

# Gemiste diagnoses en onbehandelde gezondheidsproblemen bij volwassenen met Prader-Willi syndroom

## Aanbevelingen voor screening en behandeling

Karlijn Pellikaan, PhD-student <sup>2</sup>

Anna Rosenberg, PhD-student <sup>2</sup>

Anja Kattentidt-Mouravieva, AVG en klinisch geneticus <sup>3</sup>

Rogier Kersseboom, AVG en klinisch geneticus <sup>3</sup>

Anja Bos-Roubos, GZ-psycholoog <sup>4</sup>

José Veen-Roelofs, kinderdieëtist en diëtist voor verstandelijk gehandicapten <sup>5</sup>

Nina van Aalst-van Wieringen, fysiotherapeut <sup>1</sup>

Franciska Hoekstra, internist-endocrinoloog <sup>2,8</sup>

Sjoerd van den Berg, laboratoriumsPECIALIST klinische chemie, endocrinoloog <sup>1</sup>

Art-Jan van der Lely, internist-endocrinoloog, sectorhoofd endocrinologie afdeling inwendige geneeskunde <sup>2</sup>

Laura de Graaff, internist-endocrinoloog erfelijke en aangeboren aandoeningen <sup>2,6,7</sup>

1. Department of Physical Therapy, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, The Netherlands.
2. Internal Medicine, division of Endocrinology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, The Netherlands.
3. Stichting Zuidwester, Middelharnis, The Netherlands.
4. Vincent van Gogh, Center of Excellence for Neuropsychiatry, Venray, the Netherlands.
5. 's Heeren Loo, Care Providing Agency, Ede/Wekerom, The Netherlands.
6. Academic Center for Growth Disorders, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, The Netherlands.
7. Dutch Center of Reference for Prader-Willi syndrome.
8. Department of Internal Medicine, Reinier de Graaf hospital, Delft, the Netherlands.

In verband met ruimtegebrek staan de tabellen 1 t/m 8 en figuur 1 waarnaar verwezen wordt in dit artikel op onze website: [www.nvavg.nl/artikelen-tavg](http://www.nvavg.nl/artikelen-tavg).

## Introductie

Prader-Willi syndroom (PWS) is een zeldzaam genetisch syndroom dat wordt veroorzaakt door de afwezigheid van een paternale bijdrage aan chromosoom 15q11-13. Het kan worden veroorzaakt door een paternale deletie (65-75%), maternale uniparentale disomie 15 (mUPD, 20-30%), een imprinting center defect (ICD, 1-3%) of een paternale chromosomale translocatie (0.1%).<sup>1,2</sup> Het syndroom wordt gekenmerkt door hypotonie, een lichte tot matige verstandelijke beperking, typische gelaatskenmerken en hypothalamische dysfunctie, die leidt tot hyperfagie, hypopituitarisme, een abnormale temperatuurregulatie en een gestoorde pijnregistratie.<sup>3-6</sup>

De mortaliteit in volwassenen met PWS is hoog (3% per jaar)<sup>7,8</sup> ten opzichte van volwassenen met een verstandelijke beperking zonder PWS (1.3% per jaar).<sup>9</sup> Meer dan de helft van deze sterfgevallen heeft een cardiopulmonale oorzaak.<sup>8,10</sup> en 7% van de sterfgevallen wordt direct veroorzaakt door obesitas.<sup>8</sup> 78% van alle sterfgevallen in PWS is onverwacht.<sup>11</sup>

Verscheidene factoren leiden tot cardiopulmonale pathologie bij volwassenen met PWS. Deze cardiopulmonale pathologie wordt veroorzaakt door een complexe interactie tussen obesitas, gedrag, hormonen en cardiovasculaire (CV) factoren, zie **Figuur 1\***.<sup>12-39</sup>

Bij patiënten met PWS wordt de obesitas veroorzaakt door hyperfagie (een overmatige eetlust) in combinatie met een laag rustmetabolisme (basal metabolic rate, BMR).<sup>12</sup> Dit lage rustmetabolisme wordt veroorzaakt door een lage spiermassa, veroorzaakt door het syndroom. Onbehandelde hormoontekorten zoals hypogonadisme, hypothyreoïdie en groeihormoondeficiëntie kunnen een negatieve invloed hebben op spiermassa en –functie en zo het rustmetabolisme verder verlagen.<sup>12, 14-21</sup> Het totale energieverbruik (total energy expenditure) van volwassenen met PWS is 20% lager dan in volwassenen met obesitas van dezelfde leeftijd.<sup>22</sup> Daarom zouden volwassenen met PWS een strikt dieet moeten volgen en tenminste één uur per dag moeten bewegen.<sup>23</sup> In de praktijk wordt dit echter bemoeilijkt door moeizaam te duiden gedrag, hypotonie, scoliose, perifeer oedeem en vermoeidheid (vaak veroorzaakt door hypopituitarisme en vitamine D deficiëntie)<sup>14, 24-29</sup>. Hierdoor ontstaat een vicieuze cirkel waarbij mensen met PWS niet voldoende kunnen bewegen door spierzwakte, waardoor de spierzwakte verder verergerd. Een gebrek aan lichaamsbeweging kan zorgen voor CV risicofactoren zoals hypertensie, hypercholesterolemie en type 2 diabetes mellitus (DM2).<sup>30</sup> Andere CV risicofactoren die voor kunnen komen bij volwassenen met PWS zijn obesitas-hypoventilatiesyndroom (OHS) en

