

Síndrome de Prader-Willi: aspectos endocrino-metabólicos y de regulación del apetito

Assumpta Caixàs Pedragós, Olga Giménez Palop

Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital de Sabadell (Barcelona)

Correspondencia:

Assumpta Caixàs. Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital de Sabadell. c/ Parc Taulí s/n (08208 Sabadell)

Correo electrónico: acaixas@tauli.cat

El síndrome de Prader-Willi es la causa de obesidad genética más frecuente. Se caracteriza por presentar una hiperfagia exagerada a partir de la infancia que conduce a una obesidad mórbida, retraso mental en diversos grados, déficit de hormona de crecimiento e hipogonadismo hipogonadotrofo, entre otros criterios. La obesidad mórbida y sus complicaciones son la mayor causa de morbilidad. Se han descrito diferencias en cuanto a la composición corporal y en las hormonas que intervienen en la regulación del apetito y del peso corporal entre individuos obesos con síndrome de Prader-Willi respecto a los que no padecen esa disfunción. Los individuos con síndrome de Prader-Willi presentan una mayor cantidad de masa grasa y menor masa magra para el mismo peso que un individuo con obesidad sin síndrome, así como mayor porcentaje de masa grasa subcutánea dando lugar a una menor resistencia a la insulina. Por otra parte, los individuos con síndrome de Prader-Willi presentan hiperghrelinemia, tanto en ayunas como tras la ingesta, que podría explicar en parte la hiperfagia que les

caracteriza, y concentraciones en ayunas de péptido YY más bajas que obesos sin el síndrome y una respuesta de éste tras la ingesta truncada. Probablemente en relación con la mayor sensibilidad a la insulina, los individuos con síndrome de Prader-Willi presentan una concentración de adiponectina mayor que los obesos sin él. En conjunto, el síndrome de Prader-Willi se presenta como un síndrome complejo del que, cada vez más, se conocen las bases fisiopatológicas y que requiere una aproximación multidisciplinar.

Palabras clave: Síndrome de Prader-Willi. Obesidad genética. Disfunción hormonal. Masa grasa. Masa magra. Ghrelin. Péptido YY.

Prader-Willi syndrome: endocrine-metabolic and appetite-regulation aspects

Prader-Willi syndrome is the more frequent genetic cause of obesity. It is characterized by exaggerated hyperphagia from childhood that leads to morbid obesity, different degrees of mental delay, growth hormone deficiency and hypogonadotrophic hypo-

gonadism, among others. Morbid obesity and its complication are the main cause of morbimortality. Differences in body composition and in hormone concentrations that regulate appetite and body weight have been described between obese patients with and without Prader-Willi syndrome. Prader-Willi syndrome patients have more total body fat, more subcutaneous fat and less lean mass than obese patients without it for the same weight, which leads to lower insulin resistance. On the other hand, Prader-Willi syndrome patients show both fasting and postprandial hyperghrelinemia, that may explain, at least in part, the hyperphagia. They also show low fasting YY peptide and a blunted postprandial response, and higher adiponectin concentrations, probably in relation to higher insulin sensitivity. In summary, Prader-Willi syndrome is a complex syndrome, under progressive study of its physiopathology, which requires a multidisciplinary management.

Key words: Prader-Willi syndrome. Genetic obesity. Hormone dysfunction. Fatty mass. Lean mass. Ghrelin. YY peptide.

GENÉTICA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El síndrome de Prader-Willi (SPW) fue descrito por primera vez en 1956 y es la causa más frecuente de obesidad genética. La incidencia es de aproximadamente un caso por cada 10.000-25.000 nacidos vivos. Es debido a la falta de expresión de los genes de la región cromosómica 15q11q13, de proceden-

cia paterna. Esta falta de expresión se debe, en un 75% de los casos, a una deleción en el cromosoma paterno; en otro 22%, a una disomía uniparental materna, de forma que la información es exclusivamente materna; en un 3%, por mutación de la impronta; y en menos de un 1%, por una reorganización cromosómica en la que se produce una translocación. La función de los genes que no se expresan en el SPW no se conoce

Tabla 1. **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE PRADER-WILLI**

Crterios menores	Datos de apoyo (aumentan la certeza pero no puntúan)
1. Movimientos fetales disminuidos o letargia infantil o llanto débil en la infancia, que mejora con la edad	1. Umbral alto al dolor
2. Problemas característicos de comportamiento: rabietas, arranques violentos y comportamiento obsesivo-compulsivo, tendencia a discutir, disconforme, inflexible, manipulador, posesivo y terco; tenaz, ladrón y mentiroso (se requieren 5 o más de estos síntomas).	2. Escasa tendencia al vómito
3. Alteraciones del sueño o apneas del sueño	3. Temperatura inestable en la infancia o sensación de temperatura alterada en niños mayores o adultos
4. Talla baja a los 15 años para su potencial genético (en ausencia de tratamiento con hormona de crecimiento)	4. Escoliosis o cifosis
5. Hipopigmentación (en comparación con la de su familia)	5. Adrenarquia prematura
6. Manos o pies pequeños para su edad	6. Osteoporosis
7. Manos estrechas	7. Habilidad inusual con los rompecabezas
8. Anomalías oculares (estrabismo, miopía)	8. Estudios neuromusculares normales
9. Saliva espesa y viscosa con costras en las comisuras de la boca	
10. Defectos en la articulación de las palabras	
11. Rascarse la piel	

Puntuación: Los criterios mayores cuentan 1 punto. Los criterios menores cuentan medio punto. Para niños de 3 años de edad o menos: se requieren 5 puntos para el diagnóstico, 4 de los cuales han de ser de criterios mayores. Para niños de más de 3 años: se requiere un total de 8 puntos, y 5 o más puntos deben ser de criterios mayores.

con exactitud. Se trata de un síndrome difícil de diagnosticar porque muchas de sus características son sutiles o no específicas y otras cambian con la edad. El diagnóstico se basa en una serie de **criterios mayores** y **criterios menores** (Tabla 1). La obesidad mórbida y sus complicaciones son la mayor causa de morbimortalidad en estos pacientes⁽¹⁻⁴⁾.

