



¹ Иркутский
государственный
медицинский
университет

² Иркутская ордена
«Знак Почета»
областная
клиническая больница

Лечение сахарного диабета 2 типа у молодого пациента с синдромом Прадера – Вилли

Л.Ю. Хамнуева, д.м.н., проф.¹, Л.С. Андреева, к.м.н.¹, М.А. Грязнова, к.м.н.¹,
Е.В. Чугунова, к.м.н.¹, Н.П. Токарева², А.В. Пириева¹, В.А. Новиков¹

Адрес для переписки: Мария Александровна Грязнова, gryaznova_81@inbox.ru

Для цитирования: Хамнуева Л.Ю., Андреева Л.С., Грязнова М.А. и др. Лечение сахарного диабета 2 типа у молодого пациента с синдромом Прадера – Вилли. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (37): 14–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-37-14-20

Синдром Прадера – Вилли (СПВ) встречается у одного из 15–30 тыс. новорожденных и является самой частой причиной развития синдромальной формы ожирения. Наличие СПВ часто ассоциируют не только с тяжелым ожирением, но и с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Поскольку СПВ является сложным нейрорповеденческим состоянием, характеризующимся гиперфагией, достичь адекватной гликемии с помощью традиционных методов лечения у пациентов с СПВ и СД крайне сложно. В настоящее время появляются сообщения об успешном использовании у таких больных сахароснижающих препаратов нового поколения – агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2.

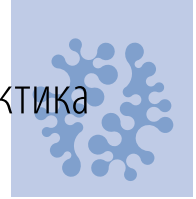
В статье представлен клинический случай, свидетельствующий об эффективности дапаглифлозина в достижении индивидуальных целевых значений гликемии у пациента с СПВ и СД 2 типа.

Ключевые слова: *клинический случай, синдром Прадера – Вилли, ожирение, сахарный диабет 2 типа, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2*

Введение

Синдром Прадера – Вилли (СПВ) – генетическое мультисистемное заболевание, возникающее в результате недостаточной экспрессии отцовских импринтированных генов на участке q11–q13 15-й хромосомы. На сегодняшний день установлено, что развитие заболевания связано с геномным импринтингом и унипарентальной дисомией [1–3]. У 60% больных дефект обусловлен отцовской делецией 15q11–q13. Материнскую дисомию на 15-й хромосоме обнаруживают примерно в 35% случаев. В остальных случаях имеет место дефект импринтингового центра, контролирующего активность импринтированных генов на 15-й хромосоме [4]. Частота встречаемости СПВ составляет один ребенок на 15–30 тыс. новорожденных. На сегодняшний день в мире насчитывается около 400 тыс. пациентов с данной патологией [5–7]. Впервые заболевание было описано швейцарскими педиатрами А. Prader и Н. Willi в 1956 г.

и характеризовалось дисморфными чертами лица, задержкой моторного и речевого развития, когнитивными нарушениями и низкорослостью [8]. Для младенческого возраста типичны гипотония и плохое сосание, приводящие к остановке роста. С возрастом у пациентов с СПВ отмечаются такие клинические проявления, как нестабильность температуры тела, высокий болевой порог и гиперсомния. Кроме того, формируются множественные эндокринные нарушения, включая дефицит гормона роста и тиреотропного гормона, гипогонадизм, центральную надпочечниковую недостаточность. К двум – четырем годам плохой аппетит в младенчестве сменяется гиперфагией, приводящей к развитию ожирения [7, 9]. Именно ожирение в большинстве случаев становится причиной возникновения метаболических осложнений и снижения качества жизни [10], а также значимым фактором риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа [11].



Несмотря на сходство признаков СД при СПВ с признаками СД 2 типа, точный механизм его развития не установлен. Следовательно, не существует определенной стратегии его фармакологического лечения. Однако в большинстве случаев рекомендуют метформин и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) [4, 12, 13].

Дополнительные трудности в управлении гликемией в данной популяции связывают с наличием нарушений пищевого поведения [14]. В этой связи перспективными опциями представляются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2), которые снижают не только концентрацию глюкозы в плазме, но и массу тела за счет уменьшения реабсорбции глюкозы из клубочкового фильтрата в проксимальных почечных канальцах.