slaapapnoe. Slaapapnoe en OHS kunnen leiden tot pulmonale hypertensie<sup>31, 32</sup>, DM2<sup>33</sup> en een verdere toename van de obesitas<sup>34</sup> en CV problemen<sup>35-38</sup>. Als laatste kunnen het specifieke neurocognitieve fenotype van PWS (waarbij het verbale IQ beter is ontwikkeld dan het performale IQ, wat kan leiden tot overschatting) en de autistische kenmerken stress veroorzaken. Stress kan zorgen voor hypertensie, een belangrijke CV risicofactor.<sup>39</sup> Als laatste is ook de prevalentie van psychoses verhoogd in mensen met PWS, waardoor er vaak psychofarmaca voorgeschreven worden. Veel psychofarmaca hebben ook CV bijwerkingen, wat het CV risico verder kan verhogen.<sup>40</sup>

Deze complexe interactie tussen somatische en psychologische factoren vraagt om een syndroom-specifieke behandeling van gezondheidsproblemen. Echter, omdat PWS een zeldzaam syndroom is,<sup>5</sup> zijn de meeste artsen onbekend met het syndroom en de comorbiditeit die hierbij voor kan komen. Ook kunnen de hoge pijngrens en de verminderde verbale expressie van lichamelijke klachten leiden tot onderdiagnostiek en onderbehandeling. Het resultaat: medische complicaties en ziekenhuisopnames. Wanneer deze co-morbiditeiten op tijd worden opgespoord, kunnen (de persoonlijke en financiële gevolgen van) medische complicaties worden voorkomen.<sup>41</sup>

Verscheidene artikelen hebben de prevalentie van gezondheidsproblemen in PWS beschreven.<sup>11, 42-60</sup> Helaas is er bij deze artikelen meestal geen systematische gezondheidsscreening verricht, waardoor er waarschijnlijk sprake is van onderdiagnostiek en dus een onderschatting van de prevalentie. Artikelen die wel een systematische gezondheidsscreening uitvoeren zijn schaars<sup>44, 45, 47, 48, 58</sup> en er is weinig bekend over de relatie tussen gezondheidsproblemen en kenmerken van patiënten (woonsituatie, lichaamsgewicht, genotype en demografische kenmerken). Hierdoor is er ook geen consensus over wat de beste screeningsstrategie is bij volwassenen met PWS.

Wij voerden een systematische gezondheidsscreening uit bij alle volwassenen met PWS die ons expertisecentrum bezoeken, om comorbiditeit vroeg op te sporen en te behandelen. In dit artikel laten we de prevalentie van deze gezondheidsproblemen zien. Ook kijken we naar de associatie tussen deze gezondheidsproblemen met de eerdergenoemde patiëntkenmerken. Op basis hiervan geven we praktisch advies voor de behandeling van volwassenen met PWS.

## Methode

Deze studie is goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het Erasmus Medisch Centrum.

In deze retrospectieve studie hebben we informatie verzameld uit patiëntendossiers van volwassenen die de multidisciplinaire polikliniek van het PWS-expertise centrum in het Erasmus Medisch Centrum bezochten tussen januari 2005 en april 2020 en waarbij de systematische gezondheidsscreening uitgevoerd is. Alle patiënten waren vooraf al gediagnosticeerd met PWS. Voor het bestaan van deze polikliniek werden volwassenen met PWS vaak behandeld door de huisarts of de AVG-arts.

Onze systematische gezondheidsscreening bestaat uit een structurele anamnese, een volledig lichamelijk onderzoek, een medische vragenlijst, het doornemen van verwijzbrieven uit andere zorginstellingen, laboratoriumonderzoek en, als dit geïndiceerd en mogelijk is, extra testen zoals een dual energy X-ray (DEXA), radiologisch onderzoek en poly(somno)grafie. We rapporteren de ‘verborgen’ gezondheidsproblemen die gedetecteerd zijn door onze screening. Gezondheidsproblemen die pas ontstonden tijdens latere ziekenhuisbezoeken, zijn niet meegenomen. 42 volwassenen zijn eerder beschreven door Sinnema et al.<sup>43</sup>

**Genetische diagnose** We hebben zelf genetisch onderzoek uitgevoerd, of uitslagen van eerste genetische testen opgevraagd uit andere Nederlandse academische ziekenhuizen om de diagnose PWS te bevestigen en het genotype te bepalen.

