



6th International IPWSO Conference
Cluj-Napoca 21.06.07 - 24.06.07
"Coming here, you will discover yourself, discovering others"
Romanian Prader-Willi Association

ASOCIACIÓN MADRILEÑA
PARA EL SÍNDROME DE
PRADER-WILLI



HAS GUT-DERIVED HORMONE PYY 3-36 A CAUSATIVE ROLE IN HYPERPHAGIA AND OBESITY IN PWS?

Alexander Viardot, MD¹, Leonie Heilbronn, PhD¹, Herbert Herzog, PhD¹, Georgina Loughnan², Kate S Steinbeck, MD PhD², Lesley V Campbell, MD PhD¹

¹Garvan Institute of Medical Research, Sydney-Darlinghurst, Australia, ²Royal Prince Alfred Hospital, Prader-Willi Syndrome Clinic, Sydney-Camperdown, Australia

BACKGROUND: Prader-Willi syndrome (PWS) is associated with hyperphagia and severe obesity, which puts these subjects at high cardiovascular risk. Because the options for pharmacological support are few, behavioural restraints are commonly used. While the cause of obesity is thought to be of hypothalamic origin, the exact mechanism is not known. It has recently been postulated that gut derived hormones involved in appetite regulation, such as PYY 3-36, GLP-1 and ghrelin, may play a role in PWS. However, the method of measurement of these hormones, and especially PYY, are not standardised, and therefore conflicting results are found in the literature regarding whether PYY may be involved as a cause for obesity in PWS.

PYY 1-36 is secreted by the L-cells in the distal jejunum in response to meals, and is quickly cleaved into its active form PYY 3-36 by depeptidyl peptidase IV. Whilst PYY 1-36 binds to all forms of NPY-receptors in the hypothalamus, only PYY 3-36 is specific to the Y2-receptor, which is believed to mediate the central anorectic effect. Unfortunately, most studies investigating PWS report total PYY levels, which may not reflect biological activity. Therefore, we aimed to measure active PYY 3-36 in subjects with PWS as compared to weight matched and lean controls.

METHODS: 7 subjects diagnosed with PWS were recruited at the Prader-Willi Syndrome Clinic at Royal Prince Alfred Hospital, Sydney Australia for a fasting blood sample (>8h). 5 weight matched obese controls, 8 slightly overweight controls and 9 subjects with a high genetic risk for type 2 diabetes (strong family history) were recruited at the Garvan Institute of Medical Research for fasting blood and a high caloric high fat/low carbohydrate meal to validate our PYY assay. We used commercial RIA's from Linco™ detecting either specifically the cleaved PYY 3-36, with no cross-reactivity to PYY 1-36, or the total PYY.

RESULTS: Our subjects with PWS (n=7, 28 y.o., BMI 39.5 kg/m²) had slightly higher PYY 3-36 levels (79.5 pg/ml) as compared to weight matched controls (62.6 pg/ml, n.s.), and significantly higher levels compared to leaner subjects (59.0 pg/ml, p<0.04). Subjects with high genetic risk for type 2 diabetes showed a trend to lower PYY 3-36 fasting levels (52.5 pg/ml) as compared to age and weight matched controls (59.0 pg/ml). The levels of PYY 3-36 and total PYY were congruent through the groups.

CONCLUSIONS: Our finding that PYY 3-36 (and total PYY) levels are elevated in PWS and similarly in (nearly) weight matched controls as compared to leaner subjects is interesting, considering the conflicting results in the literature of total PYY and its contribution to obesity. Our results suggest that there is no primary deficiency of PYY 3-36 in PWS directly causing obesity. Certainly, this will not predict whether pharmacological use of PYY 3-36 may not be useful in this disorder, considering the supra-physiological doses which are needed and have been tested in clinical trials. Our future research will investigate whether the response of PYY 3-36 and other related hormones are altered in PWS in response to a meal stimulus.



6th International IPWSO Conference
Cluj-Napoca 21.06.07 - 24.06.07
"Coming here, you will discover yourself, discovering others"
Romanian Prader-Willi Association

ASOCIACIÓN MADRILEÑA
PARA EL SÍNDROME DE
PRADER-WILLI



¿Tiene la hormona PYY 3-36 (de origen intestinal) una función causal en la hiperfagia y obesidad de PWS?

Alexander Viardot, MD¹, Leonie Heilbronn, PhD¹, Herbert Herzog, PhD¹, Georgina Loughnan², Kate S Steinbeck, MD PhD², Lesley V Campbell, MD PhD¹.

