

Prader-Willi sindrom i njegove kliničke osobitosti povezane s prehranom u djece

Bračić, Petra

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:169097>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Nutricionizam**

Petra Bračić
0058214662

**PRADER-WILLI SINDROM I NJEGOVE KLINIČKE
OSOBITOSTI POVEZANE S PREHRANOM U DJECE**

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Znanost o prehrani 2

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ivana Rumbak

Zagreb, 2022.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam

Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda
Laboratorij za znanost o prehrani

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

Prader-Willi sindrom i njegove kliničke osobitosti povezane s prehranom u djece

Petra Bračić, 0058214662

Sažetak:

Prader-Willi sindrom (PWS) rijedak je genetski poremećaj koji nastaje zbog abnormalnosti kromosoma 15, a uz njega vežemo brojna stanja koja utječu na zdravlje i kvalitetu života osoba s PWS. Uslijed poremećenog metabolizma energije i regulacije sitosti, debljina se ističe kao jedan od najvećih problema. Uzrokovana je hiperfagijom još tijekom razdoblja ranog djetinjstva. Osobe s PWS tijekom odrastanja prolaze kroz 7 nutritivnih faza, a svaku od njih karakterizira specifičan odnos prema hrani, prehrambeni unos, ali i mogućnost hranjenja. Istraživanja koja su dosad provedena na ovu temu ukazuju kako je moguće individualiziranom, prilagođenom i balansiranom prehranom, u čemu ključnu ulogu ima nutricionist, regulirati tjelesnu masu te na taj način poboljšati zdravstveno stanje i kvalitetu života pojedinca. Također, ukazuju na potrebu za većim i brojnijim opazajnim istraživanjima, ali također i kliničkim randomiziranim studijama.

Ključne riječi: Prader-Willi sindrom, prehrana, debljina, nutricionist, nutritivne faze

Rad sadrži: 24 stranice, 1 slika, 1 tablica, 54 literaturnih navoda, 0 priloga

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ivana Rumbak

Datum obrane: 7. rujan 2022.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition

Department of Food Quality Control
Laboratory for Nutrition Science

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

Prader-Willi syndrome and its clinical features related to nutrition in children

Petra Bračić, 0058214662

Abstract:

Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare genetic disorder caused by an abnormality of chromosome 15 and it is associated with numerous conditions that affect the health and quality of life of people with PWS. Due to changed energy metabolism and regulation of satiety, obesity stands out as one of the biggest problems. It was caused by hyperphagia during early childhood. People with PWS go through 7 nutritional stages while growing up and each of them is characterized by a specific attitude towards food, food intake and ability to feed. The research conducted so far in this topic indicates that it is possible to regulate body mass with individualized, adapted and balanced diet and thus improve the health condition and quality of life of an individual. Also, they indicate the need for larger and more numerous research, emphasizing the importance of nutritionists as part of the interdisciplinary team.

Keywords: Prader-Willi syndrome, diet, obesity, nutritionist, nutritional phases

Thesis contains: 24 pages, 1 figure, 1 table, 54 references, 0 supplements

Original in: Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: Ivana Rumbak, PhD, Associate Professor

Thesis defended: September, 7 2022

Hvala mojoj mentorici izv.prof.dr.sc. Ivani Rumbak na vodstvu, pomoći i savjetima prilikom izrade ovog rada.

Hvala mojim prijateljicama na podršci tijekom cijelog studiranja, kao i mojim kolegama koji su mi ovo razdoblje učinili ljepšim i ispunjenijim.

Hvala mojem Florijanu na svim riječima utjehe, razumijevanja i potpore.

Za kraj, najveće hvala mojim roditeljima za svu ljubav, razumijevanje i podršku tijekom cijelog razdoblja studiranja. Bez Vas ništa ne bi bilo moguće.

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. POVIJESNI PRIKAZ I EPIDEMIOLOGIJA	2
2.2. KLINIČKE OSOBITOSTI	3
2.2.1. KLINIČKE OSOBITOSTI VEZANE UZ GASTROINTESTINALNI SUSTAV	3
2.3. PREHRAMBENI ASPEKTI PWS	5
2.3.1. TIJEK BOLESTI I SPECIFIČNOSTI FAZA PWS	5
2.3.2. REGULACIJA SITOSTI U OSOBA S PWS	8
2.3.3. METABOLIZAM ENERGIJE I PREPORUKE ZA ENERGIJSKI UNOS	10
2.3.4. NUTRITIVNE STRATEGIJE U LIJEČENJU PWS	12
2.4. PREGLED ISTRAŽIVANJA O PREHRAMBENIM NAVIKAMA U DJECE I OSOBA S PWS.....	14
3. ZAKLJUČCI.....	17
4. POPIS LITERATURE	18

Popis kratica korištenih prilikom izrade rada:

PWS- Prader-Willi sindrom

1. UVOD

Prader-Willi sindrom (PWS) rijedak je genetski poremećaj koji nastaje zbog abnormalnosti kromosoma 15 što za posljedicu ima utjecaj na funkciju brojnih organskih sustava u čovjekovu organizmu.

Klinička slika ovoga sindroma vrlo je kompleksna, a podijeljena je u nekoliko faza budući da se određene teškoće, poput hipotonije, uočavaju u novorođenačkoj dobi što otežava hranjenje, dok ubrzo nakon te faze nastupa hiperfagija koja vodi nekontroliranom povećanju tjelesne mase što može uzrokovati brojne komplikacije. Paradoks ovog poremećaja je što se pothranjenost u najranijoj životnoj dobi prelazi u povećanu tjelesnu masu u dječjoj dobi ili često pretilost u kasnijoj životnoj dobi. Uz navedeno, tu su još i neurokognitivni poremećaji, endokrinološki poremećaji, poremećaji ponašanja, oftalmološki poremećaji te stanja poput skolioze, apneja i sl. Za razliku od prijašnjih vremena, kada je dijete sa dijagnozom PWS imalo vrlo male šanse za preživljavanje, današnja dijagnostika omogućava vrlo rano postavljanje dijagnoze, već tijekom prvog mjeseca života, a samim time i pravovremeni pristup djetetu s PWS.

Kako se radi o kompleksnom stanju, vrlo je važno u liječenje uključiti stručnjake raznih profesija. Uloga nutricionista ključna je u prevenciji, regulaciji i liječenju pretilosti, ali i u postizanju uravnotežene prehrane bez deficita mikronutrijenata kroz individualizirani plan prehrane.

Regulacija tjelesne mase u djece s PWS je izazovna zbog nižih energijskih potreba koje su posljedica manje mišićne mase, ali i niže razine tjelesne aktivnosti. Malo je istraživanja o prehranbenim navikama djece s PWS pa je stoga cilj ovog rada dati njihov pregled kao i objediniti postojeće smjernice za prehranu u djece s PWS.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Povijesni prikaz i epidemiologija

Prader-Willi sindrom kompleksan je i rijedak genetski poremećaj. Još 1887. godine J. Langdon Down je zabilježio klinička svojstva ovog sindroma, no tek sedamdeset godina nakon toga sindrom je prvi puta opisan. Adolescentica koju je promatrao J. Langdon Down imala je mentalne teškoće, bila je pretiła i niskog rasta uz dijagnozu hipogonadizma (Down, 1887). Slično tome, Prader, Willi i Labhart 1956. godine opisali su devet osoba, u dobi između 5. i 23. godine, s kliničkim osobitostima poput onih kakve je dokumentirao i Down (Prader, Willi, Labhart, 1956). Nešto kasnije, kada su već postojale različite inačice imena ovog sindroma Zellweger i Schneider su 1968. godine predložili upotrebu naziva HHHO sindrom. HHHO predstavlja akronim koji objedinjuje nazive hipotonija, hipomencija, hipogonadizam, debljina (*engl.* Obesity). Već iz samog naziva zaključuju se glavne kliničke osobitosti ovog sindroma, a tu su još i intelektualne teškoće te bihevioralne teškoće. Nekoliko godina kasnije, naziv je ipak promijenjen u Prader-Willi sindrom te su 1981. Ledbetter i sur. započeli istraživanja o genetskoj podlozi PWS.

