

# Vuxna med Prader-Willi syndrom

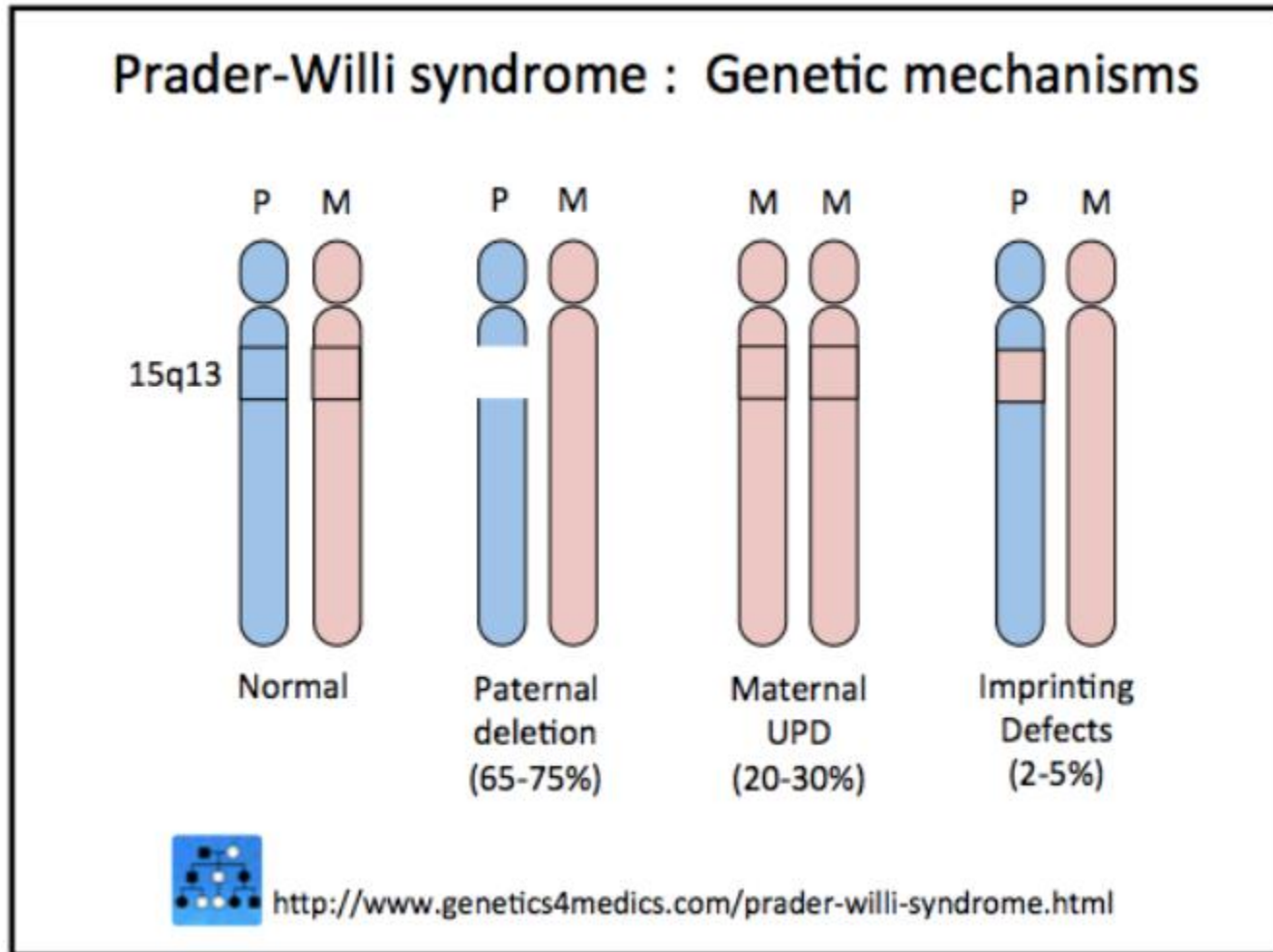
Charlotte Höybye  
Patientområde Endokrinologi och Nefrologi  
Tema Inflammation och Infektion  
Karolinska Universitetssjukhuset  
Stockholm

# PWS bakgrundsfakta

- 6-7 barn föddes med PWS per år i Sverige
- Totalt cirka 400 personer med PWS i Sverige
- Cirka 200-300 vuxna
- Ingen könsskillnad i förekomsten

# Orsak till PWS

## Inaktiverade paternella gen/gener på kromosom 15



# Holms kliniska kriteria för diagnos

Den kliniska  
diagnosen  
är svår

## Huvudkaraktistika:

Kortvuxenhet  
Muskelsvaghet  
Ökat hunger/nedsatt mättnad  
Stor risk för fetma  
Beteenderubbningar  
Nedsatt kognitiv funktion  
Hormonella brister

TABLE 1. Clinical diagnostic criteria for Prader-Willi syndrome

|                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Major criteria (1 point each)                                                                                                                                                                    |
| Neonatal and infantile hypotonia                                                                                                                                                                 |
| Infantile feeding problems or failure to thrive                                                                                                                                                  |
| Excessive or rapid weight gain between the ages of 1 and 6 yr                                                                                                                                    |
| Characteristic facial features, including narrow face, almond-shaped eyes, small-appearing mouth with thin upper lip, down-turned corners of the mouth (three or more required)                  |
| Hypogonadism (impaired function of the gonads) with underdeveloped genitalia and/or impaired pubertal development                                                                                |
| Developmental delay, mental retardation, or learning problems                                                                                                                                    |
| Hyperphagia, food foraging, or obsession with food                                                                                                                                               |
| Deletion 15q11-q13 on high-resolution cytogenetic analysis or other abnormality of the Prader-Willi chromosome region                                                                            |
| Minor criteria (0.5 points each)                                                                                                                                                                 |
| Decreased fetal movement or infantile lethargy                                                                                                                                                   |
| Typical behavioral problems: temper tantrums, violent outbursts; obsessive/compulsive behavior, argumentative, rigid, possessive, stubborn manipulative, stealing, lying (five or more required) |
| Sleep disturbances or sleep apnea                                                                                                                                                                |
| Short stature for family by the age of 15 yr                                                                                                                                                     |
| Fairer eyes, skin, and hair than expected                                                                                                                                                        |
| Smaller hands and feet than expected for height and age                                                                                                                                          |
| Narrow hands with straight ulnar border                                                                                                                                                          |
| Esotropia or myopia                                                                                                                                                                              |
| Viscous saliva                                                                                                                                                                                   |
| Speech articulation defects                                                                                                                                                                      |
| Skin picking                                                                                                                                                                                     |
| Supportive criteria (0 points, but help to confirm diagnosis)                                                                                                                                    |
| High pain threshold                                                                                                                                                                              |
| Reduced incidence of vomiting                                                                                                                                                                    |
| Temperature control problems                                                                                                                                                                     |
| Scoliosis or kyphosis                                                                                                                                                                            |
| Early adrenarche                                                                                                                                                                                 |
| Osteoporosis                                                                                                                                                                                     |
| Unusual skill with jigsaw puzzles                                                                                                                                                                |
| Normal neuromuscular findings                                                                                                                                                                    |

