

<b>ИНФОРМАЦИЯ ЗА:</b>
<b>Наименование на заболяването</b>
<b>Вродена генерализирана липодистрофия-синдром на Berardinell-Seip.</b>
<p>Определение на заболяването</p> <p>Синдромите на липодистрофия са хетерогенна група редки болести със селективен дефицит на мастна тъкан при липса на гладуване или катаболно състояние. От гледна точка на етиологията те се подразделят на генетично детерминирани или придобити, а въз основа на анатомичното засягане на генерализирани или парциални. Така се оформят 4 клинични категории: вродени генерализирани липодистрофии, фамилни парциални липодистрофии, придобити генерализирани липодистрофии и придобити парциални липодистрофии (1). Разнородна е групата на вродените липодистрофии, които клинично могат да бъдат разпознати и поставят диагностични и терапевтични проблеми още в детско-юношеска възраст (2). Описани са форми, клинично разпознати още в неонаталния период (3).</p> <p>Вродена генерализирана липодистрофия (ВГЛД) е рядко автосомно-рецесивно унаследено заболяване, което се проявява с генерализирана липса на подкожна мастна тъкан, предилекционно натрупване на мазнини в черния дроб и мускулите, инсулинова резистентност и класическата метаболитна триада: захарен диабет, хипертриглицеридемия, чернодробна стеатоза. Описана е за първи път от Berardinelli 1954 (4) и Seip 1959 (5)</p> <p>Липсата или ограниченото количество подкожна мастна тъкан компрометира нормалното буферизиране на излишъка от енергия в лицето на глюкоза и най-вече постъпилите с храната липиди. Намалени са нивата на адипокините лептин и адипонектин (6).</p> <p>Налице е екстремно повишено ниво на липиди в циркулацията и ненормално разпределение на липиди в ектопични анатомични области като например в черния дроб. Допуска се липидно отлагане и в панкреаса с нарушена инсулинова секреция и захарен диабет, но понастоящем директни доказателства при човека липсват (7).</p> <p>Нивата на триглицеридите могат да бъдат екстремно високи и да доведат до еруптивни ксантоми и остър панкреатит (8).</p> <p>Възниква вторичен хиперинсулинизъм с ранно оформяне на хиперпигментация и удебеляване на кожата "Acantosis nigricans" по врата и местата на повишено триене. Застъпени са всички елементи на метаболитния синдром: инсулинова резистентност, захарен диабет, атерогенен профил с екстремна хипертриглицеридемия, чернодробна стеатоза с опасност от цироза, овариална хиперандрогенемия при момичетата с повишено окосмяване от мъжки тип, олиго-аменорея, синдром на поликистозни яйчници, повишен сърдечно-съдов риск (9,10).</p> <p>Чести сърдечно-съдови проблеми, свързани с този синдром са миокардната хипертрофия и артериална хипертония (11,12).</p> <p>В ранна детска възраст състоянието може да бъде разпознато по ускорения линейен растеж, акромегалия, засягаща ръцете, стъпалата, брадичката, бързо костно</p>

съзряване и повишен апетит, пъпна херния, Acanthosis nigricans, повишено окосмяване, хипертрофия на мускулатурата, флебомегалия (13).

Тежките форми на генерализирана липоатрофия могат да бъдат клинично разпознати още в неонаталния период (3).

Настъпва ранно хронично бъбречно засягане (диабетна нефропатия), което води пациентите до хронична бъбречна недостатъчност.

В една голяма студия на липодистрофични синдроми, обхванала 109 пациента Акинчи установява 17/ 37 пациента с вродена генерализирана липодistroфия (46%) с хронично бъбречно засягане с протеинурия, валидно за 100% от пациентите над 26 годишна възраст. В сравнение с парциалната липодistroфия при вродените генерализирани форми протеинурията е по-ранна в хода на диабет, при по-малка възраст и придружена с по-тежка инсулинова резистентност и чернодробна стеатоза (14).

Репродуктивните аномалии засягат жените, дължащи се на инсулиновата резистентност, овариалната хиперандрогенемия и лептиновия дефицит (15).

Липтинът е адипокин, отделян от мастната тъкан, важен за контрола на апетита. При спадане на неговите нива в случаите на липсваща мастна тъкан или при дефекти на гена, кодиращ неговата синтеза, се стимулира апетита на хипоталамично ниво.

Лептинът е основен информатор на централната нервна система за енергийното състояние и енергийни резерви на тялото. Липсата на мастна тъкан предопределя ниските му нива, което засилва апетита. Той участва в развитието и функционирането на репродуктивната система чрез хипоталамо-хипофизо-гонадна ос, участва в концепцията и нормалната физиология на плацентата и феталното развитие по време на бременността. Той има и други многостранни метаболитни ефекти, разкрити през последните 10 години върху процеси като възпаление, ангиогенеза, хематопоеза, имунна функция (16).

Вродените генерализирани липодistroфии са рядко заболяване, с честота 1:10 милиона население (17).

Описани са няколко географски региона с повишена честота. В Турция при население от 78 милиона са съобщени 33 пациента, което отговаря на честота 1:2 000 000 (18).

През 2017 година в системен анализ на общо 351 студии Gupta обобщава 519 деца и юноши под 18 години с ВГЛ (Berardinelli-Seip syndrome) от общо 1141 деца с други форми на липодistroфия извън тези, асоциирани с HIV (19).

Зад общия клиничен фенотип на синдрома на Berardinelli-Seip стоят 4 генни рецесивни мутации при монозиготни или двойни хетерозиготни пациенти, които типизират 4 клинични подтипа (20).

Най-общите клинични характеристики в зависимост от генетичния фенотип са показани на таблица 1.

Таблица 1. Клинични характеристики на четирите генетични подтипа на синдрома на Berardinelli-Seip

Клинични характеристики	Тип 1 AGPAT2 9q34.3.	Тип 2 BSCL2 11q13	Тип 3 CAV1	Тип 4 4PTRF
Умствено изоставане	-	+	-	-

Хипертрофична миокардиопатия	-	+	-	+
Метаболитен синдром	+++	++++	+	+
Костни кисти	+++	+	?	?
Мускулна дистрофия	-	-	-	+

Тип 1 и тип 2 показват припокриващи се клинични характеристики, но и с малки разлики. Въпреки генерализираната липса на мазнина, пациентите с тип 1 имат добре съхранена мастна тъкан по длани, ходила, скалп и орбиталната област (механична мазнина) (21). Двата типа се отличават и по леките форми на умствено изоставане при втори тип (22,23).