ASPECTOS ENDOCRINO-METABÓLICOS

Composición corporal y distribución de la grasa

Los pacientes con SPW tienen un mayor porcentaje de masa grasa y un menor porcentaje de masa magra, comparado con individuos de peso normal, y también respecto a individuos con obesidad simple. Esta masa magra está ya disminuida en los primeros años de vida y continúa disminuyendo con la edad. Dado que la masa magra es reflejo de la masa muscular, es posible que su disminución contribuya a la hipotonía que los caracteriza⁽⁵⁻⁷⁾. La gran ingesta calórica, el hipogonadismo, el déficit de hormona de crecimiento (GH) y una actividad física reducida, pueden ser los causantes de este acúmulo de grasa^(8,9). El músculo es un tejido metabólicamente muy activo, de

forma que una menor masa de este tejido, junto a una actividad física reducida, explican el bajo gasto energético basal que presentan estos pacientes, que puede llegar hasta el 50% menos que un obeso sano⁽¹⁰⁻¹⁵⁾.

Por otra parte, se ha observado que, a igual cantidad de grasa subcutánea, presentan menor cantidad de grasa visceral, comparada con la de individuos obesos sanos (menor razón grasa visceral/grasa subcutánea). Esta menor grasa visceral se asocia con menos resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia, y una mayor extracción hepática de glucosa⁽¹⁶⁾. Por este motivo presentan menor riesgo relativo de desarrollar diabetes mellitus de tipo 2 y complicaciones cardiovasculares que un individuo obeso sano, aunque mayor que el que podemos encontrar en un individuo con normopeso.

Además, tienen una menor densidad mineral ósea que los individuos obesos sanos o individuos normales⁽⁵⁾ (Tabla 2).

Hormona de crecimiento

Los pacientes con SPW presentan peso y talla normales al nacer. Sin embargo, se caracterizan por presentar talla baja (media de 155 cm en hombres y de 148 cm en mujeres) debido

Tabla 2. **DIFERENCIAS EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL, RESPECTO A SUJETOS SANOS, ENTRE SUJETOS OBESOS SIN SÍNDROME DE PRADER-WILLI O SUJETOS CON ÉL**

	Sin SPW	Con SPW
Masa magra	aumentada	disminuida
• Masa muscular	aumentada	disminuida
• Masa ósea	aumentada	disminuida
Masa grasa	aumentada	aumentada
• Grasa visceral	aumentada	disminuida
• Grasa troncal	aumentada	aumentada
Razón masa magra / masa grasa	disminuida	disminuida

SPW: síndrome de Prader-Willi.

a un déficit secretor de GH, que se empieza a manifestar como un retraso de crecimiento a partir de los 15 años, asociado con una ausencia de estirón puberal⁽¹⁷⁾.

Hay muchos datos que indican que tienen una secreción de GH reducida: un pico de GH en las pruebas de estimulación por debajo de lo normal, una secreción de GH espontánea disminuida y niveles bajos de IGF-1. El déficit de GH en pacientes con SPW no sólo se explica por su obesidad sino también por una disfunción a nivel hipotalámico. Están descritas, además, anomalías morfológicas a nivel hipofisario⁽¹⁸⁾. Las alteraciones en el metabolismo lipídico e hidrocarbonado presentes en estos pacientes son parcialmente explicables por el déficit de GH (Tabla 3). La falta de GH da lugar a un aumento de la masa de tejido graso por aumento de volumen de los adipocitos, especialmente de las zonas centrales del cuerpo^(19,20).

El tratamiento con GH en niños con SPW está ampliamente experimentado. La duración del tratamiento oscila entre los 6 y 36 meses, aunque algunos la reciben durante más tiempo. Con el tratamiento con GH los niños ganan altura, aumentan

su velocidad de crecimiento, en especial a partir del segundo año de tratamiento, y pueden llegar a alcanzar su talla diana⁽²¹⁾. Además de los efectos sobre la talla, la GH influye en la composición corporal, reduciendo la masa grasa y aumentando la masa muscular⁽²²⁾, y mejora la agilidad, la apariencia física, la energía y la resistencia al ejercicio⁽²³⁾. Dos estudios recientes sugieren, además, que el tratamiento con GH mejora la función respiratoria en niños con SPW. Por un lado aumenta la fuerza muscular, y por otro favorece la ventilación y la sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos al dióxido de carbono, con lo que la GH ejercería un efecto directo o indirecto en el sistema de regulación central respiratorio⁽²⁴⁻²⁶⁾. Sin embargo, en otro estudio reciente en el que se revisan los efectos adversos del tratamiento con GH en 328 niños con SPW, se aconseja administrar este tratamiento con precaución si existe obesidad extrema o bien alteraciones respiratorias, tras haberse observado en esta serie 5 casos de muerte súbita. El efecto adverso más observado fue la escoliosis, seguida de la hiperglucemia⁽²⁷⁾.

En el adulto, el tratamiento con GH también produce un cambio en la composición corporal similar al de los niños, con una disminución de la masa grasa y un aumento de la masa magra, al igual que ocurre en pacientes adultos con déficit severo de GH. Mejora la capacidad física, probablemente debido al aumento de la masa magra, y no se han observado cambios en la densidad mineral ósea tras 12 meses de tratamiento con GH⁽²⁸⁾. A pesar de que la GH tiene efectos diabetogénicos, no afecta de forma negativa al metabolismo de la glucosa o de los lípidos⁽²⁸⁾ a diferencia de lo observado en niños después de 12 a 24 meses de tratamiento con GH⁽²⁷⁾. En nuestro país, este tratamiento no está aceptado para pacientes adultos.

Metabolismo de la glucosa y sensibilidad a la insulina

La obesidad es uno de los mayores factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus de tipo 2. Junto con la predisposición genética, la obesidad influye en la edad de aparición y en la magnitud de la hiperglucemia, favoreciendo asimismo la resistencia a la insulina que, junto con la hiperinsulinemia acompañante, caracteriza la fase previa a la aparición de la diabetes.

