

- ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015; 36(44): 3075-3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
7. **Habib G, Erba PA, Iung B, et al.** Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. Eur Heart J. 2019; 40(39): 3222-3232. doi:10.1093/eurheartj/ehz620.
 8. **Nguyễn Thị Thu Hoài, Phạm Minh Tuấn, Trần Bá Hiếu.** Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn tại Bệnh viện Bạch Mai, 2012 - 2017. Tạp chí Tim mạch học Việt Nam. 2019;(87):48-54.
 9. **Hoang M Tran, Vien T Truong, Tam MN Ngo, et al.** Microbiological profile and risk factors for in-hospital mortality of infective endocarditis in tertiary care hospitals of south Vietnam. PLoS One. 2017;12(12):e0189421. doi:10.1371/journal.pone.0189421.
 10. **Pyo WK, Kim HJ, Kim JB, et al.** Comparative Surgical Outcomes of Prosthetic and Native Valve Endocarditis. Korean Circ J. 2021;51(6):504-514. doi:10.4070/kcj.2020.0448

TĂNG TRIGLYCERIDE MÁU TIỀN PHÁT DO ĐỘT BIẾN GEN LPL

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tăng triglyceride máu do đột biến gen Lipoprotein Lipase (LPL) là một rối loạn di truyền hiếm gặp, có thể dẫn đến biến chứng viêm tụy cấp đe dọa tính mạng. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh hoá, kiểu gen và kết quả điều trị của bệnh nhân tăng triglyceride máu có biến thể gen LPL tại bệnh viện Nhi Trung ương. **Phương pháp nghiên cứu:** báo cáo loạt ca bệnh. **Kết quả:** Tuổi chẩn đoán từ sơ sinh đến 6 tuổi, ba bệnh nhân đều tăng triglyceride máu nặng (16,34 - 136,35 mmol/L); một bệnh nhân có biến chứng viêm tụy cấp. Phân tích gen phát hiện các bệnh nhân có mang đồng hợp tử/ dị hợp tử phức đơn biến thể gen LPL. Nồng độ triglyceride máu đều giảm sau khi sử dụng chế độ ăn hạn chế lipid. **Kết luận:** Biểu hiện lâm sàng kín đáo, biến chứng viêm tụy cấp có thể gặp khi tăng triglyceride nặng và kéo dài, bệnh nhân đáp ứng với chế độ ăn.

Từ khoá: tăng triglyceride máu tiên phát, viêm tụy cấp, gen LPL.

SUMMARY

PRIMARY HYPERTRIGLYCERIDEMIA RESULTING FROM A MUTATION IN THE LPL GENE

Background: Hypertriglyceridemia due to lipoprotein lipase (LPL) gene mutation is a rare genetic disorder that can lead to life-threatening acute pancreatitis complications. **Objective:** To describe the clinical, biochemical, genotypic characteristics, and outcomes of patients with elevated triglycerides related to LPL gene variants at the Vietnam National Children's Hospital. **Methods:** Case series report. **Results:** The age of diagnosis ranged from infancy to 6 years; all three patients exhibited severe hypertriglyceridemia (16.34 - 136.35 mmol/L), with

Nguyễn Ngọc Khánh¹, Cấn Thị Bích Ngọc¹

one patient experiencing acute pancreatitis. Genetic analysis revealed that the patients carried homozygous/heterozygous variants of the LPL gene. Blood triglyceride levels decreased after implementing a lipid-restricted diet. **Conclusion:** Clinical manifestations may be subtle, and acute pancreatitis complications can occur with severe and prolonged hypertriglyceridemia. Patients responded well to dietary management. **Keywords:** primary hypertriglyceridemia, acute pancreatitis, LPL gene

