debida a la baja proporción de tejido adiposo visceral) podría contribuir, en parte, a la hiperghrelinemia en el SPW, si bien no puede ser el único factor que la produce dado que persiste tras corregir por la misma¹⁷⁹. Además, no todos los estudios encuentran una insulinemia menor en los sujetos con SPW que en los controles obesos^{183,234,311}. En nuestro caso, los sujetos con SPW presentan concentraciones de insulina postprandiales que no difieren de las de los controles obesos e incluso llegan a ser mayores a las dos horas de la ingesta, por lo que no podrían justificar las diferencias en la ghrelina. Se ha hipotetizado también que la hiperghrelinemia podría estar en relación con la restricción del crecimiento intrauterino, dado que se han descrito concentraciones de ghrelina elevadas en niños pretérmino y pequeños para la edad gestacional¹⁹³. De hecho, en este sentido, se ha comparado al SPW con un modelo de inanición³¹². Por tanto, y dado que los fetos con SPW sufren una restricción del crecimiento, la hiperghrelinemia podría ser una consecuencia de la misma que persista a lo largo del tiempo de un modo irreversible.

La ghrelina cambia la apetencia por la comida hacia alimentos más palatables, estando implicada en los circuitos de recompensa¹⁷⁶. Por tanto, la hiperghrelinemia en el SPW podría justificar una alteración de la recompensa relacionada con la comida en estos sujetos, que condicione un mayor consumo de alimentos, especialmente aquellos más palatables, de modo que necesitan prolongar en el tiempo el consumo de alimentos y consumir mayor cantidad para obtener la mencionada recompensa.

En lo que respecta a los subtipos genéticos, en el presente trabajo no encontramos diferencias en el comportamiento de la ghrelina total ni de la ghrelina activa entre ellos. Este hecho va en consonancia con lo descrito en la literatura, puesto que la ghrelina está alta en todos los subtipos genéticos¹⁸². Además, para todos ellos las concentraciones de ghrelina total en ayunas modifican la *odds* de tener hambre tras la ingesta, poniendo de manifiesto la relevancia de la ghrelina como uno de los factores implicados en la hiperfagia en el SPW. En cambio, la ghrelina activa no presenta una influencia significativa en la persistencia de hambre postprandial en nuestro trabajo. Las dificultades técnicas en la medida de las hormonas activas, así como el escaso número de pacientes en los subtipos genéticos podrían haber influenciado la falta de resultados significativos.

A pesar de que la hiperghrelinemia es la alteración hormonal, en lo que respecta al control del apetito, mejor caracterizada y constante en la mayoría de estudios en SPW, no puede justificar por sí sola la hiperfagia, dado que la reducción farmacológica de las concentraciones de ghrelina con una infusión de somatostatina o con análogos de somatostatina no afecta al peso, al apetito ni a la conducta alimentaria en el SPW^{106,186}. Además, la hiperghrelinemia está presente desde edades muy tempranas, antes de que se inicie la hiperfagia^{182,189}. Es por ello que creemos que la hiperfagia en el SPW debe de ir más allá de posibles alteraciones hormonales y en el presente estudio hemos explorado también la conectividad cerebral.

1.4. PYY.

En el presente trabajo se observan concentraciones de PYY en ayunas mucho mayores en los sujetos con SPW que en los dos grupos control, y entre estos, concentraciones mayores de PYY en los obesos que en los sanos. A pesar de que se han descrito en varios estudios concentraciones de PYY en ayunas bajas en sujetos con obesidad^{201,313-315}, la relación entre obesidad y PYY no está muy clara, dado que otros estudios no coinciden con estos resultados, de modo que no encuentran diferencias entre obesos y sujetos en normopeso³¹⁶⁻³¹⁸, aunque tampoco concentraciones mayores de PYY en el grupo de sujetos obesos como es nuestro caso. Está descrito también que la reducción de peso aumenta el PYY en ayunas en niños³¹⁹ y lo disminuye en adultos³¹⁸. No obstante, este hecho no debería justificar las diferencias en los resultados puesto que los estudios suelen hacerse con individuos en condiciones de peso estables. Del mismo modo, los trabajos que han evaluado las concentraciones de PYY en ayunas en el SPW muestran resultados dispares. Así, tanto en niños como en adultos, algunos observan valores de PYY disminuidos en SPW respecto a los controles sanos^{184,188}, otros no encuentran diferencias respecto a los controles^{185,202} y otros dos del mismo grupo observan concentraciones de PYY en ayunas mayores en niños con SPW que en controles obesos^{53,147}. Se especula que la elevación del PYY puede deberse a un intento de compensar la hiperghrelinemia o bien a una alteración del tono vagal a nivel gastrointestinal que justifique tanto la hipersecreción de ghrelina como de PYY y GIP.

En el presente trabajo las concentraciones de PYY tras la ingesta no se modifican de forma significativa en los sujetos sanos y obesos, a pesar de que existe una tendencia a presentar un leve incremento postprandial. La secreción de PYY es proporcional al

contenido calórico de la comida¹⁹⁵, por lo que sorprende no ver un pico marcado de PYY después de una comida claramente hipercalórica (1200 kcal). Esto podría deberse a que el PYY se libera de forma muy precoz, a los 15 minutos aproximadamente de iniciar la ingesta, presentando un segundo pico a la hora si la comida es rica en grasas^{194,196}. Es posible pues, que, al tomar la primera muestra postprandial a la media hora de la ingesta, y no siendo la comida administrada excesivamente rica en grasas (39% del contenido calórico total, si bien esto supone 468 kcal procedentes de grasas) no se haya detectado el pico fisiológico de PYY. En sujetos con obesidad se ha descrito además una atenuación de la respuesta postprandial de PYY²⁰¹. En un estudio de Kim y colaboradores³¹⁷ no se encontró relación entre PYY e IMC, ni en ayunas ni tras la ingesta, y además se observó que tras una sobrecarga oral de glucosa las mujeres tienen concentraciones postprandiales de PYY mayores que los hombres. En nuestro caso la proporción de varones y mujeres en la muestra es la misma, por lo que una predominancia de mujeres en otros estudios podría explicar diferencias en los resultados.

En el grupo de pacientes con SPW, las concentraciones de PYY aumentan tras la ingesta alcanzando la concentración máxima a la hora de la ingesta para disminuir levemente después, manteniéndose por encima de las concentraciones de ambos grupos control durante todo el estudio postprandial. Este comportamiento es congruente con la respuesta fisiológica descrita cuando la comida es rica en grasas, presentando el PYY un pico 1 hora después de la ingesta y manteniéndose elevado hasta 6 horas tras la misma^{194,196}. A pesar de que el contenido en grasas de la dieta administrada no fue muy elevado, con toda seguridad es significativamente mayor del porcentaje de grasa presente en la dieta habitual recomendada para los pacientes con SPW.

Los resultados del presente estudio van a favor de lo descrito en otros estudios, que encuentran una mayor secreción de PYY tras la ingesta en los sujetos con SPW que en los controles^{183,185}, mientras que van en contra en algún otro grupo que no encuentra diferencias en la secreción de PYY entre sujetos con SPW y controles²⁰², y de otro estudio previo de nuestro grupo con menor muestra donde se halló una respuesta postprandial de PYY truncada en adultos con SPW, argumentándose que podría contribuir a la falta de saciedad¹⁸⁴. En uno de los trabajos¹⁸³ donde se encuentra una mayor respuesta de PYY[3-36] postprandial en sujetos con SPW que en controles sanos, curiosamente los sujetos con SPW no presentan hipoinsulinemia relativa, sino que sus concentraciones de insulina son comparables a las de los controles obesos. En nuestro estudio tampoco

encontramos diferencias en la insulinemia entre sujetos obesos y con SPW y además hallamos una correlación positiva entre el PYY y la insulina.

En un interesante trabajo, Rigamonti y colaboradores²⁰⁴ evalúan la respuesta postprandial de PYY tras el consumo rápido o lento de una comida rica en grasas, observando que el PYY en los individuos con SPW aumenta más tras el consumo rápido (y además produce más saciedad) mientras que en sanos lo hace más con el consumo lento. En nuestro caso, los sujetos con SPW consumieron la colación mucho más rápido que los controles sanos (12,57 minutos de media para los pacientes con SPW respecto a 27,4 minutos de media para los controles sanos), que en algunos casos la hubieran dilatado más de lo que se les permitió (se les restringió el tiempo de consumo para que las muestras postprandiales pudieran tener validez). De acuerdo con lo argumentado por Rigamonti, las diferencias en la composición o en la velocidad de consumo de la colación en los diferentes estudios podrían estar relacionadas con las discrepancias halladas en los resultados.

El PYY se comporta igual en todos los subtipos genéticos y sus concentraciones basales no se asocian con cambios en la *odds* de seguir hambriento tras la ingesta en ningún subtipo, por lo que probablemente no tenga un papel crucial en la hiperfagia en el SPW como sugieren las discrepancias en los resultados en los diferentes estudios.

1.5. GLP-1.

En el presente trabajo, las concentraciones de GLP-1 en ayunas son mayores en los sujetos con SPW que en los dos grupos control, después de haber eliminado a los tres pacientes en tratamiento con fármacos para la diabetes que aumentan las concentraciones de GLP-1 y que aparecían como *outliers*. Esto va en contra de los estudios previos publicados, tanto en niños³³ como en adultos^{179,183}, que no encuentran diferencias en el GLP-1 en ayunas respecto a los grupos control. Como era de esperar, el GLP-1 muestra una correlación directa con la insulina e inversa con la glucosa.

Tras la ingesta, observamos que los pacientes con SPW presentan un incremento de GLP-1 con un pico a los 30 minutos, mientras que los dos grupos control no presentan este incremento de GLP-1 postprandial. Si bien está descrito que en la obesidad existe una atenuación de la respuesta postprandial de GLP-1²⁰⁵, el hecho de que no observemos

incremento de GLP-1 postprandial en los controles sanos nos obliga a tomar los resultados con cautela. Obviamente el tamaño muestral limita la interpretación de nuestros resultados. Uno de los trabajos previos que ha explorado el GLP-1 postprandial en sujetos con SPW¹⁸³ no encuentra diferencias en el comportamiento de dicho péptido respecto a controles sanos y obesos. En cambio, en el otro trabajo publicado²⁰⁴ se compara la respuesta postprandial de GLP-1 en pacientes con SPW respecto a dos grupos control (sanos y obesos) pero también en función de la velocidad de consumo de la comida, que en este caso es helado. En los sujetos con SPW la producción de GLP-1 se estimula con el consumo rápido de la comida, mientras que sanos lo hace con mayor intensidad con el consumo lento. En nuestro caso y como ya se ha mencionado previamente para el PYY, los sujetos con SPW consumieron la comida mucho más rápido que los controles sanos, que hubieran necesitado más tiempo para completar la comida que el que se les ofreció. Además, el hecho de que se tratara de una comida líquida aún facilitó más que pudieran consumirla rápidamente. Esto justificaría las concentraciones elevadas de GLP-1 tras la ingesta que encontramos y podría argumentar las diferencias halladas entre ambos grupos. Puesto que el GLP-1 se produce en respuesta a la presencia de nutrientes en la luz intestinal, especialmente carbohidratos²⁰⁵, la diferencia en la composición de la comida podría justificar las diferencias en los resultados. En el trabajo de Purtell y colaboradores¹⁸³ en donde no se observan diferencias en el GLP-1 postprandial se administró una comida de 600 kcal con un 50% de carbohidratos, lo que supone un aporte de 300 kcal procedentes de carbohidratos, mientras que en nuestro caso se ofrecieron 516 kcal procedentes de hidratos de carbono.

El GLP-1 es producido en las células L del intestino delgado (localizadas principalmente a nivel de ileon distal)²⁰⁵, igual que el PYY. De hecho, en nuestro trabajo observamos un comportamiento semejante de ambos péptidos, tanto en ayunas como tras la ingesta y por tanto congruente a nivel fisiológico.

Los agonistas del receptor de GLP-1 utilizados como tratamiento en pacientes con SPW y DM2 tienen efectos beneficiosos en cuanto a pérdida de peso y mejoría del control metabólico¹¹⁰. Con liraglutide se han descrito además una reducción en las concentraciones de ghrelina que podrían contribuir a la reducción del apetito¹¹¹. En nuestro trabajo los sujetos en tratamiento con dichos fármacos o bien con inhibidores de la DPP-4, presentaban concentraciones mucho mayores de GLP-1 que el resto de sujetos con SPW. Por tanto, a pesar de que encontremos concentraciones mayores de GLP-1 en sujetos con SPW que en los grupos control, éstas no son suficientes para ejercer un efecto

de saciedad, bien porque las concentraciones obtenidas no sean suficientes a pesar de ser mayores que en los grupos control o bien porque haya alguna alteración que impida que el GLP-1 pueda ejercer su efecto con normalidad (como una resistencia a su acción) y que solo se supere cuando existen concentraciones suprafisiológicas del mismo. No obstante, el hecho de que el tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con SPW produzca escasos efectos adversos¹¹⁰, podría tener alguna relación con el hecho de que estén habituados a tener concentraciones elevadas de GLP-1.

El GLP-1 se comporta igual en todos los subtipos genéticos y sus concentraciones basales no se asocian con cambios en la *odds* de seguir hambriento tras la ingesta en ningún subtipo, por lo que probablemente tampoco tenga un papel crucial en la hiperfagia en el SPW como sugieren las discrepancias en los resultados en los diferentes estudios. Lo mismo sucede con las hormonas que se comentarán a continuación (GIP, PP y amilina). Faltarían más estudios con mayor número de pacientes en cada grupo de subtipo genético para corroborar los resultados de este presente estudio.

1.6. GIP.

En el presente trabajo, no se observan diferencias en las concentraciones de GIP en ayunas entre los tres grupos estudiados. Tras la ingesta, el GIP aumenta en los tres grupos, siendo sus concentraciones postprandiales menores en los controles sanos que en sujetos con SPW y en controles obesos. El comportamiento del GIP es por tanto prácticamente igual en el SPW que en la obesidad no sindrómica. Diverge únicamente en que las concentraciones de GIP a las dos horas tras la ingesta solo son significativamente mayores en el SPW respecto a los sujetos sanos. Estos hallazgos difieren de los de los dos trabajos publicados hasta la fecha evaluando el GIP en sujetos con SPW. En el trabajo de Haqq y colaboradores¹⁴⁷ se encuentran concentraciones de GIP en ayunas mayores en los sujetos con SPW que en los controles obesos (no hay grupo de controles sanos), mientras que en el de Zipf y colaboradores²⁰⁸ los pacientes con SPW presentan concentraciones de GIP en ayunas menores que en los controles sanos y sin diferencias respecto a controles obesos y tras la ingesta concentraciones menores de GIP que los controles obesos y sin diferencias respecto a sanos. Ambos trabajos están hechos en edad pediátrica, por lo que podrían existir diferencias en los resultados atribuibles a la diferencia de edad de los sujetos incluidos. No obstante, la disparidad de los resultados pone en entredicho que el GIP pueda ser responsable de la hiperfagia en el SPW. De

hecho, no está claro que este péptido tenga un papel sobre el vaciado gástrico, sobre la ingesta o sobre el apetito^{206,207}.

En el presente trabajo se observa como el GIP basal presenta una correlación con la insulina. Esto es congruente con lo descrito en la literatura puesto que el GIP o polipéptido insulínico dependiente de glucosa aumenta la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de glucosa^{206,207}. Por tanto, el comportamiento del GIP en el presente estudio es muy semejante al de la insulina (sin diferencias entre los tres grupos en ayunas y con curvas postprandiales muy parecidas). El hecho de que los resultados de este estudio, en lo que respecta a la insulina, difieran de otros trabajos donde los sujetos con SPW presentan una hipoinsulinemia relativa respecto a los controles obesos, como sucede en los dos trabajos mencionados anteriormente^{147,208}, puede justificar las diferencias encontradas en el comportamiento del GIP. Dado que el tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 puede modificar las concentraciones de GIP²⁹⁶, para el análisis estadístico se eliminaron los pacientes en tratamiento con uno de estos fármacos o bien con inhibidores de la DPP-4, por lo que este hecho no puede justificar las discrepancias en los resultados. Por otro lado, el aporte calórico de la comida administrada difiere sustancialmente entre el trabajo de Zipf y el presente (275 frente a 1200 kcal), por lo que, dado que el GIP se produce a nivel duodenal en respuesta a la ingesta de carbohidratos o grasa, la menor producción ante una comida con menor aporte de ambos macronutrientes puede justificar parte de las diferencias encontradas en los resultados.

1.7. PP.

En el presente trabajo no observamos diferencias en las concentraciones de PP en ayunas entre los tres grupos estudiados, mientras que tras la ingesta el PP aumenta en los tres grupos con un pico a los 30 minutos, siendo el incremento algo menor en los sujetos con SPW. A las dos horas de la ingesta las concentraciones de PP tienden a ser mayores en los sujetos sanos, aunque sin diferencias significativas respecto a los otros grupos. Nuestros resultados en ayunas difieren de otros trabajos tanto en adultos²¹² como en niños^{208,223}, que describen concentraciones de PP en ayunas bajas en sujetos con SPW, aunque sí van en consonancia con los hallazgos en otros estudios de una respuesta postprandial truncada^{208,212}.

La secreción de PP postprandial es proporcional a la ingesta calórica, y los niveles circulantes de PP se mantienen elevados durante 6 horas tras la comida³²⁰, por lo que el hecho de que los sujetos con SPW prácticamente no presenten diferencias con los dos grupos control, a pesar de que el incremento de PP sea algo menor en este grupo, puede ser debido a que se les ha administrado una dieta hipercalórica. En el trabajo de Zipf y colaboradores²⁰⁸, la dieta administrada era de 276 kcal, casi una quinta parte del aporte calórico que se administró en nuestro caso. En cambio, las diferencias en el contenido proteico no han demostrado influenciar la respuesta postprandial de PP en niños con SPW²²³. En nuestro estudio se decidió dar una dieta de 1200 kcal dado que esta ha demostrado ser saciante en un trabajo previo realizado con sujetos con SPW³⁰.

La administración de PP a ratones aumenta la expresión del ARNm de BDNF en el NVM del HT. El PP influye en la expresión del BDNF actuando en el ARC, y por tanto influyendo en la expresión de la POMC y la transmisión de la α -MSH al NVM²¹⁸. De este modo ejerce una acción anorexígena. El pico truncado de PP podría por tanto justificar por esta vía el pico truncado de BDNF que se observa en los sujetos con SPW.

El resultado de la infusión de PP es controvertido. En niños y a dosis elevadas, su infusión no disminuye la ingesta²²⁴, mientras que con dosis más fisiológicas y repetidas durante dos días se consigue una reducción de la ingesta marcada en mujeres adultas con SPW²²⁵. Dado que el BDNF puede tener un papel como mediador de la señal del PP²¹⁸, el déficit de BDNF podría justificar la falta de efecto del tratamiento con PP para inducir saciedad.

Como ya se ha comentado previamente, en algún trabajo se sugiere la posibilidad de que la disminución del tono vagal parasimpático eferente, producido como consecuencia de anomalías hipotalámicas, tenga un papel causante en la hipoghrelinemia en el SPW¹⁷⁹. Apoyan esta teoría las concentraciones bajas de PP halladas en el SPW, dado que parte de la señalización del PP se realiza a través del nervio vago²¹⁷, no obstante nuestros hallazgos irían en contra de esta teoría.

1.8. Amilina.

Los resultados del presente trabajo muestran que los sujetos con SPW presentan concentraciones normales de amilina en ayunas. Como era de esperar, dado que la

amilina es cosegregada con la insulina por las células beta pancreáticas²²⁶, presenta una correlación directa con la insulina e inversa con la glucosa. Tras la ingesta, la amilina aumenta en los pacientes con SPW, presentando concentraciones mayores que los controles sanos a la hora y a las dos horas después de haber comido.