Одними из первых, кто сообщил об эффективности использования ингибиторов НГЛТ-2 в качестве дополнительного препарата при лечении СД 2 типа у взрослого пациента с СПВ, были Y. Horikawa и соавт. (2018 г.) [15].

Ниже мы рассмотрим собственный клинический случай ведения пациента с СПВ, страдающего СД 2 типа, которому для улучшения гликемического контроля к инсулину и метформину был назначен препарат из группы ингибиторов НГЛТ-2.

Клинический случай

Пациент К., 1989 г.р., имеет следующий диагноз: СПВ, СД 2 типа (целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7%, диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек С1А3, диабетическая сенсомоторная полинейропатия дистального типа, алиментарно-конституциональное ожирение второй степени (индекс массы тела (ИМТ) – 38,6 кг/м²), гипертоническая болезнь второй стадии третьего риска (ожирение, дислипидемия, СД), хроническая сердечная недостаточность первой степени первого функционального класса.

Из анамнеза установлено, что больной родился от 12-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в первой половине гестации, с гестозом – во второй половине гестации. Роды третьи, в срок. Закричал сразу, оценка по шкале Апгар составила восемь-девять баллов. Вес при рождении – 3100 г, рост – 52 см. Наследственность по СД отягощена – у бабушки и дяди имел место СД 2 типа, у двоюродной сестры по материнской линии – СД 1 типа.

Период новорожденности протекал без особенностей. Ребенок находился на грудном вскармливании до девяти месяцев. Прикорм ввели начиная с четвертого-пятого месяцев. Обращал на себя внимание повышенный аппетит. В один год вес составлял 14 кг.

Согласно данным медицинской амбулаторной карты, ребенок начал сидеть в шесть месяцев, пошел в один год девять месяцев, страдал мышечной гипотонией.

В возрасте трех лет перенес закрытую черепно-мозговую травму. Был диагностирован судорожный синдром, врожденная гидроцефалия.

Детский сад ребенок не посещал. В дошкольном возрасте родственники впервые начали отмечать разницу в умственном и психическом развитии между пациентом К. и сверстниками.

В первый класс ребенок пошел в возрасте семи лет. На тот момент времени его вес составлял 40 кг. В связи с трудностью в усвоении материала, неумением самостоятельно выполнять задания, отсутствием логического мышления он был оставлен на повторное прохождение курса. Учитель отмечал малый словарный запас, трудности с чтением и счетом, медлительность, невнимательность и быструю утомляемость.

В возрасте восьми лет впервые был госпитализирован в областную детскую клиническую больницу Якутии с диагнозом «гипоталамический синдром, нейроэндокринная форма, церебральный синдром на резидуальном фоне». Тогда же впервые был заподозрен СПВ, однако генетическое консультирование не проводилось. Показатели глюкозы при проведении перорального глюкозотолерантного теста находились в референсных пределах (РП). Так, уровень глюкозы натощак составлял 3,4 ммоль/л, через один час после нагрузки – 5,0 ммоль/л, через два часа после нагрузки – 3,5 ммоль/л.

В 1997 г. пациента перевели на индивидуальное обучение. По программе первого класса обучался три года.

В возрасте девяти лет впервые обследовался в эндокринологическом отделении, после выписки из которого был поставлен на диспансерный учет у эндокринолога с диагнозом «ожирение, гипоталамический синдром» и у психиатра с диагнозом «олигофрения».

В 2000 г. в возрасте 11 лет был направлен на медико-педагогическую комиссию со следующим диагнозом: легкая умственная отсталость вследствие раннего органического поражения головного мозга с гипоталамическим синдромом, ожирение. В протоколе медико-педагогической комиссии отмечено нарушение эмоционально-волевой сферы, низкая работоспособность. Рекомендовано обучение в третьем классе специального коррекционного учреждения третьего типа.

