

# INVESTIGACIÓN Y SPW. PERSPECTIVAS FUTURAS DE TRATAMIENTO

---



Dra. Olga Giménez Palop  
Servicio de Endocrinología  
Hospital de Sabadell

# ÍNDICE

---

1. Introducción a las alteraciones neuro-endocrinas en el SPW y que están relacionadas con el control del peso y del apetito
2. Resultados de los estudios realizados en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Sabadell
3. Otras investigaciones y perspectivas de tratamiento

# ÍNDICE

---

1. Introducción a las alteraciones neuro-endocrinas en el SPW y que están relacionadas con el control del peso y del apetito
2. Resultados de los estudios realizados en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Sabadell
3. Otras investigaciones y perspectivas de tratamiento

# SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Obesidad genética más frecuente (1:10.000-25.000)

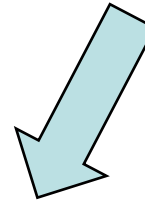
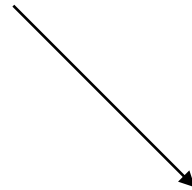
---

## Alteraciones endocrinas:

- Hipogonadismo: falta de hormonas sexuales
- Déficit hormona de crecimiento (GH)

## Hiperfagia:

exceso de apetito



Obesidad mórbida (>1-6 años de edad)



Problemas respiratorios  
Diabetes tipo 2  
Hipertensión  
Enfermedades Cardiovasculares  
Dilatación gástrica

# Causas del exceso de apetito en el SPW?

MALA REGULACIÓN

CENTROS DE CONTROL  
DE LA INGESTA Y DEL PESO

SEÑALES DE HAMBRE Y SACIEDAD



HIPOTÁLAMO



APARATO DIGESTIVO Y  
TEJIDO GRASO

# Alteraciones en los centros de control de la ingesta y del peso

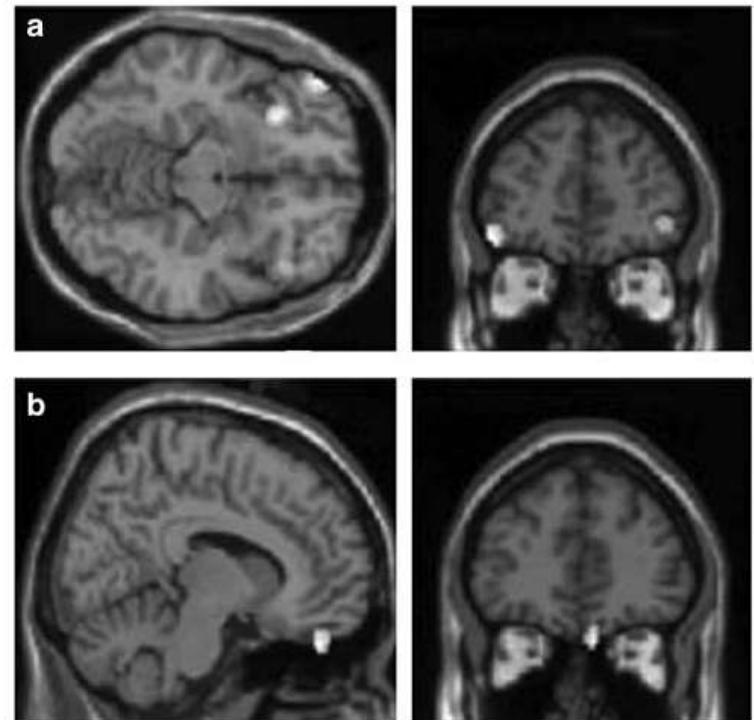
---

## HIPOTÁLAMO: Estudio *post mortem*

-Menor número de un tipo de neuronas que dan saciedad

## ESTUDIOS de IMAGEN con PET:

-Tras una comida: No se activan áreas relacionadas con la saciedad que si se activan en individuos sin SPW