Do nastanka ovog sindroma dolazi zbog delecije ili prekida jednog ili više gena na proksimalnom dijelu dugog kraka očevog kromosoma 15 (15q11-q13) ili zbog uniparentalne disomije majčinog kromosoma 15 (Čičak, 2018). Između 65-75 % slučajeva nastaje zbog delecije regije 15q13 na kromosomu 15 naslijeđenom od oca. Oko 24 % slučajeva PWS nastaje kao posljedica majčine disomije kromosoma 15 (osoba nasljeđuje oba kromosoma 15 od majke), dok je PWS u ostalim slučajevima uzrokovan pogrešnim imprintingom u regiji 15q13 očevog kromosoma 15 (Pereira i sur., 2009). Prenatalna dijagnoza se najčešće ne preporučuje, no u rijetkim slučajevima se ipak provodi putem amniocenteze i to onda kada se javi sumnja na PWS uslijed slabijih pokreta fetusa te polihidramnije. Dijagnoza PWS uspostavlja se nakon rođenja, na temelju kliničkih znakova i simptoma, a potom se i utvrđuje genetskim testiranjem (Pereira i sur., 2009).

Kathleen Mahan i Raymond (2017) navode kako se PWS javlja se u 1:10000 do 1:25000 živorođene djece, dok Butler i Thompson (2000) navode kako između 300 i 400 tisuća ljudi diljem svijeta živi s ovom dijagnozom. Sindrom je potvrđen u svim etničkim skupinama i rasama, no nešto je učestaliji u bjelačkoj rasi (Butler i sur., 2006).

2.2. Kliničke osobitosti

Smanjena aktivnost ploda zabilježena je u 88% slučajeva osoba s PWS još u majčinoj utrobi. Fetus se često nalazi u netipičnim položajima zbog čega se porođaj često završava operativnim zahvatima. Prijevremeni porođaj ili porođaj nakon termina zabilježen je najčešće u one djece u kojih PWS nastaje kao posljedica majčine disomije, a vrlo često je novorođenčad s PWS manje porođajne i duljine obzirom na gestacijsku dob (Gross i sur., 2015; Butler, 2009).

Tijekom prvih mjeseci života često se javlja potreba za hranjenjem putem sonde zbog hipotonije, a između 6. i 12. mjeseca uglavnom se povlače problemi prilikom hranjenja koji su bili uzrokovani hipotonijom (Ivančević i sur., 2010). Između 12. i 18. mjeseca javlja se atipična želja za hranom te ukoliko konzumacija hrane nije pod kontrolom dolazi do povećanja tjelesne mase popraćenog izazovima psihološke prirode. Zamijećeno je i odstupanje u usvajanju razvojnih miljokaza u odnosu na djecu urednog razvoja te je tako samostalno sjedenje i održavanje u tom položaju zabilježeno tek s 12 mjeseci, dok djeca s PWS obično prohodaju s oko dvije godine. Tek s tri godine usvojili su svega deset riječi, a intelektualne teškoće uviđaju se do školske dobi (Miller, 2012).

U kasnijem djetinjstvu i ranoj adolescenciji, zbog poremećaja u radu hipotalamusa, često dolazi do pretilosti. Posljedično se javljaju brojne zdravstvene tegobe, kao i socijalno neprihvatljiva ponašanja uslijed uskraćivanja obroka (Čičak, 2018).

2.2.1. Kliničke osobitosti vezane uz gastrointestinalni sustav

Uz brojne kliničke osobitosti koje su karakteristične za PWS, posebno će biti izdvojene one koje su vezane uz gastrointestinalni sustav. Naime, takve osobitosti utječu na sposobnost unosa hrane, ali mogu utjecati i na same procese koji se odvijaju u gastrointestinalnom sustavu poput probave i apsorpcije hranjivih tvari. Jedna od takvih osobitost koja se očituje već od prvih dana života je hipotonija, a karakteriziraju je izrazito slabi refleks sisanja, uz nedostatak snage i izdržljivosti (Greenberg i sur., 1987). Kod određenog broja dojenčadi zamijećen je i nedostatak koordinacije između sisanja, gutanja i disanja. Hipotonija mišića grkljana, ždrijela i jednjaka, iako još nedovoljno istražena, može dovesti i do daljnjih problema s gutanjem, zaštitom dišnih puteva, ali i sa zadržavanjem sadržaja u želucu. Kako je ranije navedeno, orofaringealna hipotonija uglavnom se poboljša u toj mjeri da nakon 12. mjeseca omogućuje odgovarajuću

prehranu *per os*, no uočeno je kako se temeljni problem vezan uz hipotoniju vrlo vjerojatno nastavlja i kasnije tijekom života. Razlog takvog stava jest činjenica da starije osobe s PWS često izbjegavaju meso i sličnu hranu koja zahtijeva relativno velik oromotorni napor tj. onu hranu koju je potrebno puno žvakati. U prilog toj tvrdnji također idu i rezultati istraživanja koji pokazuju da su osobe s PWS sklonije hrani koja je bogata ugljikohidratima nego hrani koja je bogata proteinima (Fieldstone i sur., 1997). Mikrognatija i mikrodoncija (mala donja čeljust i zubi), također su zabilježene u određenom broju osoba s PWS, a otežavaju žvakanje uslijed manje mišićne mase i površine zuba. Još jedan učestali problem u ovoj populaciji je i nedostatan lučenje sline. Kod većine osoba s PWS zamijećena je neobično viskozna slina, kao i smanjeni volumen sline. U 25 osoba s PWS, dobi između 1 i 53 godine zabilježena je brzina protoka sline od 0,16 g/min, dok je u kontrolnoj grupi brzina protoka sline iznosila 0,54 g/min (Hart, 1998). Osim teksture same sline u osoba s PWS, zabilježen je i drugačiji kemijski sastav. Naime, slina osoba s PWS sadrži povećane koncentracije fluora, kalcija, fosfora, klorida, natrija, ali i proteinskih komponenti. Smanjeno lučenje sline, kserostomija ili stanje poznato kao „suha usta“ uzrokuje smanjenu mogućnost prirodnog čišćenja usne šupljine, a pospješuje nastanak karijesa, eroziju cakline, infekcije i, konačno, gubitak zuba (Hart, 1998; Banks i sur., 1996). Sljedeća osobitost vezana uz gastrointestinalni sustav osoba s PWS odnosi se na retrogradno kretanje progutane hrane. Kada svi dijelovi gastrointestinalnog sustava uredno obavljaju svoje funkcije, hrana se kreće anterogradno tj. od usta do želuca, a potom i do crijeva, dok je povratni protok gotovo minimalan. Retrogradno kretanje hrane nastaje kao posljedica povraćanja ili gastroezofagealnog refluksa. Gastroezofagealni refluks često se javlja i u dojenčadi bez PWS, a uglavnom nestaje do prve godine života (Vandenplas i Hauser, 2000). U težim slučajevima, kronični refluks želučane kiseline može uzrokovati ezofagitis, suženje jednjaka i stanični displaziju. Iako nisu dostupni podaci o prevalenciji gastroezofagealnog refluksa u dojenčadi s PWS nije provedena, smatra se kako ipak nije toliko učestao. Smatra se kako je razlog tomu smanjena količina hrane koju po obroku unosi dojenčad s PWS, uslijed ranije navedenih teškoća. Hipotonija onemogućuje dojenčadi s PWS adekvatnu zaštitu respiratornih puteva tijekom epizoda refluksa, zbog čega se povećava rizik od aspiracijske pneumonije i drugih respiratornih problema (Butler i sur., 2006). Gastroezofagealni refluks i stanja povezana s njim, nisu prijavljivani u starijih osoba s PWS. U osoba s PWS često je zabilježena smanjena sposobnost povraćanja. Iako nije u potpunosti razjašnjeno što je uzrok tome, smatra se kako je to posljedica hipotonije dijafragme i interkostalnih mišića, budući da su za povraćanje potrebne snažne kontrakcije navedenih mišića. S druge strane, u nekolicine

