

Referenties

1. Cheon CK. Genetics of Prader-Willi syndrome and Prader-Will-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, Battegay 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-RDRNlitOA. 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 Schrojenstein 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, Lapeyrade 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, Gillesen-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. Lurance 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-willli 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-Willi 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, 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*. 2015;30(11):2587-96.

Tabellen

Diagnose	Criteria
Hypercholesterolemie	Niet-nuchter LDL-cholesterol > 4.0 mmol/L
Diabetes mellitus type 2	Meerdere nuchtere glucosewaarden van 6.7 mmol/L of hoger, of niet-nuchter glucose van 11.0 mmol/L of hoger
Hypothyreoïdie	Vrij T4 < 11 pmol/L ^a
Hypogonadisme mannen ^b	Ochtend testosteron van 10.0 nmol/L of een random testosteron van 10.0 nmol/L in combinatie met duidelijke tekenen van hypogonadisme (gebrek aan lichaamsbehairing, micropenis en afwezigheid van spontane ochtend erecties)
Hypogonadisme vrouwen ^b	Een afwezige, schaarse of onregelmatige menstruatie (voor start van hormoonpreparaten)
Ernstige vitamine D-deficiëntie	25-hydroxyvitamine D-waarde < 20 nmol/L
Milde vitamine D-deficiëntie	25-hydroxyvitamine D-waarde 20- 50 nmol/L
Hypertensie	Bloeddruk >140/90 mmHg bij 30-minuten bloeddrukmeting
Osteoporose	T-score < -2.5 SD
Osteopenie	T-score tussen de -2.5 en -1.0 SD
Scoliose	Cobbse hoek $\geq 10^\circ$ op een röntgenfoto van de wervelkolom

Tabel 1. Diagnostische criteria gebruikt tijdens de systematische gezondheidsscreening

^a Omdat hypothyreoïdie in PWS zowel primair als centraal kan zijn⁶⁵, werd de diagnose gebaseerd op alleen vrij T4 en niet TSH. ^bDe diagnose hypogonadisme was gebaseerd op zowel laboratoriumuitslagen als klinische parameters vanwege het effect van aromatase in vetweefsel op estradiol en testosteron waarden⁶⁶ en omdat hypogonadisme in PWS zowel primair als centraal kan zijn.⁶⁷ Omdat veel patiënten met PWS een verstandelijke beperking hebben, werd er niet routinematig gynaecologisch onderzoek uitgevoerd.

Tabel 2. Basiskarakteristieken van 115 volwassenen met Prader-Will syndroom

	Totaal <i>N</i> = 115
Leeftijd in jaar, mediaan [Q₁-Q₃]	29 [21 – 40]
BMI in kg/m², mediaan [Q₁-Q₃]	29 [26 – 35]
Mannelijk geslacht, n (%)	56 (49%)
Genotype	
Deletie, n (%)	64 (56%)
mUPD, n (%) ^a	41 (36%)
ICD, n (%)	3 (3%)
Onbekend, n (%)	7 (6%)
Groeihormoon behandeling	
Alleen op kinderleeftijd, n (%)	10 (9%)
Alleen op volwassen leeftijd, n (%)	3 (3%)
Beide, n (%)	40 (35%)
Nooit, n (%)	62 (54%)
Huidig gebruik van groeihormoon behandeling, n (%)	41 (36%)
Gebruik van hydrocortison	
Dagelijks, n (%)	4 (4%)
Tijdens lichamelijke of psychologische stress, n (%)	47 (41%)
Gebruik van estradiol substitutietherapie of orale anticonceptie, n (%)	34/59 vrouwen (58%)
Gebruik van levothyroxine, n (%)	17 (15%)
Woonsituatie	
Bij familie, n (%)	28 (24%)
In een Prader-Wili huis, n (%)	23 (20%)
In een niet-gespecialiseerde zorginstelling, n (%)	61 (53%)
Begeleid wonen, n (%)	3 (3%)
Opleidingsniveau	
Middelbaar beroepsonderwijs, n (%)	6 (5%)
Vorbereidend middelbaar beroepsonderwijs, n (%)	3 (3%)
Speciaal onderwijs, n (%)	82 (71%)
Geen onderwijs, n (%)	4 (4%)
Onbekend, n (%)	20 (17%)
Mutisme, n (%)	3 (3%)
Liefdesrelatie	
In een relatie, met seksueel contact, n (%)	8 (7%)
In een relatie, zonder seksueel contact, n (%)	18 (16%)
Niet in een relatie, n (%)	76 (66%)
Onbekend, n (%)	13 (11%)

Afkortingen: body mass index (BMI), imprinting center defect (ICD), maternale uniparentale disomie (mUPD), Prader-Willi syndrome (PWS), laagste kwartiel (Q₁), hoogste kwartiel (Q₃).