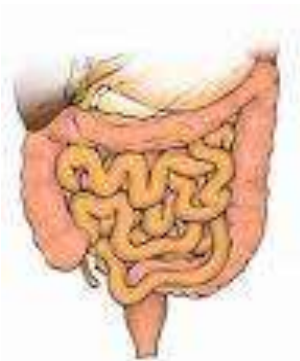
# Señales de hambre y saciedad



ESTÓMAGO

GHRELINA

+ apetito



TUBO DIGESTIVO

PÉPTIDO YY

+ saciedad

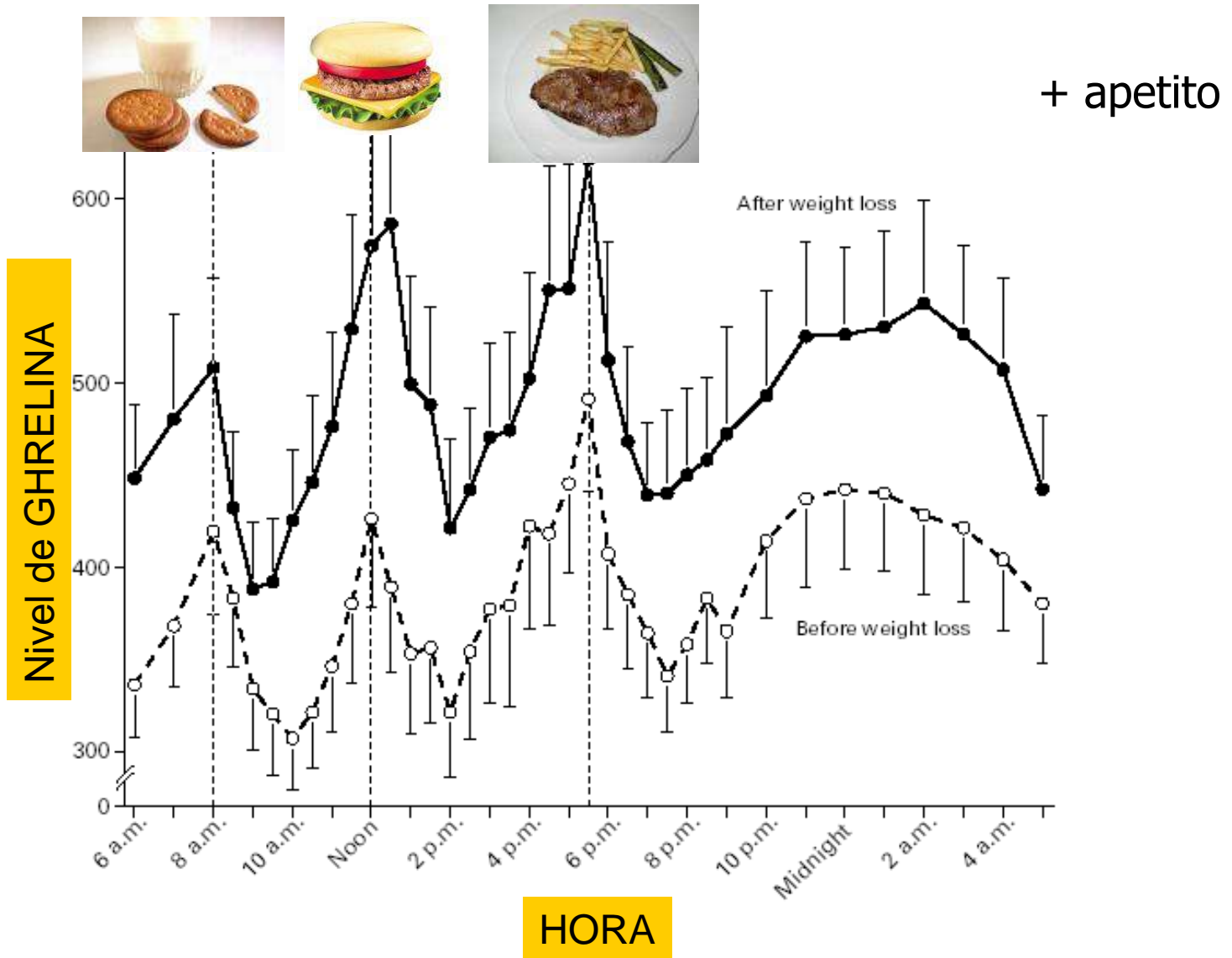


GRASA

ADIPONECTINA

+ saciedad

# GHRELINA



# PÉPTIDO YY

AYUNAS

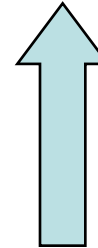


**normopeso**



**obeso**

TRAS UNA COMIDA



+ saciedad



# ADIPONECTINA



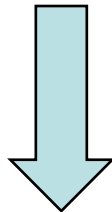
→ adiponectina

hormona cardioprotectora "BUENA"

fabricada en el tejido graso

OBESIDAD ABDOMINAL  
DIABETES 2  
HIPERLIPIDEMIA

nivel  
adiponectina



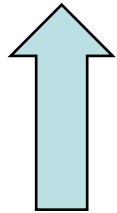
enfermedad cardiovascular

# INFLAMACIÓN INNATA

OBESIDAD

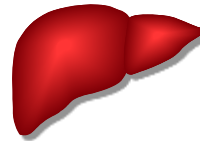
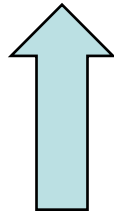


"ESTADO INFLAMATORIO"

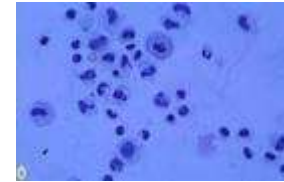
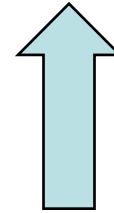


TNF-alfa

IL-6



PCR



IL-18

C3

Predisponen a enfermedades cardiovasculares

# ÍNDICE

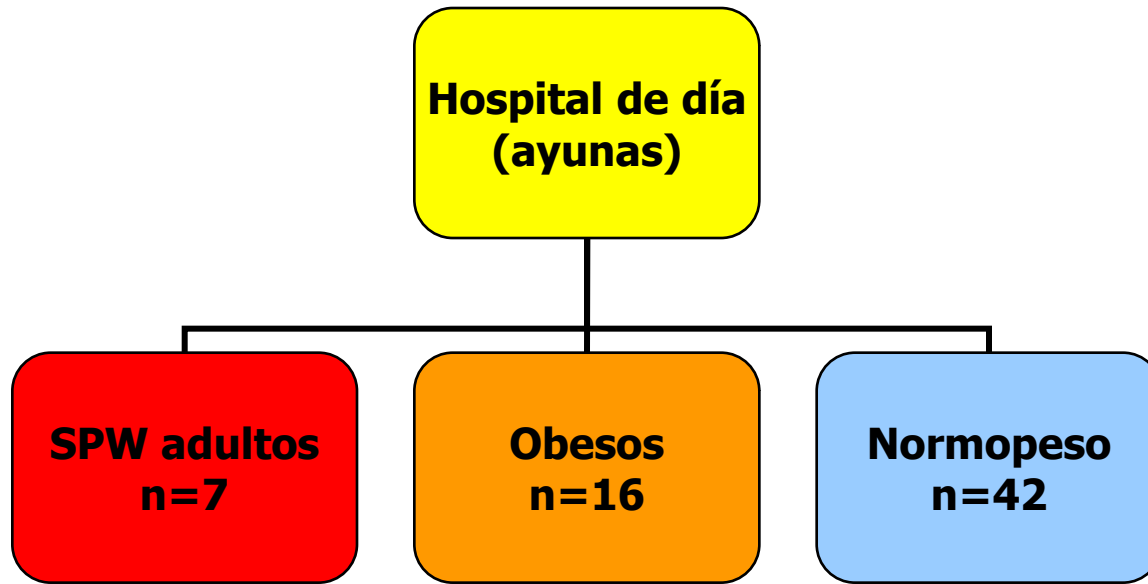
---

1. Introducción a las alteraciones neuro-endocrinas en el SPW y que están relacionadas con el control del peso y del apetito
2. Resultados de los estudios realizados en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Sabadell
3. Otras investigaciones y perspectivas de tratamiento

