



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА**

ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ПЕДИАТРИЯ

д-р Николинка Йорданова Пейкова

**МЕТАБОЛИТЕН РИСК И ТЕЛЕСЕН СЪСТАВ ПРИ ДЕЦА, РОДЕНИ МАЛКИ ЗА
ГЕСТАЦИОННАТА СИ ВЪЗРАСТ ПОРАДИ НАЛИЧНИ ГЕНЕТИЧНИ СИНДРОМИ
(PRADER-WILLI, SILVER-RUSSELL И ДРУГИ)**

ДИСЕРТАЦИЯ

ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР”

Научна специалност „Педиатрия”

Научен ръководител:

Проф. д-р Виолета М. Йотова, д.м., д.н.

ВАРНА, 2024 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения в текста	4
ВЪВЕДЕНИЕ	7
ЧАСТ I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	9
I.I Синдром на Прадер-Вили	9
1. Характеристики	9
A. Честота	9
B. Исторически преглед.....	9
C. Етиология	9
D. Методи за диагностика	10
E. Лицев дисморфизъм и други характерни особености	11
F. Хранителни фази	12
G. Предполагаеми механизми на хиперфагия и затлъстяване	12
H. Смъртност	14
I. Ендокринни особености	14
2. Качество на живот и психо-социални аспекти.....	28
I.II Синдром на Силвър-Ръсел	30
3. Характеристики	30
A. Честота	30
B. Исторически преглед	30
C. Диагностичен процес	30
D. Етиология	32
E. Лицев дисморфизъм и други характерни особености	34
F. Други ендокринни особености	36
4. Качество на живот и психо-социални аспекти.....	44
ЧАСТ II. ПРЕДПОСТАВКИ	46
ЧАСТ III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО.....	47
ЧАСТ IV. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ.....	48
1. Участници и методи	48
A. Подбор на участниците	48
B. Използвани методи в проспективното проучване	49

2. Статистически методи за обработка на данни	56
ЧАСТ V. СОБСТВНИ РЕЗУЛТАТИ.....	58
V.A Трансверзално подпроучване тип „случай-контрола“, сравняващо пациенти с Прадер-Вили и контроли.....	58
1. Демографски, ауксологични и клинични характеристики на участниците.....	58
2. Диагностични рискови фактори и фамилна обремененост	62
3. Биохимични метаболитни и хормонални лабораторни показатели	64
4. Показатели на телесен състав и разпределение мастна/безмастна маса	69
5. Оценка на качеството на живот.....	70
V.B Трансверзално подпроучване тип „случай-контрола“, сравняващо пациенти със Силвър-Ръсел и контроли	72
1. Демографски, ауксологични и клинични характеристики на участниците.....	72
2. Диагностични рискови фактори и фамилна обремененост.....	76
3. Биохимични метаболитни и хормонални лабораторни показатели.....	78
4. Показатели на телесен състав и разпределение мастна/безмастна маса.....	82
5. Оценка на качеството на живот.....	83
ЧАСТ VI. ОБСЪЖДАНЕ.....	86
VI.A Синдром на Прадер-Вили	86
VI.B Синдром на Силвър-Ръсел	101
ЧАСТ VII. ОСНОВНИ ИЗВОДИ	112
ЧАСТ VIII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	114
ЧАСТ IX. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	115
ЧАСТ X. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	117
ЧАСТ XI. ПРИЛОЖЕНИЯ	118
КНИГОПИС	138

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

- АГВ** – адекватни за гестационната си възраст
АДН – адипонектин
АН – артериално налягане
АХ – артериална хипертония
БМТ – безмастна тъкан
ДАН – диастолично артериално налягане
Т2Д – диабет тип 2
ЗД – захарен диабет
ИР – инсулинова резистентност
ИТМ – индекс на телесна маса
КГ – кръвна глюкоза
КЖ – качество на живот
КО – коремна обиколка
КМТ – кафява мастна тъкан
КП – костна плътност
МТ – мастна тъкан
МГВ – малки за гестационната си възраст
ГВ – геастационна възраст
ММ – мастна маса
МТ – мастна тъкан
МС – метаболитен синдром
МТ – мастна тъкан
НТ – наднормено тегло
НГТ – нарушен глюкозен толеранс
ОГТТ – орален глюкозо толерансен тест
ОХ – общ холестерол
ПВС – синдром на Прадер-Вили
ПК – пикочна киселина
рчРХ – рекомбинантен човешки растежен хормон
САН – систолно артериално налягане
СЗО – Световна Здравна Организация
СКО-НХ – Системата за клинично оценяване на Нетчин-Харбисън
СРС – синдром на Силвър-Ръсел
ССЗ – сърдечно-съдови заболявания

СЧ – сърдечна честота
ТГ – триглицериди
ТМ – телесна маса
ФА – физическа активност
ФО – фамилна обремененост
ХЗТ – хормонозаместителна терапия
ЦПП – централен преждевременен пубертет

AG – acetylated ghrelin (ацетилиран грелин)
AGRP – agouti related peptide (агути-свързан пептид)
АМПК – adenosine monophosphate-activated protein kinase (аденозин монофосфат-активирана протеин киназа)
BDNF – brain-derived neurotrophic factor (невротрофичен фактор, произхождащ от мозъка)
ВМС – bone mineral content (минерално костно съдържание)
BMD – bone mineral density (минерална костна плътност)
CRP – C-reactive protein (С-реактивен протеин)
DXA – dual-energy X-ray absorptiometry (двойно-енергиен рентгенов абсорбциометър)
DHEA-S - dehydroepiandrosterone sulfate (дехидроепиандростерон сулфат)
ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay (ензимно-свързан имуносорбентен тест)
FFM – fat free mass (свободна мастна маса)
FSH – follicle-stimulating hormone (фоликуло-стимулиращ хормон)
FT3 – free triiodothyronine (свободен трийодотиронин)
FT4 – free tetraiodothyronine (свободен тетраiodотиронин)
GHSR1a – growth hormone secretagogue receptor 1a (секретагонен рецептор на растежен хормон 1a)
GLP-1 – glucagon-like peptide 1 (глюкагоноподобен пептид 1)
GnRHа – gonadotropin-releasing hormone agonist (агонист на гонадотропин рилизинг хормон)
HMW – high molecular weight (високо молекулно тегло)
НОМА-IR – Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност)

HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol (HDL-холестерол)

IGF-1 – insulin-like growth factor-1 (инсулиноподобен растежен фактор 1)

IOTF – International Obesity Task Force (Международна работна група за борба със затлъстяването)

LM – lean mass (безмастна/мускулна маса)

LEP – leptin gene (лептинов ген)

LEPR – leptin receptor gene (лептин-рецепторен ген)

LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol (LDL-холестерол)

LH – luteinizing hormone (лутеинизиращ хормон)

MC4R – melanocortin 4 receptor (меланокортинов рецептор 4)

MLID – multilocus imprinting disturbances (мутилокусни импринтинг нарушения)

NTRK2 – neurotropic tyrosine kinase receptor type 2 gene (невротрофен тирозинкиназен рецепторен ген тип 2)

OR – odds ratio (съотношение на шансовете)

PCSK1 – proprotein convertase 1 (протеин конвертза 1)

PCR – polymerase chain reaction (полимеразна верижна реакция)

POMC – pro-opiomelanocortin (проопимеланокортин)

PPAR – peroxisome proliferator-activated receptor (рецептор, активиран от пероксизомен пролифератор)

SDS – standard deviation score (Z-скор)

SEIQoL-DW – Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life-Direct Weighting (въпросник за оценка на индивидуалното качество на живот - директно измерване)

SIM1 – single-minded (Drosophila) homolog 1 (единичен (дрозофила) хомолог 1)

TNF1- α – tumor necrosis factor 1 α (тумор-некрозис фактор 1 α)

UAG – unacylated ghrelin (неацитилиран грелин)

UPD – maternal uniparental disomy (майчина еднородителска дизомия)

UCP 1 – uncoupled protein 1 (несвързан протеин 1)

WHOQOL-BREF – World Health Organization Quality of Life Questionnaire-Short Form – (въпросник за качеството на живот на Световната здравна организация - кратка форма)

Въведение

Синдромът на Прадер-Вили (ПВС) е състояние, което се характеризира с изразена мускулна хипотония в неонаталния период, ексцесивно наддаване на тегло поради липса на чувство за ситост след 3-4 г.в., нисък ръст, хипогонадизъм и психиатрични отклонения.

Деца с Силвър-Ръсел синдром (СРС) се раждат малки за гестационната си възраст (МГВ – деца, родени с тегло и/или ръст под - 2 SD спрямо степента си на зрялост) (1), постнатално не наваксват в растежа, имат характерен дисморфизъм (триъгълно лице, обърнати надолу устни ъгли, микрогнатия, изпъкнало чело, неправилно съзъбие) и телесна асиметрия.

Свързващи звена при ПВС и СРС са някои от механизмите на възникване на генетичния дефект. И в двата случая се касае за *геномен импринтинг*. Алелите на някои гени се експресират само от майчиния геном, а други само от бащиния, като двата хаплоидни генома взаимно се допълват, за да обезпечат нормален фенотип. Метилирането на участък в едната от родителските хромозоми води “изключване” на гените в този регион и съответно до различни нарушения (2). Други общи характеристики са ниското тегло при раждане и развитието на ранни метаболитни усложнения (3). Между 20 и 65 % от децата с ПВС се раждат МГВ (4–7), а първоначално се е смятало същото и за 100% от децата със СРС. При пациентите със СРС се наблюдават зависимости, характерни за феталната хипотеза – ниското тегло при раждането е свързано с увеличен риск от сърдечно-съдови заболявания, хипертония, дислипидемия, затлъстяване, инсулинова резистентност и тип 2 захарен диабет (3,8–11). При ПВС и СРС е установен по-нисък процент мускулна маса в сравнение със здрави контроли (8,12–15). Лечението с рекомбинатен човешки растежен хормон (рчРХ) и при двете групи пациенти води до увеличаване процента на мускулна маса. В литературата до момента не се открива публикувано проучване за установяване на корелация между намаленото количество мускулна маса и метаболитния профил при тези пациенти.

Гореизброените сходства и неизяснени все още връзки ни накараха да изберем тези две групи пациенти. Освен това, в последните години концепцията за подобрене на клиничната грижа и познание в областта на редките болести (каквито са и двата синдрома) стават все по-интересна част от съвременната наука и практика.

ЧАСТ I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

I.I Синдром на Прадер-Вили

1. Характеристики

A. Честота

Предполагаемата честота на заболяемост в Европа и Австралия е 1:30 000 новородени, а в световен мащаб 1:20 000 (7,16). Налице са следните типични дисморфични стигми: тънка горна устна, бадемovidни очи, тесен бифронтален диаметър на главата, готическо небце, по-светла кожа и очи, в сравнение с тези на родителите, тесни длани и стъпала, страбизъм, сколиоза, гъста и вискозна слюнка, кариозни зъби, крипторхизъм при момчетата и хипопластични външни гениталии при двата пола (17).

B. Исторически преглед

В България първите публикации за състоянието излизат през периода 2009-2010 г. от Тинчева и съватори и Пенева (18–21), като те посочват критериите за поставяне на диагноза и лечение. През 2010 г. Аршинкова (22) описва клиничен случай на пациентка с тип 2 захарен диабет и ПВС. През 2016 г. Йотова и съавт. (17) споделят клиничен опит по отношение на диагностиката и проследяването на тези пациенти във Варненски експертен център по редки ендокринни болести. През 2021 г. Авджиева и съавт. (23) представят съвременните аспекти на състоянието, с фокус върху лечението с рчРХ и препоръките в България.

Още през 1887 г. Даун описва първата пациентка с ПВС – момиче с ментални нарушения, нисък ръст, хипогонадизъм и затлъстяване. Той отнесъл съвкупността от тези симптоми към термина „полисарция“ – термин, използван в миналото за състояния, свързани с абнормно натрупване на мазнини (24). През 1956 г. Prader докладва поредица от пациенти с подобен фенотип (25). През 1981 г. Ledbetter и сътрудници идентифицирали делеция на 15 хромозома, разположена в региона q11-q13 и постулирали, че именно тази част от генома е определяща за наличието на ПВС (26).

C. Етиология

Състоянието се дължи на липса на експресия на бащини импринтинг гени в хромозома 15. В 75% от случаите се установява делеция на част от хромозомата. В 24% липсва цялата бащина хромозома, но са налице две 15-ти хромозоми от майчин произход (майчина еднородителска дизомия, uniparental disomy=UPD). В останалата част от пациентите с това състояние (1%) се установява друг дефект в геномния импринтинг (7). С модернизирането на методите за генетичните изследвания, увеличаване на тяхната достъпност, както и нарастването на интереса и броя на проучванията в тази област процентното разпределение

постепенно се променя. В едно от последните проучвания от 2022 г. на холандски колектив Grootjten et al. (27) фиксират следните съотношения: делеция в локус q11-q13 на бащиното унаследеното копие на 15-та хромозома в 52% (типична и атипична), майчина еднородителска дизомия в 43%, импринтинг дефект в 4% и транслокация в по-малко от 1% от случаите.

D. Методи за диагностика

В диагностиката на ПВС се използват разнообразни методи на изследване, както традиционни, така и нови, тепърва навлизащи в практиката (17). Това най-често се прави с помощта на специфични техники за метилиране на ДНК в SNURF-SNRPN локус. Ако анализът показва само майчин модел, тогава диагнозата ПВС се потвърждава. След това могат да се извършат допълнителни изследвания за определяне на генетичния подтип. В последно време се използва и метилацион-специфична мултиплена лигационна PCR амплификация, която служи именно за отдиференциране на делеция от UPD и импринтинг дефекти, както и за определяне на размера на делецията (7).

Първи през 2001 г. Gunay-Aygun et al. (28), а по-късно през 2008 г. Goldstone et al. (7) формулират критериите за ДНК тестване в различните възрастови групи по следния начин:

- от раждане до 2 г.в.: хипотония с анамнеза за слаб/липсващ сукателен рефлекс. Глобално изоставане в развитието. Нисък ръст и/или изоставане в растежа на фона на ускорено наддаване на тегло;
- от 2 до 6 г.в.: хипотония с анамнеза за слаб/липсващ сукателен рефлекс. Глобално изоставане в развитието. Прекомерно хранене (хиперфагия, obsesia от храна) с централно затлъстяване, ако е неконтролирано;
- от 6 до 12 г.в.: хипотония с анамнеза за слаб/липсващ сукателен рефлекс (хипотонията често персистира). Когнитивно увреждане, обикновено леко умствено изоставане. Прекомерно хранене (хиперфагия, obsesia от храна) с централно затлъстяване, ако е неконтролирано;
- над 12 г.в.: Когнитивно увреждане, обикновено леко умствено изоставане. Прекомерно хранене (хиперфагия, obsesia от храна) с централно затлъстяване, ако е неконтролирано. Хипоталамичен хипогонадизъм и/или типични поведенчески проблеми (включително гневни избухвания и obsесивно-компулсивни характеристики)

Още вътреутробно синдромът може да се подозира при слаби движения на плода, абнормна позиция, полихидрамнион, както и при нужда от асистирано раждане. Веднага след

родоразрешението са налице тежка мускулна хипотония, ниско тегло, вял плач, нужда от хранене със сонда и нужда от кислородотерпия (17). От две до шест годишна възраст децата изостават в нервно-психическото си развитие, постепенно подобряват апетита си и започват да наддават на тегло. В следващата възрастова група от 6 до 12 годишна възраст стават „хранително обсебени”, наблюдава се ексцесивно наддаване на тегло при липса на контрол на достъпа до храна (28). Над 12 годишна възраст се проявява менталната ретардация ($IQ \approx 60-70$), хипогонадизъм и в последствие, забавено пубертетно развитие (17,28,29). Характерно за пациентите със ПВС е развиването на психични отклонения с напредване на възрастта – проява на раздразнение и упоритост, натрапчиво подобно поведение, трудно задържане на вниманието, хиперактивност, аутизъм, агресия, автоагресия и психози (17,30,31).

Е. Лицев дисморфизъм и други особености

Характерният дисморфизъм включва дълго, тясно лице, очи с форма на бадем, насочени надолу устни ъгли с тънка горна устна и малки ръце и крака с издължени и заострени пръсти (32). Често тези пациенти страдат от сънна апнея, която може да бъде от централен, обструктивен или смесен тип (33). Централната апнея е свързана с рецепторна нечувствителност (първично нарушение на контролния механизъм на дишането в ЦНС), а обструктивната - с характерните краниофациални особености на синдрома (тесни и недобре развити горни дихателни пътища) (7,17). Други фактори, които увеличават риска от сънна апнея са малката възраст, тежката хипотония, патологично затлъстяване и предходна анамнеза за респираторни проблеми (дихателна недостатъчност, реактивни заболявания на дихателните пътища, водещи до хиповентилация с хипоксемия) (34). В началото на 2021 г. в своя обзор Cataldi et al. (35) обобщават, че първоначалното схващане за връзката между приложението на рчРХ и влошаването на обструктивната сънна апнея е аденотонзиларна хипертрофия, вероятно свързана с внезапна смърт (36), се отхвърля, тъй като по-голямата част от проучванията не потвърждават влошаващия ефект на този тип лечение върху сънната апнея както при възрастни, така и при педиатрични пациенти с ПВС (37–40). Международните препоръки за лечение с рчРХ включват провеждане на полисомнографско изследване преди начало на терапията, както и УНГ оценка и/или повтаряне на полисомнографията през първите 3-6 месеца след начало на терапията (41).

Сколиоза се съобщава при 23-40% от децата и при 70-80% от възрастните, със средна възраст на диагностициране на 7 години (32). Последният консенсус за приложението на рчРХ при пациенти с ПВС не посочва сколиозата като контраиндикация за начало на лечението (41).

Регулирането на жаждата и температурата е нарушено при пациентите с ПВС, което изисква подготовка с подходящо облекло и допълнителен прием на течности, особено по време на спортуване. Телесната температура може да не се повиши по време на инфекция (33). Symons et al. (42) съобщават, че 81% от децата в изследваната кохорта (n=62) се самонараняват, като най-честата форма е разчесването на кожата. Друга съществена характеристика на пациентите с ПВС е повишеният праг за повръщане (43). Такива епизоди се приемат като спешно състояние, което може да изисква неотложна помощ (33). Важна подробност, която не бива да се подценява през целия живот на индивидите с ПВС е високият праг на болка, което би могло да резултира в най-тежкото живото застрашаващо усложнение - остра стомашна дилатация и некроза вследствие на преяждане (33). Спешните състояния могат да бъдат трудно разпознаваеми предвид гореизброените особености, поради което трябва да се мисли в тази насока с повишено внимание (17).

F. Хранителни фази

От раждането до съзряването пациентите със ПВС преминават последователно през различни хранителни фази: фаза 0 (in utero) – намалени движения на плода и интраутеринна рестрикция в растежа спрямо сиблингите; фаза 1а (от раждането до 9 м.в.) – мускулна хипотония, нарушен/липсващ сукателен рефлекс и неадекватно наддаване на тегло; фаза 1б (9-15 м.в.) – постепенно нормализиране на тегловната крива; фаза 2а (20-31 м.в.) – теглото започва да се увеличава, без да има значителна промяна в апетита и калорийния внос; фаза 2б (3 г.в. до 5,25 г.в.) – наддаването на тегло е придружено с увеличен интерес към храната; фаза 3 (5-13 г.в.) – постоянно желание за хранене и липса на насищане; фаза 4 (възрастни пациенти) – при някои фаза 3 прогресира до неутолим апетит и абсолютна невъзможност да се чувстват сити (44).

G. Предполагаеми механизми на хиперфагия и затлъстяване

Хиперфагията и затлъстяването при ПВС се смятат за причинени от сложни комплексни механизми на хипоталамична дисфункция, хормонални взаимодействия, участващи в контрола на апетита или ситостта, различия в телесната композиция и намален разход на енергия в покой (45). Проучвания, използващи данни от функционален магнитен резонанс, показват хиперактивиране в отговор на привлекателна храна или хипоактивиране в отговор на непривлекателна храна в хипоталамуса на пациенти с ПВС в сравнение с контроли (46,47). Тези открития предполагат, че дисфункция на субкортикалната верига за възнаграждение, както и на кортикалните инхибиторни региони, свързани с апетита и контрола на поведението в хипоталамуса, участват в развитието и прогресията на хиперфагията и затлъстяването при пациентите с ПВС (45).

Грелинът е хормон, който се секретира от чревната мукоза. Той стимулира приема на храна, секрецията на растежен хормон, изпразването на стомаха, регулира метаболизма на глюкозата, стимулира липогенезата в мастната тъкан и инхибира липидното окисление. Повишените нива на плазмения грелин стимулират неврони, свързани с agouti related peptide (AGRP) в нуклеус аркуатус на хипоталамуса, които на свой ред инхибират меланокортиновия рецептор 4 (MCR4) в паравентрикуларното ядро. Инхибирането на MCR4 води до забавяне постигането на ситост и загуба на апетит (48). На по-късен етап става ясно, че в серума грелинът се открива под две форми с различни функции. Ацетилираната форма на грелина (AG) се активира чрез свързване към рецептора 1-алфа на секретатагога на растежния хормон (GHSR1a) и има орексогенен ефект, а неацетилираната (UAG) има анорексогенен ефект. В своя обзор през 2019 г. Tauber et al. (49) обобщават, че 21 проучвания потвърждават тотална хипергрелинемия при пациентите с ПБС. При тях високото серумно ниво на общия грелин, което е за сметка най-вече на AG, остава такова дори след прием на храна, което може да причини забавяне на усещането за ситост и да доведе до хиперфагия и затлъстяване (45). Обратно, високо ниво на UAG се наблюдава при неонатални пациенти с ПБС, което би могло да обясни анорексията в хранителна фаза 1, преди изявата на хиперфагията (50).

Окситоцинът е невропептид, произвеждан в паравентрикуларните ядра на хипоталамуса, който участва в хомеостатичния контрол на ситостта, енергийния баланс, социалното и обесивно-компулсивното поведение, както и в осъществяването на маточните контракции и насърчаването на лактацията (45,51). Като невромодулятор окситоцинът има анорексогенен ефект. При пациенти с ПБС са докладвани по-високи нива на окситоцин в серума и цереброспиналната течност в сравнение с контроли. (52,53) Напоследък се предполага, че GHSR1a рецепторът и окситоцин-рецепторният хетерокомплекс могат да взаимодействат, в следствие водят до изменения в сигналните пътища, които регулират апетита и ситостта (45).

Вochukova (54) използва транскриптомен анализ на целия геном в пост-мортем материал от хипоталамуса на 4-ма пациенти с ПБС, опитвайки се да обясни механизмите на хиперфагията и затлъстяването. Предполага се, че хипоталамусът при пациенти с ПБС показва широко разпространени промени в генната експресия и алтернативния сплайсинг. В последното и в още две проучвания (55,56) се подчертава, че дефицитът на мозъчен невротрофичен фактор (BDNF) би могъл да има потенциална роля в забавянето на развитието, хиперфагията и затлъстяването при ПБС.

В своите обзори Khan et al. (48) и Kim et al. (45) посочват, че в множество статии се изследват нивата и взаимовръзките между други хормони, контролиращи ситостта, както и такива, произвеждани от мастната тъкан (обестатин, панкреатичен полипептид, адропин, пептид YY, GLP-1, резистин, АДН, лептин), като основно се докладват противоречиви резултати. Механизмите, лежащи в основата на хиперфагията при ПВС, остават неизяснени и нито едно лекарство не е с доказана ефективност за контролиране на апетита (57–60). Понастоящем се провеждат проучвания с различни медикаменти в борбата с хиперфагията и поведенческите проблеми. Резултатите са обобщени в систематичен обзор на Tan et al. (61), като те заключват, че разработването на тези лекарства е свързано със значителни предизвикателства - непълното разбиране на патофизиологията на заболяването, трудности при стандартизиране на клинично значимите резултати и при набирането на достатъчно голяма кохорта от пациенти.

Н. Смъртност

Според международно възприетото ръководство (7) смъртните случаи при възрастни с ПВС най-често са следствие на затлъстяването и последващите усложнения (кардиореспираторна недостатъчност, *cor pulmonale*, обострено от обструктивна или централна сънна апнея), по-рядко поради септицемия поради кожни инфекции и след пневмонии. Други две проучвания (62,63) докладват нива на заболяемост и смъртност от 1,25–3,00% годишно въпреки значителните подобрения в мултидисциплинарната грижа. Като основна причина за смърт се посочват респираторните заболявания във всички възрасти, с по-ниска честота са злополуки, задавяне с храна в следствие на хиперфагия, руптура на стомаха при юноши и млади възрастни и свързани със затлъстяването сърдечна и дихателна недостатъчност при възрастни пациенти (63,64).

И. Ендокринни особености и начини за лечение

✓ Нисък ръст и лечение с рчРХ

Още през 2001 г. в обзор на Burman et al. (29) се съобщава, че при обобщаване на над 15 статии, включващи около 300 деца с ПВС, 40–100% отговарят на критериите дефицит на рчРХ (дефиниран като пикови нива на РХ под 10 µg/liter в отговор на един или два стимулационни теста). По-късно през 2009 френско проучване (65) сред 142 деца показва още по-висока честота на това състояние – 80%. Информацията относно секрецията на РХ при възрастни пациенти с ПВС е по-ограничена и предполага повече вариабилност, поради много потенциални обяснения. Доказан тежък дефицит се демонстрира при до 55% от възрастните с ПВС, като трябва да се вземе под внимание, че повечето стимулационни тестове измерват секрецията на РХ от хипофизата. Това може да доведе до фалшиво

нормален отговор на РХ при пациенти, чийто дефицит е от хипоталамичен произход, както е при пациентите с ПВС (41). Повечето проучвания при възрастни включват пациенти, които не са били лекувани с рчРХ по време на детството и честотата на дефицит на РХ варира в зависимост от използвания диагностичен тест и избраната долногранична (cut-off) стойност, със или без корекция на ИТМ. В тази връзка Donze et al. (66) правят оценка на отговора на РХ чрез аргининов стимуляционен тест при 60 млади възрастни с ПВС, които са достигнали своя краен ръст и преди това са били лекувани с рчРХ в детството. Те откриват, че пиковите нива на РХ (дефиниран като пикови нива на РХ под 9 µg/l в отговор на един стимуляционен тест) са били ниски при 15% от пациентите, но нито един пациент не покрива напълно критериите за дефицит на РХ при възрастни. Според базата данни KIGS (Kabi International Growth Study) дефицит на IGF-1 се открива при почти 100% от пациентите с ПВС (67).

Лечението с рчРХ при пациенти с ПВС се използва от медицинската общност след одобрението му в Съединените щати през 2000 г. и в Европа през 2001 г. През 2013 г. е създаден официален консенсус за терапия при деца след потвърдена генетична диагноза и възрастни след провеждане на стимуляционен тест за дефицит на РХ. Първоначалната дневна доза при деца е 0,5 mg/m² дневно покожно, с последващо повишаване до 1,0 mg/m² на всеки 3–6 месеца според клиничния отговор, като се следи за поддържане на физиологични нива на IGF-I до +2SDS (41). През 2021 г. от името на Клиничния и научен консултативен съвет на Международната организация на пациентите с ПВС (68) е публикувана официално статия, в която се препоръчва лечението на възрастни да започва без провеждането на стимуляционни тестове. Според консенсуса (41) те трябва да получават начална доза от 0,1–0,2 mg дневно въз основа на възрастта, появата на отоци, предишната експозиция на рчРХ и съпътстващата перорална употреба на естрогени. Последващото титриране на дозата трябва да се основава на клиничния отговор, като отново се проследява за поддържане на адекватни за възрастта и пола нива на IGF-1 в диапазона от 0 до +2 SDS. Въпреки това за да бъдат реимбурсирани от здравно-осигурителната система, освен генетичното потвърждение на диагнозата, тестването за дефицит на РХ преди начало на лечението все още е необходимо условие в някои държави по света както при деца, така и при възрастни, включително и в България при възрастни.

Множество проучвания на бебета и деца с ПВС, които са лекувани с рчРХ, показват:

- подобрен линеарен растеж (69), включително до пълно нормализиране на SDS за ръста и обиколката на главата;
- намаляване на ИТМ при 8-годишно проследяване (70);

- частично подобрене на функцията на мастната тъкан, доказано чрез тъканна биопсия (71);
- подобрене на телесната композиция (редуциране на процента мастна тъкан и увеличаване на мускулната маса) (70,72);
- подобрения в двигателното и когнитивното развитие (73).

Подобен положителен ефект върху мастната (намаление) и мускулната (увеличаване) маса се открива и при възрастни пациенти (32,74,75), включително и увеличаване на мускулната сила и толеранса към физически усилия при дългосрочна употреба (12-24 месеца) (76). Marzullo et al. (77) съобщават за ползи по отношение на сърдечно-съдовата система при възрастни. Kuppens et al. (78) обобщават, че при млади възрастни пациенти с по-ниско когнитивно функциониране се регистрира по-голяма загуба на IQ точки по време на лечение с плацебо спрямо тези, които са били на лечение с рчРХ.

Като цяло терапията с рчРХ е безопасна и се понася добре от деца, юноши и възрастни пациенти с ПВС, но въпреки това е необходимо стриктно проследяване на определени клинични (хъркане, апноични паузи, гръбначно изкривяване) и параклинични параметри (кръвна глюкоза, гликиран хемоглобин, щитовидни хормони, IGF-1), както и периодично рентгеново изследване за костна възраст.

Децата с ПВС имат висока честота както на централна, така и на обструктивна сънна апнея (41). В миналото са докладвани 3 случая (83) на внезапна смърт след начало на лечение с рчРХ. Както посочихме по-горе, терапията би могла теоретично да доведе до разрастване на лимфоидна тъкан при деца поради повишени нива на IGF-1, още тогава се препоръчва преди инициране да бъде проведена полисомнография и в хода на лечението да се следи за начална изява на симптоми на обструктивна апнея (79). Предвид тези констатации в международно възприетото ръководство (7) се предлага да се обърне специално внимание на затлъстяването и проблемите със съня и дишането както преди, така и след започване на лечението с рчРХ и при нужда – щателни прегледи от УНГ-специалист и полисомнографии. По-късно Tauber et al. (36) разглеждат причините за внезапна смърт при 64 деца и не откриват разлики между лекувани и нелекувани с рчРХ. В две по-големи проучвания се потвърждава, че дългосрочната употреба на рчРХ при пациенти с ПВС не води до влошаване на респираторния статус (80) и не повишава риска от смърт (81). Според френски автори (32,82) лечението с рчРХ при деца ПВС е безопасно и не се наблюдава повишен риск от диабет, сколиоза или сънна апнея. Изключващ критерий за начало или индикация за преустановяване на лечение са пациенти с тежко прогресиращо затлъстяване, такива с неконтролиран диабет,

с нелекувана тежка обструктивна апнея, с активни психози, а при възрастни – такива с повишен риск от неоплазии (7,83).

Всички тези твърдения в полза на промяната на естествения ход на заболяването благодарение на лечението с рчРХ, както и потенциалните странични ефекти са обобщени в мащабни обзори от Passonne et al. (включва 16 рандомизирани и 20 нерандомизирани контролирани проучвания на деца) (84), както и от Grugini et al. (83), който засяга тематиката по отделно при деца, пациенти в период на „транзишън“ и при възрастни.

✓ Хипогонадизъм и ХЗТ

Клиничните характеристики при мъжкия пол включват микропенис, скротална хипоплазия и крипторхизъм при раждането в 85-100% от случаите. В очакваната възраст се отключва спонтанно пубертетно развитие, което обаче спира в даден етап на фона на намаляване обема на тестисите и липса на окосмяване по лицето и тялото, като и на мутация на гласа (85). Базалните нива на гонадотропини и тестостерон през ранното детство са недоловими, а нивата на инхибин В намаляват след 10 г.в. (86,87). Нивата на тестостерон са ниски по време и след пубертета, а базалният FSH е повишен при някои, но не при всички пациенти в пубертета и при възрастни, като липсват описани случаи в литературата за мъжки фертилитет (85–87).

При женския пол хипогонадизмът се характеризира с хипопластични или липсващи малки срамни устни и/или клитор при раждането (70% от случаите) (88). Превалиращата част от момичетата с ПВС демонстрират нормална възраст на начало на пубертета (80%) (88), последвано от забавено и почти винаги пълно развитие на вторичните полови белези, задължително в съчетание с олигоаменорея (85,88). Спонтанно менархе настъпва в 25 до 44 % от момичетата с ПВС (88–91). Гонадотропините, анти-Мюлеровият хормон и инхибин В от раждането до зряла възраст обикновено са в референтни норми или към долна граница за последния спрямо общата популация, но нивата на естрадиол по време и след пубертета са ниски (85,92). В литературата съществуват оскъдни данни за фертилитет при жени (93,94).

При двата пола хипогонадизмът може да варира от централен до периферен, с висока честота на втория вариант, както и комбинации между двете форми, като за чист хипоталамичен дефицит (централен хипогонадизъм) се съобщава рядко (32). Точна диференциация трудно би могла да бъде направена между отделните пациенти с ПВС. Gross-Tsur et al. (95) при обследване на пациенти с ПВС (n=35, възраст 16-34 г.) правят разпределение в 4 отделни групи: първичен хипогонадизъм; централен хипогонадизъм; частична гонадна и централна дисфункция; лека централна и тежка гонадна дисфункция. Първичната гонадна дисфункция е най-често срещаната форма (51%), като и при двата пола

се презентира в комбинация с широк диапазон на нивата на гонадотропините. Тежък, изолиран дефицит на гонадотропини е открит при по-малко от една четвърт от проучваната група (23%). През 2015 г. Hirsh et al. (86) изследват смесена популация от 106 пациента с ПВС на възраст от 1 м. до 37 г., като заключват, че типът хипогонадизъм става явен едва в края на юношеството и ранната зряла възраст. Първичната гонадна дисфункция е основен компонент на хипогонадизма при ПВС, особено при мъжкия пол, което се изяснява чрез прогресивно влошаване на тестикуларната функция. През 2021 г. експертен борд от ПВС специалисти публикува 2 статии (обзор на литературата в съчетание със собствено проучване на холандската кохорта) (96,97) за възрастни пациенти с фокус върху хипогонадизма (64 жени и 57 мъже).

Статиите дефинират понятието *хипогонадизъм*:

- при жени - липса на редовна менструация, независимо от естрадиоловите нива, поради наличното затлъстяване и повишената ароматазна активност в мастната тъкан;
- при мъже (ниски нива на тестостерон) за конкретната популация.

При жените от изследваната кохорта се установяват 26% хипогонадизъм от централен произход, 4% от периферен, а в 70 % не е възможно да се определи поради разминаващи се нива на гонадотропини (96). При мъжете тези цифри са съответно по 21% за централен и периферен хипогонадизъм, а в 55% от случаите се касае за комбиниран вариант (97). В световен мащаб при тези пациенти се препоръчва включване на хормонозаместителна терапия за индуциране на пубертет и превенция на усложненията в следствие на този дефицит, като се използва индивидуализиран подход поради липсата на публикуван консенсус (32). Хормоналната суплементация допринася за достигането на нормална за възрастен индивид външност, като същевременно намалява остеопенията и остеопорозата и следователно е важна за цялостното здраве и качеството на живот при пациентите с ПВС (88).

Макар че хипогонадизмът е често срещан при жени с ПВС, не винаги се диагностицира навреме и не се лекува. Причина би могло да бъде непознаване на синдрома, страх от промени в поведението, хигиенни проблеми или лекарствени взаимодействия (96). Нелекуваният мъжки хипогонадизъм може да доведе до допълнително влошаване на мускулната слабост, увеличаване на мастната маса, остеопороза и умора (97). Двете проучвания изтъкват, че при жените с ПВС, лечението с ХЗТ в комбинация с рчРХ, а при мъжете само на ХЗТ води до увеличаване на мускулната маса, намаляване на мастната маса, подобряване на костната минерална плътност и намаляване на сърдечно-съдовия риск

(96,97). През 2019 г. преди провеждането на 10-та Международна конференция на световната ПБС пациентска организация е направено проучване, включващо 24 експертни центъра в 19 държави (включително и нашия ЕЦ) относно ХЗТ при пациентите с ПБС. Забележителен резултат е, че много малко поведенчески проблеми се определят като свързани с провежданата хормонална терапия. Освен това се подчертават разлики в подхода в различните държави. Например в Европа за индукция на пубертет се използват по-малки дози от хормоналните препарати, като се посочва костна възраст 13-14 г. или хронологична възраст 14-15 г. за започване на лечението. Експертите от центровете извън Европа отлагат ХЗТ до значителна по-късна възраст - 20 г., като тези различия още веднъж затвърждават нуждата от създаване на ръководство с унифицирани правила с цел подобряване на ежедневните практики (98).

✓ Намалена костна минерална плътност и остеопороза

Пациентите с ПБС имат ниска костна минерална плътност и са изложени на риск от остеопороза, която е резултат от дефицит на полови стероиди и РХ, от ограничената двигателната активност, както и от повишени биохимични маркери за костната обмяна (7). В някои се съобщава и за повишен риск от фрактури в тази популация (63,99).

Половите хормони също играят основна роля за костната минарална плътност при юноши и възрастни с ПБС, като трябва да се има предвид навременно включване на ХЗТ при юноши с цел подобряване на костното здраве в зряла възраст, тъй като лечението с рчРХ само по себе си не води до подобряване на костните характеристики (100).

✓ Хипотиреозидизъм и лечение с Л-Тироксин

Има многобройни съобщения за хипотиреозидизъм при деца ПБС, който може да е от централен или периферен произход. (7) В литературата честотата на хипотиреозидизъм при пациенти с ПБС варира в широки граници. При деца процентите варират между 2 и 72%. (65,101–105). При възрастни пациенти с ПБС според Butler et al. (106) хипотиреозидизмът не се различава като честота спрямо общата популация (2,1%). Iughetti et al. (104) разделят процентно централния от периферния хипотиреозидизъм (4,2% срещу 2,1%). Повечето клинични ръководства препоръчват оценка на щитовиден статус при поставяне на диагнозата, рутинно проследяване преди началото, както и по време на лечение с рчРХ (този тип лечение може да доведе до повишаване на серумното ниво на FT3 и до намаляване серумното ниво на FT4 чрез регулиране на експресията на йодтиронин дейодиназа тип 2), както и след навършване на пълнолетие (7,32,45,107).

✓ Адренална недостъчност и кортикостероидно заместване

Централната адренална недостатъчност е описвана като възможна причина за внезапна смърт при пациенти с ПВС, поради установените при тях пост мортем по време на аутопсия неадекватно малки размери на надбъбречните жлези (108,109). Kusz et al. (110) на базата на мащабен обзор препоръчват тестване за адренална недостатъчност при деца поне веднъж, след което да се повтори само при изява на симптоми. Tauber и Hoybye (32) обобщават, че клинично значимият хипокортизолизъм е рядък, като при отсъствие на клинична симптоматика и без доказване на състоянието чрез стимулационен тест, не би трябвало да се прилагат кортикостероиди.

✓ Метаболитен синдром (МС) и затлъстяване

През 1921 г. за пръв път в историята се установява връзка между абнормно високи нива на КГ с хипертония и хиперурикемия (111). Доста по-късно, през 1967 г., терминът МС като съчетание от диабет, хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия е употребен за първи път от италиански автори (112). През 1988 г. Рейвън нарекъл съвкупността от тези признаци „синдром X“ и предположил, че инсулиновата резистентност е подлежащият фактор, който обуславя метаболитните промени (113). След превръщането на затлъстяването в пандемия, изследователите започват да говорят за МС и при деца, въпреки че преди това е бил описван предимно при възрастни (114).

Според данни на СЗО от 2016 г. над 340 милиона деца и юноши на възраст от 5 до 19 години са били с наднормено тегло или затлъстяване (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>). Garver et al. (115) отдиференцират три типа затлъстяване: полигенно, моногенно несиндромно (най-често засегнати гени BDNF, LEP, LEPR, MC4R, NTRK2, PCSK1, POMC и SIM1) и моногенно синдромно (Prader–Willi, Bardet–Biedl, Alstrom, Carpenter, Rubinstein–Taybi, Cohen синдром и др.). С разширяване на възможностите за генетичен анализ се появяват нови нозологични единици. В скорошен обзор от 2020 г. Littleton et al. (116) споменват и други гени, асоцииращи се с моногенно затлъстяване - MC3R, MRAP2, SH2B1. В други две публикации се споменва, че освен гореописаните синдроми, в световен мащаб са познати общо 25 състояния на синдромно затлъстяване (117,118). В края на 2022 г. Sohn (119) обобщава новостите в областта на детското затлъстяване, като добавя и възможностите за лечение.

Множество публикации в световен мащаб подчертават, че при сравняване на пациенти с несиндромно затлъстяване и затлъстели пациенти със синдром на ПВС се наблюдава подобър метаболитен профил при втората група (32). Голяма част от тях, които затвърждават наличието на по-ниски инсулинови нива, по-лека инсулинова резистентност и по-

благоприятен глюкозен метаболизъм при пациентите с ПВС са обобщени в мащабен обзор на Qian et al. (120), като в заключителната част остава отворен въпросът за причините, които са отговорни за този феномен.

Ролята на телесната композиция и при индивидите с ПВС от години представлява интерес и най-общо многократно е потвърдено, че тези пациенти имат по-голям процент мастна маса и по-малък процент мускулна маса и двете с характерно преразпределение спрямо здрави контроли, като тази тенденция се наблюдава във всички възрастни (13,15,121–126). Reus et al. (127) обобщават тези резултати в систематичен обзор, в което включват и ползите от лечението с рчРХ върху нормализирането на телесните пропорции. Според френско проучване възрастни пациенти с ПВС (n=27, възраст 25+/-7,4 г.) имат по-висок процент мастна тъкан, но по-нисък процент андройдна мастна тъкан спрямо затлъстели контроли, като не се открива по-добър метаболитен профил при ПВС, с изключение на по-ниска инсулинова резистентност (126). Връзката между метаболитните показатели и мускулната маса при пациентите с Прадер-Вили все още не е добре проучена.

✓ Някои по-важни адипокини и метаболитен профил

В своята диертация Латева (128) обобщава състава и функциите на мастната тъкан. Според описанието на авторката, мастната тъкан се състои от адипоцити, съединително-тъканен матрикс (колаген, ретикулна мрежа), нервни влакна, васкуларна строма, имунни клетки (левкоцити, макрофаги), фибробласти и преадипоцити (недиференцирани мастни клетки). Освен множеството ѝ функции (опорна, изолираща, енергийно депо)тя е и метаболитно активен орган, понеже продуцира т. нар. адипокини (лептин, АДН, АЗ и др.). Адипонектинът и лептинът могат да действат на различни нива (на място или по-надолу по веригата) като променят инсулиновата чувствителност в таргетните органи (мускули и черен дроб) или може да действат чрез невроендокринни, автономни или имунни пътища (129).

1. Лептин

Лептинът е първият описан адипокин през 1994 г. (130) Той се отделя предимно от адипоцитите, както и в по-малки количества от тънките черва, скелетните мускули, плацентата, мозъка и др. (128). Регулира приема на храна, телесната маса и репродуктивната функция и играе роля във феталния растеж, в провъзпалителните имунни реакции, ангиогенезата и липолизата (131). Според Stejskal et al. (132), които са изследвали 200 възрастни пациенти, стойностите на лептинемията корелират с процента на подкожната мастна тъкан, инсулинемията и понякога с гликемията. Серумните нива на лептина са значително по-високи при жени в сравнение с мъже след корекция за общата мастна маса. Matsubara и сътр. (133) изследват само жени (n=353) с различен ИТМ и съобщават, че

серумните концентрации на лептин при жените с най-висок тертил на ИТМ са повишени в сравнение с тези при жените в средния или най-ниския тертил на ИТМ.

Нивата на лептина, освен че са свързани с пола, мастната маса и разпределението на мастната тъкан, значимо се променят по време на пубертета (128). Въпреки че се наблюдава относително нарастване на нивата на лептин с нарастването на ИТМ и процента на мастната маса, което е еднакво за двата пола, абсолютните стойности на лептина в дадена ИТМ група или при един и същи процент мастна маса са значително по-ниски при момчетата в края на пубертета (134).

В България Латева (128) изследва нивата на лептин при предпубертетни деца със затлъстяване. Авторката потвърждава тенденция към по-високи средни стойности на лептин при тези с ИТМ ≥ 85 -и перцентил за съответния пол и възраст, като промените в нивата му показват сигнификантност, което корелира с изложеното в по-горе изброените публикации. В допълнение се установява, че децата с коремна обиколка над 90-и перцентил имат сигнификантно по-високи стойности на лептин, а след линеен регресионен анализ става ясно, че процентът мастна тъкан при деца в предучилищна възраст има сигнификантно влияние върху серумната концентрация на лептин.

Лептинът действа на ниво хипоталамус, като подтиква апетита, контролира разхода на енергия и телесното тегло. Goldstone et al. (124) изказват, след което и отхвърлят хипотезата, че хиперфагията, затлъстяването и хипогонадизмът, наблюдавани при пациенти с ПВС, са характерни за пациенти с дефицит на лептин и дефекти на лептиновите рецептори, което повишава възможността нарушения на лептиновите пътища в мозъка да обяснят този фенотип при пациенти с ПВС. В тази връзка нивата на този адипокин представляват интерес за много автори, които провеждат проучвания в сферата на това рядко заболяване. В литературата се откриват противоречиви данни за лептиновите нива в тази популация. Множество публикации установяват позитивна корелация между нивата на лептин и ИТМ, както и че нивата на лептин при пациентите с ПВС са подобни на тези при съответните контролни групи (48,124,125,135). Khan et al. (48) потвърждават този тренд при всички възрастови групи – новородени, деца и възрастни. Van Nieuwpoort et al. (123) откриват сигнификантна позитивна корелация между ИТМ, мастната маса, мускулната маса, глюкозата, инсулина и НОМА-IR. Повече проучвания са необходими за доизясняване ролята на този адипокин в патогенезата на метаболитния риск при пациентите с ПВС.

2. Адипонектин (АДН)

Следващ представител на адипокините е адипонектинът, който инхибира глюконеогенезата в черния дроб, повишава инсулиновата чувствителност, стимулира

окислението на мастните киселини, синтезирани в мускулите и има противовъзпалителна функция (136). Серумното ниво на АДН е обратно пропорционално на степента на затлъстяване, което е доказано при здрави възрастни (137) и деца (138). Qian et al. хипотетично обобщават ефектите му върху глюкозния метаболизъм. В резюме адипонектинът може да промени процеса на тирозиновото фосфорилиране на инсулиновите рецептори в скелетната мускулатура. Чрез свързване към инсулиновите рецептори адипонектинът регулира някои вътрешни молекулярните пътища (AMPK, PPAR- α , PPAR- γ). Тъй като PPAR- γ е от решаващо значение за метаболизма на глюкозата и за диференциацията на адипоцитите, относително високите нива на АДН могат да бъдат свързани с по-добър метаболизъм на глюкозата и с по-добра адипогенна диференциация. Вторият механизъм е чрез модулиране на инсулиновата резистентност чрез въздействие на АДН върху средата на мастната тъкан или други органи, поради възможността му да служи като протеин, образуващ матрица (структурна хомология с колагени тип VII и X). Същевременно той редуцира действието на TNF1- α . Ниските нива на АДН при затлъстяване са отражение на дисфункция на средата и „нездравословно“ разрастване на мастната тъкан. Не трето място е установена отрицателна корелация между АДН и съотношението проинсулин/инсулин, което е маркер за β -клетъчна недостатъчност в общата популация. Рецепторите за АДН са подчертано експресирани в β -клетките на панкреаса и той увеличава глюкозо-стимулираната секреция на инсулин и предотвратява апоптозата на β -клетките *in vitro*.

Адипонектинът циркулира в плазмата в различни мултимерни форми. Той има свойството да се свързва чрез своя колагенов домейн, оформяйки три основни олигомерни структури:

- ✓ тримерна структура с ниско молекулно тегло;
- ✓ хексамер със средно молекулно тегло;
- ✓ 12- до 18-мерна структура с високо молекулно тегло (HMW).

Последният има доминираща роля в модулирането на инсулиновата чувствителност и е протективен фактор срещу диабет (139).