В январе 2003 г., когда пациенту исполнилось 14 лет, было получено заключение клинико-экспертной комиссии: врожденная гидроцефалия с задержкой психоречевого развития, гипоталамический синдром, нейроэндокринная форма. Рекомендовано индивидуальное обучение на дому. Психосоциальный статус: в контакт вступал охотно, инфантильный. Мышление конкретное,



тугоподвижное. Счетные операции выполнял в пределах тысячи, память снижена, таблицу умножения не знал, пользовался таблицей. Причинно-следственные связи самостоятельно не устанавливал. В поведении был неуравновешен. Курил. Повышенное питание, ожирение третьей степени. В марте 2003 г. пациент прошел обследование в областной детской клинической больнице г. Иркутска, где впервые был установлен диагноз СПВ. Заключение отделения патоморфологии Иркутского диагностического центра от 3 апреля 2003 г.: количественное определение миксоплоидий – клонов клеток с различной хромосомной конституцией не выявлено. Диагностика микроделеционных синдромов (биологическая ткань – кровь) проводилась с помощью методов хромосомного анализа: кариотип 46,XY,del(15)(q11.2). Дополнительно выявляли СПВ. Для исследования кариотипа в культуре лимфоцитов (биологическая ткань – кровь) применяли методы хромосомного анализа: кариотип 46,XY. Хромосомной патологии не выявлено. Заключение врача-генетика: СПВ.

Тогда же был исследован углеводный обмен. Нарушений не обнаружено.

Рекомендованы диета и дозированные физические нагрузки, прием метформина в дозе 500 мг два раза в день в течение трех месяцев.

С 2000 по 2007 г. пациент ежегодно набирал вес. Его максимальная масса тела составила 120 кг. У пациента К. также был установлен диагноз «гипогонадизм», по поводу которого он на регулярной основе начиная с 2019 г. и по настоящее время получает заместительную терапию тестостероном.

В возрасте 18 лет впервые предъявил жалобы на снижение массы тела, жажду, полиурию. Был госпитализирован в эндокринологическое отделение Иркутской ордена «Знак Почета» областной клинической больницы (ИОКБ).

При обследовании уровень HbA1c составлял 11,6%, отмечались также колебания гликемии от 5,5 до 12,8 ммоль/л. При проведении функциональной пробы с изокалорийным завтраком был определен уровень С-пептида – 4,96–6,05 (РП 0,03–1,46) нг/мл.

При выписке из стационара установлен диагноз «СПВ, СД 2 типа средней степени тяжести, субкомпенсация». Назначен метформин в дозе 850 мг два раза в день и глимепирид в дозе 1 мг один раз в день. В этот период у пациента К. отмечались элементы агрессии, депрессивные состояния и булимия. Консультирован психиатром: легкая умственная отсталость с эмоционально-волевыми нарушениями.

С 2007 по 2009 г. доза метформина была увеличена с 1700 до 2000 мг/сут, глимепирида – с 1 до 4 мг/сут. Несмотря на увеличение дозы сахароснижающих препаратов, целевой уровень HbA1c не был достигнут. Коррекция пищевого поведения

и оптимизация физических нагрузок не увенчались успехом из-за основного заболевания.

В 2010 г. уровень HbA1c составлял 12,1%. Поэтому была инициирована базис-болюсная инсулинотерапия с постепенной титрацией дозы инсулина до 80 ЕД/сут. На фоне добавления инсулина к метформину наблюдалось колебание гликемии в течение суток от 5,9 до 16,5 (13,2–10,7–8,6–16,5–6,1–10,8–5,9) ммоль/л в зависимости от количества и вида съеденных углеводов. Уровень С-пептида натощак составлял 1,1 (РП 0,03–1,46) пмоль/л, соотношение «альбумин/креатинин» в разовой порции мочи – 0,1 (РП менее 2,5) мг/ммоль.

В 2012 г. уровень HbA1c снизился до 10,7%, при этом доза инсулина увеличилась до 124 ЕД/сут. Вес пациента достиг 120 кг, рост – 180 см (ИМТ – 37 кг/м²).

В 2012 г. диагностирована диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз, в 2013 г. – диабетическая полинейропатия, сенсомоторная форма, дистальный тип.

В 2014 г. на фоне проводимой сахароснижающей терапии уровень HbA1c составлял 11,5%.

С 2012 по 2017 г. вес пациента увеличился с 120 до 135 кг (ИМТ–41,7 кг/м²). В 2017 г. уровень HbA1c составлял 9,8%.

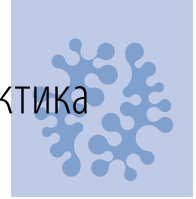
В 2017 г. диагностирована артериальная гипертензия (повышение артериального давления до 180/100 мм рт. ст.), по поводу которой была назначена антигипертензивная терапия, включавшая лизиноприл в дозе 10 мг, индапамид в дозе 2,5 мг и бисопролол в дозе 2,5 мг. Все препараты принимались утром.