# OBJETIVOS

---

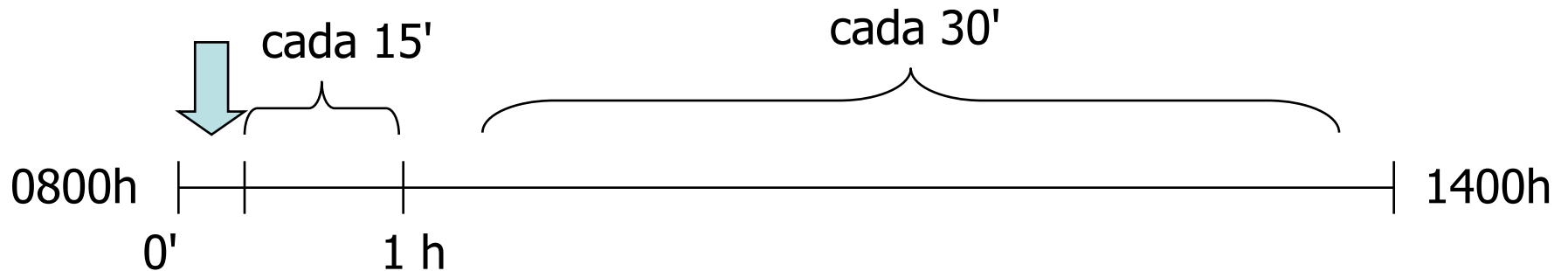
- Estudiar: ghrelina, péptido YY, adiponectina y diversas proteínas relacionadas con la inflamación (IL-6, IL-18, C3, PCR y TNF- $\alpha$ )
- A quién? pacientes obesos con SPW y compararlo con sujetos obesos y con sujetos sanos con normopeso
- Cuándo? Antes y después de una comida



Medidas antropométricas: peso, talla...

Fórmula nutricional  
ENSURE HN: 750 Kcal  
53% hc, 30% grasa, 17% prot

Composición corporal: bioimpedanciometria





# RESULTADOS

---

	<b>ESTUDIO 1</b> Ghrelina y PYY	<b>ESTUDIO 2</b> Adiponectina	<b>ESTUDIO 3</b> Inflamación innata
<b>AYUNAS</b>	7 SPW 16 Obesos 42 Normopeso	7 SPW 16 Obesos 42 Normopeso	7 SPW 7 Obesos 7 Normopeso
<b>POSTPRANDIAL</b>	7 SPW 7 Obesos 7 Normopeso	7 SPW 7 Obesos 7 Normopeso	7 SPW 7 Obesos 7 Normopeso

# ESTUDIO 1

---

Clinical Endocrinology (2007) 66, 198–204

doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02707.x

## ORIGINAL ARTICLE

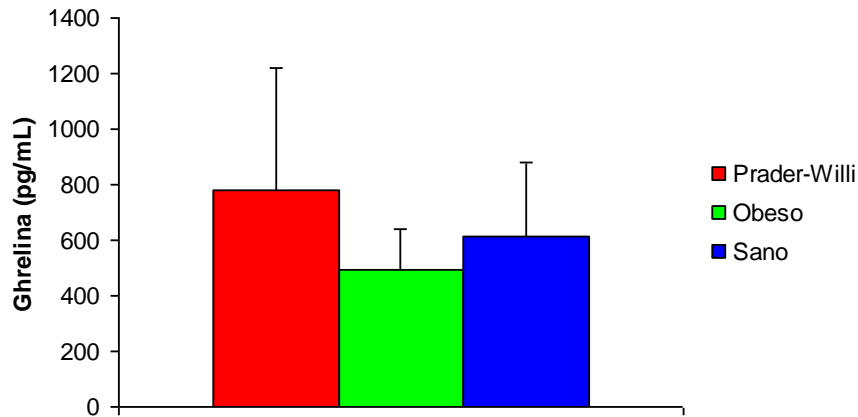
### **A lesser postprandial suppression of plasma ghrelin in Prader–Willi syndrome is associated with low fasting and a blunted postprandial PYY response**

**Olga Giménez-Palop\***, **Gabriel Giménez-Pérez\***, **Dídac Mauricio\***, **José-Miguel González-Clemente\***, **Neus Potaut†**, **Eugenio Berlanga‡**, **Roser Trallero\***, **Blandine Laferrère§** and **Assumpta Caixàs\***

*\*Unit of Diabetes Endocrinology and Nutrition, Hospital de Sabadell, Sabadell, Spain, †Hormone Laboratory, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, UAB, Barcelona, Spain, ‡Hormone Laboratory, UDIAT, Sabadell, Spain, and §New York Obesity Research Center, St Luke's-Roosevelt Hospital, Columbia University, New York, USA*