Според някои автори костни кисти се откриват не само при първи, но и при втори тип. (24).

Генни мутации, предопределящи клиничните подтипове.

Тип 1

При индивиди с тип 1 ВГЛД разстройството е причинено от мутация в гена *AGPAT2* (9q34), който кодира ензима 1-ацилглицерол -3-фосфат О-ацилтрансфераза 2 (1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2, (*AGPAT2*), ключов ензим за синтеза на триацилглицерол (25,26).

Тип 2

При ВГЛД тип 2, мутацията е в ген *BSCL2* (11q13) (27). Този ген кодира протеин, *Seipin*, чиято функция се изяснява (28).

Сейпин е трансмембранен протеин, изхождащ от ендоплазматичния ретикулум и концентриран във връзките между него и цитозолните липидни капчици. Предполага се неговата структурна роля в организацията на мастните капчици. Висока е експресията на *BSCL2*, респ. неговата mRNA в мозъка. С това се свързва и възможността пациентите, които имат мутации в този протеин да имат по-висока честота на умствено изоставане и липса на механично активна мастна тъкан. Описани са случаи на мутация на *BSCL2* с епилепсия и енцефалопатия (29).

Тип 3 ВГЛД

Тип 3 ВГЛД включва мутация в ген *CAV1*. Генът кодира кавеолин, мембранен протеин, играещ важна роля в липидното регулиране, с физиологично високи нива в адипоцитите. Кавеолите са органели под формата на малки вдлъбвания от външната страна на плазмената мембрана във вид на колби с основен структурен белтък кавеолин, богати на сфинголипиди и холестерол. Освен в сигналната трансдукция имат роля в механопротекцията и ендоцитозата, както и фагоцитозата за вируси и бактерии (30).

Кавеолините са три подтипа -CAV1, CAV2,CAV3, важни в различна степен за функционирането на ендотелните клетки, адипоцитите, фибробластите и мускулната

тъкан, в. т.ч. миокарда. При намалени или липсващи нива на кавеолин CAV1 в резултат на мутация на *CAV1* гена липсва нормална регулация на липидите с развитие на генерализирана липодистрофия (31,32).

#### Тип 4 ВГЛД

При тип 4 е установена мутация в *PTRF*, кодиращ протеина полимераза I и транскрип освобождаващ фактор (polymerase I and transcript release factor, PTRF). Една от ролите на протеина, кодиран от PTRF е да стабилизира и подпомогне образуването на кавеолини. При мутации в *PTRF* се получава вторичен дефицит на трите подтипа кавеолини CAV 1,2,3, като CAV3 определя функцията на миоцитите и при неговия дефицит ВГЛД се съчетава с мускулна дистрофия (33,34,35).

Клиничният фенотип на тип 4 се различава от тази на тип 1 и тип 2, като доминира съпътстващата миопатия, гастро-интестинален дисмотилитет и скелетни аномалии.

Главна причина за смъртта са катехоламин-ергична вентрикуларна тахикардия и други аритмии, водещи до внезапна смърт в детството или юношеството (36).

Тип 3 и тип 4 са по-рядко представени на популационно ниво. В една от големите проучени серии на вродена липодистрофия в Турция Акинчи установява преобладаването на тип 1/ACPAT2 (16/33) и тип 2/BSCL2 (11/33), единични пациенти с тип 4/PTRF и нито един случай с тип 3 (18).

Подобно е съотношението при пациенти от Ливан, където почти всички имат една и съща (с.315\_319delGTATC) мутация на *BSCL2*, при пациенти от африкански произход, които често имат с.589-2A□G *AGPAT2* вариант или при пациенти от Португалски произход, които имат на екзони 3 или 4 del мутации на *AGPAT2* или с.669insA на *BSCL2* -гена (13).

#### Книгопис

1. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4500–11. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2466>.
2. Samim Özen, Barış Akıncı, Elif A. Oral. Current Diagnosis, Treatment and Clinical Challenges in the Management of Lipodystrophy Syndromes in Children and Young People. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020;12(1):17-28  
DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0124
3. Ilen H, Jeninga, Monique de Vroede, Nicole Hamers, Johannes M.P.J. Breur, Nanda M. Verhoeven-Duif, Ruud Berger, Eric Kalkhoven. A Patient with Congenital Generalized Lipodystrophy Due To a Novel Mutation in *BSCL2*: Indications for Secondary Mitochondrial Dysfunction. *JIMD Reports*. DOI 10.1007/8904\_2011\_86
4. Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: Report of two cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1954;14:193-204.
5. Seip, M (November 1959). "Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations. A new diencephalic syndrome?". *Acta Paediatrica.* 48: 555–74. doi:10.1111/j.1651-2227.1959.tb17558.x. PMID 14444642. S2CID 27039847.
6. Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y, Garg A. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2395. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8624>
7. Poitout V. Glucolipotoxicity of the pancreatic beta-cell: myth or reality? *Biochem Soc Trans.* 2008;36(Pt 5):901–4. <https://doi.org/10.1042/BST036090>
8. Ali İşlek 1, Ersin Sayar, Aygen Yılmaz, Özgür Duman, Reha Artan. A very rare cause of acute pancreatitis: Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Turk J Gastroenterol*, 2014; 25 Suppl 1:216-9; doi: 10.5152/tjg.2014.3667