osoba s PWS, javlja se ruminacija tj. dobrovoljno vraćanje želučanog sadržaja u usta koji se potom ponovno žvače i guta (Greenswag i sur., 1987). Uslijed neadekvatnog unosa tekućine i prehrambenih vlakana može doći do konstipacije, a ono što u osoba s PWS dodatno uzrokuje teškoće prilikom defekacije su hipotonija dna zdjelice i trbušnih mišića. Smanjena tjelesna aktivnost i generalno pokretljivost u osoba s PWS ide u prilog činjenici da oko 20 % osoba s PWS redovito pati od konstipacije. Dijareja je, s druge strane, najčešće uzrokovana konzumacijom velikih količina zaslađivača poput sorbitola ili nadomjestaka masti koji se slabo apsorbiraju. Do konzumacije velikih količina navedene hrane može doći u fazama žudnje za hranom, a obzirom na to da se u takvim fazama ne bira hrana niti se vodi računa o kvaliteti iste, nije isključena mogućnost dijareje koja je uzrokovana unosom patogenog mikroorganizma (Butler i sur., 2006).

2.3. Prehrambeni aspekti PWS

2.3.1. Tijek bolesti i specifičnosti faza PWS

Uvriježeno mišljenje bilo je kako postoje dva stadija prehrane u osoba s PWS. Prvi stadij je onaj karakteriziran s nedovoljnim hranjenjem i hipotonom često s zastojem u napredovanju (failure to thrive- FTT), dok je drugi stadij hiperfagija koja vodi do pretilosti (Butler i sur., 2006; Goldstone, 2004; Gunay-Aygun i sur., 2001). Etiologija prelaska s nedovoljnog hranjenja na pretilost nije u potpunosti poznata, no smatra se kako je u vezi s hipotalamičkim abnormalnostima ili perifernim signalima sitosti (Goldstone, 2004; Einholzer i sur., 2003).

Prvu fazu uglavnom je karakteriziralo zaostajanje u napredovanju tijekom dojenačke dobi. Hipotonija, koja je zabilježena u djece s PWS, često zahvaća i usnu šupljinu što dovodi do smanjene sposobnosti sisanja dojenčeta. Svejedno se preporučuje pokušati dojiti dijete međutim, zbog smanjene mišićne kontrole usana, ono vjerojatno neće biti uspostavljeno (Pereira, 2009). Tada se preporučuje konzumacija izdojenog mlijeka ili adaptirane dojenačke formule, što ponovno može predstavljati izazov za dojenče zbog smanjene mišićne kontrole usana (Butler i sur., 2006). Iako postoje modificirane bradavice koje bi trebale olakšati sisanje, nije rijetkost da novorođenčad s PWS budu hranjena sondom, jer je to jedini način na koji im može biti osigurana pravilna prehrana. Važno je napomenuti kako dugotrajno hranjenje putem

sonde te izostanak hranjenja *per os* može doprinijeti smanjenoj sposobnosti govora kasnije tijekom djetinjstva (Goldstone, 2008). Bez obzira na način unosa hrane, cilj je održati novorođenče između 50. i 75. percentila kako bi se osigurao adekvatan razvoj, ali i odložilo poticanje prekomjerne tjelesne mase (Butler i sur., 2006). Vrlo je važno kontinuirano pratiti visinu i tjelesnu masu te koristiti grafikone rasta, kao i imati na umu da je, zbog smanjene stope metabolizma, dojenčadi s PWS potrebno manje energije za održavanje poželjne tjelesne mase od djece urednog razvoja.

Druga faza PWS karakterizirana je akumulacijom prekomjerne tjelesne mase te povećanim interesom za hranom. Ova faza uglavnom se javlja u razdoblju između 13 mjeseci i tri godine, dok u nekih slučajeva agresivna čežnja za hranom nije uočena do 15. godine (Goldstone, 2008). Zabilježena je i žudnja i konzumacija neprehrambenih artikala poput papira ili plastelina.

Miller i sur. (2011) proveli su istraživanje u kojem su longitudinalno pratili prehrambeno ponašanje osoba s PWS te uočili mnogo postupnije i složenije napredovanje prehrambenih faza od tradicionalno prihvaćene dvije faze. Identificirali su sedam faza - 5 glavnih prehrambenih faza te dvije podfaze - faza 1 i 2. Smatraju kako inicijalna faza označena kao faza 0 započinje *in utero* s pojavom smanjenih kretnji fetusa te smanjenom gestacijskom dobi i masom.

U fazi 1 novorođenče je hipotonično, međutim nije pretilo. Navedenu fazu slijedi podfaza 1a koju karakteriziraju problemi prilikom hranjenja pri čemu je ponekad potrebno hranjenje putem gastrične ili nazogastrične sonde, a zaostajanje u rastu ne mora nužno postojati. Ovu fazu slijedi podfaza 1b pri čemu se kvaliteta prehrane novorođenčeta poboljšava te ono povećava tjelesnu masu sukladno krivuljama rasta.

Faza 2 karakterizirana je porastom tjelesne mase. Podfaza 2a nastupa kad je zabilježeno povećanje tjelesne mase bez značajne promjene u apetitu ili energijskom unosu, dok podfazu 2b karakterizira kontinuirano povećanje tjelesne mase praćeno povećanim interesom za hranu. Fazu 3 obilježava razvoj hiperfagije koju prate žudnja za hranom te izostanak sitosti. Nakon faze 3 može u odraslih osoba uslijediti posljednja faza u kojoj nestaje povećan apetit i osjet sitosti se vraća (tablica 1).

Tablica 1. Nutritivne faze u Prader-Willi sindromu (preuzeto i prilagođeno iz Miller i sur., 2011)

<i>Faza</i>	<i>Razdoblje</i>	<i>Kliničke osobitosti</i>
0	prenatalno do rođenja	Smanjena fetalna pokretljivost
1a	0-9 mjeseci	Niža porođajna masa od braće
		Hipotonija s poteškoćama hranjenja te smanjeni apetit
1b	9-25 mjeseci	Vrlo često je potrebno hranjenje putem nazogastrične ili gastrične sonde
		Poboljšanje apetita, lakše hranjenje, adekvatan rast
2a	2,1-4,5 godina	Porast tjelesne mase bez povećanja energijskog unosa
2b	4,5-8 godina	Najčešće je potrebna restrikcija unosa energije na 60-80 % RDA ¹ kako bi se izbjegla pretilost
		Hiperfagija uz održan osjećaj sitosti
		Povećani apetit
3	8 godina do punoljetnosti	Povećano zanimanje za hranu
		Hiperfagija uz rijetko prisutan osjećaj sitosti
		Kontinuirana preokupacija hranom
		Neprihvatljiva ponašanja povezana s hranom (krađa hrane, krađa novca, konzumacija nejestivih predmeta)
4	odrasla dob	Najčešće potrebna restrikcija unosa energije na 50-70 % RDA ¹ kako bi se održala zdrava, poželjna tjelesna masa
		Bolja kontrola hiperfagije

¹ RDA (Recommended Dietary Allowances)-Preporučeni dnevni unos

2.3.2. Regulacija sitosti u osoba s PWS

Iako mehanizam nastanka pretilosti nije u potpunosti poznat, smatra se kako je povezan s disfunkcijom centra za sitost u hipotalamusu te njegovim hormonskim regulacijskim sklopovima koji reguliraju unos hrane te potrošnju energije. Zbog povećanog, nereguliranog apetita, ovakav poremećaj vodi prema hiperfagiji (slika 1). Osobe s PWS također su sklone i agresivnom i opsesivnom traženju i skladištenju hrane (Muscogiuri i sur., 2019; Khan i sur., 2018). Promjene koje se u osoba s PWS odvijaju u nekoliko područja mozga poput hipotalamusa, amigdala, hipokampusu te orbitofrontalnom i medijalnom perfrontalnom korteksu imaju važnu ulogu u regulaciji unosa hrane. Magnetska rezonanca pokazala je veću aktivnost prije obroka u limbičkim regijama, a manju aktivnost u hipotalamusu i hipokampusu u ispitanika s PWS u usporedbi s pretilim ispitanicima bez PWS. Uglavnom je u ispitanika s PWS zabilježena veća stimulacija centara u limbičkoj i paralimbičkoj regiji nakon obroka te niža aktivacija u kortikalnim inhibitornim regijama. Ovakav atipičan odgovor u većoj mjeri zabilježen nakon namirnica bogatih energijom u odnosu na namirnice niskog sadržaja energije (Zhang i sur., 2015; Holsen i sur., 2012; Holsen i sur., 2006). Navedene činjenice dokazuju kako poremećaj hipotalamičke kontrole sitosti te disfunkcija u određenim povezanim regijama doprinose hiperfagiji te razvoju pretilosti u osoba s PWS (Muscoqiuri, 2021).