Редица публикации показват, че при пациентите с ПВС нивата на АДН са по-високи спрямо затлъстели контроли със същия ИТМ (125,135,139–141). В някои от тях се отделя по-специално внимание на HMW АДН. През 2007 Haqq et al. (139) доказват, че при деца с ПВС (n=14, средна възраст 11,4 г.) нивата на HMW АДН и съотношението HMW АДН/товален АДН са по-високи спрямо затлъстели контроли съответстващи по ИТМ, като при първите се наблюдават по-ниски нива на инсулин на гладно и НОМА-IR. През 2011 г. същият колектив

включва в сравнението и слаби контроли, като се установява, че нивата на инсулин и стойностите на НОМА-IR са по-ниски при ПВС в сравнение със затлъстели контроли и подобни на тези при слаби контроли, което предполага, че децата с ПВС са по-инсулиночувствителни от затлъстелите и подобни на слабите контроли. Те констатирали и повишено CRP и триглицериди, както и относително ниските нива на HDL при затлъстели контроли също предполагат по-висока степен на инсулинова чувствителност (135). Noubye et al. (141) съобщават, че при възрастни пациенти (n=17, възраст 17-32 г.) нивата на серумен АДН при пациентите с ПВС са значително по-ниски в сравнение със слаби контроли и значително по-високи в сравнение със затлъстели контроли. Тези резултати се потвърждават при възрастни пациенти и при Kennedy et al. (n=20, средна възраст 27,7 г.) (125) и Caixàs et al. (n=7, възраст 24,3±6,7 г.) (140).

Зависимости са установени между АДН и телесната композиция. Въпреки по-голямото общо количество мастна маса, при пациенти с ПВС са установявани сигнификантно по-високи стойности на АДН и по-добри метаболитни показатели в сравнение с пациенти с несиндромно затлъстяване със същия ИТМ. В тази връзка Kennedy et al. (125) изказват хипотезата, че вероятно причината за по-ниски стойности на АДН при контролите със затлъстяване е, че при тях преобладава висцералната мастна тъкан. Tanaka et al. (122) също засягат темата, като установяват, че с увеличаване на възрастта при пациентите с ПВС се увеличават количеството висцерална мастна тъкан, което води до намаляване на нивата на АДН и съответно до повишен риск от атеросклероза. В тяхното проучване пациентите с високи адипонектинови нива рядко се презентират с абнормен липиден профил на фона на по-ниски стойности на гликиран хемоглобин. Трендът за гликирания хемоглобин, както и за НОМА-IR се повтаря и в публикацията на van Nieuwpoort et al. (123). Други причини за хиперадипонектинемията при ПВС биха могли да бъдат разликите в посттранскрипционното преработване на АДН във висцералната и подкожната мастна тъкан, както и свойството му да преминава кръвно-мозъчната бариера и да се свързва с адипонектинови рецептори. При ПВС е възможно да има централна дисрегулация на този адипокин чрез неизвестни до момента механизми (139).

3. Айризин (А3).

Мастната тъкан (МТ) е основният орган за съхранение на мазнини и играе основна роля в метаболизма. (142) Според Laharrague и Casteilla (143) преобладаващата МТ при бозайниците и човека е бялата мастна тъкан с налични депа интраабдоминално и подкожно. Кафявата мастна тъкан (КМТ), която основно е разположена в междускапуларното пространство прогресивно намалява след раждането. Метаболитно активна КМТ се намира

цервикално, аксиларно, супраклавикуларно, паравертебрално, както и в депа, разположени сред бялата МТ (144). Бялата МТ съхранява енергията под формата на триглицериди и освобождава свободни мастни киселини, когато е необходимо, докато в КМТ се изгарят мазнини, за да се поддържа температура чрез процес, наречен термогенеза „без треперене“. В него главна роля играе UCP 1 (uncoupled protein 1), който се намира в митохондриите на кафявите адипоцити и чиято активация е свързана с липолизата (145). В своя дисертационен труд Латева (128), която изследва за първи път у нас АЗ при деца със затлъстяване, подробно разглежда процеса на термогенеза и обобщава, че появата на кафяви адипоцити в обичайните места, в които се локализира бяла мастна тъкан след определени стимули (напр. продължително излагане на студ) се нарича „browning“ (покафеняване). Адипоцитите могат да се превръщат от „бели“ в адипоцити, произвеждащи митохондриален протеин UCP1, който има ключова роля в термогенезата. Тези адипоцити са наречени „бежови“ (146).

АЗ е фрагмент от протеин на клетъчната мембрана, наречен фибронектин тип III домейн-съдържащ протеин 5 (FNDC5/FRCP2/PeP) 5. Той също може да стимулира експресията на UCP-1 в зрелите мастни клетки, което води до препрограмиране на бялата мастна тъкан, за да приеме фенотипа на кафявата мастна тъкан чрез процеса на „покафеняване“ на мазнините (147).

Първоначално след откриването на АЗ през 2012 година се предполагало, че това е миокин, който се секретира от мускулите по време на физическо натоварване (136). Година по-късно Roca-Rivada et al. (148) използвайки секретони от експлантати от мастна тъкан на плъх доказват, че висцералната мастна тъкан и особено подкожната мастна тъкан експресират и секретират АЗ и той придобива характеристики на адипокин. Те установяват, че при животни в период на гладуване значително намалява секрецията на АЗ. Друго откритие, описано от тях е, че бялата мастна тъкан на затлъстели животни свръхсекретира този хормон, което може да предположи известна резистентност. Тъй като 72% от циркулиращия АЗ преди това се е приписвал на мускулна секреция, тези открития предполагат интеракция между мускулната и мастната тъкан чрез регулаторен механизъм на принципа на обратната връзка.

С напредването на молекулярната биология и разширяването на изследователската дейност с течение на времето се установява, че този миоадипокин участва активно в регулацията на много други физиологични процеси в различни органи и системи. В последните обзори от 2022 година се изтъква неговата роля на модулатор на метаболитните процеси, той участва в регулиране на костния метаболизъм, карциногенезата (въздействие върху миграцията, инвазията и пролиферацията на раковите клетки), функционирането на

нервната система и др. Авторите идентифицират АЗ като потенциален терапевтичен агент при превенцията или лечението на различни свързани с метаболизма и други заболявания Той действа като инсулинов чувствител и се смята, че подобрява чернодробния глюкозен и липидния метаболизъм чрез подобряване функциите на β -клетките на панкреаса (149). Друга установена зависимост са по-ниските нива на АЗ при пациенти с новодиагностициран тип 2 диабет спрямо контроли с нормален глюкозен толеранс (150,151).

Различни автори, които провеждат своите проучвания *in vitro* и *in vivo* доказват, че айризинът има отношение към диференциацията и пролиферацията на остеобластите, стимулира костното ремоделиране чрез действие върху остеокластните прогенитори, а неговият дефицит причинява смущения в костния метаболизъм (152–155). Учените предполагат, че АЗ е нов ключов играч в метаболизма на костите и се очертава като потенциален терапевтичен агент за лечение на костни заболявания. Освен това, разширяването на тези проучвания върху хора би насърчило използването на АЗ като потенциален терапевтичен агент за лечение затлъстяване, тип 2 захарен диабет, превенция на саркопения и други заболявания, свързани с костите (149). Айризинът може да се използва като нов маркер при диагностицирането на саркопенията и хепатоцелуларния карцином. (156,157). Waseem et al. (149) обобщават наличното познание за ролята на АЗ при различни физиологични състояния през 2022 г.

Връзката на АЗ с мастната тъкан и ИТМ все още е недобре проучена. В различните статии се описват противоречиви резултати - плазмените нива на АЗ при възрастни корелират позитивно, негативно или дори нямат връзка с ИТМ и мастна маса (158–160). По-късно други автори са изказали предположение, че предишни несъответствия в корелацията могат да бъдат обяснени с общия статус на проучваните пациенти – здрави или с вече нарушен метаболитен баланс (161).

Проучванията при деца са по-малобройни. В България за първи път през 2015 г. Латева (128) изследва нивата на АЗ и връзката им с антропометрични и кардиометаболитни показатели при деца в предучилищна възраст, като се установява тенденция към по-високи средни стойности на АЗ при децата с ИТМ ≥ 85 -и перцентил за съответния пол и възраст, както и че тези с коремна обиколка над 90-и перцентил имат сигнификантно по-високи стойности на АЗ ($p < 0,05$). Серумните нива на АЗ корелират с количеството безмастната маса при малки предпубертетни деца, без да се установява сигнификантна връзка с ИТМ, коремна обиколка или телесната маса. Zhang et al. (162) изследват връзката между индекса на телесната маса, половите хормони, лептина и айризина при деца и юноши (366 участника на възраст между 8 и 15 години), като установяват, че учениците с наднормено

тегло/затлъстяване са имали по-високи концентрации на АЗ и лептин, отколкото учениците с нормално тегло ($p < 0,05$). Същата зависимост е описвана и в предходни проучвания, като нивата на АЗ корелират с глюкозата, инсулина, както и с инсулиновата резистентност (163–166). Според Zhang et al. (162) директният ефект на ИТМ върху АЗ не е статистически значим нито при учениците с нормално тегло, нито при тези с наднормено тегло/затлъстяване, но чрез индиректният ефект на лептина те се превръщат в статистически значими. Следователно връзката между ИТМ и концентрацията на АЗ може да се дължи на лептинова медиация. Освен това, въпросното проучване показва, че серумните концентрации на лептин и АЗ при момчетата са значително по-високи от тези при момчетата, като тук имат отношение половите хормони и възрастта на пациента.

При пациентите с ПВС тези зависимости са по-слабо проучени. През 2015 Hirsch et al. (167) сравняват пациенти със затлъстяване и възрастни пациенти с ПВС ($n=29$, възраст 18–39,3 г.), които не се лекуват с растежен хормон, като докладват еднакви серумни нива на АЗ, но сигнификантно по-високи нива на този адипомиокин в слюнката. Те установяват, че и при пациентите, и при контролите плазмените нива на АЗ корелират положително с общия и LDL-холестерола, докато в слюнката нивата на този адипомиокин са обратнопропорционални на HDL и правопрорпорционални на LDL-холестерола и триглицеридите. Същите автори не откриват разлики в нивата на АЗ преди и след дозирано физическо натоварване срещу съпротивление при млади възрастни с ПВС ($n=11$) (168). Faienza et al. (169) не установяват разлики в нивата на АЗ между смесена популация от деца и възрастни с ПВС спрямо затлъстели контроли. При по-детайлна стратификация в пациентите, тези с делеция на 15-та хромоза се презентират с по-ниски нива спрямо контролите. В цитираното проучване серумният АЗ директно корелира с HDL-холестерол при децата с ПВС, докато при възрастни положителна корелация се установява с общия, LDL- и HDL-холестерола, но не и с триглицеридите. Същите автори съобщават, че при децата, които се суплементират с витамин Д АЗ е по-висок спрямо тези, които не приемат добавката.

Италиански автори доказват, че затлъстелите възрастни с ПВС се презентират със сравними нива на АЗ спрямо слаби контроли, но с по-ниски от конроли със затлъстяване. При техните пациенти с ПВС нивата на АЗ корелират с триглицеридите, като това би могло да се дължи на особения им телесен състав, характеризиращ се с по-ниска висцерална мастна тъкан и намалена мускулна маса (170). Същият колектив при обследване на деца ($n=25$, възраст 6,6-17,8 г.) потвърждава, че пациентите с ПВС имат по-нисък АЗ в сравнение със затлъстели контроли, като този тренд е по-изразен при пациентите с делеция на 15-та

хромозома (171). Те установяват и силна асоциация между АЗ и серумния инсулин на 120-та минута в хода на ОГТТ в цялата изследвана група. Авторите изказват хипотезата, че специфичният айризинов профил при ПВС пациенти би могъл да бъде причина за тяхната по-здравословна глюкозна хомеостаза в сравнение с контролите със затлъстяване (171). Qian et al. (120) предполагат, че относително по-ниската инсулинова резистентност протектира глюкозния метаболизъм при пациентите с ПВС, а мастната тъкан, растежният хормон, адипонектинът и айризинът биха могли да играят роля в този процес. Liu et al. (172) в мащабен библиометричен анализ поставят акцент върху „горещите точки“ за бъдещи проучвания в тази насока - инсулиновата резистентност, възпалението и нивата на циркулиращия АЗ. Техните взаимовръзки при синдрома на Прадер-Вили предстои да бъдат по-подробно проучвани.

2. *Качество на живот (КЖ) и психо-социални аспекти.*

Една от най-популярните концепции, съществуващи в съвременните науки, не само в областта на психологията, но и в аспекта на всички науки, които са свързани с човешкия живот и неговото протичане, е качеството на живот (QoL) (173). Коморбидността при пациентите с ПВС, както и дефицитите във функционирането им в различни сфери създава трудности на хората, които се грижат за тях. Това се превръща в бреме както за пациентите, така и за семействата и обслужващия персонал, като оказва значително въздействие върху психологичните им профили. Rozensztrauch et al. (173) (n=46), Wilson et al. (174) (n=44) и Whittington et al. (n=58) (175), използвайки различни валидирани и невалидирани инструменти за оценка, съответно Paediatric QoL Inventory and the PedsQL Family Impact Module, PedsQL 4.0 instrument и разпознаване на емоции по лица, се обединяват около заключението, че пациентите с ПВС имат най-голям дефицит *в сферата на социалното функциониране*. Фактори, които значително подобряват качеството на живот, са ранното поставяне на диагнозата (7), лечението с рчРХ (176,177), ХЗТ (178) и усилената семейна социална и психологичната подкрепа (179).

Kayadjanian et al. (180) провеждат мащабно он лайн проучване (n=194) сред хора, които се грижат за пациенти с ПВС (болногледачи). То разкрива, че синдромът натоваарва и оказва влияние върху много аспекти от живота на обгрижващия (депресивно настроение, чувство на безпокойство, отрицателно въздействие върху романтичната връзка с партньора, смущения в съня и работния процес). Авторите насочват вниманието към критичната нужда от подкрепа за членовете на семейството и обгрижващия персонал. Meade et al. (181) проучват по-малка група родители на пациенти (n=44) и също стигат до заключението, че ПВС влияе значително върху качеството на живот както на засегнатото дете, така и на

семејството му. Те установяват, че според родителите наднорменото тегло и напредването на възрастта имат отрицателно въздействие не само върху психосоциалното здраве и социалното функциониране на детето им, но и значителното повлияват семејното функциониране и врзките между членовете. През 2022 г. бразилско проучване (n=41) обобщава, че тревожността и „избухванията“ са нај-честите поведенческите проблеми при пациентите с ПВС (182). Те установяват, че родителите на пациенти с ПВС имат понижено качеството на живот. Като причина за това се посочват психичните и соматичните състояния на децата им. Тяхното заключение е в паралел с предходните - грижите за психичното здраве трябва да бъдат насочени не само към пациентите с ПВС, но и към хората, които ги обгрижват.

Необходимостта от мултидисциплинарна грижа при синдромът на Прадер-Вили е крайно наложителна, като членовете на екипите от специалисти трябва съсредоточават вниманието не само към пациентите, но също и върху психичното здраве и качеството на живот на болногледачите и родителите (182).

I.II. Синдром на Силвър-Ръсел (CPC)

3. Характеристики

А. Честота

Честотата на CPC обикновено варира от 1:30 000 до 1:100 000. През 2015 г. проучване в Естония оценява честотата на 1:70 000, като в тази бройка са включени само молекулярно потвърдени случаи, което не дава реална оценка **(8)**. CPC понастоящем е клинична диагноза, базирана на комбинация от характерни белези. Това го прави по-често срещано състояние, но за момента точната честота остава неизвестна.

В. Исторически преглед

През 1953 и 1954 г. независимо един от друг д-р Силвър и д-р Ръсел описват групи от деца от патологично протекли бременности с вътреутробно изоставане в растежа, които са родени МГВ. Silver et al. **(183)** съобщават за две деца с вродена хемихипертрофия, ниско тегло при раждане, нисък ръст и повишени нива на гонадотропини. Година по-късно Russell **(184)** описва пет деца с тежка вътреутробна задръжка на растежа, триъгълно лице, широко чело, малка брадичка и широка уста с тънки устни, като споменава, че две от тях имат и телесна асиметрия. Описаните две групи пациенти са представлявали вариации на едно и също генетично разстройство, което сега наричаме синдром на Ръсел-Силвър в Северна Америка и синдром на Силвър-Ръсел в Европа (<https://www.magicfoundation.org/Growth-Disorders/Russell-Silver-Syndrome/#1>). В България за първи път са били описани две деца със синдрома през 1979 г. от Станчев и Василева **(185)**. По-късно, чак през 1996 г. е описан и случай на пациентка в репродуктивна възраст **(186)**.

С. Диагностичен процес

Както отбелязва публикувания през 2017 г. клиничен консенсус **(8)**, поставянето на диагнозата CPC е трудна задача, тъй като състоянието варира значително по тежест сред засегнатите индивиди и много от признаците са неспецифични. Досега не е постигнато единомислие относно клиничната дефиниция на състоянието.

В миналото са били използвани няколко клинични системи за оценка на педиатрични пациенти със CPC (Lai **(187)**, Price **(188)**, Netchine **(189)**, Bartholdi **(190)**, Birmingham **(191)**), което потвърждава предизвикателството пред постигането на сигурна диагноза **(192)**. Системата за клинична оценка на Bartholdi е с най-висока степен на чувствителност (92%), а на Netchine с най-висока степен на специфичност (100%) според оригиналните статии, което е обобщено от Dias et al. **(189–191)**. Системата на Bartholdi е по-трудно приложима в ежедневната практика поради нуждата от оценка на 15 показателя. Относителната

чувствителност и специфичност на тези системи за диагностициране са сравнени при пациенти с потвърдена молекулярна диагноза (8).

Системата за клинично оценяване на Нетчин-Харбисън (СКО-НХ) (*Приложение 1*), предложена от Azzì et al. през 2015 г. (12), е единствената съвременна система за диагностициране на СРС с 98% чувствителност. Четири от критериите са обективни:

- дете, родено МГВ;
- относителна макроцефалия при раждането;
- изоставащ постнатален растеж $\leq -2\text{SDS}$ на 24-месечна възраст или $\leq -2\text{SDS}$ от средния родителски ръст на 24 месеца;
- асиметрия на тялото.

Изпъкналото чело и затрудненията в храненето остават субективни, но за тях са зададени точни клинични определения (8). Сравнена с другите системи, тя има висока отрицателна предсказваща стойност (91%), което показва, че пациентите, които имат по-малко от четири от шестте клинични критерия за диагностициране, по всяка вероятност не са засегнати от СРС (189,191). СКО-НХ е лесна за използване в натоварена клинична обстановка. Друга позитивна черта на метода е наличието на доуточняващи бележки (*Приложение 1.*) (8). СКО-НХ е единствената система за оценяване, която е валидирана при проспективна кохорта, като всички включени пациенти са оценявани от едни и същи изследователи (193). Fuke et al. (194) през 2022 г. потвърждават пригодността на СКО-НХ в голяма група пациенти (n=173) от японски произход. Авторите още веднъж обръщат внимание на (е)пигенетичната хетерогенност на синдрома и показват необходимостта от по-нататъшна дискусия относно „спектъра на СРС“.

Според актуалния към момента международно възприет консенсус (8) употребата на СКО-НХ може да даде фалшиво положителни резултати, когато диагнозата се основава само на клинични белези. Относителната макроцефалия при раждане (дефинирана като обиколка на главата при раждане $\geq 1,5 \text{ SDS}$ над теглото при раждане и/или ръста в SDS) и изпъкнало чело, са двете характеристики на СКО-НХ, които най-добре разграничават СРС от СРС-подобни МГВ деца (*Приложение 1*). Много подробен анализ в табличен вид може да се открие в статията на Finken et al. (195), където авторите подчертават възможността да се сбърка, ако не се отчитат отличаващи се характеристики като напр. липсата на относителна макроцефалия. За да бъде сигурна клиничната диагноза, при отрицателен генетичен анализ се препоръчва само пациентите, които притежават най-малко *четири от шест критерия*, включващи задължително проминаращо чело и относителна макроцефалия, да бъдат

диагностицирани като клиничен CPC. Преди публикуването на консенсуса именно за тези пациенти е бил използван терминът „идиопатичен CPC” (196).

D. Етиология

При пациентите със CPC молекулярно-генетичен дефект се идентифицира в около 60% от случаите (8). Според скорошно ревю на индийски автори (197), включващо 156 статии, този процент е по-нисък. Те докладват идентифициране на генетичен дефект в 45% от случаите (38% LOM 11p15 и 7% mUPD7). С развитието на епигенетиката спектърът на това генетично-хетерогенно състояние непрекъснато се разширява и гени с неизвестна до момента значимост (variant of unknown significance) или вероятно патогенни (likely pathogenic) постепенно се причисляват към етиологията на заболяването. Според Kurup et al. (198) най-честите причини за CPC са LOM 11p15 и mUPD7, възникваща в 30% до 60% и респективно в 5% до 10% от случаите. По-редките генетични причини включват моногенни патогенни варианти в импринтирани (CDKN1C и IGF2) и неимпринтирани (PLAG1 и HMGA2) гени, както и вариация в броя на копията (CNV). Рестрикцията на растежа в тези случаи е резултат от инхибиране на клетъчната пролиферация, дължащо се на унаследени от майката gain-of function CDKN1C генен дефект или намаляване на нивата на IGF-2 в следствие на унаследени от бащата loss-of-function IGF-2 генни дефекти и поради патогенни варианти на PLAG1 / HMGA2 гените.

Регионът 11p15 съдържа два домейна, които са импринтирани. Първият е теломерен и се контролира от H19/IGF2 междугенен диференциално метилиран регион (intergenic differentially methylated region - *IG-DMR*, известен преди като контролен регион на отпечатване 1, imprinting control region 1 - *ICR1*), който е метилиран върху бащиния алел и е отговорен за експресия на IGF2 по време феталното развитие. Вторият домейн е центромерен и се контролира от KCNQ1OT1 *TSS-DMR* (преди това imprinting control region 2 - *ICR2*), който влияе на експресията на гена CDKN1C (1C инхибитор на циклин зависимата киназа) и майчиният алел е метилиран. Хипометилирането на бащиния алел при *IG-DMR* (11p15 loss of methylation - LOM, *ICR-1* хипометилация) е най-често срещания дефект при CPC (50% от случаите). Това води до намалена фетална концентрация на IGF-2 и увеличаване на майчината експресия на H19 дългата некодираща РНК, което води до забавяне на растежа на плода (6,240,247).

Наличието на две унаследени копия на хромозома 7 - майчина еднородителска дизомия на (matUPD7) също е основна причина за CPC, като този вид патология се среща при около 10 % от пациентите (8,199). Заедно с другия най-често срещан дефект (11p15 LOM) се

презентират с нисък риск за предаване в потомството. Описани са единични фамилни случаи (190,200).

Loss-of-function мутация (мутация, водеща до загуба функцията на гена) на бащино експресирания IGF2 ген и на гени, които са регулатори по веригата на IGF2 като HMGA2 или PLAG1 също са описани като рядка причина за CPC в единични фамилии (201–206).

Генът CDKN1C се експресира от майчиния алел. Той инхибира пролиферацията на клетките. Още по-рядко се съобщава CDKN1C gain-of-function мутация (усилваща функцията на гена) (207,208). Според López-Abad et al. (209) свръхекспресията на CDKN1C чрез наследени от майката микродупликации също води до CPC, което предполага, че в допълнение към активиращата мутация този ген може да регулира растежа чрез дозозависими ефекти. Това води до прекъсване на клетъчния цикъл и репресия на растежа на плода (201).

Микродупликациите спадат към групата на „вариация в броя на копията“ (CNV - copy number variations), като в литературата са описвани и микроделеции в определени региони на хромозома на 11. Обзор на тези единични случаи представят Begemann et al. (210). Те могат да бъдат унаследени или да възникват де ново.

Във връзка с разнообразието от генетични варианти клиничният консенсус (8) препоръчва спазването на определен алгоритъм за прецизиране на изследванията при пациент, съмнителен за диагнозата CPC. Започва се със СКО-НХ. Ако при точкуването пациентът изпълнява минимум 4 от 6 критерия, се пристъпва към изследване на аномалии в метилирането на 11p15 или mUDP7, като положителен резултат потвърждава диагнозата CPC. Ако не се потвърдят тези два генетични дефекта, диференциалната диагноза трябва да се обсъди с клиничен генетик. При наличието на относителна микроцефалия, с SDS за обиколка на главата по-малък от SDS за ръста и/или теглото, се обсъждат други синдроми - Bloom, Nijmegen breakage и Meier-Gorlin синдром, MOPD II, IGF-1R или IGF-1 мутации). При липса на насочено съмнение за друга възможна диференциална диагноза се препоръчва по-детайлен молекулярен анализ (включително изследване на хромозома 14q32, mUPD16 и mUPD20 или мутации на CDKN1C, IGF2, HMGA2 и PLAG1, като положителен резултат за някой от тях би осигурил алтернативна диагноза). Ако този допълнителен молекулярен анализ е отрицателен, тогава диагнозата „клиничен CPC“ може да се постави вече със сигурност, но отново само ако пациентът покрива най-малко 4 от 6 критерия по СКО-НХ, включително относителна макроцефалия и изпъкнало чело (211). Диференциална диагноза може да се прави и със синдроми с релативна макро- или нормоцефалия (3-M, SHORT, IMAGE и Floating harbor синдром, Mulibrey нанизъм) (8) Osteogenesis imperfecta също може

да наподобява фенотипно СРС, като при наличие на диспропорционално нисък ръст е необходимо изключване на скелетна дисплазия и изследване COL1A1/2 гена **(212)**.

Cammarata-Scalisi et al. **(213)** заострят вниманието, че при рутинните генетични тестове се изследват лимфоцитни култури. Повечето пациенти с 11p15-LOM генетичен вариант имат мозаицизъм, който е най-често отразен клинично чрез телесната асиметрия. Именно това би могла да бъде причината, че при някои пациенти не се стига до поставянето на молекулярна диагноза при изследване на кръв. Авторите препоръчват при клинично подозрение за СРС да се анализира друг вид клетки (напр. орален епител), като е отново възможно да не се достигне до положителен резултат. И все пак липсата на генетично потвърждение не трябва да изключва поставената клиничната диагноза.

Е. Дисморфизъм и други характерни особености

Според Azzi et al. **(12)** клиничното представяне на СРС обхваща спектър от признаци, които са лесни за разпознаване в типичните случаи, но при по-леко засегнати индивиди могат да не бъдат забелязани. Освен това лицевия дисморфизъм става по-малко забележим с израстването на пациента, което затруднява диагностицирането на СРС при по-големи деца и възрастни.

При деца важни отличителни белези са непропорционално голям размер на главата спрямо малкия размер на тялото, триъгълна форма на лицето със заострена брадичка, микрогнатия, неправилно съзъбие („струпване на зъби“), насочени надолу устни ъгли, ниско разположени или ретровентирани ушни миди, широка и късно затваряща се фонтанела, клинодактилия, телесна асиметрия, слабо изразена мастна маса, понижен мускулен тонус, клинодактилия на петия пръст на ръцете, изпъкнала (проминираща) пета, раменни трапчинки, синдактилия между 2-ри и 3-ти пръст на краката **(8,12,214)**.

Във връзка с разнообразните фенотипни белези и ненадеждното разграничаване на генетичния вариант на база клиничен преглед Wakeling et al. (200) подробно обследват 2 групи пациенти с най-често срещаните генетични мутации. При пациентите с IG-DMR (ICR1) хипометилиране по-често се наблюдава телесна асиметрия, клинодактилия на петия пръст на ръката и вродени аномалии, с широк диапазон на тежест („класически СРС фенотип“), докато обучителните затруднения и нуждата от логопедична подкрепа са по-характерни за пациентите от mUPD7 групата. В допълнение, Binder et al. **(215)** не откриват промяна в SDS за височината от раждането до 6 г.в. при СРС деца с 11p15 епимутации, докато при децата с mUPD7 се регистрира намаление в SDS за височина, документирано за същия период от време. Децата с mUPD7 са били толкова ниски, колкото децата с 11p15 епимутация в началото на терапията с рчРХ, но със значително по-голяма дължина при раждането.

Поради *нормалната си дължина при раждане*, тези деца не са били видимо макроцефални тогава, но поради по-изразеното поснатално изоставане след раждането, при тях относителната макроцефалия се презентира в ранна детска възраст.

Ненаддаването на тегло е често срещано явление при децата със СРС поради затруднения в храненето (лош апетит, оромоторна дисфункция и в следствие на нея нисък калориен внос), както и функционални и структурни стомашно-чревни проблеми **(8,200)**. Marsaud et al. **(216)** проучват гастроинтестиналния тракт на 75 деца със СРС на възраст от 5,1 до 135,2 месеца, като установяват висока честота на нарушения: често повръщане преди навършване на 1 г. в 50% от случаите; упорито повръщане след навършване на 1 г. - 29%; запек - 20% и тежък гастро-езофагеален рефлукс при 55% от децата.

От ортопедична гледна точка, често срещани са *телесна асиметрия* (която може да засяга ръцете, краката или и двете) и *сколиоза* **(8,200)**. Yamaguchi et al. **(217)** установяват 21% честота на спинални деформитети сред 163 пациенти със СРС. Abraham et al. **(218)** изследват по-малка група пациенти (n=25), като установяват по-висока честота на сколиоза (36%), разлика в дължината на долни крайници в 92%, а на горни - в 60% от случаите.

Друга характерна особеност са *краниофациалните диспропорции*. Още през 1978 г. Cellen и Wesley описват пациент със СРС с микроодонтия, вродена липса на вторите премолари, лека хиполазия на мандибулата, както и намалени преден и заден размери на базата на черепа **(219)**. Kotilainen et al. **(220)** (n=19) добавят и други дискордантни размери на черепа спрямо общата популация, като обаче отбелязват, че по-малкият размер на мандибулата е причина за нарушения в артикулацията. В добавка на това Hodge et al. **(221)** установяват статистически значимо струпване на зъби на горната и долната челюст спрямо общата популация (n=20), което се потвърждава и в изследваната кохорта (n=37) на Vo Quang et al. **(266)**. Успешно са използвани множество ортодонтски техники за корекция **(8,222,223)**, което показва нуждата от рутинно проследяване и рефериране към специалист при нужда с цел ранна интервенция.

Giabicani et al. **(224)** правят ретроспективно проследяване на полиграфски и полисомнографски записи на 40 пациента със СРС. Те установяват, че 60% се презентират с различна по степен на тежест сънна апнея. В по-голямата част от случаите се касае за обструктивна апнея във връзка с гореописаните черепнолицеви аномалии, които водят до стесняване на дихателните пътища в комбинация с мускулната хипотония и често срещания гастро-езофагеален рефлукс. В 17,5% се касае за апнея от централен тип, като авторите изказват хипотеза за хипоталамична увреда и споделят нуждата от допълнителни проучвания по темата в бъдеще.

Психомоторното изоставане е често срещано явление - 30 до 50% от пациентите със СРС (196,200,225). Wakeling et al. (200) при изследване на 64 пациента със СРС установяват, че степента на изоставането е предимно лека, а умереното изоставане, забавянето на речта и нуждата от логопедична помощ се наблюдава по-често при децата с mUPD7 генетичен вариант. Този тренд се потвърждава и при по-голяма група японски пациенти (n=138) (226). Според Lane et al. (227) 37,5% от пациентите с mUPD7 генетичен вариант проявяват аутистични характеристики, което е по-често срещано спрямо тези с 11p15 LOM (10,64%). Lai et al. (187) и Spiteri (225) докладват IQ под 70 при 32-36% от пациентите със СРС и забавяне на възрастта на четене с 2 год. в 40 % от случаите. Моторното забавяне се свързва със слабо изразената мускулна маса и относително по-големия размер на главата в ранна детска възраст, като средната възраст на прохождение е 20 мес. (8,200).

По-рядко срещани са гениталните аномалии. През 2009 Bruce et al. (228) установяват връзка между степента на хипометилиране на H19 участъка и тежестта на вроденото състояние. Четири от пет момчета с екстремно H19 хипометилиране се презентират с едностранен или двустранен крипторхизъм и анорхия. При две от трите момчета с екстремно хипометилирани участъци се установяват липса на влагалище и хипопластична матка за първата и съответно липса на матка и две трети от горната част на влагалището при втората пациентка. Още случаи на съчетание на СРС с фенотипни белези на Мауер-Rokitansky-Kuster-Hauser синдром са били съобщавани и от други автори (229,230). Goedegebuure et al. (231) установяват ниски нива на инхибин В, което е показател за дифункция на клетките на Сертоли при 4 от 14 пост-пубертетни момчета със СРС. Това би могло да доведе до субфертилитет, за разлика от нормалните репродуктивни способности при женския пол.

F. Други ендокринни особености

✓ Хипогликемии

Децата със СРС под 5-годишна възраст, имат непропорционално голям размер на мозъка спрямо тялото, нисък процент мускулна и чернодробна маса, затруднения в храненето, като всички тези особености повишават риска от хипогликемия на гладно (особено ако не се хранят често и регулярно) и нейните потенциални неврокогнитивни последици (8). Wakeling et al. (200) съобщават за честота на това състояние в 24-27%. При по-голяма група пациенти Marsaud et al. (n=75) (216) установяват по-ниска честота – 12%. Според Azcona et al. (232) нощното изпотяване е най-честият симптом (23,96%), последван от раздразнителност, избухвания, побледняване и тремор. В изследваната група (n=24) те

предполагат, че най-вероятни причини за хипогликемиите са продължителното гладуване и наличието на дефицит на РХ. Според публикуваните препоръки (8), с цел превенция е необходимо мониториране на кетони в урина, готовност за интравенозно приложение на 10% глюкоза при нужда (при продължително гладуване, остро заболяване или преоперативна подготовка), включване на царевично нишесте, определяне на „безопасен период на гладуване“ и ранно започване на лечение с растежен хормон при неовладяващи се хипогликемии.

✓ Нисък ръст и лечение с рчРХ

Повечето деца, родени МГВ, достигат нормална височина, но приблизително 10% не наваксват постнатално. Без лечение с рчРХ, крайният ръст на тези, които не наваксват, е по-нисък приблизително с 4,5 cm за мъжете и 4 cm за жените (233). Индикациите са различават. От 2001 г. в САЩ терапията с рчРХ се препоръчва при деца, родени МГВ, които не са наваксали в растежа след 2 г.в., в дневна доза от 0,070 mg/kg. От 2003 г. в Европа започват да се лекуват деца, родени МГВ, чиято височина е под -2,5 SDS на 4 г.в-ст и са 1 SDS под таргетния ръст на фона на растежна скорост под средната с дневна доза от 0,035-0,070 mg/kg (3).

Пациентите със СРС се лекуват с рчРХ под индикацията „деца, родени МГВ, без постнатално наваксване в растежа“. Дефицитът на РХ не се среща често при деца със СРС (до 30%), като наличието или липсата на такъв не влияе върху отговора на лечението с рчРХ, което е обобщено в обзор на Azcona et al. (234) още през 1998 г. Изходните нива на IGF-1 при деца със СРС са нормални или повишени и са по-високи спрямо другите МГВ пациенти. Тази закономерност се наблюдава по-изразено при пациенти с 11p15 генетичен вариант спрямо тези с mUPD7 дефект (211). Това предполага възможна IGF-1 резистентност (215,235).

По консенсус (8) се препоръчва лечението с рчРХ да бъде започнато между 2-4 г.в., но не и преди разрешаването на проблемите с храненето и достигането на адекватен ИТМ (ИТМ 12-14 kg/m²). Целта на терапията е не само оптимизиране на линейния растеж, но и промяна в телесната композиция за сметка увеличаване на мускулната маса, подобряване на психомоторното развитие и апетита и редуциране на риска от хипогликемии. Доказателствата в тази посока са многобройни. При проследяване на голяма група пациенти със СРС (n=62) спрямо МГВ-пациенти на дългосрочно лечение с рчРХ и при двете групи порастването на височина, измерено в сантиметри е сходно, като не се установени нежелани реакции, свързани с медикамента. При по-детайлно проучване на групата на СРС, по-добър отговор на лечението с рчРХ се установява при пациентите с mUPD7 генотип и при тези с клиничен СРС (235). В новозеландско проучване (236), включващо 33 деца със СРС, се

съобщава за устойчиво увеличаване на ръста и растежната скорост при 5-годишна продължителност на лечението с рчРХ, като по-добър отговор се отчита при пациенти, които започват лечението на по-малка възраст, както и при тези с по-голямо изоставане в растежа преди начало на терапията. Последното се потвърждава и от Toumba et al. (237), чието проучване включва 26 пациента със СРС, които са лекувани с рчРХ в продължение на 10 год. Подобни резултати съобщават Glinska et al. (238). Авторите правят оценка на отговорът на лечение с рчРХ с 4 годишна продължителност при МГВ пациенти, проследявани в шест клинични центъра в Полша, като се установява, че пациентите със СРС са били на най-малка възраст при началото на терапията, в следствие на което те показват най-добрия отговор на лечението, който се запазва такъв през целия период на проследяване. Както и при ПВС, лечението с рчРХ има отношение към установяват намаляване на мастната маса и увеличаване на мускулната маса. Schweizer et al. (239) при обследване на 34 МГВ пациента без постнатално наваксване в растежа, вкл. 7 момичета със СРС, лекувани в продължение на 2 г. със супрафизиологични дози рчРХ (0,057 mg/kg/дн), установяват намаляване на мастната маса и увеличаване на мускулната маса. Те заключват, че терапията влияе не само върху ръста на пациентите, но и индиректно води до подобро моторно развитие чрез промяна в телесната композиция и подобряване на мускулната функция. Подобни позитивни ефекти се съобщават и при възрастни пациенти със СРС (n=71, ср. в-ст 22 г.) от Loculo-Sodipe (240), като освен с увеличаването на ръста, приложението на рчРХ се асоциира с по-нисък ИТМ спрямо нелекувани пациенти. В заключение лечението с рчРХ при пациенти, родени МГВ, като в това число влизат и пациентите със СРС, показва задоволителен отговор и увеличение на прогнозирания краен ръст при възрастни със 7-11 cm при фармакологични дози (0,035-0,070 mg/kg) и при навременно започване на терапията (8).

✓ Ранен пубертет и лечение с GnRHа

От края на 90-те се откриват съобщения за връзка между феталната рестрикция в растежа и преждевременното пубархе (8), както и за установени завишени нива на DHEA-S при пациенти с ранно адренархе, които са родени МГВ (241). То се асоциира с бързото наддаване на тегло при тези пациенти (242,243). Ранно агресивно адренархе се наблюдава и при пациенти със СРС, като според Wu-Hong et al. (244) се среща по-често при тези с 11p15 LOM генетичен вариант.

Множество проучвания установяват, че началото на пубертета настъпва по-рано при пациенти, родени МГВ и СРС и се развива бързо, повишавайки риска от компрометиране на крайната ръстова прогноза (231,233,245,246). Според възприетия консенсус за диагностика и лечение на пациенти със СРС (8) като възраст на изява на начални пубертетни белези при

здравя момичета е посочен интервал от 9,7 до 10 години, а при СРС се посочва 9,1 г. Тази по-ранна изява води до ускоряване на костната възраст и повишава риска за по-нисък краен ръст. Среща се по-често mUPD7 вариант. При деца от мъжки пол със СРС, обаче, може да е по-трудно да се определи началото на пубертета поради намаления размер на тестисите (211,228). Измерването на размера на тестисите при тези деца може да подцени пубертетния стадий, което го прави ненадежден метод за оценка на пубертетното развитие при тази група пациенти (247). Според Sunnergren et al. (248) (n=13) повишените концентрации на андрогени преди и по време на пубертета имат както надбъбречен, така гонаден произход и корелират отрицателно с крйната ръстова прогноза при мъже със СРС. Поради тези причини пациентите със СРС трябва да бъдат регулярно проследявани и по преценка при индивидуализиран подход да бъдат лекувани с GnRHа, с цел запазване на потенциалния краен ръст (192).

✓ **Метаболитен синдром и повишен сърдечно-съдов риск**

Резултатите от дългосрочно проследяване на пациенти със СРС с цел оценка на сърдечно-съдов и метаболитен риск не са много. За по-малката възраст се разчита предимно на проучванията на пациенти, които са родени МГВ, за които е в сила феталната хипотеза. Още през 1989 г. Barker et al. (249) съобщават, че ниското телесно тегло при раждането и на първата година е свързано с висока смъртност от исхемична болест на сърцето в зряла възраст. Приблизително по същото време Brenner et al. (250) предполагат, че по-малкият брой нефрони при родените МГВ е предпоставка за развитие на хипертония в зряла възраст. Тези наблюдения са подкрепени от мащабни епидемиологични и експериментални проучвания, а неадекватният вътрематочен и постнатален растеж почти универсално се асоциират с повишена заболяемост в зряла възраст (10). Понастоящем тази взаимовръзка е известна като теория за „Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)“ или така наречената теория на Barker-Brenner. Според Gluckman et al. 2008 (251) в основата на тази теория стоят епигенетични промени.

Още през 2007 г. Clayton et al. (3) в международно възприетия консенсус за проследяване на деца, които са родени МГВ, посочват промените в метаболитния статус в различните възрастови групи. При МГВ децата инсулинова резистентност може да се установи още на 1 г. възраст (252). МГВ децата, които увеличават своя ИТМ в детството, имат повишен риск от развитие на абнормен глюкозен метаболизъм в зряла възраст (11). Юношите, родени МГВ, имат по-висока честота на метаболитни рискови фактори (2,3%) спрямо връстниците си, родени адекватни за гестационната си възраст (0,4%) (253). Рискът от метаболитни нарушения допълнително се увеличава от наличието на други рискови фактори като наддаване на тегло, етническа принадлежност и фамилна обремененост (3).

При децата, родени МГВ бързото наддаване на тегло в ранна възраст се асоциира с повишен риск от затлъстяване (254). По отношение на сърдечно-съдовата система се установява, че всеки килограм по-високо тегло при раждане се асоциира с 20% по-нисък риск от сърдечно-съдови заболявания и инсулти (255).

Netchine et al. (211) също излизат със заключение в подкрепа на предходните автори - при децата, родени МГВ, метаболитните нарушения в млада възраст са по изразени при тези, които имат постнатален наваксащ растеж, спрямо тези, които остават ниски. Децата, родени МГВ, са изложени на риск от бързо развитие на намалена инсулинова чувствителност в сравнение с тези, родени нормални за гестационната си възраст, особено тези МГВ деца, които са с наваксащ постнатален растеж. Първоначално средната стойност на препрандиален инсулин е по-ниска при деца, родени МГВ спрямо родените адекватни за ГВ, но в следващите 3-4 години това се променя и средната стойност става по-висока при първата група, с нарастваща ИР (256,257).

През 2002 г. в България и на Балканския полуостров Йотова (258) за пръв път проучва зависимостите между малките размери при раждане, постнаталния растеж и някои маркери на повишен риск от късна сърдечно-съдова и метаболитна заболяемост. В проучването са включени 78 юноши, родени МГВ, които са сравнение със здрави адекватни за ГВ контроли. При ОГТТ авторката установява сигнификантно по-висока стойност на КГ на нулева и 60-та минута при родените МГВ младежи и девойки. В юношеска възраст почти 7% от родените МГВ са с нарушен глюкозен толеранс, като се определя следната закономерност – „по-малките размери при раждане асоциират с по-високо КГ ниво” (стойностите на КГ са най-високи при родените с тегло под -2 SDS и с ИТМ при краен ръст над 75-ти перцентил, особено на нулева и 120-та минута от ОГТТ, независимо от пола).

Проучванията за СРС включват малък брой пациенти. Публикация на Smeets et al. (259) сравнява 29 юноши със СРС, достигнали краен ръст (14 пациенти с 11p15 LOM и 9 пациенти без поставена молекулярна диагноза) с МГВ пациенти, като се стига до заключението, че метаболитният профил на пациентите със СРС е подобен на този на контролната група. Takenouchi et al. (10) обследват трима представители със СРС, които са отключили затлъстяване, хипертония и тип 2 ЗД преди навършване на 20-год. възраст. Те обобщават, че модификациите на ДНК обикновено са стабилни през целия живот на индивида, включително във феталния период и би могло да се предположи, че епигенетичните промени са съществували и по време на критичния период, още когато растежът на плода е бил ограничен от утробата. Те спекулират, че епигенетичните промени вероятно са отговорни както за вътрематочното и постнаталното забавяне на растежа, така и за заболяванията,

възникващи в зряла възраст. Patti et al. (260) обследват 7 възрастни пациенти със СРС (възраст 18-46 г.), като установяват отклонения в глюкозния метаболизъм само при двама от тях. Друг пример за метаболитни усложнения е 17 год. жена с 11p15 LOM, страдаща от тежко затлъстяване, тип 2 ЗД и микроалбуминурия, при която се е наложила бариатрична хирургия (261). Най-възрастният пациент със СРС (69 г.), докладван до момента, е бил с тип 2 ЗД, остеопения и хиперхолестеролемия (262). Pülhorn et al. (263) описват случай на 32-годишна жена със СРС, която се представя с множество интракраниални аневризми и напреднало периферно съдово заболяване. Авторите постулират, че ускореното стареене на съдовете, предразполагащо към развитие на аневризма, както и периферно съдово заболяване, биха могли да бъдат добавени към известните до момента характеристики на заболяването. Необходими са дългосрочни проучвания върху големи кохорти от генетично потвърдени възрастни пациенти, за да се очертае естествения ход на заболяването и да се създаде алгоритъм за адекватно проследяване на метаболитните отклонения (195).

✓ Адипокини

В литературата има оскъдни данни относно нивата на адипокините при пациенти със СРС. Повече са публикациите, които включват МГВ деца. Документирането на нивата и интерпретацията на адипокините допълнително се затруднява от вариациите в различните възрастови групи, а ефектите им върху метаболитния статус на децата и възрастните са обект на засилен интерес поради потенциалната предиктивна стойност на някои от тях за отключването на социално-значими заболявания. Физиологичното им действие е разгледано по-подробно в първата част от текста. Проучванията, които изследват нивата на лептин, АДН и АЗ в популацията на децата, родени МГВ дават разнопосочни резултати.

1. Лептин

При сравнение на деца родени МГВ с такива, родени АГВ, се установяват по-високи (264), подобни (265) и в най-много на брой проучвания, по-ниски (129,266,267) нива на лептин в първата група. В обзора на Vriana et al. (268) са обобщени тези данни и са посочени причините, поради които биха могли да се получава разминаване на резултатите (напр. оксигенация на плода, различни дефиниции за МГВ и др.). В част от тези публикации се обръща внимание на вариациите в нивата на лептина при деца, които са родени МГВ, от раждането до 1 г. възраст (129) и до 2 г. възраст (266). Според последния колектив повишаването на нивото на лептин при раждането може да доведе до неблагоприятно въздействие върху хипоталамичното програмиране, ефектите от което се проявяват след третата година от живота. Първоначалната обратна корелация между лептин, измерен в кръв от пъпна връв и затлъстяването, може да се дължи на анорексигенния ефект на лептина с

последващо развитие на лептинова резистентност, водеща от своя страна до хиперфагия и затлъстяване.

Boguszewski et al. (269) сравняват 89 предпубертетни МГВ деца без постнатално наваксване в растежа (12 от които със СРС) със 109 предпубертетни деца, родени АГВ и установяват, че нивата на серумния лептин са по-ниски в предпубертетния период при първата група и са обратно пропорционални на хронологичната им възраст. Освен че играе роля в метаболитните процеси, лептинът е и регулатор на секрецията на РХ. Той индуцира неговата продукция чрез инхибиране на соматостатина на хипоталамично ниво (270). В тази насока авторите изследват нивата и връзката му с параметрите на растежа в групата на децата, родени МГВ и установяват обратна корелация между концентрацията на лептин и отговора на лечението с рчРХ. Тази зависимост би могла да се използва като маркер за прогнозиране на ефекта от лечението при МГВ децата без постнатално наваксване в растежа – колкото е по-високо нивото на лептина, толкова е по-добър отговорът на лечение с рчРХ.

2. Адипонектин (АДН)

Публикации за изследвани нива на АДН при пациенти със СРС не се откриват в литературата. Според Kamoda (271) и Такава (272) нивата на АДН са по-ниски при МГВ новородени спрямо деца, родени АГВ. Част от съобщенията не откриват сигнификантна разлика в адипонектиновите нива между тези две групи (129,268,270,273). Seppä et al. (274) потвърждават последното при по големи деца (n=192, 12 г.в.), като установяват ИТМ независима негативна асоциация между НМW АДН и нивата на триглицеридите. Според Sancakli (275) и Cianfarani (276) нивата на АДН при деца (средна възраст $6,3 \pm 0,5$ и съответно $8,6 \pm 3,5$ г.), които са родени МГВ с постнатално наваксване в растежа са били по-ниски спрямо тези без наваксване. Това би могло да предскаже по-лош метаболитен профил на първата група пациенти - последващото натрупване на висцерална мазнина и инсулинова резистентност (268). Това твърдение е било потвърждавано в миналото и от други автори (3,254).