# En el SPW la GHRELINA está ELEVADA

## AYUNAS

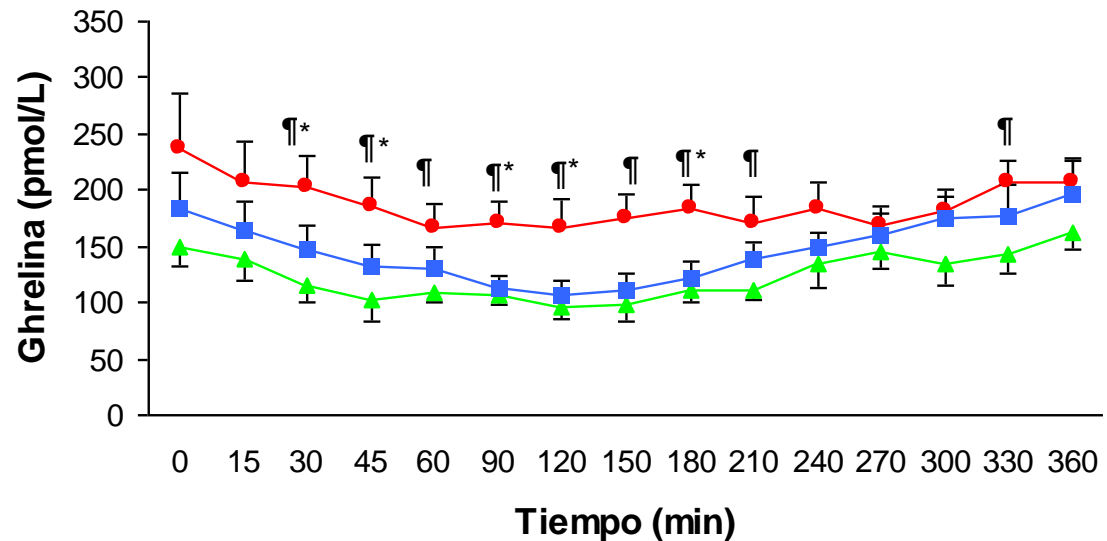


Posible implicación en la hiperfagia

No se considera único causante de la hiperfagia

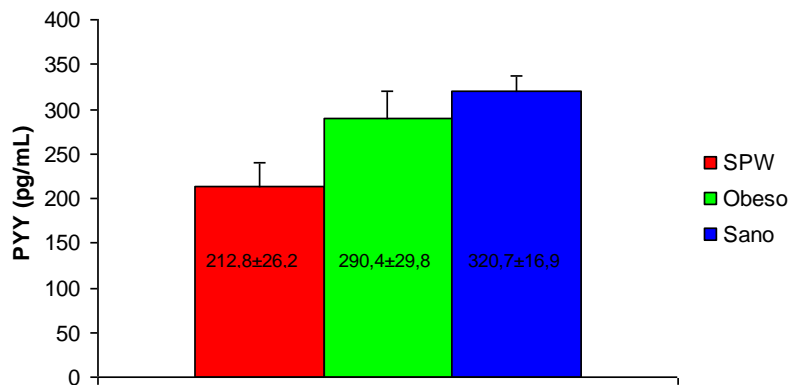
## DESPUÉS DE COMER

● SPW ▲ obesos ■ normopeso



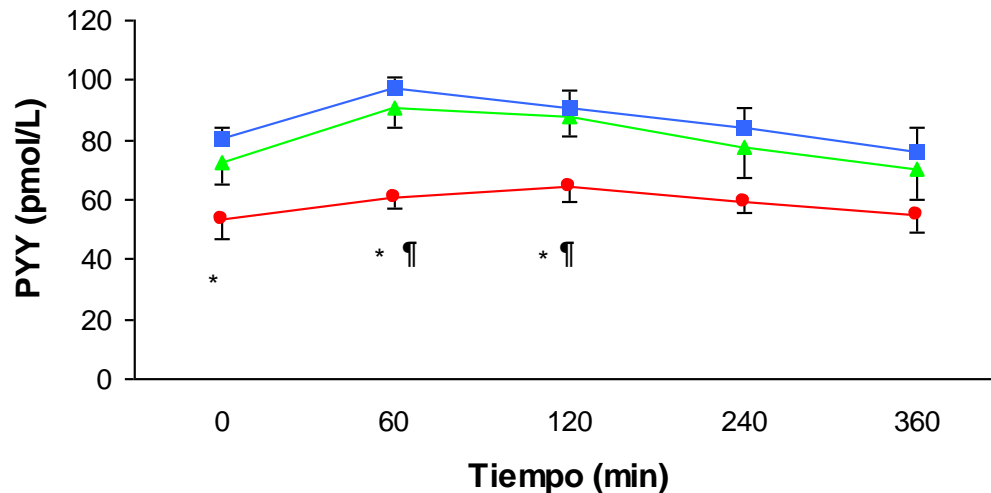
# En el SPW el PÉPTIDO YY está DISMINUIDO