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu hụt Lipoprotein Lipase (LPL), là một rối loạn di truyền lặn hiếm gặp, gây ra bởi các đột biến trên gen LPL (Lipoprotein Lipase). Gen LPL mã hóa enzyme lipoprotein lipase (LPL), đóng vai trò quan trọng trong việc phân giải triglyceride trong máu. Gen LPL nằm trên nhiễm sắc thể số 8 (8p22). Đến nay, đã có hơn 200 biến thể khác nhau trên gen LPL được xác định là có liên quan đến bệnh thiếu hụt LPL, bao gồm các đột biến sai nghĩa, đột biến vô nghĩa, đột biến dịch khung và đột biến vị trí cắt nối.¹ Ước tính tỷ lệ mắc bệnh khoảng 1:1.000.000 người trên toàn thế giới.² Bệnh nhân thiếu LPL có nồng độ TG trong máu tăng rất cao, thường vượt ngưỡng 11,3 mmol/L (1000 mg/dL) và có thể lên đến hàng nghìn mg/dL, dẫn đến các triệu chứng và biến chứng như viêm tụy cấp, gan lách to, u hạt vàng, đau bụng tái diễn và mệt mỏi.³ Chẩn đoán bệnh thường dựa trên các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm máu, đặc biệt là nồng độ TG và xét nghiệm di truyền để xác định các đột biến. Bệnh thường được phát hiện ở trẻ nhỏ, tuy nhiên, chẩn đoán bệnh từ sơ sinh là cực kỳ hiếm gặp. Trên thế giới, đã có những báo cáo về các trường hợp chẩn đoán từ ở độ tuổi trẻ nhỏ hoặc từ 1 tháng tuổi^{4,5,6} và ở trẻ sơ sinh.² Chúng tôi báo cáo ba ca bệnh được chẩn đoán tăng

¹Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Khánh

Email: khanhnn@nch.gov.vn

Ngày nhận bài: 12.3.2025

Ngày phản biện khoa học: 16.4.2025

Ngày duyệt bài: 23.5.2025

triglyceride tiên phát có biến thể gen LPL, trong đó có hai ca bệnh chẩn đoán ở độ tuổi sơ sinh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu hồi cứu ba bệnh nhân đến từ ba gia đình khác nhau được chẩn đoán tăng triglyceride máu tiên phát có biến thể gen LPL tại Trung tâm Nội tiết, Chuyển hóa, Di truyền và Di truyền học và Liệu pháp phân tử, Bệnh viện Nhi Trung ương.

Các bệnh nhân được thu thập các triệu chứng lâm sàng như u hạt vàng, đau bụng tái diễn, gan lách to, viêm tụy cấp. Các bệnh nhân được thu thập các triệu chứng lâm sàng như u hạt vàng, đau bụng tái diễn, gan lách to và viêm tụy cấp. Các xét nghiệm sinh hóa bao gồm nồng độ triglyceride (khoảng tham chiếu 0,51-2,38 mmol/L), cholesterol toàn phần (khoảng tham chiếu 2,88-5,23 mmol/L), LDL-cholesterol (khoảng tham chiếu $\leq 3,3$ mmol/L), HDL-cholesterol (khoảng tham chiếu 0,9-1,79 mmol/L), lipase (khoảng tham chiếu 7-39 U/L), p-amylase (khoảng tham chiếu < 53 U/L).

Phân tích gen: mẫu DNA của bệnh nhân sau khi được chiết tách từ máu toàn phần được làm giàu cho các vùng mục tiêu bằng cách sử dụng giao thức dựa trên lai tạo và giải trình tự bằng công nghệ Illumina. Các mẫu DNA sau đó sẽ được giải trình tự nhóm gen liên quan đến tăng triglyceride máu (panel) hoặc giải trình tự toàn bộ hệ gen.