^a Bij 11 patients met een mUPD waren de ouders niet beschikbaar voor genetisch onderzoek. Daarom is in deze patiënten een mUPD het meest waarschijnlijke genotype, maar een ICD kon niet uitgesloten worden.

Tabel 3. Gezondheidsproblemen in 115 volwassenen met PWS voor en na systematische screening

	Totaal <i>N</i> = 115		Missend	
	Voor screening	Ontdekt tijdens screening	Na screening	
Hypogonadisme				
Mannen (n=56)	26 (48%)	+52%	54 (100%)	2
Vrouwen (n=59)	26 (60%)	+33%	40 (93%)	16 ^a
Scoliose	61 (54%)	+20%	83 (74%) ^b	3
Hypercholesterolemie	14 (13%)	+6%	22 (19%)	2
Type 2 diabetes mellitus	13 (12%)	+5%	19 (17%)	2
Hypertensie	17 (15%) ^c	+3%	20 (18%)	3 ^d
Hypothyroïdie	17 (15%)	+2%	19 (17%)	0
Vitamine D-deficiëntie	26 (38%)	+40%	54 (78%)	46 ^e
Ernstige vitamine D-deficiëntie			8 (13%)	55
Ongediagnosticeerde gezondheidsproblemen				
Tenminste een		70 (61%)		
Tenminste twee		28 (24%)		
Drie of meer		10 (9%)		

Gegevens worden weergegeven als n (% van totaal). ^a (Verzorgers van) 16 vrouwelijke patiënten wisten niet meer of ze een normale menstruatiecyclus hadden voor de start van orale anticonceptie of voor het bereiken van de menopauzale leeftijd. ^b 28 patiënten hadden duidelijke scoliose tijdens lichamelijk onderzoek, maar er was geen röntgenfoto van de wervelkolom gemaakt door praktische of gedragsproblemen, scoliose was bevestigd middels een röntgenfoto van de wervelkolom bij 55 patiënten. ^c 4 patiënten kregen anti-hypertensiva voor de screening, maar de indicatie was onbekend. ^d De bloeddruk was hoog bij 2 patiënten, maar de meting was niet herhaald door praktische of gedragsproblemen. ^e Vitamin D was niet gemeten bij 2 patiënten en 44 patiënten gebruikten al vitamine D

supplementen voor de screening, maar het was onbekend of ze lage vitamine D waarden hadden voor de start van de vitamine D supplementen.

Tabel 4. De relatie tussen gezondheidsproblemen en woonsituatie en genotype

	Missend	PW-huis N = 23	NGZ N = 61	Familie N = 28	P-waarde	Deletie N = 64	mUPD N = 41	P-waarde
Leeftijd, mediaan [Q ₁ -Q ₃]	0	26 [21 – 32]	36 [28 – 50]	19 [19 – 22]	<0.001	28 [21 – 36]	32 [21 – 49]	0.2
BMI, mediaan [Q ₁ -Q ₃]	0	27 [22 – 30]	30 [27 – 40]	28 [26 – 36]	0.004	31 [26 – 38]	29 [25 – 34]	0.3
Ongediagnosticeerde gezondheidsproblemen ^a								
Tenminste een		9 (39%)	44 (72%)	15 (54%)	0.16	37 (58%)	25 (61%)	0.7
Tenminste twee		2 (9%)	19 (31%)	5 (18%)		14 (22%)	12 (29%)	
Drie of meer		2 (9%)	4 (7%)	4 (14%)		6 (9%)	3 (7%)	
Hypogonadisme								
Mannen (n=56)	2	9 (100%)	28 (100%)	15 (100%)	^b	27 (100%)	19 (100%)	^e
Vrouwen (n=59)	16 ^c	10 (100%)	20 (87%)	10 (100%)	0.2	25 (93%)	14 (93%)	0.9
Hypothyreoïdie	0	4 (17%)	12 (20%)	3 (11%)	0.6	11 (17%)	7 (17%)	0.99
Type 2 diabetes mellitus	2	2 (9%)	13 (22%)	3 (11%)	0.2	8 (13%)	10 (24%)	0.1
Hypertensie	3	0 (0%)	17 (29%)	2 (7%)	0.002	9 (15%)	8 (20%)	0.5
Hypercholesterolemie	2	4 (17%)	15 (25%)	2 (7%)	0.1	11 (17%)	8 (20%)	0.7
Scoliose	3	18 (78%)	44 (76%)	19 (68%)	0.6	51 (81%)	23 (59%)	0.02
Vitamine D-deficiëntie	46 ^d	14 (88%)	22 (85%)	16 (64%)	^e	33 (80%)	19 (76%)	^e