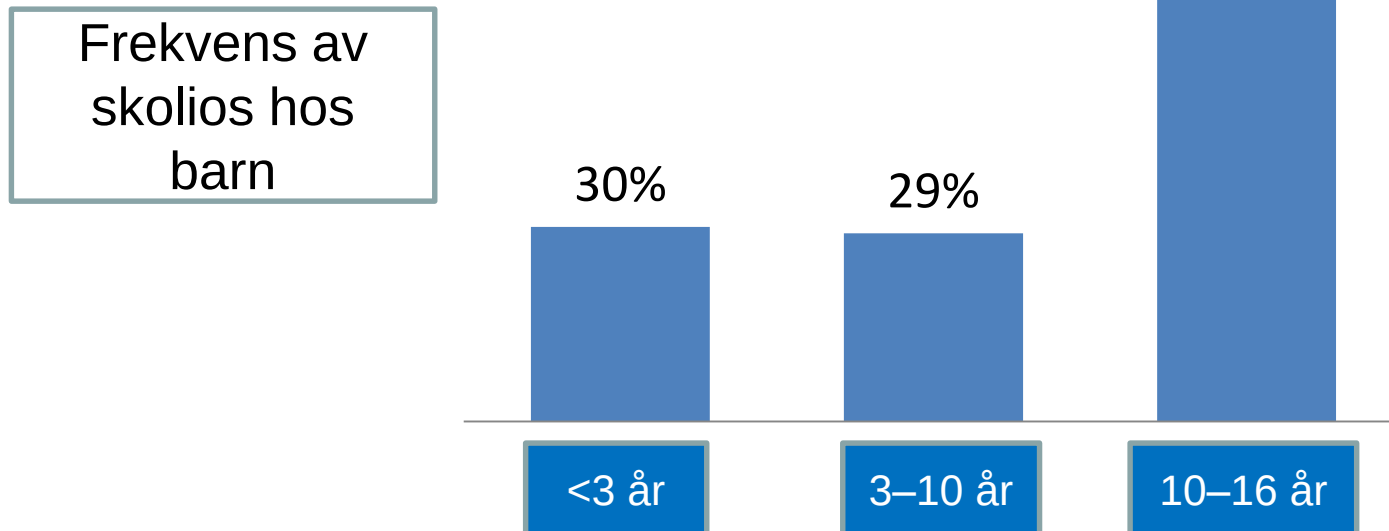
Five points ( $\geq 4$  points from major criteria) strongly suggest Prader-Willi syndrome in children  $\leq 3$  yr old, whereas 8 points ( $\geq 5$  points from major criteria) are indicative in older individuals. [Adapted with permission from *Pediatrics*, Vol. 91, page(s) 398–402, Table 1, © 1993 (8).]

# Muskelsvaghet

- Startar under graviditeten men förbättras med åldern
- Beror på förändringar i muskelstrukturen och felaktiga impulser från centrala nervsystemet
- Orsakar nedsatt fysisk aktivitet, dålig balans och koordination
- Ökar risken för skolios
- Regelbunden fysisk träning nödvändig

# Skolios

- Frekvens 30-80% ( $\approx 2\%$  i normal befolkningen)
- Muskelsvaghet och abnorm kroppssammansättning ökar risken
- Ökar med åldern



# 7 olika nutritionsfaser

| Nutritions fas | Ungefärlig ålder      | Karakteristika                               |
|----------------|-----------------------|----------------------------------------------|
| 0              | Prenatal-födelse      | Nedsatt fosterrörelser och låg födelsesvikt  |
| 1a             | 0–9 månader           | Hypotoni, matningsproblem samt nedsatt aptit |
| 1b             | 9–25 månader          | Förbättrad aptit och tillväxt                |
| 2a             | 2.1–4.5 år            | Viktökning utan ökat aptit och kaloriintag   |
| 2b             | 4.5–8 år              | Ökat aptit och kaloriintag, kan bli mät      |
| 3              | 8 år till vuxen ålder | Hyperfagi, blir sällan mät                   |
| 4              | Vuxna                 | Aptiten inte längre omätlig                  |

**Övergången mellan nutritionsfaserna är mycket komplex.**

# Hyperphagi (överätning)

- Ofta okontrollerbar aptit från 1-6 års ålder
- Patienterna är besatta av mat och letar ständigt efter mat
- Patienterna samlar, gömmer, ljugar om mat, stjälar mat, äter ovanlig mat
- En strikt diet är obligatorisk för flertalet på grund av den stora risken för fetma, typ 2 diabetes, hjärt-kärlsjukdomar



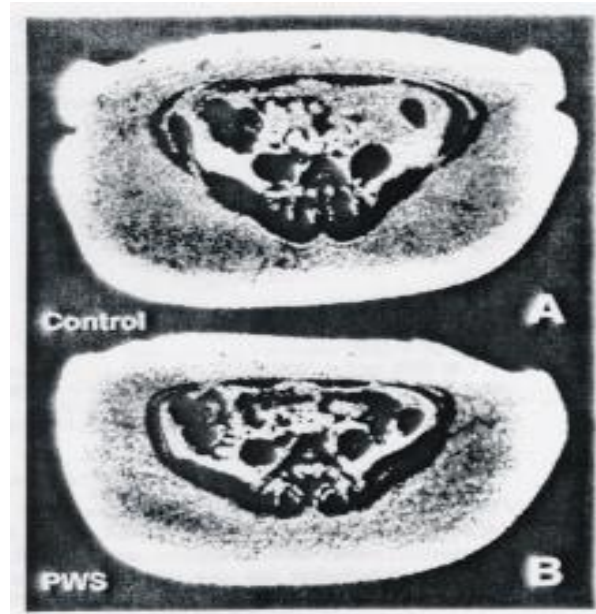


# **1000 kcal- cirka hälften av en vuxen mans behov motsvarar:**

- 1 påse chips
- 4 korvar med bröd
- 200 g chokladkaka
- 4 limpskivor med smör och ost
- 3 tallrikar fil med sötad müsli
- 2 wienerbröd
- 1 pizza och 1 läsk
- 2½ hekto smågodis