U osoba s PWS, nekoliko hormona smatra se ključnima za razvoj i poticanje pretilosti putem regulacije apetita. Jedan od tih hormona je i grelin kojeg izlučuje želudac.

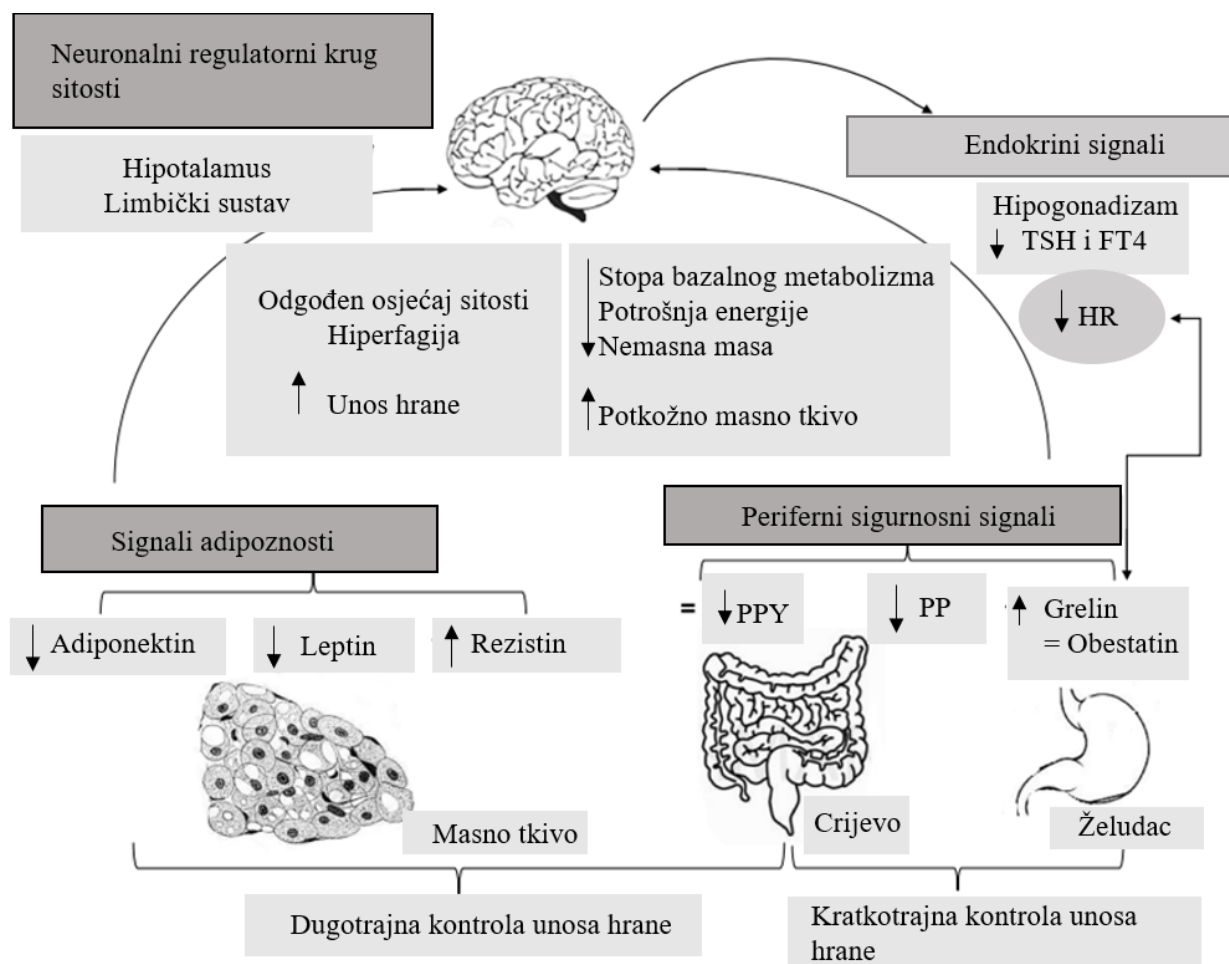
Grelina se izlučuje su vrijeme gladovanja te povećava apetit putem središnjih regulacijskih mehanizama u hipotalamusu. Između ostalog, grelin stimulira lučenje hormona rasta, regulira energijsku homeostazu i termogenezu (Kojima i Kangawa, 2010). Brojna istraživanja zabilježila su kontinuirano povećane razine grelina u ispitanika s PWS u usporedbi s osobama istog indeksa tjelesne mase, dobi i spola iz kontrolne skupine. Gumus i sur. (2015) zabilježili su povećane razine grelina nakon jela u osoba s PWS u usporedbi s kontrolnom skupinom koju su činile pretili osobe bez PWS. Najveće razine grelina zabilježene su u ranijem djetinjstvu, čak i prije povećanog apetita. Smatra se kako je povećana razina cirkulirajućeg grelina posljedica teškoća u razvoju i nedostatnog hranjenja, a da do nje dolazi još u ranom djetinjstvu. Novija istraživanja na miševima dokazala su kako trajna hipergrelinemija potiče hiperfagiju i pretilost kasnije tijekom djetinjstva (Heksch i sur., 2017). Nisu zabilježene promjene apetita niti smanjenje tjelesne mase u odraslih i djece s PWS nakon primjene somatostatinom kratkog ili dugog djelovanja s ciljem smanjenja razine grelina (Haqq i sur., 2003).

Obestatin nastaje posttranslacijskom modifikacijom grelina te ima učinak suprotan učinku grelina. On suzbija unos hrane, odgađa pražnjenje želuca i sprečava porast tjelesne mase. Zanimljivo je napomenuti kao nisu zabilježene značajne razlike razine obestatina u osoba s PWS i pretilih ispitanika bez PWS.

Gušteračin polipeptid te peptid YY su hormoni koji se luče nakon unosa hrane kako bi signalizirali osjećaj sitosti i zaustavili daljnji unos hrane. Razine gušteračinog peptida bile su smanjene u djece s PWS, dok su razine peptida YY bile ili smanjene ili povećane u ispitanika PWS usporedbi s ispitanicima kontrolne skupine koju su činili i pretile i nepretile osobe (Hoybye i sur., 2004).

Hormon kojeg proizvodi masno tkivo, a koji je uključen u regulaciju apetita i skladištenje masti naziva se leptin. Izlučuju ga stanice masnog tkiva (adipociti) kao odgovor na signale sitosti te on potiče smanjenje unosa hrane inhibijom neuropeptida Y. Goldstone i sur. (2012) zabilježili su znatno veće razine leptina natašte u ispitanika s PWS nego u ispitanika u kontrolnoj skupini. Ranije provedena istraživanja nisu utvrdila razliku u razini leptina u osoba s PWS i osoba bez PWS već su razine leptina bile u skladu s povećanom adipoznošću, ali bez obzira na etiologiju.