Gegevens worden weergegeven als n (% van totaal). Afkortingen: body mass index (BMI), maternale uniparentale disomie (mUPD), niet-gespecialiseerde zorginstelling (NGZ), Prader-Willi huis (PW-huis), laagste kwartiel (Q₁), hoogste kwartiel (Q₃). ^a Ongediagnosticeerde gezondheidsproblemen zijn: hypogonadisme, hypothyreoïdie, type 2-diabetes mellitus, hypertensie, hypercholesterolemie, scoliose and vitamine D-deficiëntie. ^b Niet van toepassing omdat hypogonadisme aanwezig is in 100% van de mannen. ^c (Verzorgers van) 16 vrouwelijke patiënten wisten niet meer of ze een normale menstruatiecyclus hadden voor de start van orale anticonceptie of voor het bereiken van de menopauzale leeftijd. ^d Vitamin D was niet gemeten bij 2 patiënten en 44 patiënten gebruikten al vitamine D supplementen voor de screening, maar het was onbekend of ze lage vitamine D waarden hadden voor de start van de vitamine D supplementen. ^e Het was niet mogelijk om een P-waarde te berekenen door de aanwezigheid van selectieve missende waarden.

Tabel 5. De relatie tussen gezondheidsproblemen en BMI, leeftijd en geslacht

	BMI <25 kg/m ² N = 24	BMI 25-30 kg/m ² N = 43	BMI >30 kg/m ² N = 48	P- waarde ^a	Gecorr. P-waarde voor leeftijd ^b	Leeftijd < 25 jaar N = 43	Leeftijd 25-30 jaar N = 21	Leeftijd > 30 jaar N = 51	P- waarde ^a	Gecorr. P-waarde voor BMI ^c	Mannen N = 56	Vrouwen N = 59	P-waarde
Leeftijd, mediaan [Q ₁ -Q ₃]	24 [20 – 33]	27 [20 – 40]	32 [25 – 42]	0.02		20 [19 – 22]	28 [26 – 29]	41 [34 – 52]			31 [20 – 43]	28 [22 – 38]	0.5
BMI, mediaan [Q ₁ -Q ₃]	22 [21 – 23]	27 [27 – 29]	38 [34 – 46]			27 [23 – 31]	29 [26 – 35]	31 [27 – 42]	0.02		27 [25 – 32]	32 [27 – 40]	0.02
Ongediagnosticeerde gezondheidsproblemen ^a													
Tenminste een	8 (33%)	24 (56%)	38 (79%)			19 (44%)	9 (43%)	42 (82%)			37 (66%)	33 (56%)	
Tenminste twee	2 (8%)	9 (21%)	17 (35%)	<0.001	<0.001	6 (14%)	4 (19%)	18 (35%)	0.001	0.02	17 (30%)	11 (19%)	0.1
Drie of meer	0 (0%)	4 (9%)	6 (13%)			3 (7%)	3 (7%)	4 (8%)			7 (13%)	3 (5%)	
Hypogonadisme													
Mannen (n=56)	11 (100%)	27 (100%)	16 (100%)			20 (100%)	7 (100%)	27 (100%)			54 (100%)		
Vrouwen (n=59)	6 (100%)	12 (92%)	22 (92%)	0.9	0.3	18 (100%)	9 (90%)	13 (87%)	0.2	0.1		40 (93%)	
Hypothyreoïdie	5 (21%)	7 (16%)	7 (15%)	0.5	0.8	10 (23%)	5 (24%)	4 (8%)	0.2	0.4	5 (9%)	14 (24%)	0.03
Type 2 diabetes mellitus	2 (8%)	7 (17%)	10 (21%)	0.2	0.6	2 (5%)	2 (10%)	15 (31%)	<0.001	0.001	13 (24%)	6 (10%)	0.06
Hypertensie	3 (13%)	6 (15%)	11 (23%)	0.4	0.7	3 (7%)	1 (5%)	16 (31%)	<0.001	<0.001	9 (17%)	11 (19%)	0.8
Hypercholesterolemie	4 (17%)	4 (10%)	14 (30%)	0.01	0.01	3 (7%)	2 (10%)	17 (35%)	0.002	0.01	10 (18%)	12 (21%)	0.7
Scoliose	12 (79%)	30 (71%)	34 (74%)	0.3	0.2	30 (70%)	19 (90%)	34 (71%)	0.9	0.5	42 (76%)	41 (72%)	0.6
Vitamine D-deficiëntie	12 (75%)	20 (77%)	22 (81%)	^d	^d	27 (69%)	10 (91%)	17 (89%)	^d	^d	25 (83%)	29 (74%)	^d