# Fetma

- Är den vanligaste orsak till sjukdom och död vid PWS
- Förhöjd fettmassa (höfter, bak, mage)
- Fettmassan finns fram för allt i underhudsfettet, i mindre grad inne i magen
- Mindre uttalade konsekvenser på ämnesomsättningen



# Studier av hyperfagi och fetma vid PWS

| Medication                | Company                      | Compound                                       | Target Action                                                                                       | Study Phase       | ClinicalTrials.gov Identifier |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|
| Beloranib                 | Zafgen                       | methionine aminopeptidase 2 (MetAP2) inhibitor | Decrease fat biosynthesis and enhance fat oxidation and lipolysis                                   | Phase 3           | NCT02179151                   |
| RM-493                    | Rhythm                       | melanocortin 4 receptor (MC4R) agonist         | Activation of the MC4R to control pro-orexigenic pathways in the hypothalamus                       | Phase 2           | NCT02311673                   |
| Intranasal Oxytocin       | N/A                          | Oxytocin nasal spray                           | Bind oxytocin receptors to improve satiety and behaviors                                            | Phase 2           | NCT02013258                   |
| Intranasal FE 992097      | Ferring                      | Oxytocin analog                                | Bind oxytocin receptors to decrease hyperphagia and behaviors<br>Hyperpolarize hypothalamic neurons | Phase 2 completed | NCT01968187                   |
| Diazoxide                 | Essentialis                  | K <sup>+</sup> -ATP channel agonist            | whose activity is otherwise impaired by a defective leptin signaling pathway                        | Phase 2           | NCT02034071                   |
| AZP-531                   | Alize                        | unacylated ghrelin analog                      | Increase unacylated ghrelin levels to improve blood glucose levels and weight                       | Not started       | Not yet listed                |
| Exanatide/<br>Liraglutide | AstraZeneca/<br>Novo Nordisk | GLP-1 Receptor Agonists                        | Suppress appetite and to induce weight loss                                                         | Phase 2           | NCT01444898/<br>NCT01542242   |

# Studier av hyperfagi och fetma vid PWS

- **Ghrelin**-ökar GH sekretionen, högt vid fasta sjunker efter måltid, höga nivåer vid PWS, kan tänkas vara orsak till ökat hunger. Studier pågår och god effekt på vikt och blodsocker har noterats.
- **Oxytocin**-ger ökat mättnad ökat välmående, låga nivåer vid PWS. God effekt på hunger och vikt har setts i studier av barn med PWS.
- **GLP-1** diabetes läkemedel som kan minska aptit och vikt. Har i studier visat samma effekter vid PWS, men medicinen försenar magtömningen vilket är en oönskat effekt vid PWS
- **MC4R agonist**, minskar aptiten och ökar metabolismen hos patienter med fel i regleringen av detta system. Studier av vuxna med PWS har inte visat dessa effekter.

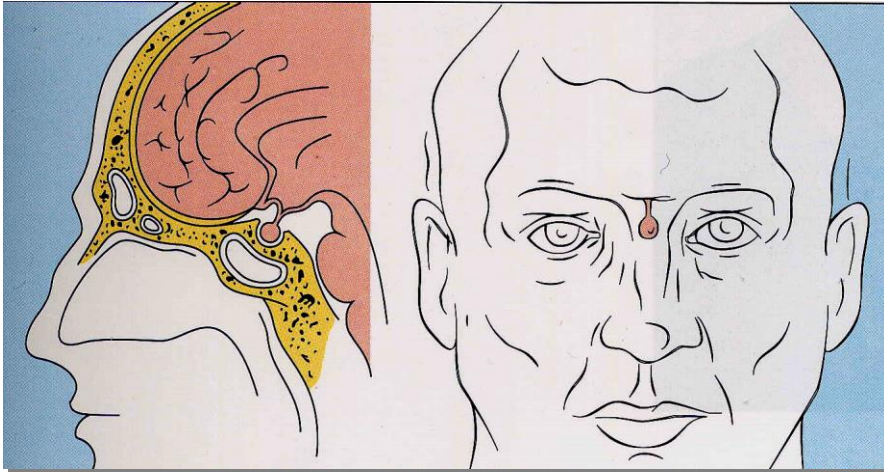
# Stimulering av vagus nerven (VNS)

- Vagus nerven är involverat i mättnads signaler mellan mag-tarm-systemet och hjärnan
- VNS är en apparat som stimulerar vagus nerven med elektriska impulser och används vid epilepsi och depression
- VNS har i studier rapporterats att minska vikt och aptit
- 3 vuxna med PWS har testat detta system och det noterades färre antal utbrott och lugnare beteende
- Över tid även minskning i vikt
- Ny studie pågår för närmare undersökning av effekten på kroppsvikten vid PWS

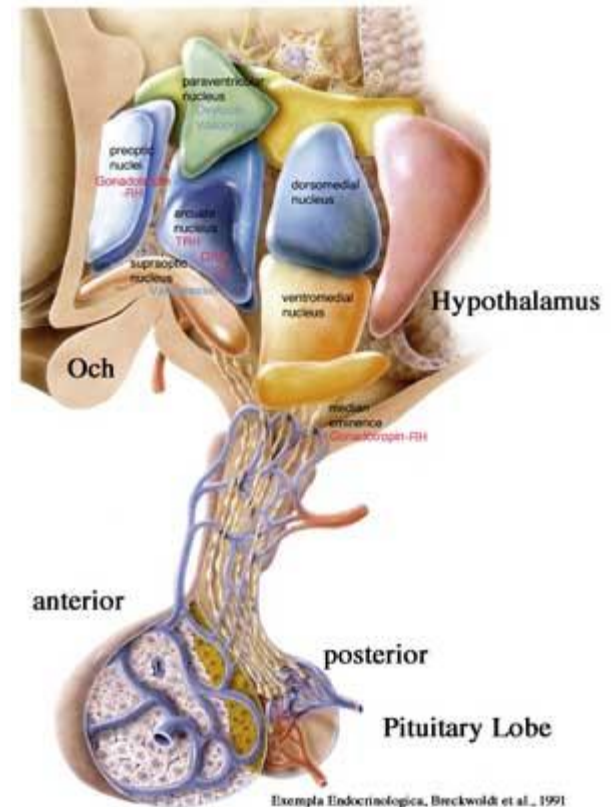
# Tarm Microbiom (genetisk material)

- Ändringar i tarmens microbiom har visats kunna bidra till utveckling av fetma och försämring i ämnesomsättningen
- Oklart hur detta ser ut vid PWS
- En studie av barn med PWS har visat att en kost med mycket fibrer (45%) medförde viktminskning som resultat av ändringar i tarm microbiomet och minskat inflammation
- Studier med kost med olika fiberinnehåll pågår