3. Айризин (АЗ)

Данни за плазмени нива на АЗ при пациенти със СРС не се откриват в литературата, а при МГВ деца са разнопосочни. По-голямата част от проучванията сочат, че нивата на АЗ в кръв от пъпна вена са по-ниски при МГВ новородени спрямо тези, родени АГВ, като тези резултати са обобщени в ревьюто на Shan et al. (277) през 2020 г. (17 статии, n=1866). Ökdemir et al. (278) и Seppä et al. (274) не откриват разлика в нивата на АЗ при новородени и съответно 12-годишни предпубертетни деца, родени МГВ, в сравнение с АГВ. Вторият авторски колектив установява, че високите нива на АЗ резултират в намаляване на инсулиновата

чувствителност, независимо от ИТМ. Чрез мултивариационен регресионен анализ те също откриват и корелация на айризина с по-висок риск от развитие на МС.

Изследването на нивата на тези адипокини и връзката им с бъдещи метаболитни усложнения при деца, родени МГВ и при пациенти със СРС предстои да бъде изяснявана.

✓ Телесна композиция

През 2006 г. Ibanez et al. (257) при сравнение на група от 29 деца, родени МГВ с 22 родени АГВ деца, всички на възраст между 2 и 4 г. съобщават, че въпреки сходните покачвания на тегло и индекс на телесна маса, МГВ децата натрупват повече абдоминална мастна маса и телесни мазнини и имат по-малко мускулна (безмастна) маса спрямо контролната група. Няколко години по-късно същият автор с други съавтори (279) обследва 24 МГВ деца без постнатално наваксване в растежа, като ги сравнява с 32 МГВ деца с постнатално наваксване и 32 деца, родени АГВ. Те установяват, че децата *без постнатално наваксване* се представят с нормално количество висцерална мастна тъкан, а подкожната им мазнина е била доста по-ниска спрямо АГВ, което резултира в сигнификантно по-високо съотношение на висцерална спрямо подкожна мастна тъкан ($P < 0,0001$ спрямо АГВ). Подчертаният дефицит на подкожна мазнина в коремната област при МГВ децата без постнатално наваксване не може да обясни с понижената активност на соматотропната им ос, тъй като излишъкът на мазнини в тази област на тялото е класическа характеристика на пациентите с дефицит на РХ. Те излагат хипотезата, че пренаталната рестрикция в растежа води до намаляване на броя на подкожните адипоцити и че ниската соматотропна активност при родени МГВ деца без постнатално наваксване в растежа е компенсаторен механизъм, който им позволява все пак да развият защитен слой от подкожна мазнина за сметка на ниския ръст. По-скорошно проучване на Marcovecchio et al. (280) докладва преобладаващо центрипетално разпределение на мазнини в следствие наддаването на тегло по време на детството при неселектирани деца, родени МГВ и на термин. Те потвърждават и данните за намалено количество подкожна мастна маса при деца, родени МГВ без постнатално наваксване в растежа от други публикации (279,281). Авторите също така посочват, че при децата, които наваксват на тегло, съставът на телесната композиция е различен в зависимост от наваксването на ръст, като тези, които остават по-ниски (въз основа на таргетния ръст) имат намалено количество безмастна маса, особено в областта на крайниците. Според Mericq et al. (256) възрастните, които са били родени МГВ, имат по-малко количество безмастна маса от родените АГВ. Процентът на мастната маса (оценен чрез DXA) е сходен сред възрастните пациенти, родени МГВ без постнатално наваксване и родените АГВ, но е по-висок сред МГВ възрастни с наваксващ растеж. Обследвайки група от възрастни пациенти

със СРС (n=7), Patti et al. (260) съобщават подобни резултати - нисък процент безмастна маса и висок процент на мастна маса, висок индекс на телесни мазнини, висок процент на трункусни мазнини и завишено съотношение на мазнини трункус/крайници (последното е маркер на центрипетално затлъстяване) спрямо малка група контроли с нисък ръст. Те още веднъж подчертават, че пациентите със СРС имат необичаен телесен състав. В тази връзка висцералната мастна маса трябва да бъде адекватно дефинирана при тези пациенти, а ИТМ и обиколката на талията трябва да се включват в оценката на сърдечно-съдовия рисков профил, като при възрастни това да става в комбинация с ДХА-параметрите.

Както бе споменато малко по-горе, лечението с рчРХ има отношение към промяна на телесната композиция. Schweizer et al. (239) изследват телесната композиция чрез компютърна томография на 34 препубертетни деца, родени МГВ без постнатално наваксване в растежа, като 7 от тях са със СРС, в хода на 2-годишно лечение. Те установяват, че през първите 6 месеца мастната маса намалява на фона на увеличаване на мускулната маса. По-нататъшно увеличение на мускулната площ се наблюдава до 12-тия месец от лечението с рчРХ, докато мастната остава стабилна през този период, след което се увеличава леко до края на 24-месечния период. Подобни резултати по отношение на безмастната маса публикуват Smeets et al. (259). Необходими са още проучвания с цел проследяване на телесната композиция при пациентите със СРС, както и по-дългосрочни, от които да се достигне до заключения относно промените след спиране на лечението.

4. Качество на живот и психо-социални аспекти

Както при пациентите с ПВС и при останалите редки заболявания, качеството на живот при пациентите със СРС и техните психологични аспекти все по-често се оказват обект на интерес от голям брой изследователи. За първи път през 2019 г. Ballard et al. (282) провеждат структурирано интервю сред 15 възрастни пациента със СРС и установяват нуждата от включване на психологичната помощ като част от мултидисциплинарната грижа през целия жизнен път на тези пациенти. Те установяват, че освен ниския краен ръст, съществуват и други фактори (други елементи, свързани с външния вид, болка, неуспехи в романтичните връзки и др.), които формират психо-социалните проблеми при тази таргетна група. Същият авторски колектив (283), използвайки същия метод обследва и 8 юноши със СРС (възраст 13-18 г.), като установява, че пациентите изпитват психо-социални затруднения още от 10-годишна възраст, свързани със самоусещане за по-особен външен вид, болка, умора, очаквана стигма и бъдещите предизвикателства около намирането на работа. В заключение препоръчват засилена психологична помощ при юношите, с цел подготовка за живота в зряла възраст.

На по-късен етап се разкрива и взаимовръзката и между психо-социалните проблеми, външния вид и качеството на живот. Lokulo-Sodipe et al. (284) прилагат въпросника 'Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life-Direct Weighting' (SEIQoL-DW) на 33 пациента със СПС (средна възраст 29,6 г.) и на 33 здрави контроли. Резултатите не разкриват сигнификантна разлика спрямо контролите. *Няма значима корелация между получения резултат и височината, но се открива обратна корелация с ИТМ.* Френски колектив (285) използва World Health Organization Quality of Life Questionnaire-Short Form (WHOQOL-BREF), като обследва 19 пациента със СПС на възраст 13-39 г., като отново не се установява сигнификантна разлика в крайния резултат спрямо здрава контролна група. Стратифицирани по възрастови групи, по отношение на удовлетвореността от здравния статус, юношите със СПС имат по-ниска удовлетвореност в сравнение със своите здрави връстници, докато възрастните пациенти със синдрома съобщават за занижено качество на живот по отношение на социалните контакти. Авторите откриват взаимовръзка между общият резултат за самочувствието при възрастни със СПС и лечението GnRHа. Пациентите, които са били лекувани с този медикамент имат по-високо самочувствие спрямо тези, които не са. И двете публикации подчертават нуждата от по-продължително наблюдение върху по-големи групи с пациенти с цел затвърждаване на резултатите.

ЧАСТ II. ПРЕДПОСТАВКИ

1. Липса на оценка на метаболитния профил на пациентите ПВС и СРС в България и обобщени резултати, които да се съпоставят със световните данни.
2. Оскъдни глобални данни за взаимовръзките на количеството мускулна маса с метаболитния статус при пациенти с ПВС и СРС.
3. Наличие на подходяща и редовно проследявана група за изследване, с потвърдени диагнози – пациентите, лекувани в УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна от 2000 г. до сега. Като пациенти на национално обозначения от 2016 г. Експертен център по редки ендокринни болести, данните на всички пациенти са въведени в Националния регистър за редки болести.
4. Наличие в страната на реимбурсирана терапия с РХ за пациентите с ПВС и на достъп до РХ чрез Инициативата на Президента „Българската Коледа” за пациентите със СРС. Добро обезпечаване на диагностиката и лечението на тези пациенти от НЗОК.
5. Развитие на мрежи по редки ендокринни болести в световен мащаб и нарастваща нужда от сформирани на мултидисциплинарни екипи от различни тясно профилирани специалисти, което да доведе до индивидуализиране и подобряване на грижата за пациентите с редки импринтинг синдроми, при проучване и съобразяване с желаните от пациентите и техните семейства резултати от лечението.
6. Развитие на националната колаборация в областта на импринтинг синдромите и публикуване на Национален консенсус за лечение на деца с ПВС, както и фармакотерапевтично ръководство, вкл. и за двата синдрома.

ЧАСТ III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО:

Цел

Да се направи оценка на сърдечно-съдов (СС) и метаболитен риск при пациенти с ПВС и СРС в зависимост от мастната и мускулната им маси.

Задачи

1. Да се оцени клиничния и лабораторен профил на пациенти с ПВС и СРС, които се проследяват във Варненски експертен център по редки ендокринни болести (ВЕЦРЕБ).

2. Да се определи честотата на метаболитни и СС нарушения при пациенти с ПВС и СРС в сравнение със съпоставими по пол, възраст и частично според ИТМ здрави контроли.

3. Да се анализира телесната композиция при пациенти с ПВС и СРС и връзката ѝ със СС и метаболитни показатели.

4. Да се проучи качеството на живот при тези две групи пациенти.

ЧАСТ IV. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

1. Участници и методи

A. Подбор на участниците

Проучването започна 2 месеца след получаване на етично разрешение от КЕНИ (01.07.2021 г., Приложение 2).

За осъществяване на поставените цел и задачи на настоящия научен проект се проведеха две паралелни трансверзални подпроучвания тип „случай-контрола“:

1. Трансверзално подпроучване тип „случай-контрола“, сравняващо пациенти с ПВС и съответстващи по пол, възраст и ИТМ здрави контроли.

2. Трансверзално подпроучване тип „случай-контрола“, сравняващо пациенти със СРС и съответстващи по пол, възраст и ИТМ здрави контроли.

В изследването, което се проведе през периода м. 09.2021 – 09.2023 г., взеха участие **82 пациенти** (25 с генетично доказан ПВС и 18 с генетично доказан или клиничен СРС, както и 39 здрави контроли, съответстващи по пол, възраст и частично по ИТМ). И двете пациентски групи (88% от ПВС и 94,4% от СРС), с изключение на трима пациенти с ПВС и един с СРС, са обследвани на фона на провеждана терапия с рчРХ. Общо 78 от всички пациенти бяха обследвани в хода на хоспитализация в Първа детска клиника с ДООИЛ, а останалите 4, поради навършване на пълнолетие, в Клиника по ендокринология и болести на обмяната на УМБАЛ „Света Марина“.

Критерии за включване на пациенти:

- Доказан генетично синдром на ПВС и клинично или генетично доказан СРС.
- Възраст от 1 мес. до 35 год.
- Подписано информирано съгласие от родител или настойник на лицата под 18 годишна възраст както и на декларация за защита на личните данни, след етично разрешение от КЕНИ.
- Подписано информирано съгласие от личен асистент (родител), както и на декларация за защита на личните данни на лицата над 18 годишна възраст, след етично разрешение от КЕНИ
- Участващите пациенти да са системно (над 6 месеца) наблюдавани в Експертен център, с изключение на новодиагностицираните в ранна неонатална възраст.

Критерии за включване на контроли:

- Възраст от 1 мес. до 35 години
- Съответствие по пол, възраст и частично по ИТМ с включените случаи.
- Подписано информирано съгласие от лице над 18 г.в., родител или настойник на лицата под 18-годишна възраст, както и на декларация за защита на личните данни след етично разрешение от КЕНИ.

Изключващи критерии за пациенти и контроли:

- Тежки придружаващи соматични или психични заболявания.
- Остра инфекция по време на изследването или в предходните 2 седмици.
- Тежки оперативни интервенции в предходните 6 месеца.
- Отказ от подписване на информирано съгласие.

За намаляване на риска при обследването на пациентите са взети следните мерки:

1. Уточняване на удобен за родителите на пациентите ден и час за рутинна планова хоспитализация, в хода на която да се извършат изследванията. Контролната група пациенти бяха обследвани в хода на хоспитализация по друг повод, като след разговор с родителите и с тяхно съгласие към предвидените изследвания бяха извършени и необходимите по протокол.

2. Даване на подробни разяснения за подписване на информирано съгласие и въпросник лично от изследователя (Н.Й.) и съизследователя (М.Д.), с въвеждане на идентификационни кодове, непозволяващи идентификация на участниците. Съхранение на информацията се осъществи в Катедрата по педиатрия и към МУ – Варна, на територията на Първа детска клиника на МБАЛ «Св. Марина».

3. Стандартни мерки за вземане на венозна кръв, след предварително подробно обяснение на родителите и детето за протичането на процедурата.

4. Предоставяне на допълнителна информация на родителите за начина на протичане на ДЕХА изследването, както и за липсата на негативни ефекти от него върху здравето на детето.

В. Използвани методи в проспективното проучване

Прспективното проучване включва изследване на антропометрични показатели, метаболитни маркери, телесен състав, и качество на живот при пациенти с ПВС и СРС, корелациите между тях, както и утвърждаване на нови предиктори за СС и метаболитен риск.

Всички пациенти и контроли са включвани в проучването след запознаване на родителите (придружителите) с целите и очакваните резултати от изследването и след

подписване на информирано съгласие (два вида – за пациенти под 18 г.в. и над 18 г.в. - вж. Приложение 3 и 4).

Участието на родителите, както и това на тяхното дете, бе напълно доброволно. Беше дадена възможност да се оттеглят от проучването по всяко време, без да дават обяснение за това и без това да води до никакви последствия за тях. Цялата събрана информация по проучването е анонимна и се съхранява на хартиен носител на територията на Първа детска клиника с ДОИЛ

След запознаване на пациентите и родителите с целта и предстоящите процедури и очаквани резултати от изследването, в деня на подписване на информирано съгласие бе провеждано интервю за събиране на анамнестични данни (вж. Приложение 5 и 6) и на пациентската група бе предоставен въпросник (вж. Приложение 7), имащ за цел да се изследва качеството на живот.

В1. Анкетен метод – В деня на подписване на информираното съгласие и декларацията за защита на личните данни се проведе интервю с пациентите и контролите. За пациентската група бяха адаптирани два отделни варианта – за ПВС (Приложение 5) и за СРС (Приложение 6), като се имат предвид специфичните им характеристики за различните възрастови периоди. Двете пациентски групи бяха подробно разпитани за информация относно фамилна обремененост със СС и метаболитни заболявания, данни за темп на растеж, родителски и таргетен ръст, предходни и придружаващи заболявания, включително преждевременен пубертет, беше уточнена датата на поставяне на диагнозата и вида на генетичния резултат, прием на медикаменти, включително лечение с рчРХ и GnRH-агонист, начало на терапията и дозировка.

За пациентите с ПВС към анамнезата бяха включение въпроси за липса или наличие на олигохидрамнион, полихидрамнион, намалени движения на плода, начин на зачеване, механизъм на раждане, гестационна сецмица, дължина и тегло при раждане, оценка по крива на Fenton дали се касае за плод, роден МГВ, осъществявано ли е хранене със сонда.

За пациентите със СРС се търсаха насочено данни за наличие или липса на олигохидрамнион, интраутеринна рестрикция в растежа, намалени движения на плода, начин на зачеване, механизъм на раждане, гестационна сецмица, дължина, тегло и обиколка на глава при раждане, оценка за релативна макроцефалия и оценка по крива на Fenton дали се касае за плод, роден МГВ, осъществявано ли е хранене със сонда, оплаквания от запек, нощно изпотяване, както и оценка на останалите критерии по Нетчин-Харбисън (изоставаш постнатален растеж $\leq -2\text{SDS}$ на 24-месечна възраст или $\leq -2\text{SDS}$ от MPTH на 24 месеца; затруднения в храненето и/или $\text{BMI} \leq -2\text{SDS}$ на 24-месечна възраст; изпъкнало чело на

възраст 1-3 години; телесна асиметрия). На контролната група пациенти беше свалена подробна анамнеза по правилата на добрата медицинска практика, като едновременно бяха включени общите въпроси за двете пациентски групи, посочени по-горе.

В2. Въпросник за оценка качество на живот (вж. Приложение 7) - Quality of Life Inventory–Disability (QI-Disability)

След интервюто на родителите на пациентите беше предоставен въпросник за оценка качеството на живот, адаптиран за пациенти с ментално изоставане. QI-Disability е валидиран от Downs et al. (286) сред 253 пациента с ментално изоставане (синдром на Rett, синдром на Down, церебрална парализа и пациенти от аутистичния спектър). Авторката му е дала писмено разрешение за употребата на въпросника в нашето проучване. В него се оценяват следните основни групи показатели: физическо здраве, положителни и отрицателни емоции, социални взаимоотношения, свободно време и независимост. В заключение се установява, че въпросникът е надеждна мярка за качеството на живот в целия спектър на интелектуалните увреждания, като дава възможност по-лесно да се идентифицират интервенциите, които отговарят на специализираните нужди на пациента, както и да се отчита резултатът от тях. При обработката на данните от главния изследовател беше направено точкуване по отделно на всеки домейн по правилата на Ликертовата скала, след което резултатите бяха трансформирани в проценти.

В3. Антропометрия.

Сутрин на гладно в деня на идването в Клиниката бе проведена антропометрия. На пациентите и здравите контроли бяха измервани ръст, тегло и коремна обиколка. Теглото се определи с точност до 0,1 kg посредством калибрирана дигитална везна SECA 861 (SECA Ltd, Hamburg, Germany), като всяко дете беше изтеглено без обувки и с леко облекло, като е поставено и инструктирано да стои неподвижно със събрани крака, в центъра на теглилката.

Ръстът бе определен със стандартен монтиран на стената HARPENDEN2000 стадиометър и бе отчетен с точност 0,1 cm, при изправен стоеж и глава, позиционирана при хоризонтална Франкфуртска равнина, като към вертикалната част на стадиометъра се допират главата изадните части. По този начин измерването бе провеждано в два последователни пъти и беше документирана средната стойност.

ИТМ се изчисли по стандартната формула - ИТМ = Тегло (kg)/ръст² (m²). Пациентите и здравите контроли бяха класифицирани спрямо международните възрастови и полово специфични референтни стойности по Cole (287) за 85-и и 95-и перцентил на ИТМ в детско-юношеска възраст (за участниците над 2-годишна възраст) и съответните диагностични стойности за възрастни (288).

Коремната обиколка беше измервана с точност до 1 mm с помощта на еластичен, неразтеглив метър (SECA 201). Измерването бе провеждано при поставяне на метъра върху кожата по средата на средната аксиларна линия, свързваща 10-то ребро и *crista iliaca anterior superior* в два последователни пъти, като бе документирана средната стойност. Участниците бяха класифицирани спрямо нормите за ОК за български деца и юноши по пол и възраст (289) или според IDF критериите при навършена 18-годишна възраст. (290)

В4. Клиничен преглед.

След стандартните измервания бе извършен обстоен преглед по органи и системи, включващ измерване на артериално налягане и сърдечна честота. Пулсовата честота се измери двукратно през 5 мин. на *a. radialis* на дясна ръка след 10 мин. покой в седнало положение, като беше записвана втората стойност. АН се регистрира със сфигмоманометър по метода на Korotkoff в седнало положение след 10 мин. покой, двукратно през 5 мин., за анализа се използва средната аритметична стойност поотделно за САН и ДАН. Наличието на хипертония (систолен, диастолен или и двете) беше определено като стойност над 95-ти перцентил според референтните стойности на European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents (2016), за съответните пол, възраст и ръст. (291)

Стадият на пубертетно развитие беше определен въз основа на вторичните полови характеристики по скалата на Tanner.

Наличието на патологични отклонения в соматичния статус, влизащи в основните характерни особености на двата синдрома бяха отбелязвани при прегледа. За ПВС това са наличие на сколиоза, крипторхизъм, за СРС – релативна макроцефалия, микрогнатия, слабо изразена мускулна маса, клинодактилия на 5-ти пръст на ръката, изпъкнала пета, раменни тръпчинки, синдактилия на втори и трети пръст на крака, телесна асиметрия, сколиоза.

В5. Лабораторни биохимични и хормонални проби

След провеждането на антропометрия и документирането на соматичния статус се извършиха биохимични и хормонални изследвания от еднократни взета венозна кръв след 12 часова хранителна пауза. Запазван бе серум на - 80⁰ С, с цел еднократно извършване на отделните анализи за постигане на максимална аналитична точност. Изследваните параметри са кръвна глюкоза (КГ) и серумен инсулин на гладно и в хода на стандартен орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ при деца – натоварване с 1,75 g глюкоза на килограм тегло, с максимална доза от 75 g), със стойности, документирани на 30-та и 120-та минута, липиден профил - общ холестерол, триглицериди, HDL-холестерол, LDL-холестерол, пикочна

киселина, CRP, гликиран хемоглобин, кортизол, SHBG, лептин, високомолекулен адипонектин, айризин.

Инсулиновата резистентност се оцени по сурогатната мярка HOMA-IR по следната формула:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{КГ на гладно в mmol/l} \times \text{инсулин на гладно в IU/ml}) / 22,5$$

Бяха използвани следните аналитични методи:

Глюкоза – изследвана чрез биохимичен анализатор ADVIA 1800 чрез ензимен-хексокиназен метод.

Общ холестерол – изследван с апарат - биохимичен анализатор ADVIA 1800 чрез тристъпна ензимна реакция със завършек на Триндлер.

HDL – холестерол - изследван с апарат - биохимичен анализатор ADVIA 1800 чрез директен ензимен метод с елиминация/каталаза.

LDL – холестерол – изследван с апарат - биохимичен анализатор ADVIA 1800. При стойност на триглицеридите < 4.5 mmol/L е изчислен по формулата на Friedewald:

$$\text{LDL-холестерол} = \text{общ холестерол} - (\text{HDL-холестерол} + \text{триглицериди} / 2.2).$$

При стойност на триглицеридите > 4.5 mmol/L е измерен с директен ензимен метод с елиминация/каталаза.

Триглицериди - изследвани с апарат - биохимичен анализатор ADVIA 1800 чрез тристъпна ензимна реакция със завършек на Триндлер.

CRP – изследван с апарат - биохимичен анализатор ADVIA 1800 чрез латекс усилен имунотурбидиметричен анализ.

Пикочна киселина – изследвана с апарат - биохимичен анализатор ADVIA 1800 чрез ензимен метод с уриказа.

SHBG – изследван с апарат - анализатор Immulite 2000 чрез хемилуминисцентен имуноанализ.

IGF-1 – изследван с апарат - анализатор - Immulite 2000 чрез хемилуминисцентен имуноанализ.

IGFBP-3 – изследван с апарат - анализатор - Immulite 2000 хемилуминисцентен имуноанализ.

Кортизол – изследван с апарат - анализатор - ADVIA Centaur CP чрез хемилуминисцентен имуноанализ

Инсулин – изследван с апарат - анализатор - Roche Cobas 6000 чрез електрохемилуминесцентен имуноанализ.

Гликиран хемоглобин – изследван с апарат - анализатор - Roche Cobas 6000 чрез метод, стандартизиран съгласно DCCT/NGSP. Резултатите са представени в %, изчислен от съотношението HbA1c/Total Hemoglobin (ТНб). HbA1c е измерен чрез турбидиметричен имуноанализ. ТНб е измерен чрез колориметричен метод.

Лептин – реактив с реф. № MD53001 от каталог на Tesap. Лептин имуноензимен метод – тип „Сандвич“ (ELISA), използващ две специфични антитела с висок афинитет, който служи за количествено измерване на човешки лептин. Лептинът в пробите се свързва с първото антитяло върху микротитърната плака. В следващата стъпка второто специфично анти-лептиново антитяло се свързва на свой ред с имобилизирания лептин. То е маркирано с биотин и се прилага заедно със стрептавидин-пероксидаза-ензимен конюгат. В последващата субстратна реакция промяната на цвета е катализирана количествено в зависимост от нивото на лептин в пробите. Абсорбцията е пропорционална на концентрацията на лептина. Точността на кита е: intra-assay variability 6.3-7%, inter-assay variability 7,88 – 19,21%; чувствителност <0,25 ng/ml, обхват 0,25 – 100 µg/l.

Високомолекулен /НМW/ адипонектин / АДН / – реактив с кат. № EN4453 от каталог на Анти-НМW адипонектиновото антитяло е предварително покрито върху 96-ямкова плака (първа реакция). Биотин свързано анти-НМW адипонектиново антитяло се използва като антитяло за откриване. Стандартите и пробите се добавят към ямките впоследствие. След инкубация, несвързаните конюгати се отстраняват чрез измивен буфер. След това се добавя биотин-свързаното антитяло за откриване за свързания с НМW АДН, който е конюгиран върху покривното антитяло (втора реакция). След второ измиване на несвързаните конюгати се добавя стрептавидин-пероксидаза-ензимен конюгат (трета реакция). Следва трето измиване, след което се добавят тетраметилбензидин субстрати, за да се визуализира ензимната реакция. Тетраметилбензидин се катализира от стрептавидин-пероксидаза-ензимния конюгат, в следствие на което се получава синьо оцветяване, което става жълто след добавяне на стоп разтвор. Концентрацията на НМW АДН в пробата се изчислява от абсорбцията измерена при 450 nm и абсорбцията на стандартен разтвор измерена по същото време. Точността на кита е: чувствителност до 0,469 ng/ml, обхват 0,8-7,6 ug/ml.

Айризин – реактив с кат. №RAG018R от каталог на BioVendor. Компетитивен имуноензимен метод – тип „Сандвич“ – (ELISA) за количествено определяне на АЗ в човешки биологични течности (плазма, серум, клетъчна културална супернатанта). Поликлонално антитяло, разпознаващо айризина реагира с поредица от предварително определени рекомбинантни айризинови стандартизирани протеини или конуриращи се

проби върху плочката с айризиново покритие. Относителната им реактивност се съпоставя с тази на стандартизираните протеини. Точността на кита е: intra-assay variability 4,86 – 6,74%, inter-assay variability 9,67 – 9,71%; чувствителност до 1 ng/ml, обхват 0.001 µg/ml – 5 µg/ml.

Б6. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) – След преминаването през гореописаните процедури, с цел определяне на телесната композиция и измерване количествата на безмастна (мускулна), мастна и костна маса се проведе DXA изследване на участниците, с изключение на тези, които не дадоха съгласие или бяха неспособни да преминат през протокола на изследването (възраст под 1 година, поради невъзможност да останат неподвижни за необходимия период от време или хиперактивно поведение). Измерването се извърши без предварителна информация на изследователя относно клиничното състояние и лабораторните резултати на участниците.

DXA е рентгенова изобразителна техника, при която от рентгеновата тръба се излъчва лъчение с два енергийни пика/лъча, при преминаване, на които през тъканите се отчита различното им отслабване според типа вещество (тъкан), през която преминават. Като резултат от изследването с DXA се получава информация за три компартамента: безмастна (мускулна), мастна и костна маса. Атенюацията на лъчите от различните тъкани се приема за константа и се използват атенюационни константи, определени за т.нар. „стандартен човек“. Поради процесите на растеж и развитие в детска възраст сравнението с константа дава по-голяма възможност за системни грешки, което налага използването на по-специфична софтуерна програма за деца (Lunar Prodigy). **(128,292)**

Директно отчетените от апарата параметри са следните: Bone Mineral Density (BMD)(g/cm²), BMD age-matched Z-score, LBM/height (p), BMC/LBM(p), Lean Mass (LM) (g), Fat Free mass (FFM) (g), Bone Mineral Content (BMC) (g), Fat (Мазнини) %. В анализа на данните са използвани тези от тях, които имат пряко отношение към костната плътност, безмастната и мастната маса, които са част от специфичната телесна композиция при двете пациентски групи. Z-score се определя по формулата:

$$z = (x - \mu) / \sigma,$$

където z е Z-score, x е променливата, която изследваме (в случая КМП), μ е средната стойност на величината за конкретния пол и възраст, а σ е стандартното отклонение. Z-стойността нормализира отклонението и дава възможност за сравнения, независимо от вида на използвания стандарт.

2. Статистически методи за обработка на данни

При обработката на данните се използваха следните методи на анализ:

2.1 *Метод на статистическа групировка на данните* – признаците са подредени според вида си във вариационни, интервални, категорийни, степенни и динамични статистически редове.

2.2 *Метод на статистическо оценяване:*

а) *точкови оценки* – за изчисляване на средната аритметична величина на непрекъснати признаци;

б) *интервални оценки:*

- Доверителна вероятност (сигнификантност) – p . При коефициенти $p=0,95$ (95%), грешката от I род е 0,05 (5%);
- Интервали на доверителност (CI). Използвани са 95% интервали на доверителност около точковата оценка, които се интерпретират като вероятност този интервал да съдържа реалната точкова стойност в 95% от случаите.

2.3 *Графичен метод* – използвани са линейни и плоскостни графични изображения, кръгови и кръгово-секторни диаграми, стереограми и символни диаграми.

2.4 *Непараметричен анализ* – при оценка на категорийните признаци е използван критерий χ^2 (хи-квадрат) по Pearson. За сравненията по пол и възрастови групи се приложиха Mann-Whitney и Kruskal-Wallis непараметрични тестове.

2.5 *Корелационен анализ* – определени са еднопроменливи коефициенти на линейна корелация по Pearson.

При оценка на някои признаци е използван и парциален множествен корелационен анализ, където при оценка на връзката между две променливи е отчетено влиянието и на други фактори, напр. пол, възраст и др.

Корелационният коефициент r може да приема стойности между 0 и -1 при обратно пропорционална връзка и между 0 и +1 при права.

Оценка на силата на взаимовръзката между два признака чрез коефициента на корелация r е:

- Ако r е под 0,30 – слаба корелация
- Ако r е между 0,30 и 0,50 – умерена корелация
- Ако r е между 0,50 и 0,70 – значителна корелация
- Ако r е между 0,70 и 0,90 – силна корелация
- Ако r е над 0,90 – много силна корелация

2.6 *Вариационен анализ* - при сравняване на непрекъснати променливи е използван t-критерият на Student-Fisher при независими извадки, като при сравняване на данните на един и същ участник е използван t-тест по двойки. При множествени сравнения на признаци с няколко категории е правена корекция на стойността на p по Bonferroni според броя на сравненията.

2.7 *Линеен регресионен анализ* – за комплексна оценка на независимия ефект на отделни признаци върху дадена непрекъсната променлива се приложи многофакторен линеен регресионен анализ. Получените регресионни модели представят зависимата променлива като резултат от различни комбинации от независими или предикторни признаци по формулата:

$$y = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \dots + \beta_nx_n$$

където y – изследвана непрекъсната променлива

β_0 – константа, наречена начална (intercept)

$\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$ - изчислени регресионни коефициенти

x_1, x_2, \dots, x_n – комбинация от независими признаци, чийто ефект се изпитва.

За преценка на точността на избрания модел се използва критерият R^2 . При наличие на корелация между два признака над 0,80 се приема колинеарност между тях и единият от двата се отстранява от модела.

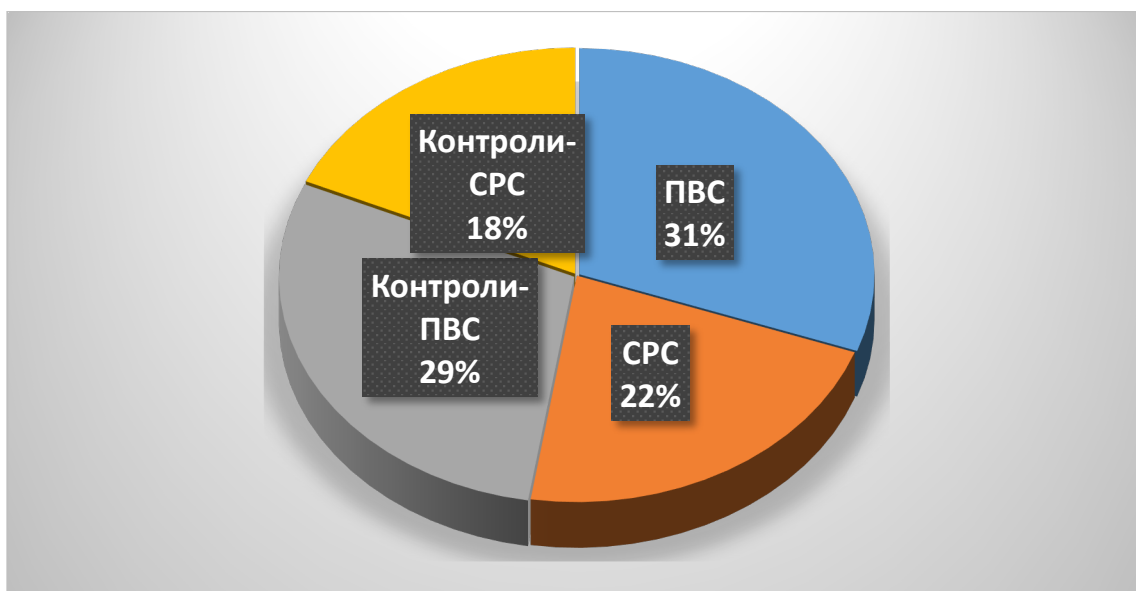
Използван е модел за обратно извеждане на незначимите променливи от регресионното уравнение, след като първоначално са включени всички променливи в регресията.

Всички стойности са представени като средна стойност \pm стандартно отклонение (SD). При всички сравнения $p < 0,05$ се приема за статистически сигнификантно. Данните в разработката са обработени с помощта на специализиран статистически пакет за персонален компютър – SPSS for Windows, версия 25.0 (Chicago, IL, USA)

ЧАСТ V. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

След прилагане на всички включващи и изключващи критерии на протокола за участие в проучването, общият брой на участниците е **82** (38 от мъжки пол), на средна възраст $10,3 \pm 5,9$ г. (0,25-33 г.). С оглед изпълнението на поставените задачи, те са разпределени в 4 подгрупи, представени на **Фиг. 1**.

От всички участници **25** (15 момчета) са с генетична диагноза **ПВС**, а **18** (8 момчета) - с генетична и/или клинична диагноза **СРС** съгласно установените критерии от СКО-НХ. Останалите 39 здрави контроли са разделени в 2 подгрупи: **24** здрави контроли (11 момчета), съответстващи по пол, възраст и ИТМ на пациентите с ПВС (**Контроли-ПВС**) и **15** здрави участници (4 момчета), съответстващи по изброените критерии на пациентите със **СРС** (**Контроли-СРС**).



Фиг. 1. Разпределение на участниците по групи (%).

V.A Трансверзално подпроучване тип „случай-контрол“, сравняващо пациенти с ПВС и съответстващи по пол, възраст и ИТМ здрави контроли.

1. Демографски, ауксологични и клинични характеристики на участниците.

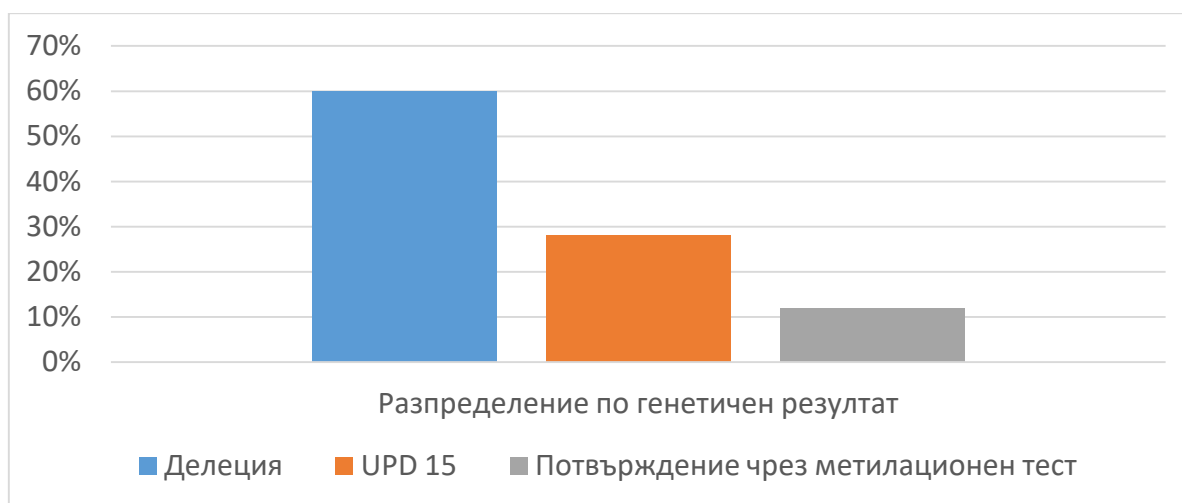
В това подпроучване, след подписано информирано съгласие, взеха участие общо **49** пациента/здравни контроли (27 момчета) на средна възраст $11,3 \pm 6,4$ г. (0,3-33,0 г.), като не се установява значима разлика в разпределението по пол и възраст между участниците в двете групи (**Табл. 1**).

Табл. 1. Демографски характеристики на участниците по групи.

Показател	ПВС (n=25)	Контроли (n=24)	p
Пол N (%)			NS
момче	16 (64)	11 (45,8)	
момиче	9 (36)	13 (54,2)	
Възраст (год.)	11,3±8,2	11,3±3,9	NS

Резултатите са представени като абсолютен брой (%) или средна стойност±SD. NS – несигнификантна разлика.

Диагнозата ПВС е потвърдена при всички пациенти чрез генетичен анализ, проведен на средна възраст 3,9±5,0 г. (0,1-15,0 г.), като разпределението на установените *генетични варианти* е представено на **Фиг. 2**. В обхванатата от нас ПВС група с най-голяма честота се доказва наличие на делеция на 15-та хромозома, докато при трима от пациентите диагнозата е потвърдена чрез метилационен тест.



Фиг. 2. Генетичен вариант при пациентите с ПВС (%).

Средната възраст на начало на лечение с рчРХ е 5,1±5,1 г., като 88% (n=22) от тях са на терапия към момента на обследването, 4 % (n=1) никога не са се лекували, а 8% (n=2) са прекратили лечение поради липса на реимбурсация след навършване на пълнолетие. Средната доза е 0,024±0,001 мг/кг/дн. (0,007-0,035), като в това число влизат и пациенти, които се лекуват с доза за възрастни (0,4-0,6 мг/дн).

Следвайки протокола на това подпроуване, при всички участници се проведеха ауксологични измервания, клинична оценка (вкл. САН, ДАН, СЧ и определяне на стадия на пубертетно развитие по Tanner).

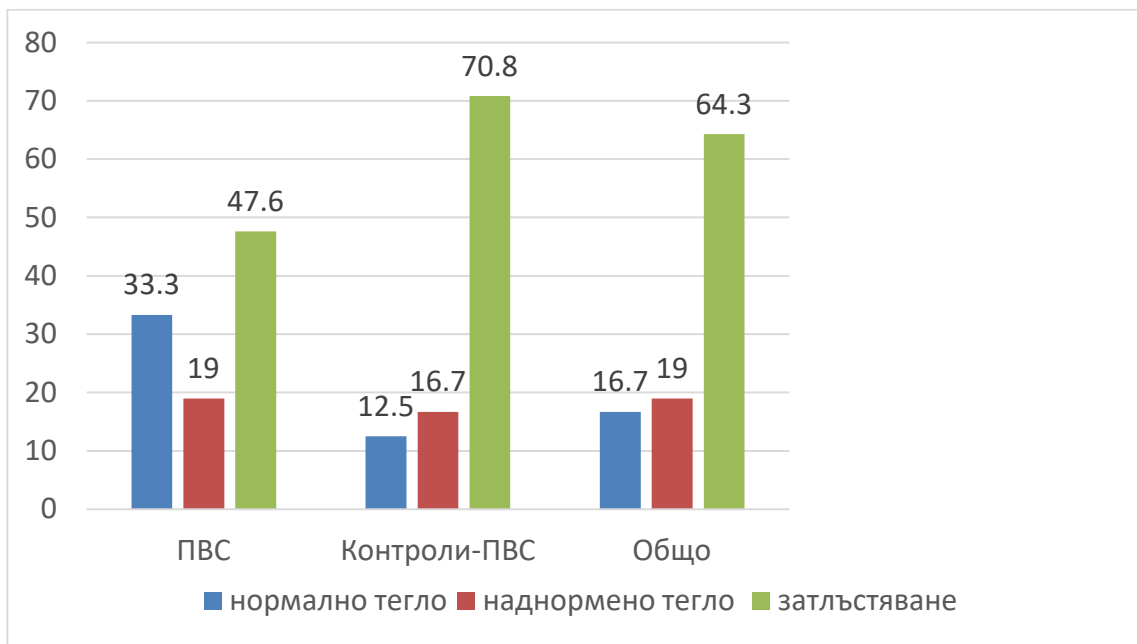
Табл. 2. Антропометрична, клинична и пубертетна оценка на участниците по групи.

Показател	ПВС (n=25)	Контроли (n=24)	p
Тегло (kg)	57,0 (16,7-82,0)	69,7 (54,8-83,9)	NS
Ръст (cm)	137,4 (103,2-160,0)	156,2 (144,2-163,8)	0,017
ИТМ (kg/m ²)	24,1 (15,5-31,1)	29,4 (24,9-32,7)	NS
ОК (cm)	79,8 (52,5-95,1)	90,0 (79-102,0)	NS
САН (mmHg)	103,0 (95,0-113,5)	120,0 (115,0-125,5)	<0,001
ДАН (mmHg)	75,0 (65,0-79,5)	80,0 (72,5-82,5)	0,046
СЧ (уд./мин.)	93,5 (81,5-105,3)	98,0 (88,8-104,0)	NS
Пуб. стадий по Tanner N (%)			
1 ст.	11 (44) (0,6-12,8)	7 (29,2) (3-8,2)	0,046
2 ст.	5 (20) (8,6-16,6)	3 (12,5) (10,1-13,4)	
3 ст.	4 (16) (13,4-22,8)	3 (12,5) (10-15,4)	
4 ст.	4 (16) (16,3-33)	8 (33,3) (11,6-16,5)	
5 ст.	0	3 (12,5) (15,2-16,8)	

Резултатите са представени като медиана (25^{ми}-75^{ми} персентил) или абсолютен брой (%). NS – несигнификантна разлика.

От всички антропометрични показатели, единствено по отношение на ръста се установява сигнификантна разлика между участниците от двете изследвани групи (**Табл. 2**), като пациентите с ПВС са значимо по-ниски спрямо здравите контроли ($p=0,017$). Разликата в показателите на генерализирано и абдоминално затлъстяване (ИТМ и ОК) не достига степен на значимост ($p>0,05$), въпреки че случаите демонстрират по-ниски стойности на медианата спрямо тези на контролите. Прилагайки парциален корелационен анализ, след контролиране по пол и възраст, се доказва очакваната правопрпорционална корелация между ИТМ и ОК както при пациентите с ПВС ($r=0,784$, $p<0,001$), така и при контролната група ($r=0,757$, $p<0,001$).

На **Фиг. 3** е представена честотата на генерализирано наднормено тегло и затлъстяване сред участниците. Установява се, че 1/5 от пациентите с ПВС са с наднормено тегло, а почти половината са с генерализирано затлъстяване.



Фиг. 3 Честота на наднормено тегло и затлъстяване за всички участници, с разпределение и по групи (%).

При участниците над 6-годишна възраст се изчисли и *относителния дял на абдоминално затлъстяване*. Установи се, че с централно затлъстяване са 62,7% от включените в анализа ПВС-пациенти (n=22) и 66,7% от съответстващите контроли.

Анализът на данните показва сигнификантно по-ниски стойности на САН и ДАН при пациентите с ПВС спрямо контролите ($p < 0,05$), докато разликата в измерената СЧ между двете групи не достига значимост.

Установи се, че със систолна хипертония са 4,0% от пациентите с ПВС и 29,2% от контролната група, докато диастолна хипертония се установява при 16,0% от участниците със синдромно заболяване и 20,8% от съответстващите контроли.

Коремната обиколка показва добра корелация със САН за всички участници ($r=0,463$, $p=0,004$). Корелационните зависимости между показателите на адипозитет, АН и СЧ, след отчитане на влиянието на възрастта и пола на участниците от двете групи, са представени на **Табл. 3**. След проконтролиране на анализа и по ИТМ, само при пациентите с ПВС се установи наличието на *права зависимост между ОК и САН* ($r=0,864$, $p < 0,001$) и *ОК и ДАН* ($r=0,534$, $p=0,033$), т.е. по-изразеното натрупване на абдоминална мастна тъкан при пациентите със синдромно затлъстяване се асоциира с неблагоприятни хемодинамични промени, които са независим предиктор за ССЗ в зряла възраст.

Табл. 3. Корелационни коефициенти между показателите на затлъстяване, АН и СЧ по групи, с отчитане на влиянието на пола и възрастта.

	ПВС				КОНТРОЛИ			
	ОК		ИТМ		ОК		ИТМ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
САН	0,638	0,006	0,140	NS	0,620	0,022	0,628	0,022
ДАН	0,508	0,037	0,240	NS	0,263	NS	0,095	NS
СЧ	-0,170	NS	0,186	NS	0,376	NS	0,369	NS

NS – несигнификантна разлика.

Установява се, че пациентите с ПВС са със забавяне в пубертетното развитие в сравнение със здравите контроли, въпреки липсата на сигнификантна разлика по пол и възраст между двете групи участници (**Табл. 2**). Близко 2/3 от пациентите с ПВС са в предпубертетен или начален стадий на полово развитие, при липса на пациент с напълно завършен пубертет. На фона на тези данни при двама от пациентите със синдрома (14,3%) е доказано наличие на централен преждевременен пубертет, наложило лечение с депо препарат на GnRH аналог, като след прекратяване на лечението също не са завършили напълно пубертетното си развитие.

При **8 (53,3%)** от всички момчета с ПВС е установен едностранен/двустранен крипторхизъм, наложил провеждане на орхидопексия, а при **3 (30%)** от момчетата с ПВС се съобщава за вече настъпило спонтанно или хормонално индуцирано менархе.

Всички пациенти с ПВС имат характерни дисморфични клинични характеристики на синдрома, а наличие на сколиоза се установява при **29,2%**. Подобни клинични белези не са демонстрирани при нито един от участниците-контроли.

2. Диагностични рискови фактори и фамилна обременост.

При всички участници се анализира честотата на водещите белези, част от диагностичния алгоритъм за оценка на пациентите с ПВС, като данните за двете изследвани групи са представени на **Табл.4**.

Табл. 4. Диагностични белези при участниците по групи

Показател	ПВС	Контроли	p
Тегло при раждане (g)	2560±502	3084±548	0,001
Ръст при раждане (cm)	47,8±2,5	49,5±3,4	NS
Гестационна седмица	37,6±2,8	38,0±2,2	NS
Олигохидрамнион (%)	32	0	0,006
Полихидрамнион (%)	12	0	
Намалени движения на плода (%)	68	0	<0,001
Храненене със сонда (%)	60	0	<0,001

Резултатите са представени като средна стойност±SD или %

NS – несигнификантна разлика

Родени МГВ са **48,0%** от пациентите с ПВС и **12,5%** от съответстващите контроли ($p < 0,001$), като ПВС участниците демонстрират сигнификантно по-ниско тегло при раждане ($p = 0,001$). Същите са средно с 1,7 см по-малка дължина при раждане спрямо контролите, въпреки че разликата между двете групи по отношение на този показател не достига степен на достоверност. При анализ на зависимостите между теглото и ръста при раждане на участниците с настоящите им антропометрични показатели се установява, че единствено актуалният ръст в контролната група корелира сигнификантно с антропометричните измервания при раждане ($p < 0,01$) (*Табл. 5*).

Табл. 5. Корелационни коефициенти между настоящите антропометричните показатели и тези при раждане на участниците по групи, с отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие.

	ПВС				КОНТРОЛИ			
	Тегло при раждане		Ръст при раждане		Тегло при раждане		Ръст при раждане	
	г	р	г	р	г	р	г	р
Тегло	-0,028	NS	0,039	NS	-0,064	NS	0,373	NS
Ръст	-0,072	NS	-0,099	NS	0,734	0,007	0,759	0,004
ИТМ	-0,047	NS	0,065	NS	-0,531	NS	-0,119	NS
ОК	-0,070	NS	-0,015	NS	-0,283	NS	0,175	NS

NS – несигнификантна разлика

В групата на пациентите с ПВС сигн. по-често се съобщава за проведено по необходимост раждане по оперативен механизъм (64,0% срещу 26,1%, $p = 0,008$), като при нито една контрола не е документирано наличие на олиго- или полихидрамнион, интраутеринна хипотония или хранене чрез назогастрална сонда в неонатална/кърмаческа възраст (*Табл. 4*).