Afkortingen: body mass index (BMI), laagste kwartiel (Q₁), hoogste kwartiel (Q₃). ^a P-waarde berekend met BMI en leeftijd als continue variabelen. ^b P-waardegecorrigeerd voor leeftijd met een regressiemodel. ^c P-waarde gecorrigeerd voor BMI met een regressiemodel. ^d Het was niet mogelijk om een P-waarde te berekenen door de aanwezigheid van selectieve missende waarden.

Tabel 6. Vermoeidheid en slaperigheid overdag en potentiële onderliggende oorzaken

	Moeite met slapen		P-waarde	Nycturie		P-waarde	Snurken		P-waarde	Mannelijk hypogonadisme		P-waarde	Hypothyreoïdie		P-waarde	Onbehandelde vitamine D deficiëntie		P-waarde
	-	+		-	+		-	+		B ^a	OB		-	+		-	+	
N	84	9		66	28		64	32		24	31		96	19		85	28	
Vermoeidheid	18 (22%)	4 (44%)	0.1	12 (18%)	11 (41%)	0.03	11 (18%)	12 (41%)	0.02	4 (19%)	7 (28%)	0.5	18 (23%)	5 (31%)	0.5	15 (22%)	8 (32%)	0.3
Slaperigheid overdag	32 (38%)	8 (89%)	0.003	23 (35%)	17 (61%)	0.02	18 (29%)	22 (71%)	<0.001	7 (33%)	17 (65%)	0.03	35 (44%)	6 (35%)	0.5	25 (36%)	16 (62%)	0.02

Afkortingen: behandeld (B), onbehandeld (OB). Klachten werden gescoord op een 5-punts liketschaal. Een score van 3 of hoger werd gezien als klinisch relevant ('+'), een score onder de 3 als niet klinisch relevant ('-'). ^a Behandeld met testosteronsuppletie.