# Hypotalamus och hypofys

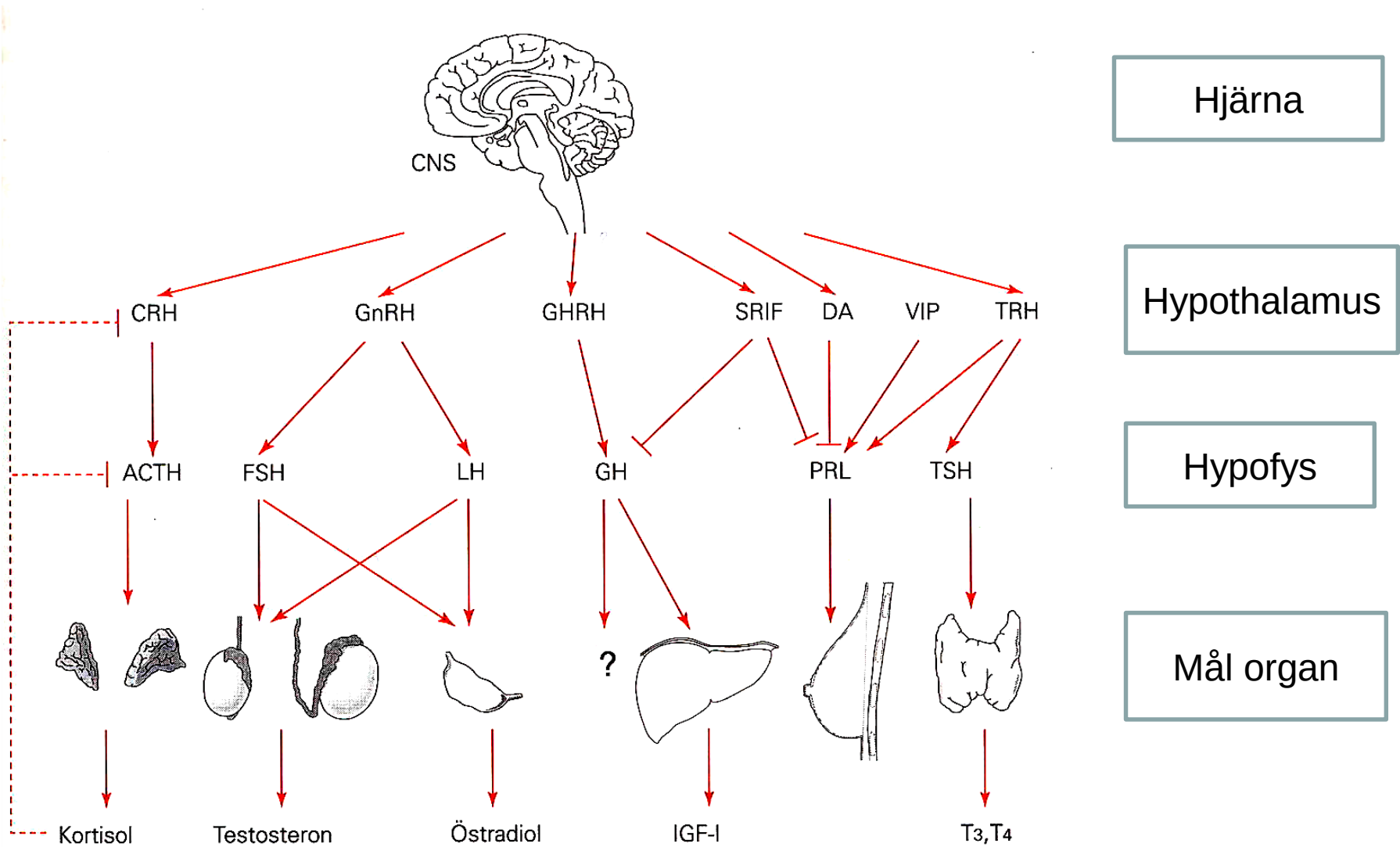


Hypotalamus reglerar aptit, ämnesomsättning, kropps temperatur, humör, sömn och frisättning av hormon från hypofysen



Det antas att funktionen av hypotalamus är nedsatt vid PWS

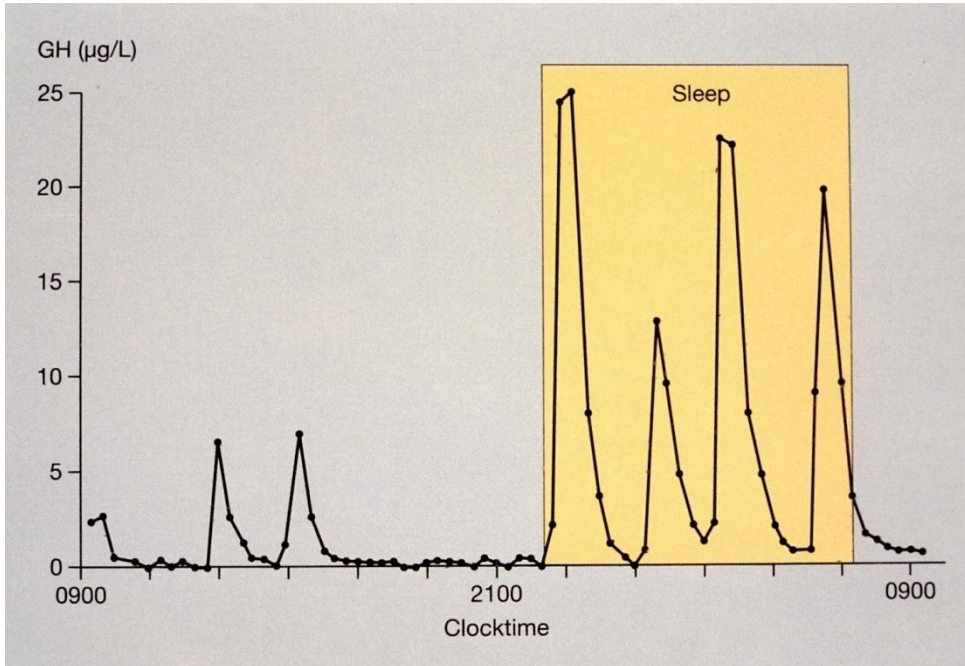
# Regleringssystem håller hormonnivåerna normala