Важен фактор, тясно асоцииран с развитието на кардиометаболитни нарушения, е наличието на фамилна обремененост със социално-значими заболявания. За целта в настоящото подпроучване се оцени относителният дял на участниците, обременени със ССЗ и МС сред родственици от първа и/или втора генерация. При насочен разпит се установи, че в семействата на пациентите с ПВС има сигнификантно по-висока честота на фамилност със ССЗ (84,0% срещу 33,3%, $p < 0,001$) и МС (84,0% срещу 45,8%, $p = 0,001$) в сравнение с групата на контролите.

3. Биохимични метаболитни и хормонални лабораторни показатели.

Резултатите от изследванията на въглехидратна и липидна обмяна, и CRP са изложени на **Табл. 6**.

Табл. 6. Биохимични показатели по групова принадлежност.

Показател	ПВС	Контроли	p
Глюкоза 0 мин. (mmol/l)	4,8±0,8	4,8±0,8	NS
Глюкоза 120 мин. (mmol/l)	6,9±1,5	6,6±1,0	NS
Инсулин (mIU/L)	16,0±10,9	23,9±11,9	0,025
НОМА-IR	3,2±2,5	5,4±3,1	0,012
Гликиран хемоглобин (%)	5,6±0,4	5,4±0,4	NS
ОХ (mmol/l)	4,6±0,7	4,3±0,8	NS
ТГ (mmol/l)	1,1±0,5	1,1±0,6	NS
HDL-C (mmol/l)	1,3±0,3	1,2±0,2	NS
LDL-C (mmol/l)	2,8±0,7	2,6±0,7	NS
ПК (µmol/l)	279,6±112,8	344,0±71,4	0,030
CRP (mg/l)	1,5±1,6	4,4±3,7	0,020

Резултатите са представени като средна стойност±SD.

NS – несигнификантна разлика

Въпреки че не се установява достоверна разлика в средната стойност на пре- и постпрандиалната КГ между двете подгрупи, пациентите с ПВС показват по-добър профил на глюкозната хомеостаза със *сигнификантно по-ниска серумна концентрация на инсулин и изчислен индекс НОМА-IR* спрямо съответните контроли ($p<0,05$).

След прилагане на IDF критериите за МС (290) в цялата изследвана група се откриват 8 участници (**16,3%**) с хипергликемия на гладно ($КГ \geq 5,6$ mmol/l) - четири с ПВС (**16,0%**) и четири от групата на контролите (**16,7%**) ($p>0,05$), без значима разлика в средната КГ между групите ($6,0 \pm 0,5$ срещу $5,9 \pm 0,3$ mmol/l, $p>0,05$).

С данни за нарушен глюкозен толеранс (КГ на 120 мин. между 7,8-11,1 mmol/l) в хода на ОГТТ са 6 от общо 36 участника (**16,7%**), чиито характеристики са представени на **Табл. 7**. Въпреки че не се установява сигн. разлика в изследваните параметри между участниците от двете подгрупи, пациентите с ПВС и НГТ демонстрират по-ниски стойности на препрандиалната КГ, серумен инсулин и изчислен индекс НОМА-IR ($p>0,05$).

Табл. 7. Характеристика и показатели на глюкозната обмяна на участниците с НГТ (по групи).

Показател	ПВС	Контроли	р
N (%)	3 (21,4)	3 (15,0)	NS
Пол (мъжки/женски)	2/1	1/2	NS
Възраст (г.)	12,6±3,9	11,4±4,5	NS
ИТМ (kg/m ²)	27,9±7,9	26,7±4,3	NS
ОК (cm)	82,8±14,4	86,5±9,2	NS
Глюкоза 0 мин. (mmol/l)	5,2±0,7	5,5±0,9	NS
Глюкоза 120 мин. (mmol/l)	9,2±0,8	8,2±0,3	NS
Инсулин (mIU/L)	23,4±8,7	30,0±13,6	NS
НОМА-IR	5,6±2,7	8,1±4,4	NS
Гликиран хемоглобин (%)	6,1±0,6	5,7±0,2	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD, абсолютен брой (%). NS – несигнификантна разлика.

Парциалният корелационен анализ след отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие, показва наличието на право пропорционална зависимост между ОК и някои от показателите на глюкозната хомеостаза само при пациентите с ПВС (Табл. 8). Последните демонстрират и много силна корелация на серумния инсулин с телното при раждане ($r=0,971$, $p=0,001$), ръста при раждане ($r=0,906$, $p=0,013$) и ФО с МС ($r=0,843$, $p=0,035$).

Табл. 8. Корелационни коефициенти между антропометрични показатели и тези на глюкозната хомеостаза (по групи).

	ПВС		КОНТРОЛИ					
	ОК	ИТМ	ОК	ИТМ	ОК	ИТМ		
	r	p	r	p	r	p		
КГ 0 мин.	-0,038	NS	КГ 0 мин.	-0,038	NS	КГ 0 мин.	-0,038	NS
КГ 120 мин.	-0,288	NS	КГ 120 мин.	-0,288	NS	КГ 120 мин.	-0,288	NS
Инсулин	0,796	0,006	Инсулин	0,796	0,006	Инсулин	0,796	0,006

NS – несигнификантна разлика.

Не се открива сигнификантна разлика в стойностите на изследваните серумни нива на ОХ, ТГ, HDL-C и LDL-C между участниците от двете подгрупи ($p>0,05$) (Табл. 6).

В цялата изследвана група се откриват 6 участника (12,2%) с ТГ на гладно над 1,7 mmol/l. Това са 12,0% ($n=3$) от всички пациенти с ПВС и 12,5% ($n=3$) от всички контроли,

характеристиките на които са представени на **Табл. 9**. Въпреки че не се установява сигнификантна разлика в разпределението им по пол, възраст и показатели на адипозитет, *ПВС-пациентите с „повишени ТГ“ демонстрират сигнификантно по-високи стойности на кардиопротективен HDL-C* спрямо съответните участници-контроли ($p=0,041$).

Табл.9. Показатели на липидната обмяна на участниците с ТГ над 1,7 mmol/l (по групи).

Показател	ПВС	Контроли	p
Пол (мъжки/женски)	1/2	2/1	NS
Възраст (г.)	11,3±9,6	11,4±6,6	NS
ИТМ (kg/m ²)	27,1±11,3	29,2±0,8	NS
ОК (cm)	96,5±7,6	89,5±14,2	NS
ОХ (mmol/l)	4,6±0,9	4,4±1,3	NS
ТГ (mmol/l)	2,4±0,4	2,2±0,5	NS
HDL-C (mmol/l)	1,5±0,3	0,9±0,04	0,041
LDL-C (mmol/l)	2,2±1,1	2,5±1,2	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD, абсолютен брой.
NS – несигнификантна разлика.

С HDL-C под 1,03/1,1 mmol/l (според възрастта) са 9 участници (18,4%), 12,0% от пациентите със синдром и 25,0% от контролите (**Табл.10**). Установява се, че пациентите с нисък „добър“ холестерол имат сигнификантно по-ниски серумни концентрации на ТГ ($p=0,024$) спрямо групата на контролите, въпреки липсата на достоверна разлика в ИТМ и ОТ.

Табл.10. Показатели на липидната обмяна на участниците с HDL-C под 1,03 mmol/l (по групи).

Показател	ПВС	Контроли	p
Пол (мъжки/женски)	0/2	4/2	NS
Възраст (г.)	14,0±16,8	10,2±5,0	NS
ИТМ (kg/m ²)	30,0±29,4	31,2±2,9	NS
ОК (cm)	97,5±57,3	93,8±12,4	NS
ОХ (mmol/l)	3,9±0,7	4,1±0,9	NS
ТГ (mmol/l)	1,1±0,3	1,8±0,5	0,024
HDL-C (mmol/l)	0,7±0,3	0,9±0,04	NS
LDL-C (mmol/l)	2,4±0,4	2,4±0,9	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD, абсолютен брой.
NS – несигнификантна разлика.

На **Табл. 11** са представени корелационните зависимости между показателите на липидната обмяна и адипозитет, след отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на

пубертетно развитие на участниците от двете подгрупи. Единствено при ПВС-групата се доказва значима *правопропорционална корелация между ОК, респ. ИТМ, и LDL-C* ($p < 0,05$).

Табл. 11. Парциална корелация между показателите адипозитет и липидна обмяна (по групи).

	ПВС				КОНТРОЛИ			
	ОК		ИТМ		ОК		ИТМ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ОХ	0,622	NS	0,662	0,050	0,089	NS	0,714	NS
ТГ	0,205	NS	-0,048	NS	-0,024	NS	0,567	NS
HDL-C	-0,522	NS	-0,380	NS	-0,134	NS	-0,651	NS
LDL-C	0,698	0,037	0,772	0,015	-0,081	NS	0,121	NS

NS – несигнификантна разлика.

При допълнително обследване (по подгрупи) на корелационните коефициенти между показателите на липидната обмяна, глюкозната хомеостаза и АН, отново само в групата на ПВС се установява наличие на *достоверна обратна зависимост* между HDL-C и нивата на серумен инсулин ($r = -0,537$, $p = 0,026$), респективно НОМА-IR индекса ($r = -0,477$, $p = 0,05$).

Като показател за неблагоприятен метаболитен профил при участниците се изследва серумната концентрация на ПК, която е *сигнификантно по-ниска* при ПВС-пациентите (**Табл. 6**). В същата подгрупа тя корелира достоверно с ОК ($r = 0,735$, $p = 0,002$), ИТМ ($r = 0,597$, $p = 0,019$), САН ($r = 0,545$, $p = 0,036$), серумния инсулин ($r = 0,571$, $p = 0,026$), НОМА-IR ($r = 0,642$, $p = 0,010$) и LDL-C ($r = 0,522$, $p = 0,046$), докато в групата на контролите се установява значима зависимост единствено между ПК и ИТМ ($r = 0,763$, $p = 0,010$).

Нискостепенната системна възпалителна активност при участниците се оцени чрез измерване на серумната концентрация на CRP. Последният е *сигнификантно по-нисък при пациентите с ПВС* ($p = 0,020$), корелирайки правопропорционално с ОК ($r = 0,600$, $p = 0,023$), ИТМ ($r = 0,560$, $p = 0,037$) и серумните ТГ ($r = 0,589$, $p = 0,027$).

Нивата на анализираниите хормонални показатели кортизол, IGF-1 (абсолютна стойност/SDS), IGFBP3 и SHBG са представени на **Табл. 12**. Доказват се *сигнификантно по-високи серумни нива на SHBG при ПВС-пациентите* ($p = 0,011$), което се асоциира с по-благоприятния им метаболитен профил в сравнение с контролната подгрупа. Сред участниците не се откриват данни за адренална дисфункция, както и значима разлика в концентрациите на IGF-1 и IGFBP3. Въпреки това пациентите с ПВС са с по-висока стойност на SDS_{IGF-1}, което може да бъде обяснено с факта, че 88% от тях провеждат лечение с рчРХ към датата на лабораторно обследване, както и с по-високата им телесна маса.

Табл. 12. Хормонален анализ на участниците по групи.

Показател	ПВС	Контроли	p-
Cortisol (nmol/l)	350,7±188,9	379,2±203,8	NS
IGF-1 (ng/ml)	223,8±166,2	239,2±110,9	NS
IGF-1 SDS	0,6±2,6	-0,3±1,4	NS
IGF-BP3 (ug/ml)	5,0±2,0	6,3±2,0	NS
SHBG (nmol/l)	55,1±41,0	28,9±21,0	0,006
HMW Adiponectin (ug/ml)	2,1±1,3	2,4±1,2	NS
Leptin (ng/ml)	22,6±1,4	28,5±16,6	NS
Irsin (ug/ml)	7,0±2,9	7,8±2,2	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD. NS – несигнификантна разлика

При сравнение на серумните нива на някои специфични хормони (адипо- и адипомиокини) между ПВС-пациентите и съответните контроли, първите демонстрират пониски концентрации, макар че разликите не достигат степен на достоверност (Табл.12).

Корелационните коефициенти между някои от изследваните хормонални, метаболитни и ауксологични показатели за групата на ПВС пациентите след проконтролиране на анализа по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие, са представени на Табл.13.

Табл. 13. Зависимост между хормоналните и ауксологичните/метаболитни показатели при пациенти с ПВС.

		IGF-1	SHBG	Adiponectin	Leptin	Irsin
<i>ИТМ</i>	<i>r</i>	0,665	-0,694	-0,939	0,700	-0,189
	<i>p</i>	0,013	0,009	NS	0,008	NS
<i>ОТ</i>	<i>r</i>	0,774	-0,772	-0,998	0,730	-0,121
	<i>p</i>	0,002	0,002	0,044	0,005	NS
<i>САН</i>	<i>r</i>	0,701	-0,729	-0,999	0,224	0,084
	<i>p</i>	0,008	0,005	0,026	NS	NS
<i>ДАН</i>	<i>r</i>	0,613	-0,596	-0,812	0,199	-0,106
	<i>p</i>	0,026	0,032	NS	NS	NS
<i>КГ</i>	<i>r</i>	-0,065	-0,252	-0,855	0,406	0,232
	<i>p</i>	NS	NS	0,019	NS	NS
<i>инсулин</i>	<i>r</i>	0,558	-0,354	-0,150	0,394	-0,301
	<i>p</i>	0,047	NS	NS	NS	NS
<i>НОМА-IR</i>	<i>r</i>	0,622	-0,608	-0,366	0,487	-0,136
	<i>p</i>	0,014	0,028	NS	NS	NS
<i>ТГ</i>	<i>r</i>	0,075	0,134	-0,523	0,274	-0,597
	<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	0,031
<i>HDL-C</i>	<i>r</i>	-0,251	-0,037	-0,082	0,155	-0,009
	<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	NS
<i>LDL-C</i>	<i>r</i>	0,375	-0,262	0,993	0,115	-0,321
	<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	NS
<i>ПК</i>	<i>r</i>	0,657	-0,596	-0,943	0,494	-0,054
	<i>p</i>	0,015	0,032	NS	NS	NS
<i>SHBG</i>	<i>r</i>	-0,750	-	0,959	-0,426	-
	<i>p</i>	0,003	-	0,041	NS	-
<i>Adiponectin</i>	<i>r</i>	-0,690	-	-	-	-
	<i>p</i>	NS	-	-	-	-
<i>Leptin</i>	<i>r</i>	0,610	-0,426	-0,931	-	0,198
	<i>p</i>	0,027	NS	NS	-	NS
<i>Irsin</i>	<i>r</i>	0,138	-0,236	-0,764	-	-
	<i>p</i>	NS	NS	NS	-	-

В групата на ПБС-пациентите се доказва *силна права корелация между показателите на адипозитет (ИТМ и ОК) и концентрацията на IGF-1, респ. лептин*, докато зависимостите им с АДН и SHBG са *достовърни, но с негативен знак* ($p < 0,05$). Адипонектинът демонстрира *значима отрицателна корелация* с КГ на гладно и САН, докато стойностите на IGF-1 и SHBG се асоциират сигнификантно с наличието на инсулинова резистентност. Изследваният айризин показва *значима негативна зависимост единствено със серумните ТГ* ($r = -0,597$, $p = 0,031$).

Парциален корелационен анализ в групата на контролите след проконтролиране по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие няма да бъде показан, поради драстично намаляване броя на контролите след селекцията и като резултат изкуствено засилване на корелациите, които не са достовърни.

4. Показатели на телесен състав и разпределение на мастна/безмастна маса.

В рамките на протокола при 32 (65,3%) участници бе анализиран телесния състав, разпределението на мастна тъкан (МТ)/безмастна тъкан (БМТ) и костна плътност (КП) чрез цялотелесно DXA сканиране. Данните по групова принадлежност са представени на **Табл. 14**. Доказва се *сигнификантно по-ниска костна плътност при ПБС-пациентите* въпреки провежданото лечение с рчРХ, както и *по-ниско съдържание на БМТ, коригирана за ръста (БМТ/ръст)* ($p < 0,05$). По отношение на останалите показатели между двете подгрупи участници не се демонстрират сигнификантни разлики.

Табл. 14. Телесен състав на участниците по групи.

Показател	ПБС (n=17)	Контроли (n=15)	p
БМТ (g)	26889±13260	33913±8209	NS
МТ (g)	28580±21802	30985±12767	NS
МТ (%)	48,1±10,1	49,1±4,7	NS
БМТ/ръст	56,7±35,1	82,1±12,9	0,022
андроидна/гиноидна МТ (%)	0,9±0,3	1,1±0,2	NS
БМТ (g)	26889±13260	33913±8209	NS
МТ (g)	28580±21802	30985±12767	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD. NS – несигнификантна разлика, КП, костна плътност; БМТ, безмастна тъкан; МТ, мастна тъкан

Парциалният корелационен анализ в групата на пациентите (след контрол по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие) показва, че отношението *БМТ/ръст корелира значимо с КП z-score* ($r = 0,816$, $p = 0,025$), докато *МТ и %МТ се асоциират достовърно с*

концентрацията на лептин ($r=0,985$, $p=0,002$ и $r=0,965$, $p=0,008$, респ.) и АЗ ($r=0,934$, $p=0,020$ и $r=0,903$, $p=0,036$, респ.). При линейната регресия с отчитане на влиянието на фактори като възраст, пол, стадий на пубертетно развитие, ИТМ, ОК, МТ, %МТ, БМТ и БМТ/ръст се доказва, че единствено %МТ има предиктивно значение за нивата на лептин ($B=0,889$ (95% CI $1,3\div 3,1$), $p<0,001$). Не се установяват значими зависимости между показателите на телесен състав и метаболитните и ауксологични параметри.

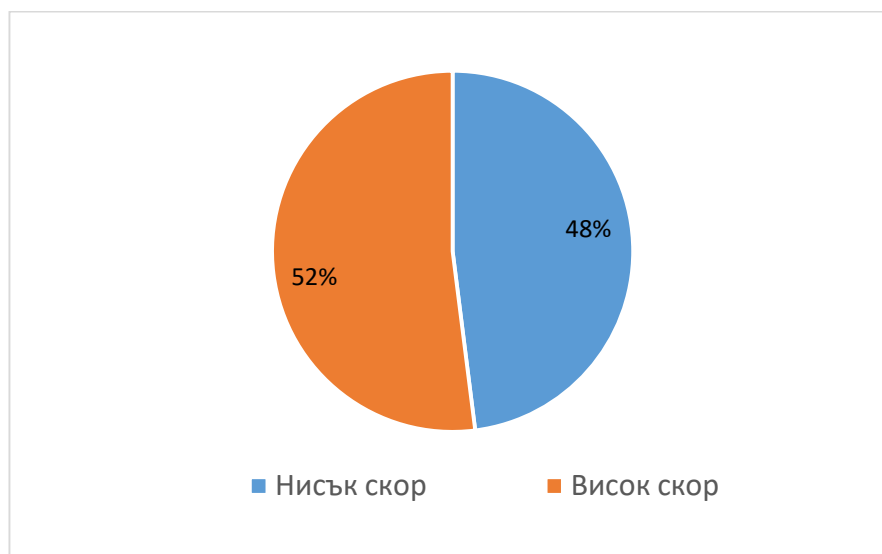
Прилагайки същия анализ в групата на контролите се доказва права сигнификантна корелация на ИТМ с МТ ($r=0,723$, $p=0,043$), %МТ ($r=0,958$, $p<0,001$) и БМТ ($r=0,712$, $p=0,047$), а ОК се асоциира достоверно с %МТ ($r=0,885$, $p=0,003$). В същата група %МТ демонстрира обратна връзка с HDL-C ($r=-0,846$, $p=0,017$), както и положителна зависимост с концентрацията на ПК ($r=0,860$, $p=0,013$) и концентрацията на лептин ($r=0,950$, $p=0,004$).

5. Оценка на качеството на живот (КЖ) на пациенти с ПВС.

Анализ на резултатите от въпросника за КЖ при ПВС пациентите показва, че средният общ брой точки за КЖ за цялата изследвана група е $69,0\pm 16,6$ (21,0-92,0), а медианата (50-и перцентил) се оцени на 72,0 т.

Въз основа на този резултат ПВС участниците се разпределиха условно в 2 групи: първа група с нисък скор на КЖ ($< 72,0$ т.) и втора група с висок скор на КЖ ($\geq 72,0$ т.) (Фиг. 4), които бяха подложени на сравнителен анализ (Табл. 15).

Установява се, че участниците с висок скор на КЖ са с по-малка ОК, инсулин, НОМА-IR и ТГ спрямо групата с нисък скор, въпреки че не се достига до степен на сигнификантност в разликите ($p>0,05$).



Фиг. 4. Разпределение на ПВС-участниците според КЖ (в %).

Табл. 15. Основни лабораторни и телесни показатели при пациенти с ПВС, представени според скор на КЖ.

Показател	ПВС с нисък скор КЖ (n=12)	ПВС с висок скор КЖ (n=13)	p
Пол (м/ж)	8/4	8/5	NS
Възраст (г.)	10,4±9,1	12,1±7,8	NS
Скор на КЧ	56,6±15,0	80,4±7,2	<0,001
Тегло (kg)	48,8±38,9	55,9±35,4	NS
Ръст (cm)	124,5±36,8	134,9±30,1	NS
ИТМ (kg/m ²)	25,6±14,1	25,5±11,7	NS
ОК (cm)	79,7±29,7	77,3±24,5	NS
САН (mmHg)	96,5±15,0	108,1±10,2	0,019
ДАН (mmHg)	69,3±6,3	75,7±10,4	NS
СЧ (уд./мин.)	100,4±14,0	87,3±16,6	0,050
КГ (mmol/l)	4,8±1,0	4,8±0,7	NS
Инсулин (mIU/L)	18,4±13,1	13,6±8,0	NS
НОМА-IR	3,8±3,0	2,7±1,8	NS
ТГ (mmol/l)	1,2±0,6	1,0±0,5	NS
HDL-C (mmol/l)	1,3±0,3	1,4±0,4	NS
ПК (µmol/l)	255,2±101,0	301,8±123,0	NS
IGF-1 (ng/ml)	230,0±210,6	218,2±120,5	NS
IGF-1 SDS	0,9±3,4	0,4±1,9	NS
SHBG (nmol/l)	66,5±52,2	43,7±22,8	NS
HMW Adiponectin (ug/ml)	2,2±1,9	2,0±0,8	NS
Leptin (ng/ml)	22,4±19,6	22,7±23,5	NS
Irsin (ug/ml)	7,2±2,6	6,8±3,3	NS
КП	0,80±0,29	0,82±0,29	NS
КП z-score	0,3±1,1	0,2±0,6	NS
БМТ (g)	27901±14223	25990±13142	NS
МТ (g)	29551±23435	27717±21641	NS
МТ (%)	51,1±8,6	45,5±11,1	NS
БМТ/ръст	67,6±38,6	48,9±33,1	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD, абсолютна стойност или %.
NS – несигнификантна разлика

Прилагайки корелационен анализ за цялата група пациенти с ПВС, с проконтролиране на изследваните зависимости по пол и възраст, не се демонстрира значима корелация между изчисления скор КЖ и съответните антропометрични, лабораторни и телесни показатели ($p>0,05$). При анализ, включващ само участниците с висок скор КЖ, се установява достоверна права зависимост между изчислените точки КЖ и IGF-1 SDS ($r=0,662$, $p=0,05$).

V.B Трансверзално подпроучване тип „случай-контрола“, сравняващо пациенти с СРС и съответстващи по пол, възраст и ИТМ здрави контроли.

1. Демографски, ауксологични и клинични характеристики на участниците.

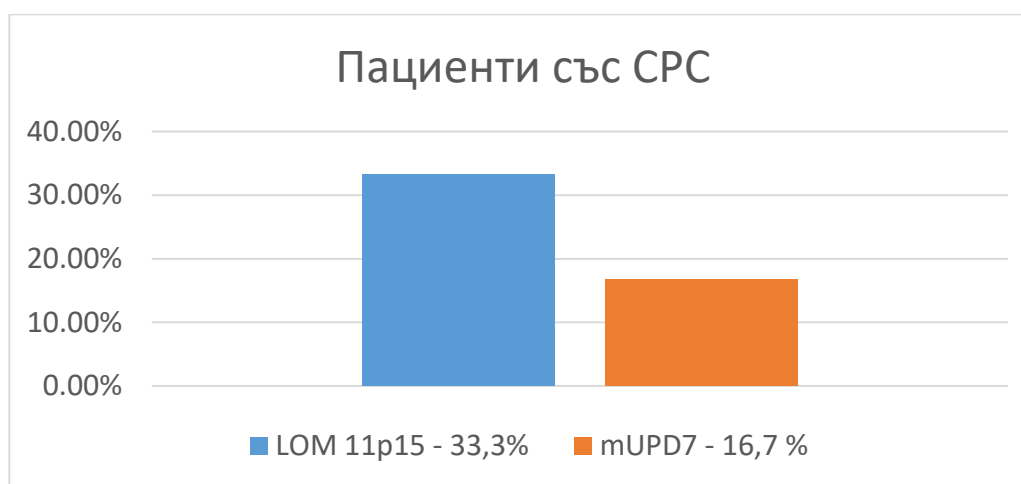
В това подпроучване, след подписано информирано съгласие, взеха участие общо **33** пациента/здравни контроли (11 момчета) на средна възраст $8,7 \pm 4,9$ г. (1,0-17,8 г.), като не се установява значима разлика в разпределението по пол и възраст между участниците в двете групи (**Табл. 16**).

Табл. 16. Демографски характеристики на участниците по групи.

Показател	СРС (n=18)	Контроли (n=15)	p
Пол N (%)			NS
Момче	7 (38,9)	4 (26,7)	
Момиче	11 (61,1)	11 (73,3)	
Възраст (год.)	$8,5 \pm 4,7$	$9,0 \pm 5,3$	NS

Резултатите са представени като абсолютен брой (%) или средна стойност $\pm SD$.
NS – несигнификантна разлика.

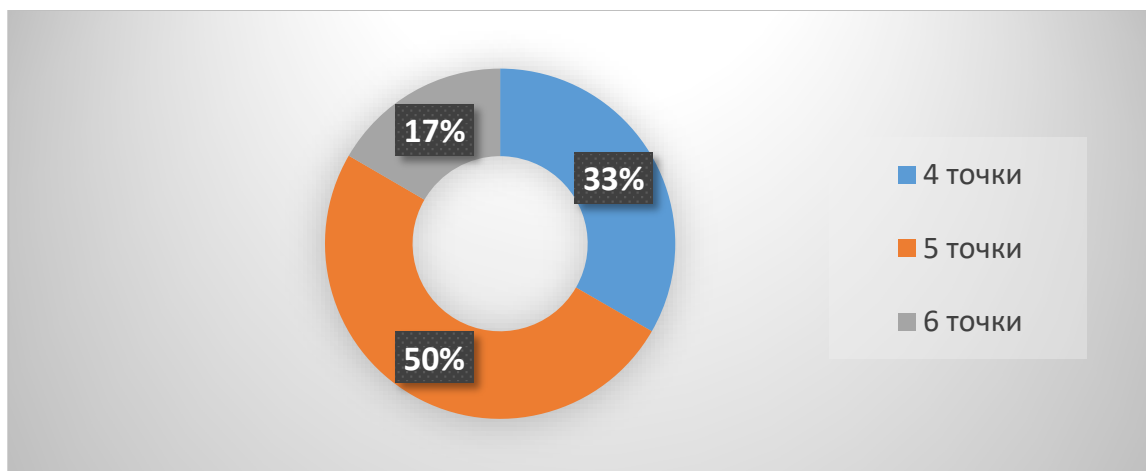
Генетичен анализ и клинична оценка по СКО-НХ, с цел диагностициране на синдрома, е проведен при всички участници от СРС-групата. С положителен генетичен резултат или с генетична диагноза са 50% от тях (n=9), а разпределението на установените генетични варианти е представено на **Фиг. 5**.



Фиг. 5. Генетичен вариант при пациенти със СРС (%).

При СРС-пациентите с отрицателен генетичен резултат (n=9), диагнозата е поставена единствено въз основа на специфични анамнестични/клинични характеристики (*клинична диагноза*), след покриване на ≥ 4 от 6 критерия по СКО-НХ. На **Фиг. 6** е представено

разпределението на СРС-пациентите на база СКО-НХ, като половината покриват напълно клиничните критерии за поставяне на диагноза.



Фиг. 6. Разпределение на пациентите (в %) според клиничната оценка по СКО-НХ.

Средната възраст на начало на лечение с рчРХ е $4,68 \pm 3,3$ г. (диапазон 2,16-12,08), като такава терапия провеждат 94,4 % от пациентите. Средната доза е $0,038 \pm 0,009$ мг/кг/дн. (0,026-0,061).

При всички участници в това подпроучване се проведеха стандартни ауксологични измервания, пълна клинична оценка с измерване на САН, ДАН, СЧ по протокол и определяне на стадия на пубертетно развитие по Tanner. Данните за СРС-участниците и съответстващите им здрави контроли са представени на Табл. 17.

Табл. 17. Антропометрична, клинична и пубертетна оценка на участниците по групова принадлежност.

Показател	СРС (n=18)	Контроли (n=15)	p
Тегло (kg)	21,3±9,8	28,1±17,4	NS
Ръст (cm)	117,2±23,1	127,4±33,2	NS
ИТМ (kg/cm ²)	14,5±2,1	15,7±2,7	NS
ОК (cm)	51,0±8,8	54,4±11,7	NS
САН (mmHg)	96,1±13,8	103,3±13,0	NS
ДАН (mmHg)	68,2±11,9	67,8±9,6	NS
СЧ (уд./мин.)	104,9±13,1	92,8±16,6	0,039
Тегло (kg)	21,3±9,8	28,1±17,4	NS
Пубертетен стадий по Tanner N (%)			0,046
1 ст.	10 (55,6)	8 (57,1)	
2 ст.	3 (16,7)	0 (0)	
3 ст.	0 (0)	2 (14,3)	
4 ст.	4 (22,2)	2 (14,3)	
5 ст.	1 (5,6)	2 (14,3)	

Резултатите са представени като средна стойност $\pm SD$ или абсолютен брой (%).
NS – несигнификантна разлика.

Въпреки че пациентите със СРС са с по-ниско средно тегло и ръст спрямо контролите на същата възраст към датата на обследване, не се установява сигнификантна разлика в антропометричните показатели между участниците от двете групи, като показателите на генерализирано и абдоминално затлъстяване (ИТМ и ОК) не демонстрират разлика, която да достига степен на значимост ($p>0,05$).

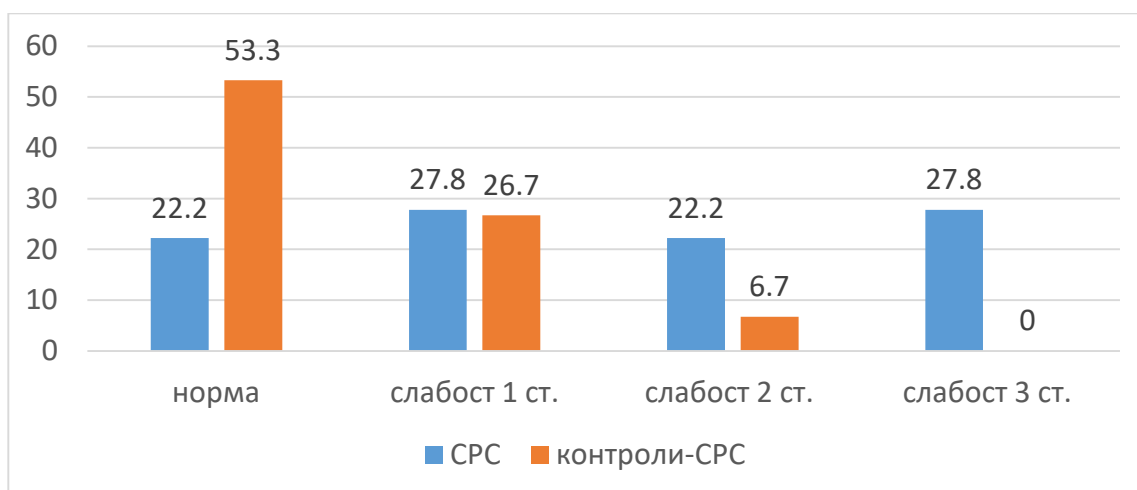
Прилагайки парциален корелационен анализ, след проконтролирането му по пол и възраст, се доказва много силна правопрпорционална корелация между телесната маса, ИТМ и ОК както при пациентите със синдром, така и при контролната група (**Табл.18**).

Табл. 18. Корелационна зависимост между ауксологичните показатели при пациенти със СРС и здрави контроли.

		СРС		Контроли	
		ИТМ	ОТ	ИТМ	ОТ
Тегло	<i>r</i>	0,826	0,616	0,979	0,923
	<i>p</i>	0,002	0,044	0,004	0,025
ОТ	<i>r</i>	0,613	-	0,962	-
	<i>p</i>	0,045	-	0,009	-

Прилагайки избраната методика, не се установяват участници с налично генерализирано наднормено тегло или затлъстяване. Сред участниците над 6-годишна възраст не се открива наличие и на абдоминално затлъстяване според избраните критерии.

СРС-пациентите демонстрират сигнификантно по-висока честота на 2-ра и 3-та степен на поднормено тегло спрямо здравите контроли ($p=0,035$, Pearson Chi-square test) (**Фиг. 7**).



Фиг. 7. Разпределение на участниците според степента на поднормено тегло по Cole (%).

Анализът на данните показва несигнификантна разлика в стойностите на САН и ДАН между СРС-пациентите и здравите контроли ($p>0,05$), докато разликата в измерваната СЧ

между двете групи достига степен на достоверност в полза на СРС пациенти ($p=0,039$). След прилагане на избраните критерии, (291) 15,4% от пациентите със СРС и 0% от контролната група се диагностицират с наличие на систолна хипертония, докато диастолна хипертония се установява при 23,1% от участниците със синдромно заболяване и 10% от съответстващите контроли.

При бивариационен анализ на зависимостите на данните за всички участници се демонстрира *силна права корелация* на ОК със САН ($r=0,603$, $p=0,005$) и ДАН ($r=0,490$, $p=0,028$), докато ИТМ показва значима обратна зависимост със СЧ ($r=-0,454$, $p=0,013$) и положителна такава със стойностите на САН ($r=0,532$, $p=0,009$).

Корелационните коефициенти между показателите на адипозитет, АН и СЧ, след отчитане на влиянието на възрастта и пола на участниците от двете групи, са представени на **Табл. 19**. При пациентите със синдром се демонстрира *обратна зависимост между СЧ и ръста* ($r=-0,676$, $p=0,022$).

Табл. 19. Корелационни коефициенти между показателите на затлъстяване, АН и СЧ по групи, с отчитане на влиянието на пола и възрастта.

	СРС				КОНТРОЛИ -СРС			
	ОК		ИТМ		ОК		ИТМ	
	г	р	г	р	г	р	г	р
САН	0,295	NS	0,224	NS	-0,562	NS	-0,660	NS
ДАН	0,180	NS	0,170	NS	-0,158	NS	-0,152	NS
СЧ	0,087	NS	0,104	NS	0,550	NS	0,680	NS

Около 2/3 от СРС-пациентите са в предпубертетен или начален стадий на полово развитие, а 1/3 са с почти приключил или напълно завършен пубертет. На фона на тези данни при пет от пациентите със синдрома (**27,8%**) се доказва наличие ранен спрямо физическите им характеристика пубертет, наложило лечение с депо препарат на GnRH аналог при 80% от тях. Средната възраст на изява на ранни пубертетни белези на децата от нашата изследвана група ($n=5$) е $5,08\pm 5,3$ г (обхват 1,33-10,25 г.) и всички са от женски пол. Най-малката пациентка е с проява на изолирано телархе на 1,33 г., което е оставено за наблюдение и е единствената, която не е била на лечение с GnRH аналог. При изключването и от групата средната възраст е $8,62\pm 0,29$, обхват 6,41-10,25.

При **28,6%** от всички момчета със СРС е установен едностранен/двустранен крипторхизъм, с провеждане на орхидопексия, а при 3 от момчетата със синдрома се съобщава за спонтанно настъпило менархе на възраст $13,42\pm 0,58$ г (13-14 г.).

На **Табл. 20** е представена честотата на допълнителните дисморфични клинични характеристики, установени единствено в групата на СРС-пациентите. Тези клинични белези не са демонстрирани при нито един от участниците-контроли.

Табл. 20. *Допълнителни клинични характеристики при участниците по групи.*

Показател	СРС (n=18)	Контроли(n=15)	p
Микрогнатия (n/%)	18/100,0	0	<0,001
Слабо изразена ММ (n/%)	18/100,0	0	<0,001
Синдактилия (n/%)	3/16,7	0	<0,001
Клинодактилия (n/%)	16/88,9	0	<0,001
Раменни трапчинки (n/%)	2/11,1	0	<0,001
Изпъкнала пета (n/%)	3/16,7	0	<0,001
Сколиоза (n/%)	4/22,2	0	<0,001
Аутизъм/аутистичен спектър (n/%)	4/22,2	0	<0,001

Резултатите са представени като абсолютен брой/%.

2. Диагностични рискови фактори и фамилна обременост .

При всички участници се анализира честотата на водещите рискови фактори, които са част от диагностичния алгоритъм (**СКО-НХ**) за оценка на пациентите със СРС, като данните за двете изследвани групи са представени на **Табл.21**.

Табл. 21. *Диагностични рискови фактори при участниците по групи.*

Показател	СРС	Контроли	p
Тегло при раждане (g)	1983±528	2735±921	0,006
Ръст при раждане (cm)	43,4±3,3	47,6±5,5	0,013
Обиколка на глава (cm)	33,0±3,7	32,0±4,4	NS
Релативна макроцефалия (%)	55,6	0	<0,001
Гестационна седмица	37,1±2,4	37,3±3,7	NS
IVF (%)	16,7	0	NS
Олигохидрамнион / Полихидрамнион (%)	5,6	0	NS
ИУРП (%)	72,2	6,7	<0,001
Намалени движения на плода (%)	22,2	0	NS
Механизъм на раждане (%)			NS
Нормален механизъм	22,2	46,7	
Секцио Цезареа	77,8	53,3	
Храненене със сонда (%)	11,1	0	NS

*Резултатите са представени като средна стойност±SD или %
NS – несигнификантна разлика*

Родени МГВ са **94,4%** от децата със СРС, срещу 0 % от съответстващите контроли ($p<0,001$), като първите демонстрират сигнификантно по-ниско тегло и ръст при раждане, с наличие на релативна макроцефалия при повече от **55%** от пациентите ($p<0,05$). Почти $\frac{3}{4}$ от участниците със синдрома са били диагностицирани с вътреутробна рестрикция в растежа по време на бременността ($p<0,001$), а около $\frac{1}{4}$ от майките не са усещали добре движенията на плода.

При анализ на зависимостите между теглото и ръста при раждане на участниците с настоящите им антропометрични показатели се установява, че единствено при СРС-пациентите актуалното тегло, ИТМ и ОК корелират сигнификантно с антропометричните измервания при раждане ($p<0,05$) (**Табл.22**). Данните на контролната група пациенти не са показани, поради драстично намаляване броя на пациентите след проконтролиране по посочените параметри, което изкривява статистическите данни изкуствено засилва корелациите между показателите.

Табл. 22. Корелационни коефициенти между настоящите антропометричните показатели и тези при раждане на участниците със СРС, с отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие.

	СРС			
	Тегло при раждане		Ръст при раждане	
	r	P	r	p
Тегло	0,751	0,002	0,809	<0,001
Ръст	0,395	NS	0,442	NS
ИТМ	0,753	0,002	0,765	0,001
ОК	0,651	0,012	0,566	0,035

Макар и недостоверно, в групата на пациентите със СРС по-често се съобщава за проведено по необходимост раждане по оперативен механизъм, наличие на олиго- или полихидрамнион и хранене чрез назогастрална сонда в неонатална/кърмаческа възраст (**Табл.22**).

Наличието на фамилна обремененост със ССЗ и МС като предпоставка за развитие на кардиометаболитни нарушения се анализира поотделно за двете групи участници в това подпроучване. Демонстрира се, че в семействата на СРС-пациентите честотата на обремененост със ССЗ е по-ниска спрямо тази при контролите (6,3% срещу 20%), докато наличието на фамилна обремененост с МС е несигнификантно по-често сред синдромните участници (8,3% срещу 6,7%) ($p>0,05$).

3. Биохимични метаболитни и хормонални лабораторни показатели.

При всички участници в подпроучването се изследваха показателите на глюкозната и липидна обмяна, пикочната киселина и CRP, като резултатите са представени на **Табл. 23**.

Табл. 23. Биохимични показатели според груповата принадлежност.

Показател	СРС	Контроли	р
Глюкоза 0 мин. (mmol/l)	4,3±1,0	4,5±1,0	NS
Инсулин (mIU/L)	14,8±16,3	6,8±6,4	NS
НОМА-IR	3,3±4,3	1,6±1,4	NS
Гликиран хемоглобин (%)	5,3±0,4	5,4±0,4	NS
ОХ (mmol/l)	3,9±0,3	4,2±0,7	NS
ТГ (mmol/l)	0,8±0,3	0,6±0,2	NS
HDL-C (mmol/l)	1,5±0,6	1,5±0,1	NS
LDL-C (mmol/l)	1,7±0,6	2,4±0,5	0,011
ПК (μmol/l)	258,2±40,3	223,9±29,1	0,030
CRP (mg/l)	2,0±4,1	0,6±0,1	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD.

NS – несигнификантна разлика

Въпреки че не се установява достоверна разлика в средните стойности на препрандиална КГ, инсулин и изчислен индекс НОМА-IR между двете подгрупи, СРС-пациентите демонстрират *влошен профил* на глюкозната хомеостаза с по-висока серумна концентрация на инсулин и НОМА-IR индекс спрямо съответните контроли ($p>0,05$).

След прилагане на IDF критериите за МС в цялата изследвана група ($n=33$), хипергликемия на гладно ($КГ \geq 5,6$ mmol/l) се установява само при 1 участник, който е от групата на пациентите със СРС (**5,6%**). НГТ или диабетна стойност на КГ не се демонстрират при нито един от участниците, дали съгласие за провеждане на ОГТТ.

Парциалният корелационен анализ, след отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие, показва наличието на права зависимост между ОК и ИТМ, и някои от показателите на глюкозната хомеостаза само при СРС-пациентите (**Табл. 24**). При последните се демонстрира и *силна обратна корелация на КГ на гладно и серумния инсулин с теглото при раждане* ($r=-0,645$, $p=0,032$ (за КГ) и $r=-0,782$, $p=0,004$ (за инсулин), респективно) и *ръста при раждане* ($r=-0,621$, $p=0,042$ (за КГ) и $r=-0,604$, $p=0,049$ (за инсулин), респективно). Показателите при контролната група пациенти не са показани, поради същата причина, посочена по-горе.

Табл. 24. Корелационни коефициенти между антропометричните показатели и тези на глюкозната хомеостаза при пациенти със СРС.

	СРС			
	ОК		ИТМ	
	r	p	r	p
КГ 0 мин.	0,366	NS	0,374	NS
Инсулин	0,508	0,05	0,666	0,007
НОМА-IR	0,565	0,028	0,714	0,003

При сравнение на показателите на липидната обмяна между участниците от двете подгрупи, сигнификантна разлика се открива единствено по отношение на стойностите на LDL-C, които са по-високи при здравите контроли ($p=0,011$) (**Табл. 24**).

Прилагайки IDF критериите за дислипидемия, в цялата изследвана група не се откриват участници с ТГ на гладно над 1,7 mmol/l. С HDL-C под 1,03/1,1 mmol/l (според възрастта) са 3 от всички 33 участници (**9,1%**), като те са само от групата на пациентите с доказан СРС (**16,7%**). Установява се, че СРС-пациентите с нисък „добър“ холестерол са по-малки по възраст и с по-висок LDL-C спрямо синдромните пациенти с нормални серумни нива на HDL-C, въпреки че установените разлики не достигат степен на достоверност (**Табл.25**).

Табл.25. Показатели на липидната обмяна на СРС-участниците според стойностите на HDL-C.

Показател	СРС с нисък HDL-C	СРС с нормален HDL-C	p
Пол (мъжки/женски)	1/2	6/9	NS
Възраст (г.)	5,8±3,9	9,0±4,8	NS
ИТМ (kg/m²)	13,1±0,9	14,8±2,2	NS
ОК (cm)	47,0±7,8	51,8±9,0	NS
ОХ (mmol/l)	3,9±0,2	3,9±0,4	NS
ТГ (mmol/l)	0,7±0,1	0,8±0,4	NS
HDL-C (mmol/l)	0,4±0,2	1,7±0,3	NS
LDL-C (mmol/l)	2,1±0,3	1,6±0,7	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD, абсолютен брой.
NS – несигнификантна разлика.

При участниците и от двете подгрупи не се установява сигнификантна корелация между показателите на липидната обмяна и адипозитет, включително и след отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие (**Табл 26**).

Табл. 26. Парциална корелация между показателите на адипозитет и липидна обмяна при пациенти със СРС.

СРС				
	ОК	ИТМ	ОК	ИТМ
	r	p	r	p
ОХ	-0,056	NS	-0,056	NS
ТГ	0,012	NS	0,012	NS
HDL-C	0,294	NS	0,294	NS
LDL-C	-0,080	NS	-0,080	NS

При допълнително обследване на корелационните коефициенти между показателите на липидната обмяна, глюкозната хомеостаза и АН, в групата на СРС-участниците се установява наличие на *достоверна права зависимост между ТГ и серумния инсулин* ($r=0,638$, $p=0,019$), респективно НОМА-IR индекса ($r=0,636$, $p=0,019$) докато при здравите контроли данните не са показани поради малкия брой пациенти след проконтролиране по пол, възраст и пубертетно развитие и съответно изкривяване на статистическите данни след обработката.

Като показател за неблагоприятен метаболитен профил при участниците се изследва серумната концентрация на ПК, чиято средна стойност *е сигнификантно по-висока* при СРС-пациентите (**Табл.23**) и корелира достоверно с концентрацията на общия холестерол в същата подгрупа ($r=0,559$, $p=0,047$).

Серумната концентрация на CRP като показател за нискостепенна възпалителна активност и сърдечно-съдов риск се оцени при всички участници в това подпроучване. При пациентите със синдром се доказва по-висока средна стойност, но разликата спрямо контролната група не достига степен на значимост ($p>0,05$) (**Табл. 23**). Прилагайки парциален корелационен анализ с отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие, се установява, че при СРС-участниците CRP корелира сигнификантно с ИТМ ($r=0,782$, $p=0,001$), ОК ($r=0,645$, $p=0,013$), серумния инсулин ($r=0,904$, $p<0,001$) и НОМА-IR ($r=0,942$, $p<0,001$).

При всички участници се анализираха хормонални показатели като кортизол, IGF-1 (абсолютна стойност/SDS), IGFBP3 и SHBG (**Табл.27**). Доказват се *сигнификантно по-високи стойности на серумен IGF-1 и IGF-1 SDS* при СРС-пациентите ($p<0,05$), което може да бъде обяснено с факта, че 100% от тях провеждат лечение с рчРХ към датата на лабораторно обследване.

Табл. 27. Хормонален анализ на участниците по групи.

Показател	СРС	Контроли	p
Cortisol (nmol/l)	398,3±169,1	412,8±232,1	NS
IGF-1 (ng/ml)	235,2±132,0	144,8±94,4	0,034
IGF-1 SDS	0,3±2,8	-0,9±0,9	0,006
IGF-BP3 (ug/ml)	5,7±1,9	4,8±1,5	NS
SHBG (nmol/l)	86,6±34,0	89,1±36,2	NS
HMW Adiponectin (ug/ml)	2,4±0,5	2,8±0,7	NS
Leptin (ng/ml)	3,0±4,8	3,4±4,3	NS
Irisin (ug/ml)	9,5±1,3	8,1±1,0	0,001

Резултатите са представени като средна стойност±SD

NS – несигнификантна разлика

В групата на пациентите със синдром се установява *сигнификантно по-висока концентрация на миоадипокина А3*, докато серумните нива на другите два специфични адипокина (лептин и АДН) не се различават достоверно от измерените стойности при съответните контроли (Табл.27).

На **Табл. 28** и **Табл. 29** са представени коефициентите на корелация между някои от изследваните хормонални, метаболитни и аукологични показатели за двете подгрупи участници в това подпроучване, след проконтролиране на анализа по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие.