Adiponektin je peptid kojeg također luči masno tkivo te ima važnu ulogu u regulaciji pretilosti. Utvrđeno je kako su razine adiponektina u serumu znatno niže u ispitanika s PWS u usporedbi s ispitanicima adekvatne tjelesne mase te značajno veće u usporedbi s razinom adiponektina u pretilih osoba iz kontrolne skupine (Bittel i Butler, 2005). Adiponektin je povezan s povećanom osjetljivošću na inzulin u ispitanika s PWS dok se više razine rezistina povezuju s lipogenezom u ispitanika s PWS i pretilošću.



Slika 1. Regulacija sitosti (preuzeto i prilagođeno iz Muscoquiri i sur., 2021)

2.3.3. Metabolizam energije i preporuke za energijski unos

Uz to što gotovo nikada ne osjećaju sitost, osobe s PWS imaju smanjenu potrošnju energije kako u mirovanju, tako i prilikom tjelesne aktivnosti. Masno tkivo čini 40-50 % ukupne mase tijela kod osoba s PWS, što je gotovo 2-3 puta više masnog tkiva nego u općoj populaciji (Butler i sur., 2007). Takva raspodjela masnog i mišićnog tkiva dovodi do smanjene stope metabolizma u mirovanju jer je nemasna tjelesna masa metabolički aktivnije tkivo. Osim toga, u takvih je osoba sposobnost metaboliziranja masti slabija, a prema Butler i sur. (2007) osobe s PWS imaju 37 % manju stopu oksidacije masti u usporedbi s pretilim osobama koje nemaju PWS, kao i manji broj spontanih pokreta uslijed jake hipotonije i kompromitirane mišićne koordinacije. Bekx i sur. (2003) proveli su istraživanje u kojem su mjerili energijsku potrošnju dojenčadi i male djece s PWS pri čemu su zabilježili energijsku potrošnju u dojenčadi gotovo 30 % manju od preporučene. U drugom istraživanju koje su proveli Van Mil i sur. (2000) mjerena je

potrošnja energije u djece i adolescenata. Rezultati istraživanja ukazuju kako je potrošnja energije povezana s aktivnostima, po kilogramu tjelesne mase gotovo za 50 % manja kod osoba s PWS, iako nije u potpunosti jasno je li to zbog smanjenog metabolizma energije tijekom aktivnosti ili zbog smanjene razine tjelesne aktivnosti. Butler i sur. (2007) također su promatrali potrošnju energije u osoba s PWS. Rezultati do kojih su došli su sljedeći: 20 % manja ukupna potrošnja energije u osoba s PWS u usporedbi s kontrolnom skupinom, 16 % manja potrošnja energije u mirovanju te 38 % manja potrošnja energije u osoba s PWS u usporedbi s osobama koje su činile kontrolnu skupinu. Autori istraživanja su zaključili kako je značajno smanjenje potrošnje energije u osoba s PWS posljedica smanjene aktivnosti te smanjene potrošnje energije, do koje dolazi zbog manje količine nemasne mase tj. mišićne mase.

Energijske potrebe za dojenče s PWS istovjetne su potrebama dojenčeta urednog razvoja, no kako dijete odrasta, trebat će mu manje energije no djetetu urednog razvoja kako bi održalo svoju tjelesnu masu. Izračunate preporuke za dnevni energijski unos izračunate su prema tjelesnoj visini u centimetrima za djecu starosti dvije godine i više. Preporuka je da 25 % ukupnog dnevnog energijskog unosa čine masti, 25 % proteini, a 50 % ugljikohidrati, pri čemu je važno dati prednost namirnicama s niskim glikemijskim indeksom tj. složenim ugljikohidratima (Kathleen Mahan i Raymond, 2017). Generalne preporuke za djecu školske dobi su 10-11 kcal po centimetru tjelesne visine kako bi se održala trenutna tjelesna masa te 8-9 kcal po centimetru tjelesne visine ukoliko je cilj smanjiti tjelesnu masu (Nevin-Folino i sur., 2008). Još jedna generalna preporuka smatra kako bi mlađa djeca trebala unositi između 600 i 800 kilokalorija dnevno, dok se starijoj djeci i odraslima preporučuje unositi između 800 i 1100 kilokalorija dnevno (Butler i sur., 2006).

Važno je znati kako su energijske potrebe osoba s PWS niže od energijskih potreba preporučenih za opću populaciju. Ta činjenica predstavlja temelj za izračunavanje energijskih potreba svakog pojedinca, u skladu s njegovom tjelesnom masom koju je potrebno redovno pratiti. U Pedijatrijskom priručniku kliničke dijetetike (*engl. Pediatric Manual of Clinical Dietetics*) dostupne su krivulje rasta za PWS populaciju, koje se temelje na ograničenoj veličini uzorka zbog čega je važno koristiti ih zajedno sa krivuljama rasta Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) (Lucas i sur., 2004).

2.3.4. Nutritivne strategije u liječenju PWS

Nutritivne strategije primjenjuju se u svrhu prevencije, regulacije i liječenja debljine, a mogu se podijeliti s obzirom na 4 glavna cilja:

1. Kontrola premale ili prekomjerne tjelesne mase
2. Očuvanje nemasne tjelesne mase
3. Ostvarivanje specifičnih nutritivnih potreba
4. Liječenje bolesti povezanih s pretiulošću

Dojenčetu treba osigurati adekvatnu prehranu bilo da se radi o majčinu mlijeku ili o adaptiranom mlijeku. Zbog problema prilikom sisanja, moguće je da će biti potrebno zgušnjavanje adaptirane formule ili majčina mlijeka kako bi se postiglo potrebno dobivanje tjelesne mase (Kathleen Mahan i Raymond, 2017). Isto tako, za olakšavanje hranjenja u dojenačkoj dobi dostupne su i adaptivne bočice i bradavice. Terapija hranjenja određuje se obzirom na sposobnost gutanja i status uhranjenosti. Hranjenje putem gastrostome, kao i nazogastrično hranjenje vrlo se često primjenjuje kako bi se zadovoljile prehrambene potrebe djece s PWS. Potrebno je poticati i hranjenje oralnim putem kako bi se poboljšala oromotorička snaga i koordinacija (Butler, 2006).

Kako dijete sazrijeva, može se uvoditi kruta hrana, po preporuci između 4. i 6. mjeseca, no važan preduvjet za uvođenje hrane su kontrola glave te stabilnost trupa (Kathleen Mahan i Raymond, 2017). Tekstura krute hrane s vremenom se prilagođava napretku u oralno motoričkim sposobnostima dok se hrana velike energijske vrijednosti, deserti i sokovi, izbjegavaju.

Između 1. i 4. godine dolazi do značajnijeg porasta tjelesne mase te je upravo to vrijeme u kojem je potrebno osmisliti i provoditi strukturirani prehrambeni protokol. Usvajanje takvog protokola važno je kako za dijete, tako i za roditelje. Roditelje treba poučiti važnosti davanja obroka u isto vrijeme, važno je da nauče ponuditi manja serviranja mesa, voća, povrća, žitarica te da znaju ograničiti unos slatkiša. Vrlo je važno redovito pratiti unos hranjivih tvari i porast tjelesne mase kako bi se prevenirao pretjeran porast tjelesne mase. Također, djecu je vrlo važno poticati na tjelesnu aktivnost. Važno je da djelatnici u sustavima organizirane prehrane budu upoznati s potrebama djece s PWS te da kroz sustav posluživanja hrane nude prilagođene obroke (Kathleen Mahan i Raymond, 2017). U nekim slučajevima, u kućnom okruženju potrebno je smanjiti dostupnost hrane ili je držati na nedostupnim mjestima kako bi se spriječilo prejedanje.