Los pacientes con SPW tienen una prevalencia de diabetes mellitus de tipo 2 más alta que la de

Tabla 3. **ALTERACIONES EN EL METABOLISMO HIDROCARBONADO DE SUJETOS CON OBESIDAD SIN SÍNDROME DE PRADER-WILLI Y CON ÉL**

		Sin SPW	Con SPW
Niños	Insulina en ayunas	aumentada	disminuida
	Glucosa en ayunas	aumentada	normal
Adultos	Insulina en ayunas	aumentada	aumentada (en obesidad)
	Glucosa en ayunas	aumentada	aumentada (en obesidad)
	Triglicéridos	aumentados	aumentados
	Colesterol LDL	aumentado	aumentado

SPW: síndrome de Prader-Willi.

la población general⁽²⁹⁾. Sin embargo, cuando se compara este grupo de pacientes con individuos obesos, para un mismo grado de obesidad, la respuesta de la insulina a una comida mixta, tanto en adultos como en niños^(30,31), y a una sobrecarga oral de glucosa en niños es significativamente menor en pacientes con SPW para una respuesta de glucosa similar. Esto indica que tienen una menor resistencia a la insulina y que, por tanto, son menos susceptibles a la aparición de diabetes mellitus de tipo 2. Estudios en adultos con sobrecarga de glucosa intravenosa demuestran que tanto la primera como la segunda fase de la secreción de insulina son significativamente más bajas que en obesos sanos a pesar de niveles de glucosa similares; la respuesta del péptido C es también menor; la extracción hepática de insulina y el aclaramiento de insulina están aumentados en comparación con individuos obesos controles, y existe una disociación entre obesidad y resistencia a la insulina, en contraste con individuos obesos normales. En conclusión, los mecanismos glucorreguladores en los pacientes obesos con SPW son diferentes de los de los obesos que no lo sufren⁽³²⁾.

Hipogonadismo

El exceso de peso produce varias alteraciones en el sistema reproductor. La relación entre la obesidad y la disfunción gonadal es multifactorial, y en ella pueden estar implicados tanto factores centrales como periféricos. Sin embargo, la disfunción gonadal asociada con el SPW parece mediada por mecanismos diferentes a los asociados a la obesidad.

Los hombres con SPW acostumbran a tener genitales externos hipoplásicos, incluyendo micropene; las mujeres acostumbran a presentar labios menores hipoplásicos⁽³³⁾. La adrenaquia puede ocurrir de forma temprana, pero la maduración gonadal acostumbra a estar retrasada o bien ser incompleta, con retraso en la menarquia, amenorrea primaria u oligomenorrea^(8,34,35). Los hombres adultos suelen tener niveles de testosterona bajos, mientras que los niveles de 17 beta-estradiol en las mujeres pueden estar en el rango de la fase folicular temprana, posiblemente por el aumento de la aromatización por el exceso de tejido adiposo. El grado de hipogonadismo es variable, siendo más severo en hombres que en mujeres.

La causa exacta de la alteración del eje hipotálamo-gonadal es desconocida. Tiene componentes de hipogonadismo hipogonadotropo debido a defectos hipotalámicos. En mujeres asocia componentes de síndrome de ovario poliquístico relacionado con la obesidad, pero también de fallo gonadal primario. Este último, en varones, está relacionado con la frecuente aparición de criptorquidia, que a su vez está favorecida por el hipogona-

dismo hipogonadotropo^(33,34). Idealmente este hipogonadismo debería ser sustituido para evitar la pérdida de masa ósea. Sin embargo, en algunos casos no es posible una reposición completa, por la asociación del tratamiento con testosterona en varones, con un exceso de agresividad.

Hiperfagia

El SPW es una patología neurogenética compleja. En los primeros meses de vida estos sujetos tienen dificultades para la alimentación por problemas para la succión debido a la hipotonía. Sin embargo, a partir de los 2 años de edad desarrollan una hiperfagia que los conduce a la obesidad mórbida.

El comportamiento alimentario de los pacientes con SPW se diferencia del de un individuo obeso o delgado en la duración de la ingesta. Así cuando se les ofrece bocadillos *ad libitum* a estos tres grupos durante una hora los pacientes con SPW comen sin parar durante la hora entera, mientras que los sujetos sanos y obesos generalmente han acabado de comer a los 15 minutos⁽³⁶⁻³⁸⁾, no pudiéndose precisar si esto es debido a un aumento del apetito o a una disminución de la saciedad.

Se han estudiado también las preferencias por los tipos de alimentos. En un estudio, los pacientes con SPW no mostraron diferencias en las preferencias respecto a los controles⁽³⁹⁾ mientras que en otro se observó preferencia por los alimentos ricos en hidratos de carbono frente a los proteicos y de los proteicos frente a los grasos. Existen estudios de imagen con resonancia magnética funcional que observan un aumento de la activación de circuitos neuronales que median el hambre y la motivación⁽⁴⁰⁾ y de PET que muestran una ausencia de activación de áreas relacionadas con la saciedad⁽⁴¹⁾.

NEUROPÉPTIDOS HIPOTALÁMICOS Y REGULACIÓN DEL APETITO EN EL SPW

Alteraciones en el sistema nervioso central

El hipotálamo, y en concreto el núcleo arqueado, es el principal centro regulador del apetito.

El núcleo arqueado integra señales procedentes de la periferia (es accesible dado que la barrera hematoencefálica es incompleta a este nivel) y del tronco cerebral. En este núcleo existen dos tipos bien diferenciados de grupos neuronales: 1) las neuronas productoras de neuropéptido Y (NPY) y del péptido relacionado con agouti (AGRP: *agouti related peptide*), que estimulan la ingesta; y 2) las neuronas productoras de proopiomelancortina