В групата на СРС-пациентите се доказва силна права корелация между показателите на адипозитет (*ИТМ и ОК*) и *концентрацията на лептин. Зависимостта им със SHBG е достоверна, но с отрицателен знак* ($p < 0,05$). Нивата на лептин корелират значимо и с НОМА-IR, инсулин, CRP и ТГ, докато SHBG показва обратна сигнификантна корелация с инсулин, НОМА-IR и ДАН. Адипонектинът демонстрира значима обратна корелация с ТГ, докато изследваният А3 не показва достоверна зависимост с антропометричните и метаболитни/хормонални показатели.

Табл. 28. Зависимост между хормоналните и ауксологичните/метаболически показатели при пациенти със СРС.

		IGF-1	SHBG	Adiponectin	Leptin	Irisin
<i>ИТМ</i>	<i>r</i>	-0,370	-0,579	0,554	0,907	-0,258
	<i>p</i>	NS	0,012	NS	<0,001	NS
<i>ОТ</i>	<i>r</i>	-0,017	-0,599	0,823	0,711	-0,085
	<i>p</i>	NS	0,009	NS	0,004	NS
<i>САН</i>	<i>r</i>	0,541	-0,380	0,451	-0,022	-0,049
	<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	NS
<i>ДАН</i>	<i>r</i>	0,376	-0,553	0,929	-0,186	-0,344
	<i>p</i>	NS	0,05	NS	NS	NS
<i>КГ</i>	<i>r</i>	-0,312	-0,180	-0,040	0,397	-0,032
	<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	NS
<i>инсулин</i>	<i>r</i>	-0,233	-0,555	-0,611	0,585	-0,346
	<i>p</i>	NS	0,039	NS	0,036	NS
<i>НОМА-IR</i>	<i>r</i>	-0,291	-0,546	-0,570	0,621	-0,302
	<i>p</i>	NS	0,043	NS	0,023	NS
<i>ТГ</i>	<i>r</i>	-0,332	-0,274	-0,997	0,587	-0,494
	<i>p</i>	NS	NS	0,047	0,013	NS
<i>HDL-C</i>	<i>r</i>	0,150	0,009	0,960	0,037	0,440
	<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	NS
<i>LDL-C</i>	<i>r</i>	-0,004	-0,076	-0,510	0,063	-0,314
	<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	NS
<i>ПК</i>	<i>r</i>	0,490	-0,147	-	0,288	0,048
	<i>p</i>	NS	NS	-	NS	NS
<i>CRP</i>	<i>r</i>	-0,584	-0,484	0,815	0,961	-0,381
	<i>p</i>	NS	NS	NS	<0,001	NS
<i>SHBG</i>	<i>r</i>	0,005	-	0,483	-0,539	0,418
	<i>p</i>	NS	-	NS	0,047	NS
<i>Adiponectin</i>	<i>r</i>	0,761	0,483	-	-0,084	0,987
	<i>p</i>	NS	NS	-	NS	NS
<i>Leptin</i>	<i>r</i>	0,583	-0,539	-0,084	-	-0,341
	<i>p</i>	NS	0,047	NS	-	NS
<i>Irisin</i>	<i>r</i>	0,855	0,418	0,987	-0,341	-
	<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	-

4. Показатели на телесен състав и разпределение на мастна/безмастна маса.

В рамките на протокола, при 20 участници се анализира телесния състав, разпределението на мастна тъкан (МТ)/безмастна тъкан (БМТ) и костна плътност (КП) чрез цялотелесно DXA сканиране. Данните по групова принадлежност са представени на **Табл. 29**. Въпреки че не се доказва сигнификантна разлика между измерените показатели на участниците от двете групи, при СРС-пациентите се установява тенденция към по-нисък КП z-score, по-ниско съдържание на БМТ (g) и по-високо съдържание на МТ (g) ($p>0,05$).

Табл. 29. Телесен състав на участниците по групи.

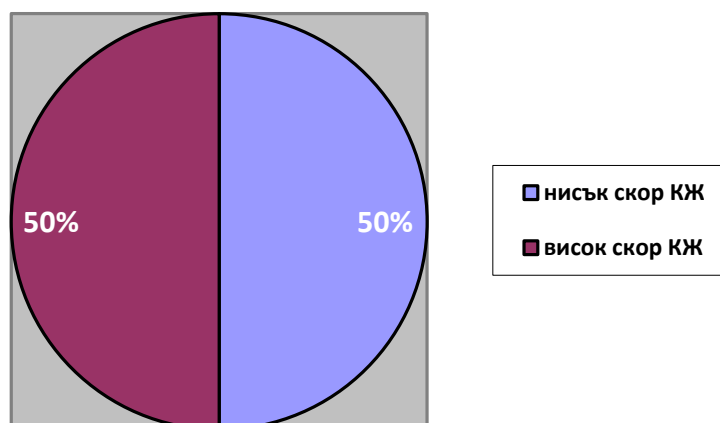
Показател	СРС (n=16)	Контроли-СРС (n=4)	p
КП	0,6±0,1	0,6±0,3	NS
КП z-score	-1,3±0,8	-0,3±1,3	NS
БМТ (g)	12461±5022	15342±11388	NS
МТ (g)	6036±6171	4546±2183	NS
МТ (%)	24,4±8,1	24,9±4,2	NS
БМТ/ръст	31,5±25,3	25,3±27,9	NS
андроидна/гиноидна МТ (%)	0,6±0,2	0,5±0,1	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD. NS – несигнификантна разлика

Парциалният корелационен анализ в групата на пациентите (след контрол по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие) показва, че МТ корелира значимо с ИТМ ($r=0,980$, $p=0,020$), концентрацията на инсулин ($r=0,935$, $p=0,002$), НОМА-IR ($r=0,932$, $p=0,002$), SHBG ($r=-0,809$, $p=0,027$) и лептин ($r=0,947$, $p=0,001$), докато %МТ се асоциира достоверно с инсулина ($r=0,896$, $p=0,006$), НОМА-IR ($r=0,888$, $p=0,008$), CRP ($r=0,998$, $p=0,039$), SHBG ($r=-0,847$, $p=0,016$) и лептин ($r=0,839$, $p=0,018$), респективно.

5. Оценка на качеството на живот (КЖ) на пациенти със СРС.

При всички участници от групата със синдромно заболяване се приложи специализиран въпросник. Анализът на данните показва, че средният общ брой точки за КЖ за цялата изследвана група е $74,3\pm 2,6$ (53,0-88,0), а медианата (50-и перцентил) се оцени на 79,5 т. Въз основа на този резултат участниците се разпределиха условно в 2 групи: първа група с нисък скор на КЖ ($< 79,5$ т.) и втора група с висок скор на КЖ ($\geq 79,5$ т.) (Фиг. 8).



Фиг. 8. Разпределение на СРС-участниците според КЖ (в %).

Демографските характеристики, биохимичните и хормонални тестове и показателите на телесен състав на двете оформени подгрупи пациенти според КЖ са представени на **Табл.30**.

Табл. 30. Основни характеристики на СРС-пациенти според КЖ.

Показател	СРС с нисък скор КЖ (n=9)	СРС с висок скор КЖ (n=9)	p
Пол (м/ж)	6/3	1/8	NS
Възраст (г.)	7,4±4,2	9,5±5,1	NS
Скор на КЧ	65,9±9,5	82,7±2,8	NS
Тегло (kg)	19,1±8,8	23,4±10,7	NS
Ръст (cm)	111,8±20,0	122,6±25,8	NS
ИТМ (kg/m ²)	14,6±2,9	14,5±1,2	NS
ОК (cm)	49,8±9,2	52,2±8,7	NS
САН (mmHg)	92,3±13,3	100,5±14,2	NS
ДАН (mmHg)	62,7±7,2	74,7±13,6	NS
СЧ (уд./мин.)	103,9±16,5	105,7±10,2	NS
КГ (mmol/l)	4,5±1,2	4,1±0,9	NS
Инсулин (mIU/L)	18,4±21,3	11,5±10,4	NS
НОМА-IR	4,4±5,9	2,4±2,3	NS
ТГ (mmol/l)	0,8±0,4	0,7±0,3	NS
HDL-C (mmol/l)	1,5±0,7	1,5±0,5	NS
ПК (μmol/l)	275,9±33,8	233,7±39,9	NS
CRP (mg/l)	3,0±5,5	0,9±0,7	
IGF-1 (ng/ml)	205,9±127,4	264,4±137,4	NS
IGF-1 SDS	-0,4±3,7	0,9±1,2	NS
SHBG (nmol/l)	81,8±33,2	91,4±36,1	NS
HMW Adiponectin (ug/ml)	2,1±0,2	3,0±0,1	NS
Leptin (ng/ml)	4,1±6,4	1,8±1,4	NS
Irsin (ug/ml)	9,3±1,3	9,8±1,4	NS
КП	0,6±0,1	0,6±0,2	NS
КП z-score	-1,5±0,9	-1,2±0,8	NS
БМТ (g)	11500±4134	13422±5903	NS
МТ (g)	4997±4021	7076±7934	NS
МТ (%)	26,2±10,5	22,4±3,8	NS
БМТ/ръст	25,5±30,9	35,5±23,1	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD, абсолютна стойност или %.
NS – несигнификантна разлика

Установява се, че участниците с висок скор за КЖ са с по-висок ръст и IGF-1, и с по-ниски стойности на инсулин, НОМА-IR, CRP, лептин и %МТ спрямо СРС-подгрупата с нисък скор, въпреки че разликите не достигат степен на сигнификантност ($p>0,05$).

Прилагайки корелационен анализ за цялата група пациенти със СРС, с проконтролиране на изследваните зависимости по пол и възраст, се демонстрира значима корелация между изчисления скор за КЖ с IGF-1 ($r=0,584$, $p=0,028$) и БМТ (g) ($r=0,832$, $p=0,020$). При анализ, включващ само участниците с висок скор КЖ, се установява достоверна права зависимост между изчислените точки КЖ и КП ($r=0,929$, $p=0,007$), БМТ (g) ($r=0,891$, $p=0,017$) и IGF-1 ($r=0,878$, $p=0,05$).

ЧАСТ V. ОБСЪЖДАНЕ

Според общоприетата европейска дефиниция за рядко заболяване се счита такова, което има честота не повече от 5 на 10 000 души в Европейския съюз (293). С изграждането на референтни мрежи за редки ендокринни болести в европейски и световен мащаб все повече се увеличават познанията за редките болести в посока подобряване грижата за тези пациенти и увеличаване продължителността и качеството им на живот. Това засилва необходимостта от провеждане на подобен тип проучвания на национално ниво. ПВС е рядко заболяване и спрямо цитираната в обзора честота в България би трябвало да се откриват около 80 пациента. Поради липсата на функционален национален регистър броят им не е ясен. В настоящата работа са обследвани 25 пациента с ПВС (около 1/3 от очаквания брой) от цялата страна. СРС също е рядко заболяване и честотата му варира, като в молекулярно-генетичен дефект се идентифицира в около 60% от случаите (8). Поради тази причина точната честота в световен мащаб остава неизвестна, както и не е възможно да се пресметне очакваната бройка за нашата страна. В настоящата работа участват 18 пациенти със СРС.

За първи път в България се провежда проучване на метаболитния риск и телесния състав тези две групи пациенти с редки болести – ПВС и СРС. Сравняването с контролна група пациенти, съответстващи по пол, възраст и ИТМ дава възможност за оценка на антропометричните показатели, диагностични рискови фактори, кардио-метаболитния и хормонален профил при участниците. Откриването на зависимости между различните показатели спомага за извеждане на алгоритъм за оценка на метаболитния риск при пациентите с ПВС и СРС. В настоящия протокол е включена оценка на качеството на живот, която е една от най-популярните концепции в съвременната наука, не само в областта на психологията, но и в аспекта на всички науки, които са свързани с човешкия живот и неговото протичане. (173)

VA. Синдром на Прадер-Вили

По отношение на генетичното разпределение в тази група, с най-висок процент са пациентите, които са диагностицирани с делеция на 15-та хромозома (60%), следвани от mUPD15 (28%). Подобен тип съотношение на генетичното разпределение е по-близко до описаните в литературата данни от по-скорошни проучвания (27). В повечето публикации преди 2015 г. процентът на делециите се е считал за близък до 75%, вероятно поради по-ограничените възможности за задълбочен генетичен анализ за доказване на унипарентна дизомия или на още по-редките варианти, които изискват насочено търсене (7). При 12% от

пациентите от нашата група е осъществен само метилационен тест, на база на който не е възможно да се отдиференцира генетичния вариант. Това са предимно пациентите над 18 г.в., които са били диагностицирани преди дълъг период от време, когато възможностите за генетичен тест не са били широко достъпни.

В мащабно ревю, Passone et al. (84) обследват ползи от лечението с рЧРХ при пациентите с ПВС. Авторите достигат до заключението, че в девет рандомизирани проучвания (n=328), при които се проследява ръста, при лекуваните пациенти се отчита увеличение със средно 1,67 SDS (при деца под 3,5 години разликата е 1,08 SDS, а при по-големи е средно 1,87 SDS). Ползите от започване на терапия на 2 г.в. са добре установени и документирани, но напоследък са налице все повече доказателства за допълнителни позитиви от начало на лечение още между 6 и 12-месечна възраст, особено по отношение на двигателното развитие, хипотонията, обиколката на главата и когнитивните способности (7). Някои експерти стартират лечението с рЧРХ дори по-рано (41). Средната възраст на начало на лечение с рЧРХ в нашата пациентска група е $5,1 \pm 5,1$ г., като в последното десетилетие активно се работи в посока повишаване информираността сред неонатолози за заболяването, което води до по-ранно диагностициране и съответно по-ранно начало на терапия. Лечение с рЧРХ в момента на обследването провеждат 88% от нашите пациенти с ПВС, като независимо от липсата на реимбурсация и в унисон със съвременните насоки, повечето от пациентите над 18 г. в. продължават приложението на растежен хормон. Най-възрастната пациентка (33 г.) никога не е била лекувана, а двама от навършилите пълнолетие са прекратили терапията поради липса на реимбурсация. На този фон очаквано се установява сигнификантна разлика по отношение на ръста в полза на контролите ($p=0,017$).

Участниците със синдромно заболяване демонстрират по-ниски стойности на медианата за ИТМ и ОК спрямо контролите, въпреки че не се достига до статистическа значимост. Причината за това би могла да бъде по-голям брой участници (5 срещу 1) в групата на ПВС на възраст под 3 г., които не са навлезли във 2b хранителна фаза, не са отключили хиперфагия и съответно не са затлъстели, както и на все по-ранното диагностициране, съответно ранно начало на терапия и положителното му въздействие върху ИТМ и телесната композиция.

На база международните възрастови и полови специфични референтни стойности по Cole (287) за 85-и и 95-и перцентил на ИТМ в детско-юношеска възраст (за участниците над 2-годишна възраст) и съответните диагностични стойности за възрастни (288) се установи, че 1/5 от пациентите с ПВС са с наднормено тегло, а почти половината са с генерализирано затлъстяване. В България липсват предходни системни публикувани данни от наблюдения

относно контрола на теглото и факторите, които оказват влияние върху този процес. За сравнение, в мащабно дистанционно американско проучване, включващо 165 ПВС пациента (средна възраст 19,7 г., обхват 12-48 г.) се установява, че за период 6 месеца има минимално увеличаване на ИТМ (294). От осъществения мултивариационен анализ авторите посочват времето, пола, възрастта и продължителността на лечение с рчРХ като статистически значими за промените на ИТМ.

Въпреки проследяването на българските ПВС пациенти в Експертен център и системните посещения, все още контролът върху теглото е трудно осъществим, което е разбираемо след като се вземат предвид по-горе изброените фактори (разнородна като възраст група, различна възраст на диагностициране и съответно на начало на лечение). Това показва необходимостта от вземане на допълнителни мерки, като например използване на специализиран психолози и диетолози в проследяването на пациентите, както и подългосрочно наблюдение. По такъв начин би могло да се достигне до по-висока информираност на семействата какъв е естествения ход на заболяването при липса на контрол на теглото и достъп до структуриран режим на хранене и двигателна активност, с които да се превенира затлъстяването.

При участниците над 6-годишна възраст се изчисли и относителния дял на абдоминално затлъстяване, прилагайки нормите за ОК за български деца и юноши по пол и възраст (289) и IDF критериите при навършена 18-годишна възраст (290). Установи се, че с централно затлъстяване са 62,7% от включените в анализа ПВС-пациенти и 66,7% от съответстващите контроли. Talebizadeh и Butler (295) доказват, че възрастните ПВС пациенти, които се презентират с повече висцерална МТ са изложени на по-висок риск от усложнения, свързани със затлъстяването спрямо тези с по-малко висцерална МТ. При проучвания, включващи ПВС пациенти от различни възрастови групи ексцесивното натрупване на висцерална МТ се асоциира с повишена инсулинова резистентност (296), увеличаване на серумните липиди (295), намаляване на АДН нива (125), все маркери за повишен метаболитен риск. Предишни доклади, които обследват деца, възрастни, както и смесени групи пациенти показват, че при ПВС затлъстяването е предимно подкожно и обемът на висцералната мастна тъкан е относително нисък (122,125,135,139,295), което още веднъж потвърждава техния по-благоприятен метаболитен статус в сравнение със затлъстели контроли. В нашето проучване се затвърждава този тренд, въпреки, че в количеството на висцералната мастна тъкан при нашите участници не е измервано чрез методите на образната диагностика, а е отразено само чрез антропометричния показател *коремна обиколка*.

В настоящото проучване коремната обиколка показва добра корелация със САН за всички участници. При пациентската група с ПВС корелационният анализ с отчитане ролята на ИТМ установи наличието на *сигнификантна права зависимост* между ОК и САН и ОК и ДАН. Следователно по-изразеното натрупване на абдоминална мастна тъкан при пациентите със синдромно затлъстяване се асоциира с неблагоприятни хемодинамични промени, които са независим предиктор за ССЗ в зряла възраст, въпреки че както описахме по-горе за ПВС е характерен по-особен тип затлъстяване. Такава зависимост не е откривана до момента в литературата и нарастването на ОК би могла да служи за *предиктивен маркер за развитие на хипертония при синдромната група пациенти*.

Анализът на данните показва *сигнификантно по-ниски стойности на САН и ДАН при пациентите с ПВС* спрямо здравите контроли ($p < 0,05$), докато разликата в измерената СЧ между двете групи не достига степен на достоверност. Тези резултати са с потвърдителен характер спрямо описаните до момента в литературата. Brambilla et al. (297) сравнява затлъстели и незатлъстели деца с ПВС ($n=109$) със затлъстели контроли и установява сигнификантно по-ниско САН и ДАН при незатлъстелите ПВС спрямо затлъстели ПВС и затлъстели контроли. Те определят ИТМ като предиктор за метаболитни усложнения и при двете групи пациенти. Авторите определят честотата на артериална хипертония ($АН \geq 95$ -ти перцентил за съответната възраст, пол и височина), която е отново сигнификантно по-ниска при незатлъстелите деца с ПВС (12%), спрямо съответно 32 и 35% за другите две групи. Sinnema et al. (298) обобщават честота на АХ при юноши над 15 г. и възрастни пациенти между 9 и 24%. При нашите пациенти след прилагане критериите на European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents от 2016 г. (291), със систолна хипертония са 4,0% от пациентите с ПВС и 29,2% от контролната група, докато диастолна хипертония се установява при 16,0% от участниците със синдромно заболяване и 20,8% от съответстващите контроли. Това отново потвърждава по-благоприятния метаболитен профил на пациентската ни група.

Очаквано в обследваната група при пациентите с ПВС се установява забавяне в пубертетеното развитие в сравнение със здравите контроли, въпреки липсата на сигнификантна разлика по пол и възраст между двете групи участници. Близко 2/3 от пациентите с ПВС са в предпубертетен или начален стадий на полово развитие, при липса на пациент с напълно завършен пубертет. На този фон, при двама от пациентите ни от мъжки пол е настъпил ЦПП. В литературата съществуват данни за централен преждевременен пубертет при пациенти с ПВС, което е рядко състояние. Abreu et al. (299) прилагат цялоекзомно секвениране на 40 души от 15 семейства (без генетично заболяване) с изявен

ЦПП. Те идентифицират четири нови хетерозиготни мутации в MKRN3 (гена, кодиращ masorin RING-finger протеин 3, който е бащино експресиран, импринтиран ген, разположен в критичната област за ПВС - хромозома 15q11-q13) в 5 от 15-те семейства. Всички засегнати лица са наследили мутациите от бащите си, което показва перфектна сегрегация с начинът на унаследяване, очакван за импринтиран ген. През 2022 г. в своята публикация Kobayashi et al. (300) обобщават, че освен техния представен случай (момче на 7 г. с делеция в региона 15q11.2) в базата данни са описани още 15 пациента с ЦПП (общо 7 момчета и 9 момичета), като не е възможно да се изясни връзката между честотата на ЦПП и генетичния вариант на ПВС, тъй като само при пет от децата (301–304) е предоставена информация на генетичния вариант. За съжаление, до момента нашите пациенти не са изследвани и не можем да посочим точната причина за техния ЦПП. При 53,3% от всички момчета с ПВС е установен едностранен/двустранен крипторхизъм, наложил провеждане на орхидопексия. По литературни данни това състояние е по-често срещано – над 80% (7).

В литературата за сколиоза се съобщава при 23-40% от пациентите с ПВС (32). В нашата пациентска група 29,2% съобщават за такъв вид патология и то на фона на сходни и даже по-голям брой пациенти на лечение с рчРХ. Тази находка е в полза на липсата на причинно-следствена връзка между сколиозата и лечението с растежен хормон. Това е доказано от Grootjen et al. (305), които обследват 103 ПВС пациента, лекувани дългосрочно с рчРХ (8 години) и при тях също не се наблюдава влошаване на състоянието.

При анализ на честотата на водещите рискови фактори, които са част от диагностичния алгоритъм за оценка на пациентите с ПВС се установи, че родени МГВ са 48% от пациентите с ПВС и 12,5% от съответстващите контроли, като участниците със синдром демонстрират сигнификантно по-ниско тегло при раждане. Този резултат корелира с публикациите (6), в които МГВ е дефиниран като ръст и/или дължина на раждане под 10-ти перцентил (306), която сме използвали и при нашата популация. При останалите проучвания, в които се използва ръст и/или дължина на раждане под 2 SD (2-ри перцентил) (3) честотата спада до 20-21,1% (7,307), с което се обяснява и широкия процентен диапазон за деца с ПВС, родени МГВ, посочен в Обзора към настоящата работа.

При анализ на зависимостите между теглото и ръста при раждане на участниците с настоящите им антропометрични показатели се установява, че единствено актуалният ръст в контролната група корелира сигнификантно с антропометричните измервания при раждане. Вероятна причина за липсата на корелация при ръста при пациентската група би могло да бъде провежданото лечение с екзогенен рчРХ, а за теглото – влиянието на външни фактори (култура на хранене и двигателни навици на семейството, социален статус и др.)

В групата на пациентите с ПВС сигнификантно по-често се съобщава за проведено по необходимост раждане по оперативен механизъм (64% срещу 26,1%, $p=0,008$), като при нито една контрола не е документирано наличие на олиго- или полихидрамнион, интраутеринна хипотония или хранене чрез назогастрална сонда в неонатална/кърмаческа възраст. В три други проучвания с по-голям брой пациенти - холандско ($n=244$), американско ($n=355$) и китайско ($n=134$), са изведени разнообразни честоти на останалите рискови фактори. **(307–309)** Оперативно родоразрешение се съобщава съответно в 46, 54 и 82% от случаите. Хранене със сонда е било осъществено при 60% от българските пациенти спрямо съответно 93,75 и 70% при нидерландските, американските и китайските пациенти с ПВС. По отношение на наличието на полихидрамнион се установява 12% в нашата пациентска група срещу 27, 18 и 57% **(307–309)**. Спрямо данните за олигохидрамнион честотата му в нашата група е най-висока - 32%, срещу 5% в американската **(308)** и 18,7% в китайската **(309)** ПВС популация. Причина за тези различия би могла да бъде липсата на информираност при майката или сугестия чрез насочени въпроси, упражнена от изследователя по време на снемане на анамнеза. Макар че нямаме събрани такива данни, можем също да спекулираме, че у нас намаляването на околоплодните води не е довело до по-ранно родоразрешение.

Важен фактор, тясно асоцииран с развитието на кардиометаболитни нарушения в общата популация, е наличието на фамилна обремененост със социално-значими заболявания. За целта в настоящото подпроучване се оцени относителният дял на участниците, обременени със ССЗ и МС сред родственици от първа и/или втора генерация. При насочен разпит се установи, че в семействата на пациентите с ПВС има сигнификантно по-висока честота на фамилност със ССЗ (84,0% срещу 33,3%) и МС (84,0% срещу 45,8%) в сравнение с групата на контролите. Във френско проучване, включващо 39 ПВС пациента на възраст 16,8 г. (обхват 11–24 г.) установявава, че индивидите, които развиват ранен Т2Д имат фамилна анамнеза за Т2Д и наднормено тегло. Родителите на пациентите с ПВС като цяло имат по-висока честота на Т2Д спрямо общатата френска популация, подобно на нашия случай (при ПВС честотата на Т2Д е 34,5%, срещу 5% при общата популация) **(310)**. Макар че не се откриват други литературни данни за фамилна обремененост при тази пациентска група, би могло да се заключи, че щателното снемане на такъв вид анамнеза е необходимо с цел откриване на ранно начало на Т2Д, което е важно за навременно започване на лечение и предпазване от усложнения.

При изследването на някои биохимични и лабораторни показатели не се установява достоверна разлика в средната стойност на пре- и постпрандиалната КГ между двете подгрупи. Въпреки това пациентите с ПВС показват по-добър профил на глюкозната

хомеостаза със *сигнификантно по-ниска серумна концентрация на инсулин и изчислен индекс НОМА-IR* спрямо съответните контроли, въпреки че не се установява разлика в телесната маса. Тези резултати са с потвърдителен характер спрямо проучвания за оценка на метаболитни показатели в различните възрастови групи. Naqq et al. **(135)** сравняват 14 деца с ПВС с 14 затлъстели контроли (съответстващи по пол, възраст и ИТМ) и 14 слаби деца (съответстващи по пол и възраст), като потвърждават, че инсулинът на гладно и НОМА-IR при децата с ПВС са по-ниски спрямо затлъстелите контроли и са сходни с тези на слабите контроли. При сравнение между същите три групи, при затлъстелите контроли се наблюдава 38% по-нисък HDL-холестерол и два пъти по-висока стойност на триглицериди спрямо слабите контроли, но не и при пациентите с ПВС. Аржентинско проучване на 75 деца с ПВС сравнени със затлъстели контроли показва по-ниски базални инсулинови нива и НОМА-IR при първата група **(311)**. Публикация, включваща възрастни жени с ПВС (n=13) разкрива подобна закономерност - пациентките имат намалена инсулинова резистентност и по-леко изразена хипертриглицеридемия, в сравнение със затлъстели контроли, след съпоставяне по възраст и общо затлъстяване**(296)**. Talebizadeh и Butler **(295)** потвърждават тези резултати при смесена група пациенти (n=37, на възраст от 10,4 до 44 г.).

След прилагане на IDF критериите за МС **(290)**, в цялата изследвана група се откриха 8 участници (16,3%) с хипергликемия на гладно ($КГ \geq 5,6$ mmol/l) - четири с ПВС (16%) и четири от групата на контролите (16,7%), без значима разлика в средната КГ между групите ($6,0 \pm 0,5$ срещу $5,9 \pm 0,3$ mmol/l). За разлика от нашите резултати, Brambilla et al. **(297)** съобщават за по-ниски нива на КГ препрандиално при деца от двете групи с ПВС. В проучването се сравняват пациенти с ПВС и нормално тегло, пациенти с ПВС и затлъстяване (n=109) спрямо затлъстели контроли. От този авторски колектив през 2011 год. за първи път се определя честотата на метаболитния синдром в представителна извадка от пациенти с ПВС – 7,3 %, като при нито един от незатлъстелите пациенти с ПВС не се доказва наличие на МС, за разлика от затлъстели ПВС пациенти и затлъстели контроли. Те представят хипотеза, че затлъстяването би могло да играе основна роля върху формирането на индивидуалния метаболитен риск в ПВС популацията. Причината за по-високите стойности на КГ както при пациентите, така и при контролите, установени в нашето проучване би могла да се крие в наличието на пациенти над 18 г. в-ст.

С данни за нарушен глюкозен толеранс (КГ на 120 мин. между 7,8-11,1 mmol/l) в хода на ОГТТ са 6 от общо 36 участника (16,7%). Въпреки че не се установява сигнификантна разлика в изследваните параметри между участниците от двете подгрупи, пациентите с ПВС и НГТ демонстрират по-ниски стойности на препрандиалната КГ **(297)**, серумен инсулин и

изчислен индекс НОМА-IR (**135,311**), което е също резултат с потвърдителен характер спрямо изброените по-горе публикации.

Парциалният корелационен анализ след отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие показва наличието на *права зависимост между ОК (абдоминално затлъстяване) и нива на инсулин/НОМА-IR* само при пациентите с ПВС, което още веднъж заостря вниманието ни към ОК като инструмент за оценка на метаболитен риск (**312**) дори и при ПВС пациенти.

Прилагайки IDF критериите за дислипидемия (**290**), в цялата изследвана група се откриват 6 участника (12,2%) с ТГ на гладно над 1,7 mmol/l. Това са 12,0% (n=3) от всички пациенти с ПВС и 12,5% (n=3) от всички контроли. Въпреки че не се установява сигнификантна разлика в разпределението им по пол, възраст и показатели на адипозитет, ПВС-пациентите с „повишени ТГ“ демонстрират сигнификантно по-високи стойности на кардиопротективен HDL-C спрямо съответните участници-контроли. Сходни резултати на ПВС пациенти съобщават Naqq et al. (**135**) през 2011 г. С HDL-C под 1,03/1,1 mmol/l (според възрастта) са 9 участници (18,4%), 12,0% от пациентите със синдром и 25,0% от контролите. Установява се, че пациентите с нисък „добър“ холестерол имат сигнификантно по-ниски серумни концентрации на ТГ спрямо групата на контролите, въпреки липсата на достоверна разлика в ИТМ и ОК. Тези два резултата за пореден път потвърждават по-благоприятния липиден профил при участниците с ПВС.

При изследване на корелационните зависимости между показателите на липидната обмяна и адипозитет, след отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие на участниците от двете подгрупи единствено при ПВС-групата се доказва *значима правопрпорционална корелация между ОК, респ. ИТМ, и LDL-C*. В подкрепа на тази зависимост е ретроспективно италианско проучване (**313**), което обаче включва 45 възрастни пациенти и проследява процента мастна тъкан и ИТМ преди и 6 години след провеждане на мултидисциплинарна рехабилитационна програма за отслабване. Авторите отчитат вероятно клинично значима редуция на LDL-C на фона на отчетената редуция на тегло. Подобни корелации са установени при смесена група пациенти (**295**).

При допълнително обследване (по подгрупи) на корелационните коефициенти между показателите на липидната обмяна, глюкозната хомеостаза и АН, отново само в групата на ПВС се установява наличие на достоверна обратна зависимост между HDL-C и нивата на серумен инсулин, респективно НОМА-IR индекса, което отново подчертава, че те са с по-висока инсулиночувствителност спрямо затлъстели контроли. При оценка на сърдечно-съдовия рисков показател CRP се установи, че последният е сигнификантно по-нисък при

пациентите с ПВС, корелирайки правопрпорционално с ОК, ИТМ и серумните ТГ на участниците в тази подгрупа. Тези резултати потвърждават описаните вече от Haqq et al. **(135)**.

Друг компонент от метаболитния синдром е серумната концентрация на ПК. Marzullo et al. **(314)** доказват, че при сравнение на възрастни пациенти с ПВС и затлъстели контроли се установява значимо по-ниска стойност на ПК при първата група. В нашето подпроучване също се установява, че нивота на ПК е сигнификантно по-ниско при ПВС-пациентите. Тя корелира достоверно с ОК, ИТМ, САН, серумния инсулин, НОМА-IR и LDL-C. Такива корелации са доказани за пръв път при смесена група пациенти. Този резултат е в контраст с предишни констатации, показващи, че ОК не е надежден метаболитен предиктор при ПВС поради специфично разпределяне на периферната мазнина с преобладаващо подкожно, а не висцерално натрупване на коремна мастна тъкан. **(295)**

Множество проучвания от цял свят сред педиатрични пациенти посочват понижените серумни нива на SHBG като предиктор за отключване на МС **(315–318)**. От проведения хормонален анализ в нашето проучване *статистическа значимост се доказва само при серумните нива на SHBG при ПВС-пациентите*, които са по-високи спрямо контролите. Тук трябва да се вземе под внимание и факта, че SHBG търпи вариации според възрастта. При пациентската ПВС популация се съобщават данни за по-ниски стойности на SHBG спрямо възрастовите референтни граници. Публикациите в тази насока са с разнопосочни резултати. Eldar-Geva et al. **(319)** установяват, че при момичета във възрастовата група от 6 м. до 7 г., при 12 от 20 от тях SHBG е под референтните норми за възрастта. Hirsch et al. **(86)** изследват нивата на SHBG при 106 пациента с ПВС на възраст от 1 м. до 37 год. от получените резултати става ясно, че при мъжкия пол от 2 до 15 г.в. нивата са под долна граница на нормата, а при женския пол в по-голямата част са в норма, с изключение на детството, когато се движат леко под нормата. Регулирането на SHBG е свързано с различни фактори като възраст, пубертетен стадий, степен на затлъстяване и начина на хранене. **(320)** В нашата пациентска група серумните нива на SHBG са по-високи и това се асоциира с по-благоприятния им метаболитен профил, като причина за това би могло да бъде и по-ниския ИТМ спрямо здравите контроли (24,1 срещу 29,4 кг/м²).

Сред участниците не се откри значима разлика в концентрациите на IGF-1 и IGFBP3 между подгрупите. Въпреки това пациентите със синдром са с по-висока стойност на SDS_{IGF-1} , което може да бъде обяснено с факта, че 88% от тях провеждат лечение с рчРХ към датата на лабораторното обследване. Подобни са данните на Bakker et al. **(321)**, които сравняват 40 лекувани с рчРХ ПВС пациента с 41 здрави контроли, съвпадащи по възраст и пол.

При сравнение на серумните нива на някои специфични хормони (НМW-адопонектин, лептин и АЗ) между ПВС-пациентите и съответните контроли, първите демонстрират по-ниски концентрации, макар че разликите не достигат степен на достоверност. Както вече бе упоменато в Обзора при сравнение на ПВС пациенти със затлъстели контроли нивата на лептин са подобни при всички възрастови групи (48), като има единични доклади и за по-високи стойности (322). Относно НМW АДН се установяват по-високи нива както при възрастни с ПВС (141) така и при деца (139). За АЗ нивата са по-ниски при възрастни (170) и при деца (171) с ПВС, като съществува и публикация при смесена група, която докладва сходни айризинови нива (169). Разминаването на нашите резултати с вече публикуваните в литературата най-вероятно се дължи на разнородната по възраст пациентска група, малкия брой участници, както и на други допълнителни фактори, които биха могли да повлияят тези хормонални нива (напр. хранителен статус, лечение с рчРХ и др.)

При провеждане на корелационен анализ между някои от изследваните хормонални, метаболитни и ауксологични показатели на ПВС-пациентите след проконтролиране по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие, се доказва силна *права корелация между показателите на адипозитет (ИТМ и ОК) и концентрацията на IGF-1, респ. лептин*. Лептинът модифицира хипоталамичната регулация на секрецията на РХ чрез хипоталамични рецептори, съответно нивата на IGF-1, а при тежко недохранване недостатъчният лептин намалява производството на РХ, в следствие IGF-1 (323) и обратно. Според Stejskal et al. (132), при възрастни, стойностите на лептинемията корелират с процента на подкожната мастна тъкан. Латева (128) изследва нивата на лептин при предпубертетни деца със затлъстяване и потвърждава тенденция към по-високи средни стойности на лептин при тези с ИТМ ≥ 85 -и персентил за съответния пол и възраст. Tanaka et al. (122) подчертават, че при пациентите с ПВС с увеличаване на възрастта се увеличава количеството мастна тъкан и се покачват инсулиновите нива. Те откриват позитивна корелация на лептина с подкожната мастна тъкан и ИТМ, но липса на такава с повишен риск от ССЗ и инсулинова резистентност. По отношение на лептина нашите резултатите имат потвърдителен характер. Концентрацията на IGF-1 е чувствителна към краткосрочни и дългосрочни промени в хранителния статус при децата (66,6% от нашите пациенти са с наднормено тегло и затлъстяване) и тълкуването на измерванията трябва да става след задълбочена анамнеза по отношение на храненето (323). Голяма част от нашата пациентска група провежда лечение с рчРХ. Bakker et al. (321) изследват показателите за оценка на ефективността от лечение с рчРХ и доказват, че нивата на IGF-1 са сигнификантно по-високи при пациенти, които се

лекуват, спрямо нивата при здрави контроли. Тези зависимости се потвърждават и при нашите пациенти с ПВС.

Парциалният корелационен анализ в групата на пациентите, контролиран по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие показва, че *количеството на МТ (g) и МТ като процентно разпределение се асоциират достоверно с концентрацията на лептин*. Weigle et al. (322) изследват ефекта на регионалното разпределение на мастната тъкан върху плазмените нива на лептин, като сравняват 3 групи пациенти - етнически смесена, японско-американска и на пациенти с генетично доказан ПВС, които са били подложени на компютърно томографско изследване с цел измерване на количеството на мастната тъкан. Подобно на нашите резултати, авторите достигат до заключението, че нивото на циркулиращия лептин отразява *общата мастна маса*, а не комбинацията от мастната тъкан и нейното разпределение, като наличието на ПВС не променя връзката между тези две променливи. Същата асоциация е докладвана от Myers et al. (324), като при техните педиатрични пациенти (n=27) количеството на мастната тъкан намаляват сигнификантно след едногодишно приложение на рчРХ. Те изключват лептиновата дисрегулация като причина за патофизиологичен механизъм на затлъстяване при ПВС. При линейна регресия с отчитане на влиянието на фактори като възраст, пол, стадий на пубертетно развитие, ИТМ, ОК, МТ, %МТ, БМТ и БМТ/ръст се доказва, че единствено МТ като процент има предиктивно значение за нивата на лептин при нашата пациентска група, което още веднъж затвърждава горепосочените резултати.

В същата група се доказва зависимост между ИТМ и ОК с НМВ АДН и SHBG, но с негативен знак. Очаквано, колкото по-нисък е ИТМ и по-малка е ОК, съответно абдоминалното затлъстяване, толкова по-високи са нивата на тези протективни за метаболитния статус маркери. *НМВ АДН демонстрира значима отрицателна корелация с КГ на гладно и САН*. Машабно бразилско проучване на Cunha et al. (325), включващо 353 несиндромни деца утвърждават НМВ АДН като метаболитен маркер за прогнозиране развитието на хипертония при затлъстели деца. В досегашни публикации, включващи пациенти с ПВС, негативна корелация на адипонектина е доказана само с НОМА-IR, инсулин и лептин (135,139), но не и със САН. Настоящите резултати, въпреки малкия брой изследвани пациенти, е предпоставка в бъдеще да бъде използван в клиничната практика като предиктивен маркер за развитие на хипертония при пациенти с ПВС, поне в страна като нашата с висока честота на хипертония.

По-благоприятен глюкозен метаболизъм като цяло, който да е свързан с хиперадипонектинемия, е обобщен в обзора на Qian et al. (120). Свързвайки се със своите

рецептори, адипонектинът регулира молекулярните пътища, включващи AMPK, PPAR- α , PPAR- γ и други. PPAR- γ е от решаващо значение за метаболизма на глюкозата и за диференциацията на адипоцитите **(326)**, следователно повишените нива на АДН осигуряват по-благоприятен глюкозен метаболизъм и адипогенна диференциация при ПВС, модулирайки инсулиновата резистентност чрез въздействие върху микросредата на мастната тъкан. Адипонектинът действа като протеин, образуващ матрица, тъй като притежава структурно сходство с колагени VII и X. Високите му нива при ПВС могат да допринесат за добра метаболитна микросреда на глюкоза и мазнини, докато ниските нива на АДН и при общо затлъстяване може да са отражение на дисфункция на микросредата и „нездравословно“ разрастване на мастната тъкан. **(327)**

В нашата пациентска група *стойностите на IGF-1 асоциират сигнификантно с положителен знак, а на SHBG с отрицателен към наличието на инсулинова резистентност.* Голямо датско проучване изучава асоциацията между IGF-1 и HOMA-IR при възрастни (n=3354) и установява, че нисък IGF-1 и високо нормален IGF-1 са свързани с оформянето на инсулинова резистентност. **(328)** Китайски колектив **(329)** обследва 210 деца и при тях не се установява такава корелация. При възрастни пациенти с ПВС (n=15) не се открива сигнификантна корелация между IGF-1 и HOMA-IR **(123)**, при деца с ПВС не се откриват публикации в световната база данни. Конкретно за нашата обследвана група, позитивната корелация би могла да се дължи на малкия брой пациенти, голяма част от които са с наднормено тегло и затлъстяване (66%), както и на факта, че 88% от тях са били лекувани с рЧРХ. Отрицателната корелация със SHBG още веднъж показва неговия предиктивен ефект за склонност към МС, коментиран по-горе.

Изследваният АЗ при пациентската група показва *значима негативна зависимост единствено със серумните ТГ.* Тази зависимост е обратна на доказаната от италиански автори през 2020 г. **(170)**, но при тях изследваната група се състои само от възрастни и затлъстели пациенти (n=30, на средна възраст 35,7 \pm 1,5 у, ИТМ 45,5 \pm 1,5 kg/m²). Според авторите има *позитивната асоциация между айризина и процента мастна маса след контролиране за ПВС статус,* което води до заключението, че различните модели на затлъстяване предполагат потенциална връзка между циркулиращия АЗ, мускулната маса и метаболитната дисфункция, свързана със затлъстяването. При нормални метаболитни условия се счита, че мускулната маса произвежда основното количество АЗ. **(330)** Rosa Rivada et al. изказват хопитезата, че при затлъстяване мастната тъкан започва да продуцира по-голямата част от циркулиращия АЗ. **(148)** Последното би могло да бъде причината за разнопосочния ни резултат. Същият колектив при обследване на деца (n=25, възраст 6,6-

17,8 г.) не открива асоциации между айризина и триглицеридите (171). Както и в други пациентски популации, за момента айризинът не показва ясни корелации и трудно може да се интерпретира неговото диагностично и прогностично значение.

В нашата пациентска група нивата на АЗ показват и достоверна асоциация с количеството на МТ (g) и МТ (%), като тези данни са с потвърдителен характер на горепосочената италианска публикация, включваща възрастни с ПВС (170). За пръв път откриваме такава корелация в смесена група пациенти. При деца с ПВС същия колектив изтъква потенциалните причини за разнопосочните резултати при установяване на взаимовръзки между АЗ и затлъстяването (171). Това би могло да се дължи на взаимодействието между мастната маса, мускулната маса и тяхното съотношение в перипубертетна възраст (331), както и потенциалът на АЗ да се секретира като миокин при нормално телесно тегло (330) и като адипокин при затлъстели индивиди (148). На база тези резултати авторите се насочват към изследване на безмастната маса, като установяват, че пациентите с ПВС имат сигнификантно по-малко количество БМТ и по-малка обиколка на талията спрямо контролната група. Липсата на значими корелации между тях предполага незначителната роля на БМТ да оправдае разликите в циркулиращия АЗ между синдромни и несиндромни пациенти. Въпреки че корелационния анализ при нашата пациентска група е контролиран по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие, корелациите на мастната маса с адипокините би могло да бъде повлиян и от наличието/липсата на лечение с рчРХ и/или ХЗТ, като контролирането по тези показатели не е възможно поради по-малкия брой участници, което хипотетично би могло да има отношение върху получените по-горе резултати.

Сред участниците с ПВС от нашата пациентска група не се откриват данни за адренална дисфункция, оценена единствено чрез ниво на кортизол, изследвано в диапазона от 8 до 10 часа сутринта, като такива данни са съобщени и в други две публикации (332–334). Докладваното разпространение на централната адренална недостъчност варира от 0% до 60% при демонстриране на дефицит на кортизол въз основа на различни стимулационни тестове, което би могло да бъде една от причините за голямото разнообразие от резултати (90,335). Липсва единодушие между клиницистите и точен алгоритъм за диагностиката, проследяването и лечението на това състояние. Първият анализ с най-високия процент хипoadренализъм (60%) е на de Lind van Wijngarden et al. (336), които са използвали метирапонов тест за доказване на централна адренална недостатъчност. При следващите проучвания са използвани други тестове (синактенов, инсулинов, глюкагонов толерансен тест и др.) при деца и възрастни, като честотата варира между 5 и 15 % (337–340). През 2022

г. Angulo et al. (341) измерват сутрешен плазмен кортизол, спрегнат с АСТН сред 128 деца, като предлагат този метод да бъде използван като скриниращ преди назначаване на стимулационни тестове. С по-широкото разпространение на лечението с РХ при ПВС все по-често се обръща внимание на друго възможно обяснение за хипокортизолизма - рчРХ може да намали превръщането на кортизон в кортизол чрез инхибиране на 11-бетахидроксистероид дехидрогеназа тип 1 в мастната тъкан (110,341), като тепърва предстоят проучвания в тази насока. В едно от последните съобщения при възрастни с ПВС (n=82) се установява честота на адреналната недостатъчност от 1,2%. Авторският колектив се обявява против рутинното предписване на кортикостероиди при възрастни с цел предотвратяване на последствията от употребата им - наддаване на тегло, остеопороза, захарен диабет и хипертония (342). Диагностичния процес и терапевтичният подход към тази ендокринопатия предстои да бъдат унифицирани в световен мащаб както при възрастни, така и при деца.

При анализ на телесния състав - разпределение на МТ/БМТ и КП чрез цялотелесно ДХА сканиране се доказва *сигнификантно по-ниска КМП при ПВС-пациентите въпреки провежданото лечение с рчРХ при тях*. Както е посочено в литературния обзор на настоящия дисертационен труд, множество проучвания потвърждават наличието на намалена КМП и намалено костно минерално съдържание, както при възрастни, така и при деца с ПВС. (13,343–345) Въпросът с влиянието на лечението с рчРХ върху КМП е спорен. Jorgensen et al. (346) при проследяване на 46 възрастни в продължение на 2 годишно лечение установяват, че липсва подобрене на КМП. Резултатите на Longhi et al. (347) (n=41, на възраст $29,4 \pm 8,6$ г.) са в паралел с гореописаните, като те подчертават, че рчРХ влияе на костната маса, а не на КМП. Въпреки това мащабно холандско проучване на 102 възрастни пациенти с ПВС показва, че честотата на остеопорозата е висока сред възрастните, които не са получавали лечение с рчРХ по време на юношеството. (298) В четири други статии, които включват и деца и възрастни, не се регистрира разлика в КМП преди и след лечение. (345,348–350) Carrel et al. и Myers et al. (351,352) съобщават за увеличаване на КМП при деца след дългосрочно лечение с рчРХ. Следователно терапията с рчРХ при деца с ПВС въздейства върху костните показатели както пряко, така и косвено чрез позитивните ефекти върху телесната композиция, увеличаването на процента мускулна маса и оттам, подобряването на физическия капацитет. Необходими са повече проучвания с цел крайно заключение за ефекта на рчРХ върху КМП.

От същия анализ в популацията на ПВС се установява и *по-ниско съдържание на БМТ, коригирана за ръста (БМТ/ръст)*. В нашето проучване също е използвана корекция за ръста,

понеже пациентската група е със сигнификантно по-нисък ръст спрямо съпоставените контроли. В литературата многократно е потвърдено, че тези пациенти имат по-голям процент мастна маса и по-малък процент мускулна маса, и двете с характерно преразпределение спрямо здрави контроли, като тази тенденция се наблюдава във всички възрасти (13,15,123–126). По отношение на лечението с рчРХ, холандски колектив доказва, че при осем годишно проследяване на 60 предпубертетни деца сигнификантно увеличаване на мускулната маса се регистрира само в първата година от лечението със стандартна доза - 0,035 mg/kg/дневно (-2,54 SDS в началото на изследването до -1.5 SDS в края на осмата година) (70). При тригодишно проследяване на две групи (първата е на постоянно лечение с рчРХ, а при втората лечението е преустановено за 1 г. след достигане на краен ръст, след което е възстановено) млади възрастни с ПВС (n=43, на средна възраст 19 г., лекувани с 1/3 от стандартната доза), се установява, че количеството мускулна маса не се променя сигнификантно (-2,1 до -1,9 SDS) (74). Въпреки провежданото лечение с рчРХ, пациентите с ПВС достигат до количество мускулна маса към долна граница на нормите или до ниско нормално ниво, което е потвърдено както в литературата, така и в нашата пациентска популация. Недостъчно е осветлено значението на физическата активност, което не се засяга и в настоящата работа.

