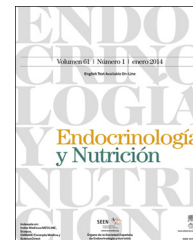


# Endocrinología y Nutrición

[www.elsevier.es/endo](http://www.elsevier.es/endo)



## EDITORIAL

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



### Prader-Willi syndrome and hyperphagia: A challenge to investigate

Marta Bueno Díez<sup>a,\*</sup> y Assumpta Caixàs Pedragós<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Cooperació 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 morbilidad en el síndrome<sup>1</sup>.

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 habitantes<sup>1</sup>. 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 él<sup>2</sup>. 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 saciedad<sup>3</sup>.

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 pacientes<sup>4</sup>. 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 controvertido<sup>5</sup>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mbueno.lleida.ics@gencat.cat](mailto: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 controles<sup>6</sup>. 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 ghrelina<sup>7</sup>. Hasta la fecha, solo un trabajo<sup>8</sup> 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 publicado<sup>9</sup> 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 sanos<sup>10</sup>. 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 hipofisario<sup>11</sup>.

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 hipocalóricos<sup>12</sup>. 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, Miller 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.