Tabel 7. Overzicht van relevante bestaande literatuur

	Artikel	N ^a	Land	Data verzameling	Leeftijd-range (jaren) ^a	Genotype (deletie / mUPD / ICD / translocatie)	Geslacht	Gemiddelde BMI (kg/m ²)	Groeihormoon behandeling in het verleden (%)
Artikelen zonder systematische screening	Laurance et al. (1981) ⁵¹	24	Verenigd Koninkrijk	NB	15-41	NB	13 M, 11 V	NB	NB
	Greenswag (1987) ⁵²	232	Verenigde Staten	Vr	16-64	NB	115 M, 117 V	34 ^b	NB
	Partch et al. (2000) ⁴⁶	19	Duitsland	MD, I, LO	18-34	NB	7 M, 12 V	46	NB
	Marzullo et al. (2005) ⁵⁰	13	Italië	MD	18-NB gem ± SD: 27 ± 1	85%/15%/-/-	7 M, 6 V	46	38%
	Butler et al. (2002) ⁵³	58	Verenigd Koninkrijk	I en MD	18-46	NB	32 M, 26 V	35	13%
	Thomson et al. (2006) ⁴²	30	Australië	Landelijke registraties	15-48	44%/10%/-/- (54% NB) ^c	23 M, 23 V ^c	NB	NB
	Sinnema et al. (2011) ⁴³	102	Nederland	I en MD	18-66	54%/43%/3%/-	49 M, 53 V	32	13%
	Grugni et al. (2013) ⁴⁹	108	Italië	MD en LO	18-43	68%/25%/-/-2% (6% NB)	47 M, 61 V	Mediaan in niet obees: 26 Mediaan in obees: 45	NB
	Proffitt et al. (2019) ¹¹	2029	Verenigde Staten	Vr	0 - 84	42%/19%/2%/- ^c (37% NB)	934 M, 1000 V ^c	Levend: 29 ^c Overleden: 52 ^{c,d}	56% ^c
	Hertz et al. (1993) ⁵⁴	15	Verenigde Staten	MD na SS	18-47	47%/-/-/- (53% NB)	7 M, 8 V	38	8% ^c
Artikelen met systematische screening	Richards et al. (1994) ⁵⁵	14	Verenigd Koninkrijk	SS	16-39	NB	9 M, 5 V	30	NB
	Höybye et al. (2002) ⁴⁷	19	Zweden	SS	17-37	NB	10 M, 9 V	36	0%
	Eldar-Geva et al. (2009) ⁵⁶	10	Israël	SS	15-32	50%/40%/10%/-	10 V	36	0%
	Nakamura et al. (2009) ⁵⁷	34	Japan	MD na SS	16-51	79%/NB/NB/NB ^c	NB	NB	NB
	Van Nieuwpoort et al. (2011) ⁴⁸ & Van Nieuwpoort et al. (2018) ⁵⁸	15	Nederland	SS	19-43	93%/7%/-/-	4 M, 11 V	Mediaan: 28	27% ^e
	Laurier et al. (2015) ⁴⁴	154	Frankrijk	MD na SS	16-54	66%/16%/2%/2% (15% NB)	68 M, 86 V	42	24%
	Coupaye et al. (2016) ⁴⁵	73	Frankrijk	MD na SS	16-58	64%/36%/-/-	35 M, 38 V	Deletie: 41/ mUPD: 35	36%
	Fintini et al. (2016) ⁵⁹	145	Italië	MD na SS	18-50	66%/32%/-/- ^c (2% NB)	59 M, 86 V	41	15%
	Ghergan et al. (2017) ⁶⁰	60	Frankrijk	SS	16-54	65%/28%/2%/- (5% NB)	26 M, 34 V	39	27%
	Pellikaan et al. (2020)	115	Nederland	MD na SS	18-72	56%/36%/3%/- (6% NB)	56 M, 59 V	32	46%

Abbreviations: body mass index (BMI), gemiddelde (gem), interviews (I), imprinting center defect (ICD), mannen (M), medische dossiers (MD), maternale uniparentale disomie (mUPD), paternale deletie (deletie), lichamelijk onderzoek (LO), vrouwen (V), vragenlijsten (Vr),

standaarddeviatie (SD), systematische screening (SS), niet bekend (NB). Systematische screening is gedefinieerd als uitkomsten waarbij alle patiënten, I, LO, Q, laboratoriumonderzoek en/of aanvullend onderzoek ondergaan om de diagnose te bevestigen of uit te sluiten. ^a Wanneer er een subgroepanalyse is verricht, is het aantal patiënten en de leeftijdsrange voor de groep van volwassenen van 15 jaar en ouder gegeven. ^b Schatting gebaseerd op het gemiddelde gewicht en de gemiddelde lengte van de totale populatie. ^c Percentages of waarden gebaseerd op het hele cohort van kinderen en volwassenen, omdat deze onbekend waren voor alleen de groep volwassenen. ^d BMI bij het hoogste gewicht. ^e Patiënten die groeihormoon gebruikten werden geëxcludeerd.