Парциалният корелационен анализ в групата на пациентите, контролиран по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие показва, че БМТ/ръст корелира значимо с КП z-score. Подобна асоциация на мускулната маса, без да е контролирана за ръст, се потвърждава и в други европейски проучвания при предпубертетни пациенти (n=77) на фона на лечение с рчРХ (353), млади възрастни (n=27) на фона на терапия с рчРХ и/или ХЗТ (100) и млади възрастни (n=43), които са на комбинирана терапия (рчРХ+ХЗТ) (348).

На този етап ролята на особената телесна композиция при ПВС и механизма на благоприятния метаболитен профил и връзката с гореизброените адипокини все още остава неизяснена.

Анализът на резултатите от специализирания въпросник за оценка КЖ при групата пациенти с ПВС показва, че средният общ процент за КЖ за цялата изследвана група е $69,0 \pm 16,6$ (21,0-92,0), а медианата (50-и перцентил) се оцени на 72,0%. Въз основа на този резултат участниците се разпределиха условно в 2 групи и се установи, че *участниците с висок скор на КЖ са с по-малка ОК, инсулин, НОМА-IR и ТГ спрямо групата с нисък скор за КЖ, въпреки че не се достига до степен на сигнификантност в разликите*. При корелационен анализ с проконтролиране на изследваните зависимости по пол и възраст, включващ само участниците с висок скор за КЖ, се установи достоверна права зависимост

между КЖ и IGF-1 SDS. Един от факторите, описани в литературата, който значително подобрява качеството на живот при тези пациенти е лечението с рчРХ (176,177). На база нашите резултати също би могло да се спекулира, че провеждането на стандартното лечение с адекватни дози и всички ползи от него се отразява положително върху КЖ на пациентите с ПВС и осигурява техния по-благоприятен метаболитен профил.

ВБ Синдром на Силвър-Ръсел

Предполага се, че включените в проучването 18 пациенти със СРС представляват значима част от известните в страната педиатрични пациенти със синдрома. Средната възраст за поставяне на диагноза при пациентите със СРС е $4,6 \pm 3,7$ г. (0,9 г.-12,0 г.). Пациентите със СРС бяха сравнени с 15 контроли, като не се установява значима разлика в разпределението по пол и възраст между участниците в двете групи.

Въпреки липсата на предходни публикувани данни у нас и в чужбина, възрастта на поставяне на диагнозата сред изследваните пациенти е задоволителна. По-ранното откриване и регистриране на децата, родени МГВ, чийто краен спектър са пациентите със СРС още в родилните домове, може силно да понижи тази възраст. Такъв подход у нас, обаче, се нуждае от въвеждане на структурирана и приета от националното здравно осигуряване и от Министерството на здравеопазването програма, както се доказва от наскоро публикувано мащабно изследване (354).

С положителен генетичен резултат са 50% (n=9) от пациентите. Процентът почти кореспондира със съобщените в литературата генетично потвърдени варианти (60%) (8). Малко по-ниската честота вероятно е свързана с по-ограничените възможности за генетично тестване в страната. При СРС-пациентите с отрицателен генетичен резултат (n=9), диагнозата е поставена единствено въз основа на специфични анамнестични/клинични характеристики (*клинична диагноза*), след покриване на ≥ 4 от 6 критерия по СКО-НХ, без да е проведен по-детайлен молекулярно-генетичен анализ за изключване на редките моногенни варианти, както и за други клинично припокриващи се състояния (Temple syndrome, mUPD20, mUPD16, MLID), каквито са най-съвременните препоръки (198). Половината от всички СРС пациенти покриват всички (6/6) клинични критерии на СКО-НХ за поставяне на диагнозата, една трета покриват 5 от 6, а останалите 17% покриват критичните 4 от 6 критерия.

След проведената антропометрична, клинична и пубертетна оценка на участниците показателите на генерализирано и абдоминално затлъстяване (ИТМ и ОК) не демонстрира разлика, която да достига степен на значимост. Прилагайки парциален корелационен анализ,

след проконтролирането му по пол и възраст, очаквано се доказва много силна *правопропорционална корелация между телесната маса, ИТМ и ОК* както при пациентите със синдром, така и при контролната група.

Използвайки IOTF (International Obesity Task Force) стойностите на ИТМ по Cole et al. **(355)** за определяне на степента на поднормено тегло се доказва, че СРС-пациентите демонстрират сигнификантно по-висока честота на 2-ра и 3-та степен спрямо здравите контроли.

Анализът на данните показва *сигнификантна разлика в измерваната СЧ между двете групи* в полза на синдромните пациенти. Според теорията за метаболитното програмиране при фетусите с интраутеринна рестрикция в растежа, с цел да се съхранят важните органи, тялото се адаптира към недостатъчно количество кислород, глюкоза и аминокиселини чрез забавяне на базалния метаболъм, намаляване концентрацията на хормони и на чувствителността на тъканите към тях, както и чрез преразпределение на кръвния поток. Феталният стрес в резултат на нарушената хомеостаза още вътреутробно, както и променената функция на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос, водят до нарушена функция на автономната нервна система при МГВ децата **(356)**. При тях се засилва действието на симпатиковата компонента и като резултат се увеличава сърдечната честота. Zamecznik et al. **(357)** обследват 68 МГВ пациенти на възраст между 5-10 г. и доказват, че те имат по-ускорен сърдечен ритъм и по-ниска вариабилност на сърдечната честота спрямо АГВ контроли. Това води до по-висок риск от развитие на ССЗ. През 2002 г. Йотова **(258)** провежда обследване на 78 МГВ зрелостници и за първи път у нас прави оценка на ефекта от ниското тегло и ръст при раждане върху метаболитния риск, сравнявайки ги със АГВ контроли. Авторката установява, СЧ зависи сигнификантно обратно пропорционално от размерите при раждане, като допълнителното покачване на СЧ се наблюдава при пациентите с най-изразеното постнатално израстване и при тези с относително по-висок ИТМ. Като част от МГВ групата, пациентите със СРС от нашето проучване се демонстрират с по-висока СЧ, което потвърждава по-висок риск от ССЗ при тях.

След прилагане на критериите на European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents от 2016 г. **(291)** 15,4% от пациентите със СРС се диагностицират с наличие на систолна хипертония, докато диастолна хипертония се установява при 23,1%. Lokulo-Sodipe et al. **(284)** обследват смесена група СРС пациенти (n=33, възраст 13,3-69,7 г.), като докладваната честота на артериална хипертония е 27,6 %, а при пациентите над 18 г.в. е 33,3%. Takenouchi et al. **(10)** описват метаболитния профил на трима възрастни пациенти, като 100% от тях са отключили хипертония.

При бивариационен анализ на зависимостите на данните за всички участници се демонстрира *силна права корелация на ОК със САН и ДАН*. Balomenou et al. (358) обследват телесната композиция на 106 МГВ деца (7-10 г.в.). Те установяват сигнификантно по-нисък ИТМ и подобна големина на ОК в сравнение с АГВ контроли, което индиректно води до извода, че МГВ децата в изследванат група са се презентират с абдоминално затлъстяване. Както у нас, така и в чужбина вече е доказано, че при несиндромни предпубертетни деца по-изразеното натрупване на абдоминална мастна тъкан се асоциира с неблагоприятни хемодинамични промени, които са независим предиктор за ССЗ **(312,359)**. Същата зависимост се открива и при пациентите със СРС от нашата изследвана група. Както показахме вече, при пациентите с ПВС от нашето проучване, така и при пациентите със СРС увеличаването на размера на ОК би могла да служи за предиктивен маркер за развитие на хипертония.

При пет от пациентите със синдрома (27,8%) се доказва наличие на ранен пубертет, наложило лечение с депо препарат на GnRH аналог. Според Goedegebuure et al. **(231)** началото и прогресията на пубертета при децата със СРС (n=31) и тези, които са родени МГВ, са сходни (11,5 г. при момчета със СРС срещу 11,6 години при МГВ и съответно 10,5 г. при момичета със СРС и 10,7 години при момичета, родени МГВ). Patti et al. **(247)** и Smeets et al. **(235)** установяват, че пубертетът започва значително по-рано при пациентите със СРС спрямо съпоставената МГВ-група (според втория научен колектив старт за момичета със СРС на 10,2 г. спрямо 11,2 за МГВ съответно, и за момчета със СРС на 11,4 г. спрямо 12,0 г. за МГВ).

Според Binder et al. **(360)** ранното гонадархе следва ранното адренархе при момчетата, но не и при момичета. Възрастта на гонадархе, установени във въпросното проучване от 2017 г., е в съответствие с данните на Smeets et al. **(235)**, който е изследвал холандска кохорта от 62 деца със СРС на подобна възраст на гонадархе (11,4 год. при момчета и 10,2 год. при момичета). Тази възраст е сходна с общата популация, но *физическите параметри (ръст и тегло) на засегнатите от синдрома са много по-неприемливи*. В тези две проучвания не се докладва нито един случай на преждевременен пубертет (дефиниран като начало под 8 г. за момичета и под 9 г. за момчета), което предполага, че в действителност преждевременният пубертет *е по-рядък* при СРС, отколкото преди се е смятало **(360)**. Двете гореспоменати проучвания отчитат добър ефект върху крайната ръстова прогноза при двугодишно отлагане на пубертета чрез добавяне на GnRHа към терапията с рчРХ, като този подход е използван по индивидуална преценка при четирима от нашите пациенти. Полза от такова комбинирано лечение е доказана и при пациенти, родени МГВ, които са влезли в пубертета преди

достигане на ръст от 140 cm, като терапията с двата медикамента няма дългосрочни негативни ефекти върху метаболитния статус на пациентите, сравнено с тези на лечение само с растежен хормон (361,362). Средната възраст на изява на ранни пубертетни белези от нашата изследвана група е $5,08 \pm 5,3$ г (обхват 1,33-10,25 г.). Една от пациентките е с проява на изолирано телархе на 1,33 г. и до момента при нея не е провеждано лечение с GnRH аналог. Нейното участие в анализа силно снижава средната възраст на проява на ранни пубертетни белези. При изключването и от групата средната възраст е $8,62 \pm 0,29$, обхват 6,41-10,25, като възрастта отново е по-ниска спрямо посочената от чуждестранни автори (10,2 г. от Smeets et al. (235) и 9,1 от Wakeling et al. (8)). Причина за това би могло да бъде включването на пациенти с поставена диагноза „клиничен CPC“, които не са преминали допълнителен молекулярно-генетичен анализ, който да потвърди наличието на други синдроми от спектъра на CPC, с по-ранна изява на ранен пубертет.

При 28,6% от всички момчета със CPC от нашата пациентска група е установен едностранен/двустранен крипторхизъм, с провеждане на орхидопексия. При Wakeling et al. (200) честотата на гениталните аномалии при момчетата е подобна - 23%. Както в нашето проучване, така и в тяхното такива се наблюдават само при пациенти с хипометилиран IG-DMR участък (ICR1 hypomethylation), като тежестта на вроденото състояние се асоциира със степента на хипометилация (228).

По отношение на допълнителните белези в проучването на Wakeling et al. (200) е установена следната честота:

Показател(n/%)	CPC (n=18)	11p15LOM (n=6)	mUPD7 (n=3)	КлиниченCPC (n=9)
Микрогнатия (n/%)	18/100,0	6/100,0	3/100,0	9/100,0
Слабо изразена ММ (n/%)	18/100,0	6/100,0	3/100,0	9/100,0
Синдактилия (n/%)	3/16,7	3/50,0	0/0	0/0
Клинодактилия (n/%)	16/88,9	6/100,0	2/66,6	8/88,9
Раменни трапчинки (n/%)	2/11,1	1/16,7	1/33,3	0/0
Изпъкнала пета (n/%)	3/16,7	1/16,7	1/33,3	1/11,1
Сколиоза (n/%)	4/22,2	0/0	1/33,3	3/33,3
Аутизъм/спектър (n/%)	4/22,2	0/0	1/33,3	3/33,3

При сравнение на процентното разпределение на допълнителните характеристики и тяхната изява с тези от последното ревю на Kurup et al. (198) от 2024 година се установяват

различия, което още веднъж посочва ролята на тези белези като непатогномонични и подкрепящи, а не дефиниращи основната диагноза.

Показател (%)	11p15LOM Пац. група	11p15LOM (Kurup et al.)	mUPD7 Пац. група	mUPD7 (Kurup et al.)
Микрогнатия	100,0	75,0	100,0	26,0
Слабо изразена ММ	100,0	67,0	100,0	47,0
Синдактилия	50,0	42,0	0,0	17,0
Клинодактилия	100,0	81,0	66,6	56,0
Раменни трапчинки	16,7	77,0	33,3	67,0
Изпъкнала пета	16,7	26,0	33,3	100,0
Сколиоза	0/0	10,0	33,3	16,0

По отношение на водещите рискови фактори за диагностика на СРС, родени МГВ са 94,4% от децата със СРС, като очаквано синдромната група демонстрира сигнификантно по-ниско тегло и дължина при раждане, с наличие на релативна макроцефалия при 55,6% от пациентите. В сравнение с други доклади, отчитащи честотата на макроцефалията на двата най-често срещани генетични варианти (99% при 11p15LOM и 85% при mUPD7, установени от първия колектив **(200)** и съответно 70% и 90% от втория **(198)**) в нашето проучване процентът на макроцефалията е по-нисък. Вероятна причина за това би могло да бъде липсата на по-детайлен генетичен анализ за потвърждение на по-редките генетични варианти или на други СРС-подобни състояния при пациентите с клинична диагноза, при които би могло да има нормо- или микроцефалия. От участниците със синдром, 72,2% са били диагностицирани с вътреутробна рестрикция в растежа по време на бременността, като този процент корелира с данните от литературата **(284)**.

СРС пациентите демонстрират влошен профил на глюкозната хомеостаза с по-висока серумна концентрация на инсулин и НОМА-IR индекс, макар че не се установява сигнификантна разлика в средните стойности на препрандиална КГ, инсулин и изчислен индекс НОМА-IR с тези на контролната група. Такива резултати съобщават Mericq et al. **(256)** и Ibanez et al. **(257)**. Според тях децата, родени МГВ, особено тези с наваквещ постнатален растеж, са изложени на риск от бързо развитие на намалена инсулинова чувствителност в сравнение с децата, родени АГВ. Те регистрират, че първоначално средната стойност на препрандиален инсулин е по-ниска при деца, родени МГВ спрямо родените АГВ, но в следващите 3-4 години това се променя и средната стойност става по-висока при първата група, с нарастваща ИР. Компенсаторното увеличаване на инсулиновата секреция осигурява

нормогликемия (363). Според Iñiguez et al. (364) наблюдаваните промени в инсулиновата чувствителност са дължат на промените в нивата на IGF-1. При родените МГВ те са по-ниски при раждането, но се увеличават към 3 г.в. спрямо родените АГВ деца. При МГВ деца на 1 г.в., концентрацията на IGF-1 корелира позитивно с порастването на дължина от раждането и с инсулиновата секреция. В контраст на 3 г.в. при завършено постнатално наваксване - нивата на IGF-1 корелират с ИТМ и с ИР. В заключение според последния международно възприет МГВ консенсус (1) при МГВ децата ИР постепенно нараства, а при тези с изразено постнатално наваксване на тегло може да бъде диагностицирана още в ранна възраст (1-4 г.в). Няма обаче доказателства, че Т2Д, НГТ, клинично значима дислипидемия или хипертония се срещат по-често при МГВ деца в сравнение с АГВ (365). Рискът от метаболитни нарушения може да бъде увеличен от наличието на фактори като наднормено тегло, затлъстяване, етническа принадлежност и ФО. Следователно рутинната оценка на метаболитните параметри не се препоръчва за всички МГВ деца, а само за тези с един или повече рискови фактори (1). Спазването на тези препоръки не могат да се възприемат безусловно при децата със СРС поради нуждата от дългосрочно проследяване на по-големи групи пациенти с цел разбиране на естествения ход на заболяването и метаболитния статус. Международно възприетия консенсус за пациенти със СРС (8) препоръчва клиничен и биохимичен скрининг за инсулинова резистентност при по-големи деца и юноши, здравословен начин на живот и адекватен режим на хранене с цел избягване на ексцесивното и рязко наддаване на тегло и в следствие повишаване на инсулиновата резистентност.

След прилагане на избраните критериите за МС в цялата изследвана група, хипергликемия на гладно ($КГ \geq 5,6$ mmol/l) се установява само при 1 участник, който е със СРС (5,6%). Smeets et al. (259) сравнява метаболитните профили на юноши със СРС и МГВ-деца и установява, че те са подобни, което ни дава възможност да използваме този факт и при нашето проучване, използвайки за сравнение докладите за МГВ пациенти. Йотова (258) съобщава, че макар и в рамките на нормалните стойности, КГ на нулева минута е сигнификантно по-висока при родените МГВ юноши (n=78) спрямо техните АГВ връстници. В нейното проучване при юноши, както и при обследване на предубертетни МГВ деца (n=78) от Sas et al. (366) се установява НГТ съответно при 8% и 7% от пациентите. Такова отклонение не е регистрирано при нито един пациент от нашата група, както и в проучване сред предубертетни МГВ деца (n=93) на полски автори (367). Отклонения при глюкозната хомеостаза са докладвани при възрастни пациенти със СРС (10,260,261,368), при смесена група пациенти (284), но не и при деца и сравнение с тях не би могло да се направи като се има предвид възрастовия диапазон на нашата обследвана група (8,5±4,7 г.). По отношение на

факторът „ускорен постнатален растеж“ в нашата кохорта не може да се направи извод поради по-различния дизайн на проучването. Както обобщихме по-горе е необходима системна оценка на метаболитния профил при СРС, с цел ранно откриване на метаболитни нарушения и превенция на усложненията.

Парциалният корелационен анализ, след отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие при СРС-пациентите демонстрира силна обратна корелация на КГ на гладно и серумния инсулин с теглото при раждане и ръста при раждане. Тези зависимости са потвърдени в чуждестранни публикации при възрастни (369), при юноши (258) и при предпубертетни МГВ деца (280). У нас Йотова (258) установява, че влиянието на размерите при раждане върху глюкозата на гладно е по-силно изразено, отколкото влиянието на настоящия ИТМ при МГВ-юноши, като комбинацията от най-малки размери при раждане и най-висок ИТМ водят до най-висока КГ на гладно и силно повишават сигнификантността на разликата с АГВ-контролите. Следователно децата със СРС от нашата кохорта, като част от МГВ групата, се подчиняват на зависимостите на теорията на Barker (249,250). От друга страна в своя обзор Giabiconi et al. (233) обобщава, че феталната рестрикция в растежа може да бъде резултат от комбинация между генетични и епигенетични дефекти, фактори на околната среда, хормонална регулация или съдови проблеми и тяхното потенциално взаимодействие. В контраст на предходните съобщения те постулират, че *ускореният постнатален растеж* на новородените с ниско тегло е *по-важен фактор* за развитието на МС в по-късна възраст спрямо раждането с ниско тегло само по себе си (79,6% от сърдечно-съдовите рискови фактори като артериално налягане, инсулинова резистентност, хипертриглицеридемия и нива на LDL- и HDL-холестерол, съобщени в проучвания на хипотезата за бързо наваксване на растежа, са статистически значими, докато съответната цифра е 58,5% за самостоятелния ефект на ниското тегло при раждане). Конкретно за пациентите със СРС са необходими повече проучвания в тази насока. Въпреки това и при двете постановки, при пациентите със СРС като част от МГВ кохората е необходимо системно проследяване на метаболитните показатели. Както посочихме по-нагоре по отношение на възможните опасности от бързо постнатално наваксване се налага внимателна оценка на калорийния внос и включване на подходяща двигателна активност.

Прилагайки IDF критериите за *дислипидемия* (290) се установява, че с HDL-C под 1,03/1,1 mmol/l (според възрастта) са 3 от всички 33 участници (9,1%), като те са само от групата на пациентите с доказан СРС (16,7%). Сигнификантно понижение на с HDL-C при предпубертетни МГВ деца (n=93) спрямо здрави контроли е регистрирано и от Zamojska et al. (367) Patti et al. (260) установяват понижени нива на HDL-C при 28,5% от обследваната

група възрастни пациенти със СРС. Smeets et al. (259) не установява сигнификантна разлика в нивата на HDL-C при смесена група СРС пациенти в сравнение с МГВ контроли. Не се откриват публикации, определящите честотата на дислипидемия при деца със СРС.

При обследване по подгрупи в групата на СРС-участниците се установява наличие на *достоверна права зависимост между ТГ и серумния инсулин, респективно НОМА-IR индекса*, което затвърждава връзката между повишения сърдечно-съдов и метаболитен риск при тези пациенти (249,250).

При участниците и от двете подгрупи не се установява сигнификантна корелация между показателите на липидната обмяна и адипозитет, включително и след отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие.

На всички участници в проучването се изследва серумната концентрация на ПК, чиято средна стойност е *сигнификантно по-висока при СРС-пациентите* и корелира достоверно с концентрацията на общия холестерол в същата подгрупа. Хиперурикемия е регистрирана при един възрастен пациент със СРС. (370) Такава зависимост не е докладвана до момента в литературата при деца и след валидиране, ПК би могла да се включи към задължителния панел на проследявани показатели за оценка на метаболитен риск при СРС.

При пациентите със синдром се доказва по-висока средна стойност на CRP, но разликата спрямо контролната група не достига степен на значимост. Сигнификантно по-високи нива на hsCRP на пациенти, родени МГВ сравнени с АГВ се съобщават от Trevisanuto et al. само при новородени (371). Прилагайки парциален корелационен анализ с отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие, се установява, че при СРС-участниците *CRP корелира сигнификантно с ИТМ, ОК, серумния инсулин и НОМА-IR*, очаквано за маркер, който е компонент на скрининга за МС при несиндромни пациенти. Публикации относно нивото на CRP и неговите корелации при пациенти със СРС не са известни в литературата и са необходими допълнителни проучвания с цел утвърждаването му като рисков маркер при СРС пациенти.

При анализ на хормонални показатели при пациентите със СРС се установяват сигнификантно по-високи стойности на серумен IGF-1 и SDS_{IGF-1} , което може да бъде обяснено с факта, че 94,4% от тях провеждат лечение с рЧРХ към датата на лабораторно обследване. Друга причина за този резултат, която би трябвало да се вземе под внимание е, че високите нива на IGF-1 не винаги съответстват на висока биоактивност на IGF при МГВ деца. (1,372)

В групата на пациентите със синдром се установява сигнификантно *по-висока концентрация на миоадипокина АЗ* в сравнение със съответните контроли, което се асоциира

с понижена инсулинова чувствителност. Вземайки предвид тези установени корелации от Seppä et al. (274) можем да потвърдим отново, че и в нашата кохорта децата със СРС имат по-висок риск от развитие на МС като част от МГВ-пациентите. За пръв път в литературата се изследват нива на този хормон при деца със СРС, като в нашето проучване с относително малък брой включени участници той не показва достоверна зависимост с антропометричните и метаболитни/хормонални показатели.

След проконтролиране на анализа по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие в групата на СРС пациентите очаквано се доказва *силна права корелация между ИТМ и ОК и концентрацията на лептин, докато зависимостта им със SHBG е достоверна, но с отрицателен знак*. Отдавна е доказано, че стойностите на лептинемията корелират с процента на подкожната мастна тъкан при възрастни (132) и при деца (134), което се вижда и при нашите пациенти. Колкото е по-нисък ИТМ и колкото по-малка ОК на пациентите от нашата синдромна група, толкова по-висок е SHBG и съответно толкова по-здравословен метаболитен профил имат те. Този резултат потвърждава, че понижените серумни нива на SHBG са предиктор за отключване на МС при педиатрични пациенти (315–318) и това важи и в групата на СРС. Това твърдение е допълнително подкрепено от усвоената в същата пациентска група *обратна сигнификантна корелация на SHBG с инсулин, НОМА-IR и ДАН*. В групата на СРС пациентите *нивата на лептин корелират значимо и с НОМА-IR, инсулин, CRP и ТГ*. Miras et al. (373) изследват връзката на инсулиновата чувствителност с лептина в популация на 23 деца, родени МГВ с постнатално наваксване, 26 МГВ-деца без наваксващ растеж и 48 предпубертетни АГА-контроли. Те установяват значима корелация на лептина с параметрите на инсулиновата чувствителност при МГВ-децата с постнатално наваксване, като предлагат *серумната концентрация на лептин да се отчита като ранен индикатор за инсулинова резистентност*. Предвид потвърждаването на тази зависимост и в нашата пациентска група, това предположение може да се вземе под внимание и за пациентите със СРС, въпреки че най-вероятно не всички имат наваксващ постнатален растеж и в настоящия дизайн не беше възможно да се направи такава оценка.

Като резултат от същия анализ в СРС групата се установява, че *НМВ АДН демонстрира значима обратна корелация единствено с ТГ*, като нашият резултат е сходен с изведния от Seppä et al. (274), установен при МГВ-деца (n=192, 12 год. възраст). Това още веднъж потвърждава, че ниските нива на този адипокин водят до влошаване в метаболитния профил при здрави и при МГВ пациенти (374,375), като показателят може да се вземе предвид и при СРС пациентите.

В рамките на протокола при 20 участници се анализира телесния състав. При СРС пациентите се установява тенденция към по-нисък КП z-score, по-ниско съдържание на БМТ (g) и по-високо съдържание на МТ (g), което не достига степен на значимост. През 2021 г. Ofenheimer et al. (376) поставят акцент върху саркопеничното затлъстяване при здрави пациенти, което е комбинация между увеличено количество мастна маса и намалено количество мускулна маса. Въпреки че се среща само в 2,5% от кохортата (n=1394, 6-18 г.), то е предпоставка за по-висок риск за здравето. Този тип затлъстяване може да доведе до погрешно впечатление за леко повишен ИТМ, което може да фалшиво да замаскира повишения метаболитен риск (377). Burrows et al. (378) доказват, че при юноши (n=678, възраст 16-17 г.) по-малкото количество мускулна маса се асоциира със сигнификантно по-високи риск от развитие на МС спрямо незатлъстели контроли с нормално количество мускулна маса. Тук се подчертава и фактът, че пациентите, представляващи комбинация от затлъстяване и намалена мускулна маса имат най-нездравословния кардио-метаболитен профил. Въпреки, че при нашите пациенти не се достига степен на сигнификантност по отношение на по-ниска БМТ би могло да се спекулира, че и те се презентират с особен тип разпределение на БМТ и МТ и съответно имат по-неблагоприятен метаболитен профил.

От представителите на нашата пациентска група 94,4% провеждат лечение с рчРХ в момента на обследването. В литературата до момента са налични публикации за положителния ефект на рчРХ с различна продължителност на проследяване върху телесната композиция на МГВ-деца (379–382) и едно за деца със СРС (259). Авторите на последното сравняват телесната композиция на 29 пациента със СРС спрямо пациенти, родени МГВ по време на и след 2 годишна терапия с рчРХ с помощта на ДХА-скениране. Безмастната маса преди начало на лечението е в малко количество и при двете групи, което е по-изразено при пациенти със СРС, но без да се достига статистическа значимост. Две години след спиране на терапията и при двете групи се установява намаляване на безмастната маса и увеличение на процента мастна тъкан.

Две проучвания са направени при възрастни със СРС (260,368), като и в двете са включени и пациенти, които не са провеждали лечение. По отношение на БМТ във всички гореизброени публикации се посочва по-малко количество БМТ при СРС (въпреки че сравнението на Smeets et al. (259) е с МГВ пациенти) и въпреки, че останалите автори базират резултатите си на SDS, а в нашия случай количеството е измерено в грамове. В двете публикации включващи възрастни пациенти (260,368) се установява по-висок процент мастна маса, докато в нашата група тази зависимост важи за количество МТ измерено в грамове. Нашите резултати имат потвърдителен характер, въпреки че лимитиращ фактор за

обсъждането на този наш резултат малкия брой контроли, които са дали съгласието си за провеждане на DXA-скениране. По отношение на КП резултатите са противоречиви. Patti et al. (260) съобщават за нормална КП (целотелесен Z-score $0,44 \pm 0,9$) при пациенти със СРС, а Lokulo-Sodipe et al. (368) установяват по-ниска костна плътност спрямо здрави контроли. В нашата пациентска група КП е по-ниска в сравнение с контролите въпреки провежданата терапия с рчРХ. Повече проучвания са необходими за изясняване спецификата на телесния състав при СРС.

Парциалният корелационен анализ в групата на пациентите (след контрол по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие) показва, че *МТ корелира значимо с ИТМ, концентрацията на инсулин, НОМА-IR и лептин, както и със SHBG с обратен знак. Процентът МТ се асоциира значимо с инсулина, НОМА-IR, CRP и лептин както и със SHBG с обратен знак.* Такива зависимости не се откриват в публикациите за СРС, но са очаквани резултати в общата популация.

При всички участници от групата със синдромно заболяване се приложи специализиран въпросник, с цел да се оцени КЖ. Точкуването се осъществи аналогично както при пациентите с ПВС, след което резултатът беше преобразуван в проценти. Средният общ процент за КЖ за цялата СРС група е $74,3 \pm 2,6$ (53,0-88,0), а медианата (50-и перцентил) се оцени на 79,5%. Въз основа на този резултат участниците се разпределиха условно в 2 групи: първа група с нисък скор на КЖ ($< 79,5\%$) и втора група с висок скор на КЖ ($\geq 79,5\%$).

Установява се, че участниците с висок скор на КЖ са с *по-висок ръст и IGF-1*, и с по-ниски стойности на инсулин, НОМА-IR, CRP, лептин и %МТ спрямо СРС-подгрупата с нисък скор, въпреки че разликите не достигат степен на сигнификантност. Прилагайки корелационен анализ за цялата група пациенти със СРС, с проконтролиране на изследваните зависимости по пол и възраст, се демонстрира *значима корелация между изчисления скор за КЖ с IGF-1 и БМТ (g)*. При анализ, включващ само участниците с висок скор КЖ, се установява *достоверна права зависимост между изчислените точки КЖ и КП, БМТ (g) и IGF-1*. Lokulo-Sodipe et al. (284) обследват качеството на живот при 33 възрастни пациенти със СРС при сравнение със здрави контроли, като установяват значима обратна корелация с ИТМ, тоест здравословното телесно тегло е ключ към по-добро съществуване. В нашата група с висок скор КЖ се презентира зависимост с КП, БМТ, IGF-1, като би могло да се спекулира, че лечението с рчРХ и косвеното му действие (239,240) върху тези показатели и ИТМ подобрява КЖ при тези пациенти.

ЧАСТ VII. ОСНОВНИ ИЗВОДИ

По задача 1:

1.1. При пациенти с ПВС:

- установи се по-благоприятен метаболитен профил - сигнификантно по-ниска серумна концентрация на инсулин и НОМА-IR, по-благоприятен липиден профил, сигнификантно по-ниско ниво на CRP и пикочна киселина, сигнификантно по-високи нива на SHBG;

- демонстрират се по-високи стойности на систолно артериално налягане и диастолно артериално налягане поотделно или в комбинация с намаляването на нивата на HMW адипонектин;

- доказва се права корелация на коремната обиколка с ниво на инсулин, НОМА-IR, LDL-C, CRP, пикочна киселина, IGF-1, респ. лептин и обратна корелация със SHBG и HMW адипонектин;

- е налице значима негативна зависимост на айризин със серумните триглицериди.

1.2. При пациенти със СРС:

- демонстрира се влошен метаболитен профил - сигнификантно по-висока стойност на пикочна киселина; сигнификантно по-ниски серумни нива на SHBG. Налице е тенденция към влошен профил на глюкозната хомеостаза и по-висока средна стойност на CRP;

- установява се права корелация между ИТМ, коремна обиколка и ниво на лептин, както и сигнификантна обратна корелация със SHBG.

- сигнификантно по-висока концентрация на миоадипокина айризин в сравнение със съответните контроли.

По задача 2:

2.1. При пациентите с ПВС са на лице по-ниски нива на HDL, по-ниски абсолютни стойности на систолно артериално налягане и диастолно артериално налягане, по-нисък относителен дял на пациентите с нарушен глюкозен толеранс и по-нисък относителен дял на пациентите със систолна и диастолна хипертония.

2.2. В групата на СРС се установява по-висок относителен дял на пациентите със систолна и с диастолна хипертония, по-висока сърдечна честота, по-висок относителен дял с хипергликемия на гладно, както и на с нисък HDL-с.

По задача 3:

3.1 Анализът на телесната композиция при пациентите с ПВС показва по-ниска костна плътност и по-ниско съдържание на безмастна тъкан, коригирана за ръста (БМТ/ръст) спрямо контроли;

Установи се позитивна корелация на двата показателя количество на МТ (g) и на МТ (%) с лептин, както и неагтивна асоциация на двата горепосочени показателя със SHBG;

3.2 При СРС пациентите анализът на телесната композиция и връзката и с изследваните метаболитни показатели не показва значими различия спрямо здравите контроли.

По задача 4:

4.1. При участниците с ПВС и висок скор за качество на живот се установява *достоверна права зависимост* между изчисления показател качество на живот и SDS IGF-1. Налице е тенденция към по-благоприятен метаболитен профил (по-малка обиколка на корема, по-ниски нива на инсулин, НОМА-IR и триглицериди) при пациентската група с висок скор за качество на живот.

4.2 В цялата група пациенти със СРС се демонстрира значима корелация между изчисления скор за качество на живот с ниво на IGF-1, като сред тези с най-висок скор, освен с IGF-1, се открива корелация между качеството на живот и костната плътност/безмастната тъкан;

- Установява се тенденция към по-високо ниво IGF-1 и по-висок ръст, както и по-ниски стойности на инсулин, НОМА-IR, CRP, лептин и МТ(%) при групата с по-висок скор на качество на живот.

VIII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. До момента това проучване е *първото* в достъпната световна литература, което посочва връзка между нарастването на коремна обиколка при двете групи пациенти и намаляването на нивата на високомолекулен адипонектин при ПВС с по-висок риск от хипертония.
2. За първи път в *България* се оценява клиничния и лабораторен профил и се анализира телесната композиция на значими групи от пациенти с ПВС и СРС, които са дългосрочно проследявани в Експертен център за редки ендокринни болести
3. За пръв път в *страната* се определя честотата на метболитни и СС нарушения при пациенти с ПВС и СРС в сравнение със съпоставими по пол, възраст и частично според ИТМ здрави контроли.
4. Настоящото проучване за първи път у нас извършва оценка качеството на живот при ПВС и СРС, като популярна концепция в съвременната наука, особено в областта на редките болести.
5. За първи път в страната се изследват нива на айризин при пациенти с ПВС и СРС и се търсят корелации с метаболитните показатели и телесния състав.
6. Потвърждава се корелация на лептин с инсулин и НОМА-IR при ПВС и СРС пациентите, което го прави ранен индикатор за развитие на инсулинова резистентност.
7. Потвърждава се известната връзка между ниското тегло при раждане и ръста при раждане с кръвната глюкоза на гладно и серумния инсулин, което още веднъж показва, че пациентите със СРС метаболитно се държат като представители на МГВ кохортата и могат да се менажират по сходни за тях препоръки.
8. Утвърждава се необходимостта от рутинна оценка на метаболитните параметри при пациентите с ПВС и СРС, поради все още неясния естествен ход на заболяванията със или без наличие на един или повече рискови фактори с цел ранно откриване на отклонения.

IX. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПВС и СРС като редки ендокринни заболявания се характеризират не само с особен външен вид и характерен дизморфизъм, но и с изразени специфики в метаболитния профил и телесната композиция, които при различни условия ги поставят в по-висок риск от ранна изява на социално-значими заболявания.

Свързващите звена между двете състояния - механизмите на възникване на генетичния дефект, ниското тегло при раждане, особената телесна композиция и нуждата от лечение с рчРХ се оказват недостъжни, за да ги поставят под общ знаменател. Макар и с толкова общи характеристики по между им сложната патогенеза, предпоставките и последващите усложнения, свързани с МС при двете групи пациенти ги поставят в два противоположни полюса на метаболитното здраве. При пациентите с ПВС се потвърди по-благоприятен метаболитен профил спрямо контроли, подбрани по пол, възраст и ИТМ, като трябва да се вземе под внимание възможността от влошаването на тези показатели при липса на контрол на теглото. При СРС отново се доказват влошени метаболитни показатели от ранна детска възраст, което затвърждава принадлежността им към МГВ кохортата.

Според резултатите на настоящата работа се предлагат някои маркери за повишен метаболитен риск, които биха могли да се приложат в клиничната практика при рутинното проследяване на ПВС и СРС пациенти. Доказа се, че нарастването на коремната обиколка при двете групи и намаляването на нивата на високомолекулен адипонектин при ПВС като ранен маркер за развитие на хипертония. Установи се, че освен показателите на глюкозната хомеостаза и на липидния профил, нивата на пикочната киселина, CRP и SHBG трябва да се превърнат в част от изследваните параметри при проследяването на двете групи пациенти. Във връзка със значимата корелация на лептин с инсулин и НОМА-IR при ПВС и СРС пациентите, установяването на завишени нива на този адипокин може да се използва като ранен индикатор за развитие на инсулинова резистентност. Дискордантната корелация спрямо установената в литературата между айризин и триглицериди при ПВС и по-високото му ниво в групата на СРС заслужават внимание за бъдещи по-задълбочени изследвания.

Лимитиращ фактор за извеждане на повече значими корелации и изводи са малкият брой на нашите пациенти и техният широк възрастов диапазон. Необходими са повече и по-продължителни проучвания върху по-големи и еднородни групи пациенти за да се разучат в детайли взаимовръзките между компонентите на МС, адипомиокините и телесната композиция.

Заостря се вниманието към важноста да се изготвя системна клинична оценка на качеството на живот при пациентите с редки заболявания. Това дава възможност при

установено занижаване да се задейства система по предприемане съответните мерки с цел интервенция върху физическото или психичното здраве. По такъв начин подобряването на грижите за тези две групи пациенти чрез предотвратяване отключването и прогресията на тип 2 захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания ще доведе до повишаване качеството и продължителността на живота им, както и ще намали здравните и обществени разходи.

При двете пациентски групи се установиха тенденции и корелации на КЖ и метаболитните показатели с IGF-1, като би могло да се спекулира, че лечението с рчРХ има благоприятно въздействие върху тези параметри. Неговото приложение се потвърждава като необходимо за физическото и психическото добруване на пациентите с ПВС и СРС.

В заключение, резултатите от настоящия дисертационен труд сами по себе си и като потвърждение на вече доказани закономерности в световната литература определят необходимостта от системна и детайлна оценка на антропометричните показатели, физикалния статус, метаболитния и хормоналния профил, телесната композиция и качеството на живот при тези две редки ендокринни заболявания в ежедневната клинична практика с цел превенция на затлъстяването и причинените от него метаболитни усложнения в групата на пациентите с ПВС, както и за ранното им откриване във високорисковата група на пациентите със СРС. Условие за постигане на това е подкрепа към Експертните центрове по редки болести у нас и концентрация на възможно най-висок брой пациенти на едно място, за които да се грижат специфично подготвени специалисти.

Х. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации:

1. Йорданова Н., Йотова В., Баздарска Ю. и съавт., Синдром на Силвър-Ръсел – представяне на съвременните консенсусни насоки за диагноза и лечение, заедно с описание на клиничен случай, сп. Педиатрия 2020 (1), стр. 12-17

2. Йотова В., Н. Йорданова, Ю. Баздарска, С. Галчева, П. Косев, А. Хинев, Р. Попова, Б. Балев, В. Младенов, В. Бояджиев, Р. Стойчева., Синдром на Прадер-Вили – с какво е различен днес? Известия на Съюза на учените – Варна 2016, том XXI, кн. 2: 48-54

Участия:

1. Yordanova N., Iotova V., Galcheva S., Bazdarska Y., Mladenov V., Boyadzhiev V. Prader-Willi Patient with Rectal Bleeding – Experience in Center for Rare Endocrine Disorders in Varna, Bulgaria. ESPE Annual Meeting, 27-30 Sept 2018, Athens, Greece. Horm Res Paediatr 2018; 90(suppl 1): P3-P250, 468; doi: 10.1159/000492307 (постерна презентация)

2. Yordanova N, Bazdarska Y, Shishkov S, Halvadhyan I, Galcheva S, Iotova V. Evaluation of the first year of growth hormone treatment in Prader-Willi Syndrome Patients followed at an Expert Center of Rare Endocrine Diseases. 60th Annual Meeting of the ESPE, Rome, 15-17 Sep 2022. Horm Res Paediatr 2022; 95 (suppl 2): 514 (P2-160). DOI: 10.1159/000525606 (постерна презентация)

XI. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Система за клинична оценка по Нетчин-Харбисън.

СИСТЕМА ЗА КЛИНИЧНА ОЦЕНКА ПО НЕТЧИН-ХАРБИСЪН

Пациент: _____ Дата на раждане: _____

Пол: Момче Момиче Гестационна възраст: _____ седм _____ дни _____

Ръст на баща : _____ Ръст на майка: _____ Таргетен ръст: _____

Данни от раждането – малки за гестационната си възраст деца

Тегло при раждане: _____ kg

Тегло на раждане SDS: _____ SDS _____ МГВ _____ Да/Не

Дължина при раждане: _____ cm

Дължина на раждане SDS: _____ SDS _____ МГВ _____ Да/Не

Обиколка на глава при раждане: _____ cm

Обиколка на глава при раждане SDS: _____ SDS

НН-CSS фактори:

Резултати:

*Моля, вижте придружаващата страница за дефиниции и бележки за всеки коефициент на системната оценка

- | | |
|---|--------------|
| <input type="checkbox"/> <i>Фактор 1:</i> Роден малък за гестационната си възраст | <i>Да Не</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>Фактор 2:</i> Относителна макроцефалия при раждането | <i>Да Не</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>Фактор 3:</i> Изоставащ постнатален растеж $\leq -2\text{SDS}$ на 24-месечна възраст ИЛИ $\leq -2\text{SDS}$ от МРТН на 24 месеца | <i>Да Не</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>Фактор 4:</i> Затруднения в храненето и/или $\text{BMI} \leq -2\text{SDS}$ на 24-месечна възраст | <i>Да Не</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>Фактор 5:</i> Изпъкнало чело, възраст 1-3 години | <i>Да Не</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>Фактор 6:</i> Асиметрия на тялото | <i>Да Не</i> |

Общ брой фактори, присъстващи при детето: _____ от 6

Резултат от 4-6 = Възможен SRS / RSS

- Прилагане на SRS / RSS молекулярно тестване за изследване на известните молекулярни SRS / RSS етиологии
- Ако молекулярното изследване не може да бъде извършено или е отрицателно, детето може да бъде клинично диагностицирано като SRS / RSS, ако диференциално

диагностично са изключени подобни синдроми [напр. Bloom, Fanconi, Mulibrey-Nanism, 3-M синдром ...]

Резултат от 3 или по-малко = Малка вероятност за SRS / RSS

□ Използването на списъка с други типични характеристики на SRS / RSS по-долу може да бъде полезно при откриването на редките **фалшиво отрицателни** SRS / RSS пациенти (малък брой mUPD7 деца, или 11p15 деца с високи родители, или деца, които показват нисък резултат при скрининга за SRS/RSS)

Други физически характеристики на SRS / RSS

(всеки от долуизброените признаци се счита за по-показателен за специфичните SRS / RSS групи, но могат да бъдат открити и в не-SRS / RSS SGA / IUGR деца):

- ___ Микрогнатия (90% of 11p15)
- ___ Слабо изразена мускулна маса (80% of 11p15 & 70% of mUPD7)
- ___ Клинодактилия на петия пръст (90% of 11p15)
- ___ Изпъкнала (проминираща) пета (100% of mUPD7)
- ___ Раменни трапчинки (70-75% 11p15 & mUPD7)
- ___ Аутизъм/Общо разстройство на развитието (50% of mUPD7)
- ___ Синдактилия на 2 и 3 пръсти на краката (90% of 11p15)
- ___ Диагностицирани когнитивни увреждания (75% of mUPD7)

Клинична система за оценяване - фактори и бележки

□ **Фактор 1: Роден малък за гестационната си възраст**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: $\leq -2\text{SDS}$ * ръст на раждане и / или тегло, коригирано за гестационната възраст

* Според нормите на Usher и Mc Lean

БЕЛЕЖКИ: Използваната гестационна възраст трябва да бъде първата, дадена на майката, а не коригираната (често пъти датата се премества към покъсна поради очакването на по-малък плод)

□ **Фактор 2: Относителна макроцефалия при раждането**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: Обиколката на главата при раждане $\text{SDS} \geq 1,5\text{SDS}$ от теглото или ръста на раждане, SDS * коригирано за гестационната възраст

* Според нормите на Usher и Mc Lean

БЕЛЕЖКИ: Използвайте обиколката на главата, измерена в първия месец след раждането, ако не е налице обиколката на главата от раждането или има съмнения в точността.

- Фактор 3: Изоставащ постнатален растеж с $\leq -2\text{SDS}$ на 24месечна възраст ИЛИ $\leq -2\text{SDS}$ от таргетния ръст на 24 месеца**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: -2SDS на/около 24 месечна възраст в сравнение със средна и/или в сравнение с таргетния ръст

БЕЛЕЖКИ: Уверете се, че детето е -2SDS от таргетния ръст, дори ако не е на -2SDS от средната.

- Фактор 4: Затруднения в храненето и/или $\text{BMI} \leq -2\text{SDS}$ на 24месечна възраст**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: $\text{BMI} \leq -2\text{SDS}$ на 24 месечна възраст ИЛИ да се хранят през сонда ИЛИ вече да са на Suroheptadine за стимулиране на апетита

- Фактор 5: Изпъкнало чело, възраст 1-3 години**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: Този фактор изисква челото да изпъква от равнината на лицето (дефинирано като чело, което се издава отвъд лицевата равнина, когато се гледа странично). Челото може да е и високо, но ТРЯБВА да е изпъкнало

БЕЛЕЖКИ: За по-големи деца оценяването на този фактор изисква да се правят снимки на детето между 1-3 годишна възраст (поради факта, че този фактор е по-малко очевиден в детската възраст и често изчезва след 3 годишна възраст). Най-типичното SRS / RSS чело е лесно за диагностициране поради изразената изпъкналост, но лекото изпъкване може да бъде трудно за преценка.

- Фактор 6: Асиметрия на тялото**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: Несъответствие на дължината на краката с $\geq 0,5$ cm или асиметрия на ръцете ИЛИ несъответствие на дължината на краката с $< 0,5$ cm с наймалко две други асиметрични части на тялото (като поне едната не е лицева част).

Приложение 2. Решение на Комисията по етика на научните изследвания

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ВАРНА
„Проф. д-р Паранков Странен“

гр. Варна 9002, ул. "Мария Дрянова" 55
тел. +359 52 691 031 факс. + 359 52 690 019
internet: varna.bg; www.mu-varna.bg



PROFESSOR DR. PARANKOV STRANEN

MEDICAL UNIVERSITY - VARNNA
"Prof. Dr. Parankov Stranenski"

55 Maria Drianova Str., Varna 9002, Bulgaria
phone: +359 52 691 032, fax: +359 52 690 019
internet: varna.bg; www.mu-varna.bg

Препис-извлечение!

ПРОТОКОЛ / РЕШЕНИЕ № 104
на КОМИСИЯТА ПО ЕТИКА НА НАУЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ
ПРИ МУ – ВАРНА
Заседание на 01.07.2021 г.

Предвид обявената извънредна епидемична обстановка в страната, свързана с разпространението на COVID-19 и на основание чл. 8, ал. 7 от Правилника за работа на Комисията по етика на научните изследвания в МУ – Варна, заседанието на Комисията се провежда чрез платформата Blackboard. В 14.30 ч. започна заседанието, на което дистанционно участваха редовните членове, а именно:

Председател: Проф. Бистра Галунска, д.фарм.

Редовни членове:

1. Проф. д-р Йото Йотов, д.м.
2. Проф. д-р Мария Цанева, д.м.
3. Проф. д-р Методи Абаджиев, д.м.н.
4. проф. д.б.н. Диана Иванова
5. Проф. д-р Радосвета Андреева-Борисова, д.м.н.
6. Доц. Веселина Славова, д.ф.
7. Доц. д-р Десислава Ванкова, д.м.
8. Д-р Александър Златаров, д.м.
9. Иванка Кондова – юрист

На заседанието, по уважителни причини, не взе участие: проф. д-р Албена Керковска, д.м.