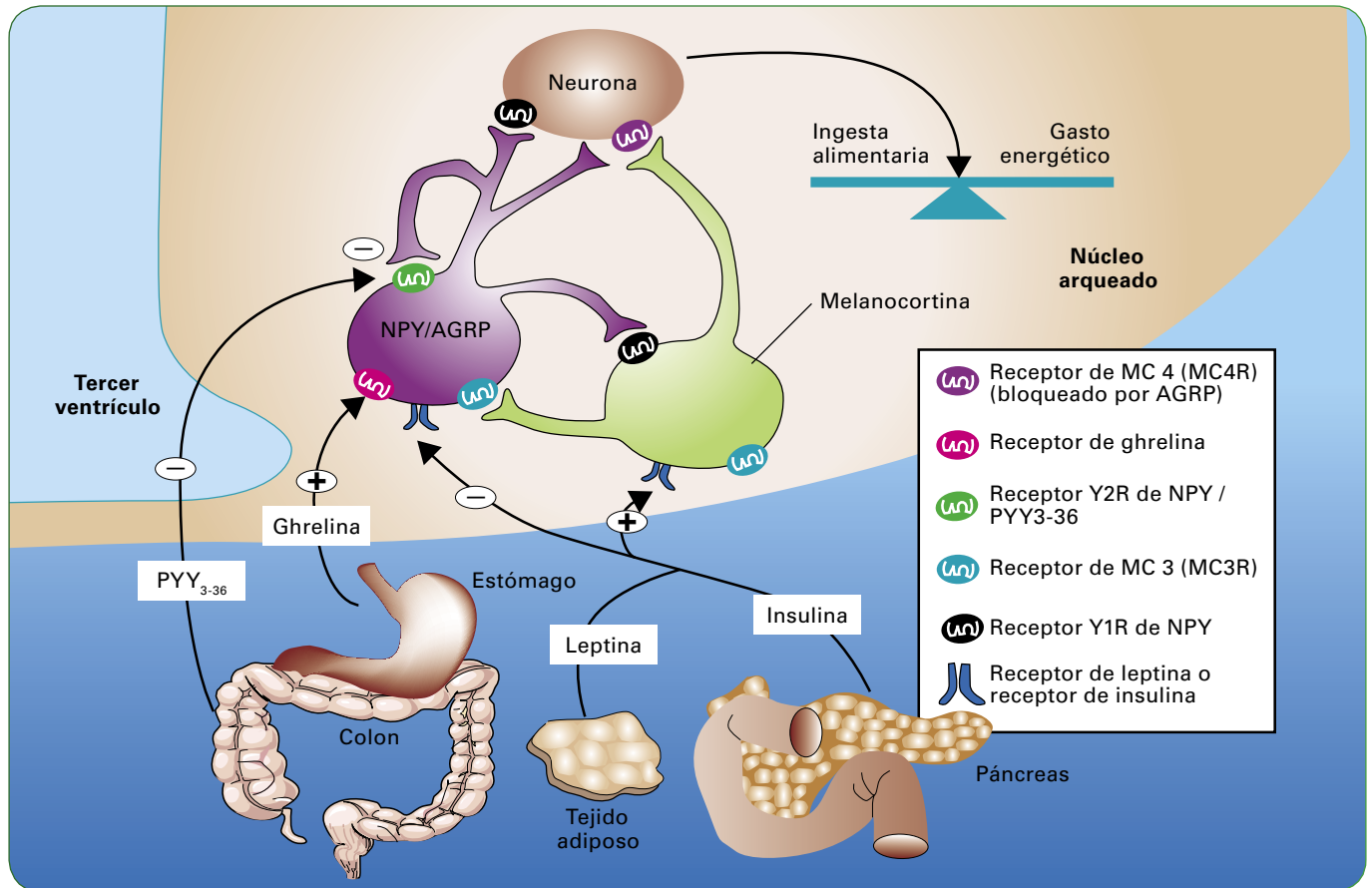


Figura 1. Hormonas que controlan la ingesta. La leptina y la insulina circulan en la sangre a concentraciones proporcionales a la masa grasa. Disminuyen la ingesta inhibiendo neuronas (centro) que producen neuropeptido Y (NPY) y AGRP, mientras que estimulan neuronas productoras de melanocortina en el núcleo arqueado. NPY y AGRP estimulan la ingesta mientras que las melanocortinas (MC) la inhiben a través de otras neuronas (arriba). La activación de neuronas productoras de NPY/AGRP inhibe las neuronas productoras de melanocortina. La ghrelina estimula el apetito a través de la activación de las neuronas productoras de NPY/AGRP, y el péptido YY (PYY) las inhibe disminuyendo así el apetito. (Fuente: Schwartz MW *et al.* Nature 2002; 418: 595-7.)

(POMC) y del transcrito relacionado con cocaína y anfetaminas (CART: *cocaine-and amphetamine-regulated transcript*), que inhiben la ingesta. Estas neuronas se modulan por señales periféricas procedentes del tracto gastrointestinal como la ghrelina, la colecistocinina y el péptido YY (PYY), y también por señales que informan sobre la adiposidad como la leptina y la insulina. En concreto, la ghrelina actúa a través de la estimulación de las neuronas productoras de NPY; la leptina y la insulina inhiben las neuronas productoras de NPY/AGRP, y a la vez estimulan las productoras de POMC/CART⁽⁴²⁾ (Figura 1).

Se han llevado a cabo múltiples estudios para investigar cuáles son las posibles alteraciones en el hipotálamo que conllevan la hiperfagia en el SPW. En estudios *post mortem*, no se ha podido comprobar ninguna alteración en las neuronas NPY/AGRP y

POMC/CART⁽⁴³⁾. En cambio, se ha podido observar una reducción del número total de neuronas (38%) y, concretamente, de las que producen oxitocina (42%), en el núcleo paraventricular, mientras que el número de neuronas que fabrican vasopresina se mantiene constante^(44,45). Otro estudio piloto no cuantitativo ha demostrado, en pacientes con SPW, una producción normal de péptido orexígeno hormona concentradora de melanina (MCH: *melanin concentrating hormone*) por parte del área hipotalámica lateral, el área perifornical y la zona incierta del hipotálamo⁽⁴⁶⁾. Por otra parte, en el hipotálamo anterior y medial se encuentran una gran cantidad de receptores A del ácido gamma-aminobutírico (GABA). En el SPW se han descrito valores plasmáticos elevados de GABA en comparación con sujetos control de la misma edad y peso corporal⁽⁴⁷⁾. Los genes que codifican

para las subunidades beta-3, alfa-5 y gamma-3 del receptor GABA-A se localizan en el brazo largo del cromosoma 15, que está delecionado, o no expresado, en la mayoría de pacientes con SPW. Sería lógico pensar que estos pacientes podrían tener una alteración en los receptores GABA-A hipotalámicos que produjera una elevación de los niveles plasmáticos de GABA, relacionada con la falta de saciedad^(47,48).

Alteraciones a nivel periférico

Existen dos tipos de señales de control del apetito. Por un lado, se encuentran un conjunto de señales que informan al sistema nervioso central acerca de cuál es la adiposidad del organismo como son la leptina y la insulina. Por otro lado, existen señales de saciedad como son el PYY, el polipéptido pancreático (PP), la colecistocinina, la oxintomodulina y el péptido similar a glucagón-1 (GLP-1: *glucagón-like peptide 1*) secretados tras la ingesta, que comportan el cese de la misma. Por último, la ghrelina también puede considerarse como una señal de saciedad, dado que niveles altos constituyen una señal para iniciar la ingesta y su descenso tras la misma contribuye a su cese.