## AYUNAS



## DESPUÉS DE COMER

● SPW ▲ obesos ■ normopeso

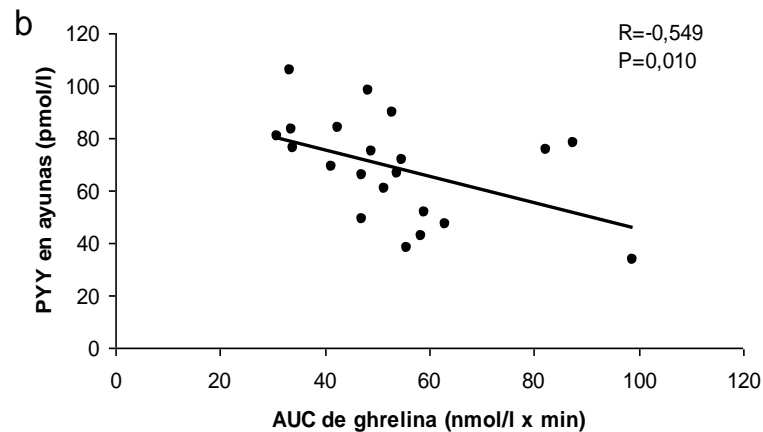
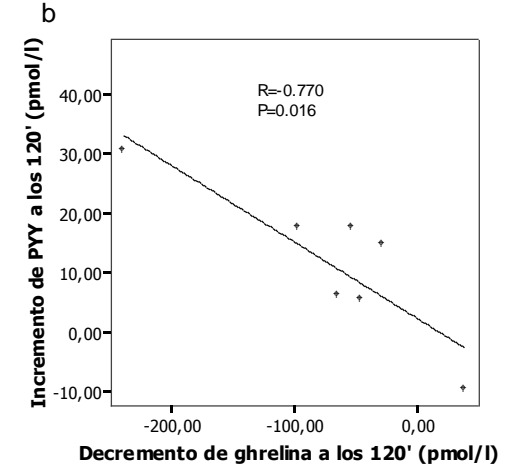
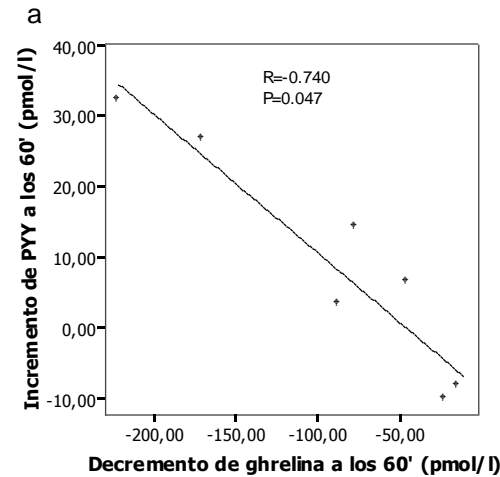
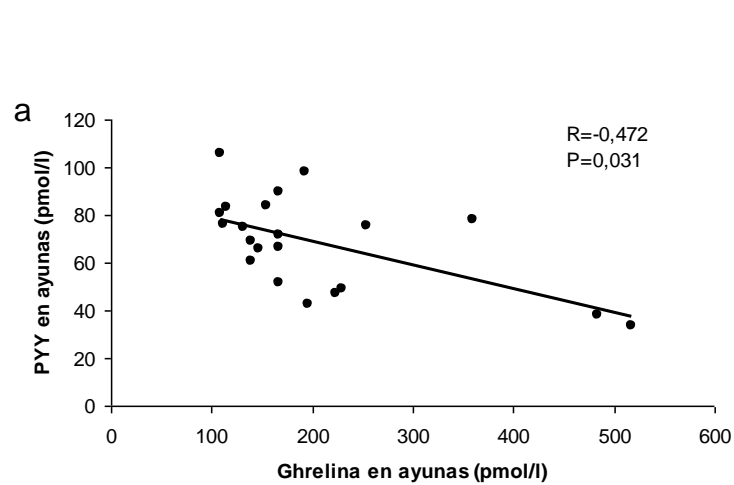


## RESPUESTA POST PRANDIAL TRUNCADA

Posible relación con la falta de saciedad

# RELACIÓN INVERSA ENTRE GHRELINA Y PYY

## SÍNDROME DE PRADER-WILLI



**A más GHRELINA menos PÉPTIDO YY**

La falta de aumento postprandial de PYY podría explicar, en parte, la hiperghrelinemia del SPW

# ESTUDIO 2

---

HORMONE  
RESEARCH

## Original Paper

---

Horm Res 2006;65:39–45  
DOI: 10.1159/000090513

Received: July 6, 2005  
Accepted: November 7, 2005  
Published online: December 22, 2005

---

## Postprandial Adiponectin Levels Are Unlikely to Contribute to the Pathogenesis of Obesity in Prader-Willi Syndrome

Assumpta Caixàs<sup>a</sup> Olga Giménez-Palop<sup>a</sup> Gabriel Giménez-Pérez<sup>a</sup>  
Neus Potau<sup>c</sup> Eugenio Berlanga<sup>b</sup> José-Miguel González-Glemente<sup>a</sup>  
Jaume Arroyo<sup>a</sup> Blandine Laferrère<sup>d</sup> Dídac Mauricio<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Diabetes Endocrinology and Nutrition Unit, Hospital de Sabadell, and <sup>b</sup>UDIAT, Institut Universitari Parc Taulí, Sabadell, and <sup>c</sup>Hormonal Laboratory, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, Spain;

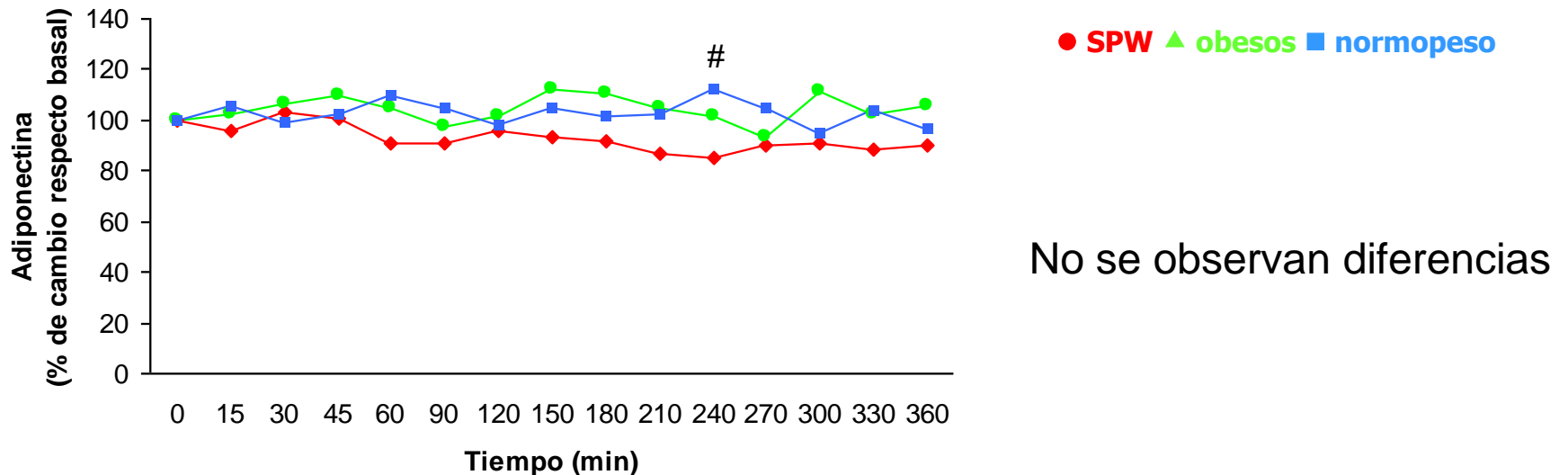
<sup>d</sup>New York Obesity Research Center, St Luke's-Roosevelt Hospital, Columbia University, New York, N.Y., USA