Međutim, obzirom na fiziologiju i saznanja da je žudnja za hranom potaknuta unutarnjim mehanizmima, postavlja se pitanje je li ograničavanje obroka opravdano te može li ono dodatno pojačati traženje hrane i žudnju za istom (Butler, 2006). Također je važno imati na umu hoće li ovakve restrikcije imati negativan učinak na sastav tijela, jer, iako je prekomjerna tjelesna masa jedan od glavni morbiditeta u osoba s PWS, funkcionalni važniji morbiditet je nedostatak mišićne mase. Nemasna tjelesna masa relativno se može očuvati ukoliko se unose manje količine energije, ali se nastoji održati preporučeni unos proteina. Takva zapažanja zabilježena su prilikom provođenja dijeta s niskim udjelom ugljikohidrata, a povećanim unosom proteina (Forbes, 1993). Osim pozitivnih učinaka na očuvanje nemasne mase, proteini imaju veći utjecaj na sitost od masti ili ugljikohidrata (Anderson i Moore, 2004). Ketogena prehrana nije praktična za provedbu većini osoba s PWS, jer takav način prehrane uglavnom zahtijeva i strogi nadzor. Postoje određene modificirane smjernice, koje su slične strogim prehranbenim režimima, a temelje se na 5 koraka: 1) potpuno izbacivanje šećera iz prehrane kao i sve procesirane hrane koja sadrži više od 5 grama šećera po porciji, 2) ograničavanje unosa složenih ugljikohidrata (škrob) na 1 do 2 porcije, 2 do 3 puta dnevno (pri čemu jednu porciju čini 15 grama ugljikohidrata), 3) potpuno izbacivanje pržene hrane i hrane bogate mastima, 4) poticanje unosa namirnica bogatih proteinima, a niskog sadržaja masti, 5) konzumacija namirnica koje ne sadrže ugljikohidrate, namirnica s niskim udjelom masti te onih niske energijske vrijednosti bez ograničenja. Naglasak je stavljen i na 30 minuta tjelesne aktivnosti, i to tri do pet puta tjedno. Ovakav pristup, primjenjivan pod nadzornom u bolničkom okruženju, za većinu pacijenata rezultirao je smanjenim unosom energije.

Iako su preporuke glede prehrane djece i osoba s PWS poprilično stroge, važno je uzeti u obzir i kvalitetu života te prehranbeno ponašanje. Nemogućnost povremene „poslastice“ može se pokazati težom no što će roditelji misliti, kako za njih, tako i za dijete. Moguće je u dobro strukturiranu prehranu ponekad ipak uključiti nešto od hrane koja inače nije dopuštena, jer ponekad ovako rigorozni načini prehrane mogu postati preveliko opterećenje za dijete i za obitelj.

Isto tako, zbog ograničenog energijskog unosa važno je u prehranu osoba s PWS uključiti i dodatke prehrani kojima će osigurati dnevne potrebe za vitaminima, mineralima te esencijalnim masnih kiselinama (Kathleen Mahan i Raymond, 2017). Restriktivan energijski unos preporučeni osobama s PWS često ne zadovoljava dnevne preporučene vrijednosti kalcija, željeza, magnezija, cinka, vitamina E, vitamina D te određenih vitamina B skupine poput

biotina i pantotenske kiseline. Mnoge osobe s PWS ograničeno se izlažu sunčevoj svjetlosti, osobito one s hipopigmentacijom zbog čega je potrebno u prehranu uključiti i dodatke prehrani vitamina D kako bi se spriječio nastanak osteoporoze. Preporuka je da sve osobe s PWS svakodnevno uzimaju multivitaminske i mineralne dodatke prehrani, koji će biti u skladu s individualiziranim planom prehrane te izlaganjem suncu, no kako bi se izbjeglo preopterećenje, savjetuje se da suplementacija bude pod nadzorom stručnjaka tj. nutricionista (Butler, 2006).

Farmakološka sredstva koja se koriste za regulaciju tjelesne mase trebaju se razmatrati kao pomoć u borbi protiv pretilosti, a nikako ne primarnim načinom liječenja iste. Nema znanstveno potvrđenih činjenica da supresori apetita kao ni antiapsorpcijski agensi pozitivno djeluju na liječenje pretilosti u osoba s PWS. Za određena psihotropna sredstva koja se koriste u osoba s PWS zabilježeni su pozitivni učinci na ponašanje glede žudnje za hranom, no i pogoršanja u smislu prejedanja (Kohn i sur., 2001). Određeni izvještaji ukazuju na to kako terapija hormonom rasta može imati pozitivne učinke na prehrambeno ponašanje, a neki ukazuju na potencijalnu korisnost lijeka protiv epilepsije, no, kako bi se sa sigurnošću moglo govoriti o ovim načinima liječenja pretilosti, potrebno je provesti daljnja i opsežnija istraživanja (Smathers i sur., 2003). Kirurški zahvati ne preporučuju se osobama s PWS kao rješenje za kontrolu tjelesne mase. U osoba bez PWS barijatrijska kirurgija pokazuje određene pozitivne učinke glede smanjenog unosa hrane i gubitka tjelesne mase, no manje ohrabrujući podaci zabilježeni su u osoba s PWS.

2.4. Pregled istraživanja o prehranbenim navikama u djece i osoba s PWS

Radovi navedeni u ovom poglavlju pronađeni su u bazi znanstvenih radova „Web of Science“. Ključ po kojem su radovi izdvojeni je sljedeći; filtrirana su istraživanja i pregledni radovi koji su objavljeni u ovom desetljeću, dakle od 2000. godine pa nadalje te radovi iz područja „Nutricionizam i dijetetika“ (Nutrition Dietetics). Od 57 ponuđenih radova izdvojeni su oni radovi koji su uključivali djecu s PWS, koji su razmatrali prehrambeni unos i modificirani unos energije.

Modificirana Atkinsonova dijeta, koja je manje restriktivna od izvorne Atkinsonove dijetete, korištena je u istraživanju Felixa i sur. (2020) kako bi se provjerilo hoće li ovakav tip prehrane

povoljno utjecati na hiperfagiju i regulaciju tjelesne mase u djece s PWS. Četvero od sedmero djece uspješno je završilo istraživanje. Gubitak mase bio je značajan u samo jednog sudionika, dok je ostatak ispitanika zadržao postojeću tjelesnu masu, no kod troje od četvero zabilježena je poboljšana BMI z-vrijednost. U troje od četvero ispitanika zabilježeno je povećanje razine LDL kolesterola što je zapravo bilo i očekivano obzirom na već provedena istraživanja. Kod troje ispitanika zamijećeno je i smanjenje markera metaboličkog sindroma. Pridržavanje strogih i restriktivnih dijeta može biti izazovno za djecu, a posebno za djecu s PWS. Za provođenje ovakvog načina prehrane potrebna je i velika motiviranost roditelja i članova obitelji. De Lima i sur. (2016) proveli su istraživanje na petoro djece, dobi između 6 i 16 godina. Cilj istraživanja bio je ograničiti energijski unos i promatrati promjene na tjelesnoj masi. Početni energijski unos iznosio je 14 kcal/cm/dan, a potom 7 kcal/cm/dan. Namirnice bogate mastima i šećerima isključene su iz prehrane. Srednja vrijednost mase ispitanika se tijekom intervencija smanjila za 1,44 kg, a primijećene su i statistički značajne razlike visine i vrijednosti BMI. Iako oba navedena istraživanja studija ima brojne ograničenosti, kao što su mali broj sudionika, nepostojanje kontrolne skupine, nedostatak kontrole okolišnih uvjeta i stručnog nadzora tijekom cijelog vremena trajanja studije, rezultati upućuju na to da bi provođenje posebnog načina prehrane uz korekciju unosa energije te uz adekvatnu suplementaciju i nadzor stručnog tima, mogao imati pozitivne učinke na zdravlje i kvalitetu života djece s PWS.