El papel de la ghrelina en la hiperfagia del SPW

El SPW es el único modelo de obesidad que cursa con valores elevados de ghrelina⁽⁴⁹⁻⁵³⁾, que podrían contribuir a explicar la falta de saciedad presente en este síndrome. A pesar de que la hiperfagia se manifieste a partir del segundo año de vida, la hiperghrelinemia está presente desde los primeros meses de vida⁽⁵⁴⁾. En varios estudios se ha observado que los valores de ghrelina después de la ingesta descienden, al igual que ocurre en sujetos normales sanos^(52,55-56), y en un único estudio se observó una ausencia de supresión de los valores de ghrelina inmediatamente después de una comida. Este resultado podría ser explicado por la corta duración del estudio⁽⁵¹⁾.

Nuestro grupo estudió el comportamiento de la ghrelina tras la ingesta de una dieta líquida estándar durante seis horas en pacientes adultos con SPW, sujetos obesos y sujetos sanos apareados por edad, sexo, e IMC en el caso de los sujetos obesos. Los pacientes con SPW mostraron niveles más altos de ghrelina en ayunas que los otros dos grupos, y el descenso tras la ingesta fue menos pronunciado (Figura 2). El área bajo la curva de ghrelina en el periodo posprandial fue mayor en

los pacientes con SPW que en los sujetos sanos y obesos⁽⁵⁷⁾.

De todas maneras, parece que la ghrelina no es el único causante de la falta de saciedad en este síndrome, ya que tras el bloqueo de la secreción de ghrelina con una infusión endovenosa de somatostatina, los pacientes con SPW siguen presentando más hiperfagia que el grupo de control⁽⁴⁹⁾. En este mismo estudio, los valores del péptido anorexígeno PYY disminuyeron después de la administración de somatostatina, por lo que la disminución de este péptido, que produce saciedad, podría haber confundido los resultados.

Otras hormonas reguladoras del apetito en el SPW

El control de la ingesta y del peso corporal es un proceso muy complejo en el que intervienen señales, como se ha mencionado anteriormente, que dan información de la adiposidad y por otra parte señales de saciedad.

Existen hasta la fecha dos principales señales de adiposidad: la leptina y la insulina.

Hasta ahora no hay evidencia de que los pacientes con SPW tengan un déficit de leptina. Los niveles de leptina en 13 mujeres con SPW fueron superiores a los de un grupo de mujeres de control, pero resultaron iguales después de ajustarlas por contenido de tejido adiposo y edad. Por tanto, no parece que un defecto en la producción de leptina sea el responsable de la hiperfagia y la obesidad en estas pacientes⁽⁵⁸⁾.

Respecto a la insulina, en el SPW existe cierta hipoinsulinemia en relación con el grado de adiposidad que, aunque no

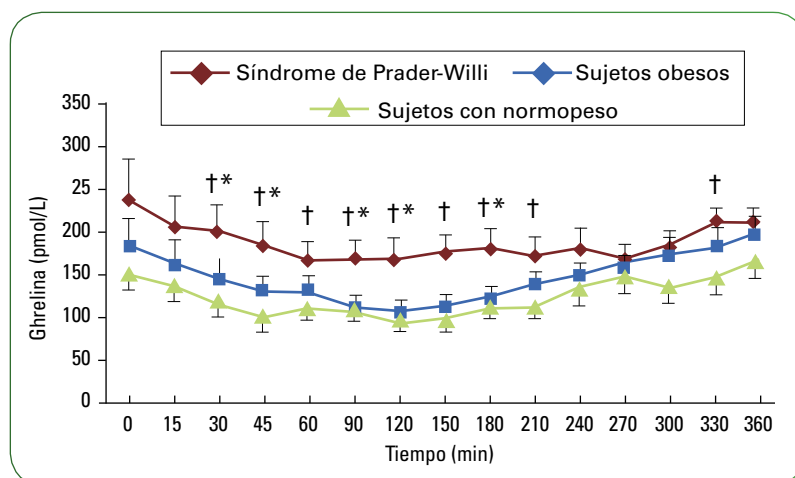


Figura 2. Niveles posprandiales de ghrelina. * $p < 0,05$ en pacientes con SPW respecto a sujetos con normopeso; † $p < 0,05$ en pacientes con SPW respecto a sujetos obesos.

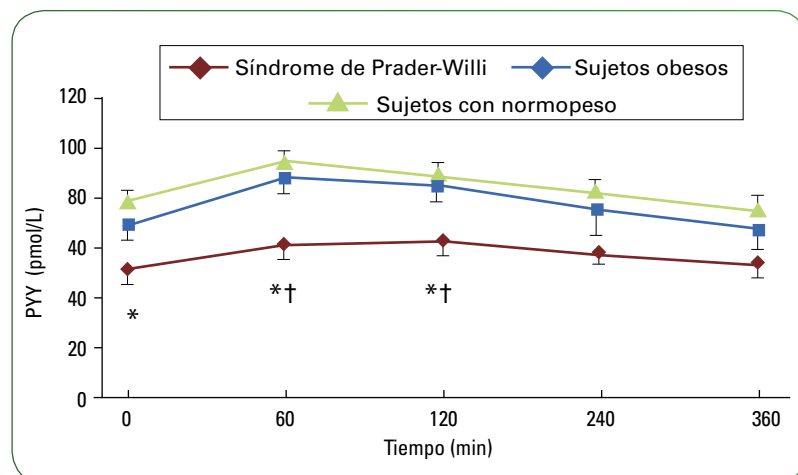


Figura 3. Niveles postprandiales de péptido YY (PYY). * $p < 0,05$ en pacientes con SPW respecto a sujetos con normopeso, † $p < 0,05$ en pacientes con SPW respecto a sujetos obesos.

esté comprobado, podría hipotéticamente contribuir a la falta de saciedad. La distribución de la grasa característica de los pacientes con SPW, con mayor disposición en el tejido subcutáneo que en el tejido visceral, podría explicar la relativa sensibilidad a la insulina, en comparación con sujetos obesos sin SPW⁽⁵⁸⁾.

Las señales de saciedad periféricas proceden en su mayoría del tracto gastrointestinal y se liberan, entre otros estímulos, tras la ingesta. Como ya se ha mencionado, las principales son el PP, el PYY, la colecistocinina, el GLP-1 y la oxintomodulina.