Điều trị dựa trên nguyên tắc chế độ ăn giảm lipid, sử dụng các loại sữa chứa hàm lượng acid béo chuỗi trung bình (medium-chain triglyceride - MCT) cao, bổ sung omega 3.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và sinh hoá

Ca bệnh 1: trẻ nữ đẻ đủ tháng, ngày thứ 7 sau đẻ trẻ xuất hiện sốt, chướng bụng, không nôn. Trẻ được gia đình đưa đi khám tại bệnh viện địa phương, lấy máu xét nghiệm thấy ống máu đục, được chỉ định xét nghiệm lipid máu, phát hiện tăng, chuyển đến bệnh viện Nhi Trung ương. Thăm khám lúc vào viện không phát hiện u hạt vàng trên da, bụng mềm, không chướng, gan lách không to. Các xét nghiệm ghi nhận: nồng độ triglyceride 20,2 mmol/l, cholesterol toàn phần 3,7 mmol/l, LDL- C 2,5 mmol/l, HDL- C 0,1 mmol/l, siêu âm ổ bụng tụy bình thường, không tăng kích thước, không có dịch quanh tụy.

Ca bệnh 2: đẻ đủ tháng, cân nặng lúc sinh 3,5 kg. Lúc 6 tuổi, trẻ xuất hiện xuất huyết dưới da vùng bụng, được gia đình đưa đi khám tại bệnh viện tỉnh, xét nghiệm máu thấy huyết

tương đục, chuyển đến bệnh viện Nhi Trung ương. Thăm khám lúc vào viện, trẻ không có u hạt vàng, gan lách không to. Xét nghiệm triglyceride 16,34 mmol/l, cholesterol toàn phần 4,19 mmol/l, LDL- cholesterol 2,5 mmol/l, HDL- C 0,2 mmol/l. Tháng 3/2022, sau 2 năm trẻ bỏ theo dõi và điều trị, trẻ xuất hiện đau bụng, nôn sốt 39 độ, đi khám tại bệnh viện huyện được chẩn đoán rối loạn tiêu hoá, kê đơn về. Trẻ uống thuốc theo đơn, các triệu chứng không giảm, sau 1 ngày trẻ nhập viện tỉnh điều trị truyền dịch, nôn giảm nhưng còn sốt và đau bụng, trẻ được chuyển bệnh viện Nhi Trung ương. Xét nghiệm lúc vào viện triglyceride 13,9 mmol/l, cholesterol toàn phần 6,24 mmol/l, LDL- cholesterol 2 mmol/l, HDL- cholesterol 0,4 mmol/l, lipase 153,7 U/L, p- amylase 175,3 U/l. Siêu âm bụng tụy nhu mô tăng nhẹ kích thước, ống tụy không giãn, thân nhiễm và tụ dịch quanh tụy, dày nhất 17 mm.

Ca bệnh 3: trẻ là con lần thứ nhất, đẻ mổ, cân nặng lúc sinh 3,5 kg. Ngày thứ 14 sau đẻ, trẻ xuất hiện ho, khô khè, thở nhanh, không sốt. Trẻ được đưa đến khám tại bệnh viện Nhi Thái Bình, được chẩn đoán Viêm phổi nặng- theo dõi rối loạn chuyển hoá do phát hiện tăng triglyceride máu khi lấy ven phát hiện huyết tương đục. Trẻ được chuyển lên bệnh viện Nhi Trung ương lúc 16 ngày tuổi. Thăm khám lúc vào viện, trẻ không có u hạt vàng, bụng mềm, không chướng, gan lách không to. Xét nghiệm sinh hoá ghi nhận triglyceride máu tăng rất cao 136,4 mmol/l, cholesterol toàn phần 15,7 mmol/l, LDL- cholesterol 6,9 mmol/l, HDL- C 2,5 mmol/l, p-amylase 24,9 U/l, lipase 46,4 mmol/l. Siêu âm tụy kích thước bình thường, nhu mô đều, không có dịch quanh tụy, sỏi bùn mật.