В 2018 г. в схему лечения СД был добавлен ингибитор НГЛТ-2 дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут. Однако пациент препарат не принимал.

В 2019 г. ИМТ больного составил 40,6 кг/м², вес – 130 кг, окружность талии – 125 см. Уровень HbA1c сохранялся высоким – 10,3%. Суточная доза инсулина варьировалась от 120 до 130 ЕД. Доза метформина увеличилась до 2500 мг/сут.

В 2021 г. пациент начал заниматься силовыми упражнениями в физкультурном зале с периодичностью три раза в неделю. Вес снизился незначительно – до 127 кг (ИМТ – до 39,2 кг/м²). На фоне физических нагрузок стали беспокоить гипогликемические состояния без потери сознания, со снижением уровня глюкозы до 2,8 ммоль/л и частотой три-четыре раза в месяц из-за недостаточной коррекции рациона, в первую очередь его углеводного компонента.

По поводу появления эпизодов гипогликемии больной был госпитализирован в отделение эндокринологии ИОКБ. На тот момент времени уровень HbA1c составлял 7,4%, гликемический профиль – 9,24–8,71–18,23–10,20–1,04 ммоль/л. На основании данных амбулаторной карты зарегистрировано повышение альбуминурии до 86,7 (РП менее 2,0) мг/г. В стационаре соотношение



«альбумин/креатинин» в разовой порции мочи достигло 8,062 мг/ммоль, что превышало референсные значения – менее 3 мг/ммоль. Как следствие, был установлен диагноз «диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек С2А2».

Пациент прошел повторное индивидуальное обучение в школе диабета. Кроме того, была проведена коррекция сахароснижающей терапии – снижена доза инсулина и назначен дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут.

В 2022 г. больной снова был госпитализирован в отделение эндокринологии ИОКБ. При поступлении он отмечал, что после назначения дапаглифлозина удалось достичь целевой гликемии, однако на фоне физической нагрузки и погрешностей в питании легкие гипогликемические состояния сохранялись. Пациент не обращался за медицинской помощью и самостоятельно не корректировал дозу инсулина. Вес пациента снизился до 120 кг, ИМТ – до 37 кг/м², окружность талии – с 140 до 120 см, уровень HbA1c – до 7,2%, альбуминурия – до 56,8 (РП менее 30) мг/г.

Было принято решение о сокращении суточной дозы инсулина до 118 ЕД. Пациент К. снова прошел индивидуальное обучение в школе диабета.

В феврале 2024 г. больной опять поступил в отделение эндокринологии ИОКБ. По его словам, он продолжил занятия спортом, но не мог в полной мере контролировать прием углеводов и введение соответствующей дозы инсулина, поэтому периодически фиксировал легкие гипогликемии. При ощущении слабости и снижении переносимости физических нагрузок сразу проводил самоконтроль гликемии, при необходимости принимал быстроусвояемые углеводы. В повседневной жизни хлебные единицы не считал, несмотря на то что неоднократно обучался в школе диабета. Перед тяжелой физической тренировкой употреблял по одной-две хлебные единицы.

При поступлении вес пациента составлял 125 кг (ИМТ – 38,6 кг/м²), окружность талии – 124 см, гликемический профиль – в 13.00 – 8,09 ммоль/л, в 18.00 – 6,01 ммоль/л, в 21.00 – 7,10 ммоль/л, в 01.00 – 6,3 ммоль/л, в 04.00 – 6,28 ммоль/л, уровень HbA1c – 7,0%. Прогрессирования диабетических осложнений не выявлено. Скорость клубочковой фильтрации составляла 72 мл/мин/1,73м². Суточная доза инсулина была уменьшена на 10 ЕД. Больной продолжил прием метформина в дозе 2500 мг/сут и дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут. На фоне коррекции терапии зафиксирован следующий гликемический профиль: 7,2–4,4–5,3–8,0–5,7–7,0 ммоль/л, при этом без гипогликемий.

Таким образом, благодаря добавлению в схему лечения ингибитора НГЛТ-2 дапаглифлозина в период с 2021 по 2024 г. впервые удалось достичь снижения уровня HbA1c до 7%, суммарной суточной дозы инсулина с 130 до 108 ЕД, массы тела с 140 до 125 кг и соответственно степени ожирения с третьей до второй.