# En el SPW la ADIPONECTINA está AUMENTADA

## AYUNAS

Los niveles de adiponectina son más altos que en los sujetos obesos sin SPW

## DESPUÉS DE COMER



# ESTUDIO 3

---

J. Endocrinol. Invest. 31: 169-175, 2008

©2008, Editrice Kurtis.

## **Adult subjects with Prader-Willi syndrome show more low-grade systemic inflammation than matched obese subjects**

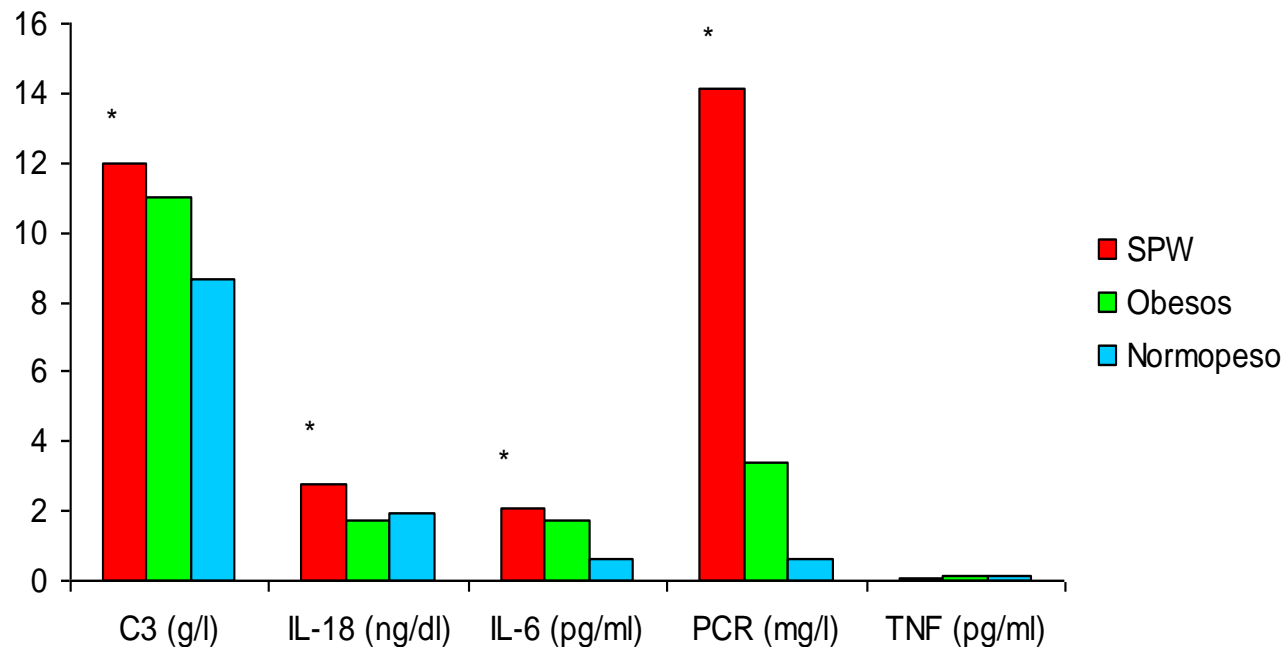
A. Caixàs<sup>1</sup>, O. Giménez-Palop<sup>1</sup>, M. Broch<sup>2</sup>, C. Vilardell<sup>1</sup>, A. Megía<sup>2</sup>, I. Simón<sup>2</sup>,  
G. Giménez-Pérez<sup>1</sup>, D. Mauricio<sup>1</sup>, J. Vendrell<sup>2</sup>, C. Richart<sup>2</sup>, and J.M. González-Clemente<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Diabetes, Endocrinology and Nutrition Department, Sabadell Hospital, Autonomous University of Barcelona, Barcelona; <sup>2</sup>Diabetes and Research Unit, Joan XXIII University Hospital of Tarragona, Pere Virgili Health Institute, Tarragona, Spain

# Los pacientes con SPW están más "inflamados"

Aumento de los niveles plasmáticos de proteínas relacionadas con la inflamación (PCR, C3, IL-6, IL-18) respecto con sujetos obesos y sujetos con normopeso.

Persistencia de niveles elevados tras la ingesta.