Triệu chứng lâm sàng, hoá sinh của ba ca bệnh được biểu hiện ở bảng 1.1

Bảng 3.1. Triệu chứng lâm sàng, hoá sinh

Đặc điểm	Ca bệnh 1	Ca bệnh 2	Ca bệnh 3
Giới	nữ	nữ	Nam
Tuổi chẩn đoán	8 ngày	6 tuổi	16 ngày
U hạt vàng	Không	Không	Không
Gan lách to	Không	Không	Không
Viêm tụy cấp	Không	Có	Không
Triglyceride (mmol/l)	20,2	16,34	136,4
Cholesterol toàn phần (mmol/l)	3,7	4,19	15,7
LDL- C (mmol/l)	2,5	2,5	6,9
HDL-C (mmol/l)	0,1	0,2	2,5

Nhận xét: Ngưỡng tăng triglyceride của các bệnh nhân đều trên 11,3 mmol/l

3.2. Đặc điểm kiểu gen. Ca bệnh thứ nhất, sau 4 năm theo dõi, đã được loại trừ các nguyên nhân gây tăng triglyceride máu thứ phát, trẻ được chỉ định phân tích gen. Kết quả phân tích gen xác định dị hợp tử phức đơn gen LPL.

Ca bệnh thứ 2, gia đình đồng ý làm phân tích gen khi xuất hiện triệu chứng viêm tụy cần

nhập viện. Kết quả phát hiện dị hợp tử phức đơn gen LPL.

Ca bệnh thứ ba, gia đình đồng ý làm phân tích gen ngay khi phát hiện tăng triglyceride. Kết quả phát hiện đồng hợp tử biến thể gen LPL.

Kết quả phân tích gen của ba bệnh nhân được biểu hiện ở bảng 1.2

Bảng 3.2. Đặc điểm kiểu gen

Ca bệnh	Gen	c.DNA	Thay đổi acid amin	Phân loại
1	LPL	c.355del c.898G>C	p.Glu119Serfs*53 p.(Gly300Arg)	Gây bệnh Có khả năng gây bệnh
2	LPL	c.341T>C c.898G>C	p.Leu114Pro p.Gly300Arg	Chưa rõ khả năng gây bệnh Có khả năng gây bệnh
3	LPL	c.898G>C c.898G>C	p.Gly300Arg p.Gly300Arg	Có khả năng gây bệnh Có khả năng gây bệnh

Nhận xét: Cả ba bệnh nhân đều có biến thể c.898G>C

3.3. Kết quả điều trị. Ca bệnh thứ nhất được điều trị truyền đường, kết hợp sữa Pregestimil (chứa khoảng 55% MCT) và omega 3. Bệnh nhân không tái khám lại từ

Ca bệnh thứ hai trẻ được điều trị sữa Peptamen Junior (chứa 51% MCT), dùng dầu MCT và omega, kết hợp dùng thuốc hạ lipid máu fenofibrate.

Ca bệnh thứ 3, vì mức tăng triglyceride máu nặng, trẻ nhịn ăn hoàn toàn, nuôi dưỡng đường tĩnh mạch. Sau 3 ngày, triglycerid máu giảm 5 mmol/l, trẻ được cho ăn lại sữa pha theo công thức sữa provimin (chỉ chứa protein) 1g pha cùng 4g MD-calories (đường Maltodextrin) và 2g MCT-oil vừa đủ với 50ml nước.

Kết quả điều trị được biểu hiện ở bảng 3.3.

Bảng 3.3. Điều trị và kết quả

Điều trị và kết quả	Ca bệnh 1	Ca bệnh 2	Ca bệnh 3
Điều trị			
Nuôi dưỡng tĩnh mạch	Có	Có*	Có
Sữa có hàm lượng MCT cao	Có	Có	Có
Dầu MCT	Có	Không	Có
Omega 3	Có	Có	Có
Fenofibrate	Không	Có	Không
Kết quả			
Triglyceride** (mmol/l)	12	3,3	3,7
Viêm tụy cấp	Không		

Ghi chú: * đợt viêm tụy cấp, ** mức triglyceride thấp nhất đạt được khi chỉ dùng chế độ ăn và omega 3.