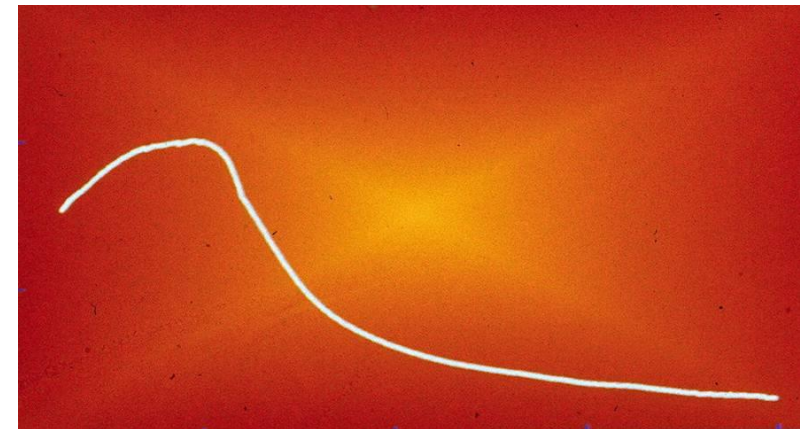
# Tillväxthormon

# Tillväxthormon (GH)



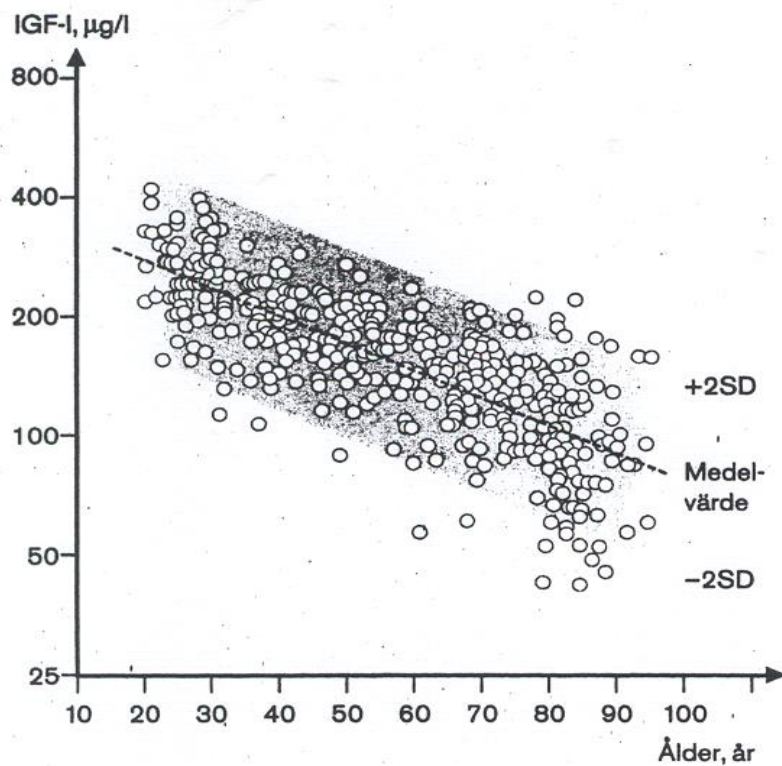
GH frisätts i pulsar

Ålder och GH sekretion



# IGF-I en markör för GH's aktivitet

IGF-I kan användas som markör för GH's aktivitet och för att bestämma GH dosen



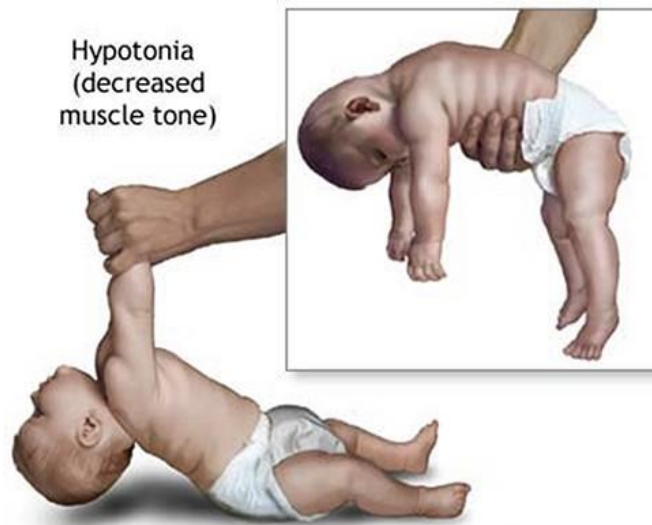
# GHs effekter i kroppen

GH frisätts från hypofysen och GH frisätter IGF-I från levern

- GH och IGF-I ökar längdtillväxten
- GH ökar muskelmassan
- GH minskar fettmassan
- GH ökar ämnesomsättningen
- GH förbättrar blodfetterna
- GH ökar blodsockret

# Tillväxt vid PWS—utan GH behandling småbarn

- Vanligtvis normal längd vid födslen
- Uttalad muskel hypotoni
- Svårigheter att äta
- Dålig längdtillväxt



# Tillväxt vid PWS—utan GH behandling barn

- Normal eller långsam tillväxt under de första 10 levnadsår
- Ingen tillväxtspurt



# Tillväxt vid PWS—utan GH behandling vuxna

- Kortväxta för familjen
  - Män medel: 155 cm
  - Kvinnor medel: 148 cm

# **GH behandling till barn med PWS**



# Långtidsbehandling med GH till barn PWS

| Author        | Type of study | Age                                                                                                   | No | Period       | GH dose (mg/kg/d)           | Results                                                      |
|---------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Carrel 2002   | FU +dose-resp | Children                                                                                              | 46 | 4 yr         | 0.033, subs: 0.01/0.033/0.5 | H-SDS + to =<br>BC + to subnl<br>0.01 no effect              |
| De Lind 2009  | FU            | 3-12/14 yr                                                                                            | 57 | 4 yr         | 0.033                       | H-SDS + to =<br>BC + to subnl<br>HC + to =<br>Gluc/lipids nl |
| Eiholzer 2000 | FU            | <b>GH behandling förbättrade längdtillväxt, kroppssammansättning, motorik, beteende och slutlängd</b> |    |              |                             | BC +                                                         |
| Lindgren 1999 | FU            | 3–12                                                                                                  | 18 | 5 yr         | 0.033                       | H-SDS +                                                      |
| Obata 2003    | FU            | 3–21                                                                                                  | 37 | 1–5 yr       | 0.5/kg/wk                   | AH improved                                                  |
| Angulo 2007   | FU            | 8.3 yr                                                                                                | 21 | To AH        | 0.033                       | AH improved                                                  |
| Lindgren 2008 | KIGS          | 6.9 yr (4.9-11.3)                                                                                     | 22 | To AH 10 yrs | 0.033                       | AH nl<br>BC + to subnl                                       |