**Medische vragenlijst** Als onderdeel van de reguliere patiëntenzorg vulden alle verzorgers een medische vragenlijst in voor het eerste bezoek aan de polikliniek. Deze vragenlijst bestond uit vragen over de medische voorgeschiedenis, medicatiegebruik, familiegeschiedenis, lichamelijke en psychologische klachten, moeilijk verstaanbaar gedrag en informatie over de sociale situatie zoals werk, school, romantische relaties en woonsituatie. Lichamelijke en psychologische klachten en moeilijk verstaanbaar gedrag werden gescoord op een 5-punts likertschaal (1=zelden of nooit, 2=niet vaak en niet erg hevig, 3=vrij vaak en/of vrij hevig, 4=vaak en/of hevig, 5=zeer vaak en/of zeer hevig). Een score van 3 of hoger werd gezien als klinisch relevant en werd verder uitgevraagd tijdens het bezoek aan de polikliniek.

**Laboratoriumonderzoek** Tijdens het eerste bezoek aan de polikliniek werd bloed afgenomen voor de evaluatie van vetmetabolisme (low density lipoproteïne (LDL)-cholesterol), glucose metabolisme (niet nuchter glucose, hemoglobine A1c), schildklier functie (vrij T4), gonadale functie (LH, FSH, estradiol of testosteron, SHBG, op een willekeurig tijdstip afgenomen), leverenzymen (aspartaat aminotransferase, alanine aminotransferase, alkalische fosfatase, gamma glutamyl transpeptidase, totaal bilirubine, lactaat

dehydrogenase), nierfunctie (ureum, kreatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR, bepaald met de CKD-EPI formule)), het hematopoietische systeem (hemoglobine, hematocriet, mean corpuscular volume, leukocyten, trombocyten en, als er microcytaire anemie aanwezig was, ferritine) en vitamine D status (25-hydroxyvitamine D).

**Aanvullend onderzoek** Om te screenen op hypertensie werd de bloeddruk gemeten. Als de bloeddruk boven de 140/90 mmHg was, werd de meting herhaald. Wanneer de bloeddruk herhaaldelijk boven de 140/90 mmHg was, werd een 30-minuten bloeddrukmeting verricht.

Wanneer er risicofactoren voor osteoporose aanwezig waren (onbehandeld hypogonadisme, familiegeschiedenis met osteoporose, fractures, onbehandelde vitamine D-deficiëntie en/of behandeling met corticosteroiden), werd er een DEXA-scan uitgevoerd om te screenen op osteoporose en osteopenie.

Als er een klinische verdenking was op scoliose (zoals een gibbus bij lichamelijk onderzoek), werd er een röntgenfoto van de wervelkolom gemaakt als 1) de patiënt niet eerder gediagnosticeerd was met scoliose, 2) de patiënt rugpijn had of 3) de verzorgers aangeven dat er een nieuwe of verergerde houdingsafwijking was.

Er werd slaaponderzoek (polygrafie of polysomnografie) verricht als er klinische tekenen van slaap apnoe aanwezig waren (zwaar snurken, ademstops, slaperigheid overdag, hoofdpijn in de ochtend, hypertensie en/of wakker worden met hoofdpijn, kortademigheid of paniekaanvallen). Aangezien slaap apnoe een absolute contra-indicatie is voor de start van groeihormoonbehandeling, werd er ook slaaponderzoek verricht voor de start van groeihormoonbehandeling.

De criteria die voor elke diagnose werden gehanteerd zijn weergegeven in **Tabel 1\***.

**Statistische analyse** De statistische analyse werd uitgevoerd in R versie 3.6.3. We gebruikten een chi-kwadrat-toets om de prevalentie van gezondheidsproblemen tussen de verschillende groepen (genotype, woonsituatie en geslacht) te vergelijken. We gebruikten een Wilcoxon rank sum test om de relatie tussen BMI, leeftijd, demografische kenmerken en de prevalentie van gezondheidsproblemen te onderzoeken. Voor de relatie tussen BMI, leeftijd en woonsituatie gebruikten we een Kruskal-Wallis test. Een chikwadrat-toets voor trend werd gebruikt om de hoeveel ongediagnosticeerde gezondheidsproblemen tussen de subgroepen te vergelijken. Om de relatie tussen leeftijd en BMI te onderzoeken werd een Kendall rank correlatie test gebruikt. Voor het effect van BMI en leeftijd op gezondheidsproblemen en aantal ongediagnosticeerde gezondheidsproblemen gecorrigeerd voor leeftijd en BMI werden logistische en ordinale regressiemodellen gebruikt.

\* Kijk op: [www.nvavg.nl/artikelen-tavg](http://www.nvavg.nl/artikelen-tavg)

\* Kijk op: [www.nvavg.nl/artikelen-tavg](http://www.nvavg.nl/artikelen-tavg)

## Literatuuronderzoek

We zochten in de literatuur naar artikelen die de prevalentie van gezondheidsproblemen in patiënten met PWS van 15 jaar en ouder beschrijven.