Обсуждение

Синдром Прадера – Вилли – сложное генетическое заболевание, которое затрагивает эндокринную и нервную системы, обмен веществ и поведение [16, 17]. На современном этапе постановка данного диагноза достаточно сложна. В большинстве развитых стран СПВ устанавливается примерно на восьмой-девятой неделе жизни. В остальных странах это происходит в среднем в возрасте 3,9 года [5]. Отправной точкой для дифференциального диагностического поиска может служить симптомокомплекс вялого ребенка с выраженной мышечной гипотонией [18].

В рассматриваемом клиническом случае СПВ был диагностирован через 14 лет после манифестации, вероятно, из-за недоступности генетического исследования. Тем не менее анализ данных анамнеза и клинических проявлений позволял заподозрить СПВ еще в детском возрасте. Речь, в частности, идет об отставании в умственном и психическом развитии начиная с дошкольного возраста, о нарушении поведенческих реакций, постановке диагноза «умственная отсталость легкой степени» в 11-летнем возрасте, формировании и прогрессировании с первого года жизни ожирения, что соответствовало признакам синдромального ожирения.

Необходимо отметить, что, согласно современным клиническим рекомендациям, дети, страдающие ожирением с раннего возраста (до пяти лет жизни) на фоне выраженной полифагии, подлежат скринингу на наличие моногенных и синдромальных форм ожирения [19].

На сегодняшний день рассматривается несколько механизмов развития ожирения при СПВ. К таковым относятся аберрация гипоталамических путей контроля сытости, что приводит к гиперфагии [2, 20], нарушение выработки гормонов, регулирующих аппетит и сытость, снижение расхода энергии из-за гипотонии и изменение поведения с признаками расстройства аутистического спектра [9, 10]. В ряде исследований были отмечены более высокие концентрации грелина у пациентов с СПВ [16, 21, 22] в отличие от лиц с ожирением, у которых, наоборот, отмечалось снижение уровня данного гормона. Так, Е.А. Богова обследовала 126 детей и подростков, у 60 из которых имел место СПВ. У пациентов с СПВ в отличие лиц с экзогенно-конституциональным ожирением были обнаружены гиперлептинемия и гипергрелинемия как пре-, так и постпрандиально. Кроме того, было выявлено, что у всех больных СПВ старше 15 лет формировались избыточная масса тела и ожирение, у 23% – морбидное [23].

В представленном нами клиническом случае у пациента с первого года жизни отмечался повышенный аппетит и прогрессирующее ожирение. Максимальная масса тела за весь период болезни



У пациента с СПВ и СД 2 типа на фоне комбинированного лечения инсулином, метформинном и дапаглифлозином в дозе 10 мг/сут удалось достичь снижения уровня HbA1c до 7% и массы тела на 10,7%. При этом суточная доза инсулина уменьшилась на 22 ЕД. Значимо повысилась и мотивация пациента к выполнению физических упражнений.

В течение трех лет приема эффективность дапаглифлозина в отношении контроля гликемии и веса сохранялась, побочные действия препарата не фиксировались. Все это в совокупности позволило облегчить течение заболевания и, как следствие, улучшить качество жизни пациента

составила 140 кг, что соответствовало морбидному ожирению (ИМТ – 41,7 кг/м²). Попытки снизить вес с помощью ограничений в питании и регулярных интенсивных физических нагрузок не привели к значимому результату.

Установлено также, что от 10 до 25% лиц с СПВ страдают СД 2 типа, который, как правило, развивается во взрослом возрасте [11]. Так, А. Yang и соавт. провели ретроспективное когортное исследование в отношении 211 пациентов с СПВ в возрасте от десяти лет и старше (10,3–35,8 года). СД 2 типа был выявлен у 13,7% больных, средний возраст его манифестации приходился на пубертатный период (15,9 ± 3,6 года) [24]. Аналогичные результаты были получены D. Fintini и соавт. [25]. Так, нарушения углеводного обмена были диагностированы у 24,4% пациентов, у 13,5% из них – СД 2 типа. Распространенность нарушений углеводного обмена коррелировала с возрастом (p = 0,001) и ИМТ (p = 0,001). Согласно данным, представленным А. Yang и соавт., значимым прогностическим фактором развития СД 2 типа у пациентов с СПВ было только ожирение (p = 0,001). Пороговое значение ИМТ для прогнозирования формирования СД 2 типа оказалось более 28,49 кг/м² [24]. Парадоксально, но, несмотря на тяжелое ожирение, при СПВ часто наблюдается относительная гипoinsулинемия без ожидаемой инсулинорезистентности [11]. Следовательно, пациенты с СПВ могут нуждаться в назначении инсулинотерапии.