Заседанието на Комисията по Етика на научните изследвания (КЕНИМУВ) при МУ-Варна има кворум и протече по предварително обявения дневен ред. То беше ръководено от проф. Бистра Галунска, д.фарм. Протоколът води Мирослава Николова от отдел „Административен“ на Научноизследователския институт към МУ-Варна.

Заседанието на Комисията има кворум и се провежда по предварително обявения дневен ред:

.....
1.6. „Метаболитен риск и телесен състав при деца, родени малки за гестационната възраст поради налични генетични синдроми (Prader-Willi и Silver-Russell)“ с гл. изследовател д-р Николинка Йорданова Пейкова – докторант към Катедра „Педиатрия“, МУ – Варна
.....

Заседанието на Комисията по Етика на научните изследвания (КЕНИМУВ) при МУ-Варна има кворум и протече по предварително обявения дневен ред. То беше открито и ръководено от проф. Бистра Галунска, д.фарм. Протоколът води Мирослава Николова от отдел „Административен“ на Научноизследователския институт към МУ-Варна.
.....

По т. 1.6. от дневния ред проф. д-р Йото Йотов, д.м. представи акценти от доклада си относно заявено научно изследване на тема: „Метаболитен риск и телесен състав при деца, родени малки за гестационната възраст поради налични генетични синдроми (Prader-Willi и Silver-Russell)“ с гл. изследовател д-р Николинка Йорданова Пейкова – докторант към Катедра „Педиатрия“, МУ – Варна.

Комисията изслуша доклада на рецензента, който представя обобщена информация за научното

изследване, оценка на етичните аспекти и мотивирано предложение за положително становище.

На базата на приложените документи, доклада на рецензента за оценка на етичните аспекти, Комисията гласува както следва:

Гласували: 10

Одобрили: 10 Против: няма Въздържали се: няма

РЕШЕНИЕ: Комисията по етика на научните изследвания при МУ - Варна одобрява провеждането на научното изследване: „Метаболитен риск и телесен състав при деца, родени малки за гестационната възраст поради налични генетични синдроми (Prader-Willi и Silver-Russell)“ с гл. изследовател д-р Николинка Йорданова Пейкова – докторант към Катедра „Педиатрия“, МУ – Варна.

Във връзка с изискването за извършване на текущ надзор на хода на проучването /съгласно Наредба № 31 за определяне на правилата за добра клинична практика, чл. 203, ал. 5 от Закона за здравето и Правилника на КЕНИ (2012 г.)/

Главният изследовател се задължава:

- Да уведоми писмено Комисията по етика на научните изследвания при МУ-Варна за **стартването** на научното изследване;
- Да представи на Комисията **писмен доклад за прогреса** на проучването - в срок до 1 година от неговото начало, включващ данни относно броя участващи в изследването до момента лица, броя прекратени участия и причините за тях, отчитани ползи и рискове за участниците, направени промени в одобреното изследване и друга важна нова информация, както и очаквана продължителност на проучването;
- Да представи на Комисията **писмен окончателен доклад** при приключване на научното изследване;
- Да информира писмено Комисията при планиране от изследователския екип на промени в методите, плана, процедурите или постановката на вече одобреното проучване;
- Местната Комисия по етика на научните изследвания е създадена и работи съгласно правилата на Добрата клинична практика и съобразно изискванията на национални и международни документи в областта на етиката на научните изследвания и научните публикации. Комисията спазва законите и наредбите, действащи на територията на Република България.

.....
Поради изчерпване на дневния ред, заседанието бе закрито от проф. Бистра Галунска, д.фарм.

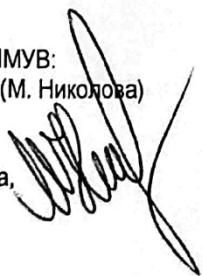
ПРЕДСЕДАТЕЛ КЕНИМУВ:

_____/п/____ (проф. Б. Галунска, д.ф.)

СЕКРЕТАР КЕНИМУВ:

_____/п/____ (М. Николова)

Вярно с оригинала,
(М. Николова)



Приложение 3. Информирано съгласие за пациенти под 18 г.в.

Информация за родители/настойници

„Метаболитен риск и телесен състав при деца, родени малки за гестационната възраст поради налични генетични синдроми (Prader-Willi и Silver-Russell и други)“

Гл.изследовател: д-р Николинка Йорданова Пейкова

Настоящото проучване има за цел да обогати познанията в областта на редките импринтинг синдроми, вследствие на което ще се подобри грижата за пациентите със синдром на Прадер-Вили и Силвър-Ръсел. Ще се направи анализ и оценка на взаимовръзките между телесната им композиция (процент мастна и мускулна маса) и метаболитния риск. Ще се извърши и допълнително изследване на иновативните метаболитни маркери айризин, адипонектин и SHBG. При откриване на значими корелации ще се въведе изследване на задължителен панел от параметри, които трябва да бъдат проследявани при тези пациенти по време на редовното им проследяване. Въвеждането на нови показатели за метаболитен риск ще позволи навременно откриване и предотвратяване на евентуални усложнения. За да се оценят резултатите, в изследването са поканени и хоспитализирани участници без наличие на синдром (т.нар. контроли).

Измервания и време на провеждане на проучването

Всички изследвания ще се проведат по време на стандартния болничен престой, без допълнително обременяване за Вас или детето Ви.

Към рутинните изследвания по клинична пътека/процедура ще бъде добавена кратка еднократна анкета, въпросник за оценка качество на живот и предварителна подготовка на тридневен хранителен дневник. На визита 1 ще се вземе допълнително 1 вакутейнер кръв – 5 ml за отделяне на серум, който ще бъде използван за изследване на споменатите по-горе метаболитни маркери. Резултатите ще Ви бъдат съобщени и интерпретирани от лекуващия Ви екип, без да е гарантирано, че ще имат значение за вашето лично здраве.

Поверителност на данните

Предоставената и събрана от Вас информация ще бъде поверителна. Достъп до нея ще има само главния изследовател. Няма да се използват лични данни или инициали на детето, като по този начин то няма да може да бъде разпознато в никакви доклади и публикации.

Участие

Вашето участие, както и това на детето Ви е напълно доброволно. Бихте могли да се откажете по всяко време, без да е необходимо да давате обяснения и без здравни последици за Вас и детето Ви.

Контакти

В случай, че възникнат въпроси или имате нужда от допълнителна информация, можете да се свържете в работно време с: **Д-р Николинка Йорданова**, тел. 0888890340

За допълнителна информация от независим източник можете да се обърнете към:

Проф. Бистра Галунска, дмн - тел. **052-677050**

П-л на Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) към МУ - Варна

ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ (0-18 г.)

Прочетох информационната бланка и разбирам предоставената ми информация. Имах възможност да задавам въпроси. В случай че имам допълнителни въпроси, знам към кого да се обърна. Съгласен съм аз и детето ми да участваме в проучването, описано в информацията за родителите.

Информиран съм, че участието ми и това на детето ми е напълно доброволно. Аз и/или детето ми сме свободни да напуснем проучването по всяко време и това не налага посочване на причина.

Име и фамилия на детето:

.....

Име и фамилия на родител/настойник:

.....

Подпис на родител/настойник:.....Дата: ____ / ____ / ____

Изследовател:

Име и фамилия:.....Подпис:..... Дата: ____ / ____ / ____

Приложение 4. Информирано съгласие за пациенти над 18 г.в.

ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ (18+ г.)

Прочетох информационната бланка и разбирам предоставената ми информация. Имах възможност да задавам въпроси. В случай, че имам допълнителни въпроси, знам към кого да се обърна. Съгласен съм да участвам в проучването описано в информационната бланка.

Информиран съм, че участието ми е напълно доброволно. Свободен съм да напусна проучването по всяко време и това не налага посочване на причина.

Име и фамилия на пациента:

.....

Подпис на пациента:Дата: ____ / ____ / ____

Изследовател:

Име и фамилия:.....Подпис:..... Дата: ____ / ____ / ____

Приложение 5. Въпросник за пациенти с ПВС

Данни за пациента (ПВС)

Дата на прегледа:.....

Име:

Дата на раждане:

Акушерска анамнеза:

- Олигохидрамнион – да/не
- Полихидрамнион – да/не
- Намалени движения на плода – да/не
- Асистирана репродукция (каква) – да/не (.....)
- Друго:

Анамнеза на развитие:

- Механизъм на раждане – нормален/секцио Цезареа/друго (.....)
- Гестационна сецмица:
- Дължина при раждане:
- Тегло при раждане:
- МГВ: да/не
- Хранене със сонда: да/не
- Други:

Минали заболявания:

- Не
- Да (какви?):
- Оперативни интервенции:
- Преждевременен пубертет:
 1. Не
 2. Да (възраст на изява):

Лечение с LH-RH агонист (начало-край): да/не

Фамилна обремененост:

• Съречно-съдови заболявания (инфаркт и/или ранна смърт на роднини преди 60 год. възраст; есенциална хипертония, други):

- Роднини по I-ва линия -
- Роднини по II-ра линия -

- Метаболитен синдром (затлъстяване, тип 2 захарен диабет):
 - Роднини по I-ва линия -
 - Роднини по II-ра линия -

- Други:
 - Роднини по I-ва линия -
 - Роднини по II-ра линия -

Кога е поставена диагнозата (месец, година):

Генетичен резултат:

Лечение с растежен хормон (месец и година при старт на терапията):

- Не
- Да (.....); настояща доза: мг/с.к./дн; мг/кг/дн

Други медикаменти:

- Не
- Да:.....

Попълнен въпросник (QI-Disability):

- Не
- Да (дата) -
- Коментар:

Хранителен дневник:

- Не
- Да (период) – от до

Коментар:

Dual-energy X-ray absorptiometry:

- Не
- Да

Коментар:

Акцелерометрия:

- Не
- Да (период) – от до

Коментар:

Обективно състояние:

Ръст на майката: Ръст на бащата:

Таргетене ръст:

Ръст (см): Тегло (кг): ВМІ (kg/m²):

ОК (см): 1.....2..... Средна стойност:

АН (mmHg): 1..... 2..... Средна стойност:

(АН се измерва седнало положение след 10 мин покой, през 5 мин, взема се средно-аритметичната стойност)

СЧ (уд/мин): 1..... 2..... Средна стойност:

(СЧ се измерва седнало положение след 10 мин покой, през 5 мин, взема се втората стойност)

Статус (особености):

Сколиоза: да/не

Пубертен стадий по Танер:

I-ви	II-ри	III-ти	IV-ти	V-ти
Дисонанс (какъв):.....				
Крипторхизъм – да/не			(левостранен/десностранен/двустранен)	
Хипопластични лабии – да/не				
Менархе – не/спонтанно/индуцирано				
ПРМ:				

Биохимични и хормонални изследвания със съответните мерни единици на лабораторията:

Глюкоза 0' (mmol/l)-	Инсулин 0' (mmol/L)-
Глюкоза ОГТТ 30'-	Инсулин 30' (mmol/L)-
Глюкоза ОГТТ 120' (mmol/l)-	Инсулин 120' (mmol/L)-
НОМА-IR –	
Гликиран хемоглобин (%)-	
Холестерол (mmol/l)-	
Триглицериди (mmol/l)-	
HDL-хол (mmol/l)-	
LDL-хол (mmol/l)-	
Пикочна киселина (mmol/l)-	
CRP (mg/l)-	
IGF-1 (ng/ml)-	
IGFBP-3 (ng/ml)-	
Кортизол (nmol/L)-	
Айризин (ng/ml)-	
Адипонектин (nmol/L)-	
SHBG (nmol/L)-	

Приложение 6. Въпросник за пациенти със СРС

Данни за пациента (СРС)

Дата на прегледа:.....

Име:

Дата на раждане:

Акушерска анамнеза:

- Олигохидрамнион – да/не
- Интраутеринна рестрикция в растежа – да/не
- Намалени движения на плода – да/не
- Асистирана репродукция (каква) – да/не (.....)
- Друго:

Анамнеза на развитие:

- Механизъм на раждане – нормален/секцио Цезареа/друго (.....)
- Гестационна седмица:
- Дължина при раждане (SDS):
- Тегло при раждане (SDS):
- Обиколка на глава при раждане (SDS):
- Релативна макроцефалия (SDS): да/не
- МГВ: да/не
- Хипогликемии: да/не
- Хранене със сонда: да/не
- Други (запек, нощно изпотяване):

Минали заболявания:

- Не
- Да (какви?) -
- Оперативни интервенции –
- Преждевременен пубертет:

3. Не

4. Да (възраст на изява)

Лечение с LH-RH агонист (начало-край): да/не

Фамилна обремененост:

- Сърдечно-съдови заболявания (инфаркт и/или ранна смърт на роднина преди 60 год. възраст; есенциална хипертония, други):
 - Роднини по I-ва линия -
 - Роднини по II-ра линия -

- Метаболитен синдром (затлъстяване, тип 2 захарен диабет):
 - Роднини по I-ва линия -
 - Роднини по II-ра линия -

- Други:
 - Роднини по I-ва линия -
 - Роднини по II-ра линия -

Кога е поставена диагнозата (месец, година):

Генетичен резултат (какъв): да/не

Лечение с растежен хормон (месец и година при старт на терапията):

- Не
- Да (.....); настояща доза: мг/с.к./дн; мг/кг/дн

Други медикаменти:

- Не
- Да:.....

Попълнен въпросник (QI-Disability):

- Не
- Да (дата) -
- Коментар:

Хранителен дневник:

- Не
- Да (период) – от до

Коментар:

Dual-energy X-ray absorptiometry:

- Не
- Да

Коментар:

Акцелерометрия:

- Не
- Да (период) – от до

Коментар:

Глюкоза ОГТТ 120' (mmol/l)-
НОМА-IR –
Гликиран хемоглобин (%)-
Холестерол (mmol/l)-
Триглицериди (mmol/l)-
HDL-хол (mmol/l)-
LDL-хол (mmol/l)-
Пикочна киселина (mmol/l)-
CRP (mg/l)-
IGF-1 (ng/ml)-
IGFBP-3 (ng/ml)-
Кортизол (nmol/L)-
Айризин (ng/ml)-
Адипонектин (nmol/L)-
SHBG (nmol/L)-

Инсулин 120' (mmol/L)-

Приложение 7. Въпросник за оценка качество на живот

Quality of Life Inventory-Disability (QI-Disability)

Въпросник за деца и възрастни

Вариант за родители



Поставените въпроси са относно живота на Вашето дете през последния месец. Бихме искали да знаем как вие оценявате отношението на детето Ви към поредица от житейски преживявания. Няма верен или грешен отговор, моля, отбележете отговорът, който най-много пасва за Вашето дете. За всеки въпрос, моля отразете наблюденията си от благополучието и удоволствието от живота на детето Ви през последния месец.

Здраве и благополучие

<i>През последния месец колко често Вашето дете ...</i>	Никога	Рядко	Понякога	Често	Много Често
1. е имало достатъчно енергия, за да участва в ежедневни дейности и занимания?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. е запазило добро общо здравословно състояние (напр. не е боледувало от кашлица, настинка, температура)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. е имало спокоен нощен сън?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. е било бдително и осъзнато през деня?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Чувства и емоции

<i>През последния месец колко често Вашето дете</i> ...	Никога	Рядко	Понякога	Често	Много често
5. е било в добро настроение?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. е било усмихнато и с ведро лице?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. е изразило щастие чрез езика на тялото си (напр. чрез осъществяване на очен контакт, обръщане на тялото към събеседника)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. е показало закачливи или смешни маниери (напр. смях, кикотене)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. е било несигурно без видима причина?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. е проявило агресия (напр. удряне, ритане, използване на обиди, разрушително поведение)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. е изглеждало разстроено или ядосано (напр. да плаче, крещи, да се движи активно или да сковава тялото си)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. се е държало дръпнато, с унило настроение?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. съзнателно се е самонаранявало?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. е показало изразило неудобство при промени в рутината (напр. с човека, който се грижи за него, в училище, с околните, по време на отдиш)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. е показало признаци на тревожност или възбуда (напр. скърцане със зъби, учестено дишане, отбягване)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Семейство и приятели

<i>През последния месец, колко често Вашето дете...</i>	Никога	Рядко	Понякога	Често	Много често
16. е изразявало щастие, когато е Било разбрано?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. е изглеждало спокойно при очен контакт?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. е иницирирало първо вербален или невербален поздрав към хора (напр. Очен контакт)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. е изпитвало удоволствие, когато е било включено в различни дейности?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. се е наслаждавало на социални преживявания по време на хранене?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. е реагирало позитивно, когато му се обръща внимание (напр. Усмивва се, показва интерес)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. е изразило удоволствие или вълнение в очакване на различни занимания (напр. училище, разходка, събития).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Дейности и занимания на открито

<i>През последния месец колко често Вашето дете...</i>	Никога	Рядко	Понякога	Често	Много често
23. се забавлявало докато се движи (напр. пълзене, вървене, плуване)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. се е радвало, когато се чувства устойчиво и стабилно при физическа активност (напр. като сяда, като се изправя, докато кара колело)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. е изпитвало удоволствие от физически активности (напр. по време на разходка, плуване, танцуване)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. се е наслаждавало на излизане сред обществото (напр. пазаруване, театър, спорт)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. се е наслаждавало на прекараното време на открито (напр. контакт с вода, трева, вятър и слънце)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ежедневие

<i>През последния месец колко често Вашето дете...</i>	Никога	Рядко	Понякога	Често	Много често
28. е изразявало своите нужди (напр. глад, жажда, нужда от тоалетна)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. е правилно свой личен избор с какво да се занимава (напр. DVD, играчки)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. е помагало в извършването на рутинни дейности (напр. обличане, хранене)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. се е наслаждало да прави неща/извършва дейности с ръцете си, може и с чужда помощ (напр. редене на кубчета, рисуване, готвене)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. се е наслаждало при използване на технологии (напр. компютър, таблет, мобилни приложения)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Коментари: _____

КНИГОПИС

1. Hokken-Koelega ACS, van der Steen M, Boguszewski MCS, Cianfarani S, Dahlgren J, Horikawa R, и съавт. International Consensus Guideline on Small for Gestational Age: Etiology and Management From Infancy to Early Adulthood. *Endocr Rev.* 13 Януари 2023;44(3):539–65.
2. Gabriel JM, Higgins MJ, Gebuhr TC, Shows TB, Saitoh S, Nicholls RD. A model system to study genomic imprinting of human genes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 08 Декември 1998;95(25):14857–62.
3. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* Март 2007;92(3):804–10.
4. Newsome CA, Shiell AW, Fall CHD, Phillips DIW, Shier R, Law CM. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism?--A systematic review. *Diabet Med.* Май 2003;20(5):339–48.
5. Salvatoni A, Squillace S, Calcaterra L. Long-term side effects of growth hormone treatment in children with Prader–Willi syndrome. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism.* Юли 2014;9(4):369–75.
6. Srebnik N, Gross Even-Zohar N, Salama A, Sela HY, Hirsch HJ, Gross-Tsur V, и съавт. Recognizing the unique prenatal phenotype of Prader-Willi Syndrome (PWS) indicates the need for a diagnostic methylation test. *Prenat Diagn.* Юни 2020;40(7):878–84.
7. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader-Willi Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* Ноември 2008;93(11):4183–97.
8. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O’Connell SM, Salem J, Blik J, и съавт. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* Февруари 2017;13(2):105–24.
9. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens.* Юли 2000;18(7):815–31.
10. Takenouchi T, Awazu M, Eggermann T, Kosaki K. Adult phenotype of Russell-Silver syndrome: A molecular support for Barker-Brenner’s theory. *Congenit Anom (Kyoto).* Август 2015;55(3):167–9.
11. Murtaugh MA, Jacobs DR, Moran A, Steinberger J, Sinaiko AR. Relation of birth weight to fasting insulin, insulin resistance, and body size in adolescence. *Diabetes Care.* Януари 2003;26(1):187–92.
12. Azzi S, Salem J, Thibaud N, Chantot-Bastaraud S, Lieber E, Netchine I, и съавт. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* Юли 2015;52(7):446–53.
13. 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.* Май 1997;65(5):1369–74.
14. Rubin DA, Cano-Sokoloff N, Castner DL, Judelson DA, Wright P, Duran A, и съавт. Update on body composition and bone density in children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(5):271–6.
15. Theodoro MF, Talebizadeh Z, Butler MG. Body composition and fatness patterns in Prader-Willi syndrome: comparison with simple obesity. *Obesity (Silver Spring).* Октомври 2006;14(10):1685–90.
16. Нюbye C, Tauber M. Approach to the Patient With Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 17 Май 2022;107(6):1698–705.
17. Виолета Йотова, Николинка Йорданова, Юлия Бадарска, Соня Галчева, Петър Косев, Александър Хинев, и съавт. Синдром на Прадер – Вили – с какво е различен днес? Известие на съюза на учените-Варна. 2016;21:49–54.
18. Радка Тинчева, Ива Стоева, Даниела Авджиева. Синдром на Prader-Willi - критерии за диагноза. *Практическа педиатрия.* (10/2009):22–3.
19. Радка Тинчева, Ива Стоева, Даниела Авджиева. Нашият опит в лечението на синдрома на Prader-Willi с рекомбинантен човешки растежен хормон. *Педиатрия.* (49/2009):24–7.

20. Радка Тинчева, Ива Стоева, Даниела Авджијева. Синдром на Prader-Willi - възможност за съвременна диагноза и терапия. *Педиатрия*. (49/2009):20–3.
21. Лилия Пенева. Синдром на Prader-Willi - лечение с рекомбинантен човешки растежен хормон. *Педиатрия*. (50/2010):43–5.
22. Маргарита Аршинкова, Мая Константинова, Калинка Коприварова, Радка Савова, Радка Тинчева, Ива Стоева, и съавт. Синдромно затлъстяване в детската възраст. Клиничен случай на момиче със синдром на Prader-Willi. *Практическа педиатрия*. (13/2012):22–4.
23. Даниела Авджијева, Ели Стефанова, Адил Кадъм, Николинка Йорданова, Мая Константинова, Нарцис Калева, и съавт. Консенсус за лечение с растежен хормон при пациенти със синдром на Prader-Willi. *Педиатрия*. (1/2021):35–9.
24. Down JL. Lettsomian Lectures on Some of the Mental Affections of Childhood and Youth. *BMJ*. 05 Февруари 1887;1(1362):256–9.
25. Prader A. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1956;86:1260–1.
26. Ledbetter D, Engel E. Uniparental disomy in humans: development of an imprinting map and its implications for prenatal diagnosis. *Human Molecular Genetics*. 01 Септември 1995;4(suppl_1):1757–64.
27. Grootjen LN, Juriaans AF, Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. Atypical 15q11.2-q13 Deletions and the Prader-Willi Phenotype. *J Clin Med*. 08 Август 2022;11(15):4636.
28. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O’Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics*. Ноември 2001;108(5):E92.
29. Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC. Endocrine Dysfunction in Prader-Willi Syndrome: A Review with Special Reference to GH. *Endocrine Reviews*. 01 Декември 2001;22(6):787–99.
30. Gladen BC, Williams J, Chapin RE. Issues in the statistical analysis of sperm motion data derived from computer-assisted systems. *J Androl*. Април 1991;12(2):89–97.
31. Sinnema M, Einfeld SL, Schrandt-Stumpel CTRM, Maaskant MA, Boer H, Curfs LMG. Behavioral phenotype in adults with Prader-Willi syndrome. *Research in Developmental Disabilities*. Март 2011;32(2):604–12.
32. Tauber M, Hoybye C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. Април 2021;9(4):235–46.
33. Duis J, van Wattum PJ, Scheimann A, Salehi P, Brokamp E, Fairbrother L, и съавт. A multidisciplinary approach to the clinical management of Prader-Willi syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. Март 2019;7(3):e514.
34. Clinicians of the PWSA I USA Clinical Advisory Board, and consultant experts. PRADER-WILLI SYNDROME MEDICAL ALERTS [Интернет]. Revised 2022. Достъпен на: <https://www.pwsausa.org/wp-content/uploads/2022/04/MedicalAlertsBooklet-GICChart-2022.pdf>
35. Cataldi M, Arnaldi D, Tucci V, De Carli F, Patti G, Napoli F, и съавт. Sleep disorders in Prader-Willi syndrome, evidence from animal models and humans. *Sleep Med Rev*. Юни 2021;57:101432.
36. Tauber M, Diene G, Molinas C, Hébert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet*. 01 Април 2008;146A(7):881–7.
37. Festen DA, Hokken-Koelega AC. Breathing disorders in Prader-Willi syndrome: the role of obesity, growth hormone treatment and upper respiratory tract infections. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. Юли 2007;2(4):529–37.
38. Al-Saleh S, Al-Naimi A, Hamilton J, Zweerink A, Iaboni A, Narang I. Longitudinal Evaluation of Sleep-Disordered Breathing in Children with Prader-Willi Syndrome during 2 Years of Growth Hormone Therapy. *The Journal of Pediatrics*. Февруари 2013;162(2):263-268.e1.

39. Donze SH, de Weerd AW, van den Bossche RAS, Joosten KFM, Hokken-Koelega ACS. Sleep-Related Breathing Disorders in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A Placebo-Controlled, Crossover GH Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 01 Септември 2019;104(9):3931–8.
40. Zimmermann M, Laemmer C, Woelfle J, Fimmers R, Gohlke B. Sleep-Disordered Breathing in Children with Prader-Willi Syndrome in Relation to Growth Hormone Therapy Onset. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(2):85–93.
41. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS, и съавт. Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 01 Юни 2013;98(6):E1072–87.
42. Symons FJ, Butler MG, Sanders MD, Feurer ID, Thompson T. Self-Injurious Behavior and Prader-Willi Syndrome: Behavioral Forms and Body Locations. *Am J Mental Retard*. 1999;104(3):260.
43. Alexander RC, Greenswag LR, Nowak AJ, Opitz JM, Reynolds JF, Ledbetter DH. Rumination and vomiting in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet*. Декември 1987;28(4):889–95.
44. Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, и съавт. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. Май 2011;155A(5):1040–9.
45. Kim SJ, Cho SY, Jin DK. Prader-Willi syndrome: an update on obesity and endocrine problems. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. Декември 2021;26(4):227–36.
46. Holsen LM, Savage CR, Martin LE, Bruce AS, Lepping RJ, Ко Е, и съавт. Importance of reward and prefrontal circuitry in hunger and satiety: Prader-Willi syndrome vs simple obesity. *Int J Obes (Lond)*. Май 2012;36(5):638–47.
47. Blanco-Hinojo L, Pujol J, Esteba-Castillo S, Martínez-Vilavella G, Giménez-Palop O, Gabau E, и съавт. Lack of response to disgusting food in the hypothalamus and related structures in Prader Willi syndrome. *Neuroimage Clin*. 2019;21:101662.
48. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Mechanisms of obesity in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Obes*. Януари 2018;13(1):3–13.
49. Tauber M, Coupaye M, Diene G, Molinas C, Valette M, Beauloye V. Prader-Willi syndrome: A model for understanding the ghrelin system. *J Neuroendocrinol*. Юли 2019;31(7):e12728.
50. Beauloye V, Diene G, Kuppens R, Zech F, Winandy C, Molinas C, и съавт. High unacylated ghrelin levels support the concept of anorexia in infants with prader-willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 04 Май 2016;11(1):56.
51. Lawson EA, Olszewski PK, Weller A, Blevins JE. The role of oxytocin in regulation of appetitive behaviour, body weight and glucose homeostasis. *J Neuroendocrinol*. Април 2020;32(4):e12805.
52. Martin A, State M, Anderson GM, Kaye WM, Hanchett JM, McCosha CW, и съавт. Cerebrospinal fluid levels of oxytocin in Prader-Willi syndrome: a preliminary report. *Biol Psychiatry*. 15 Декември 1998;44(12):1349–52.
53. Johnson L, Manzardo AM, Miller JL, Driscoll DJ, Butler MG. Elevated plasma oxytocin levels in children with Prader-Willi syndrome compared with healthy unrelated siblings. *Am J Med Genet A*. Март 2016;170(3):594–601.
54. Bochukova EG, Lawler K, Croizier S, Keogh JM, Patel N, Strohbahn G, и съавт. A Transcriptomic Signature of the Hypothalamic Response to Fasting and BDNF Deficiency in Prader-Willi Syndrome. *Cell Rep*. 27 Март 2018;22(13):3401–8.
55. Han JC, Muehlbauer MJ, Cui HN, Newgard CB, Haqq AM. Lower brain-derived neurotrophic factor in patients with prader-willi syndrome compared to obese and lean control subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. Юли 2010;95(7):3532–6.
56. Gray J, Yeo GSH, Cox JJ, Morton J, Adlam ALR, Keogh JM, и съавт. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes*. Декември 2006;55(12):3366–71.

57. Miller JL, Strong TV, Heinemann J. Medication Trials for Hyperphagia and Food-Related Behaviors in Prader-Willi Syndrome. *Diseases*. 03 Юни 2015;3(2):78–85.
58. Rice LJ, Einfeld SL, Hu N, Carter CS. A review of clinical trials of oxytocin in Prader-Willi syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. Март 2018;31(2):123–7.
59. Dykens EM, Miller J, Angulo M, Roof E, Reidy M, Hatoum HT, и съавт. Intranasal carbetocin reduces hyperphagia in individuals with Prader-Willi syndrome. *JCI Insight*. 21 Юни 2018;3(12):e98333, 98333.
60. Bischof JM, Wevrick R. Chronic diazoxide treatment decreases fat mass and improves endurance capacity in an obese mouse model of Prader-Willi syndrome. *Mol Genet Metab*. Април 2018;123(4):511–7.
61. Tan Q, Orsso CE, Deehan EC, Triador L, Field CJ, Tun HM, и съавт. Current and emerging therapies for managing hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome: A narrative review. *Obes Rev*. Май 2020;21(5):e12992.
62. Whittington JE, Holland AJ, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet*. Ноември 2001;38(11):792–8.
63. Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, Boer H, Clarke D, Webb T. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. Април 2002;44(4):248–55.
64. Pacoricona Alfaro DL, Lemoine P, Ehlinger V, Molinas C, Diene G, Valette M, и съавт. Causes of death in Prader-Willi syndrome: lessons from 11 years' experience of a national reference center. *Orphanet J Rare Dis*. 04 Ноември 2019;14(1):238.
65. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, и съавт. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome--data from 142 children of the French database. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(2):121–8.
66. Donze SH, Damen L, Alfen-van der Velden JAEM, Bocca G, Finken MJJ, Hoorweg-Nijman GJG, и съавт. Prevalence of growth hormone (GH) deficiency in previously GH-treated young adults with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol*. Юли 2019;91(1):118–23.
67. Tauber M, Cutfield W. KIGS highlights: growth hormone treatment in Prader-Willi Syndrome. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:48–50.
68. The Clinical and Scientific Advisory Board of The International Prader-Willi Syndrome Organisation, Höybye C, Holland AJ, Driscoll DJ. Time for a general approval of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. Декември 2021;16(1):69.
69. Bakker NE, Lindberg A, Heissler J, Wollmann HA, Camacho-Hübner C, Hokken-Koelega ACS, и съавт. Growth Hormone Treatment in Children With Prader-Willi Syndrome: Three Years of Longitudinal Data in Prepubertal Children and Adult Height Data From the KIGS Database. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 01 Май 2017;102(5):1702–11.
70. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EPC, Tummers-de Lind van Wijngaarden RFA, Festen D a. M, Bindels-de Heus GCB, и съавт. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects. *J Clin Endocrinol Metab*. Октомври 2013;98(10):4013–22.
71. 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(4):200–6.
72. Galassetti P, Saetrum Opgaard O, Cassidy SB, Pontello A. Nutrient intake and body composition variables in Prader-Willi syndrome--effect of growth hormone supplementation and genetic subtype. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Април 2007;20(4):491–500.
73. Donze SH, Damen L, Mahabier EF, Hokken-Koelega ACS. Improved Mental and Motor Development During 3 Years of GH Treatment in Very Young Children With Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Октомври 2018;103(10):3714–9.

74. Damen L, Donze SH, Kuppens RJ, Bakker NE, de Graaff LCG, van der Velden JAEM, и съавт. Three years of growth hormone treatment in young adults with Prader-Willi syndrome: sustained positive effects on body composition. *Orphanet J Rare Dis.* 24 Юни 2020;15(1):163.
75. Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EPC, Tummers-de Lind van Wijngaarden RFA, Donze SH, Festen DAM, и съавт. Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* Ноември 2016;101(11):4110–6.
76. Lafortuna CL, Minocci A, Capodaglio P, Gondoni LA, Sartorio A, Vismara L, и съавт. Skeletal muscle characteristics and motor performance after 2-year growth hormone treatment in adults with prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Май 2014;99(5):1816–24.
77. Marzullo P, Marcassa C, Minocci A, Campini R, Eleuteri E, Gondoni LA, и съавт. Long-term echocardiographic and cardioscintigraphic effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Май 2015;100(5):2106–14.
78. Kuppens RJ, Mahabier EF, Bakker NE, Siemensma EPC, Donze SH, Hokken-Koelega ACS. Effect of cessation of GH treatment on cognition during transition phase in Prader-Willi syndrome: results of a 2-year crossover GH trial. *Orphanet J Rare Dis.* 16 Ноември 2016;11(1):153.
79. Van Vliet G, Deal CL, Crock PA, Robitaille Y, Oligny LL. Sudden death in growth hormone-treated children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* Януари 2004;144(1):129–31.
80. Berini J, Spica Russotto V, Castelnuovo P, Di Candia S, Gargantini L, Grugni G, и съавт. Growth Hormone Therapy and Respiratory Disorders: Long-Term Follow-up in PWS Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 01 Септември 2013;98(9):E1516–23.
81. Grugni G, Crinò A, Bosio L, Corrias A, Cuttini M, De Toni T, и съавт. The Italian National Survey for Prader-Willi syndrome: an epidemiologic study. *Am J Med Genet A.* 01 Април 2008;146A(7):861–72.
82. Tauber M, Diene G, Molinas C. Sequelae of GH Treatment in Children with PWS. *Pediatr Endocrinol Rev.* Декември 2016;14(2):138–46.
83. Grugni G, Sartorio A, Crinò A. Growth hormone therapy for Prader-willi syndrome: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:873–81.
84. Passone C de GB, Franco RR, Ito SS, Trindade E, Polak M, Damiani D, и съавт. Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open.* 2020;4(1):e000630.
85. Kherra S, Forsyth Paterson W, Cizmecioglu FM, Jones JH, Kourime M, Elsedfy HH, и съавт. Hypogonadism in the Prader-Willi syndrome from birth to adulthood: a 28-year experience in a single centre. *Endocr Connect.* 01 Август 2021;EC-21-0277.R2.
86. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Bennaroch F, Pollak Y, Gross-Tsur V. Sexual dichotomy of gonadal function in Prader-Willi syndrome from early infancy through the fourth decade. *Hum Reprod.* Ноември 2015;30(11):2587–96.
87. Siemensma EPC, de Lind van Wijngaarden RFA, Otten BJ, de Jong FH, Hokken-Koelega ACS. Testicular Failure in Boys with Prader-Willi Syndrome: Longitudinal Studies of Reproductive Hormones. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 01 Март 2012;97(3):E452–9.
88. Napolitano L, Barone B, Morra S, Celentano G, La Rocca R, Саресе М, и съавт. Hypogonadism in Patients with Prader Willi Syndrome: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 17 Февруари 2021;22(4):1993.
89. Fillion M, Deal CL, Vliet GV. Normal minipuberty of infancy in boys with Prader-Willi syndrome. *The Journal of Pediatrics.* 01 Декември 2006;149(6):874–6.
90. Muscogiuri G, Formoso G, Pugliese G, Ruggeri RM, Scarano E, Colao A, и съавт. Prader-Willi syndrome: An uptodate on endocrine and metabolic complications. *Rev Endocr Metab Disord.* 01 Юни 2019;20(2):239–50.
91. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, и съавт. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* Май 2003;162(5):327–33.

92. Siemensma EPC, van Alfen-van der Velden AAEM (Janielle), Otten BJ, Laven JSE, Hokken-Koelega ACS. Ovarian Function and Reproductive Hormone Levels in Girls with Prader-Willi Syndrome: A Longitudinal Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 01 Септември 2012;97(9):E1766–73.
93. Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Graem N, Ostergaard JR, Brøndum-Nielsen K. Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatr*. Април 2001;90(4):455–9.
94. Akefeldt A, Törnhaage CJ, Gillberg C. „A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl“. *Dev Med Child Neurol*. Ноември 1999;41(11):789–90.
95. Gross-Tsur V, Hirsch HJ, Benarroch F, Eldar-Geva T. The FSH-inhibin axis in prader-willi syndrome: heterogeneity of gonadal dysfunction. *Reprod Biol Endocrinol*. 06 Май 2012;10:39.
96. Pellikaan K, Ben Brahim Y, Rosenberg AGW, Davidse K, Poitou C, Coupaye M, и съавт. Hypogonadism in Women with Prader-Willi Syndrome—Clinical Recommendations Based on a Dutch Cohort Study, Review of the Literature and an International Expert Panel Discussion. *J Clin Med*. 10 Декември 2021;10(24):5781.
97. Pellikaan K, Ben Brahim Y, Rosenberg AGW, Davidse K, Poitou C, Coupaye M, и съавт. Hypogonadism in Adult Males with Prader-Willi Syndrome—Clinical Recommendations Based on a Dutch Cohort Study, Review of the Literature and an International Expert Panel Discussion. *Journal of Clinical Medicine*. Януари 2021;10(19):4361.
98. Eiholzer U, Stephan A, Fritz C, Katschnig C, Noordam C, on behalf of the Clinical and Scientific Advisory Board of the International Prader-Willi Syndrome Organisation (IPWSO). Gonadal Hormone Substitution in People with Prader-Labhart-Willi Syndrome: An International Prader-Willi Syndrome Organisation Survey. *Horm Res Paediatr*. 2021;94(5–6):176–85.
99. Kroonen LT, Herman M, Pizzutillo PD, Macewen GD. Prader-Willi Syndrome: clinical concerns for the orthopaedic surgeon. *J Pediatr Orthop*. 2006;26(5):673–9.
100. Donze SH, Kuppens RJ, Bakker NE, van Alfen-van der Velden JAEM, Hokken-Koelega ACS. Bone mineral density in young adults with Prader-Willi syndrome: A randomized, placebo-controlled, crossover GH trial. *Clin Endocrinol*. Юни 2018;88(6):806–12.
101. Sharkia M, Michaud S, Berthier MT, Giguère Y, Stewart L, Deladoëy J, и съавт. Thyroid function from birth to adolescence in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr*. Септември 2013;163(3):800–5.
102. Yang M, Ye J, Han L, Qiu W, Yu Y, Gu X, и съавт. One-year follow-up of thyroid function in 23 infants with Prader-Willi syndrome at a single center in China. *IRDR*. 31 Август 2021;10(3):198–201.
103. Miller JL, Goldstone AP, Couch JA, Shuster J, He G, Driscoll DJ, и съавт. Pituitary abnormalities in Prader-Willi syndrome and early onset morbid obesity. *Am J Med Genet A*. 01 Март 2008;146A(5):570–7.
104. Iughetti L, Vivi G, Balsamo A, Corrias A, Crinò A, Delvecchio M, и съавт. Thyroid function in patients with Prader-Willi syndrome: an Italian multicenter study of 339 patients. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 25 Февруари 2019;32(2):159–65.
105. Vaiani E, Herzovich V, Chaler E, Chertkoff L, Rivarola MA, Torrado M, и съавт. Thyroid axis dysfunction in patients with Prader-Willi syndrome during the first 2 years of life. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Октомври 2010;73(4):546–50.
106. Butler MG, Theodoro M, Skouse JD. Thyroid function studies in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 01 Март 2007;143A(5):488–92.
107. Pellikaan K, Rosenberg AGW, Davidse K, Kattentidt-Mouravieva AA, Kersseboom R, Bos-Roubos AG, и съавт. Effects of Childhood Multidisciplinary Care and Growth Hormone Treatment on Health Problems in Adults with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Med*. 23 Юли 2021;10(15):3250.
108. Schrandt-Stumpel CTRM, Curfs LMG, Sastrowijoto P, Cassidy SB, Schrandt JJP, Fryns JP. Prader-Willi syndrome: causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet A*. 01 Февруари 2004;124A(4):333–8.

109. Stevenson DA, Anaya TM, Clayton-Smith J, Hall BD, Van Allen MI, Zori RT, и съавт. Unexpected death and critical illness in Prader-Willi syndrome: report of ten individuals. *Am J Med Genet A*. 15 Януари 2004;124A(2):158–64.
110. Kusz MJ, Gawlik AM. Adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 17 Ноември 2022;13:1021704.
111. THE PREVENTION OF DIABETES MELLITUS. *JAMA*. 08 Януари 1921;76(2):79.
112. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipemia, diabete mellito e obesita' di medio grado. *Acta diabet lat*. Октомври 1967;4(4):572–90.
113. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. Декември 1988;37(12):1595–607.
114. Al-Hamad D, Raman V. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Transl Pediatr*. Октомври 2017;6(4):397–407.
115. Garver WS, Newman SB, Gonzales-Pacheco DM, Castillo JJ, Jelinek D, Heidenreich RA, и съавт. The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients. *Genes Nutr*. Май 2013;8(3):271–87.
116. Littleton SH, Berkowitz RI, Grant SFA. Genetic Determinants of Childhood Obesity. *Mol Diagn Ther*. Декември 2020;24(6):653–63.
117. Chung WK, Leibel RL. Molecular physiology of syndromic obesities in humans. *Trends Endocrinol Metab*. Август 2005;16(6):267–72.
118. Ichihara S, Yamada Y. Genetic factors for human obesity. *Cell Mol Life Sci*. Април 2008;65(7–8):1086–98.
119. Sohn YB. Genetic obesity: an update with emerging therapeutic approaches. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. Септември 2022;27(3):169–75.
120. Qian Y, Xia F, Zuo Y, Zhong M, Yang L, Jiang Y, и съавт. Do patients with Prader-Willi syndrome have favorable glucose metabolism? *Orphanet J Rare Dis*. 07 Май 2022;17(1):187.
121. Whitman B, Carrel A, Bekx T, Weber C, Allen D, Myers S. Growth Hormone Improves Body Composition and Motor Development in Infants with Prader-Willi Syndrome After Six Months. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Интернет]*. Януари 2004 [цитиран 02 Декември 2022];17(4). Достъпен на: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2004.17.4.591/html>
122. Tanaka Y, Abe Y, Oto Y, Itabashi H, Shiraishi M, Yoshino A, и съавт. Characterization of fat distribution in Prader-Willi syndrome: relationships with adipocytokines and influence of growth hormone treatment. *Am J Med Genet A*. Януари 2013;161A(1):27–33.
123. van Nieuwpoort IC, Twisk JWR, Curfs LMG, Lips P, Drent ML. Body composition, adipokines, bone mineral density and bone remodeling markers in relation to IGF-1 levels in adults with Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2018;2018:1.
124. Goldstone AP, Brynes AE, Thomas EL, Bell JD, Frost G, Holland A, и съавт. 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*. Март 2002;75(3):468–75.
125. 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 (Lond)*. Февруари 2006;30(2):382–7.
126. Lloret-Linares C, Faucher P, Coupaye M, Alili R, Green A, Basdevant A, и съавт. Comparison of body composition, basal metabolic rate and metabolic outcomes of adults with Prader Willi syndrome or lesional hypothalamic disease, with primary obesity. *Int J Obes (Lond)*. Септември 2013;37(9):1198–203.
127. Reus L, Zwarts M, van Vlimmeren LA, Willemsen MA, Otten BJ, Nijhuis-van der Sanden MWG. Motor problems in Prader-Willi syndrome: a systematic review on body composition and neuromuscular functioning. *Neurosci Biobehav Rev*. Януари 2011;35(3):956–69.

128. Мина Латева. Аипонектин и някои други фактори на метаболитен риск и тяхната връзка с абдоминалното затлъстяване при деца в предучилищна възраст. Медицински университет - Варна; 2015.
129. Bozzola E, Meazza C, Arvigo M, Travaglini P, Pagani S, Stronati M, и съавт. Role of adiponectin and leptin on body development in infants during the first year of life. *Ital J Pediatr.* 18 Март 2010;36:26.
130. Conde J, Scoteces M, Gómez R, López V, Gómez-Reino JJ, Lago F, и съавт. Adipokines: Biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity. *BioFactors.* Ноември 2011;37(6):413–20.
131. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, и съавт. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol.* 18 Май 2021;12:585887.
132. Stejskal D, Růžicka V, Hrubísková L, Hřebíček J, Bartek J, Franková M, и съавт. [Leptin in persons with simple obesity]. *Vnitr Lek.* Септември 1997;43(9):555–61.
133. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *European Journal of Endocrinology.* 01 Август 2002;173–80.
134. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, и съавт. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* Септември 1997;82(9):2904–10.
135. Haqq AM, Muehlbauer MJ, Newgard CB, Grambow S, Freemark M. The metabolic phenotype of Prader-Willi syndrome (PWS) in childhood: heightened insulin sensitivity relative to body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* Януари 2011;96(1):E225-232.
136. Lateva M, Iotova V, Popova R, Galcheva S, Georgieva M, Chervenkov T, и съавт. Adiponectin, some markers of metabolic risk and abdominal obesity in preschool age. *vmf.* 13 Януари 2016;5(1):21.
137. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, и съавт. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 02 Април 1999;257(1):79–83.
138. Medina-Bravo P, Meza-Santibáñez R, Rosas-Fernández P, Galván-Duarte R, Saucedo-García R, Velázquez-López L, и съавт. Decrease in serum adiponectin levels associated with visceral fat accumulation independent of pubertal stage in children and adolescents. *Arch Med Res.* Февруари 2011;42(2):115–21.
139. Haqq AM, Muehlbauer M, Svetkey LP, Newgard CB, Purnell JQ, Grambow SC, и съавт. Altered distribution of adiponectin isoforms in children with Prader-Willi syndrome (PWS): association with insulin sensitivity and circulating satiety peptide hormones. *Clin Endocrinol (Oxf).* Декември 2007;67(6):944–51.
140. Caixàs A, Giménez-Palop O, Giménez-Pérez G, Potau N, Berlanga E, González-Glemente JM, и съавт. Postprandial adiponectin levels are unlikely to contribute to the pathogenesis of obesity in Prader-Willi syndrome. *Horm Res.* 2006;65(1):39–45.
141. Hoybye C, Bruun JM, Richelsen B, Flyvbjerg A, Frydystyk J. Serum adiponectin levels in adults with Prader-Willi syndrome are independent of anthropometrical parameters and do not change with GH treatment. *Eur J Endocrinol.* Октомври 2004;151(4):457–61.
142. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature.* 14 Декември 2006;444(7121):847–53.
143. Laharrague P, Casteilla L. The emergence of adipocytes. *Endocr Dev.* 2010;19:21–30.
144. Chen YCI, Cypess AM, Chen YC, Palmer M, Kolodny G, Kahn CR, и съавт. Measurement of human brown adipose tissue volume and activity using anatomic MR imaging and functional MR imaging. *J Nucl Med.* Септември 2013;54(9):1584–7.
145. Wang W, Seale P. Control of brown and beige fat development. *Nat Rev Mol Cell Biol.* Ноември 2016;17(11):691–702.