- 9.Chan JL, Oral EA. Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy. *Endocr Pract.* 2010;16(2):310–23. <https://doi.org/10.4158/EP09154.RA>
- 10.Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies—new insights into metabolic dysfunction. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):522–34. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.123>.
11. Viégas, RF; Diniz, RV; Viégas, TM; Lira, EB; et al. (September 2000). "Cardiac involvement in total generalized lipodystrophy (Berardinelli- Seip syndrome)" (PDF). *Arq. Bras. Cardiol.* 75 (3): 243–8. doi:10.1590/s0066-782x2000000900006. PMID 11018810;
- 12.Friguls, B; Coroleu, W; del Alcazar, R; Hilbert, P; et al. (2009). "Severe cardiac phenotype of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy in an infant with homozygous E189X BSCL2 mutation". *Eur J Med Genet.* 52 (1): 14–6. doi:10.1016/j.ejmg.2008.10.006. PMID 19041432.
13. Garg A. Clinical review: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3313-3325. Epub 2011
- 14.Akinci B, Unlu SM, Celik A, Simsir IY, Sen S, Nur B, et al. Renal complications of lipodystrophy: a closer look at the natural history of kidney disease. *Clin Endocrinol.* 2018. <https://doi.org/10.1111/cen.13732>.
- 15.CarlaMusso,ElaineCochran,EdwardJavor,JaniceYoung,Alex M.DePaoli,PhillipGorden. The long-term effect of recombinant methionyl human leptin therapy on hyperandrogenism and menstrual function in female and pituitary function in male and female hypoleptinemic lipodystrophic patients. *Metabolism.* Volume 54, Issue 2, February 2005, Pages 255-263
- 16.Antonio Pérez-Pérez, Flora Sánchez-Jiménez, Julieta Maymó, José L Dueñas, Cecilia Varone, Víctor Sánchez-Margalet. Role of leptin in female reproduction. *Clin Chem Lab Med*,2015;53(1):15-28
- 17.Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004;350:1220-1234.
- 18.Baris Akinci, Huseyin Onay, Tevfik Demir, Samim Ozen, Hulya Kayserili et al.Natural History of Congenital Generalized Lipodystrophy: A Nationwide Study From Turkey. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 2759 –2767, 2016
- 19.Gupta N, Asi N, Farah W, Almasri J, Barrionuevo P, Alsawas M, Wang Z, Haymond MW, Brown RJ, Murad MH. Clinical Features and Management of Non-HIV-Related Lipodystrophy in Children: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:363-374
- 20.Aquiles Sales Craveiro Sarmento, Leonardo Capistrano Ferreira , Josivan Gomes Lima , Lázaro Batista de Azevedo Medeiros , Patrícia Tainá Barbosa Cunha , Lucymara Fassarella Agnez-Lima , Marcela Abbott Galvão Ururahy , Julliane Tamara Araújo de Melo Campos. The worldwide mutational landscape of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Mutat Res* 2019;781:30-52; doi: 10.1016/j.mrrev.2019.03.005.
21. Simha V, Garg A. Phenotypic heterogeneity in body fat distribution in patients with congenital generalized lipodystrophy caused by mutations in the AGPAT2 or seipin genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5433–5437
- 22.Agarwal AK, Simha V, Oral EA, et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4840 – 4847.
- 23.Miranda DM, Wajchenberg BL, Calsolari MR, et al. Novel mutations of the BSCL2 and AGPAT2 genes in 10 families with Berardinelli-Seip congenital generalized lipodystrophy syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:512–517.

24. Van Maldergem L, Magre J, Khallouf TE, et al. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Med Genet.* 2002;39:722–733
25. Agarwal AK, Arioglu E, De Almeida S, Akkoc N, Taylor SI, Bowcock AM, et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet.* 2002;31(1):21–3. <https://doi.org/10.1038/ng880>
26. Magre J, Delepine M, Van Maldergem L, et al. Prevalence of mutations in AGPAT2 among human lipodystrophies. *Diabetes.* 2003; 52:1573–1578.
27. Magre J, Delepine M, Khallouf E, Gedde-Dahl T Jr, Van Maldergem L, Sobel E, et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet.* 2001;28(4):365–70. <https://doi.org/10.1038/ng585>.
28. Cartwright BR, Goodman JM. Seipin: from human disease to molecular mechanism. *J Lipid Res.* 2012;53(6):1042–55. <https://doi.org/10.1194/jlr.R023754>
29. Ana Fernández-Marmiesea, Sofía Sánchez-Iglesias, Alejandra Darling, María M. O'Callaghan, Raúl Tonda, Cristina Joux, David Araújo-Vilar. A de novo heterozygous missense BSCL2 variant in 2 siblings with intractable developmental and epileptic encephalopathy. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 71 (2019) 161–165; DOI: 10.1016/j.seizure.2019.07.019
30. Parton, Robert G.; del Pozo, Miguel A. (2013-02-01). "Caveolae as plasma membrane sensors, protectors and organizers". *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 14 (2): 98–112. doi:10.1038/nrm3512. ISSN 1471-0072. PMID 23340574
31. Kim CA, Delepine M, Boutet E, El Mourabit H, Le Lay S, Meier M, et al. Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1129–34. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1328>
32. Abhimanyu Garg and Anil K. Agarwal. Caveolin-1: A New Locus for Human Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, April 2008, 93(4):1183–1185
33. Hayashi YK, Matsuda C, Ogawa M, Goto K, Tominaga K, Mitsuhashi S, et al. Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *J Clin Invest.* 2009;119(9):2623–33. <https://doi.org/10.1172/JCI38660>.
34. Shastry S, Delgado MR, Dirik E, Turkmen M, Agarwal AK, Garg A. Congenital generalized lipodystrophy, type 4 (CGL4) associated with myopathy due to novel PTRF mutations. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(9):2245–53. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33578>.
35. Akinci G, Topaloglu H, Akinci B, Onay H, Karadeniz C, Ergul Y, et al. Spectrum of clinical manifestations in two young Turkish patients with congenital generalized lipodystrophy type 4. *Eur J Med Genet.* 2016;59(6–7):320–4. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.05.001>.
36. Rajab A, Straub V, McCann LJ, et al. Fatal cardiac arrhythmia and long-QT syndrome in a new form of congenital generalized lipodystrophy with muscle rippling (CGL4) due to PTRF-CAVIN mutations. *PLoS Genet.* 2010;6:e1000874.

**Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)****E 88.1 – Липодистрофия, некласифицирана другаде**

Моля, посочете четирицифрен код на заболяването съгласно номенклатурата МКБ-10. Ако такъв не е наличен, моля изложете предложение за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.

**Код на заболяването по Orpha code**

Моля, посочете код на заболяването съгласно номенклатурата Orpha code (<http://www.orpha.net>). Ако такъв не е наличен, моля изложете предложение за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.