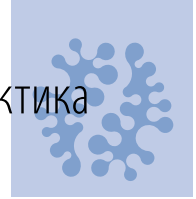
В нашем клиническом случае манифестация СД 2 типа произошла в 18 лет при ИМТ 40,7 кг/м², и уже через три года пациенту потребовалась инсулинотерапия.

С учетом неконтролируемой гиперфагии и, как следствие, тяжелого ожирения управление гликемией у пациентов с СПВ представляет серьезную проблему [14]. Традиционные методы лечения, назначаемые при СД 2 типа, часто не позволяют достигать адекватного гликемического контроля [26]. Так, описаны клинические случаи в отношении больных СПВ, с детства страдающих СД 2 типа, которые неоднократно госпитализировались по поводу плохо контролируемой гликемии, несмотря на различные схемы терапии [27, 28].

У пациента К. с момента манифестации СД 2 типа пероральная сахароснижающая терапия и дозы инсулина неоднократно корректировались. Кроме того, он ежегодно проходил индивидуальное обучение в школе диабета, за исключением периода эпидемии коронавирусной инфекции. Несмотря на это, гликемический профиль и уровень HbA1c оставались стабильно высокими. Значения последнего варьировались от 9,8 до 11,5%, прогрессировало ожирение, стали формироваться поздние осложнения СД – диабетическая полинейропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия.

Необходимо отметить, что в последние годы появились принципиально новые группы сахароснижающих препаратов, такие как арГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2. В ряде работ сообщалось о применении арГПП-1 для лечения СД 2 типа при СПВ. Так, E. Sani и соавт. назначали семаглутид в дозе 1 мг/нед 33-летнему мужчине с СПВ, плохо контролируемым СД и тяжелым ожирением [26]. После 12 месяцев лечения уровень HbA1c у пациента уменьшился с 11,1 до 7,2%, масса тела – с 99,5 до 94,3 кг. Кроме того, заметно снизилась жировая масса и потребность в инсулине. Интересно, что данный пациент ранее получал терапию лираглутидом в сочетании с метформинном и инсулинотерапией, но существенного эффекта выявлено не было. N.B.H. Ng и соавт. провели обзор десяти исследований, в котором обобщили применение арГПП-1 у 23 пациентов с СПВ в возрасте от 13 до 37 лет, получавших либо эксенатид (n = 14), либо лираглутид (n = 9) от 14 недель до четырех лет [13]. У 16 (70%) из них имел место СД 2 типа. В ходе анализа данных установлено, что у десяти пациентов наблюдалось уменьшение ИМТ в диапазоне от 1,5 до 16,0 кг/м², у 19 – снижение уровня HbA1c в диапазоне от 0,3 до 7,5%. В пяти исследованиях из десяти также оценивалось состояние сытости и аппетит. Полученные результаты свидетельствовали об улучшении уровня сытости у пациентов с СПВ при лечении арГПП-1.

В то же время имеются клинические наблюдения об отсутствии эффекта при применении арГПП-1 в комбинации с метформинном в данной популяции. Так, T. Candler и соавт. представили данные клинического наблюдения пациентки с СПВ пубертатного возраста, у которой в 12 лет был диагностирован СД 2 типа [28]. Использование метформина в комбинации с разными режимами введения