## Resultaten

We includeerden 115 (56 mannen/59 vrouwen) patiënten. De mediane leeftijd was 29 jaar (interkwartiele range (IQR) 21-40) en mediane BMI 29 kg/m<sup>2</sup> (IQR 26-35). Baseline karakteristieken zijn gegeven in **Tabel 2\***. Van de 115 patiënten, waren er 42 verwezen vanuit de multidisciplinaire polikliniek van de kinder-endocrinologie van het Erasmus MC. Van de overgebleven 73 patiënten, hadden 17 patiënten een endocrinoloog bezocht in het jaar voor ze naar onze polikliniek verwezen werden. 46 patiënten waren onder behandeling (geweest) bij een AVG en 14 waren nooit bij een volwassen endocrinoloog of AVG onder behandeling geweest.

### Gezondheidsproblemen gevonden door de systematische screening

De resultaten van onze systematische gezondheidsscreening zijn weergegeven in **Tabel 3\***. We vonden ongediagnosticeerde gezondheidsproblemen bij 61% van de volwassenen met PWS. Een kwart had meerdere ongediagnosticeerde gezondheidsproblemen tegelijk. Het meest voorkomende ongediagnosticeerde gezondheidsprobleem was hypogonadisme, wat ongediagnosticeerd was in 52% van de mannen en 33% van de vrouwen. Andere ongediagnosticeerde gezondheidsproblemen waren scoliose (20%), hypercholesterolemie (6%), DM2 (5%), hypertensie (3%) en hypothyreoïdie (2%). 45 patiënten ondergingen een DEXA-scan. Hierbij bleken er 3 patiënten osteoporose te hebben en 8 osteopenie, bovenop de 9 patiënten die al osteoporose hadden en de 22 patiënten die al osteopenie hadden. 9 patiënten hadden slaap apnoe voor de screening. 19 patiënten ondergingen poly(somno)grafie en 11 hiervan hadden slaapapnoe.

### Vergelijking van gezondheidsproblemen tussen groepen

**Woonsituatie** 23 patiënten woonden in een Prader-Willi huis (een woongroep speciaal voor mensen met PWS), 61 patiënten woonden in een niet-gespecialiseerde zorginstelling (NGZ), 28 patiënten woonden met familie en 3 patiënten woonden begeleid. Patiënten in NGZ waren significant ouder (mediane leeftijd 36 jaar, IQR 28-50) dan patiënten die wonen in een Prader-Willi huis (mediane leeftijd 26 jaar, IQR 21-32) of met familie (mediane leeftijd 19 jaar, IQR 19-22). BMI en de prevalentie van hypertensie

was significant hoger in patiënten die wonen in NGZ, zie **Tabel 4\***.

Patiënten in Prader-Willi huizen bewogen allemaal tenminste 30 minuten per dag, terwijl maar 75% van de mensen die wonen bij familie en 70% van mensen die wonen in NGZ dit doen. Een diëtist was betrokken bij 87% van de patiënten die wonen in Prader-Willi huizen, bij 74% van patiënten die wonen in NGZ en bij 29% van de patiënten die wonen bij familie.

**Genotype** Als we het voorkomen van gezondheidsproblemen vergelijken tussen de twee meest voorkomende genotypes (64 patiënten met een deletie en 41 met een mUPD), zien we dat scoliose vaker voorkomt bij patiënten met een deletie dan bij patiënten met een mUPD (81% vs. 59%, P=0.02). Andere variabelen waren niet significant verschillend tussen beide genotypes, zie **Tabel 4\***.

**BMI** De BMI nam toe met leeftijd (P=0.02). Patiënten met een hogere BMI hadden een hoger aantal ongediagnosticeerde gezondheidsproblemen (P<0.001) en meer hypercholesterolemie (P=0.01), ook na correctie voor leeftijd, zie **Tabel 5\***.

**Leeftijd** Oudere patiënten hadden vaker DM2 (P<0.001), hypertensie (P<0.001), hypercholesterolemie (P=0.002) en ongediagnosticeerde gezondheidsproblemen (P=0.001), ook na correctie voor BMI, zie **Tabel 5\***.

Geslacht Vrouwen hadden een hogere BMI dan mannen (P=0.02). Hypothyreoïdie kwam vaker voor bij vrouwen dan bij mannen (24% vs. 9%, P=0.03), zie **Tabel 5\***.

**Leeftijd en BMI** Dertien patiënten hadden een BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> en leeftijd < 25 jaar. Geen van deze patiënten had DM2, één had hypertensie en twee hypercholesterolemie (waarvan één ongediagnosticeerd was voor de screening).