# ÍNDICE

---

1. Introducción a las alteraciones neuro-endocrinas en el SPW y que están relacionadas con el control del peso y del apetito
2. Resultados de los estudios realizados en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Sabadell
3. Otras investigaciones y perspectivas de tratamiento

# OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA LA OBESIDAD EN EL SPW

---

- **FÁRMACOS PARA REDUCIR EL APETITO**
  - Naloxona y Naltrexona
  - Fenfluramina
  - Octreótido
  - Topiramato
- **MOLÉCULAS EN INVESTIGACIÓN**
  - Antagonista del receptor de la ghrelina
  - Exendina-4
  - Péptido YY
- **CIRUGÍA DE LA OBESIDAD**

# Fármacos para reducir el apetito

---

NALOXONA Y NALTREXONA  
FENFLURAMINA  
OCTREÓTIDO



Respuesta escasa o nula

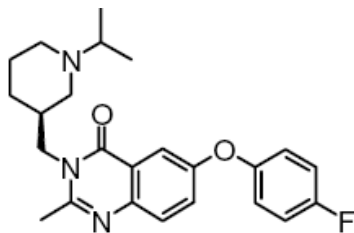
## **TOPIRAMATO: TOPAMAX®**

- Antiepiléptico relativamente reciente que además ha mostrado tener efecto sobre el comportamiento y el apetito.
- Efectos beneficiosos controlando los atracones en la bulimia nerviosa y en la obesidad y mejorando el estado de ánimo
- *Smathers AS, 2003: (8 SPW de 10-19 años)*
  - Dosis: 100-600 mg/día
    - PÉRDIDA DE PESO en todos los casos
    - Mejoría del estado de ánimo
    - Reducción de los comportamientos obsesivo-compulsivos y de la agresividad

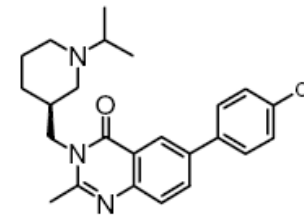
# Fármacos que bloquean la acción de la GHRELINA

**YIL-781** y **YIL-870**: sustancias no comercializadas

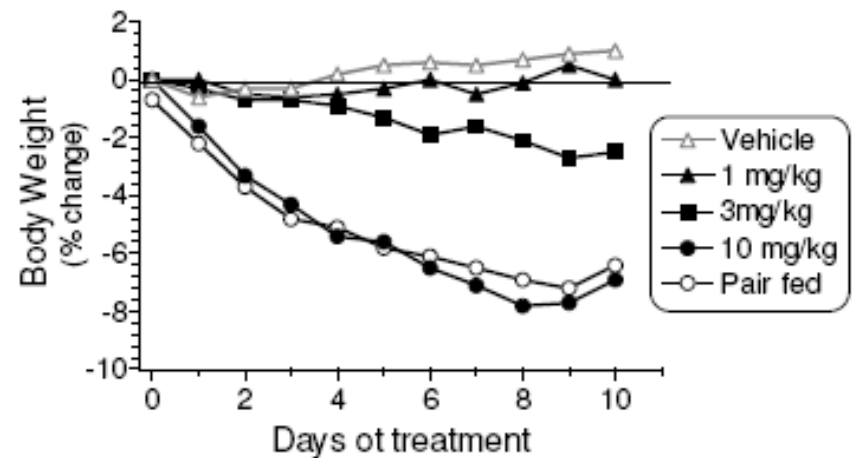
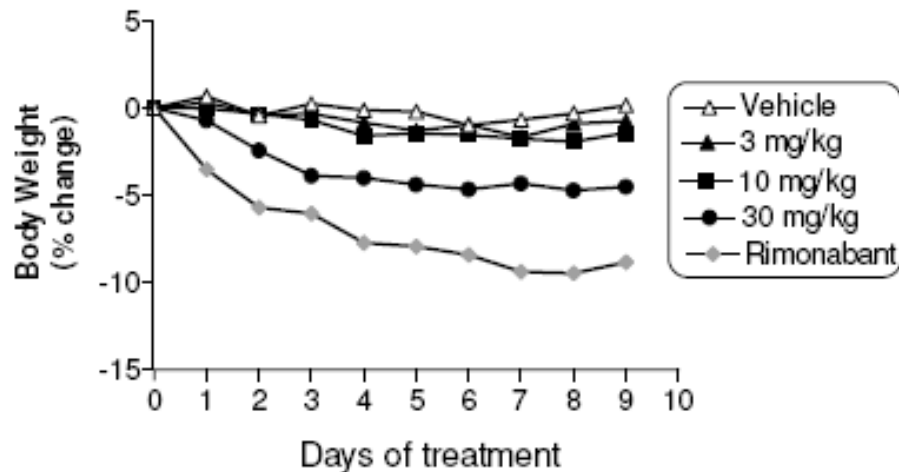
Administrados v.o a ratas obesas producen una reducción de la ingesta y del peso (hasta un 15 %) a expensas de pérdida de masa grasa. Efecto dosis-dependiente



YIL-781



YIL-870  
Ki=107 nM



# Fármacos que reducen el nivel de GHRELINA

## EXENDINA-4: BYETTA® (exenatide)

Administración subcutánea. Aprobado para uso en diabetes.



disminución de ingesta y peso y masa grasa

disminución de ghrelina en ayunas 74%



disminución de la ingesta  
**NO estudios en SPW**

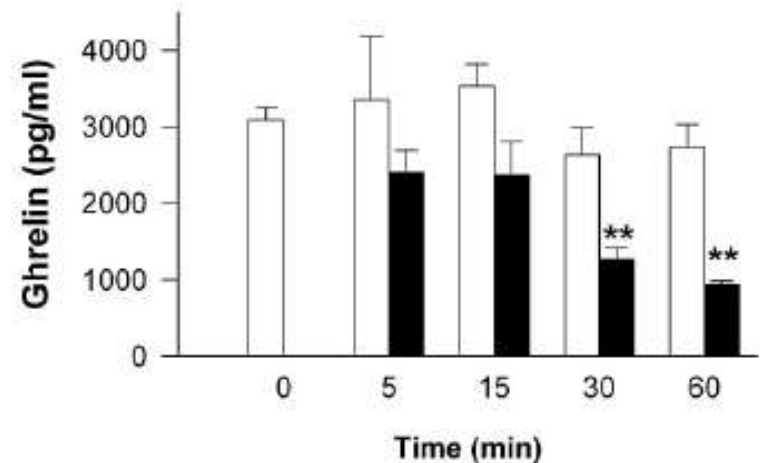
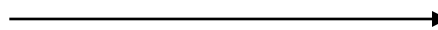