инсулина не улучшило контроль гликемии. В данном случае неэффективным оказалось и сочетание арГПП-1 лираглутида с метформином. Однако при назначении комбинации лираглутида и ингибитора НГЛТ-2 эмпаглифлозина были отмечены быстрая нормализация уровня глюкозы в крови, снижение уровня HbA1c до целевого, а также хорошая переносимость лечения. Указанные изменения сохранялись после шести месяцев терапии. Аналогичные результаты были получены J.V. Farinha и соавт. у пациентки с СПВ, прогрессирующим морбидным ожирением и гипергликемией [29]. При добавлении к лечению эмпаглифлозина в дозе 12,5 мг/сут помимо снижения уровня HbA1c потеря массы тела составила 14 кг (10,3%) в течение шести месяцев. Описан клинический случай в отношении пациента с СПВ и СД 2 типа, у которого назначение ингибитора НГЛТ-2 канаглифлозина ассоциировалось не только с улучшением гликемического контроля и снижением веса, но и с развитием кетонурии [14]. Было высказано предположение, что ее появление могло быть обусловлено усилением липидного обмена, вызванного канаглифлозином. В представленном нами клиническом наблюдении у пациента с СПВ и СД 2 типа на фоне комбинированного лечения инсулином, метформином и дапаглифлозином в дозе 10 мг/сут удалось достичь снижения уровня HbA1c до 7% и массы тела на 10,7%. При этом суточная доза инсулина уменьшилась на 22 ЕД. Значимо повысилась и мотивация пациента к выполнению физических упражнений.

В течение трех лет приема эффективность дапаглифлозина в отношении контроля гликемии и веса сохранялась, побочные действия препарата не фиксировались. Все это в совокупности позволило облегчить течение заболевания и, как следствие, улучшить качество жизни пациента.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует успешное применение ингибиторов НГЛТ-2, в частности дапаглифлозина, при лечении СД 2 типа у пациентов с СПВ. Нами установлено, что дапаглифлозин обеспечивал не только гликемический контроль и снижение веса, но и осуществлял нефропротекцию. Тем не менее для подтверждения эффективности и безопасности ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа и СПВ необходимы дальнейшие исследования. 🌐

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Согласие пациента

Пациент подписал добровольное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в медицинском журнале.

Литература

1. De Lind van Wijngaarden R.F., de Klerk L.W., Festen D.A., Hokken-Koelega A.C. Scoliosis in Prader – Willi syndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. Arch. Dis. Child. 2008; 93 (12): 1012–1016.
2. Muscogiuri G., Formoso G., Pugliese G., et al. Prader – Willi syndrome: an update on endocrine and metabolic complications. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2019; 20 (2): 239–250.
3. Оленев А.С., Паршина Н.В., Тыртова Л.В., Нагорная И.И. Редкий вариант синдрома Прадера – Вилли. Материалы VI Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны». 2022; 5 (Спецвыпуск 2): 386–387.
4. Mahmoud R., Kimonis V., Butler M.G. Clinical trials in Prader – Willi syndrome: a review. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24 (3): 2150.
5. Lioni T., Reid S.M., Rowell M.M. Prader – Willi syndrome in Victoria: mortality and causes of death. J. Paediatr. Child Health. 2012; 48 (6): 506–511.
6. Мельникова И.Ю., Шайтор В.М., Чистякова В.Ю., Шайтор Д.И. Синдром Прадера – Вилли. Лечение и профилактика. 2022; 12 (3): 36–43.
7. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024.
8. Kim S.J., Cho S.Y., Jin D.K. Prader – Willi syndrome: an update on obesity and endocrine problems. Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2021; 26 (4): 227–236.
9. Muscogiuri G., Barrea L., Faggiano F., et al. Obesity in Prader – Willi syndrome: physiopathological mechanisms, nutritional and pharmacological approaches. J. Endocrinol. Invest. 2021; 44 (10): 2057–2070.
10. Khan M.J., Gerasimidis K., Edwards C.A., Shaikh M.G. Mechanisms of obesity in Prader – Willi syndrome. Pediatr. Obes. 2018; 13 (1): 3–13.
11. Crinò A., Grugni G. Update on diabetes mellitus and glucose metabolism alterations in Prader – Willi syndrome. Curr. Diab. Rep. 2020; 20 (2): 7.
12. Alves C., Franco R.R. Prader – Willi syndrome: endocrine manifestations and management. Arch. Endocrinol. Metab. 2020; 64 (3): 223–234.