Tabel 8. Gezondheidsproblemen zoals gerapporteerd in de literatuur

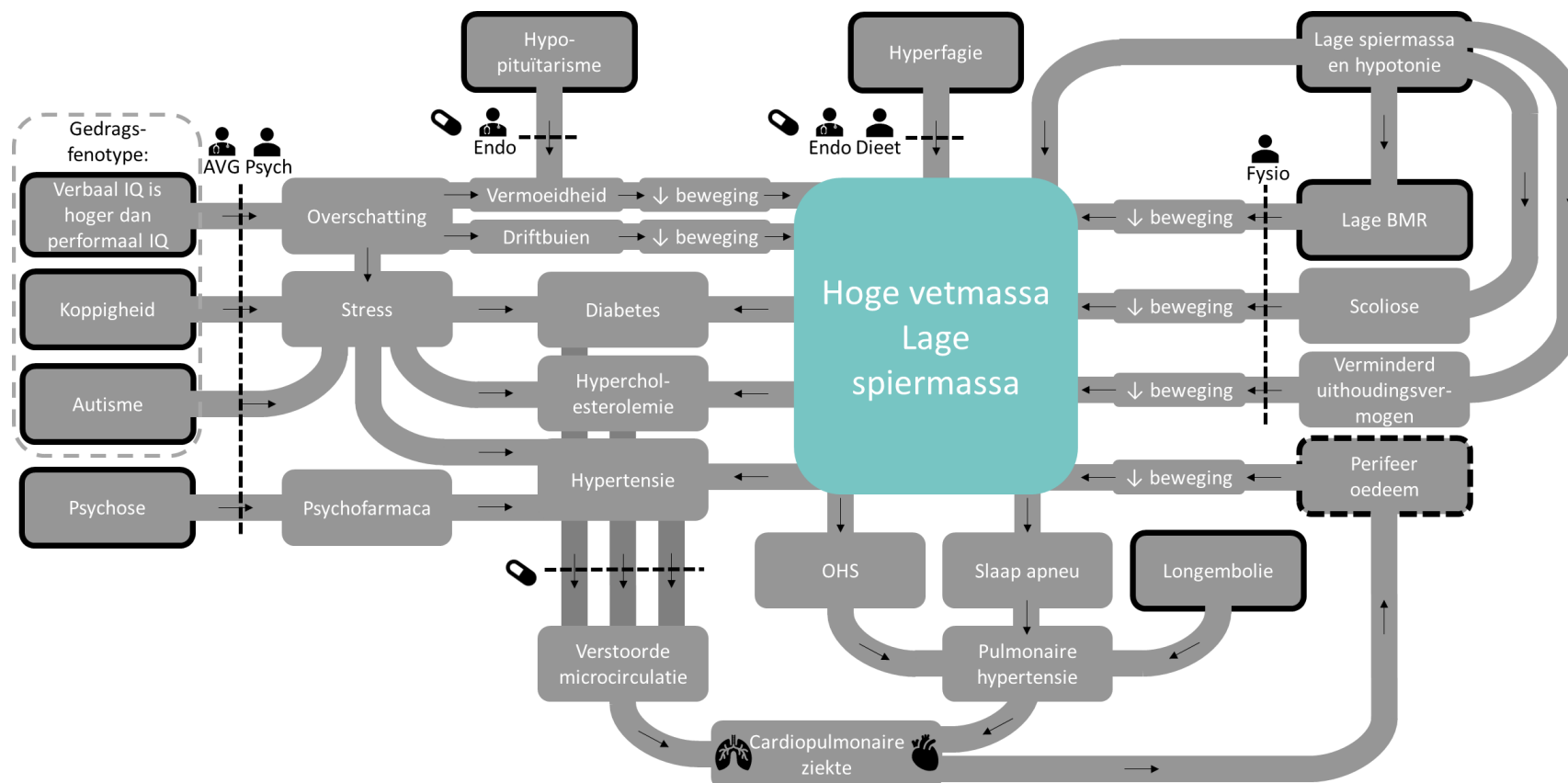
Artikel	Type 2 diabetes		Hyper- cholesterolemie (%)	Slaap apnoe		Osteoporose (%)	Hypothyreoïdie	
	Hypertensie (%)	mellitus (%)		(%)	Scoliose (%)		Hypogonadisme (%)	(%)
Laurance et al. (1981) ⁵¹	-	17%	-	-	58%	-	92% V (MC)	-
Greenswag (1987) ⁵²	17%	19%	-	-	± 50%	-	94% V (MC)	-
Partsch et al. (2000) ⁴⁶	16%	16%	37%	58%	37%	-	100% M / 100% V (MC)	-
Marzullo et al. (2005) ⁵⁰	23%	8%	-	-	-	-	100% V (MC)	-
Butler et al. (2002) ⁵³	13%	24%	-	-	34%	2%	-	-
Thomson et al. (2006) ⁴²	-	13%	-	-	37%	3%	58% V ^a , 100% V (MC)	-
Sinnema et al. (2011) ⁴³	9%	17%	-	10%	56%	16%	91% V (MC)	9%
Grugni et al. (2013) ⁴⁹	48%	21%	-	-	-	-	-	5%
Proffitt et al. (2019) ¹¹	-	11% ^b	-	45% ^b	33% ^b	9% ^b	-	9% ^b
Hertz et al. (1993) ⁵⁴	-	-	-	7%	-	-	-	-
Richards et al. (1994) ⁵⁵	-	29% ^c	-	86%	-	-	-	-
Höybye et al. (2002) ⁴⁷	21%	5%	d	-	-	Osteoporose: 21% Osteopenie: 58%	63% (LW)	0%
Eldar-Geva et al. (2009) ⁵⁶	-	10% ^c	-	-	-	-	40% V (LW), 100% V (MC)	-
Nakamura et al. (2009) ⁵⁷	-	-	-	-	44%	-	-	-
Van Nieuwpoort et al. (2011) ⁴⁸ & Van Nieuwpoort et al. (2018) ⁵⁸	-	7%	-	-	-	Osteoporose: 13% Osteopenie: 40%	100% M / 82% V (MC)	13%
Laurier et al. (2015) ⁴⁴	25%	25%	e	35%	75%	-	-	26%
Coupaye et al. (2016) ⁴⁵	16%	19%	10%	-	78%	-	96% (LW + ST)	26%
Fintini et al. (2016) ⁵⁹	-	21%	-	-	-	-	-	-
Ghergan et al. (2017) ⁶⁰	22% ^c	25% ^c	f	23%	-	-	-	25% ^c
Pellikaan et al. (2020)	18%	17%	19%	17% - 93% ^g	74%	Osteoporose: 10% - 44% ^g Osteopenie: 26% - 60% ^g	100% M / 93% V (MC)	17%