FIG. 1. Ex-4 (5 µg/kg i.p.) reduces the levels of ghrelin in fasted rats (72 h). Data are means ± SE (n = 5–8 rats per group). \*\*P < 0.01. □, saline; ■, Ex-4

# PÉPTIDO YY como tratamiento antiobesidad



**PYY:** endovenoso y subcutáneo



-30% de peso y  
disminución de ingesta

**PYY:** intranasal



No pérdida de peso y  
mala tolerancia



Activador del receptor Y2



Disminución de la ingesta  
y del peso

# CIRUGÍA DE LA OBESIDAD EN EL SPW

## Critical Analysis of Bariatric Procedures in Prader-Willi Syndrome

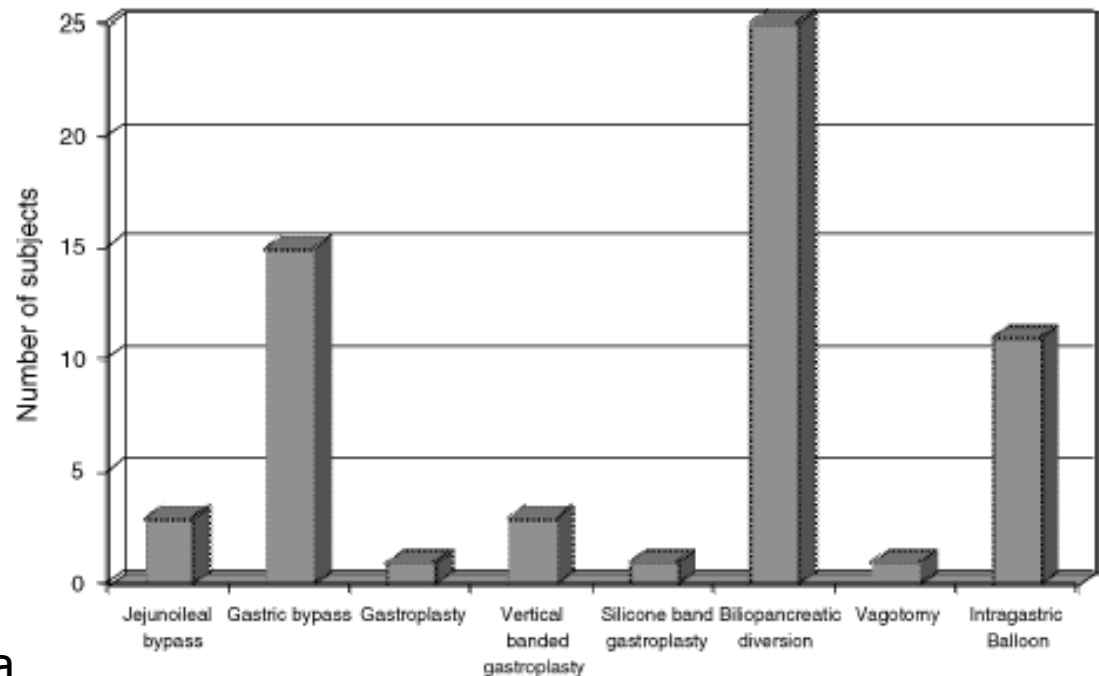
\*A.O. Scheimann, †M.G. Butler, ‡L. Gourash, \*C. Cuffari, and §W. Klish

*\*Department of Pediatrics, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, †Department of Pediatrics, Children's Mercy Hospital, Kansas City, MO, ‡Pittsburgh Partnership, Pittsburgh, PA, and §Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, TX*

Estudio retrospectivo, 60 SPW  
Edad  $19.7 \pm 6.4$  años  
IMC  $51.6 \pm 10.1$  Kg/m<sup>2</sup>

Pérdida de peso inferior en SPW  
respecto a obesos no-SPW  
Mayor número de complicaciones  
Elevada mortalidad a corto y  
medio plazo

No se considera una opción válida



# CONCLUSIONES

---

- La obesidad mórbida es la principal causa de la elevada mortalidad de los pacientes con SPW
- No se conocen con seguridad las causas que dan lugar a la obesidad. Se han descrito alteraciones a nivel de los centros reguladores del apetito y de las señales periféricas que intervienen en el control energético.
- En los pacientes con SPW la ghrelina se encuentra elevada y el PYY disminuido tanto en ayunas como tras la ingesta, ambas alteraciones podrían ser las causantes de la hiperfagia y la falta de saciedad que les caracteriza.
- Los pacientes con SPW presentan un aumento de la activación de la inmunidad innata que podría contribuir a su elevada morbilidad cardiovascular y mortalidad

# CONCLUSIONES

---

- Hasta la fecha sólo el topiramato se muestra como posible tratamiento para la hiperfagia del SPW
- Son necesarios más estudios con las nuevas moléculas en investigación siendo especialmente alentador el tratamiento con exendina-4 (Byetta®)
- La cirugía bariátrica en el SPW no se aconseja de forma generaliza. Existen pocos casos publicados con resultados dispares.



GRACIAS POR SU ATENCIÓN