# Kognitiv utveckling under 4 års GH behandling

- GH-behandlade barn med PWS utvecklades kognitivt med samma hastighet men uppnådde inte samma nivå som icke-PWS barn
- PWS barnen utan GH behandling försämrades
- GH behandling normaliserer inte den kognitiva utvecklingen vid PWS men kan minska skillnaden jämfört med icke-PWS barn – en skillnad som annars ökar med tiden

# GH behandling och skolios

| Infants     |      |         |                |
|-------------|------|---------|----------------|
|             | GH   | Control | <i>P</i> value |
| Onset       | 4/19 | 2/19    | 0.71           |
| Progression | -6   | -7.5    | 0.48           |
|             |      |         |                |
| Juveniles   |      |         |                |
|             | GH   | Control | <i>P</i> value |
| Onset       | 5/23 | 6/21    | 0.52           |
| Progression | -3.5 | 0.0     | 0.60           |

**GH utlöste inte skolios eller medförde försämring av denna**  
**Skolios är ingen kontraindikation för GH behandling**

# GH behandling och andning

| N=53                     | Median before GH | Median after 6 months of GH | <i>P</i> value |
|--------------------------|------------------|-----------------------------|----------------|
| AHI                      | 4.8              | 4.0                         | 0.36           |
| Central apnoea index     | 2.9              | 2.2                         | 0.15           |
| Obstructive apnoea index | 0.0              | 0.0                         | 0.73           |
| Hypopnoea index          | 0.7              | 1.0                         | 0.26           |
| Longest apnoea           | 15.0             | 17.0                        | 0.92           |

**GH kan leda till tillväxt av lymfvävnad och potentiellt innebära andningsproblem och oväntad död.**

**GH behandling förvärrar inte sömnrelaterade andningsproblem.**

# **GH behandling till vuxna med PWS**

## GH brist (GHD) hos icke-PWS vuxna

Ökat mängd kroppsfett  
Minskat muskelmassa  
Reducerad aktivitetsnivå  
Reducerad livskvalitet

## GH behandling till icke-PWS GHD vuxna

Minskat mängd kroppsfett  
Ökat muskelmassa  
Ökat aktivitetsnivå  
Ökat livskvalitet

# Vuxna med PWS

PWS vuxna har symptom som vid GHD hos icke-PWS vuxna:

- Ökat kroppsfett
- Minskat muskelmassa
- Minskat fysisk aktivitet
- Minskat livskvalitet

**Dessa symptom tillsammans med den förmodade nedsatta funktion av hypotalamus antyder att vuxna med PWS har GHD**

# Metaanalys av studier om GH behandling till vuxna med PWS

| End-point                | Weighted mean difference | 95% CI           | P-value | No of studies | No of subjects | Q test P-value | I <sup>2</sup> index (%) | Global effect size |
|--------------------------|--------------------------|------------------|---------|---------------|----------------|----------------|--------------------------|--------------------|
| (a)                      |                          |                  |         |               |                |                |                          |                    |
| BMI (Kg/m <sup>2</sup> ) | -0.48                    | -1.32 to 0.35    | 0.253   | 5             | 112            | 0.926          | 0                        |                    |
| FM (%)                   | -2.91                    | -3.90 to -1.91   | <0.001  | 5             | 112            | 0.790          | 0                        |                    |
| LBM (Kg)                 | 2.41                     | 1.32-3.49        | <0.001  | 5             | 112            | 0.995          | 0                        |                    |
| WC (cm)                  | -2.01                    | -4.84 to 0.82    | 0.163   | 2             | 70             | 0.701          | 0                        |                    |
| WHR                      | 0                        | -0.01 to 0.01    | 1.000   | 3             | 42             | 1.000          | 0                        |                    |
| VAT (cm <sup>2</sup> )   | -32.97                   | -55.67 to -10.26 | 0.004   | 2             | 53             | 0.088          | 65.6                     |                    |
| SAT (cm <sup>2</sup> )   | -55.24                   | -89.05 to -21.44 | 0.001   | 2             | 53             | 0.301          | 6.5                      |                    |
| SBP (mmHg)               | 0.64                     | -2.29 to 3.58    | 0.669   | 2             | 42             | 0.844          | 0                        |                    |
| DBP (mmHg)               | -0.75                    | -3.41 to 1.90    | 0.579   | 2             | 42             | 0.279          | 14.6                     |                    |
| (b)                      |                          |                  |         |               |                |                |                          |                    |
| BMI (Kg/m <sup>2</sup> ) | -0.93                    | -3.21 to 1.35    | 0.425   | 3             | 55             | 0.183          | 41.0                     |                    |
| FM (%)                   | -2.89                    | -4.69 to -1.07   | 0.002   | 2             | 49             | 0.568          | 0                        |                    |
| LBM (Kg)                 | 2.82                     | 1.31-4.33        | <0.001  | 2             | 49             | 0.880          | 0                        |                    |

BMI, body mass index; FM, per cent fat mass; LBM, lean body mass; WC, waist circumference; WHR, waist-to-hip ratio; VAT, visceral adipose tissue area; SAT, subcutaneous adipose tissue area; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

**Minskning i fett och fettfria massan**



# GH behandling- effekt på fysisk aktivitet

|                   | Physical fitness                                     |
|-------------------|------------------------------------------------------|
| Høybye 2003       | Improved (questionnaires)                            |
| Bertella 2007     | Improved (questionnaires)                            |
| Gondoni 2008      | Improved exercise duration and intensity (treadmill) |
| Mogul 2008        | Improved (questionnaire)                             |
| Sode-Carlsen 2010 | Improved (reported)                                  |
| Sode-Carlsen 2011 | Improvement in PEF                                   |
| Butler 2013       | Increased physical activity (accelerometers)         |

**Förbättring i tester för fysisk aktivitet under GH behandling rapporterades i alla studier**

# GHs effekter på andning under sömnen hos vuxna med PWS

Skandinaviska studien (n=46)

- Sömnapné hade en hög frekvens (21.7%) och var oförändrad under 3 års GH behandling
- Under den 2 åriga öppna GH behandlings del ökade AHI men ingen av deltagarna uppfyllde kriterier för sömnapné

**GH behandling till vuxna med PWS kan inte associeras till sömnapné**

# GH behandling- effekt på neuropsykologiske tester och livskvalitet

|               | Outcome Neuropsychological tests and Quality of Life                                                                                                                                             |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Höybye 2005   | Improvement in some of the cognitive tests (intellectual speed and flexibility and motor performance), impairment in physical and social status and overall functioning when GH was discontinued |
| Bertella 2007 | Improvement in anxiety, depression, well-being, total scale (PGWBI) physical functioning, bodily pain, general mental health, total scale (SF-36)                                                |
| Mogul 2008    | Symptom scores completed by family or caregiver demonstrated an improvement (reduction) in total scores                                                                                          |
| Butler 2013   | Improvement in emotional and physical health, energy, social and pain sensation.                                                                                                                 |