Opvallend was dat er veel behandelbare oorzaken van vermoeidheid bestonden zonder dat ze behandeld werden. Veel patiënten hadden last van vermoeidheid en slaperigheid overdag. 40 van de 115 patiënten had klinisch relevante slaperigheid overdag. Al deze 40 patiënten hadden ofwel onbehandelde vitamine D-deficiëntie, onbehandeld testosterontekort (zie **Tabel 6\***) of een andere onderliggende oorzaak zoals slaapapnoe, narcolepsie, nycturie of medicatie die slaperigheid kan veroorzaken (antiepileptica, antipsychotica, benzodiazepines, tricyclische antidepressiva of antihistaminica). Slaperigheid overdag kwam voor bij 62% van de patiënten met onbehandelde vitamine D-deficiëntie en 36% van de patiënten zonder vitamine D-tekort (P=0.02). Dit was ook gerelateerd aan de ernst van de deficiëntie: slaperigheid overdag kwam voor bij 80% van de mensen met een ernstige vitamine D-deficiëntie en 57% van de mensen met een milde vitamine D-deficiëntie. Daarnaast waren de afwijkende creatinine waarden opvallend. 35 mannen (63%) en 28 vrouwen (47%) hadden een creatinine waarde onder ondergrens van

normaal, onafhankelijk van BMI en leeftijd. Van de mannen had 95% een creatinine waarde tussen de 46 en 93 µmol/L en een eGFR waarde tussen de 93 en 149 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Bij de vrouwen had 95% creatinine waarden tussen de 37 en 76 µmol/L en eGFR waarden tussen 98 en 140 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

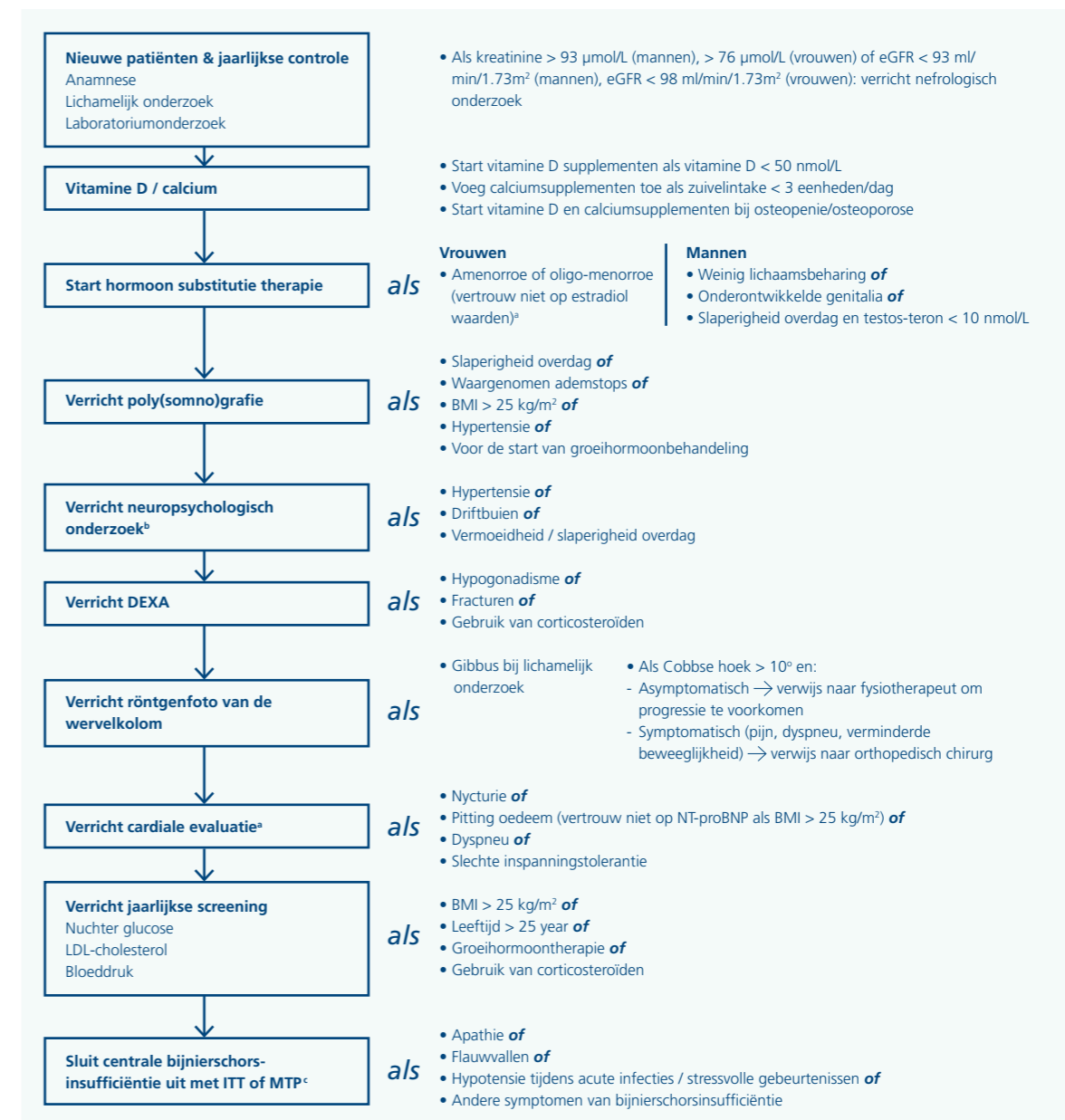
Toen we onze bevindingen wilden vergelijken met de bestaande literatuur, vonden we 21 artikelen die een of meer van de volgende gezondheidsproblemen in volwassenen PWS beschreven: hypogonadisme, hypothyreoïdie,