En el único trabajo²³¹ publicado hasta la fecha evaluando amilina en SPW (en niños) tampoco evidencian diferencias entre los sujetos con SPW y los controles obesos, de acuerdo con nuestros resultados. Sin embargo, se observan resultados distintos tras la ingesta, dado que, si bien la amilina también correlaciona con la insulina, las concentraciones de amilina postprandiales son menores en los sujetos con SPW que en los controles obesos y además estos presentan un pico más tardío. Está descrita la existencia de una hipoinsulinemia relativa en el SPW considerando el grado de adiposidad. Así, los sujetos con SPW presentan concentraciones menores de insulina en ayunas, menos insulineristencia, menor respuesta de insulina a un test de comida mixta o a una SOG (tanto niños como adultos) y más sensibilidad a la insulina exógena que los controles con obesidad^{33,179,234}. La secreción de amilina aumenta paralelamente a la de insulina en obesos, sujetos con resistencia a la insulina y con DM2²²⁶. En el presente trabajo los pacientes con SPW se comportan como los controles obesos y presentan concentraciones de insulina tanto en ayunas como postprandiales que no difieren de las de los mismos, si bien tienden a tener una mayor secreción de insulina postprandial (a los 120 minutos las diferencias de insulinemia entre sujetos con SPW y controles obesos son significativas al 10%, $p=0,09$). En el presente estudio, por tanto, los sujetos con SPW se comportan para la insulina del mismo modo que los controles obesos, y este comportamiento va en paralelo con el descrito para la amilina.

En algún estudio en niños se ha visto una reducción de la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas²³⁶, que puede deberse a la disminución del tono parasimpático eferente en el páncreas y sería congruente con la reducción de la secreción de PP²²⁵. En el presente trabajo, como ya se ha mencionado, no se observa ni reducción en la secreción de PP ni en la de insulina, y tampoco en la de amilina.

Por otro lado, parece que la amilina es capaz de restaurar la sensibilidad a la leptina en la obesidad²²⁹. En nuestro caso, el hallazgo de concentraciones normales de amilina en ayunas y la presencia de un pico postprandial, junto con la presencia de concentraciones

elevadas de leptina, nos sugiere que en los sujetos con SPW la amilina no es capaz de restaurar la sensibilidad a la leptina.

2. Conectividad funcional cerebral.

En los últimos años se han publicado varios trabajos explorando alteraciones en la conectividad cerebral en sujetos con SPW, tanto en estado de reposo como ante estímulos. En dichos trabajos se han observado alteraciones que pueden estar en relación con las alteraciones conductuales que presentan los pacientes con SPW, especialmente en lo que respecta al control de la ingesta^{138,274-281,284,286}. Ciertamente, estudios previos, revelan un incremento de la conectividad funcional de la corteza cingulada anterior en los pacientes con SPW mediante RMf²⁷⁷ y PET²⁸⁴. Además, el estudio de Zhang y colaboradores (2015)²⁷⁷ objetiva una alteración en la conectividad funcional entre el hipotálamo y la amígdala, y entre la amígdala y el córtex cingulado anterior. No obstante, en ninguno de estos trabajos se ha explorado extensamente la región hipotalámica subdividiéndola en diferentes regiones. Dado que existen distintas áreas hipotalámicas y que estas tienen un papel clave en el control del apetito, se ha considerado relevante en el presente trabajo dividir el hipotálamo en seis regiones de estudio: hipotálamo anterior, medio y posterior, izquierdos y derechos respectivamente.

En nuestro trabajo encontramos que los sujetos con SPW presentan, respecto a los controles sanos, un aumento estadísticamente significativo de la conectividad funcional bilateral del hipotálamo anterior y corteza cingulada anterior en su porción rostral y ventral, e ínsula bilateralmente. Adicionalmente, también se constata un incremento estadísticamente significativo de la conectividad funcional bilateral del hipotálamo medio e ínsula izquierda, y entre el hipotálamo medio derecho y el cingulado anterior. Dichos resultados podrían sugerir que los pacientes con SPW tienen un mayor incremento de la autopercepción propioceptiva y de las sensaciones neurovegetativas mediadas por el estado emocional que puedan presentar. Ello supondría una alteración de los mecanismos de la saciedad centrada en una mayor auto-percepción de las sensaciones o señales corporales de apetito o hambre²⁷³. Asimismo, podría comportar una falta de autocontrol en la ingesta de alimentos que conduce a un problema de obesidad en estos pacientes. De hecho, se ha podido constatar que la respuesta cerebral al ayuno, en estado de reposo, no es igual en sujetos sanos con normopeso que en pacientes obesos, difiriendo especialmente en las conexiones funcionales entre el hipotálamo con la corteza

cingulada anterior y la ínsula. En un trabajo comparando la respuesta al ayuno prolongado entre sujetos con obesidad y sujetos en normopeso se observó una mayor conectividad en el grupo de obesos entre hipotálamo e ínsula izquierda tras una noche de ayuno. Al prolongar el ayuno, esta conectividad disminuyó. En los sujetos sanos, aumentó la conectividad entre el hipotálamo y el córtex cingulado anterior dorsal tras el ayuno prolongado, en cambio disminuyó entre el grupo con obesidad³²¹.

La implicación de ambas estructuras corticales, ínsula y cingulado ventral, en el circuito de la saciedad-hambre, no es casual. La primera se implica en el reconocimiento del estado visceral y de la memoria gustativa, así como en la emoción. La estimulación de la ínsula se ha relacionado con el deseo de comer, el hambre y el consumo prospectivo de alimentos. Además, muestra una importante conectividad funcional y estructural con estructuras límbicas, tales como la amígdala, el estriado ventral y la corteza orbitofrontal³²². La corteza cingulada anterior (área 24 de Brodmann) tiene múltiples implicaciones funcionales, tales como la regulación de la tensión arterial y ritmo cardíaco (funciones neurovegetativas), funciones cognitivas como la atención y anticipación de la recompensa o toma de decisiones, y funciones en la regulación emocional.

Adicionalmente, cabe remarcar que los pacientes con SPW presentan una reducción estadísticamente significativa de la conectividad funcional, respecto a los controles sanos, bilateral del hipotálamo anterior y el hipotálamo medio izquierdo con el tálamo, el putamen izquierdo y el caudado izquierdo (neostriado). Ciertamente, el tálamo se relaciona con la ingesta de comida. Específicamente, el núcleo ventroposteromedial talámico es conocido como el tálamo gustativo y se ha relacionado con la preparación para la conducta guiada por el sentido del gusto o la búsqueda de comida³²³. De hecho, se ha constatado que en pacientes con SPW hay una activación del tálamo e hipotálamo en respuesta a estímulos de comida densamente calórica²⁷⁵. No obstante, nuestros resultados de la reducción de la conectividad del hipotálamo con estos núcleos de los ganglios basales, podrían sugerir una alteración indirecta que afectase a la capacidad de inhibición cortical de la ingesta, en la medida que el neostriado presenta numerosas conexiones con la corteza prefrontal dorsolateral que actúa como regulador inhibitorio de las conductas.

3. Conectividad funcional cerebral y hormonas relacionadas con el hambre y la saciedad.

Si bien existen trabajos de neuroimagen funcional en el SPW donde se han determinado también concentraciones de hormonas relacionadas con el control del apetito, este es el primer trabajo donde se establecen correlaciones entre la conectividad funcional cerebral y las concentraciones de dichas hormonas.

El hipotálamo medio contiene núcleos como el NVM, NDM o HL, donde se ha descrito que se localiza en abundancia el BDNF. Dicha hormona está implicada en los circuitos de saciedad, en el sentido de que a mayor concentración de BDNF mayor nivel de saciedad. En el presente estudio, hay que recordar que observamos que los niveles de BDNF en los pacientes con SPW están más disminuidos en ayunas y carecen de pico postprandial. Ello implica, al menos en parte, un menor nivel de saciedad. Adicionalmente, nuestros resultados indican que los pacientes con SPW muestran una correlación positiva entre los niveles de BDNF y la conectividad funcional entre el hipotálamo medio y el núcleo caudado, y entre el hipotálamo posterior y el cíngulo anterior en su porción ventral. Hay que matizar que el caudado, como uno de los núcleos de los ganglios basales, se involucra en procesos de aprendizaje y memoria, y funciones ejecutivas entre otros dominios neurocognitivos. Dicho núcleo, además, está inervado por neuronas dopaminérgicas que intervienen en el deseo de comer o en el valor de la comida como refuerzo³²⁴, que se originan en el ATV y la sustancia negra. Recordemos que la conectividad funcional entre hipotálamo medio y núcleo caudado es menor en el SPW. Además, los niveles de BDNF son bajos, en consecuencia, uniendo ambos datos, el presente estudio indica que, aunque se aumenten los niveles de BDNF, no se podrá producir más saciedad en dichos pacientes puesto que la pobre conectividad entre hipotálamo y caudado no reprime el deseo de la ingesta.

Además, en los pacientes con diagnóstico de SPW, los resultados de nuestro estudio constatan una correlación negativa entre los niveles de BDNF y la conectividad funcional entre el hipotálamo anterior y medio, bilateralmente, con áreas corticales implicadas en conductas motoras e impulsividad (área premotora) y de ansiedad (parietales). El SPW muestra, clínicamente, altos niveles de impulsividad. Esta depende de la conectividad de estructuras subcorticales con la región premotora del lóbulo frontal³²⁵. Numerosos

estudios también indican que la corteza parietal está involucrada en diferentes trastornos de ansiedad³²⁶. En consecuencia, estos resultados podrían sugerir que los escasos niveles de BDNF provocan una saciedad insuficiente que se satisface con una conducta de ingesta impulsiva y ansiosa, mediada por la mayor conectividad entre el hipotálamo y la corteza premotora y parietal.

Finalmente, la leptina es una hormona cuyo funcionamiento depende de los niveles de BDNF. Dicha hormona actúa directamente en el ATV, estructura que forma parte del sistema límbico y que se implica en la producción de dopamina, involucrada en el deseo de comer. Hay que remarcar que los pacientes con SPW muestran altos niveles de leptina, frente a los bajos niveles de BDNF. La interacción entre ambas hormonas determina el nivel de saciedad, regulada por los circuitos cerebrales. En este sentido los resultados del presente trabajo constatan una correlación positiva entre los niveles de leptina y la conectividad del hipotálamo posterior derecho con el opérculo frontal. La corteza frontal está implicada en la representación de estímulos emocionales, en el aprendizaje basado en el refuerzo positivo, en la motivación y el control socioemocional. De forma más específica, la corteza órbito-frontal juega un importante papel en la recompensa de la comida y, de hecho, su respuesta ante estímulos de comida disminuye a medida que aumenta la saciedad. En consecuencia, podría especularse que a mayores niveles de leptina se produzca una mayor satisfacción o recompensa de la ingesta, al estar incrementada la conectividad hipotálamo-opérculo frontal en los pacientes con SPW.

4. Limitaciones.

La principal limitación del estudio es el tamaño muestral, por lo que todos los resultados deben ser tomados con cautela. No obstante, a pesar de que la muestra sea pequeña, por la baja incidencia de la enfermedad, esta una de las series de pacientes con SPW con mayor número de sujetos. Especialmente el tamaño de la muestra debe tenerse en cuenta en lo que respecta a los resultados de las diferencias entre subtipos genéticos.

Otra limitación potencial en la valoración a través de RMf de pacientes con un cierto grado de discapacidad intelectual es el exceso de artefactos relacionados con el movimiento. Para reducirlos, se tomaron una serie de medidas que han sido detalladas en la sección

de metodología. Además, se utilizó un sistema de 1,5 T en lugar de uno de 3T con una señal mayor.

5. Aplicabilidad.

La obesidad es la principal causa de morbimortalidad en el SPW. Conocer las causas que subyacen bajo la hiperfagia permitirá desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para estos pacientes. El SPW es una enfermedad rara, pero la obesidad es una patología cada vez más prevalente, por lo que SPW es un modelo de hiperfagia que ofrece la posibilidad de ampliar nuestros conocimientos sobre los mecanismos de regulación del hambre y la saciedad. En este sentido, los estudios de neuroimagen funcional suponen un amplio y novedoso campo de investigación que va más allá de las señales hormonales. Este trabajo supone por tanto una contribución más al conocimiento en lo que respecta a la regulación del apetito y, en consecuencia, en lo que respecta a futuras dianas terapéuticas para el tratamiento de la obesidad.

6. Futuras investigaciones.

Las futuras investigaciones a partir de este trabajo irán dirigidas a explorar las correlaciones entre la conectividad cerebral en reposo y el resto de hormonas implicadas en el control del hambre y la saciedad, así como a la valoración de la conectividad cerebral tras la ingesta y ante estímulos de comida y las respectivas correlaciones con las hormonas implicadas en la regulación del apetito.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

1. Hormonas del hambre y la saciedad.

Los sujetos con SPW presentan concentraciones basales de BDNF bajas y un pico postprandial truncado que pueden contribuir a su falta de saciedad.

Las concentraciones de leptina en el SPW son elevadas, tanto en ayunas como tras la ingesta, indicando cierta resistencia a su efecto.

Los sujetos con SPW presentan hiperghrelinemia. La ghrelina desciende tras la ingesta, si bien persiste en concentraciones mayores que las de los sujetos control. La ghrelina activa se comporta de un modo similar a la ghrelina total.

Las concentraciones de PYY y de GLP-1 en ayunas en sujetos con SPW son más elevadas que las de los controles sanos y los controles obesos. Ambos aumentan tras la ingesta en SPW, manteniéndose en niveles más elevados que los de los grupos control.

Las concentraciones de PP en ayunas en sujetos con SPW no difieren de las de ambos grupos control. El PP presenta un pico postprandial truncado que puede contribuir a la falta de saciedad.

El GIP en ayunas en los sujetos con SPW no difiere de los grupos controles. Tras la ingesta, aumenta comportándose igual que en los controles obesos.

La amilina en ayunas en los sujetos con SPW no difiere de los grupos controles y presenta un aumento tardío tras la ingesta.

El comportamiento de la insulina tras la ingesta no difiere entre los sujetos con SPW y los controles obesos.

Ningún péptido por sí solo predice la *odds* de tener hambre tras la ingesta excepto el BDNF.

No hay diferencias estadísticamente significativas en el comportamiento en ayunas y tras la ingesta de ninguno de los péptidos estudiados en función de los subtipos genéticos.

No obstante, en algunos subtipos genéticos, los niveles de BDNF basales influyen en disminuir la *odds* de tener hambre postprandial (66% en el subtipo DUP y 38% en el subtipo delección 1) y los de ghrelina total basales en aumentar esta probabilidad (81% en delección 2 y 219% en DUP).

2. Conectividad funcional cerebral.

Los sujetos con SPW presentan respecto a los controles sanos un aumento de la conectividad funcional entre ambos hemisferios del hipotálamo anterior y la corteza cingulada anterior, y la ínsula bilateralmente, así como entre ambos hemisferios del hipotálamo medio y la ínsula izquierda, y entre el hipotálamo medio derecho y el cingulado anterior. Todas estas áreas están relacionadas con funciones neurovegetativas mediadas por el estado emocional y también con funciones cognitivas como la atención y la anticipación de la recompensa y la toma de decisiones.

Los sujetos con SPW presentan una reducción de la conectividad funcional respecto a los controles entre ambos hemisferios del hipotálamo anterior y el hipotálamo medio izquierdo con el tálamo, el putamen izquierdo y el caudado izquierdo, áreas que intervienen en la preparación para la conducta guiada por el sentido del gusto o para la búsqueda de comida.

En los sujetos con SPW existe una correlación positiva entre los niveles de BDNF y la conectividad funcional entre el hipotálamo medio de ambos hemisferios y el núcleo caudado, y entre el hipotálamo posterior de ambos hemisferios y el cingulado anterior en su porción ventral (a más BDNF, más conexión, más saciedad).

En cambio, presentan una correlación negativa entre los niveles de BDNF y la conectividad funcional entre el hipotálamo anterior y medio, bilateralmente, y áreas corticales frontales y parietales, incluyendo corteza frontal motora y premotora, área motora suplementaria giro postcentral y corteza parietal inferior (a más BDNF, menos conectividad en áreas de impulsividad y ansiedad).

La leptina presenta una correlación positiva en sujetos con SPW con la conectividad cerebral entre el hipotálamo posterior derecho y la región frontal opercular del mismo hemisferio, áreas involucradas en el refuerzo positivo y la recompensa (a más leptina, más recompensa y repetición de la ingesta).

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012;14(1):10-26.
2. Lioni T, Reid SM, White SM, Rowell MM. A population-based profile of 160 Australians with Prader-Willi syndrome: trends in diagnosis, birth prevalence and birth characteristics. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(2):371-8.
3. Oiglane-Shlik E, Talvik T, Zordania R, Pöder H, Kahre T, Raukas E, et al. Prevalence of Angelman syndrome and Prader-Willi syndrome in Estonian children: sister syndromes not equally represented. *Am J Med Genet A*. 2006;140(18):1936-43.
4. Vogels A, Van Den Ende J, Keymolen K, Mortier G, Devriendt K, Legius E, et al. Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders. *Eur J Hum Genet*. 2004;12(3):238-40.
5. Smith A, Egan J, Ridley G, Haan E, Montgomery P, Williams K, et al. Birth prevalence of Prader-Willi syndrome in Australia. *Arch Dis Child*. 2003;88(3):263-4.
6. 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(11):792-8.
7. Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, Boer H, Clarke D, Webb T. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(4):248-55.
8. Tuysuz B, Kartal N, Erener-Ercan T, Guclu-Geyik F, Vural M, Perk Y, et al. Prevalence of Prader-Willi syndrome among infants with hypotonia. *J Pediatr*. 2014;164(5):1064-7.
9. Whittington JE, Butler JV, Holland AJ. Changing rates of genetic subtypes of Prader-Willi syndrome in the UK. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(1):127-30.
10. Whittington JE, Holland AJ, Webb T. Ageing in people with Prader-Willi syndrome: mortality in the UK population cohort and morbidity in an older sample of adults. *Psychol Med*. 2015;45(3):615-21.
11. Butler MG, Manzardo AM, Heinemann J, Loker C, Loker J. Causes of death in Prader-Willi syndrome: Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-year mortality survey. *Genet Med*. 2016.
12. Lioni T, Reid SM, Rowell MM. Prader-Willi syndrome in Victoria: mortality and causes of death. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(6):506-11.
13. Einfeld SL, Kavanagh SJ, Smith A, Evans EJ, Tonge BJ, Taffe J. Mortality in Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard*. 2006;111(3):193-8.

14. Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM, Sastrowijoto P, Cassidy SB, Schrandt JJ, Fryns JP. Prader-Willi syndrome: causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet A*. 2004;124A(4):333-8.
15. Dudley O, Muscatelli F. Clinical evidence of intrauterine disturbance in Prader-Willi syndrome, a genetically imprinted neurodevelopmental disorder. *Early Hum Dev*. 2007;83(7):471-8.
16. Bigi N, Faure JM, Coubes C, Puechberty J, Lefort G, Sarda P, et al. Prader-Willi syndrome: is there a recognizable fetal phenotype? *Prenat Diagn*. 2008;28(9):796-9.
17. Haugen G, Rønnestad A, Kroken M. Variations in fetal phenotype in Prader-Willi syndrome. *Prenat Diagn*. 2009;29(3):294.
18. Fong BF, De Vries JI. Obstetric aspects of the Prader-Willi syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(4):389-92.
19. Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(5):1040-9.
20. Gross N, Rabinowitz R, Gross-Tsur V, Hirsch HJ, Eldar-Geva T. Prader-Willi syndrome can be diagnosed prenatally. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(1):80-5.
21. Aughton DJ, Cassidy SB. Physical features of Prader-Willi syndrome in neonates. *Am J Dis Child*. 1990;144(11):1251-4.
22. Trifirò G, Livieri C, Bosio L, Gargantini L, Corrias A, Pozzan G, et al. Neonatal hypotonia: don't forget the Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr*. 2003;92(9):1085-9.
23. Miller SP, Riley P, Shevell MI. The neonatal presentation of Prader-Willi syndrome revisited. *J Pediatr*. 1999;134(2):226-8.
24. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993;91(2):398-402.
25. McCandless SE, Genetics Co. Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics*. 2011;127(1):195-204.
26. Whittington J, Holland A, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Academic underachievement by people with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2004;48(Pt 2):188-200.
27. Whittington J, Holland A. Cognition in people with Prader-Willi syndrome: Insights into genetic influences on cognitive and social development. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;72:153-67.
28. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Mechanisms of obesity in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Obes*. 2016.
29. Dykens EM, Maxwell MA, Pantino E, Kessler R, Roof E. Assessment of hyperphagia in Prader-Willi syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(7):1816-26.