Nhận xét: Cả ba bệnh nhân đều có đáp ứng với chế độ ăn

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và sinh hoá. Biểu hiện lâm sàng của bệnh có thể từ không triệu chứng và được phát hiện tình cờ, như

ngghiên cứu của Banerjee và cộng sự,⁶ đến việc phát hiện nhờ tiền sử gia đình như trong nghiên cứu của Kolářová.⁴ Những triệu chứng có thể xuất hiện bao gồm các vấn đề về đường tiêu hoá, gan mật như chán ăn, chướng bụng, nôn, tiêu chảy, ỉa phân máu, gan to như đã ghi nhận trong nghiên cứu của Kolářová⁴ và Pawal.⁵ Ngoài ra, các triệu chứng của huyết học như thiếu máu, xuất huyết dưới da, lách to như trong nghiên cứu của chúng tôi, Kolářová⁴ và Banerjee.⁶ Đặc biệt ca bệnh thứ 3 trong nghiên cứu của chúng tôi và ca bệnh 28 ngày tuổi của Wu² đều có khởi phát sau nhiễm trùng đường hô hấp, dẫn tới tăng nồng độ triglyceride lên tới 136,4 mmol/l và 140 mmol/l.

Biến chứng viêm tụy cấp có thể xảy ra ở trẻ 1 tháng tuổi,⁵ hoặc ở độ tuổi 2,5⁴ hay 10 tuổi, như ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi. Đặc điểm chung của các bệnh nhân này đều có mức tăng triglyceride nặng (>11,3 mmol/l) hoặc rất nặng (>22,6 mmol/l). Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu của Wu,² Kolářová⁴ và Banerjee,⁶ có những ca bệnh tăng triglyceride nặng hoặc rất nặng nhưng lại không có biểu hiện viêm tụy cấp. Điều này cho thấy ngoài mức tăng triglyceride nặng, thời gian tăng kéo dài cũng có thể là một yếu tố nguy cơ. Ca bệnh thứ hai trong nghiên cứu của chúng tôi có mức triglyceride 13,9 mmol/L khi viêm tụy cấp xảy ra, sau một thời gian ngừng theo dõi và điều trị. Tương tự, ca bệnh đầu tiên của Kolářová⁴ có mức tăng triglyceride là 12,3 mmol/l lúc viêm tụy, nhưng mức tăng này kéo dài, vì trẻ đã có biểu hiện quấy khóc và chướng bụng ngay sau sinh.

Mức tăng triglyceride lúc chẩn đoán của ba ca bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi đều cao, trên 11,3 mmol/L, tương tự như hầu hết các nghiên cứu của Wu,² Kolářová⁴ và Pawal.⁵ Tuy nhiên, có sự

khác biệt với hai trường hợp trong nghiên cứu của Banerjee,⁶ có mức tăng triglyceride chỉ là 7,2 và 3,1 mmol/L. Sự khác biệt về nồng độ triglyceride này có thể liên quan đến kiểu gen của bệnh nhân, cho thấy rằng yếu tố di truyền có thể ảnh hưởng đến mức độ nghiêm trọng của tình trạng tăng triglyceride máu.

4.2. Đặc điểm kiểu gen. Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện ra 3 biến thể khác nhau, trong đó có hai biến thể sai nghĩa và một biến thể gây dịch khung.

Biến thể c.898G>C tìm thấy ở cả ba ca bệnh, trong đó một bệnh nhân mang đồng hợp tử và hai bệnh nhân mang dị hợp tử biến thể này. Biến thể gây thay thế glycine ở vị trí thứ 300 bằng arginine của protein LPL. Biến thể này không có trong các cơ sở dữ liệu dân số. Biến thể này đã được báo cáo ở những cá nhân bị tăng triglyceride huyết (PMID: 32041611). ClinVar có một mục cho biến thể này với phân loại là VUS (Variation ID: 2065173). Tuy nhiên, các phân tích in silico, dự đoán tác động của các thay đổi missense lên cấu trúc và chức năng protein có kết quả dự đoán có hại, có khả năng gây hại hoặc gây bệnh. Do đó biến thể này đã được phân loại là có khả năng gây bệnh.

Biến thể c.355del gây dịch khung đọc và kết thúc sớm protein LPL, dẫn đến mất chức năng protein. Biến thể này chưa được báo cáo trong cơ sở dữ liệu dân số (gnomAD) cũng như các cơ sở dữ liệu đột biến (ClinVar và HGMD). Do đó, biến thể này có thể được phân loại là biến thể gây bệnh.