DM2, hypertensie, hypercholesterolemie, scoliose, vitamine D-deficiëntie, slaapapnoe of osteoporose/osteopenie, zie **Tabel 7 en 8\***. Geen van deze artikelen vermeldde de prevalentie van vitamine D-deficiëntie in volwassenen met PWS.<sup>11,42-60</sup>

### Algoritme voor screening en behandeling

Op basis van onze onderzoeksresultaten en de literatuur hebben we een algoritme voor screening en behandeling van gezondheidsproblemen bij volwassenen met PWS opgesteld, zie **Figuur 2**.<sup>61-64</sup>

Figuur 2. Algoritme voor de screening en behandeling van gezondheidsproblemen in volwassenen met PWS



Afkortingen: body mass index (BMI), dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), follikelstimulerend hormoon (FSH), insuline tolerantie test (ITT), low-density-lipoproteïne (LDL), luteïniserend Hormoon (LH), metyrapon test (MTP), sex hormone bindend globuline (SHBG).

a. Oestradiolwaarden zijn onbetrouwbaar door verhoogde aromatase-activiteit bij verhoogde vetmassa.<sup>65</sup>

b. Aangebeveling gebaseerd op klinische ervaring en literatuur onderzoek.<sup>61-63</sup>

c. Gebaseerd op eerder gepubliceerd onderzoek.<sup>64</sup>

\* Kijk op: [www.nvavg.nl/artikelen-tavg](http://www.nvavg.nl/artikelen-tavg)



## Discussie

We vonden ongediagnosticeerde en onbehandelde gezondheidsproblemen bij 61% van de volwassenen met PWS. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat de meeste artsen onbekend zijn met het syndroom, in combinatie met de complexe PWS-specifieke gedragskenmerken.

Een derde van de patiënten had klinisch relevante vermoeidheid of slaperigheid overdag, welke, volgens de verzorgers, zorgde dat de patiënten geen fysieke inspanning konden leveren. Hoewel slaperigheid vaak werd gezien als 'onderdeel van het syndroom', hadden alle patiënten behandelbare oorzaken, zoals slaapapnoe, narcolepsie, nycturie, vitamine D-deficiëntie, onbehandeld testosterontekort of medicatie die slaperigheid kan veroorzaken. **Daarom moeten vermoeidheid en slaperigheid overdag niet worden gezien als onderdeel van het syndroom, maar als symptoom van een onderliggend gezondheidsprobleem.** We raden aan om te zoeken naar onderliggende oorzaken en deze te behandelen. Als door behandeling van de onderliggende oorzaken de vermoeidheid vermindert, zijn de patiënten minder moe, kunnen ze meer bewegen en worden obesitasgerelateerde cardiopulmonaire problemen voorkomen.

We presenteren een algoritme voor de screening en behandeling van gezondheidsproblemen bij volwassenen met PWS. Hierbij houden we rekening met de PWS-specifieke valkuilen, zoals vals-lage kreatinine waarden (veroorzaakt door een lage spiermassa) en vals-normale cardiale markers (veroorzaakt door een hoge BMI). Door het gebruik van dit algoritme hopen wij de gezondheid van volwassenen met PWS te verbeteren en uiteindelijk de (persoonlijke en financiële gevolgen van) cardiopulmonale complicaties in deze kwetsbare groep te voorkomen.

## Referenties

1. Cheon CK. Genetics of Prader-Willi syndrome and Prader-Willi-Like syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;21(3):126-35.
2. Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(1):3-13.
3. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: A review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(12):1249-63.
4. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M, speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4183-97.
5. Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *J MED GENET.* 1997;34(11):917-23.
6. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: Consensus diagnostic criteria. *PEDIATRICS.* 1993;91(2):398-402.
7. 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.* 2001;38(11):792-8.