Afkortingen: laboratoriumuitslagen, de diagnose van hypogonadisme was gebaseerd op LH, FSH en/of estrogen (LW); mannen (M); menstruatiecyclus, de diagnose hypogonadisme was gebaseerd op amenorroe of oligomenorroe (MC); substitutietherapie, de diagnose hypogonadisme was gebaseerd op het gebruik van oestrogenen (ST); vrouwen (V).

^a Niet bekend op basis waarvan de diagnose hypogonadisme gesteld werd. ^b Percentages of waarden gebaseerd op het hele cohort van kinderen en volwassenen, omdat de waarden voor alleen volwassenen niet gegeven zijn. ^c Gerapporteerd, maar zover bekend niet gebaseerd op een systematische screening. ^d Totaal cholesterol was lager dan 5 mmol/liter in 16 van de 19 patiënten en 7 patiënten hadden en LDL-cholesterol van meer dan 3 mmol/liter, met de hoogste LDL-cholesterolwaarde van 4.2 mmol/liter. ^e Hyperlipidemie in 10% (hypercholesterolemie was niet beschreven). ^f Dyslipidemie in 54% (hypercholesterolemie was niet beschreven). ^g Omdat poly(somno)grafie en DEXA scans niet altijd haalbaar of geïndiceerd zijn, hebben we veel missende waarden voor slaap apnoe en osteoporose. Daarom konden we alleen ranges geven voor de prevalentie van slaap apnoe en osteoporose.