El PP es un péptido anorexígeno que se produce mayoritariamente en el páncreas endocrino, pero también se encuentra en el páncreas exocrino, colon y recto. En individuos con SPW, los valores basales de PP están disminuidos, así como la respuesta posprandial^(30,31,59), por lo que esta alteración podría contribuir a explicar la hiperfagia de este síndrome. A diferencia de lo que ocurre en individuos sanos⁽⁶⁰⁾, la infusión aguda de PP en dosis altas en pacientes con SPW, no consiguió disminuir la ingesta⁽⁶¹⁾. No obstante, los mismos autores repitieron el estudio utilizando dosis de PP más fisiológicas y repetidas durante dos días, y consiguieron, de esta manera, una disminución marcada de la ingesta sólo en las mujeres con SPW⁽⁶²⁾. En resumen, se puede afirmar que esta alteración, por sí sola, no explicaría la falta de saciedad de estos pacientes.

El péptido YY se secreta en todo el tracto gastrointestinal tras la ingesta, particularmente en la porción final. Recientemente, se ha intentado evaluar el posible efecto del PYY en la falta de saciedad de los pacientes con SPW, con resultados dispares. Así, en niños se observaron valores de PYY en ayunas

disminuidos⁽⁶³⁾, y en adultos valores basales y posprandiales normales, sin relación con los niveles de ghrelina^(49,55). Por último, en nuestro estudio, los pacientes con SPW tenían niveles en ayunas de PYY más bajos que los sujetos obesos y sanos delgados y, tras la ingesta, observamos una respuesta truncada, en vez del pico habitual observado en sujetos normales⁽⁵⁷⁾ (Figura 3). Además, detectamos una correlación negativa entre los niveles de ghrelina y los de PYY, de forma que es posible que el déficit de secreción posprandial de PYY contribuya al menor descenso de ghrelina observado en el SPW, y favorecer así la hiperfagia.

Hasta el momento existe un único estudio que ha evaluado los valores plasmáticos basales de GLP-1 en el SPW, resultando normales⁽⁵⁵⁾. No existen trabajos que hayan evaluado este mismo péptido en estado posprandial en pacientes con el síndrome.

Tampoco existen estudios que hayan evaluado los valores de oxintomodulina en el SPW.

Dado que en este tipo de pacientes, la aparición de sensación de saciedad es considerablemente más lenta, sería lógico pensar que pudiera existir una alteración en la liberación de colecistocinina. Existen pocos estudios al respecto y con resultados dispares. Varios de ellos observan que los valores basales de colecistocinina en individuos con SPW son normales^(31,64,65). En situación posprandial, mientras que un estudio refiere una elevada secreción de colecistocinina como respuesta a una comida mixta⁽³¹⁾, otro observa una falta de correlación positiva entre los valores de ácidos grasos libres en plasma y los de colecistocinina, después de la ingesta de una comida rica en grasas⁽⁶⁵⁾. Por tanto, se requerirían más estudios para aclarar este aspecto.

Adiponectina, citocinas y proteínas relacionadas con la inflamación

La adiponectina es una proteína producida en el tejido adiposo con niveles circulantes aproximadamente dos a tres veces superiores en mujeres que en hombres. Al contrario de lo que ocurre con la leptina, los niveles de adiponectina son inversamente proporcionales al IMC^(66,67) y están disminuidos en diversas situaciones, que forman parte del síndrome metabólico como la diabetes de tipo 2, la obesidad de predominio abdominal, la hiperlipidemia y los niveles bajos de HDL⁽⁶⁸⁾.

En el SPW se han descrito niveles de adiponectina en ayunas más altos que los de individuos obesos tanto en niños^(69,70)

como en adultos^(71,72). Esto último se puede explicar por el hecho de que los pacientes con SPW presentan menor resistencia a la insulina que individuos igualmente obesos, al tener menor porcentaje de grasa visceral.

Además de la adiponectina, el tejido adiposo fabrica otras adipocitocinas que se asocian con un aumento de la resistencia a la insulina y que se han relacionado con el desarrollo de patología cardiovascular, como son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6). Existen otras proteínas relacionadas con la inflamación que no son producidas por el tejido adiposo, como la interleucina 18 (IL-18), la proteína C-reactiva y el factor C3 del complemento. Todas estas adipocitocinas y proteínas relacionadas con la inflamación están aumentadas en la obesidad. En los pacientes con SPW se ha descrito la presencia de niveles de proteína C-reactiva en ayunas similares⁽⁷³⁾ o superiores a los individuos obesos⁽⁷⁴⁾ y sanos^(75,76), con persistencia de niveles más altos tras la ingesta⁽⁷⁶⁾. También se han descrito niveles de IL-6 superiores en los pacientes con SPW que en individuos obesos tanto en ayunas^(76,77) como tras la ingesta⁽⁷⁶⁾. Respecto al factor C3 del complemento e IL-18, nuestro grupo observó un aumento de los niveles en ayunas y tras la ingesta comparado con individuos obesos y sanos.

Hasta qué punto toda esta información pueda derivar en tratamientos efectivos contra la obesidad en general y la de los pacientes con SPW en particular es aún difícil de saber.

MANEJO DEL SPW

El tratamiento de los pacientes con SPW ha de ser precoz y llevarse a cabo por un equipo multidisciplinar coordinado por la persona que reúna la mayor experiencia y la más alta motivación.

Durante la infancia, la hipotonía severa y la dificultad para la succión pueden hacer llegar a requerir sondas de alimentación. El 80% de los chicos con SPW presentan criptorquidia que idealmente se debería intervenir quirúrgicamente mediante orquidopexia entre el primer y segundo año de vida. Una actividad física reglada y el tratamiento con GH mejoran la hipotonía, la composición corporal y la talla final, entre otros beneficios descritos anteriormente. Es muy importante informar a los familiares acerca de los problemas que van a tener que afrontar, siendo especialmente recomendable ponerlos en contacto con las asociaciones de pacientes y familiares de su comunidad.

Una vez iniciada la ganancia de peso debido, en gran parte, a la hiperfagia (entre el primer y sexto año), los esfuerzos deben ir enfocados a evitar la obesidad en lo posible, puesto que es la

principal causa de morbimortalidad. Se aconseja instaurar una dieta hipocalórica equilibrada, ejercicio regular y restricción al acceso de la comida. Muchas veces es necesaria la ayuda de un psicólogo/psiquiatra para controlar la conducta de los pacientes. Por el momento, los tratamientos farmacológicos probados para el control de la hiperfagia no han demostrado ser eficaces. La cirugía bariátrica restrictiva, como la banda o la derivación gástricas, no reduce la hiperfagia ni consigue pérdida de peso a largo plazo, teniendo una elevada morbimortalidad que la hace no recomendables en la mayoría de casos.