8. Butler MG, Manzardo AM, Heinemann J, Loker C, Loker J. Causes of death in Prader-Willi syndrome: Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-year mortality survey. *Genet Med.* 2017;19(6):635-42.
9. Hosking FJ, Carey IM, Shah SM, Harris T, DeWilde S, Beighton C, et al. Mortality Among Adults With Intellectual Disability in England: Comparisons With the General Population. *Am J Public Health.* 2016;106(8):1483-90.
10. Pacoricona Alfaro DL, Lemoine P, Ehlinger V, Molinas C, Diene G, Valette M, et al. Causes of death in Prader-Willi syndrome: lessons from 11 years' experience of a national reference center. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):238.
11. Proffitt J, Osann K, McManus B, Kimonis VE, Heinemann J, Butler MG, et al. Contributing factors of mortality in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2019;179(2):196-205.
12. Schoeller DA, Levitsky LL, Bandini LG, Dietz WW, Walczak A. Energy expenditure and body composition in Prader-Willi syndrome. *Metabolism.* 1988;37(2):115-20.
13. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012;14(1):10-26.
14. Cobo G, Gallar P, Di Gioia C, Garcia Lacalle C, Camacho R, Rodriguez I, et al. Hypogonadism associated with muscle atrophy, physical inactivity and ESA hyporesponsiveness in men undergoing haemodialysis. *Nefrologia.* 2017;37(1):54-60.
15. Speakman JR, Selman C. Physical activity and resting metabolic rate. *Proc Nutr Soc.* 2003;62(3):621-34.
16. Zheng X, Cheng Q, Long J, Wang Y, Gong L, Wei Q, et al. Prevalence of low lean mass in patients with adult growth hormone deficiency with or without low-dose growth hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(6):834-41.
17. Kraemer WJ, Ratamess NA, Hymer WC, Nindl BC, Fragala MS. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:33.
18. Tzankoff SP, Norris AH. Effect of muscle mass decrease on age-related BMR changes. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1977;43(6):1001-6.
19. Bekx MT, Carrel AL, Shriver TC, Li Z, Allen DB. Decreased energy expenditure is caused by abnormal body composition in infants with Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr.* 2003;143(3):372-6.
20. Yavuz S, Salgado Nunez Del Prado S, Celi FS. Thyroid Hormone Action and Energy Expenditure. *J Endocr Soc.* 2019;3(7):1345-56.
21. Salvatore D, Simonides WS, Dentice M, Zavacki AM, Larsen PR. Thyroid hormones and skeletal muscle--new insights and potential implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(4):206-14.
22. Butler MG, Theodoro MF, Bittel DC, Donnelly JE. Energy expenditure and physical activity in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(5):449-59.
23. United States. Department of Health and Human Services., United States. Department of Agriculture., United States. Dietary Guidelines Advisory Committee. Dietary guidelines for Americans, 2005. 6th ed. Washington, D.C.: G.P.O.; 2005. ix, 71 p. p.
24. Roy S, Sherman A, Monari-Sparks MJ, Schweiker O, Hunter K. Correction of Low Vitamin D Improves Fatigue: Effect of Correction of Low Vitamin D in Fatigue Study (EVIDiF Study). *N Am J Med Sci.* 2014;6(8):396-402.
25. Nowak A, Boesch L, Andres E, Battagay E, Hornemann T, Schmid C, et al. Effect of vitamin D3 on self-perceived fatigue: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(52):e5353.
26. Beckmann Y, Ture S, Duman SU. Vitamin D deficiency and its association with fatigue and quality of life in multiple sclerosis patients. *EPMA J.* 2020;11(1):65-72.
27. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017;390(10101):1550-62.
28. Heidelbaugh JJ. Endocrinology Update: Testicular Hypogonadism. *FP Essent.* 2016;451:31-41.
29. Galesanu C, Mocanu V. Vitamin D Deficiency and the Clinical Consequences. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2015;119(2):310-8.
30. Young DR, Hivert MF, Alhassan S, Camhi SM, Ferguson JF, Katzmarzyk PT, et al. Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(13):e262-79.
31. Kholdani C, Fares WH, Mohsenin V. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: is it clinically significant? A critical analysis of the association and pathophysiology. *Pulm Circ.* 2015;5(2):220-7.
32. Almeneessier AS, Nashwan SZ, Al-Shamiri MQ, Pandi-Perumal SR, BaHammam AS. The prevalence of pulmonary hypertension in patients with obesity hypoventilation syndrome: a prospective observational study. *J Thorac Dis.* 2017;9(3):779-88.
33. Lacedonia D, Carpagnano GE, Patricelli G, Carone M, Gallo C, Caccavo I, et al. Prevalence of comorbidities in patients with obstructive sleep apnea syndrome, overlap syndrome and obesity hypoventilation syndrome. *Clin Respir J.* 2018;12(5):1905-11.
34. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest.* 2010;137(3):711-9.
35. Floras JS. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An Enigmatic Risk Factor. *Circ Res.* 2018;122(12):1741-64.
36. Athayde RAB, Oliveira Filho JRB, Lorenzi-Filho G, Genta PR. Obesity hypoventilation syndrome: a current review. *J Bras Pneumol.* 2018;44(6):510-8.
37. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S, Initiative I. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation.* 2017;136(19):1840-50.
38. Castro-Anon O, Perez de Llano LA, De la Fuente Sanchez S, Golpe R, Mendez Marote L, Castro-Castro J, et al. Obesity-hypoventilation syndrome: increased risk of death over sleep apnea syndrome. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117808.
39. Boone JL. Stress and hypertension. *Prim Care.* 1991;18(3):623-49.
40. Pina IL, Di Palo KE, Ventura HO. Psychopharmacology and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2346-59.
41. Chevreul K, Berg Brigham K, Clement MC, Poitou C, Tauber M, Members of the B-RDRNItOA. Economic burden and health-related quality of life associated with Prader-Willi syndrome in France. *J Intellect Disabil Res.* 2016;60(9):879-90.
42. Thomson AK, Glasson EJ, Bittles AH. A long-term population-based clinical and morbidity review of Prader-Willi syndrome in Western Australia. *J Intellect Disabil Res.* 2006;50(Pt 1):69-78.
43. Sinnema M, Maaskant MA, van Schroyen Lantman-de Valk HM, van Nieuwpoort IC, Drent ML, Curfs LM, et al. Physical health problems in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(9):2112-24.
44. Laurier V, Lapeyrate A, Copet P, Demeer G, Silvie M, Bieth E, et al. Medical, psychological and social features in a large cohort of adults with Prader-Willi syndrome: Experience from a dedicated centre in France. *J Intellect Disabil Res.* 2015;59(5):411-21.
45. Coupaye M, Tauber M, Cuisset L, Laurier V, Bieth E, Lacorte JM, et al. Effect of Genotype and Previous GH Treatment on Adiposity in Adults With Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4895-903.
46. Partsch CJ, Lammer C, Gillessen-Kaesbach G, Pankau R. Adult patients with Prader-Willi syndrome: clinical characteristics, life circumstances and growth hormone secretion. *Growth Horm IGF Res.* 2000;10 Suppl B:S81-5.
47. Höybye C, Hilding A, Jacobsson H, Thorén M. Metabolic profile and body composition in adults with Prader-Willi syndrome and severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3590-7.
48. van Nieuwpoort IC, Sinnema M, Castelijns JA, Twisk JW, Curfs LM, Drent ML. The GH/IGF-I axis and pituitary function and size in adults with Prader-Willi syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(6):403-11.
49. Grugni G, Crinò A, Bedogni G, Cappa M, Sartorio A, Corrias A, et al. Metabolic syndrome in adult patients with Prader-Willi syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(11):1134-40.
50. Marzullo P, Marcassa C, Campini R, Eleuteri E, Minocci A, Priano L, et al. The impact of growth hormone/insulin-like growth factor-I axis and nocturnal breathing disorders on cardiovascular features of adult patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5639-46.
51. Laurance BM, Brito A, Wilkinson J. Prader-Willi syndrome after age 15 years. *ARCH DIS CHILD.* 1981;56(3):181-6.
52. Greenswag LR. Adults with Prader-Willi syndrome: A survey of 232 cases. *DEV MED CHILD NEUROL.* 1987;29(2):145-52.
53. 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.* 2002;44(4):248-55.
54. Hertz G, Cataletto M, Feinsilver SH, Angulo M. Sleep and breathing patterns in patients with Prader-Willi syndrome (PWS): effects of age and gender. *Sleep.* 1993;16(4):366-71.
55. Richards A, Quaghebeur G, Clift S, Holland A, Dahlitz M, Parkes D.