**Епидемиологични данни за заболяването в Република България**

Клиниката по диабет в София е създадена през 1975 година от проф. Мария Дамянова, когато са хоспитализирани първите пациенти със захарен диабет. В електронния регистър на отделението по диабет от неговото откриване през 1975 година до момента са включени всички новопостъпили деца със захарен диабет – 4815 към 31.12.2020 на възраст 0-17 години, който включва масово представения тип 1 (инсулинозависим) захарен диабет, тип 2 захарен диабет, над 15 деца с доказан генетично моногенен (в т.ч. неонатален) захарен диабет. В регистъра до момента са включени 3 момичета с клиничен фенотип на генерализирана липодистрофия Bergardinelli-Seip и захарен диабет и един случай на момиче с парциална липодистрофия и нарушен глюкозен толеранс. В клиниката по ендокринология се наблюдава силно маскулинизирано момиче с ВГЛД, при което понастоящем не се е развил захарен диабет. В рамките на специализираната болница, в състава на която са отделенията по ендокринология и диабет е наблюдавано дете с придобита парциална липодистрофия - синдром на Candle. Трите момичета с ВГДЛ и инсулинорезистентен захарен диабет създават сериозни терапевтични проблеми поради разгърнатия метаболитен синдром, екстремната хипертриглицеридемия при едно от тях, довела до панкреатит, трудно контролируемия захарен диабет въпреки комбинираната терапия, проблеми с рано настъпилите микроваскуларни усложнения и засягане на репродуктивната система, повишения макроваскуларен (сърдечно-съдов риск). Момичетата са от райони с повишен риск за близко-родствени бракове. Само на базата на тези 4 случая се очертава честота над 1: 2 000 000 население, висока за Европа. На скринингово ниво по клиничен фенотип вероятно могат да бъдат открити и деца с описания синдром преди разгръщането на захарен диабет.

Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Република България. Данните трябва да включват информация на български език за заболяемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в българска обща популация, както и характеристики и очакван брой на популацията в риск.

Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в България с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

**Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз**

Пручване от електронните регистри в САЩ и Европа на всички форми на липодистрофии, включващи придобитите при автоимунни заболявания и HIV установява 1.3–4.7 случая/ 1 милион (1). Честотата на всички липодистрофии в Европа е 2.63 случая/милион (0.96 и 1.67 случая /милион съответно за генерализираната и парциалната липодистрофия).

1. Elaine Chiquette, Elif A Oral, Abhimanyu Garg, David Araújo-Vilar, Praveen Dhankhar  
Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges  
Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2017;10 375–383

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

**Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето**

Моля, декларирайте съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето.

В Европа дефиницията за редки и ултра-редки болести са базира на честота съответно  $<5/10,000$  и  $<1/50,000$  население (1,2).

1. Commission of the European Communities. *Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on Rare Diseases: Europe's Challenges*; 2008. Available from: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/non\\_com/docs/rare\\_com\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf). Accessed August 23, 2016.

2. EUR-Lex. *Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, and Repealing Directive 2001/20/EC 2014*. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1421232837997&from=EN>. Accessed August 23, 2016.

В България дефиницията за рядко заболяване е зададена в Параграф 1, т.42 ат Закона за здравето: "Рядко заболяване" е заболяване, което е с разпространение не повече от 5 на 10 000 души от населението на Европейския съюз" (ДВ, бр. 1 от 2014 г., в сила от 3.01.2014 г.)

**Критерии за диагностициране на заболяването**

Моля, избройте критериите за диагностициране на заболяването (дефиниция на случай). Моля, включете информация на български език за признаците и симптомите на заболяването, етиологията и патогенезата. Информацията следва да се позовава на признати и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консулганти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**



Моля, подкрепете информацията за критериите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Медицинска диагноза на ВГЛД се изгражда на базата на соматичния фенотип, разпознаваем още в ранните детски години:

1. Генерализирана липоатрофия
2. Ускорен линеен растеж с акромегалия
3. Хепатомегалия
4. Разпространена акантоза, ксантоми, увеличени шийни лимфни възли
5. Пъпна херния
6. Повишено окосмяване при момичетата
7. Атлетично тяло с флебомегалия
8. Видима вирилизация при момичетата със старта на пубертета

Клиничните прояви включват

1. Олиго-амеория.
2. Симптоми на захарен диабет
3. Уголемен корем поради хепатомегалията
4. Костни кисти (сколиоза)
5. Остър панкреатит

Биохимични аномалии и тяхното верифициране

1. Хипертриглицеридемия, умерено повишен холестерол, нисък HDL
2. Захарен диабет или нарушен глюкозен толеранс на фона на инсулинова резистентност
3. Чернодробна стеатоза и стеатозен хепатит с повишени трансаминази
4. Повишена креатинкиназа при мускулна дистрофия.
5. Повишени инсулинови нива, респ. повишен HOMA IR

Образна диагностика

1. Ултразвуково изследване за уточняване на чернодробната стетоза/фиброза
2. Ултразвуково изследване на сърце за миокардна хипертрофия
3. Ултразвуково изследване на овариите при момичетата
4. Рентгенова диагностика на костните аномалии

Генетичните изследвания потвърждават диагнозата ВГЛД и типизират един от четирите подтипа. Широката диференциална диагноза цели изключването на вродената парциална липодистрофия, придобитите липодистрофии при серия заболявания като HIV или автоимунни заболявания, голямата група на прогероидните синдроми и пр.

Решението какъв генетичен подход да се приложи зависи от компетентността на лабораторията и възможността за първоначално изследване на тергетни групи от гени/таргетен NGS (1).

#### **Алгоритми за диагностициране на заболяването**

Последователността за изграждане на диагнозата ВГДЛ зависи на първо място от соматичния фенотип (специфичен акромегалоиден фенотип) и липоатрофия, по повод на които общопрактикуващият лекар или педиатър да насочи детето в по-ранна детска възраст към специализирано звено по клинична генетика.

Появата на акантоза, клиничните симптоми на захарен диабет на фона на акантоза (инсулинорезистентен диабет) при липса на затлъстяване или пък първичната или вторична олиго-амеория при момичетата ориентират децата и подрастващите към

специалисти по детска ендокринология.

Диференциалната диагноза на захарен диабет на фона на акантоза и ниско телесно тегло ориентира или към тип А инсулинова резистентност (свързана с дефект на инсулиновия рецептор) или към диабет, свързан с вродена генерализирана липоатрофия.

Диагностичният алгоритъм при работна диагноза ВГДЛ налага комплекс от биохимични и образни изследвания както за потвърждаване на клиничната диагноза, така и за оценка на последващите терапевтични нужди.

Уточнява глюкозната хомеостаза и нивото на декомпенсация на захарния диабет:

а/ кръвно-захарен профил, гликиран хемоглобин (HbA1c)

б/ орален глюкозо-толерантен тест

в/ изследване на инсулин и С-пептид, изчисляване на индекса на инсулинова резистентност HOMA IR

Метаболитен скрининг на липидите

Уточняване степента на чернодробната стеатоза и стеатозния хепатит

Контрол на артериалното налягане

Уточняване сърдечната функция и изключване на миокардна хипертрофия

Уточняване на бъбречната функция /микроалбуминурия, макропротеинурия, бъбречна филтрация/

Уточняване типа хормонални нарушения при овариална дисфункция.

Изследване серумното ниво на лептин.