13. Ng N.B.H., Low Y.W., Rajgor D.D., et al. The effects of glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonists on weight and glycaemic control in Prader – Willi syndrome: a systematic review. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2022; 96 (2): 144–154.
14. Xu X., Wang D., Pan H., et al. Ketouria in an adult with Prader – Willi syndrome and diabetes mellitus: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2024; 103 (4): e37096.
15. Horikawa Y., Enya M., Komagata M., et al. Effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor as an add-on drug to GLP-1 receptor agonists for glycemic control of a patient with Prader – Willi syndrome: a case report. *Diabetes Ther.* 2018; 9 (1): 421–426.
16. Erhardt É., Molnár D. Prader – Willi syndrome: possibilities of weight gain prevention and treatment. *Nutrients*. 2022; 14 (9): 1950.
17. Sridhar S., Nazirudeen R., Ramasamy S., et al. Clinical profile and molecular genetic analysis of Prader – Willi syndrome: a single center experience. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2022; 26 (4): 384–388.
18. Павченко О.А., Полянская Н.А., Поповская К.В. Синдром Прадера – Вилли: трудный путь к диагнозу. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 3 (1): 267.
19. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Бологова Н.В. и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». *Проблемы эндокринологии*. 2021; 67 (5): 67–83.
20. Butler M.G., Manzardo A.M., Forster J.L. Prader – Willi syndrome: clinical genetics and diagnostic aspects with treatment approaches. *Curr. Pediatr. Rev.* 2016; 12 (2): 136–166.
21. Tauber M., Coupaye M., Diene G., et al. Prader – Willi syndrome: a model for understanding the ghrelin system. *J. Neuroendocrinol.* 2019; 31 (7): e12728.
22. Щербак В.А., Ищенко Н.А., Щербак Н.М., Аксенова Т.А. Роль грелина в норме и патологии. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023; 18 (4): 413–417.
23. Богова Е.А. Клинические, генетические и гормонально-метаболические особенности ожирения при синдроме Прадера – Вилли: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014.
24. Yang A., Kim J., Cho S.Y., Jin D.K. Prevalence and risk factors for type 2 diabetes mellitus with Prader – Willi syndrome: a single center experience. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017; 12 (1): 146.
25. Fintini D., Grugni G., Bocchini S., et al. Genetic obesity study group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Disorders of glucose metabolism in Prader – Willi syndrome: results of a multicenter Italian cohort study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2016; 26 (9): 842–847.
26. Sani E., Prato G.D., Zenti M.G., et al. Effects of semaglutide on glycemic control and weight loss in a patient with Prader – Willi syndrome: a case report. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2022; 22 (10): 1053–1057.
27. Нуралиева Г.С., Крючкова К.Ю., Анохина В.М. и др. Клиническое наблюдение за пациентом с синдромом Прадера – Вилли. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 273–278.
28. Candler T., McGregor D., Narayan K., et al. Improvement in glycaemic parameters using SGLT-2 inhibitor and GLP-1 agonist in combination in an adolescent with diabetes mellitus and Prader – Willi syndrome: a case report. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2020; 33 (7): 951–955.
29. Farinha J.B., Weinert L.S., Costa L.P., et al. Efficacy of empagliflozin for weight and glycemic control of a patient with Prader – Willi syndrome, systemic lymphedema and extreme obesity: a case report. *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.* 2022; 42 (4): 787–790.

Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in a Young Patient with Prader – Willi Syndrome

L.Yu. Khamnueva, MD, PhD, Prof.¹, L.S. Andreeva, PhD¹, M.A. Gryaznova, PhD¹, E.V. Chugunova, PhD¹, N.P. Tokareva², A.V. Pirieva¹, V.A. Novikov¹

¹ Irkutsk State Medical University

² Irkutsk order 'Badge of Honor' Regional Clinical Hospital

Contact person: Mariya A. Gryaznova, gryaznova_81@inbox.ru

Prader – Willi syndrome (SPV) occurs in one in 15–30 thousand newborns and is the most common cause of the development of the syndrome of obesity. PWS is often associated with severe obesity and type 2 diabetes mellitus (DM). Since SPV is a complex neurobehavioral condition characterized by hyperphagia, it is extremely difficult to achieve adequate glycemia using traditional treatment methods in patients with SPV and DM. However, currently there are reports of the successful use of a new generation of hypoglycemic drugs in such patients – inhibitors of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2. The article presents a clinical case indicating the effectiveness of dapagliflozin in achieving individual glycemic targets in a patient with SPV and type 2 diabetes.

Keywords: case report, Prader – Willi syndrome, fatness, type 2 diabetes mellitus, inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2