Miller i sur. (2013) proveli su istraživanje kako bi utvrdili utjecaj smanjenog unosa energija te pravilne, izbalansirane prehrane na tjelesnu masu u djece s PWS. 63 djece u dobi između 2 i 10 godina sudjelovalo je u istraživanju. 33 djece pridržavalo se preporuka vezanih uz ukupni energijski unos i udjele makronutrijenata u dnevnom energijskom unosu. Ostalih 30 sudionika istraživanja slijedilo je preporuke vezane uz energijski unos, međutim nisu ništa promijenili u prehrani obzirom na udio makronutrijenata. Sudionici istraživanja čiji su se roditelji pridržavali preporuka za unos energije i makronutrijenata na kraju istraživanja imali su manji udio masnog tkiva u tijelu. Također, u tih sudionika zabilježeno je i smanjenje tjelesne mase. Ovo istraživanje ukazuje na važnost kvalitetne, izbalansirane prehrane s ograničenim energijskim unosom, u kojoj je poseban naglasak stavljen na unos vlakana. Takva prehrana povoljnije djeluje na tjelesnu masu i sastav tijela u djece s PWS u usporedbi s prehranom u kojoj je samo ograničen unos energije.

Od ukupno 44 djece i adolescenata s potvrđenim PWS iz Irskog grada Tallaghta, njih 19

sudjelovalo je u istraživanju Meade i sur. (2021) u kojem je proučavan prehrambeni unos. Ovo istraživanje potvrđuje preporuku da je djeci s PWS potrebno znatno manje energije za održavanje tjelesne mase. Ispitanicima u ovoj studiji bilo je potrebno 22 % manje energije od preporučenog dnevnog unosa kako bi se osiguralo održavanje poželjne tjelesne mase. Ovo istraživanje zabilježilo je preferenciju hrane bogate proteinima, a smanjeni unos hrane bogate ugljikohidratima. 11 od 19 sudionika koristilo je dodatke prehrani, no svejedno je zabilježen deficit makronutrijenata. Slično istraživanje, na temu prehrambenog unosa, proveli su Lindmark i sur. (2009). U istraživanju su sudjelovala djeca s PWS u dobi od 2,3 i 4 godine, a cilj istraživanja bio je usporediti njihov unos sa preporučenim unosom iz nacionalnih smjernica u Norveškoj te sa unosom djece urednog razvoja koja su činila kontrolnu skupinu.. Zabilježen je smanjeni energijski unos, koji je iznosio 61, 66 i 77 % procijenjenih energijskih potreba. Unos masti bio je manji u usporedbi s unosom u populaciji. Unos željeza bio je manji od preporučenog u gotovo svim dobnim skupinama, bez obzira na to je li korišten kao dodatak prehrani. Također, zabilježeni su i nedostatni unosi vitamina D i vitamina A. Istraživanje Rubin i sur. (2015) također se bavilo prehrambenim unosom djece i adolescenata s PWS. Rezultati istraživanja pokazuju da djeca i adolescenti unos manje količine energije od djece urednog razvoja iste dobi, no da bez obzira na to unose dovoljne količine ugljikohidrata i proteina. Većina djece i adolescenata uzimala je svakodnevno dodatke prehrani, no unosili su preporučenu količinu mliječnih proizvoda. Ovo, kao i prethodna dva navedena istraživanja, naglašavaju važnost redovitog praćenja prehrambenog unosa u djece s PWS kako bi se izbjeglo nekontrolirano povećanje tjelesne mase, ali i važnost uzimanja ciljanih dodataka prehrani u skladu s potrebama pojedinca kako bi se izbjegli deficiti ključnih mikronutrijenata.

3. ZAKLJUČCI

Obzirom na cilj ovog rada koji je bio prikazati istraživanja o prehranbenim navikama djece s PWS kao i objediniti postojeće smjernice za prehranu u djece s PWS može se zaključiti:

1. Postavljanje dijagnoze od velike je važnosti kako bi se djeci s PWS već od samog početka života osigurala adekvatna stručna skrb i podrška.
2. Zbog specifičnosti metabolizma, djeca s PWS trebaju slijediti individualizirane planove prehrane prilagođene nutritivnoj fazi u kojoj se trenutno nalaze.
3. Važno je ograničiti unos namirnica bogatih mastima, namirnica bogatih složenim ugljikohidratima (škrob), a preporučuje se iz jelovnika u potpunosti izbaciti šećer te prženu hranu. Uz pravilnu i balansiranu prehranu, tjelesna aktivnost je od velike važnosti, posebice u doba odrastanja kada dolazi do nekontroliranog i naglog povećanja tjelesne mase.
4. Farmakološka terapija može biti korisna te podržati i unaprijediti kvalitetu života. Terapijom hormona rasta preporučuje se započeti još u razdoblju ranog djetinjstva.
5. Istraživanja provedena na temu prehranbenog i energijskog unosa u djece s PWS ukazuju na potrebu unosa energije koja je manja od preporučene za djecu iste dobi urednog razvoja, ističu važnost korekcije udjela makronutrijenata u dnevnom energijskom unosu, ali i važnost uporabe dodataka prehrani kako bi se spriječio deficit mikronutrijenata. Navedena istraživanja predstavljaju dobar temelj za daljnja veća i sveobuhvatnija istraživanja, ali i ukazuju na potrebu za istim.

4. POPIS LITERATURE

Alexander RC, Greenswag LR, Nowak AJ (1987) Rumination and vomiting in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* **28**, 889-895.

<https://doi.org/10.1002/ajmg.1320280414>

Anderson GH, Moore SE (2004) Dietary proteins in the regulation of food intake and body weight in humans. *J Nutr* **134**,974S-9S. <https://doi.org/10.1093/jn/134.4.974S>

Banks PA, Bradley JC, Smith A (1996) Prader-Willi syndrome--a case report of the multidisciplinary management of the orofacial problems. *Br J Orthod* **23**, 299-304.

<https://doi.org/10.1179/bjo.23.4.299>

Bekx MT, Carrel AL, Shriver TC, Li Z, Allen DB, (2003). Decreased energy expenditure is caused by abnormal body composition in infants with Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr* **143**, 372–376. [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00386-X](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00386-X)

Bittel DC, Butler MG (2005) Prader–Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Rev Mol Med* **7**, 1–20.

<https://doi.org/10.1017/S1462399405009531>

Butler MG, Thompson T (2000) Prader-Willi Syndrome: Clinical and Genetic Findings. *Endocrinologist* **10**, (4 Suppl 1) 3-16. doi: 10.1097/00019616-200010041-00002

Butler MG (2006) Management of obesity in Prader–Willi syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* **2**,592. <https://doi.org/10.1097/00019616-200010041-00002>

Butler MG, Lee PDK, Whitman BY ured. (2006) Management of Prader-Willi Syndrome. 3. izdanje, Springer Verlag Inc, New York.

Butler MG, Theodoro MF, Bittel DC, Donnelly JE (2007) Energy expenditure and physical activity in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Am J Med Genet* **143**, 449-459. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31507>

Butler MG (2009) Genomic imprinting disorders in humans: a mini-review. *J Assist Reprod Genet* **26**, 477-486. <https://doi.org/10.1007/s10815-009-9353-3>

Butler MG, Sturich J, Myers SE, Gold JA, Kimonis V, Driscoll DJ (2009) Is gestation in Prader-Willi syndrome affected by the genetic subtype?. *J Assist Reprod Genet* **26**, 461-466. <https://doi.org/10.1007/s10815-009-9341-7>

Čičak I (2018) Stanja koja ugrožavaju život djetetu s Prader-Willijevim sindromom, (diplomski rad), Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb. <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:194687>

Down JL (1887) *Mental Affections of Childhood and Youth*, 1. izd, Churchill Publisher, London str. 17.

Eiholzer U, Allemann D, Zipf W (urednici) (2003) Prader-Willi syndrome as a model for obesity. Basel, Karger. str. 86–112, 113, 158.