Специфични изследвания се налагат при изключително редките подтипове с костни лезии, ментални нарушения или мускулна слабост.

Генетичната диагноза следва да потвърди клиничната диагноза и уточни един от четирите генетични подтипа на Berardinelli-Seip или пък да насочи генетичните изследвания към други синдроми с липоатрофия като например групата на прогероидните синдроми.

Изпълнението на диагностичния алгоритъм като цяло би следвало да се води в ендокринологично отделение в болница трето ниво (педиатрична или по вътрешни болести), където с мултидисциплинарен подход ще се изяснят всички клинични аспекти на синдрома на ВГДЛ, ще се обобщят и отново с мултидисциплинарен подход ще се провежда лечението.

Пациентите следва да бъдат диспансеризирани по една или няколко от клиничните диагнози (захарен диабет, хронично чернодробно засягане, бъбречно засягане, артериална хипертония/повишен сърдечно-съдов риск) и се проследяват от компетентни специалисти

Медико-диагностичната консултация касае семействата на пробандите и уточняване на носителството на генните мутации, осъществяване на пренатална диагноза на последващи бременности. Медико-диагностичната консултация осъществява информираността на пациентите, засегнати от ВГДЛ при навлизането им репродуктивна възраст, подготвя момичетата за преодоляване на възможни репродуктивни проблеми, информира ги за механизма на пренасяне на генетичния дефект в поколението им.

*Моля, посочете алгоритми за диагностициране на заболяването. Моля, включете информация на български език за анамнеза и диференциалната диагноза на заболяването, набора от лабораторни, образни и хистологични изследвания, необходимост от генетични изследвания и*

медико-генетично консултиране, други изследвания. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. American DA. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1): S13-S27

2. Hattersley et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes 2018; 19 (Suppl. 27): 47–63.

3. Elizabeth J. Mayer-Davis, Anna R. Kahkoska, Craig Jefferies, Dana Dabelea, Naby Balde, Chun X. Gong, Pablo Aschner, Maria E. Craig. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes October 2018; 19 (Suppl. 27): 7–19. DOI: 10.1111/pedi.12773

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

**Алгоритми за лечение на заболяването**

Лечение на ВГЛД

Диета

Пациентите с ВГДЛ трябва да поддържат строга диета за цял живот и да контролират повишения си апетит. Приемът на въглехидрати трябва да бъде за сметка на дълговерижните въглехидрати и неразтворими фибри. За да се избегне хиломикронимия и хипертриглицеридемия, пациентите с ВГДЛ трябва да имат диета с много ниско съдържание на мазнини. Ограничен е вносът протеини и транс мазнини. Повишено е количеството на разтворими фибри, за да се избегне получаване на високи нива на холестерол в кръвта [1]

Метформин

С многостранните си ефекти върху инсулиновата резистентност и като първо средство на избор при лечение на тип 2 захарен диабет Метформин намира място и е средство на избор за първоначална терапия при синдрома на Berardinelli-Seip.

Метформин е бигванид с хипогликемизиращ ефект [2]. Действа чрез намаляване на производството на глюкоза в черния дроб, чрез увеличаване на инсулиновата чувствителност на телесните тъкани, и чрез упражняване на анорексичен ефект, като по този начин намаляване на приема на калории [3].

Метформин е открит през 1922 г. Той е въведен като лекарство във Франция през 1957 г. и в САЩ през 1995. и е включен в списъка на основните лекарства на Световната здравна организация (4).

като най-широко използвано лекарство за диабет, приемано през устата за начална монотерапия и в комбинация с други хипогликемизиращи средства.

Включването на метформин в терапията на ВГЛД е средство на първи избор и се съобщава от повечето автори, описали синдрома (5).

Независимо от положителните му ефекти той не е в състояние изцяло да коригира метаболитните дефекти при ВГЛД, където инсулиновата резистентност е много по-тежка, и при клинична изява на ЗД, съпровождащ липоатрофията, се налага комбинирана терапия с инсулин в необичайно високи дози, хиполипемични средства, антиандрогенна терапия при жените, лечение на артериалната хипертония и бързо-прогресиращата диабетна нефропатия.

#### Лептин

От гледна точка на патогонетичния механизъм с лептинов дефицит, водещ до хиперфагия и с отрицателни ефекти върху хипоталамо-хипофизогонадната ос лечението с рекомбинантен лептин в момента е обещаващо и набира все повече популярност

Лептинът е цитокин, отделян от мастната тъкан (адипокин) с основен ефект контрол на енергийния баланс на грънвачните организми. Основно място на действие е върху рецепторите на латералния хипоталамус с потискане на апетита и върху медиалния хипоталамус да стимулира усещането за ситост чрез алфа меланостимулиращия хормон. Липсата на лептин или дефектите в рецептора за лептин н ацентрално ниво засилват апетита [6]

Лептинът е открит от Jeffrey Friedman през 1994 година след дългогодишно проучване и клониране на затлъстели "об-об" мишки [7]

Аналог на човешкия лептин metreleptin (methionyl leptin) търговска марка Myalept, Myalepta) е одобрен за първи път в Япония през 2013, в САЩ 2014 и в Европа през 2018. Индикациите за одобрения препарат се отнасят за първични форми на лептинов дефицит при мутации в гена на лептина и за инсулинорезистентния диабет и хипертриглицеридемията при вродените или придобити форми на липодистрофии [8,9,10]. В Европа според Европейската медицинска агенция Метрелептин трябва да се комбинира с диетата за лечение на липодистрофии при загуба на подкожна мастна тъкан с ектопично отлагане в други органи като мускули и черен дроб. Препаратът е разрешен за възрастни и деца над 2 години с генерализирана липодистрофия - синдром на Berardinelli-Seip и синдром на Lawrence и при възрастни и деца над 12 години с парциална липодистрофия вкл. Синдром на Barraquer-Simons при неуспех на стандартната терапия (11).

Лечението с рекомбинантен лептин започва още в първата декада на настоящия век (12,13,14,15)

Обобщени са през 2010 година положителните терапевтични ефекти на Метрелептен върху метаболитните нарушения на първите 100 случая, описани в литературата.

Приложението на Лептин намалява плазмените нива на глюкоза на гладно, подобрява глюкозната толеранс и инсулиновата чувствителност, редуцира нивата на гликирания хемоглобин (HbA1c), на триглицеридите, подобрява хепатостеатозата и намалява ектопичните липидни отлагания (16).