**Förbättring i tester för neuropsykologisk funktion och livskvalitet rapporterades i studierna**

# Försämring enligt anhöriga efter avslutat GH behandling

|                             | 3 mån      | 6 mån      |
|-----------------------------|------------|------------|
| <b>Mental kapacitet</b>     | <b>1/3</b> | <b>1/3</b> |
| <b>Emotionell kapacitet</b> | <b>1/3</b> | <b>1/3</b> |
| <b>Fysisk kapacitet</b>     | <b>1/2</b> | <b>2/3</b> |
| <b>Social kapacitet</b>     | <b>2/3</b> | <b>2/3</b> |
| <b>Samlade kapacitet</b>    | <b>2/3</b> | <b>3/4</b> |

# GH behandling till 10 vuxna män

| Start GH | Behandling (år) | Ålder (år) | Längd (cm) |
|----------|-----------------|------------|------------|
| Barndom  | 16 ± 4 (7 ± 1)  | 27 ± 4     | 178 ± 11   |
| Vuxen    | 15 ± 5          | 44 ± 4     | 156 ± 5    |

- 4 män BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>
- Alla mera fettfri massa än fettmassa
- 4 diabetes, varav 2 insulinbehandling

# Metaanalys av studier med GH behandling till vuxna med PWS

| End-point     | Weighted mean difference | 95% CI         | P-value | No. of studies | No of subjects | Q test | I <sup>2</sup> index (%) | Global effect size |
|---------------|--------------------------|----------------|---------|----------------|----------------|--------|--------------------------|--------------------|
| (a)           |                          |                |         |                |                |        |                          |                    |
| IGF-1 (mcg/l) | 173.9                    | 114.5–233.4    | <0.001  | 5              | 112            | <0.001 | 85.9                     |                    |
| TC (mmol/l)   | −0.12                    | −0.29 to 0.05  | 0.173   | 4              | 100            | 0.409  | 0                        |                    |
| LDLC (mmol/l) | −0.11                    | −0.30 to 0.07  | 0.239   | 4              | 100            | 0.260  | 25.3                     |                    |
| HDLC (mmol/l) | 0.05                     | −0.02 to 0.13  | 0.139   | 4              | 100            | 0.448  | 0                        |                    |
| TG (mmol/l)   | 0.08                     | −0.06 to 0.23  | 0.263   | 4              | 100            | 0.587  | 0                        |                    |
| FPG (mmol/l)  | 0.27                     | 0.05–0.49      | 0.017   | 5              | 112            | 0.295  | 18.8                     |                    |
| FI (pmol/l)   | 20.24                    | −0.55 to 41.02 | 0.056   | 5              | 112            | <0.001 | 87.7                     |                    |
| HbA1c (%)     | 0.01                     | −0.01 to 0.01  | 0.362   | 2              | 70             | 0.521  | 0                        |                    |
| HOMA          | 0.60                     | −0.04 to 1.24  | 0.066   | 5              | 112            | <0.001 | 81.6                     |                    |
| (b)           |                          |                |         |                |                |        |                          |                    |
| IGF-1 (mcg/l) | 150.9                    | 47.2–254.6     | 0.004   | 3              | 55             | <0.001 | 93.1                     |                    |
| FPG (mmol/l)  | 0.36                     | −0.19 to 0.92  | 0.197   | 2              | 49             | 0.316  | 0.7                      |                    |
| HbA1c (%)     | −0.05                    | −0.54 to 0.44  | 0.850   | 2              | 45             | <0.001 | 96.4                     |                    |
| HOMA          | 0.22                     | −0.19 to 0.64  | 0.293   | 3              | 55             | 0.699  | 0                        |                    |

IGF-1, insulin-like growth factor 1; TC, total cholesterol; LDLc, low-density lipoprotein cholesterol; HDLC, high-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides; FPG, fasting plasma glucose; FI, fasting insulin; HbA1c, haemoglobin A1c; HOMA, homoeostasis model assessment index of insulin resistance.

**En liten ökning i faste blodsocker och en tendens till högre insulin och insulin resistens noterades vid 12 månaders GH behandling**

# Långverkande GH

- Ett stort antal olika långverkande GH preparat är under utveckling för injektioner en gång per vecka eller en gång var annan vecka
- Inget preparat har undersökt vid PWS och ingen preparat kan förskrivas i Sverige ännu
- Data hittills visar att preparaten har effekter jämförbara med dagliga injektioner
- Reaktioner på injektionsstället är den mest vanliga biverkan
- Långverkande GH preparat kan bli ett behandlingsalternativ, men det är oklart hur följsamhet, effekter och biverkningar ser ut efter lång tids användning

# Könshormon



# Könshormon

## Könshormonernas har betydelse för

Könskaraktäristika

Menstruation och ägglossning

Sexuell funktion och fertilitet hos båda kön

Bentäthet, kroppssammansättning

Stor variation i hormonnivåer hos kvinnor

Stabila hormonnivåer hos män

## Brist på könshormon

Mindre uttalade könskaraktäristika

Ingen eller oregelmässiga menstruationer

Infertilitet

Minskat bentäthet



# De flesta med PWS har brist på könshormon

## Män

- Inget manligt utseende
- Mindre kroppsbehåring
- Ingen känt fertilitet

## Kvinnor

- Oregelbunden eller ingen mens
- Försenat första mens (upp till 40 års ålder)
- Fem graviditeter beskrivna i hela världen

# Behandling med könshormoner

- Behandling med könshormon har hos båda kön god effekt på könskaraktistika
- En studie av 22 män, 16-48 år, testosteron behandlade i 2 år
- Mera manligt utseende, fett massan minskade 7.8%, fett fria massa ökade 0.8 kg, ingen beteende förändringar
- Ingen studier av kvinnor med PWS