30. 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(9):527-32.
31. Schoeller DA, Levitsky LL, Bandini LG, Dietz WW, Walczak A. Energy expenditure and body composition in Prader-Willi syndrome. *Metabolism.* 1988;37(2):115-20.
32. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4330-8.
33. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):E225-32.
34. Orsso CE, Mackenzie M, Alberga AS, Sharma AM, Richer L, Rubin DA, et al. The use of magnetic resonance imaging to characterize abnormal body composition phenotypes in youth with Prader-Willi syndrome. *Metabolism.* 2017;69:67-75.
35. Caixàs A, Giménez-Palop O, Broch M, Vilardell C, Megía A, Simón I, et al. Adult subjects with Prader-Willi syndrome show more low-grade systemic inflammation than matched obese subjects. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(2):169-75.
36. Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Hypogonadism in females with Prader-Willi syndrome from infancy to adulthood: variable combinations of a primary gonadal defect and hypothalamic dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(2):377-84.
37. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Primary testicular dysfunction is a major contributor to abnormal pubertal development in males with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2262-8.
38. Radicioni AF, Di Giorgio G, Grugni G, Cuttini M, Losacco V, Anzuini A, et al. Multiple forms of hypogonadism of central, peripheral or combined origin in males with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(1):72-7.
39. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, et al. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 2003;162(5):327-33.
40. Unanue N, Bazaes R, Iñiguez G, Cortés F, Avila A, Mericq V. Adrenarche in Prader-Willi syndrome appears not related to insulin sensitivity and serum adiponectin. *Horm Res.* 2007;67(3):152-8.
41. Siemensma EP, de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, de Jong FH, Hokken-Koelega AC. Pubarche and serum dehydroepiandrosterone sulphate levels in children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(1):83-9.
42. Ludwig NG, Radaeli RF, Silva MM, Romero CM, Carrilho AJ, Bessa D, et al. A boy with Prader-Willi syndrome: unmasking precocious puberty during growth hormone replacement therapy. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(6):596-600.

43. Corrias A, Bellone J, Beccaria L, Bosio L, Trifirò G, Livieri C, et al. GH/IGF-I axis in Prader-Willi syndrome: evaluation of IGF-I levels and of the somatotroph responsiveness to various provocative stimuli. Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. *J Endocrinol Invest*. 2000;23(2):84-9.
44. Butler MG, Lee J, Manzardo AM, Gold JA, Miller JL, Kimonis V, et al. Growth charts for non-growth hormone treated Prader-Willi syndrome. *Pediatrics*. 2015;135(1):e126-35.
45. Butler MG, Lee J, Cox DM, Manzardo AM, Gold JA, Miller JL, et al. Growth Charts for Prader-Willi Syndrome During Growth Hormone Treatment. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(10):957-74.
46. Grugni G, Marzullo P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(6):785-94.
47. de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, Joosten KF, de Jong FH, Sweep FC, et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1649-54.
48. Corrias A, Grugni G, Crinò A, Di Candia S, Chiabotto P, Cogliardi A, et al. Assessment of central adrenal insufficiency in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(6):843-50.
49. Grugni G, Beccaria L, Corrias A, Crinò A, Cappa M, De Medici C, et al. Central adrenal insufficiency in young adults with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(3):371-8.
50. Irizarry KA, Miller M, Freemark M, Haqq AM. Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. *Adv Pediatr*. 2016;63(1):47-77.
51. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, et al. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome--data from 142 children of the French database. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(2):121-8.
52. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(12):1249-63.
53. Irizarry KA, Bain J, Butler MG, Ilkayeva O, Muehlbauer M, Haqq AM, et al. Metabolic profiling in Prader-Willi syndrome and nonsyndromic obesity: sex differences and the role of growth hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):797-805.
54. Festen DA, de Weerd AW, van den Bossche RA, Joosten K, Hoeve H, Hokken-Koelega AC. Sleep-related breathing disorders in prepubertal children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4911-5.
55. Cohen M, Hamilton J, Narang I. Clinically important age-related differences in sleep related disordered breathing in infants and children with Prader-Willi Syndrome. *PLoS One*. 2014;9(6):e101012.
56. Sedky K, Bennett DS, Pumariega A. Prader Willi syndrome and obstructive sleep apnea: co-occurrence in the pediatric population. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):403-9.

57. Bruni O, Verrillo E, Novelli L, Ferri R. Prader-Willi syndrome: sorting out the relationships between obesity, hypersomnia, and sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(6):568-73.
58. Clarke DJ, Boer H, Chung MC, Sturmey P, Webb T. Maladaptive behaviour in Prader-Willi syndrome in adult life. *J Intellect Disabil Res*. 1996;40 (Pt 2):159-65.
59. Dykens EM, Cassidy SB, King BH. Maladaptive behavior differences in Prader-Willi syndrome due to paternal deletion versus maternal uniparental disomy. *Am J Ment Retard*. 1999;104(1):67-77.
60. Greaves N, Prince E, Evans DW, Charman T. Repetitive and ritualistic behaviour in children with Prader-Willi syndrome and children with autism. *J Intellect Disabil Res*. 2006;50(Pt 2):92-100.
61. Wigren M, Hansen S. ADHD symptoms and insistence on sameness in Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2005;49(Pt 6):449-56.
62. Vogels A, De Hert M, Descheemaeker MJ, Govers V, Devriendt K, Legius E, et al. Psychotic disorders in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004;127A(3):238-43.
63. Dykens E, Shah B. Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. *CNS Drugs*. 2003;17(3):167-78.
64. Elhamamsy AR. Role of DNA methylation in imprinting disorders: an updated review. *J Assist Reprod Genet*. 2017.
65. Cassidy SB, Dykens E, Williams CA. Prader-Willi and Angelman syndromes: sister imprinted disorders. *Am J Med Genet*. 2000;97(2):136-46.
66. Christian SL, Robinson WP, Huang B, Mutirangura A, Line MR, Nakao M, et al. Molecular characterization of two proximal deletion breakpoint regions in both Prader-Willi and Angelman syndrome patients. *Am J Hum Genet*. 1995;57(1):40-8.
67. Chai JH, Locke DP, Grealley JM, Knoll JH, Ohta T, Dunai J, et al. Identification of four highly conserved genes between breakpoint hotspots BP1 and BP2 of the Prader-Willi/Angelman syndromes deletion region that have undergone evolutionary transposition mediated by flanking duplicons. *Am J Hum Genet*. 2003;73(4):898-925.
68. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2467-75.
69. Schaaf CP, Gonzalez-Garay ML, Xia F, Potocki L, Gripp KW, Zhang B, et al. Truncating mutations of MAGEL2 cause Prader-Willi phenotypes and autism. *Nat Genet*. 2013;45(11):1405-8.
70. Miller NL, Wevrick R, Mellon PL. Necdin, a Prader-Willi syndrome candidate gene, regulates gonadotropin-releasing hormone neurons during development. *Hum Mol Genet*. 2009;18(2):248-60.
71. Bush JR, Wevrick R. Loss of the Prader-Willi obesity syndrome protein necdin promotes adipogenesis. *Gene*. 2012;497(1):45-51.

72. Glenn CC, Saitoh S, Jong MT, Filbrandt MM, Surti U, Driscoll DJ, et al. Gene structure, DNA methylation, and imprinted expression of the human SNRPN gene. *Am J Hum Genet.* 1996;58(2):335-46.
73. Albuquerque D, Manco L, González LM, Gervasini G, Marcaida Benito G, González JR, et al. Polymorphisms in the SNRPN gene are associated with obesity susceptibility among Spanish population. *J Gene Med.* 2017.
74. Fontana P, Grasso M, Acquaviva F, Gennaro E, Galli ML, Falco M, et al. SNORD116 deletions cause Prader-Willi syndrome with a mild phenotype and macrocephaly. *Clin Genet.* 2017.
75. Runte M, Varon R, Horn D, Horsthemke B, Buiting K. Exclusion of the C/D box snoRNA gene cluster HBII-52 from a major role in Prader-Willi syndrome. *Hum Genet.* 2005;116(3):228-30.
76. Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strobel RJ, Keenan BS, Crawford JD. Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med.* 1981;304(6):325-9.
77. Cheon CK. Genetics of Prader-Willi syndrome and Prader-Will-Like syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;21(3):126-35.
78. Kim SJ, Miller JL, Kuipers PJ, German JR, Beaudet AL, Sahoo T, et al. Unique and atypical deletions in Prader-Willi syndrome reveal distinct phenotypes. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(3):283-90.
79. Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG, Karam S, Lalande M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome. *Nature.* 1989;342(6247):281-5.
80. Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T. Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors. *J Hum Genet.* 2011;56(8):566-71.
81. Cassidy SB, Lai LW, Erickson RP, Magnuson L, Thomas E, Gendron R, et al. Trisomy 15 with loss of the paternal 15 as a cause of Prader-Willi syndrome due to maternal disomy. *Am J Hum Genet.* 1992;51(4):701-8.
82. Ohta T, Gray TA, Rogan PK, Buiting K, Gabriel JM, Saitoh S, et al. Imprinting-mutation mechanisms in Prader-Willi syndrome. *Am J Hum Genet.* 1999;64(2):397-413.
83. Butler MG, Sturich J, Myers SE, Gold JA, Kimonis V, Driscoll DJ. Is gestation in Prader-Willi syndrome affected by the genetic subtype? *J Assist Reprod Genet.* 2009;26(8):461-6.
84. Cassidy SB, Forsythe M, Heeger S, Nicholls RD, Schork N, Benn P, et al. Comparison of phenotype between patients with Prader-Willi syndrome due to deletion 15q and uniparental disomy 15. *Am J Med Genet.* 1997;68(4):433-40.
85. Torrado M, Araoz V, Baialardo E, Abrales K, Mazza C, Krochik G, et al. Clinical-etiological correlation in children with Prader-Willi syndrome (PWS): an interdisciplinary study. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(5):460-8.

86. Roof E, Stone W, MacLean W, Feurer ID, Thompson T, Butler MG. Intellectual characteristics of Prader-Willi syndrome: comparison of genetic subtypes. *J Intellect Disabil Res.* 2000;44 (Pt 1):25-30.
87. Boer H, Holland A, Whittington J, Butler J, Webb T, Clarke D. Psychotic illness in people with Prader Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. *Lancet.* 2002;359(9301):135-6.
88. Veltman MW, Thompson RJ, Roberts SE, Thomas NS, Whittington J, Bolton PF. Prader-Willi syndrome--a study comparing deletion and uniparental disomy cases with reference to autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2004;13(1):42-50.
89. Butler MG, Bittel DC, Kibiryeva N, Talebizadeh Z, Thompson T. Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. *Pediatrics.* 2004;113(3 Pt 1):565-73.
90. Zarcone J, Napolitano D, Peterson C, Breidbord J, Ferraioli S, Caruso-Anderson M, et al. The relationship between compulsive behaviour and academic achievement across the three genetic subtypes of Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2007;51(Pt. 6):478-87.
91. Milner KM, Craig EE, Thompson RJ, Veltman MW, Thomas NS, Roberts S, et al. Prader-Willi syndrome: intellectual abilities and behavioural features by genetic subtype. *J Child Psychol Psychiatry.* 2005;46(10):1089-96.
92. Camprubí C, Coll MD, Gabau E, Guitart M. Prader-Willi and Angelman syndromes: genetic counseling. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(2):154-5; author reply 5-6.
93. Butler MG. Benefits and limitations of prenatal screening for Prader-Willi syndrome. *Prenat Diagn.* 2017;37(1):81-94.
94. Akefeldt A, Törnhage CJ, Gillberg C. 'A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl'. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41(11):789-90.
95. Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Graem N, Ostergaard JR, Brøndum-Nielsen K. Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatr.* 2001;90(4):455-9.
96. 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.
97. Ramsden SC, Clayton-Smith J, Birch R, Buiting K. Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes. *BMC Med Genet.* 2010;11:70.
98. Smith A, Hung D. The dilemma of diagnostic testing for Prader-Willi syndrome. *Transl Pediatr.* 2017;6(1):46-56.
99. Sparks SE. Neonatal hypotonia. *Clin Perinatol.* 2015;42(2):363-71, ix.
100. Mason K, Page L, Balikcioglu PG. Screening for hormonal, monogenic, and syndromic disorders in obese infants and children. *Pediatr Ann.* 2014;43(9):e218-24.

101. Bereket A, Kiess W, Lustig RH, Muller HL, Goldstone AP, Weiss R, et al. Hypothalamic obesity in children. *Obes Rev.* 2012;13(9):780-98.
102. McAllister CJ, Whittington JE, Holland AJ. Development of the eating behaviour in Prader-Willi Syndrome: advances in our understanding. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(2):188-97.
103. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M, PWS scatSEMotCCoPw. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4183-97.
104. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS, et al. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1072-87.
105. 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(2):277-81.
106. 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. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(4):381-8.
107. Shapira NA, Lessig MC, Lewis MH, Goodman WK, Driscoll DJ. Effects of topiramate in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard.* 2004;109(4):301-9.
108. Smathers SA, Wilson JG, Nigro MA. Topiramate effectiveness in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Neurol.* 2003;28(2):130-3.
109. Puri MR, Sahl R, Ogden S, Malik S. Prader-Willi Syndrome, Management of Impulsivity, and Hyperphagia in an Adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016;26(4):403-4.
110. Fintini D, Grugni G, Brufani C, Bocchini S, Cappa M, Crinò A. Use of GLP-1 receptor agonists in Prader-Willi Syndrome: report of six cases. *Diabetes Care.* 2014;37(4):e76-7.
111. 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. *Endocr J.* 2012;59(10):889-94.
112. Caixàs Pedragós A, Bueno Díez M, Couto Rosende Y. Cirugía bariátrica en el síndrome de Prader-Willi. In: Rubio B, Sánchez-Pernaute, Torres., editor. *Manual de Obesidad mórbida.* 2 ed. Madrid.: Editorial Médica Panamericana.; 2015. p. 489-98.
113. Gibbons E, Casey AF, Brewster KZ. Bariatric surgery and intellectual disability: Furthering evidence-based practice. *Disabil Health J.* 2017;10(1):3-10.
114. Benso A, St-Pierre DH, Prodam F, Gramaglia E, Granata R, van der Lely AJ, et al. Metabolic effects of overnight continuous infusion of unacylated ghrelin in humans. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(5):911-6.

115. Bakker NE, Wolffenbuttel KP, Looijenga LH, Hokken-Koelega AC. Testes in infants with Prader-Willi syndrome: human chorionic gonadotropin treatment, surgery and histology. *J Urol*. 2015;193(1):291-8.
116. Butler MG, Haber L, Mernaugh R, Carlson MG, Price R, Feurer ID. Decreased bone mineral density in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Am J Med Genet*. 2001;103(3):216-22.
117. Ho AY, Dimitropoulos A. Clinical management of behavioral characteristics of Prader-Willi syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:107-18.
118. Miller JL, Angulo M. An open-label pilot study of N-acetylcysteine for skin-picking in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(2):421-4.
119. Miller JL, Tamura R, Butler MG, Kimonis V, Sulsona C, Gold JA, et al. Oxytocin treatment in children with Prader-Willi syndrome: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Med Genet A*. 2017.
120. Soni S, Whittington J, Holland AJ, Webb T, Maina E, Boer H, et al. The course and outcome of psychiatric illness in people with Prader-Willi syndrome: implications for management and treatment. *J Intellect Disabil Res*. 2007;51(Pt 1):32-42.
121. Palma JA, Iriarte J. [Appetite regulation: neuroendocrine basis and clinical approaches]. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(2):70-5.
122. Ueno H, Nakazato M. Mechanistic relationship between the vagal afferent pathway, central nervous system and peripheral organs in appetite regulation. *J Diabetes Investig*. 2016;7(6):812-8.
123. Browning KN, Verheijden S, Boeckxstaens GE. The Vagus Nerve in Appetite Regulation, Mood, and Intestinal Inflammation. *Gastroenterology*. 2017;152(4):730-44.
124. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334(5):292-5.
125. Lee EB, Mattson MP. The neuropathology of obesity: insights from human disease. *Acta Neuropathol*. 2014;127(1):3-28.
126. Hileman SM, Pierroz DD, Masuzaki H, Bjørnbæk C, El-Haschimi K, Banks WA, et al. Characterization of Short Isoforms of the Leptin Receptor in Rat Cerebral Microvessels and of Brain Uptake of Leptin in Mouse Models of Obesity. *Endocrinology*. 2002;143(3):775-83.
127. Fei H, Okano HJ, Li C, Lee GH, Zhao C, Darnell R, et al. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(13):7001-5.
128. Oswal A, Yeo G. Leptin and the control of body weight: a review of its diverse central targets, signaling mechanisms, and role in the pathogenesis of obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(2):221-9.

129. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997;387(6636):903-8.
130. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, Yildiz BO, de Miranda PB, O'Kirwan F, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(13):4531-6.
131. Banks WA, Coon AB, Robinson SM, Moinuddin A, Shultz JM, Nakaoka R, et al. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes*. 2004;53(5):1253-60.
132. 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(3):468-75.
133. Butler MG, Moore J, Morawiecki A, Nicolson M. Comparison of leptin protein levels in Prader-Willi syndrome and control individuals. *Am J Med Genet*. 1998;75(1):7-12.
134. Proto C, Romualdi D, Cento RM, Romano C, Campagna G, Lanzone A. Free and total leptin serum levels and soluble leptin receptors levels in two models of genetic obesity: the Prader-Willi and the Down syndromes. *Metabolism*. 2007;56(8):1076-80.
135. Bueno G, Moreno LA, Pineda I, Campos J, Ruibal JL, Juste MG, et al. Serum leptin concentrations in children with Prader-Willi syndrome and non-syndromal obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(4):425-30.
136. Goldstone AP, Holland AJ, Butler JV, Whittington JE. Appetite hormones and the transition to hyperphagia in children with Prader-Willi syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(12):1564-70.
137. Isotani H, Kameoka K, Furukawa K. Daily profile of serum leptin in Prader-Willi syndrome complicated by diabetes mellitus--a case report. *Horm Metab Res*. 1997;29(12):611-2.
138. Hinton EC, Holland AJ, Gellatly MS, Soni S, Patterson M, Ghatei MA, et al. Neural representations of hunger and satiety in Prader-Willi syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(2):313-21.
139. van Andel M, Drent ML, van Herwaarden AE, Ackermans MT, Heijboer AC. A method comparison of total and HMW adiponectin: HMW/total adiponectin ratio varies versus total adiponectin, independent of clinical condition. *Clin Chim Acta*. 2017;465:30-3.
140. Bassi M, do Carmo JM, Hall JE, da Silva AA. Chronic effects of centrally administered adiponectin on appetite, metabolism and blood pressure regulation in normotensive and hypertensive rats. *Peptides*. 2012;37(1):1-5.
141. Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(3):293-300.

142. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem*. 2003;278(41):40352-63.
143. Kang DR, Yadav D, Koh SB, Kim JY, Ahn SV. Impact of Serum Leptin to Adiponectin Ratio on Regression of Metabolic Syndrome in High-Risk Individuals: The ARIRANG Study. *Yonsei Med J*. 2017;58(2):339-46.
144. Hoybye 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(4):457-61.
145. Kennedy L, Bittel DC, Kibiriyeva N, Kalra SP, Torto R, Butler MG. Circulating adiponectin levels, body composition and obesity-related variables in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(2):382-7.
146. Caixàs A, Giménez-Palop O, Giménez-Pérez G, Potau N, Berlanga E, González-Glemente JM, et al. Postprandial adiponectin levels are unlikely to contribute to the pathogenesis of obesity in Prader-Willi syndrome. *Horm Res*. 2006;65(1):39-45.
147. Haqq AM, Muehlbauer M, Svetkey LP, Newgard CB, Purnell JQ, Grambow SC, et al. Altered distribution of adiponectin isoforms in children with Prader-Willi syndrome (PWS): association with insulin sensitivity and circulating satiety peptide hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(6):944-51.
148. Sohn YB, Kwak MJ, Kim SJ, Park SW, Kim CH, Kim MY, et al. Correlation of adiponectin receptor expression with cytokines and insulin sensitivity in growth hormone (GH)-treated children with Prader-Willi syndrome and in non-GH-treated obese children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1371-7.
149. Festen DA, van Toorenenbergen A, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC. Adiponectin levels in prepubertal children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1549-54.
150. 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(6):911-20.
151. Henderson CE, Bloch-Gallego E, Camu W, Gouin A, Mettling C. Neurotrophic factors in development and plasticity of spinal neurons. *Restor Neurol Neurosci*. 1993;5(1):15-28.
152. Lebrun B, Bariohay B, Moyse E, Jean A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: a minireview. *Auton Neurosci*. 2006;126-127:30-8.
153. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost*. 2002;87(4):728-34.
154. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*. 1995;270(5236):593-8.

155. Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci.* 2003;6(7):736-42.
156. Unger TJ, Calderon GA, Bradley LC, Sena-Esteves M, Rios M. Selective deletion of Bdnf in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus of adult mice results in hyperphagic behavior and obesity. *J Neurosci.* 2007;27(52):14265-74.
157. Lapchak PA, Hefti F. BDNF and NGF treatment in lesioned rats: effects on cholinergic function and weight gain. *Neuroreport.* 1992;3(5):405-8.
158. Han JC, Liu QR, Jones M, Levinn RL, Menzie CM, Jefferson-George KS, et al. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *N Engl J Med.* 2008;359(9):918-27.
159. Gray J, Yeo GS, Cox JJ, Morton J, Adlam AL, Keogh JM, et al. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes.* 2006;55(12):3366-71.
160. Hall D, Dhillia A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M. Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet.* 2003;73(2):370-6.
161. Geller B, Badner JA, Tillman R, Christian SL, Bolhofner K, Cook EH. Linkage disequilibrium of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry.* 2004;161(9):1698-700.
162. Ribasés M, Gratacòs M, Fernández-Aranda F, Bellodi L, Boni C, Anderluh M, et al. Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations. *Hum Mol Genet.* 2004;13(12):1205-12.
163. Liao GY, An JJ, Gharami K, Waterhouse EG, Vanevski F, Jones KR, et al. Dendritically targeted Bdnf mRNA is essential for energy balance and response to leptin. *Nat Med.* 2012;18(4):564-71.
164. Bulló M, Peeraully MR, Trayhurn P, Folch J, Salas-Salvadó J. Circulating nerve growth factor levels in relation to obesity and the metabolic syndrome in women. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(3):303-10.
165. Corripio R, González-Clemente JM, Jacobo PS, Silvia N, Lluís G, Joan V, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor in prepubertal obese children: results from a 2-year lifestyle intervention programme. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(5):715-20.
166. Han JC, Muehlbauer MJ, Cui HN, Newgard CB, Haqq AM. Lower brain-derived neurotrophic factor in patients with prader-willi syndrome compared to obese and lean control subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3532-6.
167. 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(6762):656-60.

168. Seim I, Collet C, Herington AC, Chopin LK. Revised genomic structure of the human ghrelin gene and identification of novel exons, alternative splice variants and natural antisense transcripts. *BMC Genomics*. 2007;8:298.
169. Howick K, Griffin BT, Cryan JF, Schellekens H. From Belly to Brain: Targeting the Ghrelin Receptor in Appetite and Food Intake Regulation. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2).
170. Delhanty PJ, Neggers SJ, van der Lely AJ. Mechanisms in endocrinology: Ghrelin: the differences between acyl- and des-acyl ghrelin. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(5):601-8.
171. Goldstein JL, Zhao TJ, Li RL, Sherbet DP, Liang G, Brown MS. Surviving starvation: essential role of the ghrelin-growth hormone axis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2011;76:121-7.
172. Mason BL, Wang Q, Zigman JM. The central nervous system sites mediating the orexigenic actions of ghrelin. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:519-33.
173. Traebert M, Riediger T, Whitebread S, Scharrer E, Schmid HA. Ghrelin acts on leptin-responsive neurones in the rat arcuate nucleus. *J Neuroendocrinol*. 2002;14(7):580-6.
174. 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):1714-9.
175. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: from gene to physiological function. *Results Probl Cell Differ*. 2010;50:185-205.
176. Dickson SL, Egecioglu E, Landgren S, Skibicka KP, Engel JA, Jerlhag E. The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;340(1):80-7.
177. Serra-Prat M, Fernández X, Burdoy E, Mussoll J, Casamitjana R, Puig-Domingo M, et al. The role of ghrelin in the energy homeostasis of elderly people: a population-based study. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(6):484-90.
178. Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, et al. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):174-8.
179. Goldstone AP, Thomas EL, Brynes AE, Castroman G, Edwards R, Ghatei MA, et al. Elevated fasting plasma ghrelin in prader-willi syndrome adults is not solely explained by their reduced visceral adiposity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1718-26.
180. 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(7):643-4.
181. 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(12):5461-4.

182. Kweh FA, Miller JL, Sulsona CR, Wasserfall C, Atkinson M, Shuster JJ, et al. Hyperghrelinemia in Prader-Willi syndrome begins in early infancy long before the onset of hyperphagia. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(1):69-79.
183. Purtell 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):301-7.
184. Giménez-Palop O, Giménez-Pérez G, Mauricio D, González-Clemente JM, 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(2):198-204.
185. Bizzarri C, Rigamonti AE, Luce A, Cappa M, Cella SG, Berini J, et al. Children with Prader-Willi syndrome exhibit more evident meal-induced responses in plasma ghrelin and peptide YY levels than obese and lean children. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(3):499-505.
186. Tan TM, Vanderpump M, Khoo B, Patterson M, Ghatei MA, Goldstone AP. Somatostatin infusion lowers plasma ghrelin without reducing appetite in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):4162-5.
187. Erdie-Lalena CR, Holm VA, Kelly PC, Frayo RS, Cummings DE. Ghrelin levels in young children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr*. 2006;149(2):199-204.
188. Butler MG, Bittel DC, Talebizadeh Z. Plasma peptide YY and ghrelin levels in infants and children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(9):1177-84.
189. Feigerlová E, Diene G, Conte-Auriol F, Molinas C, Gennero I, Salles JP, et al. Hyperghrelinemia precedes obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2800-5.
190. Beauloye V, Diene G, Kuppens R, Zech F, Winandy C, Molinas C, et al. High unacylated ghrelin levels support the concept of anorexia in infants with prader-willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):56.
191. Hauffa BP, Haase K, Range IM, Unger N, Mann K, Petersenn S. The effect of growth hormone on the response of total and acylated ghrelin to a standardized oral glucose load and insulin resistance in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):834-40.
192. Fong AK, Wong SK, Lam CC, Ng EK. Ghrelin level and weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy and gastric mini-bypass for Prader-Willi syndrome in Chinese. *Obes Surg*. 2012;22(11):1742-5.
193. Fidancı K, Meral C, Süleymanoğlu S, Pirgon Ö, Karademir F, Aydınöz S, et al. Ghrelin levels and postnatal growth in healthy infants 0-3 months of age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(1):34-8.
194. 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(5):1070-7.

195. Degen L, Oesch S, Casanova M, Graf S, Ketterer S, Drewe J, et al. Effect of peptide YY3-36 on food intake in humans. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1430-6.
196. Essah PA, Levy JR, Sistrun SN, Kelly SM, Nestler JE. Effect of macronutrient composition on postprandial peptide YY levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):4052-5.
197. Dumont Y, Fournier A, St-Pierre S, Quirion R. Characterization of neuropeptide Y binding sites in rat brain membrane preparations using [125I][Leu31,Pro34]peptide YY and [125I]peptide YY3-36 as selective Y1 and Y2 radioligands. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;272(2):673-80.
198. Gustafson EL, Smith KE, Durkin MM, Walker MW, Gerald C, Weinshank R, et al. Distribution of the neuropeptide Y Y2 receptor mRNA in rat central nervous system. *Brain Res Mol Brain Res*. 1997;46(1-2):223-35.
199. Dumont Y, Jacques D, Bouchard P, Quirion R. Species differences in the expression and distribution of the neuropeptide Y Y1, Y2, Y4, and Y5 receptors in rodents, guinea pig, and primates brains. *J Comp Neurol*. 1998;402(3):372-84.
200. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*. 2002;418(6898):650-4.
201. 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(10):941-8.
202. Goldstone AP, Patterson M, Kalingag N, Ghatei 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2681-90.
203. Gumus Balikcioglu P, Balikcioglu M, Muehlbauer MJ, Purnell JQ, Broadhurst D, Freemark M, et al. Macronutrient Regulation of Ghrelin and Peptide YY in Pediatric Obesity and Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3822-31.
204. Rigamonti AE, Bini S, Grugni G, Agosti F, De Col A, Mallone M, et al. Unexpectedly increased anorexigenic postprandial responses of PYY and GLP-1 to fast ice cream consumption in adult patients with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(4):542-50.
205. van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol*. 2014;221(1):T1-16.
206. Edholm T, Degerblad M, Grybäck P, Hilsted L, Holst JJ, Jacobsson H, et al. Differential incretin effects of GIP and GLP-1 on gastric emptying, appetite, and insulin-glucose homeostasis. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(11):1191-200, e315.
207. Asmar M. New physiological effects of the incretin hormones GLP-1 and GIP. *Dan Med Bull*. 2011;58(2):B4248.

208. 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(6):1264-6.
209. Dockray GJ. Cholecystokinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(1):8-12.
210. Smith GP, Gibbs J. Satiating effect of cholecystokinin. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;713:236-41.
211. Linnemann AK, Davis DB. Glucagon-like peptide-1 and cholecystokinin production and signaling in the pancreatic islet as an adaptive response to obesity. *J Diabetes Investig.* 2016;7 Suppl 1:44-9.
212. Tomita T, Greeley G, Watt L, Doull V, Chance R. Protein meal-stimulated pancreatic polypeptide secretion in Prader-Willi syndrome of adults. *Pancreas.* 1989;4(4):395-400.
213. 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(1):67-70.
214. Paik KH, Jin DK, Lee KH, Armstrong L, Lee JE, Oh YJ, et al. Peptide YY, cholecystokinin, insulin and ghrelin response to meal did not change, but mean serum levels of insulin is reduced in children with Prader-Willi syndrome. *J Korean Med Sci.* 2007;22(3):436-41.
215. Ekblad E, Sundler F. Distribution of pancreatic polypeptide and peptide YY. *Peptides.* 2002;23(2):251-61.
216. Cabrele C, Beck-Sickinger AG. Molecular characterization of the ligand-receptor interaction of the neuropeptide Y family. *J Pept Sci.* 2000;6(3):97-122.
217. Khandekar N, Berning BA, Sainsbury A, Lin S. The role of pancreatic polypeptide in the regulation of energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418 Pt 1:33-41.
218. Sainsbury A, Shi YC, Zhang L, Aljanova A, Lin Z, Nguyen AD, et al. Y4 receptors and pancreatic polypeptide regulate food intake via hypothalamic orexin and brain-derived neurotrophic factor dependent pathways. *Neuropeptides.* 2010;44(3):261-8.
219. 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(8):3989-92.
220. Marco J, Zulueta MA, Correas I, Villanueva ML. Reduced pancreatic polypeptide secretion in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50(4):744-7.
221. Malaisse-Lagae F, Carpentier JL, Patel YC, Malaisse WJ, Orci L. Pancreatic polypeptide: a possible role in the regulation of food intake in the mouse. *Hypothesis. Experientia.* 1977;33(7):915-7.
222. Tan TM, Field BC, Minnion JS, Cuenco-Shillito J, Chambers ES, Zac-Varghese S, et al. Pharmacokinetics, adverse effects and tolerability of a novel analogue of human pancreatic polypeptide, PP 1420. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(2):232-9.

223. 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(5):1074-80.
224. 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(2):162-6.
225. Berntson GG, Zipf WB, O'Dorisio TM, Hoffman JA, Chance RE. Pancreatic polypeptide infusions reduce food intake in Prader-Willi syndrome. *Peptides.* 1993;14(3):497-503.
226. Zhang XX, Pan YH, Huang YM, Zhao HL. Neuroendocrine hormone amylin in diabetes. *World J Diabetes.* 2016;7(9):189-97.
227. Mietlicki-Baase EG, Hayes MR. Amylin activates distributed CNS nuclei to control energy balance. *Physiol Behav.* 2014;136:39-46.
228. Rushing PA, Hagan MM, Seeley RJ, Lutz TA, Woods SC. Amylin: a novel action in the brain to reduce body weight. *Endocrinology.* 2000;141(2):850-3.
229. Levin BE, Lutz TA. Amylin and Leptin: Co-Regulators of Energy Homeostasis and Neuronal Development. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(2):153-64.
230. Singh-Franco D, Robles G, Gazze D. Pramlintide acetate injection for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2007;29(4):535-62.
231. Lee HJ, Choe YH, Lee JH, Sohn YB, Kim SJ, Park SW, et al. Delayed response of amylin levels after an oral glucose challenge in children with Prader-Willi syndrome. *Yonsei Med J.* 2011;52(2):257-62.
232. Pliquett RU, Führer D, Falk S, Zysset S, von Cramon DY, Stumvoll M. The effects of insulin on the central nervous system--focus on appetite regulation. *Horm Metab Res.* 2006;38(7):442-6.
233. Paik KH, Lee MK, Jin DK, Kang HW, Lee KH, Kim AH, et al. Marked suppression of ghrelin concentration by insulin in Prader-willi syndrome. *J Korean Med Sci.* 2007;22(2):177-82.
234. Talebizadeh Z, Butler MG. Insulin resistance and obesity-related factors in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Clin Genet.* 2005;67(3):230-9.
235. Antuna-Puente B, Faraj M, Karelis AD, Garrel D, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R, et al. HOMA or QUICKI: is it useful to test the reproducibility of formulas? *Diabetes Metab.* 2008;34(3):294-6.
236. Krochik AG, Ozuna B, Torrado M, Chertkoff L, Mazza C. Characterization of alterations in carbohydrate metabolism in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(7):911-8.
237. Gros L, Thorens B, Bataille D, Kervran A. Glucagon-like peptide-1-(7-36) amide, oxyntomodulin, and glucagon interact with a common receptor in a somatostatin-secreting cell line. *Endocrinology.* 1993;133(2):631-8.

238. 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(10):4696-701.
239. Wynne K, Park AJ, Small CJ, Patterson M, Ellis SM, Murphy KG, et al. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes.* 2005;54(8):2390-5.
240. Wynne K, Park AJ, Small CJ, Meeran K, Ghatei MA, Frost GS, et al. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(12):1729-36.
241. Baggio LL, Huang Q, Brown TJ, Drucker DJ. Oxyntomodulin and glucagon-like peptide-1 differentially regulate murine food intake and energy expenditure. *Gastroenterology.* 2004;127(2):546-58.
242. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science.* 2005;310(5750):996-9.
243. Park WH, Oh YJ, Kim GY, Kim SE, Paik KH, Han SJ, et al. Obestatin is not elevated or correlated with insulin in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):229-34.
244. Butler MG, Bittel DC. Plasma obestatin and ghrelin levels in subjects with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(5):415-21.
245. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409(6818):307-12.
246. 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(7):4335-40.
247. Tanaka Y, Abe Y, Oto Y, Itabashi H, Shiraishi M, Yoshino A, et al. Characterization of fat distribution in Prader-Willi syndrome: relationships with adipocytokines and influence of growth hormone treatment. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(1):27-33.
248. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol.* 2007;178(3):1748-58.
249. Hayes AL, Xu F, Babineau D, Patel SR. Sleep duration and circulating adipokine levels. *Sleep.* 2011;34(2):147-52.
250. Hirsch HJ, Gross I, Pollak Y, Eldar-Geva T, Gross-Tsur V. Irisin and the Metabolic Phenotype of Adults with Prader-Willi Syndrome. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136864.
251. 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(2):573-9.

252. 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(2):927-37.
253. Goldstone AP, Unmehopa UA, Swaab DF. Hypothalamic growth hormone-releasing hormone (GHRH) cell number is increased in human illness, but is not reduced in Prader-Willi syndrome or obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58(6):743-55.
254. Fronczek R, Lammers GJ, Balesar R, Unmehopa UA, Swaab DF. The number of hypothalamic hypocretin (orexin) neurons is not affected in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5466-70.
255. Miller JL, Couch JA, Schmalfluss I, He G, Liu Y, Driscoll DJ. Intracranial abnormalities detected by three-dimensional magnetic resonance imaging in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(5):476-83.
256. Miller J, Kranzler J, Liu Y, Schmalfluss I, Theriaque DW, Shuster JJ, et al. Neurocognitive findings in Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity. *J Pediatr.* 2006;149(2):192-8.
257. Iughetti L, Bosio L, Corrias A, Gargantini L, Ragusa L, Livieri C, et al. Pituitary height and neuroradiological alterations in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 2008;167(6):701-2.
258. Miller L, Angulo M, Price D, Taneja S. MR of the pituitary in patients with Prader-Willi syndrome: size determination and imaging findings. *Pediatr Radiol.* 1996;26(1):43-7.
259. Ogura K, Fujii T, Abe N, Hosokai Y, Shinohara M, Takahashi S, et al. Small gray matter volume in orbitofrontal cortex in Prader-Willi syndrome: a voxel-based MRI study. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(7):1059-66.
260. Honea RA, Holsen LM, Lepping RJ, Perea R, Butler MG, Brooks WM, et al. The neuroanatomy of genetic subtype differences in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2012;159B(2):243-53.
261. Tataranni PA, DelParigi A. Functional neuroimaging: a new generation of human brain studies in obesity research. *Obes Rev.* 2003;4(4):229-38.
262. Francis ST, Eldeghaidy S. Imaging methodologies and applications for nutrition research: what can functional MRI offer? *Proc Nutr Soc.* 2015;74(2):89-98.
263. LaBar KS, Gitelman DR, Parrish TB, Kim YH, Nobre AC, Mesulam MM. Hunger selectively modulates corticolimbic activation to food stimuli in humans. *Behav Neurosci.* 2001;115(2):493-500.
264. Thomas JM, Higgs S, Dourish CT, Hansen PC, Harmer CJ, McCabe C. Satiating attenuates BOLD activity in brain regions involved in reward and increases activity in dorsolateral prefrontal cortex: an fMRI study in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(4):697-704.
265. Goldstone AP. The hypothalamus, hormones, and hunger: alterations in human obesity and illness. *Prog Brain Res.* 2006;153:57-73.