Felix G, Kossoff E, Barron B, Krekel C, Getzoff EA, Scheimann A (2020) The modified Atkins diet in children with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis* **15**, 135. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01412-w>

Fieldstone A, Zipf WB, Schwartz HC, Berntson GG (1997) Food preferences in Prader-Willi syndrome, normal weight and obese controls. *Int J Obes Relat Metab Disord* **21**, 1046-1052. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800514>

Forbes GB (1993) The companionship of lean and fat. *Basic Life Sci* **60**, 1-14. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1268-8_1

Goldstone AP (2004) Prader-Willi syndrome: Advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab* **15**, 12-20. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2003.11.003>

Goldstone A, Holland A, Hauffa B, Hokken-Koelega A, Tauber M (2008) Clinical practice guideline: Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **93**, 4183-4197. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0649>

Goldstone AP, Holland AJ, Butler JV, Whittington JE (2012) Appetite hormones and the transition to hyperphagia in children with Prader-Willi syndrome. *Int J Obes* **36**, 1564-1570. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.274>

Greenberg F, Elder FF, Ledbetter DH (1987) Neonatal diagnosis of Prader-Willi syndrome and its implications. *Am J Med Genet* **28**, 845-856. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320280409>

Gross N, Rabinowitz R, Gross-Tsur V, Hirsch HJ, Eldar-Geva T (2015) Prader-Willi syndrome can be diagnosed prenatally. *Am J Med Genet* **167**, 80-85. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36812>

Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB (2001) The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* **108**, E92. <https://doi.org/10.1542/peds.108.5.e92>

Gumus Balikcioglu P, Balikcioglu M, Muehlbauer MJ, Purnell JQ, Broadhurst D, Freemark M, Haqq AM (2015) Macronutrient regulation of ghrelin and peptide YY in pediatric obesity and Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **100**, 3822-3831.

Hart PS (1998) Salivary abnormalities in Prader-Willi syndrome. *Ann N Y Acad of Sci*. **842**, 125-131. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09640.x>

Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, LaFranchi SH, Purnell JQ (2003) Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **88**, 174-178. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021052>

Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K (2017) Review of Prader–Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr* **6**, 274–285. <https://doi.org/10.21037/tp.2017.09.04>

Holsen LM, Zarccone JR, Brooks WM, Butler MG, Thompson TI, Ahluwalia JS i sur. (2006) Neural mechanisms underlying hyperphagia in Prader–Willi syndrome. *Obesity* **14**, 1028–1037. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.118>

Holsen LM, Savage CR, Martin LE, Bruce AS, Lepping RJ, Ko E i sur. (2012) Importance of reward and prefrontal circuitry in hunger and satiety: Prader–Willi syndrome vs simple obesity. *Int J Obes* **36**, 638–647. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.204>

Hoybye C, Bruun JM, Richelsen B, Flyvbjerg A, Frystyk J (2004) Serum adiponectin levels in adults with Prader–Willi syndrome are independent of anthropometrical parameters and do not change with GH treatment. *Eur J Endocrinol* **151**, 457–461. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1510457>

Ivančević Ž. I sur. MSD PRIRUČNIK (2010) dijagnostike i terapije. 2.izd. Placebo, Split.

Kathleen Mahan J, Raymond JS (2017) Krause's food & the nutrition care process, 14. izd, Elsevier, St. Louis

Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG (2018) Mechanisms of obesity in Prader–Willi syndrome. *Pediatr Obes* **13**, 3–13 <https://doi.org/10.1111/ijpo.12177>

Kohn Y, Weizman A, Apter A (2001) Aggravation of food-related behavior in an adolescent with Prader-Willi syndrome treated with fluvoxamine and fluoxetine. *Int J Eat Disord* **30**, 113-117. <https://doi.org/10.1002/eat.1062>

Kojima M, Kangawa K (2010) Ghrelin: from gene to physiological function. *Results Probl Cell Difer* **50**, 185–205. https://doi.org/10.1007/400_2009_28

Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strobel RJ, Keenan BS, Crawford JD (1981) Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med* **304**, 325-329. <https://doi.org/10.1056/NEJM198102053040604>

Lima VP, Emerich DR, Mesquita ML, Paternez AC, Carreiro LR, de Pina Neto JM i sur. (2016) Nutritional intervention with hypocaloric diet for weight control in children and adolescents with Prader-Willi Syndrome. *Eat Behav* **21**, 189-192. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2016.03.008>

Lindmark M, Trygg K, Giltvedt K, Kolset O (2010) Nutrient intake of young children with Prader-Willi syndrome. *Food Nutr Res* **54**. <https://doi.org/10.3402/fnr.v54i0.2112>

Lucas BL, Feucht SA, Grieger L (2004) Children With Special Health Care Needs: Nutrition Care Handbook, American Dietetic Association, Chicago.

Meade C, Martin R, McCrann A, Lyons J, Roche E (2021) Dietary intake and growth in children with Prader-Willi syndrome *J Hum Nutr Diet* **34**, 784-791. <https://doi.org/10.1111/jhn.12882>

Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, Dykens E i sur. (2011) Nutritional phases in Prader–Willi syndrome. *Am J Med Genet* **155**, 1040-1049. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33951>

Miller JL (2012) Approach to the child with prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **97**, 3837-3844. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2543>

Miller JL, Lynn CH, Shuster J, Driscoll DJ (2013) A reduced-energy intake, well balanced diet improves weight control in children with Prader-Willi syndrome. *J Hum Nutr Diet* **26**, 2-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2012.01275.x>

Muscogiuri G, Formoso G, Pugliese G, Ruggeri RM, Scarano E, Colao A, Restare (2019) Prader–Willi syndrome: an uptodate on endocrine and metabolic complications. *Rev Endocr Metab Disord* **20**, 239-250. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09502-2>

Muscogiuri G, Barre L, Faggiano F, Maiorino MI, Parillo M, Pugliese G (2021) Obesity in Prader–Willi syndrome: physiopathological mechanisms, nutritional and pharmacological approaches. *J Endocrinol Invest* **44**, 2057–2070. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01574-9>

Nevin-Folino NL, Amorde-Spalding K, Nieman L, eds (2008) *Pediatric Manual of Clinical Dietetics*, 2. izdanje, American Dietetic Association, Chicago.

Pereira R, Schalk A, Geraghty ME (2009) Prader-Willi Syndrome A Review for Pediatric Nutrition Professionals. *ICAN: Infant, Child, & Adolescent Nutrition* **1**, 282–287. <https://doi.org/10.1177/1941406409348555>

Prader A, Labhart A, Willi H (1956) Ein syndrom von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myatonieartigem zustand im neugeborenenalter. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* **86**, 1260–1261.

Rubin DA, Nowak J, McLaren E, Patiño M, Castner DM, Dumont-Driscoll MC (2015) Nutritional intakes in children with Prader-Willi syndrome and non-congenital obesity. *Food Nutr Res* **59**, 29427. <https://doi.org/10.3402/fnr.v59.29427>

Smathers SA, Wilson JG, Nigro MA (2003) Topiramate effectiveness in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Neurol* **28**, 130-133. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(02\)00490-3](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(02)00490-3)

Vandenplas Y, Hauser B (2000) Gastro-oesophageal reflux, sleep pattern, apparent life threatening event and sudden infant death. The point of view of a gastro-enterologist. *Eur J Pediatr* **159**, 726-729. <https://doi.org/10.1007/s004310000544>

van Mil EA, Westerterp KR, Gerver WJ, Curfs LM, Schrandt-Stumpel CT, Kester AD i sur. (2000) Energy expenditure at rest and during sleep in children with Prader-Willi syndrome is explained by body composition. *Am J Clin Nutr* **71**, 752-756. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.3.752>

Zellweger H, Schneider HJ (1968) Syndrome of hypotonia-hypomentia-hypogonadism-obesity (HHHO) or Prader-Willi syndrome. *Am J Dis Child* **115**, 588-598. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1968.02100010590009>

Zhang Y, Wang J, Zhang G, Zhu Q, Cai W, Tian J i sur. (2015) The neurobiological drive for overeating implicated in Prader–Willi syndrome. *Brain Res* **1620**, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.05.008>

Izjava o izvornosti

Ja Petra Bračić izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Bračić Petra

Vlastoručni potpis