# Sköldkörtelhormon

# Sköldkörtelhormon

## Sköldkörtelhormon har betydelse för

# Ämnesömsättning

# Syre förbrukning

## Värme utveckling

# Stabila nivåer under dygnet

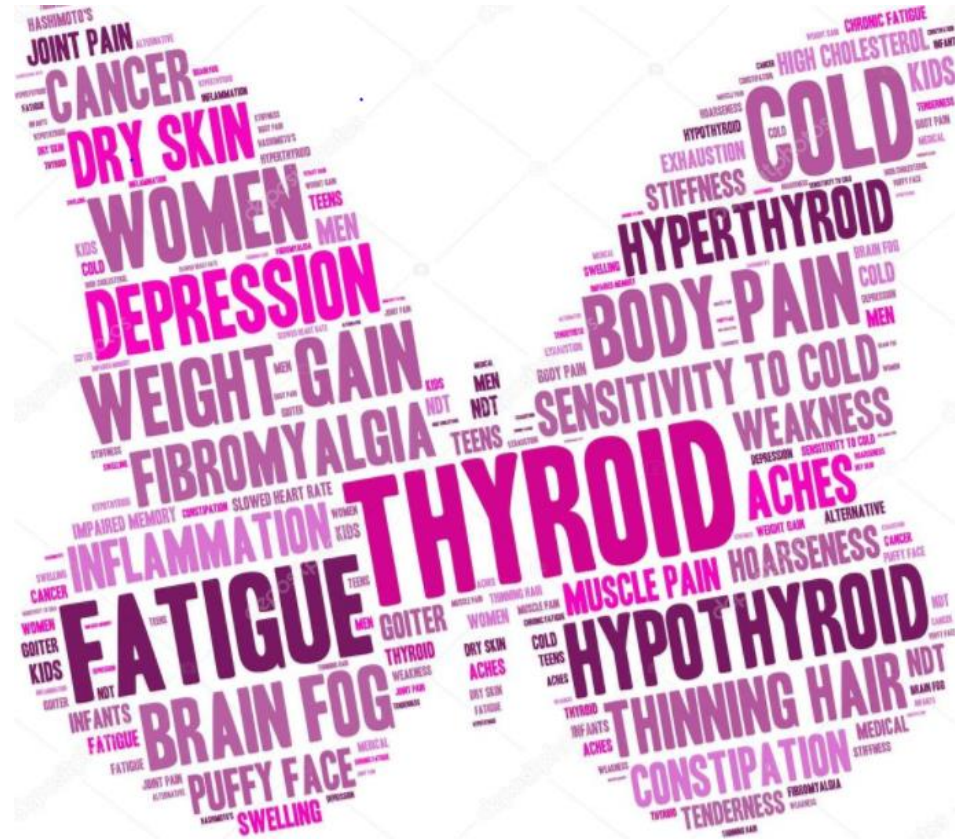
# Brist på sköldkörtelhormon

# Trötthet

## Minskat ämnesomsättning

## Ökat vikt

# Frusenhet



# Låga sköldkörtelhormon nivåer

| Author       | No  | Age                 | Hypothyroidism % |
|--------------|-----|---------------------|------------------|
| Valani 2010  | 18  | Infants             | 72               |
| Bachere 2008 | 19  | Infants             | 33               |
| Diene 2010   | 127 | Children            | 24               |
| Miller 2008  | 27  | Children and adults | 19               |
| Festen 2007  | 79  | Children            | 6                |
|              | 34  | +GH                 | 9                |
| Tauber 2000  | 28  | Children            | 32               |
| Høybye 2002  | 19  | Adults              | 0                |
| Høybye 2003  | 18  | Adults +GH          | 0                |
| Sharkia 2013 | 21  | Children            | 1                |

**En relativ hög frekvens av låga nivåer av sköldkörtelhormon har rapporterats i några (men inte alla) studier.**

# Kortisol

# Kortisol- et livsviktigt stresshormon

## Kortisol har betydelse för

Omsättning av socker  
fett  
protein

Blodtryck

Salt-vatten balans

Immunsvär

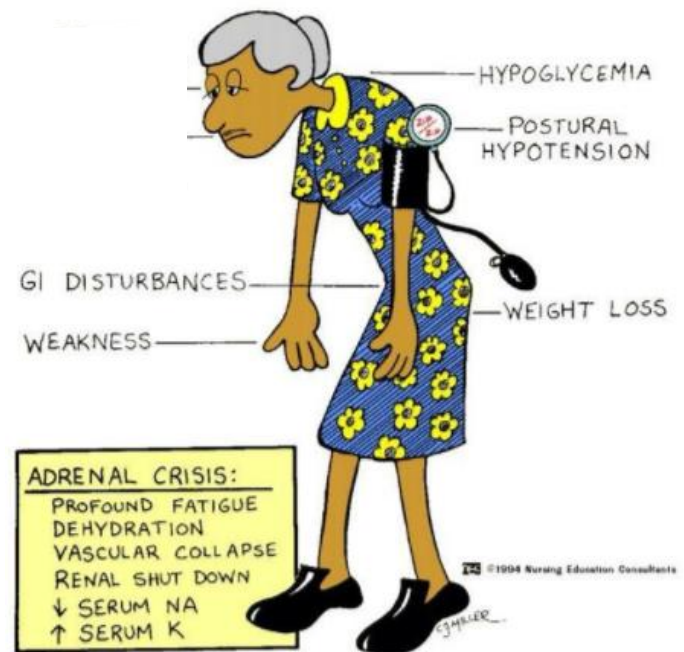
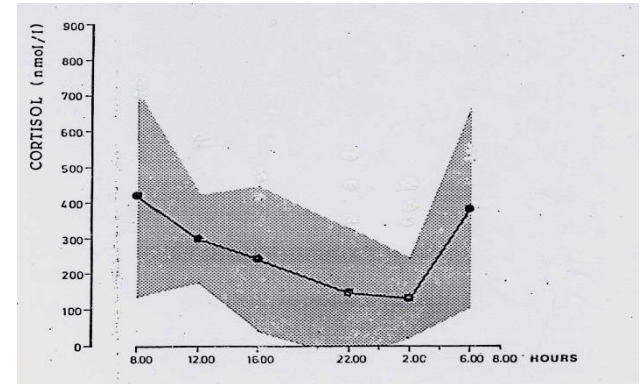
## Brist på Kortisol

Trötthet

Minskat fysisk aktivitet

Lågt blodtryck

Vikt minskning





# Brist på kortisol (CAI)?

| Author                       | No            | Age      | Test                       | CAI  |
|------------------------------|---------------|----------|----------------------------|------|
| De Lind van Wijngaarden 2008 | 25 (all + GH) | 3.7–18.6 | Metyrapone                 | 60 % |
| Connell 2010                 | 25            | 0.4–16.3 | ITT (15)<br>Synacthen (10) | 1/25 |
| Farholt 2011                 | 65            | 0.5–48   | Synacthen (57)<br>ITT (8)  | 0    |
| Nyunt 2010                   | 41            | Mean 7.7 | Synacthen (low dose)       | 0    |

- CAI har rapporterats hos en hög andel av barn med PWS och har föreslagits vara orsaken till plötslig död
- I senare studier har CAI bara hittats hos ett fåtal
- Bedömning skall göras vid misstanke

# Tak för mig



Professor Andrea Prader