146. Beranger GE, Karbiener M, Barquissau V, Pisani DF, Scheideler M, Langin D, и съавт. In vitro brown and “brite”/“beige” adipogenesis: Human cellular models and molecular aspects. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 01 Май 2013;1831(5):905–14.
147. Korta P, Pocheć E, Mazur-Biały A. Irisin as a Multifunctional Protein: Implications for Health and Certain Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 15 Август 2019;55(8):485.
148. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belén Crujeiras A, и съавт. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One*. 2013;8(4):e60563.
149. Waseem R, Shamsi A, Mohammad T, Hassan MI, Kazim SN, Chaudhary AA, и съавт. FNDC5/Irisin: Physiology and Pathophysiology. *Molecules*. 08 Февруари 2022;27(3):1118.
150. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, и съавт. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. Април 2013;100(1):96–101.
151. Liu JJ, Wong MDS, Toy WC, Tan CSH, Liu S, Ng XW, и съавт. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*. Юли 2013;27(4):365–9.
152. Serbest S, Tiftikçi U, Tosun HB, Kısa Ü. The Irisin Hormone Profile and Expression in Human Bone Tissue in the Bone Healing Process in Patients. *Med Sci Monit*. 04 Септември 2017;23:4278–83.
153. Qiao X, Nie Y, Ma Y, Chen Y, Cheng R, Yin W, и съавт. Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *Sci Rep*. 07 Януари 2016;6:18732.
154. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Pignataro P, Buccoliero C, Liu P, и съавт. The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 29 Септември 2015;112(39):12157–62.
155. Zhu X, Li X, Wang X, Chen T, Tao F, Liu C, и съавт. Irisin deficiency disturbs bone metabolism. *Journal of Cellular Physiology*. 2021;236(1):664–76.
156. Park HS, Kim HC, Zhang D, Yeom H, Lim SK. The novel myokine irisin: clinical implications and potential role as a biomarker for sarcopenia in postmenopausal women. *Endocrine*. Май 2019;64(2):341–8.
157. Zhang J, Ke M, Ren Y, Bi J, Du Z, Zhang M, и съавт. Serum Irisin Predicts Posthepatectomy Complications in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Disease Markers*. 31 Декември 2019;2019:e9850191.
158. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity – Correlation with body mass index. *Peptides*. Януари 2013;39:125–30.
159. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, и съавт. Irisin Is Expressed and Produced by Human Muscle and Adipose Tissue in Association With Obesity and Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 01 Април 2013;98(4):E769–78.
160. Sanchis-Gomar F, Alis R, Pareja-Galeano H, Sola E, Victor VM, Rocha M, и съавт. Circulating irisin levels are not correlated with BMI, age, and other biological parameters in obese and diabetic patients. *Endocrine*. Август 2014;46(3):674–7.
161. Boström PA, Fernández-Real JM, Mantzoros C. Irisin in humans: recent advances and questions for future research. *Metabolism*. Февруари 2014;63(2):178–80.
162. Zhang L, Peng X, Wang Y, Cao R, Zhang Z, Fu L. What Is the Relationship Between Body Mass Index, Sex Hormones, Leptin, and Irisin in Children and Adolescents? A Path Analysis. *Front Pediatr*. 2022;10:823424.
163. Jang HB, Kim HJ, Kang JH, Park SI, Park KH, Lee HJ. Association of circulating irisin levels with metabolic and metabolite profiles of Korean adolescents. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 01 Август 2017;73:100–8.
164. Binay Ç, Paketçi C, Güzel S, Samancı N. Serum Irisin and Oxytocin Levels as Predictors of Metabolic Parameters in Obese Children. *Jerpe*. 01 Юни 2017;9(2):124–31.

165. Çatlı G, Küme T, Tuhan HÜ, Anık A, Çalan ÖG, Böber E, и съавт. Relation of serum irisin level with metabolic and antropometric parameters in obese children. *Journal of Diabetes and its Complications*. 01 Ноември 2016;30(8):1560–5.
166. Reinehr T, Elfers C, Lass N, Roth CL. Irisin and Its Relation to Insulin Resistance and Puberty in Obese Children: A Longitudinal Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 01 Май 2015;100(5):2123–30.
167. Hirsch HJ, Gross I, Pollak Y, Eldar-Geva T, Gross-Tsur V. Irisin and the Metabolic Phenotype of Adults with Prader-Willi Syndrome. *Andrews Z, редактор. PLoS ONE*. 03 Септември 2015;10(9):e0136864.
168. Hirsch HJ, Gross-Tsur V, Sabag Y, Nice S, Genstil L, Benarroch F, и съавт. Myokine levels after resistance exercise in young adults with Prader–Willi syndrome (PWS). *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2020;182(1):115–21.
169. Faienza MF, Brunetti G, Grugni G, Fintini D, Convertino A, Pignataro P, и съавт. The genetic background and vitamin D supplementation can affect irisin levels in Prader-Willi syndrome. *J Endocrinol Invest*. Октомври 2021;44(10):2261–71.
170. Mai S, Grugni G, Mele C, Vietti R, Vigna L, Sartorio A, и съавт. Irisin levels in genetic and essential obesity: clues for a potential dual role. *Sci Rep*. 23 Януари 2020;10(1):1020.
171. Mai S, Fintini D, Mele C, Convertino A, Bocchini S, Grugni G, и съавт. Circulating Irisin in Children and Adolescents With Prader-Willi Syndrome: Relation With Glucose Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:918467.
172. Liu J, Qi B, Gan L, Shen Y, Zou Y. A Bibliometric Analysis of the Literature on Irisin from 2012-2021. *Int J Environ Res Public Health*. 18 Май 2022;19(10):6153.
173. Rozensztrauch A, Śmigiel R. Quality of Life in Children with Prader–Willi Syndrome and the Impact of the Disease on the Functioning of Families. *Int J Environ Res Public Health*. 06 Декември 2022;19(23):16330.
174. Wilson KS, Wiersma LD, Rubin DA. Quality of life in children with Prader Willi Syndrome: Parent and child reports. *Research in Developmental Disabilities*. Октомври 2016;57:149–57.
175. Whittington J, Holland T. Recognition of emotion in facial expression by people with Prader-Willi syndrome: Emotion recognition in PWS. *Journal of Intellectual Disability Research*. Януари 2011;55(1):75–84.
176. Höybye C, Thorén M, Böhm B. Cognitive, emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res*. Април 2005;49(Pt 4):245–52.
177. Whitman BY, Myers S, Carrel A, Allen D. The behavioral impact of growth hormone treatment for children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a 2-year, controlled study. *Pediatrics*. Февруари 2002;109(2):E35.
178. Young J. Approach to the male patient with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. Март 2012;97(3):707–18.
179. Wong SB, Wang TS, Tsai WH, Tzeng IS, Tsai LP. Parenting stress in families of children with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. Януари 2021;185(1):83–9.
180. Kayadjanian N, Schwartz L, Farrar E, Comtois KA, Strong TV. High levels of caregiver burden in Prader-Willi syndrome. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194655.
181. Meade C, Martin R, McCrann A, Lyons J, Meehan J, Hoey H, и съавт. Prader-Willi Syndrome in children: Quality of life and caregiver burden. *Acta Paediatr*. Май 2021;110(5):1665–70.
182. Amaro AS, Rubin DA, Teixeira MCTV, Ferreira AJ, Rodrigues GM, Carreiro LRR. Health Problems in Individuals With PWS Are Associated With Lower Quality of Life for Their Parents: A Snapshot in the Brazilian Population. *Front Pediatr*. 15 Февруари 2022;10:746311.
183. Silver HK, Kiyasu W, George J, Deamer WC. Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary gonadotropins. *Pediatrics*. Октомври 1953;12(4):368–76.

184. Russell A. A syndrome of intra-uterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionately short arms, and other anomalies (5 examples). *Proc R Soc Med.* Декември 1954;47(12):1040–4.
185. Здравко Станчев, Богдана Василева. Ранен пубертет при синдрома на Silver-Russell. *Педиатрия.* VХII(1/1979):86–90.
186. Ж. Вергилова, Ф. Куманов. Случай на синдром на Silver-Russell в репродуктивна възраст. *Ендокринология.* 1996, 1(№4):(1(№4)/1996):12–5.
187. Lai KY, Skuse D, Stanhope R, Hindmarsh P. Cognitive abilities associated with the Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child.* Декември 1994;71(6):490–6.
188. Price SM, Stanhope R, Garrett C, Preece MA, Trembath RC. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet.* Ноември 1999;36(11):837–42.
189. Netchine I, Rossignol S, Dufourg MN, Azzi S, Rousseau A, Perin L, и съавт. 11p15 Imprinting Center Region 1 Loss of Methylation Is a Common and Specific Cause of Typical Russell-Silver Syndrome: Clinical Scoring System and Epigenetic-Phenotypic Correlations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 01 Август 2007;92(8):3148–54.
190. Bartholdi D, Krajewska-Walasek M, Ounap K, Gaspar H, Chrzanowska KH, Плуана Н, и съавт. Epigenetic mutations of the imprinted IGF2-H19 domain in Silver-Russell syndrome (SRS): results from a large cohort of patients with SRS and SRS-like phenotypes. *J Med Genet.* Март 2009;46(3):192–7.
191. Dias RP, Nightingale P, Hardy C, Kirby G, Tee L, Price S, и съавт. Comparison of the clinical scoring systems in Silver-Russell syndrome and development of modified diagnostic criteria to guide molecular genetic testing. *J Med Genet.* Септември 2013;50(9):635–9.
192. Николинка Йорданова, Виолета Йотова, Юлия Бадарска, Соня Галчева, Вилхелм Младенов, Веселин Бояджиев, и съавт. Синдром на Силвър-Ръсел – представяне на съвременните консенсусни насоки за диагноза и лечение, заедно с клиничен случай. *Педиатрия.* (1/2020):12–7.
193. Tümer Z, López-Hernández JA, Netchine I, Elbracht M, Grønskov K, Gede LB, и съавт. Structural and sequence variants in patients with Silver-Russell syndrome or similar features-Curation of a disease database. *Human Mutation.* Март 2018;39(3):345–64.
194. Fuke T, Nakamura A, Inoue T, Kawashima S, Hara-Isono K, Matsubara K, и съавт. Frequency and clinical characteristics of distinct etiologies in patients with Silver-Russell syndrome diagnosed based on the Netchine-Harbison clinical scoring system. *J Hum Genet.* Октомври 2022;67(10):607–11.
195. Finken MJJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, и съавт. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocr Rev.* 01 Декември 2018;39(6):851–94.
196. Wakeling EL. Silver-Russell syndrome. *Archives of Disease in Childhood.* 01 Декември 2011;96(12):1156–61.
197. Singh A, Pajni K, Panigrahi I, Khetarpal P. Clinical and Molecular Heterogeneity of Silver Russell Syndrome and Therapeutic Challenges: A Systematic Review. *Curr Pediatr Rev.* 15 Март 2022;
198. Kurup U, Lim DBN, Palau H, Maharaj AV, Ishida M, Davies JH, и съавт. Approach to the patient with suspected Silver-Russell syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 18 Юни 2024;dgae423.
199. Eggermann T, Perez de Nanclares G, Maher ER, Temple IK, Tümer Z, Monk D, и съавт. Imprinting disorders: a group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular changes affecting imprinted loci. *Clin Epigenetics.* 2015;7:123.
200. Wakeling EL, Amero SA, Alders M, Blik J, Forsythe E, Kumar S, и съавт. Epigenotype-phenotype correlations in Silver-Russell syndrome. *Journal of Medical Genetics.* 01 Ноември 2010;47(11):760–8.
201. Heide S, Chantot-Bastaraud S, Keren B, Harbison MD, Azzi S, Rossignol S, и съавт. Chromosomal rearrangements in the 11p15 imprinted region: 17 new 11p15.5 duplications with associated phenotypes and putative functional consequences. *J Med Genet.* Март 2018;55(3):205–13.

202. Begemann M, Spengler S, Kanber D, Haake A, Baudis M, Leisten I, и съавт. Silver-Russell patients showing a broad range of ICR1 and ICR2 hypomethylation in different tissues. *Clinical Genetics*. Юли 2011;80(1):83–8.
203. Yamoto K, Saitsu H, Nakagawa N, Nakajima H, Hasegawa T, Fujisawa Y, и съавт. De novo IGF2 mutation on the paternal allele in a patient with Silver-Russell syndrome and ectrodactyly. *Hum Mutat*. Август 2017;38(8):953–8.
204. Liu D, Wang Y, Yang XA, Liu D. De Novo Mutation of Paternal IGF2 Gene Causing Silver-Russell Syndrome in a Sporadic Patient. *Front Genet*. 2017;8:105.
205. Abi Habib W, Brioude F, Edouard T, Bennett JT, Lienhardt-Roussie A, Tixier F, и съавт. Genetic disruption of the oncogenic HMGA2-PLAG1-IGF2 pathway causes fetal growth restriction. *Genet Med*. Февруари 2018;20(2):250–8.
206. Masunaga Y, Inoue T, Yamoto K, Fujisawa Y, Sato Y, Kawashima-Sonoyama Y, и съавт. IGF2 Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Януари 2020;105(1):dgz034.
207. Inoue T, Nakamura A, Iwahashi-Odano M, Tanase-Nakao K, Matsubara K, Nishioka J, и съавт. Contribution of gene mutations to Silver-Russell syndrome phenotype: multigene sequencing analysis in 92 etiology-unknown patients. *Clin Epigenetics*. 16 Юни 2020;12(1):86.
208. Brioude F, Oliver-Petit I, Blaise A, Praz F, Rossignol S, Le Jule M, и съавт. CDKN1C mutation affecting the PCNA-binding domain as a cause of familial Russell Silver syndrome. *J Med Genet*. Декември 2013;50(12):823–30.
209. López-Abad M, Iglesias-Platas I, Monk D. Epigenetic Characterization of CDKN1C in Placenta Samples from Non-syndromic Intrauterine Growth Restriction. *Front Genet*. 2016;7:62.
210. Begemann M, Spengler S, Gogiel M, Grasshoff U, Bonin M, Betz RC, и съавт. Clinical significance of copy number variations in the 11p15.5 imprinting control regions: new cases and review of the literature. *J Med Genet*. Септември 2012;49(9):547–53.
211. Netchine I, van der Steen M, López-Bermejo A, Koledova E, Maghnie M. New Horizons in Short Children Born Small for Gestational Age. *Front Pediatr*. 2021;9:655931.
212. Cianci P, Paterlini G, Tagliabue P, Verderio M, Vergani P, Bianchi ML, и съавт. Collagenopathy with a phenotype resembling silver-russell syndrome phenotype. *Am J Med Genet*. Юли 2013;n/a-n/a.
213. Cammarata-Scalisi F, Callea M, Stock F, Zambito V, Sparago Á, Riccio A. Silver-Russell syndrome. Clinical and etiopathological aspects of a model genomic imprinting entity. *Arch Argent Pediatr*. Юни 2020;118(3):e258–64.
214. Wu D, Gong C, Zheng H, Saenger P, Zhao Y, Gu Y, и съавт. Clinical characteristics and chromosome 11p15 imprinting analysis of Silver-Russell syndrome - a Chinese experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Ноември 2014;27(11–12):1113–20.
215. Binder G, Seidel AK, Martin DD, Schweizer R, Schwarze CP, Wollmann HA, и съавт. The endocrine phenotype in silver-russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration. *J Clin Endocrinol Metab*. Април 2008;93(4):1402–7.
216. Marsaud C, Rossignol S, Tounian P, Netchine I, Dubern B. Prevalence and management of gastrointestinal manifestations in Silver–Russell syndrome. *Arch Dis Child*. Април 2015;100(4):353–8.
217. Yamaguchi KT, Salem JB, Myung KS, Romero AN, Skaggs DL. Spinal Deformity in Russell-Silver Syndrome. *Spine Deform*. Януари 2015;3(1):95–7.
218. Abraham E, Altiok H, Lubicky JP. Musculoskeletal manifestations of Russell-Silver syndrome. *J Pediatr Orthop*. 2004;24(5):552–64.
219. Cullen CL, R. K. W. Russell-Silver syndrome: microdontia and other pertinent oral findings. *ASDC J Dent Child*. 1987;54(3):201–4.
220. Kotilainen J, Hölttä P, Mikkonen T, Arte S, Sipilä I, Pirinen S. Craniofacial and dental characteristics of Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet*. 27 Март 1995;56(2):229–36.

221. Hodge N, Evans CA, Simmons KE, Fadavi S, Viana G. Occlusal Characteristics of Individuals with Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Russell-Silver Syndrome. *J Dent Child (Chic)*. 2015;82(3):135–40.
222. Kisnisci RS, Fowel SD, Epker BN. Distraction osteogenesis in Silver Russell syndrome to expand the mandible. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. Юли 1999;116(1):25–30.
223. Metzler P, Obwegeser JA, Jacobsen C, Zemmann W. Anterior alveolar segmental osteodistraction with a bone-borne device: clinical and radiographic evaluation. *J Oral Maxillofac Surg*. Ноември 2012;70(11):2549–58.
224. Giabicani É, Boulé M, Aubertin G, Galliani E, Brioude F, Dubern B, и съавт. Sleep disordered breathing in Silver-Russell syndrome patients: a new outcome. *Sleep Med*. Декември 2019;64:23–9.
225. Spiteri BS, Stafrace Y, Calleja-Agius J. Silver-Russell Syndrome: A Review. *Neonatal Network*. 2017;36(4):206–12.
226. Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, и съавт. Molecular and Clinical Studies in 138 Japanese Patients with Silver-Russell Syndrome. Miozzo M, редактор. *PLoS ONE*. 22 Март 2013;8(3):e60105.
227. Lane C, Robinson L, Freeth M. Autistic traits and cognitive abilities associated with two molecular causes of Silver-Russell syndrome. *J Abnorm Psychol*. Април 2020;129(3):312–9.
228. Bruce S, Hannula-Jouppi K, Peltonen J, Kere J, Lipsanen-Nyman M. Clinically distinct epigenetic subgroups in Silver-Russell syndrome: the degree of H19 hypomethylation associates with phenotype severity and genital and skeletal anomalies. *J Clin Endocrinol Metab*. Февруари 2009;94(2):579–87.
229. Abraham MB, Carpenter K, Baynam GS, Mackay DJ, Price G, Choong CS. Report and review of described associations of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome and Silver-Russell syndrome. *J Paediatr Child Health*. Май 2015;51(5):555–60.
230. Bellver-Pradas J, Cervera-Sánchez J, Boldó-Roda A, Martín-Cortés A, Ferreres-Gómez L, Serra-Serra V, и съавт. Silver-Russell syndrome associated to Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome, diabetes and hirsutism. *Arch Gynecol Obstet*. Август 2001;265(3):155–7.
231. Goedegebuure WJ, Smeets CCJ, Renes JS, de Rijke YB, Hokken-Koelega ACS. Gonadal function and pubertal development in patients with Silver-Russell syndrome. *Hum Reprod*. 01 Ноември 2018;33(11):2122–30.
232. Azcona C, Stanhope R. Hypoglycaemia and Russell-Silver syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Юли 2005;18(7):663–70.
233. Giabicani E, Pham A, Brioude F, Mitanchez D, Netchine I. Diagnosis and management of postnatal fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Август 2018;32(4):523–34.
234. Azcona C, Albanese A, Bareille P, Stanhope R. Growth hormone treatment in growth hormone-sufficient and -insufficient children with intrauterine growth retardation/Russell-Silver syndrome. *Horm Res*. 1998;50(1):22–7.
235. Smeets CCJ, Zandwijken GRJ, Renes JS, Hokken-Koelega ACS. Long-Term Results of GH Treatment in Silver-Russell Syndrome (SRS): Do They Benefit the Same as Non-SRS Short-SGA? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Май 2016;101(5):2105–12.
236. Rakover Y, Dietsch S, Ambler GR, Chock C, Thomsett M, Cowell CT. Growth hormone therapy in Silver Russell syndrome: 5 years experience of the Australian and New Zealand Growth database (OZGROW). *Eur J Pediatr*. Октомври 1996;155(10):851–7.
237. Toumba M, Albanese A, Azcona C, Stanhope R. Effect of Long-Term Growth Hormone Treatment on Final Height of Children with Russell-Silver Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(3):212–7.
238. Glińska M, Walczak M, Wikiera B, Pyrzak B, Majcher A, Paluchowska M, и съавт. Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J Clin Med*. 30 Май 2022;11(11):3096.

239. Schweizer R, Martin DD, Schönau E, Ranke MB. Muscle function improves during growth hormone therapy in short children born small for gestational age: results of a peripheral quantitative computed tomography study on body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* Август 2008;93(8):2978–83.
240. Lokulo-Sodipe O, Giabicani E, Canton APM, Ferrand N, Child J, Wakeling EL, и съавт. Height and body mass index in molecularly confirmed Silver-Russell syndrome and the long-term effects of growth hormone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* Септември 2022;97(3):284–92.
241. Ong KK, Potau N, Petry CJ, Jones R, Ness AR, Honour JW, и съавт. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab.* Юни 2004;89(6):2647–51.
242. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child.* Мапр 2005;90(3):258–61.
243. Dahlgren J, Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Adrenal steroid hormones in short children born small for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf).* Септември 1998;49(3):353–61.
244. Vu-Hong, T.A., Rossignol, S., Chivu, O., Cabrol, S., Netchine, I. Aggressive adrenarche in Silver-Russell Syndrome compromises final height despite GH treatment. *Horm Res Paediatr* 76. 2011;234.
245. Ibáñez L, de Zegher F. Puberty and prenatal growth. *Mol Cell Endocrinol.* 25 Юли 2006;254–255:22–5.
246. Verkauskiene R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(2):69–77.
247. Patti G, Malerba F, Calevo MG, Schiavone M, Scaglione M, Casalini E, и съавт. Pubertal timing in children with Silver Russell syndrome compared to those born small for gestational age. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:975511.
248. Kvernebo Sunnergren K, Ankarberg-Lindgren C, Dahlgren J. Adrenal and Gonadal Activity, Androgen Concentrations, and Adult Height Outcomes in Boys With Silver-Russell Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:829.
249. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 09 Септември 1989;2(8663):577–80.
250. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens.* Октомври 1988;1(4 Pt 1):335–47.
251. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med.* 03 Юли 2008;359(1):61–73.
252. Soto N, Bazaes RA, Peña V, Salazar T, Avila A, Iñiguez G, и съавт. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* Август 2003;88(8):3645–50.
253. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia.* Май 2005;48(5):849–55.
254. Rogers I, EURO-BLCS Study Group. The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *Int J Obes Relat Metab Disord.* Юли 2003;27(7):755–77.
255. Rich-Edwards J. Epidemiology of the fetal origins of adult disease: cohort studies of birthweight and cardiovascular disease. Fetal nutrition and adult disease: programming of chronic disease through fetal exposure to undernutrition. *Януари 2004;87–104.*
256. Mericq V, Martinez-Aguayo A, Uauy R, Iñiguez G, Van der Steen M, Hokken-Koelega A. Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. *Nat Rev Endocrinol.* Януари 2017;13(1):50–62.
257. Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* Юни 2006;91(6):2153–8.

258. Виолета Йотова. ЕФЕКТ ОТ НИСКОТО ТЕГЛО И РЪСТ ПРИ РАЖДАНЕ ВЪРХУ ПОСТНАТАЛНИЯ РАСТЕЖ И НЯКОИ МАРКЕРИ НА ПОВИШЕН КАРДИОВАСКУЛАРЕН И МЕТАБОЛИТЕН РИСК У ЮНОШИ [дисертация за присъждане на научна и образователна степен "Доктор"]. Медицински университет - Варна; 2002.
259. Smeets CCJ, Renes JS, van der Steen M, Hokken-Koelega ACS. Metabolic Health and Long-Term Safety of Growth Hormone Treatment in Silver-Russell Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 Март 2017;102(3):983–91.
260. Patti G, Giaccardi M, Capra V, Napoli F, Cangemi G, Notarnicola S, и съавт. Clinical Manifestations and Metabolic Outcomes of Seven Adults with Silver-Russell Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Интернет]. 13 Март 2018 [цитиран 14 Октомври 2022]; Достъпен на: <https://academic.oup.com/jcem/advance-article/doi/10.1210/je.2017-02589/4931668>
261. Mosbah H, Netchine I, Poitou C. Metabolic signatures in an adolescent with Silver-Russell syndrome and outcomes after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* Юли 2017;13(7):1248–50.
262. Searle C, Johnson D. Russel-Silver syndrome: A historical note and comment on an older adult. *Am J Med Genet A.* Февруари 2016;170A(2):466–70.
263. Pülhorn H, Pesic-Smith J, Cowley P, Murphy M. Cerebral aneurysms and accelerated atherosclerosis in Russell-Silver syndrome: a new subtype? Case report. *J Neurosurg.* Август 2015;123(2):467–9.
264. Shekhawat PS, Garland JS, Shivpuri C, Mick GJ, Sasidharan P, Pelz CJ, и съавт. Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. *Pediatr Res.* Март 1998;43(3):338–43.
265. Kyriakakou M, Malamitsi-Puchner A, Militsi H, Boutsikou T, Margeli A, Hassiakos D, и съавт. Leptin and adiponectin concentrations in intrauterine growth restricted and appropriate for gestational age fetuses, neonates, and their mothers. *Eur J Endocrinol.* Март 2008;158(3):343–8.
266. Pekal Y, Özhan B, Enli Y, Özdemir ÖMA, Ergin H. Cord Blood Levels of Spexin, Leptin, and Visfatin in Term Infants Born Small, Appropriate, and Large for Gestational Age and Their Association with Newborn Anthropometric Measurements. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 01 Декември 2022;14(4):444–52.
267. Valūniene M, Verkauskiene R, Boguszewski M, Dahlgren J, Lasiene D, Lasas L, и съавт. Leptin levels at birth and in early postnatal life in small- and appropriate-for-gestational-age infants. *Medicina (Kaunas).* 2007;43(10):784–91.
268. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines. *European Journal of Endocrinology.* 01 Март 2009;160(3):337–47.
269. Boguszewski M, Dahlgren J, Bjarnason R, Rosberg S, Carlsson L, Carlsson B, и съавт. Serum leptin in short children born small for gestational age: relationship with the growth response to growth hormone treatment. The Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. *European Journal of Endocrinology.* 01 Октомври 1997;387–95.
270. Léniz A, Portillo MP, Fernández-Quintela A, Macarulla MT, Sarasua-Miranda A, del Hoyo M, и съавт. Has the adipokine profile an influence on the catch-up growth type in small for gestational age infants? *J Physiol Biochem.* Август 2019;75(3):311–9.
271. Kamoda T, Saitoh H, Saito M, Sugiura M, Matsui A. Serum adiponectin concentrations in newborn infants in early postnatal life. *Pediatr Res.* Ноември 2004;56(5):690–3.
272. Takaya J, Yamato F, Higashino H, Kaneko K. Intracellular magnesium and adipokines in umbilical cord plasma and infant birth size. *Pediatr Res.* Декември 2007;62(6):700–3.
273. Goto E. Blood adiponectin concentration at birth in small for gestational age neonates: A meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* Януари 2019;13(1):183–8.
274. Seppä S, Tenhola S, Voutilainen R. Fibroblast Growth Factor 21, Adiponectin, and Irisin as Markers of Unfavorable Metabolic Features in 12-Year-Old Children. *Journal of the Endocrine Society.* 01 Април 2019;3(4):825–37.

275. Sancakli O, Darendeliler F, Bas F, Gokcay G, Disci R, Aki S, и съавт. Insulin, adiponectin, IGFBP-1 levels and body composition in small for gestational age born non-obese children during prepubertal ages. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Юли 2008;69(1):88–92.
276. Cianfarani S, Martinez C, Maiorana A, Scirè G, Spadoni GL, Boemi S. Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab*. Март 2004;89(3):1346–51.
277. Shan D, Liu X, Cai Y, Qiao X, Xu L, Zou L. Irisin level and neonatal birthweight: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. Ноември 2020;254:25–32.
278. Ökdemir D, Hatipoğlu N, Kurtoğlu S, Siraz ÜG, Akar HH, Muhtaroglu S, и съавт. The Role of Irisin, Insulin and Leptin in Maternal and Fetal Interaction. *Исрп [Интернет]*. 29 Май 2018 [цитиран 22 Февруари 2023]; Достъпен на: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_18159/JCRPE-10-307-En.pdf
279. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, Casano P, de Zegher F. Abdominal fat partitioning and high-molecular-weight adiponectin in short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. Март 2009;94(3):1049–52.
280. Marcovecchio ML, Gorman S, Watson LPE, Dunger DB, Beardsall K. Catch-Up Growth in Children Born Small for Gestational Age Related to Body Composition and Metabolic Risk at Six Years of Age in the UK. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(2):119–27.
281. Díaz M, Campderrós L, Guimaraes MP, López-Bermejo A, de Zegher F, Villarroya F, и съавт. Circulating growth-and-differentiation factor-15 in early life: relation to prenatal and postnatal growth and adiposity measurements. *Pediatr Res*. Април 2020;87(5):897–902.
282. Ballard LM, Jenkinson E, Byrne CD, Child JC, Davies JH, Inskip H, и съавт. Lived experience of Silver-Russell syndrome: implications for management during childhood and into adulthood. *Arch Dis Child*. Януари 2019;104(1):76–82.
283. Ballard LM, Jenkinson E, Byrne CD, Child JC, Inskip H, Lokulo-Sodipe O, и съавт. Experiences of adolescents living with Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child*. Декември 2021;106(12):1195–201.
284. Lokulo-Sodipe O, Ballard L, Child J, Inskip HM, Byrne CD, Ishida M, и съавт. Phenotype of genetically confirmed Silver-Russell syndrome beyond childhood. *J Med Genet*. Октомври 2020;57(10):683–91.
285. Burgevin M, Lacroix A, Bourdet K, Coutant R, Donadille B, Faivre L, и съавт. Quality of life and mental health of adolescents and adults with Silver-Russell syndrome. *Eur J Med Genet*. Май 2022;65(5):104482.
286. Downs J, Jacoby P, Leonard H, Epstein A, Murphy N, Davis E, и съавт. Psychometric properties of the Quality of Life Inventory-Disability (QI-Disability) measure. *Qual Life Res*. Март 2019;28(3):783–94.
287. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 06 Май 2000;320(7244):1240–3.
288. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. Май 2006;23(5):469–80.
289. Galcheva SV, Iotova VM, Yotov YT, Grozdeva KP, Stratev VK, Tzaneva VI. Waist circumference percentile curves for Bulgarian children and adolescents aged 6-18 years. *Int J Pediatr Obes*. 2009;4(4):381–8.
290. Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, и съавт. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. Октомври 2007;8(5):299–306.
291. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, и съавт. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. Октомври 2016;34(10):1887–920.
292. Ралица Попова, Виолета Йотова. Съвременни методики за оценка на мастната тъкан в детска възраст. *Практическа педиатрия*. 1(2013):3–5.
293. Moliner AM, Waligora J. The European Union Policy in the Field of Rare Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1031:561–87.

294. Vrana-Diaz CJ, Balasubramanian P, Kayadjanian N, Bohonowych J, Strong TV. Variability and change over time of weight and BMI among adolescents and adults with Prader-Willi syndrome: a 6-month text-based observational study. *Orphanet J Rare Dis.* Декември 2020;15(1):233.
295. Talebizadeh Z, Butler MG. Insulin resistance and obesity-related factors in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Clin Genet.* Март 2005;67(3):230–9.
296. Goldstone AP, Thomas EL, Brynes AE, Bell JD, Frost G, Saeed N, и съавт. 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.* Септември 2001;86(9):4330–8.
297. Brambilla P, Crinò A, Bedogni G, Bosio L, Capra M, Corrias A, и съавт. Metabolic syndrome in children with Prader-Willi syndrome: the effect of obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* Април 2011;21(4):269–76.
298. Sinnema M, Maaskant MA, van Schrojenstein Lantman-de Valk HMJ, van Nieuwpoort IC, Drent ML, Curfs LMG, и съавт. Physical health problems in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* Септември 2011;155A(9):2112–24.
299. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, и съавт. Central Precocious Puberty Caused by Mutations in the Imprinted Gene *MKRN3*. *N Engl J Med.* 27 Юни 2013;368(26):2467–75.
300. Kobayashi M, Yagasaki H, Tamaru K, Mitsui Y, Inukai T. Idiopathic central precocious puberty with Prader-Willi syndrome: pubertal development with discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 01 Август 2022;2022:22–0244.
301. Pusz ER, Rotenstein D. Treatment of precocious puberty in a female with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* Май 2008;21(5):495–500.
302. Lee HS, Hwang JS. Central precocious puberty in a girl with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(11–12):1201–4.
303. Crinò A, Di Giorgio G, Schiaffini R, Fierabracci A, Spera S, Maggioni A, и съавт. Central precocious puberty and growth hormone deficiency in a boy with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* Декември 2008;167(12):1455–8.
304. Linnemann K, Schröder C, Mix M, Krüger G, Fusch C. Prader-Labhart-Willi syndrome with central precocious puberty and empty sella syndrome. *Acta Paediatrica.* 02 Януари 2007;88(11):1295–7.
305. Grootjen LN, Rutges JPHJ, Damen L, Donze SH, Juriaans AF, Kerkhof GF, и съавт. Effects of 8 years of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *European Journal of Endocrinology.* 01 Юли 2021;185(1):47–55.
306. de Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr.* Октомври 1996;64(4):650–8.
307. Grootjen LN, Uyl NEM, van Beijsterveldt IALP, Damen L, Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. Prenatal and Neonatal Characteristics of Children with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Med.* 28 Януари 2022;11(3):679.
308. Singh P, Mahmoud R, Gold JA, Miller JL, Roof E, Tamura R, и съавт. A multicenter study of maternal and neonatal outcomes in individuals with Prader-Willi syndrome. *J Med Genet.* Септември 2018;55(9):594–8.
309. Yang L, Zhou Q, Ma B, Mao S, Dai Y, Zhu M, и съавт. Perinatal features of Prader-Willi syndrome: a Chinese cohort of 134 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 21 Януари 2020;15(1):24.
310. Clerc A, Coupaye M, Mosbah H, Pinto G, Laurier V, Mourre F, и съавт. Diabetes Mellitus in Prader-Willi Syndrome: Natural History during the Transition from Childhood to Adulthood in a Cohort of 39 Patients. *J Clin Med.* 15 Ноември 2021;10(22):5310.
311. Krochik AG, Ozuna B, Torrado M, Chertkoff L, Mazza C. Characterization of alterations in carbohydrate metabolism in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* Юли 2006;19(7):911–8.

312. Соня Галчева. АБДОМИНАЛНО ЗАТЛЪСТЯВАНЕ В ДЕТСКО-ЮНОШЕСКА ВЪЗРАСТ И СВЪРЗАНИТЕ С НЕГО МЕТАБОЛИТНИ И ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ПРОМЕНИ ПРИ ДЕЦА В ПРЕДПУБЕРТЕТНА ВЪЗРАСТ [ДИСЕРТАЦИЯ ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „„„ДОКТОР“““]. Медицински университет - Варна; 2009.
313. Bedogni G, Grugni G, Cicolini S, Caroli D, Tamini S, Sartorio A. Changes of Body Weight and Body Composition in Obese Patients with Prader-Willi Syndrome at 3 and 6 Years of Follow-Up: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*. 08 Ноември 2020;9:3596.
314. Marzullo P, Mele C, Minocci A, Mai S, Scacchi M, Sartorio A, и съавт. Fat-Free Mass Is Better Related to Serum Uric Acid Than Metabolic Homeostasis in Prader-Willi Syndrome. *Nutrients*. 25 Август 2020;12(9):2583.
315. Al-Daghri NM, Khan N, Sabico S, Al-Attas OS, Alokail MS, Kumar S. Gender-specific associations of serum sex hormone-binding globulin with features of metabolic syndrome in children. *Diabetol Metab Syndr*. 08 Март 2016;8(1):22.
316. Agirbasli M, Agaoglu NB, Orak N, Caglioz H, Ocek T, Poci N, и съавт. Sex hormones and metabolic syndrome in children and adolescents. *Metabolism*. 01 Септември 2009;58(9):1256–62.
317. Aydın B, Winters SJ. Sex Hormone-Binding Globulin in Children and Adolescents. *Jcrpe*. 01 Март 2016;8(1):1–12.
318. Krishnasamy SS, Chang C, Wang C, RainaChandiramani, Winters SJ. Sex Hormone-Binding Globulin and The Risk for Metabolic Syndrome in Children of South Asian Indian Origin. *Endocrine Practice*. 01 Септември 2012;18(5):668–75.
319. Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Hypogonadism in females with Prader-Willi syndrome from infancy to adulthood: variable combinations of a primary gonadal defect and hypothalamic dysfunction. *Eur J Endocrinol*. Февруари 2010;162(2):377–84.
320. Park G, Song K, Choi Y, Oh JS, Choi HS, Suh J, и съавт. Sex Hormone-Binding Globulin Is Associated with Obesity and Dyslipidemia in Prepubertal Children. *Children*. 04 Декември 2020;7(12):272.
321. Bakker NE, van Doorn J, Renes JS, Donker GH, Hokken-Koelega ACS. IGF-1 Levels, Complex Formation, and IGF Bioactivity in Growth Hormone-Treated Children With Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Август 2015;100(8):3041–9.
322. Weigle DS, Ganter SL, Kuijper JL, Leonetti DL, Boyko EJ, Fujimoto WY. Effect of regional fat distribution and Prader-Willi syndrome on plasma leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. Февруари 1997;82(2):566–70.
323. Hawkes CP, Grimberg A. Insulin-Like Growth Factor-I is a Marker for the Nutritional State. *Pediatr Endocrinol Rev*. Декември 2015;13(2):499–511.
324. Myers SE, Davis A, Whitman BY, Santiago JV, Landt M. Leptin concentrations in Prader-Willi syndrome before and after growth hormone replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Януари 2000;52(1):101–5.
325. Cunha WR, Gaspar IC, De Souza BC, Martins BDL, De Miranda JA, Lanna CMM, и съавт. High molecular weight adiponectin as a biomarker of hypertension in children and adolescents with obesity. *Eur J Pediatr*. 17 Април 2023;182(6):2925–31.
326. Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 28 Септември 2011;12(11):722–34.
327. Ye R, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol Metab*. 19 Април 2013;2(3):133–41.
328. Friedrich N, Thuesen B, Jørgensen T, Juul A, Spielhagen C, Wallaschofski H, и съавт. The Association Between IGF-I and Insulin Resistance. *Diabetes Care*. Април 2012;35(4):768–73.
329. Liang S, Hu Y, Liu C, Qi J, Li G. Low insulin-like growth factor 1 is associated with low high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome in Chinese nondiabetic obese children and adolescents: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 24 Юни 2016;15:112.
330. Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis--a critical update. *Peptides*. Април 2014;54:89–100.

331. Elizondo-Montemayor L, Mendoza-Lara G, Gutierrez-DelBosque G, Peschard-Franco M, Nieblas B, Garcia-Rivas G. Relationship of Circulating Irisin with Body Composition, Physical Activity, and Cardiovascular and Metabolic Disorders in the Pediatric Population. *International Journal of Molecular Sciences*. Декември 2018;19(12):3727.
332. Nyunt O, Cotterill AM, Archbold SM, Wu JY, Leong GM, Verge CF, и съавт. Normal cortisol response on low-dose synacthen (1 microg) test in children with Prader Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Декември 2010;95(12):E464-467.
333. Farholt S, Sode-Carlson R, Christiansen JS, Østergaard JR, Høybye C. Normal cortisol response to high-dose synacthen and insulin tolerance test in children and adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Януари 2011;96(1):E173-180.
334. Noh ES, Kim MS, Kim C, Jeon K, Kim S, Cho SY, и съавт. Endocrine and Metabolic Illnesses in Young Adults with Prader-Willi Syndrome. *J Pers Med*. 25 Май 2022;12(6):858.
335. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr*. Октомври 2017;6(4):274–85.
336. de Lind van Wijngaarden RFA, Otten BJ, Festen DAM, Joosten KFM, de Jong FH, Sweep FCGJ, и съавт. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Май 2008;93(5):1649–54.
337. Corrias A, Grugni G, Crinò A, Di Candia S, Chiabotto P, Cogliardi A, и съавт. Assessment of central adrenal insufficiency in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Юни 2012;76(6):843–50.
338. Grugni G, Beccaria L, Corrias A, Crinò A, Cappa M, De Medici C, и съавт. Central adrenal insufficiency in young adults with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Септември 2013;79(3):371–8.
339. Beauvoys V, Dhondt K, Buysse W, Nyakasane A, Zech F, De Schepper J, и съавт. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its relationship with central respiratory dysfunction in children with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 02 Септември 2015;10:106.
340. Connell NA, Paterson WF, Wallace AM, Donaldson MDC. Adrenal function and mortality in children and adolescents with Prader-Willi syndrome attending a single centre from 1991-2009. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Ноември 2010;73(5):686–8.
341. Angulo MA, Butler MG, Hossain WA, Castro-Magana M, Corletto J. Central adrenal insufficiency screening with morning plasma cortisol and ACTH levels in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 27 Юни 2022;35(6):733–40.
342. Rosenberg AGW, Pellikaan K, Poitou C, Goldstone AP, Høybye C, Markovic T, и съавт. Central Adrenal Insufficiency Is Rare in Adults With Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Юли 2020;105(7):e2563-2571.
343. Vestergaard P, Kristensen K, Bruun JM, Østergaard JR, Heickendorff L, Mosekilde L, и съавт. Reduced bone mineral density and increased bone turnover in Prader-Willi syndrome compared with controls matched for sex and body mass index--a cross-sectional study. *J Pediatr*. Май 2004;144(5):614–9.
344. van Mil EG, Westerterp KR, Gerver WJ, Van Marken Lichtenbelt WD, Kester AD, Saris WH. Body composition in Prader-Willi syndrome compared with nonsyndromal obesity: Relationship to physical activity and growth hormone function. *J Pediatr*. Ноември 2001;139(5):708–14.
345. Høybye C. Endocrine and metabolic aspects of adult Prader-Willi syndrome with special emphasis on the effect of growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res*. Февруари 2004;14(1):1–15.
346. Jørgensen AP, Ueland T, Sode-Carlson R, Schreiner T, Rabben KF, Farholt S, и съавт. Two years of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome do not improve the low BMD. *J Clin Endocrinol Metab*. Април 2013;98(4):E753-760.
347. Longhi S, Grugni G, Gatti D, Spinozzi E, Sartorio A, Adami S, и съавт. Adults with Prader-Willi syndrome have weaker bones: effect of treatment with GH and sex steroids. *Calcif Tissue Int*. Февруари 2015;96(2):160–6.

348. Damen L, Grootjen LN, Donze SH, de Graaff LCG, van der Velden JAEM, Hokken-Koelega ACS. Bone mineral density during 3 years of growth hormone in previously GH-treated young adults with PWS. *Eur J Endocrinol.* 04 Май 2021;184(6):773–82.
349. Colmenares A, Pinto G, Taupin P, Giuseppe A, Odent T, Trivin C, и съавт. Effects on growth and metabolism of growth hormone treatment for 3 years in 36 children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res Paediatr.* Февруари 2011;75(2):123–30.
350. de Lind van Wijngaarden RFA, Festen DAM, Otten BJ, van Mil EGAH, Rotteveel J, Odink RJ, и съавт. Bone mineral density and effects of growth hormone treatment in prepubertal children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* Октомври 2009;94(10):3763–71.
351. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab.* Април 2002;87(4):1581–5.
352. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB. Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* Юли 2000;137(1):42–9.
353. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EPC, van Wijngaarden RFAT de L, Festen DAM, Bindels-de Heus GCB, и съавт. Bone Mineral Density in Children and Adolescents With Prader-Willi Syndrome: A Longitudinal Study During Puberty and 9 Years of Growth Hormone Treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* Април 2015;100(4):1609–18.
354. Таня Златева. Организация и резултати от програма за ранно откриване и обхващане на деца, родени малки за гестационната си възраст [Дисертация]. МУ-Варна; 2024.
355. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ.* 28 Юли 2007;335(7612):194.
356. Phillips DIW. Programming of the stress response: a fundamental mechanism underlying the long-term effects of the fetal environment? *J Intern Med.* Май 2007;261(5):453–60.
357. Zamecznik A, Stańczyk J, Wosiak A, Niewiadomska-Jarosik K. Time domain parameters of heart rate variability in children born as small-for-gestational age. *Cardiol Young.* Май 2017;27(4):663–70.
358. Balomenou F, Rallis D, Evangelou F, Zisi A, Balomenou K, Tsekas N, и съавт. Is small for gestational age status independently correlated with body composition during childhood? *Eur J Pediatr.* Февруари 2023;182(2):661–8.
359. Maffei C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tatò L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res.* Март 2001;9(3):179–87.
360. Binder G, Schweizer R, Blumenstock G, Ferrand N. Adrenarche in Silver-Russell Syndrome: Timing and Consequences. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 01 Ноември 2017;102(11):4100–8.
361. van der Steen M, Lem AJ, van der Kaay DCM, Hokken-Koelega ACS. Puberty and Pubertal Growth in GH-treated SGA Children: Effects of 2 Years of GnRHa Versus No GnRHa. *J Clin Endocrinol Metab.* Май 2016;101(5):2005–12.
362. Lem AJ, van der Kaay DCM, de Ridder MAJ, Bakker-van Waarde WM, van der Hulst FJPCM, Mulder JC, и съавт. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* Ноември 2012;97(11):4096–105.
363. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* Октомври 2002;87(10):4657–61.
364. Iñiguez G, Ong K, Bazaes R, Avila A, Salazar T, Dunger D, и съавт. Longitudinal changes in insulin-like growth factor-I, insulin sensitivity, and secretion from birth to age three years in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* Ноември 2006;91(11):4645–9.
365. Veening MA, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA. Sequelae of syndrome X in children born small for gestational age. *Horm Res.* 2004;61(3):103–7.

366. Sas T, Mulder P, Aanstoot HJ, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, и съавт. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Февруари 2001;54(2):243–51.
367. Zamojska J, Niewiadomska-Jarosik K, Kierzkowska B, Gruca M, Wosiak A, Smolewska E. Lipid Profile in Children Born Small for Gestational Age. *Nutrients*. Януари 2023;15(22):4781.
368. Lokulo-Sodipe O, Inskip HM, Byrne CD, Child J, Wakeling EL, Mackay DJG, и съавт. Body composition and metabolism in adults with molecularly-confirmed Silver-Russell syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 08 Февруари 2024;dgae074.
369. Hales CN. Non-insulin-dependent diabetes mellitus. *British Medical Bulletin*. 01 Януари 1997;53(1):109–22.
370. Takenouchi T, Awazu M, Eggermann T, Kosaki K. Adult phenotype of Russell-Silver syndrome: A molecular support for Barker-Brenner’s theory. *Congenit Anom (Kyoto)*. Август 2015;55(3):167–9.
371. Trevisanuto D, Doglioni N, Altinier S, Zaninotto M, Plebani M, Zanardo V. High-Sensitivity C-Reactive Protein in Umbilical Cord of Small-for-Gestational-Age Neonates. *Biology of the Neonate*. 29 Ноември 2006;91(3):186–9.
372. Wegmann MG, Jensen RB, Thankamony A, Frystyk J, Roche E, Hoey H, и съавт. Increases in Bioactive IGF do not Parallel Increases in Total IGF-I During Growth Hormone Treatment of Children Born SGA. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Април 2020;105(4):dgz118.
373. Miras M, Ochetti M, Martín S, Silvano L, Sobrero G, Castro L, и съавт. Serum levels of adiponectin and leptin in children born small for gestational age: relation to insulin sensitivity parameters. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Май 2010;23(5):463–71.
374. McCourt HJ, Hunter SJ, Cardwell CR, Young IS, Murray LJ, Boreham CA, и съавт. Adiponectin multimers, body weight and markers of cardiovascular risk in adolescence: Northern Ireland Young Hearts Project. *Int J Obes*. Септември 2013;37(9):1247–53.
375. Araki S, Dobashi K, Kubo K, Asayama K, Shirahata A. High molecular weight, rather than total, adiponectin levels better reflect metabolic abnormalities associated with childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. Декември 2006;91(12):5113–6.
376. Ofenheimer A, Breyer-Kohansal R, Hartl S, Burghuber OC, Krach F, Franssen FME, и съавт. Using Body Composition Groups to Identify Children and Adolescents at Risk of Dyslipidemia. *Children (Basel)*. 13 Ноември 2021;8(11):1047.
377. Salton N, Kern S, Interator H, Lopez A, Moran-Lev H, Lebenthal Y, и съавт. Muscle-to-Fat Ratio for Predicting Metabolic Syndrome Components in Children with Overweight and Obesity. *Child Obes*. Март 2022;18(2):132–42.
378. Burrows R, Correa-Burrows P, Reyes M, Blanco E, Albala C, Gahagan S. Low muscle mass is associated with cardiometabolic risk regardless of nutritional status in adolescents: A cross-sectional study in a Chilean birth cohort: BURROWS ET AL. *Pediatr Diabetes*. Декември 2017;18(8):895–902.
379. Hokken-Koelega ACS, van Pareren Y, Sas T, Arends N. Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormone-treated short children born small for gestational age. *Horm Res*. 2003;60 Suppl 3:113–4.
380. Kühl AM, Dias MRMG, Pereira RM. Effect of treatment with growth hormone on body composition and metabolic profile of short children born small for gestational age. *Rev Paul Pediatr*. 2024;42:e2023073.
381. Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. Октомври 2000;85(10):3786–92.
382. Willemsen RH, Arends NJT, Bakker-van Waarde WM, Jansen M, van Mil EGAH, Mulder J, и съавт. Long-term effects of growth hormone (GH) treatment on body composition and bone mineral density in short children born small-for-gestational-age: six-year follow-up of a randomized controlled GH trial. *Clin Endocrinol*. 11 Юни 2007;0(0):070611021303002-???