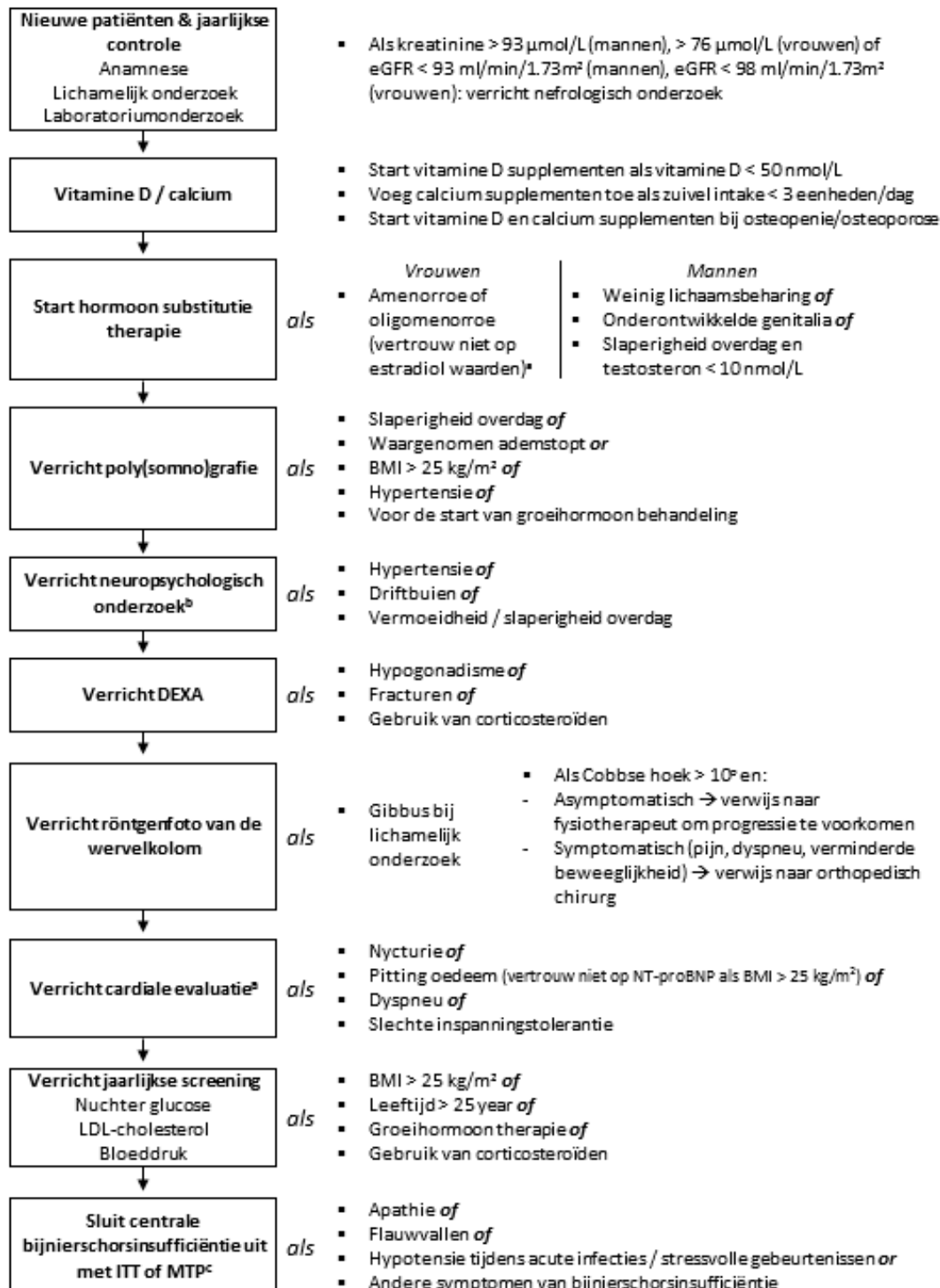
Fi guren

Figuur 1. Factoren die bijdragen aan cardiopulmonale ziekte in volwassenen met PWS



Abbreviations: BMR (basal metabolic rate), dieet (dietist), endo (endocrinoloog), OHS (obesitas hypoventilatiesyndroom), fysio (fysiotherapeut), psych (psycholoog). Legenda: Zwarte pijlen geven een oorzaak-gevolg relatie aan. De zwarte gestippelde lijnen geven een interventie aan. De staat voor een interventie met medicatie. Zwarte randen geven aan dat de factor een onderdeel is van het syndroom. De gestippelde zwarte rand geeft aan dat de factor onderdeel is van het syndroom, maar ook verergerd kan worden door cardiopulmonale ziekte.¹²⁻³⁹

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.^{66 b} Aangebeveling gebaseerd op klinische ervaring en literatuur onderzoek.^{61-63 c} Gebaseerd op eerder gepubliceerd onderzoek.⁶⁴