¹ Garvan Institute of Medical Research, Sydney-Darlinghurst, Australia; ² Royal Prince Alfred Hospital, Prader-Willi Syndromic Clinic, Sydney-Camperdown, Australia.

Traducido por: J. Akorda

Antecedentes: El síndrome Prader-Willi (PWS) está asociado con la hiperfagia y la obesidad grave, lo cual expone a estas personas a un alto riesgo cardiovascular. Puesto que las ayudas farmacológicas son escasas, se suelen emplear las restricciones conductuales. Aunque la causa de la obesidad se cree que es de origen hipotalámico, el mecanismo preciso no es conocido. Recientemente se ha supuesto que las hormonas intestinales implicadas en la regulación del apetito (tales como PYY 3-36, GLP-1 y grelina) pueden desempeñar una función en PWS. Sin embargo, el método de medición de estas hormonas, y en concreto de la PYY) no está estandarizado, y, por tanto, se han dado resultados contradictorios en la bibliografía respecto a si PYY puede estar implicada como causa de la obesidad en PWS.

La PYY 1-36 la segregan las células-L en el "jejuno" distal como respuesta a las comidas, y es rápidamente incorporada en su forma activa PYY 3-36 por la depeptidil peptidasa. Mientras PYY 1-36 se une a todas las formas de receptores NPY en el hipotálamo, sólo el PYY 3-36 es específico al receptor Y2, que se cree que interviene en el efecto anorético central. Desgraciadamente, la mayoría de los estudios que investigan el PWS informan de niveles totales de PYY, que puede que no reflejen la actividad biológica. Por eso, nos propusimos medir la actividad de PYY 3-36 en personas con PWS comparado con controles con pesos equilibrados.

Métodos: Se reclutó a 7 personas diagnosticadas con PWS en el Clínico del síndrome Prader-Willi en el Hospital Royal Prince Alfred de Sydney (Australia) para una muestra de sangre en ayunas (>8h). 5 pesos igualaban los controles de obesidad, 8 ligeramente los controles de sobrepeso y 9, con un alto riesgo del tipo 2 de diabetes (marcada historia familiar) fueron reclutados en el Instituto Garvan de investigación médica de sangre rápida y con una comida de alto poder calórico alta/baja en carbohidratos para validar nuestro ensayo PYY. Utilizamos el RIA comercial de Linco™, que detectan tanto específicamente la grieta PYY 3-36, sin reactividad cruzada con PYY 1-36, o el PYY total.

Resultados: Nuestros sujetos con PWS (n=7, 28 y.o., BMI 39,5 kg/m²) tenían niveles de PYY 3-36 ligeramente más altos (79,5 pg/ml) comparados con los controles de peso equilibrado (62,6 pg/ml, n.s.) y niveles significativamente más altos comparados con los sujetos delgados (59,0 pg/ml, p <0,04). Los sujetos con alto riesgo del tipo 2 de diabetes mostraban una tendencia a un PYY 3-36 más bajo de niveles de abstinencia (52,5 pg/ml) comparado con los controles correspondientes de edad y peso (59,0 pg/ml). Los niveles de PYY 3-36 y del PYY total eran congruentes a través de los grupos.

Conclusiones: Es interesante nuestro descubrimiento de que los niveles de PYY 3-36 (y del PYY total) se incrementaban en PWS, e igualmente (casi) en los controles ajustados de peso comparados con los sujetos delgados, teniendo en cuenta los resultados en contra de la bibliografía del PYY total y su aportación a la obesidad. Nuestros resultados sugieren que no hay una



6th International IPWSO Conference
Cluj-Napoca 21.06.07 - 24.06.07
"Coming here, you will discover yourself, discovering others"
Romanian Prader-Willi Association

ASOCIACIÓN MADRILEÑA
PARA EL SÍNDROME DE
PRADER-WILLI



deficiencia primaria de PYY 3-36 en PWS que cause directamente la obesidad. Por supuesto, esto no predecirá si el uso farmacológico de PYY 3-36 en PWS puede no ser útil en esta enfermedad, teniendo en cuenta las dosis supra-fisiológicas que se requieren y que se han probado en pruebas clínicas. Nuestra futura investigación investigará si la respuesta de PYY 3-36 y otras hormonas emparentadas se alteran en PWS como respuesta a un estímulo alimentario.