Biến thể c.341T>C gây thay thế leucine ở vị trí 114 bằng proline của protein LPL. Biến thể này không có trong cơ sở dữ liệu dân số (gnomAD không có tần suất). Biến thể này chưa được báo cáo trong tài liệu ở những cá nhân bị ảnh hưởng bởi các tình trạng liên quan đến LPL. Bằng chứng hiện có là không đủ để xác định vai trò của biến thể này trong bệnh tật. Do đó, nó đã được phân loại là biến thể chưa rõ khả năng gây bệnh.

4.3. Kết quả điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ca bệnh thứ hai và thứ ba đáp ứng tốt với chế độ ăn hạn chế lipid, sử dụng sữa có hàm lượng MCT cao hoặc chế phẩm MCT. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả của Kolářová⁴ với mức triglyceride từ 2,1 đến 6,9 ± 3,1 mmol/l với chế độ ăn hạn chế lipid, lượng lipid ăn hàng ngày từ 0,5-0,7g/kg/ngày kèm uống sữa giảm chất béo (0,1g chất béo trong

100 ml) và bổ sung các loại vitamin. Ca bệnh đầu tiên bỏ theo dõi, nên chúng tôi không có dữ liệu đánh giá

Nghiên cứu của chúng tôi có ca bệnh thứ hai cần dùng fenofibrate khi trẻ trên 10 tuổi và đã có biến chứng viêm tụy cấp. Sau thời gian 3 tháng sử dụng, triglyceride máu giảm dưới 5 mmol/l, không ghi nhận tăng GOT, GPT. Fenofibrate và atorvastatin cũng được sử dụng cho bệnh nhân trong nghiên cứu của Banerjee.⁶ Tuy nhiên một bệnh nhân không ghi nhận kết quả lần khám gần nhất và một bệnh nhân có ngưỡng triglyceride máu tăng rất cao.

V. KẾT LUẬN

Tăng triglyceride máu do đột biến gen LPL có thể khởi phát từ thời kỳ sơ sinh đến trẻ nhỏ. Phần lớn bệnh nhân tình cờ phát hiện bệnh. Biến chứng viêm tụy cấp có thể gặp khi tăng triglyceride nặng và kéo dài. Bệnh nhân đáp ứng tốt với chế độ ăn giảm lipid máu và sử dụng dầu MCT. Cần có những nghiên cứu khác với số lượng bệnh nhân lớn hơn để đánh giá các yếu tố nguy cơ khởi phát viêm tụy cấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Li X, Yang Q, Shi X, et al.** Compound but non-linked heterozygous p.W14X and p.L279 V LPL gene mutations in a Chinese patient with long-term severe hypertriglyceridemia and recurrent acute pancreatitis. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):144. doi:10.1186/s12944-018-0789-2
2. **Wu YQ, Hu YY, Li GN.** Rare novel LPL mutations are associated with neonatal onset lipoprotein lipase (LPL) deficiency in two cases. *BMC Pediatr.* 2021;21:414. doi:10.1186/s12887-021-02875-x
3. **Oh RC, Trivette ET, Westerfield KL.** Management of Hypertriglyceridemia: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician.* 2020;102(6):347-354.
4. **Kolářová H, Tesařová M, Švecová Š, et al.** Lipoprotein lipase deficiency: clinical, biochemical and molecular characteristics in three patients with novel mutations in the LPL gene. *Folia Biol (Praha).* 2014;60(5): 235-243. doi:10.14712/fb2014060050235
5. **Pawal P, Aute T.** A nonsense germline mutation in the LPL gene in a 1-month-old infant: case report with review of literature. *Bull Natl Res Cent.* 2023;47(1):16. doi:10.1186/s42269-023-00991-5
6. **Banerjee S, George A, Nanda PM, et al.** Clinical and molecular spectrum of genetic hypertriglyceridaemia in North Indian children: a case series. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2025;31(1): 25-29. doi:10.5114/pedm.2025.148401