Лечението с Метрелептин понастоящем се разширява във все повече страни (17)

#### Книгопис

1. Gomes, K; Pardini, VC; Fernandes, AP (April 2009). "Clinical and molecular aspects of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy (BSCL)". Clinica Chimica Acta. 402 (1-2): 1-6. doi:10.1016/j.cca.2008.12.032. PMID 19167372
2. The American Society of Health-System Pharmacists. Archived from the original on 24

December 2016. Retrieved 2 January 2017.

3. Pappachan JM, Viswanath AK (January 2017). "Medical Management of Diabetes: Do We Have Realistic Targets?". *Current Diabetes Reports*. 17 (1): 4. doi:10.1007/s11892-017-0828-9. PMID 28101792. S2CID 10289148
4. World Health Organization (2019). World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. Geneva: World Health Organization. hdl:10665/325771. WHO/MVP/EMP/IAU/2019.06. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
5. Nélia Ferraria, Cristina Pedrosa, Daniela Amaral, Lurdes Lopes<sup>2</sup> Berardinelli–Seip syndrome: highlight of treatment challenge. *BMJ Case Rep*. 2013; 2013: bcr2012007734. Published online 2013 Jan 28. doi: 10.1136/bcr-2012-007734
6. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB (Feb 1999). "From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight". *Neuron*. 22 (2): 221–32. doi:10.1016/S0896-6273(00)81084-3. PMID 10069329. S2CID 1712670.
7. Yiyang Zhang, Ricardo Proenca, Margherita Maffei, Marisa Barone, Lori Leopold, Jeffrey M. Friedman. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue *Nature* 1994; 372: 425–432
8. Sinha G (2014). "Leptin therapy gains FDA approval". *Nat. Biotechnol*. 32(4): 300–02. doi:10.1038/nbt0414-300b. PMID 24714458
9. Chou K, Perry CM (2013). "Metreleptin: first global approval". *Drugs*. 73 (9): 989–9. doi:10.1007/s40265-013-0074-7. PMID 23740412. S2CID 7740045.
10. "FDA approves Myalept to treat rare metabolic disease". FDA. 25 February 2014. Retrieved 30 April 2014.
11. "Myalepta | European Medicines Agency". www.ema.europa.eu. 2018-09-17. Retrieved 2019-01-09.
12. Oral EA, Simha V, Ruiz E, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med*. 2002;346:570–578.
13. Petersen, KF; Oral, EA; Dufour, S; Befroy, Douglas; et al. (May 2002). "Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy". *Journal of Clinical Investigation*. 109 (10): 1345–1350. doi:10.1172/JCI15001. PMC 150981. PMID 12021250.
14. Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M, et al. Efficacy and safety of leptin replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:532–541.
15. Chong AY, Lupsa BC, Cochran EK, Gorden P. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. *Diabetologia*. 2010;53:27–35.
16. Elif A. Ora, Jean L. Chan MD, Rationale for Leptin-Replacement Therapy for Severe Lipodystrophy. Review Article. *Endocrine Practice* Volume 16, Issue 2, March–April 2010, Pages 324–333
17. Simsir IY, Yurekli BS, Saygili F, Altay C, Akinci B. First metreleptin treatment for generalized lipodystrophy in Turkey. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:299–301.

*Моля, посочете алгоритми за лечение на заболяването. Моля, включете информация на български език за терапевтичните подходи към заболяването, в това число консервативни и оперативни, техните предимства, рискове и очаквана ефективност, водещи специалисти при провеждане на лечението и необходимостта от консултации с други специалисти, препоръчителен диетичен режим и физическа активност и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република*

България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

*Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за лечение на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

**Алгоритми за проследяване на заболяването  
Проследяването на ВГДЛ налага мултидисциплинарен подход**

Основните клинични проблеми на ВГЛД са от метаболитен и ендокринен произход и най-често се проследяват от лекари със субспециалности по ендокринология и обмяната на веществата към основните дисциплини педиатрия и вътрешни болести. Лечението цели намаляване на инсулиновата резистентност чрез Метформин и глитазони, хиполипемични средства, модифицирана диета с редуциране на бързите захари и мазнините, въвеждане на екзогенен инсулин при трудно овладяване на гликемията. Лечението на захарния диабет и дислипидемията се базира на общопризнатите международни консенсуси на ISPAD (International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes), ADA (American Diabetes Association), EASD (European Association of the Study of Diabetes). В издаденото ръководство на МЗ "Препоръки за добра клинична практика при захарен диабет" се обобщават всички аспекти на диагноза и лечение на основните типове диабет тип 1 и тип 2, последният придружаван със затлъстяване и дислипидемия. Дадени са насоки за лечение на инсулиновата резистентност и дислипидемията по принцип, но поради голямата рядкост на синдромите на липодистрофия не са разгледани отделно специфичните диагностични и терапевтични проблеми на такива пациенти, включително с тип А инсулинова резистентност. Изключителната рядкост на липодистрофичните синдром, в т.ч. ВГЛД налага обособяване на високо-специализирани центрове, обединяващи педиатри и терапевти-ендокринолози, които да проследяват такива пациенти от детска възраст през целия им живот. Подобни центрове ще имат и бъдещите възможности да въвеждат иновативно лечение като плазмафереза и понастоящем Метрелептин. В такива центрове могат да се предвидят и търсят всички клинични усложнения ВГДЛ. В зависимост от специфичните нужди при момичетата често се налага консултация и проследяване от специалисти по акушерство и гинекология, отново профилирани за деца и възрастни. Клиничните фенотипове със засягане на костите изисква лечение и проследяване от специалисти по ортопедия, кожните промени като акне и хирзутизъм могат да включат дерматолози. За деца на възраст до 18 години захарният диабет по принцип подлежи на диспансерно проследяване в извънболнична помощ с право на 12 прегледа годишно при специалист по детска ендокринология и болести на обмяната, изпълнител на извънболнична медицинска помощ. Той проследява растежа и развитието на детето, пубертетното развитие, функционирането на останалите ендокринни жлези, нивото на метаболитен контрол, начина на инсулинолечение и видовете инсулинови препарати или перорални средства. По принцип при давност на диабета над 5 години или след 11 годишна възраст са включват скринингови изследвания за диабетна микроангиопатия с проследяване на микроалбинурията и очния статус, но при пациентите с ВГДЛ скринингът може да започне след старта на

захарния диабет, включвайки не само микро-, но и макроваскуларни усложнения и пвишен сърдечно-съдов риск. След навършване на 18 години се осъществява приемственост при преминаването към терапевт-ендокинолог, който предварително е запознат с проблема, със специфичните физически и психични особености на пациента с ВГДЛ. Терапевтът-ендокринолог е осведомен за репродуктивните намерения на пациент, носител на генетична мутация за ВГДЛ и подготвя пренаталната диагноза в съответното генетично звено, което ще я осъществи. Смяната на лекуващия ендокринолог е стресов от психологична гледна точка момент, свързан с неблагоприятния и влошаване на метаболитния контрол по правило. Той съвпада с навършване на пълнолетие на пациентите при незавършена психична зрялост, свързана с опит за разкрепостяване от родителите, физическо отделяне от тях, поведенчески проблеми и живот на принципа “проба- грешка”, пропускане на инсулинови инжекции, диетични грешки, намалени финансови възможности и пр.