Por otra parte, se deben suplir los déficits hormonales como el de la GH (cuyo uso sólo está aprobado para la infancia) y valorar el tratamiento con hormonas sexuales.

Debido a la alta prevalencia de trastornos de la respiración durante el sueño, es aconsejable la valoración por parte de un neumólogo. La escoliosis y otros problemas ortopédicos, también muy prevalentes, requieren un tratamiento ortopédico específico por parte de un especialista⁽⁷⁸⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *Med Genet* 1997; 34: 917-23.
2. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F. Prader Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993; 91: 398-401.
3. Goldstone AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends in Endocrinol Metab* 2004; 15: 12-20.
4. Laurance BM, Brito A, Wilkinson J. Prader-Willi syndrome after age 15 years. *Arch Dis Child* 1981; 56: 181-6.
5. Brambilla P, Bosio L, Manzoni P, Pietrobelli A, Beccaria L, Chiumello G. Peculiar body composition in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1369-74.
6. Eiholzer U, Blum WF, Molinari L. Body fat determined by skinfold measurements is elevated despite underweight in infants with Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Pediatr* 1999; 134: 222-5.
7. Nardella MT, Sulzbacher SI, Worthington-Roberts BS. Activity levels of persons with Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Defic* 1983; 87: 498-505.
8. Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: A review with special reference to GH. *Endocr Rev* 2001; 22: 787-99.
9. van Mil EG, Westerterp KR, Gerver WJ, van Maken L, Kester AD, Saris WH. Body composition in Prader-Willi syndrome

- compared with nonsyndromal obesity: Relationship to physical activity and growth hormone function. *J Pediatr* 2001; 139: 708-14.
10. Davies PSW, Joughin C. Using stable isotopes to assess reduced physical activity of individuals with Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard* 1993; 3: 349-53.
 11. Coplin SS, Hine J, Gormican A. Outpatient dietary management in the Prader-Willi syndrome. *J Am Diet Assoc* 1976; 68: 330-4.
 12. Nelson RA, Anderson LF, Gastineau CF, Hayles AB, Starnes CL. Physiology and natural history of obesity. *JAMA* 1973; 223: 627-30.
 13. van Mil EG, Westerterp KR, Kester AD, Curfs LM, Gerver WJ, Schrandt-Stumpel CT, Saris WH. Activity related energy expenditure in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 429-34.
 14. van Mil EG, Westerterp KR, Gerer WJ, Curfs LM, Schrandt-Stumpel CT, Kester AD, Saris WH. Energy expenditure at rest and during sleep in children with Prader-Willi syndrome is explained by body composition. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 752-6.
 15. Schoeller DA, Levitsky LL, Bandibi LG, Dietz WW, Walckak A. Energy expenditure and body composition in Prader-Willi syndrome. *Metabolism* 1988; 37: 115-20.
 16. Goldstone AP, Thomas EL, Brynes AE, Bell JD, Frost G, Saeed N, Hajnal JV, Howard JK, Holland A, Bloom SR. 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: 4330-8.
 17. Angulo M, Castro-Magana M, Mazur B, Canas JA, Vitollo PM, Sarrantonio M. Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 393-400.
 18. Iughetti L, Bosio L, Corrias A, Gargantini L, Ragusa L, Livieri C, Predieri B, Bruzzi P, Caselli G, Grugni G. Pituitary height and neuroradiological alterations in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 701-2.
 19. Wabitsch M, Heinze E. Body fat in GH-deficient children and the effect of treatment. *Horm Res* 1993; 40: 5-9.
 20. Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, Teller W. In-vitro effects of growth hormone in adipose tissue. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 406: 48-53.
 21. Eiholzer U, l'Allemand D. Growth hormone normalizes height, prediction of normal height and hand length in children with Prader-Willi syndrome after 4 years of therapy. *Horm Res* 2000; 53: 185-92.
 22. Eiholzer U, l'Allemand D, van der Sluis I, Steinert H, Gasser T, Ellis K. Body composition abnormalities in children with Prader-Willi syndrome and long-term effects of growth hormone therapy. *Horm Res* 2000; 53: 200-6.
 23. Eiholzer U, Gisin R, Weinmann C, Kriemler S, Steinert H, Torresani T, Zachmann M, Prader A. Treatment with human hormone in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome reduces body fat and increases muscle mass and physical performance. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 368-77.
 24. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: a controlled study. *J Pediatr* 1999; 134: 215-21.
 25. Lindgren AC, Hellström LG, Ritzen EM, Milerad J. Growth hormone treatment increases CO₂-response, ventilation and central respiratory drive in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 936-40.
 26. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, La Franchi SH. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behaviour, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2206-12.
 27. Craig ME, Cowell CT, Larsson P, Zipf WB, Reiter EO, Wikland A, Ranke MB, Price DA, on behalf of the KIGS International Board. Growth hormone treatment and adverse events in Prader-Willi syndrome: data from KIGS (the Pfizer International Growth Database). *Clin Endocrinol* 2006; 65: 178-85.
 28. 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.
 29. Cassidy S. Prader-Willi syndrome. *Curr Probl Pediatr* 1984; 14: 5-55.
 30. Zipf WB, Odorisio 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: 1074-80.
 31. 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: 395-400.
 32. Schuster DP, Osei K, Zipf WB. Characterization of alterations in glucose and insulin metabolism in Prader-Willi subjects. *Metabolism* 1996; 45: 1514-20.
 33. Muller J. Hypogonadism and endocrine metabolic disorders in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 1997; 86 (Suppl. 423): 58-9.
 34. Greenswag LR. Adults with Prader-Willi syndrome: a survey of 232 cases. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 145-52.

35. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, Bosio L, Corrias A, Gargantini L, Salvatoni A, Tonini A, Trifirò G, Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP). Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 327-33.
36. Holland AJ, Treasure J, Coskeran P, Dalow J, Milton N, Hillhous E. Measurement of excessive appetite and metabolic changes in Prader-Willi syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17: 527-32.
37. 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: 277-81.
38. Fieldstone A, Zipf WB, Sarter MF, Berntson GG. Food intake in Prader-Willi syndrome and controls with obesity after administration of benzodiazepine receptor agonist. *Obes Res* 1998; 6: 29-33.
39. Rankin KM, Mattes RD. Role of food familiarity and taste quality in food preferences of individuals with Prader-Willi syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 759-62.
40. 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: 1642-53.
41. Hinton EC, Holland AJ, Gellatly MS, Soni S, Patterson M, Ghatei MA, Owen AM. Neural representations of hunger and satiety in Prader-Willi syndrome. *Int J Obes* 2006; 30: 313-21.
42. Schwartz MW, Woods SC, Porte DJ, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-71.
43. 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: 927-37.
44. 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: 573-79.
45. Swaab D.F. Prader-Willi syndrome and the hypothalamus. *Acta Pediatr Suppl* 1997; 423: 50-4.
46. Goldstone AP, Unmehopa UA, Thomas EL, Brynes AE, Bell JD, Frost G, Ghatei MA, Holland A, Bloom SR, Saab DF. Hypothalamic neuropeptides and regulation of fat mass in Prader-Willi syndrome. En: Eiholzer U, L'Allemand D, Zipf WB (eds.). *Prader-Willi syndrome as a model for obesity*. Zürich: Karger; 2002. p. 31-43.
47. Ebert MH, Schmidt DE, Thompson T, Butler MG. Elevated plasma gamma-aminobutyric acid (GABA) levels in individuals with either Prader-Willi syndrome or Angelman syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 75-80.
48. Wagstaff J, Knoll JH, Fleming J, Kirkness EF, Martin-Gallardo A, Greenberg F, Graham JM, Menninger J, Ward D, Venter JC, Lalande M. Localization of gene encoding the GABA-A receptor beta-3 subunit to the Angelman/Prader-Willi region of human chromosome 15. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 330-7.
49. Tan TM, Vanderpump M, Khoo B, Patterson M, Ghatei MA, Goldstone AP. Somatoestatin infusion lowers plasma ghrelin without reducing appetite in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4162-5.
50. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, Schwartz MW, Basdevant A, Weigle DS. Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. *Nat Med* 2002; 8: 643-4.
51. Delparigi A, Tschop M, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM, Bunt JC, Tataranni A. High circulating ghrelin: a potential cause for the hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5461-4.
52. Haqq AM, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, Weigle DS, Frayo RS, LaFranchi SH, Cummings DE, Purnell JQ. Circulating ghrelin levels are suppressed by meals and octeotride therapy in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3573-6.
53. 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 IGF Res* 2003; 13: 322-7.
54. Feigerlová E, Diene G, Conte-Auriol F, Molinas C, Gennero I, Salles JP, Arnaud C, Tauber M. Hyperghrelinemia precedes obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2800-05.
55. Goldstone AP, Patterson M, Kalingag N, Ghatei MA, Brynes AE, Bloom SR, Grossman AB, Korbonits M. Fasting and post-prandial hyperghrelinemia in Prader-Willi syndrome is partially explained by hypoinsulinemia, and is not due to PYY deficiency or seen in hypothalamic obesity due to craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2681-90.
56. Bizzarri C, Rigamonti AE, Giannone G, Berardinelli R, Cella SG, Cappa M, Müller EE. Maintenance of a normal meal-induced decrease in plasma ghrelin levels in children with Prader-Willi syndrome. *Horm Metab Res* 2004; 3: 164-9.
57. Gimenez-Palop O, Giménez-Pérez G, Mauricio D, González-Clemente JM, Potau N, Berlanga E, Trallero R, Laferrère B, Caixàs A. 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.

58. Goldstone AP, Brynes AE, Thomas EL, Bell JD, Frost G, Holland A, Ghatei MA, Blom SR. 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: 468-75.
59. 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: 1264-6.
60. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Patterson M, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3989-92.
61. 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.
62. Berntson GG, Zipf WB, O'Dorisio TM, Hoffman JA, Chance RE. Pancreatic polypeptide infusions reduce food intake in Prader-Willi syndrome. *Peptides* 1993; 14: 497-503.
63. 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: 1177-84.
64. Smith GP, Gibbs J. Satiating effect of cholecystokinin. *Ann NY Acad Sci* 1994; 713: 236-41.
65. 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: 67-70.
66. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Mada K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of and adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
67. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao L, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3815-9.
68. Havel PJ. Update on adipocyte hormones. Regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 2004; 53: S143-51.
69. Festen DA, van Toorenbergen A, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega ACS. Adiponectin levels in prepubertal children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1549-54.
70. Haqq AM, Muehlbauer M, Svetkey LP, Newgard CB, Purnell JQ, Grambow SC, Freemark MS. 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: 944-51.
71. Kennedy L, Bittel DC, Kibiryeveva 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* 2006; 30: 382-7.
72. Caixàs A, Giménez-Palop O, Giménez-Pérez G, Potau N, Berlanga E, González-Clemente JM, Arroyo J, Laferrère B, Mauricio D. Postprandial adiponectin levels are unlikely to contribute to the pathogenesis of obesity in Prader-Willi syndrome. *Horm Res* 2006; 65: 39-45.
73. Marzullo P, Marcassa C, Campini R, Eleuteri E, Minocci A, Priano L, Temporelli P, Sartorio A, Vettor R, Liuzzi A, Grucci G. The impact of growth hormone/insulin-like growth factor-I axis and nocturnal breathing disorders on cardiovascular features of adult patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5639-46.
74. Butler MG, Bittel DC, Kibiryeveva N, Garg U. C-reactive protein levels in subjects with Prader-Willi syndrome and obesity. *Genet Med* 2006; 8: 243-8.
75. Patel S, Harmer J, Loughnan G, Skilton M, Steinberck K, Cellermaier DS. Characteristics of cardiac and vascular structure and function in Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 771-7.
76. Caixàs A, Giménez-Palop O, Broch M, Vilardell C, Megia A, Simon I, Giménez-Pérez G, Mauricio D, Vendrell J, Richart C, González-Clemente JM. Adult subjects with Prader-Willi syndrome show more low-grade systemic inflammation than matched obese subjects. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 169-75.
77. Höybye C. Inflammatory markers in adults with Prader-Willi syndrome before and during 12 months growth hormone treatment. *Horm Res* 2006; 66: 27-32.
78. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4183-97.