266. Holsen LM, Zarccone JR, Thompson TI, Brooks WM, Anderson MF, Ahluwalia JS, et al. Neural mechanisms underlying food motivation in children and adolescents. *Neuroimage*. 2005;27(3):669-76.
267. Killgore WD, Young AD, Femia LA, Bogorodzki P, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA. Cortical and limbic activation during viewing of high- versus low-calorie foods. *Neuroimage*. 2003;19(4):1381-94.
268. Wright H, Li X, Fallon NB, Crookall R, Giesbrecht T, Thomas A, et al. Differential effects of hunger and satiety on insular cortex and hypothalamic functional connectivity. *Eur J Neurosci*. 2016;43(9):1181-9.
269. Smeets PA, de Graaf C, Stafleu A, van Osch MJ, van der Grond J. Functional MRI of human hypothalamic responses following glucose ingestion. *Neuroimage*. 2005;24(2):363-8.
270. Smeets PA, de Graaf C, Stafleu A, van Osch MJ, van der Grond J. Functional magnetic resonance imaging of human hypothalamic responses to sweet taste and calories. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(5):1011-6.
271. Lucignani G, Panzacchi A, Bosio L, Moresco RM, Ravasi L, Coppa I, et al. GABA A receptor abnormalities in Prader-Willi syndrome assessed with positron emission tomography and [11C]flumazenil. *Neuroimage*. 2004;22(1):22-8.
272. Mantoulan C, Payoux P, Diene G, Glattard M, Rogé B, Molinas C, et al. PET scan perfusion imaging in the Prader-Willi syndrome: new insights into the psychiatric and social disturbances. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(1):275-82.
273. Klabunde M, Saggari M, Hustyi KM, Hammond JL, Reiss AL, Hall SS. Neural correlates of self-injurious behavior in Prader-Willi syndrome. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(10):4135-43.
274. Holsen LM, Zarccone JR, Brooks WM, Butler MG, Thompson TI, Ahluwalia JS, et al. Neural mechanisms underlying hyperphagia in Prader-Willi syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(6):1028-37.
275. Dimitropoulos A, Schultz RT. Food-related neural circuitry in Prader-Willi syndrome: response to high- versus low-calorie foods. *J Autism Dev Disord*. 2008;38(9):1642-53.
276. Zhang Y, Zhao H, Qiu S, Tian J, Wen X, Miller JL, et al. Altered functional brain networks in Prader-Willi syndrome. *NMR Biomed*. 2013;26(6):622-9.
277. Zhang Y, Wang J, Zhang G, Zhu Q, Cai W, Tian J, et al. The neurobiological drive for overeating implicated in Prader-Willi syndrome. *Brain Res*. 2015;1620:72-80.
278. Shapira NA, Lessig MC, He AG, James GA, Driscoll DJ, Liu Y. Satiety dysfunction in Prader-Willi syndrome demonstrated by fMRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(2):260-2.
279. Miller JL, James GA, Goldstone AP, Couch JA, He G, Driscoll DJ, et al. Enhanced activation of reward mediating prefrontal regions in response to food stimuli in Prader-Willi syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(6):615-9.

280. Holsen LM, Zarccone JR, Chambers R, Butler MG, Bittel DC, Brooks WM, et al. Genetic subtype differences in neural circuitry of food motivation in Prader-Willi syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(2):273-83.
281. Holsen LM, Savage CR, Martin LE, Bruce AS, Lepping RJ, Ko E, et al. Importance of reward and prefrontal circuitry in hunger and satiety: Prader-Willi syndrome vs simple obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(5):638-47.
282. Matsuda M, Liu Y, Mahankali S, Pu Y, Mahankali A, Wang J, et al. Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans. *Diabetes*. 1999;48(9):1801-6.
283. Liu Y, Gao JH, Liu HL, Fox PT. The temporal response of the brain after eating revealed by functional MRI. *Nature*. 2000;405(6790):1058-62.
284. Kim SE, Jin DK, Cho SS, Kim JH, Hong SD, Paik KH, et al. Regional cerebral glucose metabolic abnormality in Prader-Willi syndrome: A 18F-FDG PET study under sedation. *J Nucl Med*. 2006;47(7):1088-92.
285. Hinton EC, Holland AJ, Gellatly MS, Soni S, Owen AM. An investigation into food preferences and the neural basis of food-related incentive motivation in Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2006;50(Pt 9):633-42.
286. Reinhardt M, Parigi AD, Chen K, Reiman EM, Thiyyagura P, Krakoff J, et al. Deactivation of the left dorsolateral prefrontal cortex in Prader-Willi syndrome after meal consumption. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(9):1360-8.
287. Ogura K, Fujii T, Abe N, Hosokai Y, Shinohara M, Fukuda H, et al. Regional cerebral blood flow and abnormal eating behavior in Prader-Willi syndrome. *Brain Dev*. 2013;35(5):427-34.
288. Goldstone AP, Prechtl CG, Scholtz S, Miras AD, Chhina N, Durighel G, et al. Ghrelin mimics fasting to enhance human hedonic, orbitofrontal cortex, and hippocampal responses to food. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(6):1319-30.
289. Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher A. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metab*. 2008;7(5):400-9.
290. Sun X, Veldhuizen MG, Wray AE, de Araujo IE, Sherwin RS, Sinha R, et al. The neural signature of satiation is associated with ghrelin response and triglyceride metabolism. *Physiol Behav*. 2014;136:63-73.
291. Batterham RL, Ffytche DH, Rosenthal JM, Zelaya FO, Barker GJ, Withers DJ, et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature*. 2007;450(7166):106-9.
292. De Silva A, Salem V, Long CJ, Makwana A, Newbould RD, Rabiner EA, et al. The gut hormones PYY 3-36 and GLP-1 7-36 amide reduce food intake and modulate brain activity in appetite centers in humans. *Cell Metab*. 2011;14(5):700-6.
293. Lassman DJ, McKie S, Gregory LJ, Lal S, D'Amato M, Steele I, et al. Defining the role of cholecystokinin in the lipid-induced human brain activation matrix. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1514-24.

294. Li J, An R, Zhang Y, Li X, Wang S. Correlations of macronutrient-induced functional magnetic resonance imaging signal changes in human brain and gut hormone responses. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(2):275-82.
295. Eldeghaidy S, Marciani L, Hort J, Hollowood T, Singh G, Bush D, et al. Prior Consumption of a Fat Meal in Healthy Adults Modulates the Brain's Response to Fat. *J Nutr.* 2016;146(11):2187-98.
296. Farr OM, Tsoukas MA, Triantafyllou G, Dincer F, Filippaios A, Ko BJ, et al. Short-term administration of the GLP-1 analog liraglutide decreases circulating leptin and increases GIP levels and these changes are associated with alterations in CNS responses to food cues: A randomized, placebo-controlled, crossover study. *Metabolism.* 2016;65(7):945-53.
297. Baicy K, London ED, Monterosso J, Wong ML, Delibasi T, Sharma A, et al. Leptin replacement alters brain response to food cues in genetically leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(46):18276-9.
298. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O'Rahilly S, Fletcher PC. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science.* 2007;317(5843):1355.
299. Guthoff M, Grichisch Y, Canova C, Tschritter O, Veit R, Hallschmid M, et al. Insulin modulates food-related activity in the central nervous system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):748-55.
300. Tataranni PA, Gautier JF, Chen K, Uecker A, Bandy D, Salbe AD, et al. Neuroanatomical correlates of hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(8):4569-74.
301. Kullmann S, Heni M, Veit R, Ketterer C, Schick F, Häring HU, et al. The obese brain: association of body mass index and insulin sensitivity with resting state network functional connectivity. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(5):1052-61.
302. Kullmann S, Heni M, Linder K, Zipfel S, Häring HU, Veit R, et al. Resting-state functional connectivity of the human hypothalamus. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(12):6088-96.
303. Makris N, Swaab DF, van der Kouwe A, Abbs B, Boriel D, Handa RJ, et al. Volumetric parcellation methodology of the human hypothalamus in neuroimaging: normative data and sex differences. *Neuroimage.* 2013;69:1-10.
304. Brett M, Anton J, Valabregue R, Poline J. Region of interest analysis using an SPM toolbox. *NeuroImage [Internet].* 2002; 16:[497 p.].
305. Ward B. Simultaneous inference for FMRI Data. 2000 [<http://stuff.mit.edu/afs/sipb.mit.edu/project/seven/doc/AFNI/AlphaSim.ps>].
306. Song XW, Dong ZY, Long XY, Li SF, Zuo XN, Zhu CZ, et al. REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. *PLoS One.* 2011;6(9):e25031.
307. Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. Applied longitudinal analysis. First ed: John Wiley & Sons; 2004.

308. Hosmer DW, Lemeshow S, editors. Applied Logistic Regression. Second ed 2000.
309. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395(6704):763-70.
310. Höybye C. Endocrine and metabolic aspects of adult Prader-Willi syndrome with special emphasis on the effect of growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res*. 2004;14(1):1-15.
311. Brambilla P, Crinò A, Bedogni G, Bosio L, Cappa M, Corrias A, et al. Metabolic syndrome in children with Prader-Willi syndrome: the effect of obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(4):269-76.
312. Holland A, Whittington J, Hinton E. The paradox of Prader-Willi syndrome: a genetic model of starvation. *Lancet*. 2003;362(9388):989-91.
313. Batterham RL, Heffron H, Kapoor S, Chivers JE, Chandarana K, Herzog H, et al. Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. *Cell Metab*. 2006;4(3):223-33.
314. le Roux CW, Batterham RL, Aylwin SJ, Patterson M, Borg CM, Wynne KJ, et al. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology*. 2006;147(1):3-8.
315. Zwirska-Korczala K, Konturek SJ, Sadowski M, Wylezol M, Kuka D, Sowa P, et al. Basal and postprandial plasma levels of PYY, ghrelin, cholecystokinin, gastrin and insulin in women with moderate and morbid obesity and metabolic syndrome. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58 Suppl 1:13-35.
316. Holdstock C, Zethelius B, Sundbom M, Karlsson FA, Edén Engström B. Postprandial changes in gut regulatory peptides in gastric bypass patients. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(11):1640-6.
317. Kim BJ, Carlson OD, Jang HJ, Elahi D, Berry C, Egan JM. Peptide YY is secreted after oral glucose administration in a gender-specific manner. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6665-71.
318. Pfluger PT, Kampe J, Castaneda TR, Vahl T, D'Alessio DA, Kruthaupt T, et al. Effect of human body weight changes on circulating levels of peptide YY and peptide YY3-36. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):583-8.
319. Roth CL, Enriori PJ, Harz K, Woelfle J, Cowley MA, Reinehr T. Peptide YY is a regulator of energy homeostasis in obese children before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6386-91.
320. Adrian TE, Bloom SR, Bryant MG, Polak JM, Heitz PH, Barnes AJ. Distribution and release of human pancreatic polypeptide. *Gut*. 1976;17(12):940-44.
321. Wijngaarden MA, Veer IM, Rombouts SA, van Buchem MA, Willems van Dijk K, Pijl H, et al. Obesity is marked by distinct functional connectivity in brain networks involved in food reward and salience. *Behav Brain Res*. 2015;287:127-34.

322. Kumar S, Grundeis F, Brand C, Hwang HJ, Mehnert J, Pleger B. Differences in Insula and Pre-/Frontal Responses during Reappraisal of Food in Lean and Obese Humans. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:233.
323. Reilly S. The role of the gustatory thalamus in taste-guided behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 1998;22(6):883-901.
324. Guyenet SJ, Schwartz MW. Clinical review: Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):745-55.
325. Pujol J, Blanco-Hinojo L, Esteba-Castillo S, Caixàs A, Harrison BJ, Bueno M, et al. Anomalous basal ganglia connectivity and obsessive-compulsive behaviour in patients with Prader Willi syndrome. *J Psychiatry Neurosci.* 2016;41(4):261-71.
326. Irle E, Barke A, Lange C, Ruhleder M. Parietal abnormalities are related to avoidance in social anxiety disorder: a study using voxel-based morphometry and manual volumetry. *Psychiatry Res.* 2014;224(3):175-83.

**PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS
DOCTORAL**

PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS DOCTORAL.

- 1. “Ausencia de pico postprandial de *Brain-Derived Neurotrophic Factor* en adultos con síndrome de Prader-Willi”.**

RESEARCH ARTICLE

Lack of Postprandial Peak in Brain-Derived Neurotrophic Factor in Adults with Prader-Willi Syndrome

Marta Bueno¹, Susanna Esteba-Castillo², Ramon Novell², Olga Giménez-Palop³, Ramon Coronas⁴, Elisabeth Gabau⁵, Raquel Corripio⁵, Neus Baena⁶, Marina Viñas-Jornet⁶, Míriam Guitart⁶, David Torrents-Rodas², Joan Deus^{7,8,9}, Jesús Pujol⁸, Mercedes Rigla³, Assumpta Caixàs^{3*}

1 Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain, **2** Specialized Service in Mental Health and Intellectual Disability, Institut Assistència Sanitària (IAS), Parc Hospitalari Martí i Julià, Girona, Spain, **3** Department of Endocrinology and Nutrition, Sabadell University Hospital, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Spain, Autonomous University of Barcelona, Bellaterra, Spain, **4** Mental Health Center, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Spain, **5** Pediatric Endocrinology Unit, Sabadell University Hospital, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Spain, **6** Genetics Laboratory, UDIAT, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Spain, **7** Department of Clinical and Health Psychology, Autonomous University of Barcelona, Bellaterra, Spain, **8** MRI Research Unit, Department of Radiology, CIBERSAM G21, Hospital del Mar, Barcelona, Spain, **9** Guttmann Neurorehabilitation Institute, Barcelona, Spain

* acaixas@tauli.cat



OPEN ACCESS

Citation: Bueno M, Esteba-Castillo S, Novell R, Giménez-Palop O, Coronas R, Gabau E, et al. (2016) Lack of Postprandial Peak in Brain-Derived Neurotrophic Factor in Adults with Prader-Willi Syndrome. PLoS ONE 11(9): e0163468. doi:10.1371/journal.pone.0163468

Editor: Nihar Ranjan Jana, National Brain Research Centre, INDIA

Received: August 4, 2016

Accepted: September 8, 2016

Published: September 29, 2016

Copyright: © 2016 Bueno et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Some data restrictions apply due to potentially patient identifying information. Data are from the BDNF and Prader-Willi syndrome study whose authors may be contacted at Sabadell University Hospital, Corporació Sanitària Parc Taulí (see the corresponding author). However, for data replication or validation of statistical tests used, please contact Anna Espinal from Servei d'Estadística Aplicada UAB, anna.espinal@uab.cat who will kindly provide the requested data.

Abstract

Context

Prader-Willi syndrome (PWS) is characterized by severe hyperphagia. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and leptin are reciprocally involved in energy homeostasis.

Objectives

To analyze the role of BDNF and leptin in satiety in genetic subtypes of PWS.

Design

Experimental study.

Setting

University hospital.

Subjects

90 adults: 30 PWS patients; 30 age-sex-BMI-matched obese controls; and 30 age-sex-matched lean controls.

Interventions

Subjects ingested a liquid meal after fasting ≥ 10 hours.

Funding: This project was supported by a grant from Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto Carlos III (PI-14/02057), and by two grants from Fundació Parc Taulí (CIR 2010/006 and CIR 2011/004), all to AC. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Main Outcome Measures

Leptin and BDNF levels in plasma extracted before ingestion and 30', 60', and 120' after ingestion. Hunger, measured on a 100-point visual analogue scale before ingestion and 60' and 120' after ingestion.

Results

Fasting BDNF levels were lower in PWS than in controls ($p = 0.05$). Postprandially, PWS patients showed only a truncated early peak in BDNF, and their BDNF levels at 60' and 120' were lower compared with lean controls ($p < 0.05$). Leptin was higher in PWS patients than in controls at all time points ($p < 0.001$). PWS patients were hungrier than controls before and after eating. The probability of being hungry was associated with baseline BDNF levels: every 50-unit increment in BDNF decreased the odds of being hungry by 22% (OR: 0.78, 95%CI: 0.65–0.94). In uniparental disomy, the odds of being hungry decreased by 66% (OR: 0.34, 90%CI: 0.13–0.9). Postprandial leptin patterns did not differ among genetic subtypes.

Conclusions

Low baseline BDNF levels and lack of postprandial peak may contribute to persistent hunger after meals. Uniparental disomy is the genetic subtype of PWS least affected by these factors.

Introduction

Prader-Willi syndrome (PWS) is a genetic disorder caused by the lack of expression of the paternally inherited genetic material located at 15q11-q13. This lack of expression is due to a deletion (subtype I or II) of a region of the paternally inherited chromosome 15 in 65% to 75% of cases, to maternal uniparental disomy (UPD) in 20% to 30% (both copies of chromosome 15 are inherited from the mother), or to an imprinting defect in 1% to 3% [1]. The clinical features include neonatal hypotonia; intellectual disability; challenging behavior in response to changes in routine; psychiatric features [2]; endocrine disorders, such as growth hormone deficiency or hypogonadotropic hypogonadism; and the absence of satiety, which leads to early childhood obesity [3]. Behaviorally, individuals with deletion exhibit more severe problems than those with UPD, including skin-picking and higher obsession for food [4]; by contrast, individuals with UPD display higher levels of psychosis and social impairments [4].

Many studies aiming to elucidate the potential causes of hyperphagia in PWS have identified factors that might contribute to the absence of satiety in PWS, including high levels of the orexigenic hormone ghrelin persisting in the postprandial state, low levels of pancreatic polypeptide, and a lack of the postprandial polypeptide YY peak [5–11]. Leptin, a hormone secreted by adipose cells, regulates appetite by stimulating anorexigenic neurons and inhibiting orexigenic neurons in the arcuate nucleus of the hypothalamus. Obese individuals with or without PWS have high leptin levels and leptin resistance [12–15]. However, some inconsistencies exist across studies [16,17], and the role of these peptides remains unclear [17]. Although other molecules that could explain the lack of satiety in PWS have been sought, to date, our understanding of this problem remains poor due to the complexity of the hunger-satiety circuitry ([8–20]).

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a neurotrophin involved in the development and plasticity of the central nervous system [21]. BDNF is stored in platelets, from where it is

released into the peripheral circulation [22]. Leptin and BDNF play reciprocal roles in inducing satiety: leptin regulates BDNF expression, and BDNF plays a role in conveying the leptin anorexigenic signal by regulating the formation or function of neuronal connections in brain centers controlling energy balance [23]. BDNF is found in key brain regions involved in eating behavior, energy homeostasis, and weight control [24], and it has been linked to obesity and insulin resistance [25].

Animal models have demonstrated that BDNF haploinsufficiency leads to a reduction in hypothalamic expression of BDNF mRNA that causes hyperphagia and obesity that could be reversed by intracerebroventricular infusions of BDNF [26]. In humans, the loss of one copy of the *BDNF* gene, caused by deletion of the region containing the gene in the WAGR (Wilms tumor, aniridia, genitourinary anomalies, and intellectual disability) syndrome or by a chromosomal inversion, is associated with syndromic phenotypes linked to hyperphagia and obesity [27,28]. Moreover, in humans, the *BDNF* p.Val66Met single nucleotide polymorphism has been associated with obsessive-compulsive disorders [29], bipolar affective disorder [30], and eating disorders such as anorexia nervosa or bulimia nervosa [31]. One study found obese children had lower fasting BDNF than lean controls, and BDNF increased after lifestyle intervention [32]. Another study found children with PWS had lower fasting BDNF than obese controls [33]. To our knowledge, BDNF has not been studied in adult patients with PWS, and postprandial BDNF levels have not been studied in obese patients with or without PWS.

Thus, we aimed to evaluate whether low BDNF levels could contribute to the pathogenesis of hyperphagia and obesity in PWS. To this end, we measured fasting and postprandial BDNF and leptin concentrations in plasma in adults with different genetic subtypes of PWS and compared them with matched obese and healthy controls.

Subjects and Methods

Subjects

We studied 30 adults with PWS, 30 obese controls matched for age, sex, and BMI, and 30 lean subjects matched for age and sex. All subjects were Caucasian and their weight was stable for at least 3 months before inclusion in the study. PWS patients and obese controls were recruited from the Endocrinology and Nutrition Department, and lean subjects were hospital staff or acquaintances that participated voluntarily. All subjects or their parents/guardians (in PWS patients) provided written informed consent. The Institutional Ethics Committee of Corporació Sanitària Parc Taulí approved the protocol, and all investigations complied with the Helsinki Declaration.

Five men with PWS were undergoing testosterone replacement for hypogonadism. Five women with PWS were undergoing estrogen and progestagen therapy for hypogonadism; all these were studied in the follicular phase. Although 14 subjects with PWS had been treated with growth hormone until puberty, none were receiving growth hormone at the time of the study. Seven subjects with PWS and one obese control had type 2 diabetes mellitus.

Intellectual disability in PWS subjects was mild in 77.4% and moderate in 22.6%.

Experimental methods

Before the study, PWS patients' genetic diagnosis was established by methylation specific PCR (MS-PCR) confirming the absence of the paternal allele at 15q11-q13, and deletion status was established by fluorescence in situ hybridization. Deletions were classified as subtype (I or II) using methylation-sensitive multiplex ligation-dependent probe amplification (MS-MLPA; MRC-Holland; Amsterdam, The Netherlands). Microdeletions of the imprinting center were also identified. In the absence of deletions, we analyzed multiple microsatellite markers

distributed inside the 15q11-q13 region and along chromosome 15 in the probands and their parents to distinguish maternal UPD. When biparental inheritance was found, UPD was ruled out, and PWS was attributed to an epigenetic imprinting defect.

For the baseline and postprandial study, subjects were admitted to the Unit at 8 a.m. after an overnight fast of at least 10 hours. Anthropometrical parameters were determined by bio-electrical impedance analysis (TANITA, body composition analyzer BC-418 MA Biologica Tecnologia Medica SL-BCN).

A catheter was inserted into the antecubital vein, and the line was maintained with saline infusion. Blood samples were drawn for the fasting study. For the postprandial study, subjects ingested a standard liquid meal (Resource 2.0, Nestle Lab, 1200 kcal, 43% carbohydrate, 39% fat, 18% protein) and blood samples were drawn at 0, 30, 60 and 120 min. All samples were collected on ice and spun at 4°C. Plasma was centrifuged and stored at 80°C until processed.

Assays were performed using commercially available methods. BDNF was quantified by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Cat. No. CYT306, Millipore; Billerica, MA, USA) following the manufacturers' instructions. This kit's intra-assay variation is $\pm 3.7\%$ and its inter-assay variation is $\pm 8.5\%$ (125 pg/mL). Leptin was determined using Luminex 200 and the Human Metabolic Hormone Magnetic Bead Panel (HMHMAG-34K, Merck Millipore; Billerica, MA, USA) following the manufacturer's instructions. This kit's intra-assay variation is $\pm 7\%$ and its inter-assay variation is $\pm 10\%$ (184 pg/mL).

Before the meal and 60' and 120' after the meal, subjects quantified their hunger on a visual analogue scale ranging from 0 to 100.

Statistical methods

To compare groups, we used ANOVA test for normally distributed variables and the Kruskal-Wallis test for non-normally distributed variables.

We elaborated a general linear regression model with repeated measures for each peptide at baseline that included the following covariates: sex, BMI, percentage of body fat, glucose, and insulin.

We elaborated a logistic model for the binary indicator of being hungry after the meal. Results are reported as odds ratios (OR) with corresponding 95% confidence intervals.

We used SAS system v9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) for all analyses.

Results

Fasting study

[Table 1](#) reports subjects' baseline characteristics. Lean subjects had lower values for BMI, waist circumference, and percentage of body fat than the subjects in the other two groups.

Fasting glucose levels were lower in lean subjects than in PWS patients and obese controls. There were no significant differences among the three groups in fasting insulin or insulin-resistance determined by homeostatic model assessment (HOMA-IR-index). Fasting triglycerides were higher in PWS subjects than in lean controls, although they were within the normal range in all subjects ([Table 1](#)).

Plasma BDNF levels at fasting were lower in PWS patients than in obese and lean controls ($X^2 = 5.785$ $p = 0.05$). In fact, median BDNF for PWS was 113.7 pg/mL, more than 30% lower than the median for the control groups (obese: 187.6 and lean: 158.2 pg/mL). Moreover, the distribution of BDNF values in PWS subjects was more homogeneous and symmetric than in the other two groups ([Fig 1](#)). Correcting BDNF concentrations by the number of platelets did not modify the results (data not shown).

Table 1. Baseline characteristics of all groups.

	PWS (n = 30)	Obese controls (n = 30)	Lean controls (n = 30)
Sex (M/F)	15/15	15/15	15/15
Age (yr)	27.5±8.02	28.4±7.13	27.9±7.77
BMI (kg/m ²)	32.4±8.14	33.7±6.88	22.1±2.05* [§]
Body fat (%)	37.0±8.39	35.7±9.70	20.3±7.23* [§]
Waist (cm)	105.0±18.37	105.3±15.14	78.3±7.43* [§]
Glucose (mg/dL)	94.1±22.03	98.20±32.08	86.7±6.64* [§]
Insulin (μU/mL)	333.7±218.5	493.19±213.7	304.8±134.7
HOMA-IR Index	1.69±0.84	2.94±1.57	1.69±0.77
Triglyceride (mg/dL)	89 (64–134)	83 (66–108)	61 (48–69)*
Platelets (x10 ⁹ /L)	256.2±69.0	256.9±61.3	230.2±46.4

p < 0.05 vs

* PWS patients

[§] obese patients.

All quantitative values are expressed as means±SD except for triglycerides, expressed as medians (interquartile range).

PWS: Prader-Willi Syndrome; BMI: body mass index; HOMA-IR: homeostatic model assessment insulin resistance.

doi:10.1371/journal.pone.0163468.t001

In the fasting study, leptin distribution was asymmetric and PWS subjects showed more variability than obese and lean controls (Fig 2). The median of leptin was higher in PWS patients than in the other groups (PWS: 35.3, obese: 18.5, and lean 4.41 ng/mL; $X^2 = 55.72$, $p < 0.001$).

As expected, in the baseline model for leptin controlling for sex, BMI, percentage of body fat, glucose, and insulin, we found a significant effect for insulin (an increase of 100 μU/mL in insulin increased leptin by 2 ng/mL; $p = 0.033$).

To evaluate the relationship between BDNF and leptin levels, we analyzed the BDNF/leptin quotient, which is a relative measure of BDNF levels per unit of leptin. The BDNF/leptin quotient was lowest in PWS patients (PWS: 3.9 (1.6–8.8) vs Obese: 11.1 (5.5–25.9) vs Lean: 35.3 (19.6–76.8); $X^2 = 44.79$, $p < 0.001$).

Postprandial study

Glucose, insulin, and triglyceride increased postprandially in all groups (Data not shown).

In lean subjects, postprandial BDNF peaked 60' after the liquid meal ($p < 0.05$). However, in subjects with PWS, there was only a truncated early BDNF peak, and BDNF levels were lower than in lean controls 60' and 120' after the meal (estimateddiff₆₀ = 132.24; estimateddiff₁₂₀ = 99.94, $p < 0.05$). In obese controls, postprandial BDNF pattern was intermediate between PWS and lean controls, that is, similar to PWS patients with the early truncated peak, but without significant differences at any time after the meal when compared to lean controls (Fig 3A).

Subjects with PWS had higher leptin levels than obese and lean controls during the postprandial study (estimateddiff from 12.97–35.37, $p < 0.05$ at all time points), without significant changes in leptin concentrations over time in any groups (Fig 3B).

Relationship between hunger and levels of BDNF and leptin

Both before and after the meal, PWS subjects were hungrier than subjects in the other groups. Hunger was scored from 0 to 100 as mentioned in the methods section. (Fasting: PWS: 68.5±26.2, obese: 45.7±26.5, lean: 58.8±20.3, $p < 0.05$; 60' postprandial: PWS: 36±37.3, obese: 8.3±11.4, lean: 6.5±12.9, $p < 0.05$, 120' postprandial: PWS: 43.7±37.9, obese: 9.83±17.1, lean: 6.53±13.9, $p < 0.05$).

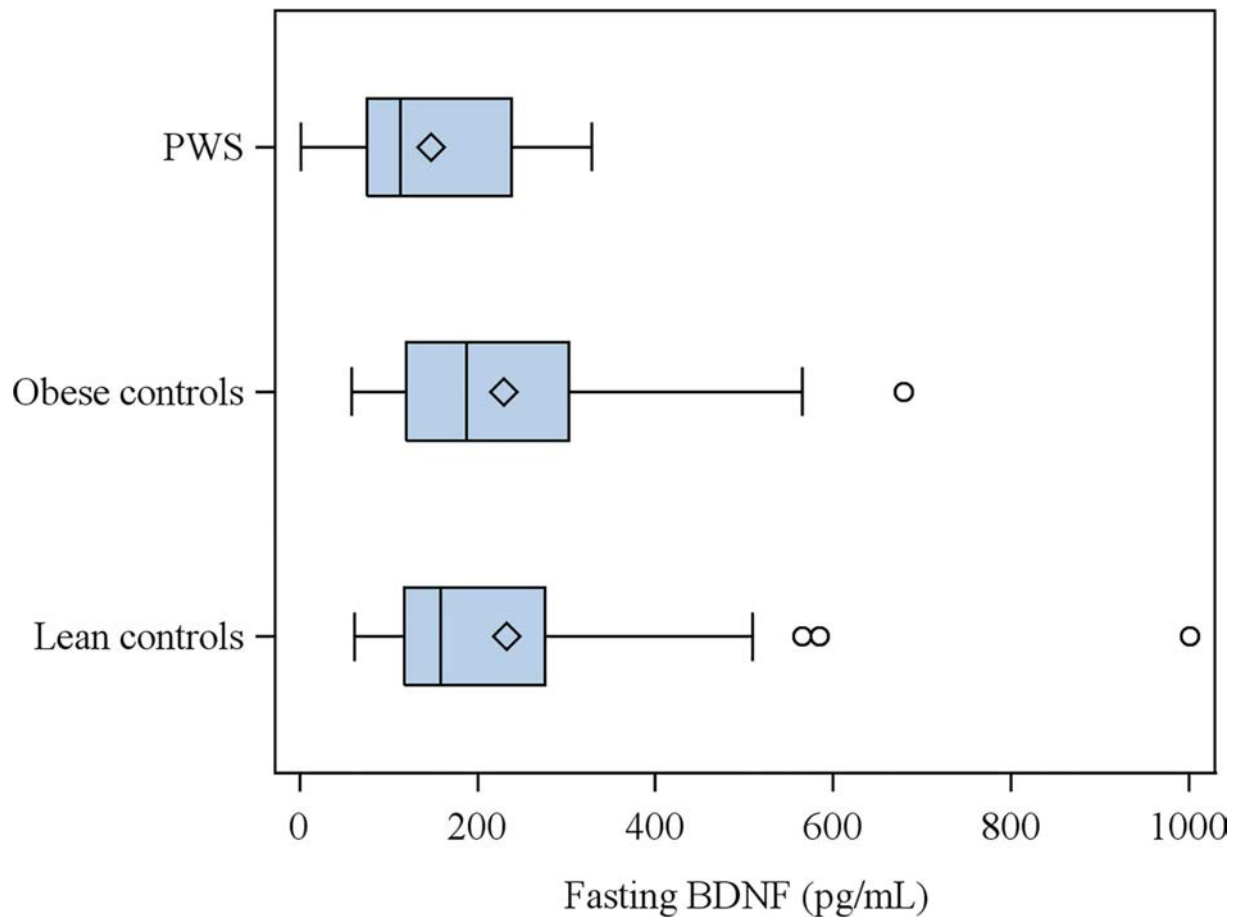


Fig 1. Plasma Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in subjects with Prader-Willi syndrome (PWS) and in obese and lean control subjects. PWS subjects vs. obese and lean controls, $P = 0.05$.

doi:10.1371/journal.pone.0163468.g001

In lean subjects, the postprandial BDNF peak at 60' coincided with the lowest hunger score. However, in PWS patients and in obese controls, the truncated early BDNF peak at 30' did not coincide with the lowest hunger score observed at 60' (Fig 4A); moreover, postprandial leptin levels over time were not associated with hunger scores in neither group (Fig 4B).

The logistic regression model found an association between postprandial hunger and baseline BDNF levels in PWS subjects: for every 50 units increment in BDNF, the odds of being hungry decreased by 22% (OR: 0.78, 95% CI: 0.65–0.94) and for every 10 units increase in baseline BDNF/leptin quotient, the odds of being hungry decreased by 55% (OR: 0.44, 95% CI: 0.23–0.84)

Genetic subtype and BDNF, leptin, and hunger

The genetic tests confirmed 20 paternal deletions (7 subtype I and 13 subtype II), 7 UPDs, and 3 imprinting defects.

In the fasting state, BDNF levels were similar in all genetic subtypes. However, in the postprandial state, we observed small differences among subtypes in the pattern of BDNF levels over time (Fig 5A). Subjects with type II deletion or imprinting defects had an early truncated BDNF peak 30 minutes after the meal, followed by a decrease to baseline levels. However,

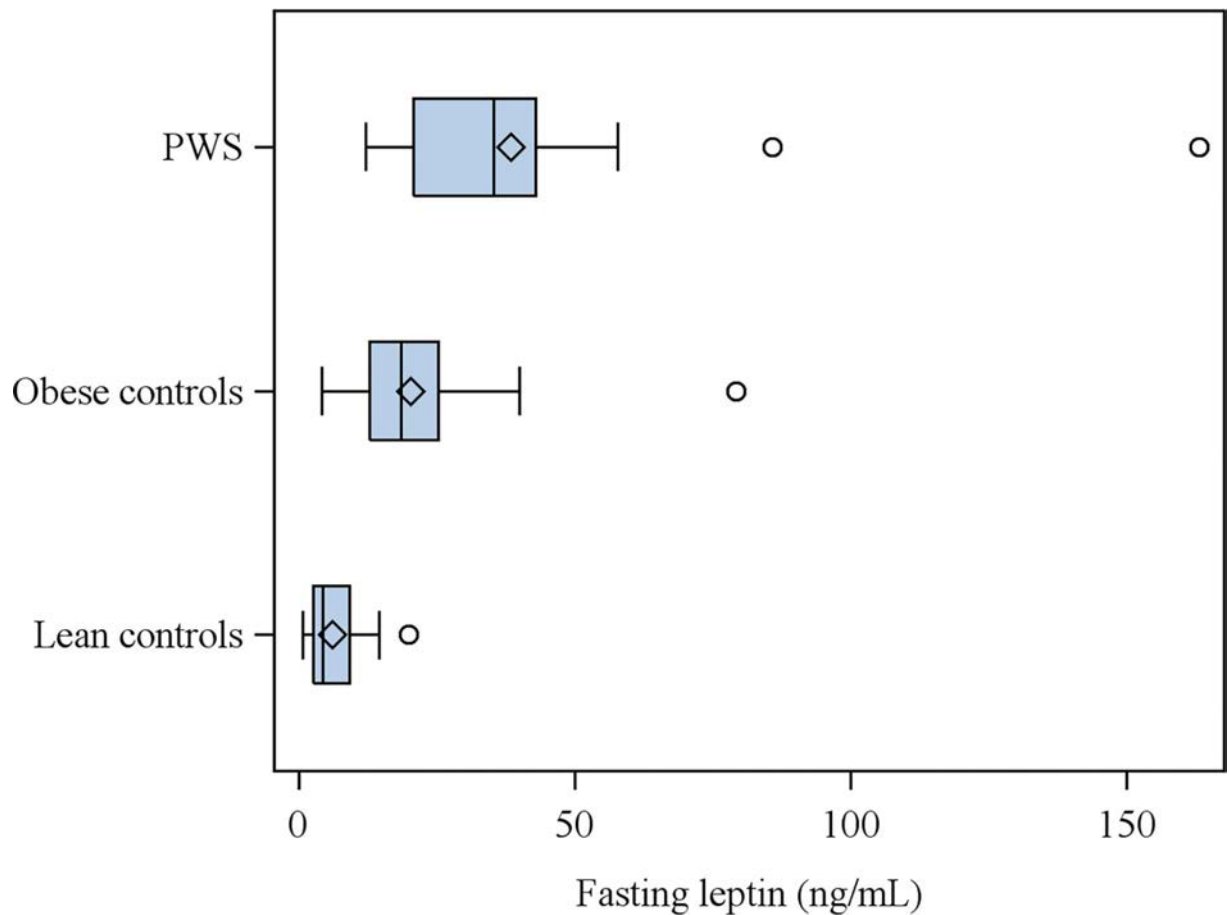


Fig 2. Plasma BDNF levels in subjects with Prader-Willi syndrome (PWS) and in obese and lean control subjects. $P < 0.01$ PWS subjects vs. obese and lean controls, obese controls vs. lean controls.

doi:10.1371/journal.pone.0163468.g002

subjects with type I deletion showed a delayed increase in BDNF levels. In subjects with UPD, BDNF levels remained unchanged over time with a tendency to rise. No differences in postprandial leptin patterns were observed among genetic subtypes (Fig 5B).

In the fasting state, hunger scores, like fasting BDNF levels, did not differ among genetic subtypes. However, after the meal, hunger scores differed with subtype (Fig 6). All subjects with imprinting defects (100%), most subjects with type II deletions (76.9%), and slightly more than half of those with type I deletions (57%) were still hungry 60 minutes after the meal. At this time point, the hunger score had decreased significantly only in the UPD subgroup, where only 28.6% of the subjects were still hungry ($p = 0.05$ between all groups). In UPD subjects, every increase of 50 units in baseline BDNF, decreased the odds of being hungry by 66% (OR: 0.34, 90%CI: 0.13–0.9), whereas in the other genetic subtypes, baseline BDNF was not associated with any significant effect on the odds of being hungry.

Effects of previous treatment with growth hormone on BDNF, leptin, and hunger score

BDNF levels, leptin levels, and hunger scores did not differ between patients who had been treated with growth hormone before adulthood and those who had not (data not shown).

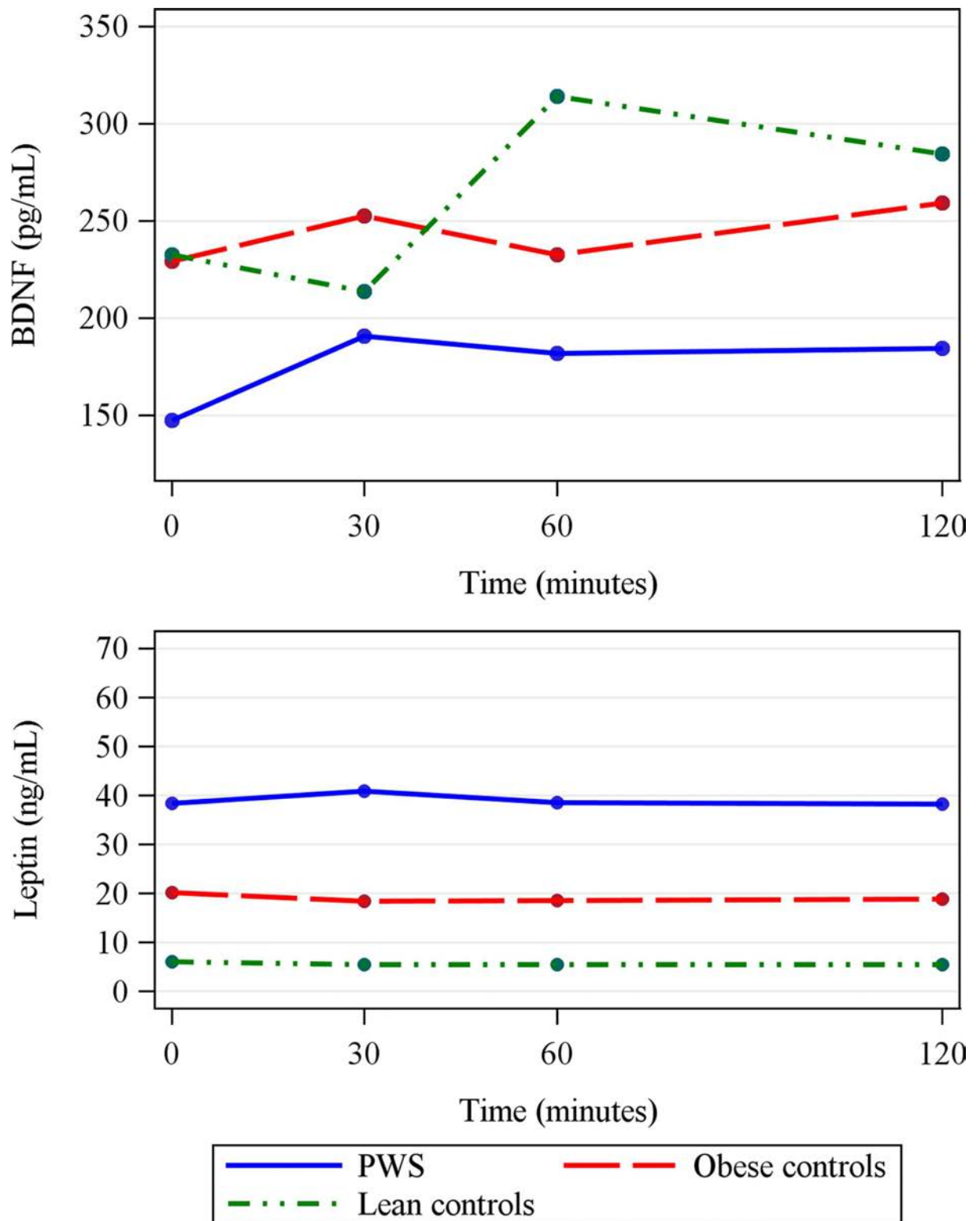


Fig 3. Postprandial BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) (A) and leptin (B) levels in subjects with Prader-Willi syndrome (PWS), in obese controls, and in lean controls. A peak in BDNF at 60 min was observed only in lean subjects ($p < 0.05$ baseline vs 60 min in lean controls). Subjects with PWS had lower BDNF levels at 60 and 120 min than lean controls ($p < 0.05$). Leptin levels within groups did not change between baseline and postprandial measurements. PWS subjects had higher leptin levels than the other groups at all time points ($p < 0.001$).

doi:10.1371/journal.pone.0163468.g003

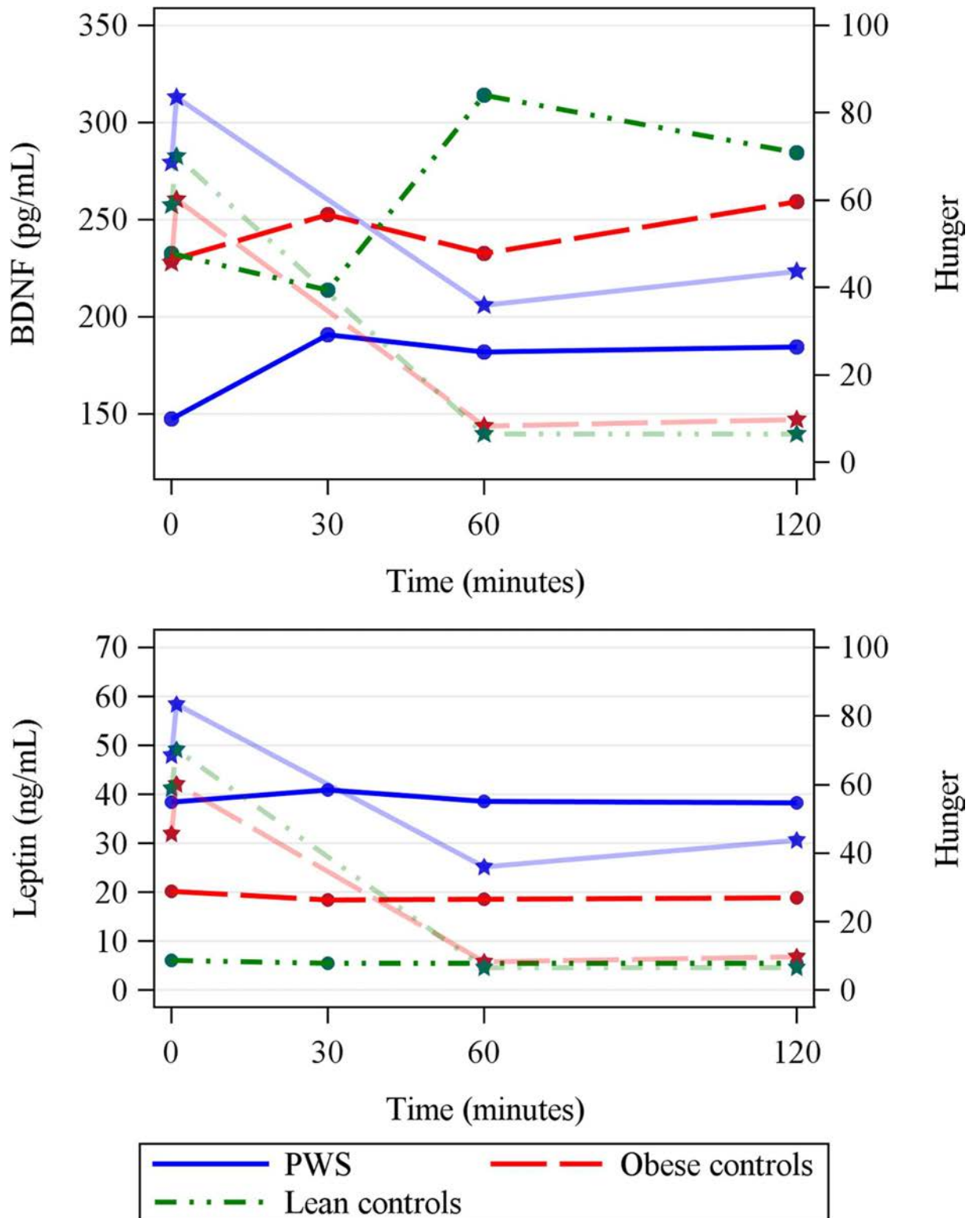


Fig 4. Fasting and postprandial plasma Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (A) and leptin (B) levels (circles) in the three groups, overlaid with hunger score (stars) over time. Note that postprandial BDNF peak in lean controls coincides with the lowest hunger score. PWS = Prader Willi Syndrome. Hunger was quantified on a visual analogue scale ranging from 0 to 100.

doi:10.1371/journal.pone.0163468.g004

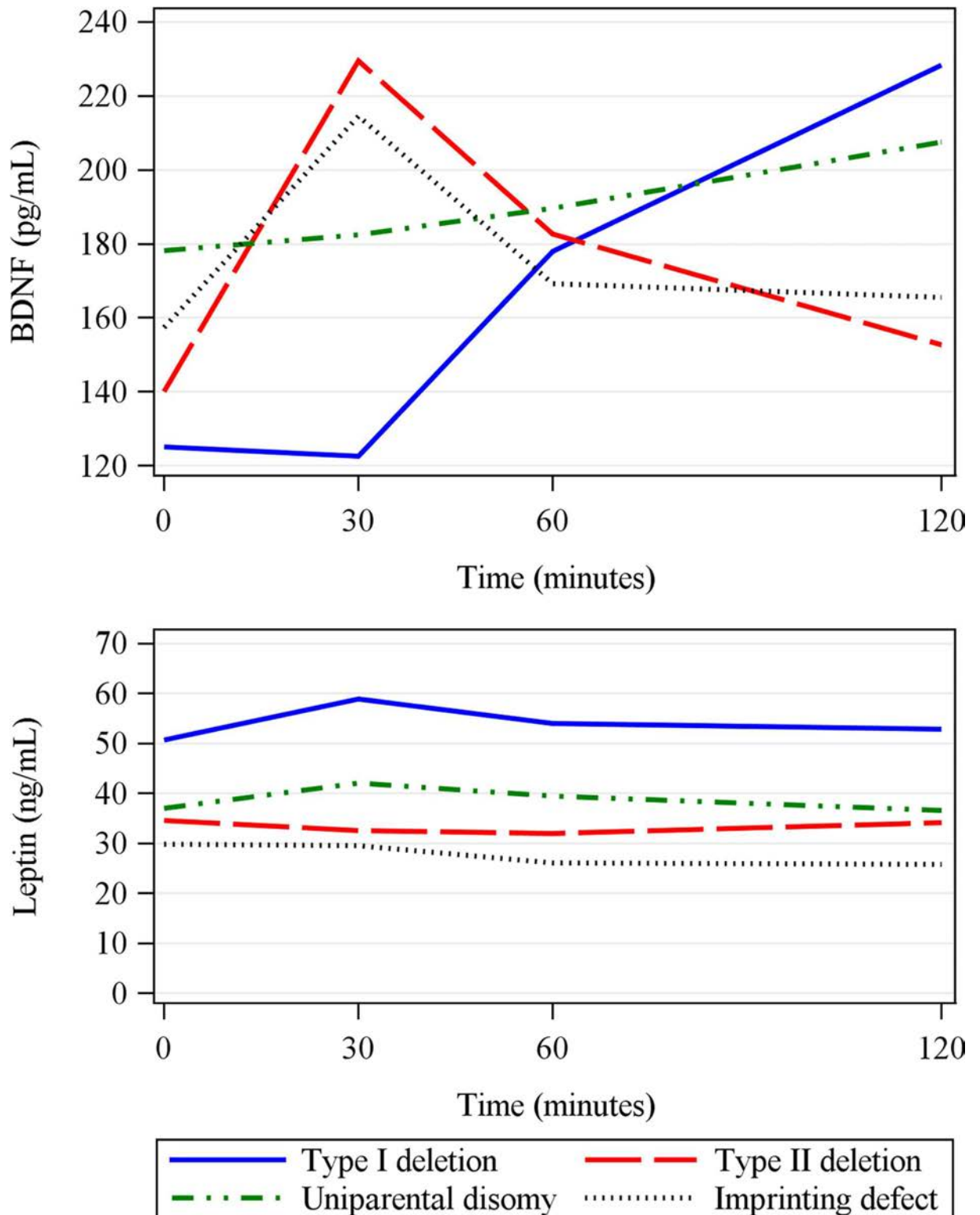


Fig 5. Baseline and postprandial Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (A) and leptin (B) levels in plasma by genetic subtype. Note that uniparental disomy is the only genetic subtype with sustained BDNF levels.

doi:10.1371/journal.pone.0163468.g005

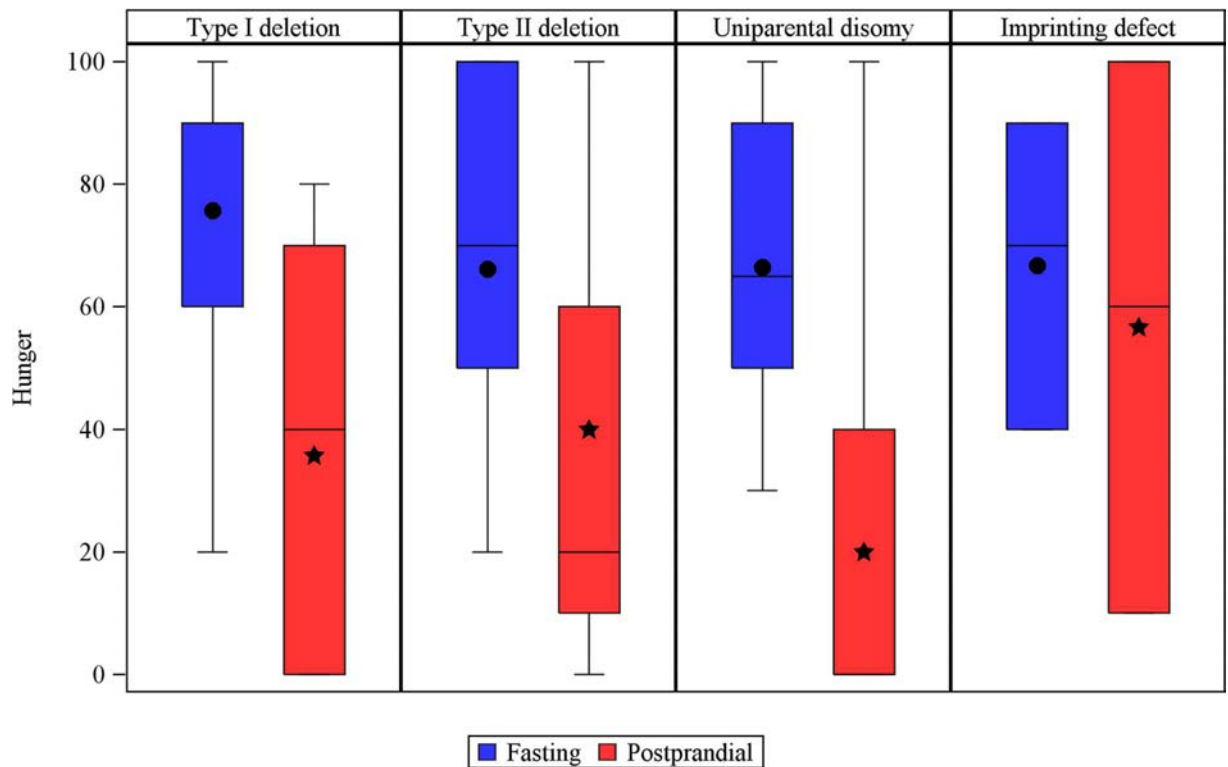


Fig 6. Hunger score at fasting (circles) versus 60' after the meal (stars) in the different genetic subtypes of Prader-Willi syndrome subjects. P = 0.034 for uniparental disomy, nonsignificant for the rest. Hunger was quantified on a visual analogue scale from 0 to 100.

doi:10.1371/journal.pone.0163468.g006

Discussion

To our knowledge, this is the first study to analyze fasting and postprandial plasma BDNF concentrations in adults with PWS. A previous study in children with PWS found low peripheral BDNF (a reflection of central BDNF) that may contribute to the lack of satiety in this syndrome [33], and the present study extends these findings to adults. Moreover, we found that the postprandial peak in BDNF observed in lean controls at 60' was absent in both PWS and obese subjects and could contribute to their hyperphagia. Interestingly, postprandial patterns of BDNF levels over time differed among genetic subtypes, and baseline BDNF levels seem to influence the odds of being hungry after a meal.

The regulation of energy homeostasis is complex, and many central and peripheral signals are involved in controlling hunger and satiety. BDNF is believed to act as a satiety signal downstream of leptin-melanocortin signaling [34]; however, no relationship between peripheral leptin and plasma/serum BDNF concentrations has been demonstrated [33,35]. Interestingly, in the present study the lowest BDNF/leptin quotient was seen in PWS subjects. Moreover, as was previously found in children [36], leptin levels in our adult subjects with PWS were higher than in lean controls, suggesting that the defect in energy homeostasis lies beyond leptin production in the adipocyte, as if there were a resistance to the action of leptin. This defect could affect transport across the blood-brain barrier or it could affect BDNF production downstream of leptin-melanocortin signaling.

Leptin and BDNF are both necessary and act reciprocally to induce satiety [23]. Leptin can stimulate the translation of long 3'UTR BDNF mRNA in neuronal dendrites through neuronal

activity. BDNF derived from this type of transcription is then required for leptin-induced neuronal activity in several hypothalamic areas, where it probably regulates the formation, maintenance, and function of neuronal connections in several cortical and hippocampal areas. When BDNF signaling is compromised, neural circuits in these areas are dysfunctional, leading to low local BDNF levels and therefore low peripheral concentrations (as a reflection of central BDNF); consequently, adipocytes secrete more leptin, and as a result of leptin resistance, hunger persists, leading to obesity. The present results are consistent with these observations since adults with PWS had low fasting BDNF levels and no postprandial peak, independent of hunger score. Moreover, higher fasting and postprandial plasma leptin concentrations in PWS subjects and obese controls could reflect leptin resistance, suggesting that BDNF and leptin may contribute, at least in part, to lack of satiety.

On the other hand, *neclin*, a signaling protein encoded by a gene located at 15q11-q12 that is not expressed in PWS, modulates signals of BDNF by binding to its receptor. Both BDNF and its receptor are coexpressed in hypothalamic nuclei associated with satiety, and the lack of *neclin* promotes adipogenesis [37]. In the present study, the low peripheral BDNF levels in PWS and baseline BDNF's ability to predict postprandial hunger also support the hypothesis of reduced central BDNF action leading to a lack of satiety and a predisposition to obesity. Interestingly, obese subjects' BDNF pattern was similar to that of lean controls but without a significant peak at 60', making it intermediate between the patterns observed in PWS and lean subjects. Thus, although postprandial hunger was similar in obese and lean controls, the lack of BDNF peak might predispose obese subjects to adipogenesis. These findings evidence the complexity of the regulation of postprandial satiety circuits in obesity, whether syndromic or not.

The pattern of postprandial plasma BDNF levels differed among genetic subtypes of PWS. In the UPD subtype, there was a sustained rise in BDNF over time, and a smaller proportion of subjects were hungry after the meal. These findings agree with other authors' observations that UPD subjects have better self-control regarding food and more brain activity in the dorsolateral prefrontal cortex and parahippocampal gyrus, regions involved in cognitive control over decision-making (38). The less favorable postprandial BDNF pattern in subjects with type I and II deletions or imprinting defects and the persistence of hunger after the meal in these subtypes also make sense in light of the greater activity reported in these subtypes in brain regions involved in the motivation to eat, such as prefrontal cortex and amygdala [38], as well as with their higher tendency to overeat and to steal food, observed especially in patients with deletions [4].

Whether growth hormone treatment decreases leptin levels is controversial [39,40]. We found no differences in plasma leptin or BDNF concentrations in patients that had been treated with growth hormone before adulthood and those who had not.

One limitation of this study is the small number of subjects in each subtype, so caution is warranted in interpreting our results until they can be corroborated in further studies with more patients. Furthermore, central BDNF would have been a more reliable marker than peripheral BDNF, but determining central BDNF would have been more technically complex. Moreover, as BDNF is stored peripherally in platelets, we corrected the results in function of platelet counts, and the results remained unchanged. Likewise, corrections for body fat distribution and HOMA_IR-index did not change the results.

In summary, our findings suggest that BDNF levels play a role in hyperphagia in subjects with PWS; low baseline BDNF levels and a lack of postprandial BDNF peak may be related to the persistence of hunger after a meal. Further studies with more patients are needed to corroborate the differences in postprandial BDNF patterns among the different genetic subtypes.

Acknowledgments

We thank Sergi Infante, Rocío Pareja, and Marta Hurtado for technical assistance in blood extraction and processing, Eugenio Berlanga, Jessica Tijero, and M^a Nieves Gómez-Gerique, for laboratory determinations, and Néstor Albiñana for laboratory coordination.

We also thank the *Associació Catalana de Síndrome de Prader-Willi*, *Fundación Síndrome de Prader-Willi* and all the subjects and their families for kindly agreeing to participate.

We are also indebted to Anna Espinal from *Servei d'Estadística Aplicada UAB* for helping in statistical analyses.

The Agency of University and Research Funding Management of the Catalonia Government participated in the context of Research Groups SGR2014/1673.

Author Contributions

Conceptualization: AC MB OG-P.

Data curation: MB AC OG-P.

Funding acquisition: AC.

Investigation: MB SE-C RN R. Coronas EG.

Methodology: AC MB EG MG MV NB.

Project administration: AC.

Supervision: JP.

Validation: AC.

Visualization: MB AC.

Writing – original draft: MB AC.

Writing – review & editing: SE-C RN OG-P R. Coronas EG R. Corripio DT-R JD JP MR.

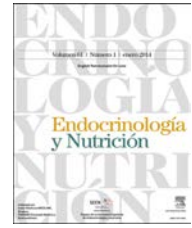
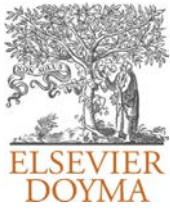
References

1. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012; 14:10–26. doi: [10.1038/gim.0b013e31822bead0](https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822bead0) PMID: [22237428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22237428/)
2. 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. PMID: [8424017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8424017/)
3. Burman P, Ritzen EM, Lindgre AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev*. 2001; 22:787–799. doi: [10.1210/edrv.22.6.0447](https://doi.org/10.1210/edrv.22.6.0447) PMID: [11739333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11739333/)
4. Butler MG, Bittel DC, Kibiryeveva N, Talebizadeh Z, Thompson T. Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. *Pediatrics*. 2004; 113:565–573. doi: [10.1542/peds.113.3.565](https://doi.org/10.1542/peds.113.3.565) PMID: [14993551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14993551/)
5. Giménez-Palop O, Giménez-Pérez G, Mauricio D, Potau N, Berlanga E, González-Clemente JM, et al. A lesser postprandial suppression of plasma ghrelin in Prader-Willi syndrome is associated with low fasting and a blunted postprandial PYY response. *Clin Endocrinol*. 2007; 66:198–204. doi: [10.1111/j.1365-2265.2006.02707.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02707.x) PMID: [17223988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17223988/)
6. 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; 8:643–644. doi: [10.1038/nm0702-643](https://doi.org/10.1038/nm0702-643) PMID: [12091883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12091883/)
7. Delparigi A, Tschöp M, Heiman MI, 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; 87:5461–5464. doi: [10.1210/jc.2002-020871](https://doi.org/10.1210/jc.2002-020871) PMID: [12466337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12466337/)

8. Haqq AM, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, Weigle DS, Frayo RS, et al. Circulating ghrelin levels are suppressed by meals and octreotide therapy in children with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:3573–3576. doi: [10.1210/jc.2003-030205](https://doi.org/10.1210/jc.2003-030205) PMID: [12915638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12915638/)
9. 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 Res.* 2003; 13:322–327. doi: [10.1016/s1096-6374\(03\)00077-7](https://doi.org/10.1016/s1096-6374(03)00077-7) PMID: [14624765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14624765/)
10. 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; 52:1264–1266. doi: [10.1210/jcem-52-6-1264](https://doi.org/10.1210/jcem-52-6-1264) PMID: [7014602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7014602/)
11. Butler MG, Bittel CD, Talebizadeh Z. Plasma peptide YY and ghrelin levels in infants and children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004; 17:1177–1184. doi: [10.1515/jpem.2004.17.9.1177](https://doi.org/10.1515/jpem.2004.17.9.1177) PMID: [15506676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15506676/)
12. Bueno G, Moreno LA, Pineda I, Campos J, Ruiibal JL, Juste MG, et al. Serum leptin concentrations in children with Prader-Willi syndrome and non-syndromal obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13:425–430. PMID: [10776997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10776997/)
13. Proto C, Romualdi D, Cento RM, Romano C, Campagna G, Lanzone A. Free and total leptin serum levels and soluble leptin receptors levels in two models of genetic obesity: the Prader-Willi and the Down syndromes. *Metabolism.* 2007; 56:1076–1080. doi: [10.1016/j.metabol.2007.03.016](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.03.016) PMID: [17618952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17618952/)
14. Myers MG Jr, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21:643–651. doi: [10.1016/j.tem.2010.08.002](https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.08.002) PMID: [20846876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20846876/)
15. Hirsch HJ, Gross I, Pollak Y, Eldar-Geva T, Gross-Tsur V. Irisin and the metabolic phenotype of adults with Prader-Willi syndrome. *Plos One.* 2015; 10: e0136864. doi: [10.1371/journal.pone.0126864](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126864) ecollection 2015 PMID: [26334732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26334732/)
16. Tan TM, Vanderpump M, Khoo B, Patterson M, Ghatei MA, Goldstone AP. Somatostatin infusion lowers plasma ghrelin without reducing appetite in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:4162–4165. doi: [10.1210/jc.2004-0835](https://doi.org/10.1210/jc.2004-0835) PMID: [15292365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15292365/)
17. Goldstone AP, Patterson M, Kalingag N, Ghatei 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 craneopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:2681–2690. doi: [10.1210/jc.2003-032209](https://doi.org/10.1210/jc.2003-032209) PMID: [15687345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15687345/)
18. 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. doi: [10.1159/000090513](https://doi.org/10.1159/000090513) PMID: [16374018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16374018/)
19. Rigamonti AE, Bini S, Grugni G, Agosti F, De Col A, Mallone M, et al. Unexpectedly increased anorexigenic postprandial responses of PYY and GLP-1 to fast ice cream consumption in adult patients with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol.* 2014; 81:542–550. doi: [10.1111/cen.12395](https://doi.org/10.1111/cen.12395) PMID: [24372155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24372155/)
20. Caixàs A, Giménez-Palop O, Broch M, Vilardell C, Megía A, Simón I, et al. Adult subjects with Prader-Willi syndrome show more low-grade systemic inflammation than matched obese subjects. *J Endocrinol Invest.* 2008; 31: 169–175. doi: [10.1007/BF03345585](https://doi.org/10.1007/BF03345585) PMID: [18362510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18362510/)
21. Henderson CE, Bloch-Gallego E, Camu W, Gouin A, Mettling C. Neurotrophic factors in development and plasticity of spinal neurons. *Restor Neurol Neurosci.* 1993; 5:15–28. doi: [10.3233/RNN-1993-5105](https://doi.org/10.3233/RNN-1993-5105) PMID: [21551684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21551684/)
22. Fujimura H, Altar C, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost.* 2002; 87:728–734. PMID: [12008958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12008958/)
23. Liao GY, An JJ, Gharami K, Waterhouse EG, Vanevski F, Jones KR, et al. Dendritically targeted Bdnf mRNA is essential for energy balance and response to leptin. *Nat Med.* 2012; 18:564–571 doi: [10.1038/nm.2687](https://doi.org/10.1038/nm.2687) PMID: [22426422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22426422/)
24. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science.* 1995; 270:593–598. doi: [10.1126/science.270.5236.593](https://doi.org/10.1126/science.270.5236.593) PMID: [7570017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7570017/)
25. Bulló M, Peeraully M, Trayhurn P, Folch J, Salas-Salvadó J. Circulating nerve growth factor levels in relation to obesity and the metabolic syndrome in women. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157:303–310. doi: [10.1530/EJE-06-0716](https://doi.org/10.1530/EJE-06-0716) PMID: [17766712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17766712/)
26. Lapchak PA, Hefti F. BDNF and NGF treatment in lesioned rats: effects on cholinergic function and weight gain. *Neuroreport.* 1992; 3:405–408. doi: [10.1097/00001756-199205000-00007](https://doi.org/10.1097/00001756-199205000-00007) PMID: [1633277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1633277/)

27. Han JC, Liu QR, Jones M, Levinn RL, Menzie CM, Jefferson-George KS, et al. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *N Engl J Med*. 2008; 359:918–927. doi: [10.1056/NEJMoa0801119](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801119) PMID: [18753648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18753648/)
28. Gray J, Yeo GS, Cox JJ, Morton J, Adlam AL, Keogh JM, et al. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes*. 2006; 55:3366–3371. doi: [10.2337/db06-0550](https://doi.org/10.2337/db06-0550) PMID: [17130481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17130481/)
29. Hall D, Dhillon A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M. Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*. 2003; 73:370–376. doi: [10.1086/377003](https://doi.org/10.1086/377003) PMID: [12836135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12836135/)
30. Geller B, Badner JA, Tillman R, Christian SL, Bolhofner K, Cook EH Jr. Linkage disequilibrium of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry*. 2004; 161:1698–1700. doi: [10.1176/appi.ajp.161.9.1698](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1698) PMID: [15337662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15337662/)
31. Ribasés M, Gratacòs M, Fernandez-Aranda F, Bellodi L, Boni C, Anderlüh M, et al. Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations. *Hum Mol Genet*. 2004; 13:1205–1212. doi: [10.1093/hmg/ddh137](https://doi.org/10.1093/hmg/ddh137) PMID: [15115760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15115760/)
32. Corripio R, González-Clemente JM, Pérez-Sánchez J, Näf S, Gallart L, Vendrell J, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor in prepubertal obese children: results from a 2-year lifestyle intervention programme. *Clin Endocrinol*. 2012; 77:715–720. doi: [10.1111/j.1365-2265.2012.04431.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04431.x) PMID: [22563866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22563866/)
33. Han JC, Muehlbauer MJ, Cui HN, Newgard CB, Haqq AM. Lower brain-derived neurotrophic factor in patients with Prader-Willi syndrome compared to obese and lean control subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:3532–3536. doi: [10.1210/jc.2010-0127](https://doi.org/10.1210/jc.2010-0127) PMID: [20427492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20427492/)
34. Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci*. 2003; 6:736–742. doi: [10.1038/nn1073](https://doi.org/10.1038/nn1073) PMID: [12796784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796784/)
35. Haqq AM, Muehlbauer M, Svetkey LP, Newgard CB, Purnell JQ, Grambow SC, et al. Altered distribution of adiponectin isoforms in children with Prader-Willi syndrome (PWS): association with insulin sensitivity and circulating satiety peptide hormones. *Clin Endocrinol*. 2007; 67:944–951. doi: [10.1111/j.1365-2265.2007.02991.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02991.x) PMID: [17666087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17666087/)
36. Goldstone AP, Holland AJ, Butler JV, Whittington JE. Appetite hormones and the transition to hyperphagia in children with Prader-Willi syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2012; 36:1564–1570. doi: [10.1038/ijo.2011.274](https://doi.org/10.1038/ijo.2011.274) PMID: [22270375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22270375/)
37. Bush JR, Wevrick R. Loss of the Prader-Willi obesity syndrome protein necdin promotes adipogenesis. *Gene*. 2012; 497:45–51. doi: [10.1016/j.gene.2012.01.027](https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.01.027) PMID: [22305984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22305984/)
38. Holsen LM, Zarcone JR, Chambers R, Butler MG, Bittel DC, Brooks WM, et al. Genetic subtype differences in neural circuitry of food motivation in Prader-Willi syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 33:273–283. doi: [10.1038/ijo.2008.255](https://doi.org/10.1038/ijo.2008.255) PMID: [19048015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19048015/)
39. Irizarry KA, Bain J, Butler MG, Ilkayeva O, Muehlbauer M, Haqq AM, et al. Metabolic profiling in Prader-Willi syndrome and nonsyndromic obesity: sex differences and the role of growth hormone. *Clin Endocrinol*. 2015; 83:797–805. doi: [10.1111/cen.12766](https://doi.org/10.1111/cen.12766) PMID: [25736874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25736874/)
40. Höybye C. Endocrine and metabolic aspects of adult Prader-Willi syndrome with special emphasis on the effect of growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res*. 2004; 14:1–15. doi: [10.1016/j.ghir.2003.09.003](https://doi.org/10.1016/j.ghir.2003.09.003) PMID: [14700552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14700552/)

2. “Síndrome de Prader-Willi e hiperfagia: un reto a investigar”.



EDITORIAL

Síndrome de Prader-Willi e hiperfagia: un reto a investigar



Prader-Willi syndrome and hyperphagia: A challenge to investigate

Marta Bueno Díez^{a,*} y Assumpta Caixàs Pedragós^b

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, España

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una enfermedad genética producida por la pérdida de expresión de los genes de origen paterno de la región 15q11-q13 del cromosoma 15. Las características principales del síndrome incluyen hipotonía neonatal y problemas de alimentación en la primera infancia, facies característica, discapacidad intelectual, alteraciones del comportamiento, déficit de GH, hipogonadismo e hiperfagia. Dicha hiperfagia conduce al desarrollo de obesidad a edades tempranas, que junto a sus complicaciones es la principal causa de morbimortalidad en el síndrome¹.

El SPW es la primera causa genética de obesidad. A pesar de ser la primera, se trata de una enfermedad rara, con una incidencia aproximada de 1:10.000-1:30.000 habitantes¹. Podría pues, quedar relegada a ese cajón de enfermedades raras, tratando de despertar el interés de unos pocos. No obstante, nos encontramos ante un modelo de obesidad extrema cuya principal característica es la hiperfagia y por tanto un excelente modelo en el que investigar sobre los complejos mecanismos reguladores del apetito.

Clásicamente se ha descrito que los niños con SPW pasan por dos etapas diferentes a nivel nutricional: una en la primera infancia marcada por las dificultades para la alimen-

tación y el crecimiento, y una segunda en la que aparece la hiperfagia que conlleva el desarrollo de obesidad. El proceso, no obstante, es más complejo de lo que parece, habiéndose descrito en los últimos años hasta 7 fases diferentes en él². Entre ellas cabe destacar que, al contrario de lo que podría parecer, el aumento de peso precede a la hiperfagia y, por lo tanto, se inicia antes de que aumente la ingesta calórica.

Además, en los sujetos con SPW, en comparación con controles obesos y sanos, la velocidad en la ingesta es continua y constante, sin deceleración, de modo que el consumo de alimentos dura más. Terminan de comer más tarde y de nuevo vuelven a tener hambre antes. Parece que la clave no es el exceso de apetito sino la falta de saciedad³.

Respecto a las señales periféricas reguladoras de la saciedad, se han estudiado en las últimas décadas diversos péptidos y hormonas en pacientes con SPW, adultos y niños, tanto en ayunas como en situación posprandial. Ninguno de ellos puede explicar por sí solo la hiperfagia, si bien probablemente muchos tengan un papel en el desarrollo de la misma. Por ejemplo, la normalización de las elevadas concentraciones de ghrelina, hormona orexígena, descritas en el SPW mediante tratamiento farmacológico con somatostatina no ha demostrado una disminución de la ingesta en estos pacientes⁴. De forma similar, si bien los niveles de polipéptido pancreático (péptido anorexígeno) tanto en ayunas como posprandiales son bajos en sujetos con SPW, el resultado de su infusión es controvertido⁵.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mbueno.lleida.ics@gencat.cat
(M. Bueno Díez).

Con relación a otros péptidos intestinales con acción anorexígena como GLP-1 y colecistocinina, no se han encontrado diferencias entre sujetos con SPW y controles⁶. También es compleja la relación entre el SPW y otros péptidos anorexígenos como el péptido YY, el polipéptido pancreático o la amilina. Ciertos trabajos han conseguido demostrar concentraciones disminuidas de péptido YY en ayunas y una respuesta posprandial truncada que podría contribuir a la falta de saciedad y además podría estar relacionada con la falta de descenso de ghrelina⁷. Hasta la fecha, solo un trabajo⁸ ha estudiado las concentraciones de amilina en niños con SPW, evidenciando concentraciones bajas tras la ingesta respecto a controles obesos, que podrían contribuir a la falta de saciedad. Finalmente, existe un único estudio publicado⁹ que evalúe las concentraciones del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés brain-derived neurotrophic factor) en niños con SPW. El BDNF, neurotrofina implicada en procesos de desarrollo y plasticidad neuronal, se ha visto implicado en el control del apetito a través de la inhibición de neuronas orexígenas del núcleo arcuato hipotalámico. En el estudio mencionado se observaron concentraciones bajas de BDNF en ayunas en niños con SPW respecto a los controles obesos y sanos.

A nivel central, estudios posmortem han observado una reducción del número y volumen de neuronas productoras de oxitocina (que desempeñan un papel anorexígeno) en el núcleo paraventricular hipotalámico en sujetos con SPW respecto a sujetos sanos¹⁰. No se han hallado alteraciones en otros neuropéptidos y receptores estudiados, como a nivel de las neuronas NPY/AGRP o POMC/CART. También se han objetivado, a través de estudios de neuroimagen, diferencias en la altura de la adenohipófisis de pacientes con SPW respecto a sujetos sanos, ausencia radiológica de la hipófisis posterior u otras alteraciones a nivel hipofisario¹¹.

En los últimos años, la neuroimagen funcional mediante técnicas como la PET o la RMN funcional ha abierto un abanico de nuevas posibilidades en el estudio de las regiones cerebrales implicadas en el control del apetito. Así, se ha sugerido una ausencia de activación de áreas relacionadas con la saciedad en sujetos con SPW después de la ingesta, así como un aumento de activación de zonas relacionadas con el hambre y la motivación (hipocampo y córtex orbitofrontal) ante la visión de alimentos hipercalóricos versus hipocalóricos¹². Parece que la activación de estas zonas en el SPW no solo es anómala ante estímulos de comida o en estado posprandial, sino también en estado basal, en el que se han descrito alteraciones en la conectividad entre regiones cerebrales implicadas en la ingesta y la recompensa.

Como se ha mencionado anteriormente, ninguno de estos mecanismos puede explicar por sí solo la hiperfagia en el SPW. Probablemente esta refleja la disfunción de múltiples sistemas de inhibición del apetito y control de la saciedad. Es de esperar que en los próximos años dispongamos de más datos respecto a las señales periféricas implicadas en el control del apetito, especialmente de aquellas de las que disponemos de menos estudios a día de hoy, así como más

información de las redes cerebrales implicadas en el proceso a través de los estudios de neuroimagen funcional. Por tanto, pese a que cada vez conocemos más piezas del rompecabezas, probablemente aún nos quedan muchas por descubrir y lo que es más importante, conocer los mecanismos que las relacionan a todas ellas.

Agradecimientos

Fondo de investigación sanitaria. Instituto de Salud Carlos III. PI 10/00940 (Estudio de conectividad funcional cerebral en las redes de motivación para la comida en pacientes adultos con síndrome de Prader-Willi).

Bibliografía

1. Cassidy SB, Schwartz S, Milller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012;14:10–26.
2. Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:1040–9.
3. McAllister CJ, Whittington JE, Holland AJ. Development of the eating behaviour in Prader-Willi syndrome: Advances in our understanding. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35:188–97.
4. Tan TM, Vanderpump M, Khoo B, Patterson M, Ghatei 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.
5. 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.
6. 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;45:301–7.
7. Giménez-Palop O, Giménez-Pérez G, Mauricio D, González-Clemente JM, 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:198–204.
8. Lee HJ, Choe YH, Lee JH, Sohn YB, Kim SJ, Park SW, et al. Delayed response of amylin levels after an oral glucose challenge in children with Prader-Willi syndrome. *Yonsei Med J*. 2011;52:257–62.
9. Han JC, Muehlbauer MJ, Cui HN, Newgard CB, Haqq AM. Lower brain-derived neurotrophic factor in patients with Prader-Willi syndrome compared to obese and lean control subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3532–6.
10. 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.
11. Iughetti L, Bosio L, Corrias A, Gargantini L, Ragusa L, Livieri C, et al. Pituitary height and neuroradiological alterations in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr*. 2008;167:701–2.
12. Hinton EC, Holland AJ, Gellatly MS, Soni S, Patterson M, Ghatei MA, et al. Neural representations of hunger and satiety in Prader-Willi syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:313–21.