Колективът на отделението по диабет към специализирана детска болница има горещото желание да създаде екип от терапевти-ендокринолози, с които има задачата та осъществи трансфера на децата с диабет, изключително важно за моногенните форми на захарен диабет, към които спада и ВГДЛ

*Моля, посочете алгоритми за проследяване на заболяването. Моля, включете информация на български език за прогнозата на заболяването, необходимостта от последващи болнични и извънболнични грижи, водещи специалисти при проследяването и необходимостта от консултации с други специалисти, възможни усложнения, честота и тежест на усложненията и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.*

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

*Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за проследяване на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

**Алгоритми за рехабилитация на заболяването**

*Моля, посочете алгоритми за рехабилитация на заболяването. Моля, включете информация на български език за необходимостта и потребностите от специализирана рехабилитация, в това число физикална, мерки за социална интеграция, специални образователни нужди, професионално ориентиране и преквалификация, психологическа помощ. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.*

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

*Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за рехабилитация на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

**Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са**

**приложими)**

Първичната профилактика на генетично-детерминирано заболяване при първи случай в едно семейство е неприложима за вече установена вродена генерализирана липодистрофия. Първичната профилактика с методите на пренаталната диагноза би предотвратила поява на други деца в семейството на пробанда при изяснен генетичен дефект. Първичната профилактика на ВГДЛ също касае и достигналите в детеродна възраст носители на рецесивни гени за ВГДЛ с изследване на техните партньори.

Вторичната профилактика на пациент с ВГДЛ касае всички аспекти на заболяването, неговия клиничен ход, правилното лечение, лечение на съпътстващи органични дисфункции и хормонални дефицити, профилактиката на късните микро- и макроваскуларни усложнения:

1. Вторична профилактика на хипертриглицеридемията
  - а/ строг диетичен режим, ограничаващ внесения с храната мазнини
  - б/ периодичен лабораторен контрол на серумните липиди
2. Вторична профилактика за отлагане развитието и контрол на захарния диабет
  - а/ проследяване стойностите на кръвната глюкоза на гладно и 2 часа след хранене
  - б/ провеждане на орален глюкозотолерантен тест с изследване на базален инсулин и изчисляване на индекс на инсулиноварезистентност (НОМА IR)
  - в/ провеждане на терапия с очувствители на инсулиновото действие: метформин, глитазони и адекватен контрол на приетите с храната въглехидрати
  - г/ адекватна комплексна медикаментозна терапия с добавяне на други перорални антидиабетни лекарства и инсулин
3. Профилактика на сърдечно-съдовия риск:
  - а/ проследяване стойностите на артериалното налягане
  - б/ оценка на миокардната функция и коронарните резерви
  - в/ адекватна антихипертензивна терапия
4. Профилактика на диабетната нефропатия
  - а/ скриниране на микроалбинурията от момента на поставената диагноза ВГДЛ с комбинирано изследване на:
    - 24 часова секреция на микроалбумин и общ белтък (норма <30 mg/24 ч)
    - изчисляване отношението микроалбумин/креатинин в сутрешна порция урина (норма <2.5)
    - изчисляване на минутната секреция на микроалбумин (норма <20 mcg/min)
5. Профилактика на овариалната хиперандрогенемия при момичетата
  - а/ клинична оценка на стадията на пубертетното развитие и времето за менархе, оценка наличието на първична аменорея
  - б/ контролиране редовността на менструалния цикъл и проследяване периодите на вторична аменорея
  - в/ ежегодни и при индикации по-чести гинекологични прегледи
  - г/ прилагане на медикаменти, насочени за поликистичен овариален синдром (метформин, инофолик, иногинол, контроцептиви, антиандрогенни препарати)

*Моля, посочете дейности за профилактика на заболяването, ако такива са приложими. Моля, включете информация на български език за необходимата първична, вторична и третична превенция, рискови фактори, в това число и фактори на околната среда, скрининг и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и*



консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Моля, подкрепете информацията за необходимите мерки за профилактика на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

Попадайки в групата на ултра-редките болести с честота 1:2 000 000 ВГДЛ се нуждаят от високо-специализиран екип в болница трето (академично) ниво, където единични специалисти са запознати със заболяването и чрез регулярни хоспитализации и с диспансерно последяване в извънболнична помощ от същите специалисти пациентите могат да получат най-адекватната и комплексна диагностични и терапевтична помощ.

Медицинското обслужване на пациентите с диабет, свързан с ВГДЛ, се припокрива с националните стандарти и организация за лечение и контрол на пациенти със захарен диабет от съответните възрастови групи и не изисква допълнителна организация и нормативна база.

Моля, опишете предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба, включително обосновани предложения за допълнения и изменения. Предложенията трябва да целят подобряване на достъпа до качествени, адекватни и навременни медицински и здравни грижи, както и оптимизиране на използваните ресурси в здравната система, в това число материални и човешки. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

А.И.А, родена на 21.04.1998 с тегло 2600гр, Дядо със захарен диабет тип 2

С редуцирана подкожна мастна тъкан от ранно детство, увеличени шийни лимфни възли на 10 годишна възраст (2009 година), когато е първата хоспитализация в СБАЛДБ. Поставена по фенотипните промени диагнозата синдром на Berardinelli-Seip и обективизирана инсулинова резистентност с орален глюкозен толерантен тест. ОГТТ при съхранени стойности на кръвната глюкоза:

Време	кр.захар (mmol/l)	инсулин (mU/l)
0'	4,4	62,1
120'	4,7	173,5

Общ холестерол – 3,44 mmol/l; триглицериди – 3,1 mmol/l

Дадени указания за диетичен режим.