- The upper airway and sleep apnoea in the Prader-Willi syndrome. *CLIN OTOLARYNGOL ALLIED SCI.* 1994;19(3):193-7.
56. Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Rabinowitz R, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Primary ovarian dysfunction contributes to the hypogonadism in women with prader-willii syndrome. *Horm Res.* 2009;72(3):153-9.
  57. Nakamura Y, Nagai T, Iida T, Ozeki S, Nohara Y. Epidemiological aspects of scoliosis in a cohort of Japanese patients with Prader-Willi syndrome. *Spine J.* 2009;9(10):809-16.
  58. 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).
  59. Fintini D, Grugni G, Bocchini S, Brufani C, Di Candia S, Corrias A, et al. Disorders of glucose metabolism in Prader-Willi syndrome: Results of a multicenter Italian cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26(9):842-7.
  60. Ghergan A, Coupaye M, Leu-Semenescu S, Attali V, Oppert JM, Arnulf I, et al. Prevalence and phenotype of sleep disorders in 60 adults with prader-willii syndrome. *Sleep.* 2017;40(12).
  61. Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, Carbone S, Trankle CR, Billingsley H, et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2018;5(2):372-8.
  62. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Emdin M. The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Fail Rev.* 2012;17(1):81-96.
  63. Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL, et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J.* 2005;149(4):744-50.
  64. Rosenberg AGW, Pellikaan K, Poitou C, Goldstone AP, Hoybye C, Markovic T, et al. Central Adrenal Insufficiency Is Rare in Adults With Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(7).
  65. Iughetti L, Vivi G, Balsamo A, Corrias A, Crinò A, Delvecchio M, et al. Thyroid function in patients with Prader-Willi syndrome: An Italian multicenter study of 339 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(2):159-65.
  66. Bulun SE, Chen D, Moy I, Brooks DC, Zhao H. Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(2):83-9.
  67. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch F, Pollak Y, Gross-Tsur V. Sexual dichotomy of gonadal function in Prader-Willi syndrome from early infancy through the fourth decade. *Hum Reprod.* 2015;30(11):2587-96. ■