През Октомври 2013 година (15 годишна възраст) хоспитализирана със симптоми на захарен диабет (полидипсо-полиурия, консумативен синдром, болки в лумбалната област) и амбулаторно установена хипергликемия 16.8 ммол/л; ръст 162,5 см (SDS= 0,669), тегло 49,6 кг(SDS= -0,598); нередовен менструален цикъл, менархе на 14 год.в-ст ; HbA1c – 14,03 % (4-6%); С-пептид – 1022 pmol/l (196-960), триглицериди 4.9 mmol/L. Отрицателни имунологични маркери за тип 1 захарен диабет. Ехографска диагностика: нормален сърдечен статус, данни за хепатостеатоза. Започнато инсулинолечение в четирикратен режим обща доза 42 Е, Метформин по схема до 1500 мг дневно, омега -3 мастни киселини.

Втора хоспитализация М.май 2014г.

Незадоволителен метаболитен контрол (HbA1c – 9,44 %) и нарастване на триглицеридите до 25,9 mmol/l. Редуциран хранителен прием с преминаване към инсулинови аналози в обща доза 60 Е и Метформин до 2000 мг дневно, хранителни добавки омега-3 мастни к-ни и Диалевъл.

Трета хоспитализация - Номври 2014

Влошен метаболитен контрол (HbA1c – 12,34 %) при увеличена инсулинова доза до 1,75 Е/кг.т/ ; влошен липиден статус: общ холестерол 13,99 mmol/l; триглицериди 46,9 mmol/l. Задълбочаваща се инсулинова резистентност и застрашаваща хипертриглицеридемия; повишена доза Метформин на 3000 мг дневно

Консултирана с терапевт -ендокринолог.

Предприето спиране на инсулинолечението и включване на четворна комбинация с перорална терапия насочена към инсулиновата резистентност и хипертриглицеридемията: уомбинирана хиполипемична терапия: Липантил 200 М /1капсула вечер/, Пиоглитазон /30мг вечер/, Симвастатин /20мг вечер/, Метфодиаб 3x1г.

Контролни липиди след 11 дневен болничен престой: холестерол 3,57 mmol/l; триглицериди 5,6 mmol/l; HDL-холестерол 0,43 mmol/l; LDL-холестерол 0,61 mmol/l

Последващи хоспитализации през 2015 и 2016 година: лош метаболитен контрол с HbA1c 11-12% варираща хипертриглицеридемия, поява на микроалбуминурия и бъбречна хиперфилтрация; артериална хипертония, стеатозен хепатит с повишени трансминази. Ехографски данни за поликистичен овариален синдром. Възстановени малки дози инсулин в четирикратен режим. Поддържа посочената четворната перорална терапия с прибавен Еналаприл.Трудно спазва диета.

На 18 годишна възраст при триглицериди до 60 ммол/л с усложнение- остър панкреатит, наложил две хирургични интервенции.

Незадоволителен контрол и до момента въпреки по-добрата мотивация за спазване на диета. Лоша прогноза.

Сестра на АИТ, родена на 08.05.2001 с тегло 2500 гр. Хоспитализирана през 2014 година по повод диагнозата на найната сестра, без субективни оплаквания. При прегледа: фенотипни промени за Синдром на Berardinelli-Seip. Голям липом с

размери 2 см над лява вежда, кифосколиоза.

Биохимични изследвания: холестерол 3.23 mmol/l, триглицериди 2.8 mmol/l, HDL холестерол 0.74 mmol/l, LDL холестерол 1.24 mmol/l, CRP 0.61 mg/l. HbA1c 5.61 %

Проведеният ОГТТ покрива критериите за захарен диабет:

Кр.захар (mmol/l)	5,3	10,4	12,7	13,6

Започнато лечение с Метформин по схема до 1500мг

Проследена 2015-2016-2018 година: без менархе при 4-а степен външни полови белези, запазен контрол на кръвната глюкоза и липидите, но с данни за стеатозен хепатит:

Последна хоспитализация Юли 2018 година (17 годишна възраст): първична аменорея, налице е овариална хиперандрогенемия, овариална дисфункция с незряласт на фоликулогенезата, отговарящо на предпубертетно ниво, независимо от вторичните полови белези; стеатозен хепатит: ASAT 139 U/l, ALAT 108 U/l, GGTP 49 U/l, ALP 94 U/l, холестерол 4,10 mmol/l, триглицериди 2.5 mmol/l, HDL холестерол 0.85 mmol/l, LDL холестерол 2.13 mmol/l; HbA1c 5.03 % . Остава на перорална терапия с Метформин 3 x 1000 мг., Пиоглитазон 45 мг и Инофолик

През 2020 година беше хоспитализирана трета пациентка на 14 години от същия географски район с диагностициран диабет по повод на генитална инфекция, наложила хирургична интервенция. Силно маскулинизирана, с фенотип на Berardinelli-Seip, първична аменорея, разгърнат клинично и биохимично захарен диабет на фона на инсулинова резистентност, наложил интензифицирано инсулинолечение и Метформин в нарастваща доза до 1500 мг. Единственият контролен преглед показва овладяване на захарния диабет и задоволителни нива на серумните липиди.

И при трите пациенти все още нямаме генетична диагноза. Изпратен е ДНК материал за изследване

В отделението бе проследено до 18 годишна възраст и момиче с парциална липоатрофия с предилекционно натрупване на мастна тъкан в горната половина на тялото, атлетични крайници с флебомегалия, разпространена акантоза, олигоменорея. Налице беше клинично подобрение след включване на Метформин.

#### Книгопис

1. Maia Konstantinova, R. Savova ,M. Arshinkova , ESPE, Leipzig, Lipoatrophic diabetes – a case report. ESPE, Leipzig, Germany, September 20-23, 2012. Hormone Research in Paediatrics Volume Web. IF-1,553

2. Костова П, Савова Р, Стефанова Е, Аршинкова М, Константинова М. Клиничен случай на синдром на Berardinelli- Seip. XII Национален конгрес по Педиатрия с

международно участие 28-31 май 2015 г, Несебър, България

3. Savova R, Archinkova M, Slavcheva O and Konstantinova M. Clinical characteristics and therapeutic issues in two sisters with Berardinelli-Seip syndrome. Abstracts for the 42nd Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 26–29 October 2016 Valencia; Pediatric Diabetes 2016. Vol 17, suppl 24. ISI= 4.267 Web. IF-4,267

4. Савова, Р. Липодистрофии в детската възраст. Доклад на Първа Педиатрична среща „С грижа за децата” Несебър, 13-16 май 2021

Моля, опишете опита в Република България с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване. Моля, подкрепете информацията с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър.