

УДК 616-056.52-055.2-07:616.89+616.154:577.175.823.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И УРОВЕНЬ СЕРОТОНИНА У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Аникина Н.В., Смирнова Е.Н.

ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера Минздрава России г. Пермь, Петропавловская, 26. (E-mail:gigabit07@mail.ru)

У пациенток с ожирением при психометрическом исследовании выявлены эмоционально-личностные нарушения в виде депрессии. Мы разделили 56 пациенток с ожирением по выраженности депрессии на две группы. Группы с «малым» депрессивным эпизодом и «большим» депрессивным эпизодом не отличались по возрасту и антропометрическим показателям. У пациенток с «малым» депрессивным синдромом уровни серотонина, грелина, лептина, эндотелина-1 ниже, чем у пациенток с «большим» депрессивным эпизодом. Через 6 месяцев приема сибутрамина пациентки обеих групп достоверно снизили массу тела. Клинически значимого снижения массы тела более 10% достигли женщины с «малым» депрессивным эпизодом с одновременным уменьшением уровней лептина, грелина, эндотелина-1. В обеих группах отмечалось снижение серотонина с нормализацией его только в первой группе.

Ключевые слова: депрессия, шкала Гамильтона, ожирение, серотонин

PSYCHO-EMOTIONAL STATUS AND SEROTONIN LEVEL IN OBESITY WOMEN

Anikina N. V., Smirnova E. N.

Perm State University of Medicine named after E.A. Vagner, Perm, Russia, Petropavlovskaya, 26. E-mail: gigabit07@mail.ru

In patients with obesity with psychometric examination revealed emotional personality disorders in the form of depression. We divided the 56 patients with obesity on severity of depression into two groups. The group with «low» depressive episode and a «major» depressive episode did not differ by age and anthropometric indicators. In patients with «low» depressive syndrome levels of serotonin, ghrelin, leptin, endothelin-1 lower than in patients with «major» depressive episode. After 6 months of treatment with sibutramine patients in both groups significantly reduced body weight. Clinically significant weight loss of over 10 per cent of the women with «low» depressive episode with a simultaneous decrease in levels of leptin, ghrelin, endothelin-1. In both groups there was a decrease of serotonin normalization only in the first group.

Keywords: depression scale Hamilton, obesity, serotonin

Ожирение — самостоятельное хроническое заболевание и вместе с тем фактор риска развития сахарного диабета, гипертонической болезни, атеросклероза, желчнокаменной болезни и некоторых злокачественных новообразований [3]. Одна из причин ожирения – дисфункция гипоталамуса [9]. Регуляция потребления пищи обеспечивается сложной нейрогуморальной системой с обратными связями. Переедание наблюдается при дискоординации вентромедиального и паравентрикулярного ядер [4]. Кроме того, в регуляции голода и насыщения участвуют следующие факторы: вид, запах, вкус пищи и иное, степень наполнения желудка, секреция гормонов, усиление теплопродукции за счет повышения симпатического тонуса. Все перечисленные сигналы интегрируются в ЦНС на уровне гипоталамуса [6]. Известно несколько медиаторов, стимулирующих гипоталамический центр голода, и гораздо больше медиаторов, стимулирующих центр насыщения [2, 7]. Открыты медиаторы, избирательно усиливающие потребление углеводов,

жиров или белков. Причина расстройств пищевого поведения неизвестна. Вероятна психогенная этиология, хотя ее природа тоже неясна. Согласно одной из точек зрения расстройства пищевого поведения – это реакция на отсутствие нормальных человеческих отношений в семьях, в которых все подчинено достижению некой «вышей» цели [1]. Психологический климат в таких семьях неблагоприятен, несмотря на внешнее благополучие. Расстройства пищевого поведения часто сопутствуют депрессия и навязчивости. Эти психические расстройства могут быть как фоном, на котором развивается ожирение, так и их следствием [8].

Биохимические механизмы расстройств пищевого поведения не ясны. Большой интерес вызывает роль рецепторов серотонина в механизме контроля пищевого поведения. Имеются данные о нарушении серотонинергической передачи, которая, как полагают, участвует в возникновении насыщения [5], поэтому для снижения веса эффективны препараты сибутрамина, ингибиторы обратного захвата серотонина. Мы не нашли данных об уровне серотонина при ожирении и его динамике при лечении сибутрамином.

Цель исследования: изучить уровень серотонина у пациенток с ожирением в зависимости от степени депрессии и его динамику при снижении массы тела на фоне приема сибутрамина.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 56 женщин с ожирением в среднем возрасте $42,9 \pm 9,5$ лет, с индексом массы тела (ИМТ) $34,6 \pm 6,1$ кг/м². Первую группу составили 38 женщин с «малым» депрессивным эпизодом по шкале Гамильтона, вторую – 18 женщин с «большим» депрессивным эпизодом.

Всем пациенткам исходно и после 6-месячного курса приема сибутрамина проводилось общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Пищевое поведение оценивали на основании опросников пищевого поведения (Dutch Eating Behaviour Questionnaire). Гормональное исследование иммуноферментным анализом включало определение серотонина, лептина, грелина, адипонектина, эндотелина-1. Для уточнения психоэмоционального статуса использовали шкалу депрессии Гамильтона. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Достоверность различий независимых переменных оценивалась по статистическому критерию Манна–Уитни для непараметрических данных. Данные представлены в значениях медианы Me [25-75]. Для проведения корреляционного анализа был использован критерий Спирмана.

Результаты и обсуждение. При обследовании женщин с ожирением подавляющее большинство предъявляли различные жалобы, свидетельствующие об изменении их психологического статуса (отмечались раздражительность, неустойчивость внимания,

эмоциональная лабильность). По шкале Гамильтона «малый» депрессивный эпизод (средний балл 13,0 [12,0;14,0]) наблюдался у 38 человек — группа 1. У 18 человек имел место «большой» депрессивный эпизод (средний балл 18,0 [16,3;18,0]) – группа 2. Группы не различались по возрасту и антропометрическим показателям.

Выявлена прямая связь балла депрессии с возрастом ($R=0,3$, $p=0,05$), со значениями ИМТ, ОБ, ОТ/ОБ, весом ($R=0,5$, $p=0,003$; $R=0,3$, $p=0,02$; $R= -0,3$, $p=0,02$; $R=0,4$, $p=0,004$, соответственно). Балл депрессии по шкале Гамильтона также зависел от уровней грелина, лептина, серотонина ($R=0,4$, $p=0,004$, с $R=0,5$, $p=0,02$, $R=0,4$, $p=0,02$; соответственно).

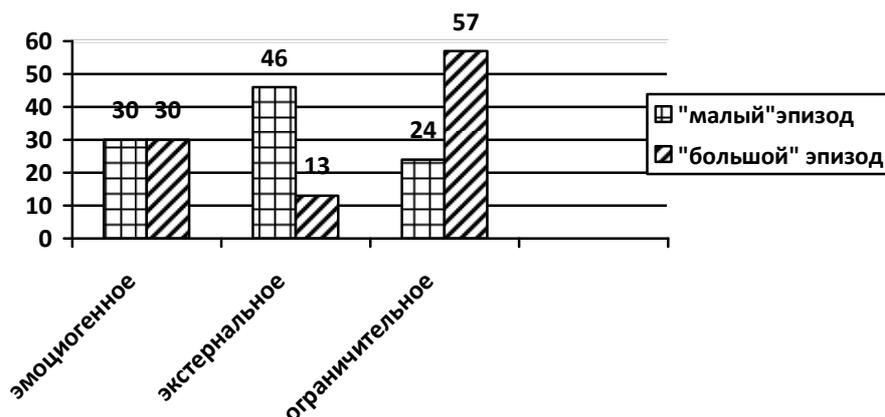


Рис. 1. Типы нарушения пищевого поведения в группах

У женщин с малым депрессивным эпизодом чаще выявлялось экстернальное пищевое поведение, а у женщин с большим депрессивным эпизодом – ограничительное пищевое поведение (рис. 1), что не согласуется с большинством литературных данных.

Показатели изучаемых гормонов по группам различались. Исходные показатели грелина, лептина, адипонектина, эндотелина-1 в первой группе были значительно ниже, чем во второй.

Содержание лептина в обеих группах было сопряжено с ИМТ ($R=0,5$, $p=0,004$), окружностью талии ($R=0,6$, $p=0,02$), окружностью бедер ($R=0,3$, $p=0,04$), соотношением ОТ/ОБ ($R=0,3$, $p=0,05$). Уровень лептина в обеих группах коррелировал с уровнем грелина ($R=0,6$, $p=0,02$).

Уровень грелина в первой группе коррелировал с антропометрическими показателями: индексом массы тела ($R=0,6$, $p=0,01$), окружностью талии ($R=0,6$, $p=0,009$), окружностью бедер ($R=0,5$, $p=0,03$), соотношением окружности талии к окружности бедер ($R=0,3$, $p=0,03$). В первой группе уровень эндотелина-1 коррелировал с ИМТ ($R=0,5$, $p=0,001$).

Во второй группе уровень грелина коррелирован с уровнем эндотелина-1 ($R=0,9$, $p=0,02$), а уровень адипонектина соответствовал ИМТ ($R = -0,7$, $p=0,001$).

Уровень серотонина в обеих группах намного превышал значения здоровых лиц (5,2 [1,0; 8,1] нг/мл), но в первой группе составил 262,5 [213,2;345,3] нг/мл и был достоверно ниже, чем во второй — 286 [278;318,5] нг/мл ($p=0,05$). Выявили связь между содержанием серотонина и баллом депрессии по шкале Гамильтона ($R=0,4$, $p=0,02$).

Через 6 месяцев приема сибутрамина пациентки первой группы в среднем снизили вес на 4,0 [1,3; 7,8] кг – 5% от исходной массы тела, ИМТ — с 34,0 [30,0; 38,0] кг/м² до 32,0 [27,0;37,0] кг/м² ($p=0,00..$), уменьшение ОТ произошло на 4,0 см [1,0; 7,0] см ($p=0,00..$).

Пациентки второй группы в среднем снизили вес на 2,5 (1,0; 6,0) кг — 4% от исходного веса, ИМТ — с 34,0 [31,3; 36,0] кг/м² до 33,0 [28,3;36,0] кг/м² ($p=0,005$), уменьшение ОТ отмечалось на 3,0 [0,3; 5,0] см ($p=0,001$).

Значительно уменьшилось число женщин с ожирением первой степени, соответственно они перешли в разряды избыточной массы тела и нормальной. Практически не произошло движения при второй и третьей степени ожирения (рис. 2).

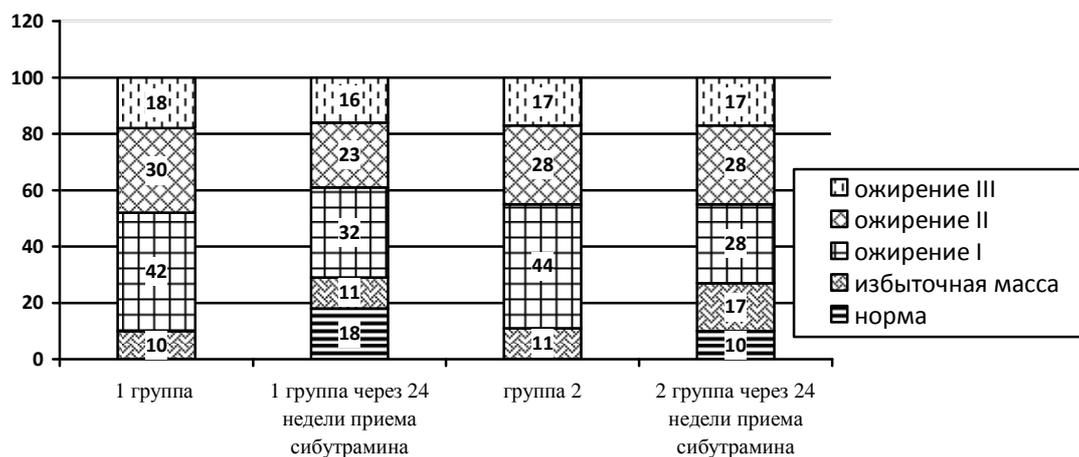
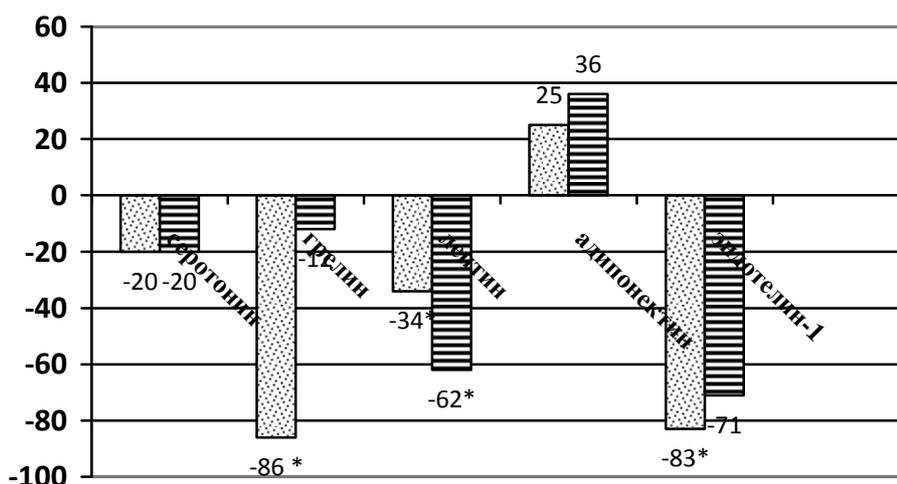


Рис. 2. Динамика ИМТ в группах после лечения

Снижение уровня серотонина, практически его нормализация, было достигнуто в обеих группах. Уровень лептина снизился, но не достиг референтных значений. В процессе лечения отмечалось значительное снижение уровня грелина с нормализацией этого показателя в первой группе (рис. 3).



* $p < 0.05$

Рис. 3. Динамика гормонов (%) после приема сибутрамина.

Содержание его через 6 месяцев приема сибутрамина увеличилось на 20% в первой группе и 40% — во второй (рис. 3).

Общие корреляции свидетельствуют о том, что снижение массы тела сопряжено со снижением уровней серотонина, грелина, лептина и эндотелина-1.

Таким образом, клинически значимого снижения массы тела (снижение на 5% от исходного) добилась только группа женщин, где эмоционально-личностные нарушения проявились в виде малого депрессивного эпизода. Кроме того, исходные уровни арексиягенных гормонов в данной группе были более низкими.

В динамике проведенное психометрическое тестирование показало некоторое снижение балла депрессии в группе с малым депрессивным эпизодом, пять пациенток перестали быть «депрессивными». В группе с «большим» депрессивным эпизодом три пациентки перешли в группу с «малым» депрессивным эпизодом.

Известно, что гипоталамус вовлечен в контроль энергетического баланса и ритма приема пищи [8]. Гипоталамус получает богатую серотонинергическую иннервацию, а его стимуляция экзогенным серотонином или лекарственными препаратами, способствующими выделению эндогенного серотонина, оказывает ингибирующее влияние на потребление пищи, включая механизм насыщения в конце ее поглощения. Серотониновая система нейротрансмиссии состоит из продуцирующих и выделяющих серотонин нейронов и серотонинергических рецепторов [10].

Традиционное представление о низком уровне серотонина у пациентов с ожирением, которое инициирует нарушение пищевого поведения, нами не подтверждается. У пациенток

с ожирением уровень серотонина существенно выше здоровых лиц, кроме того, балл депрессии по шкале Гамильтона повышается по мере увеличения серотонина ($R=0,4$, $p=0,02$). Эти противоречия можно объяснить тем, что уровень серотонина крови не абсолютно идентичен его уровню в синапсах мозга. Кроме того, серотонин содержится в депо (тромбоцитах, ЦНС), что, вероятно, имеет значение при его определении. Кроме того, мы предполагаем, что, возможно, при ожирении существует состояние серотонинрезистентности по аналогии с инсулин- и лептинрезистентностью. Однако экспериментальные данные по этому вопросу отсутствуют, требуются дальнейшие серьезные разработки.

Следовательно, наши данные показывают, что серотонин крови не может служить прямым прогностическим показателем эффективности применения сибутрамина. Несмотря на повышенный базальный уровень серотонина крови, нами подтверждена связь уровня серотонина и депрессии. Однако мы констатируем, что положительный эффект влияния сибутрамина на снижение массы тела проявился в группе с «малым» депрессивным эпизодом и с более низким уровнем серотонина.

Стоит отметить положительное влияние любого снижения массы тела под влиянием сибутрамина на маркеры сердечно-сосудистых осложнений — адипонектин и эндотелин-1. Проводимая терапия сопровождалась значимым ростом сниженного уровня адипонектина в обеих группах. Известно, что низкий уровень адипонектина достоверно свидетельствует о высоком риске ишемических событий [10], его увеличение является хорошим прогностическим фактором. Эндотелин-1 рассматривается как надежный биомаркер эндотелиальной дисфункции. При снижении массы тела, особенно в первой группе, произошло достоверное уменьшение уровня эндотелина-1, что может косвенно указывать на восстановление функции эндотелиальных клеток.

Таким образом, применение сибутрамина приводит к снижению массы тела и сопровождается положительным влиянием на маркеры сосудистого риска и эндотелиальной дисфункции.

Выводы

Выраженность депрессии у женщин зависит от степени ожирения и коррелирует с уровнем грелина, лептина, эндотелина-1.

Высокий уровень серотонина не отрицает наличия депрессии, но является препятствием к эффективному использованию сибутрамина для снижения массы тела.

Динамика маркеров эндотелина-1 и адипонектина подтверждает положительное влияние снижения массы тела под влиянием сибутрамина на эндотелиальную функцию и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Список литературы

1. Балакирева Е.Е. Лечебная тактика больных с расстройствами пищевого поведения // Клиника и терапия психических расстройств. № 3-4, 2013. С 23–26
2. Бубнова М. Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции. // Consilium medicum, 2005. - № 5. – С. 23–46.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Ожирение. /М.: МИА 2004. – 17 с.
4. Луценко Н.Г. Регуляция биосинтеза серотонина в центральной нервной системе. /Н.Г. Луценко, Н.Н.Суворов.// Успехи современной биологии. — 1982. — № 94. — С. 243–251
5. Мисюк Н.С. Материалы к обмену серотонина при тормозных состояниях головного мозга / Н.С. Минсюк, П.П. Пригун, А.А. Корневская. — Минск, 1965. — 24 с
6. Мищенко Т. В., Звенигородская Л. А. Методы коррекции массы тела при абдоминальном ожирении – влияние на гормоны и типы пищевого поведения // Consilium medicum. 2010. — № 12. С. 77–82.
7. Пигарева Е.А., Ожирение и гинекомастия у пациента с центральным несахарным диабетом / Пигарева Е.А., Рожинская Л. Я., Тишова Ю.А. и соавт. // Ожирение и метаболизм, 2006. — № 8. – С. 51–54.
8. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / М.: МИА 2007. – С. 79–87.
9. Konturek P. C., Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications //Journal Physiology and Pharmacology, 2005 – Vol. 56. – P. 5–25.
10. Magalhaes C.P., de Freitas M.F., Nogueira M.I. // Nutr. Neurosci. 2010. Vol. 13, № 6. P. 246–255.

Рецензенты:

Зиньковская Т.М., д.м.н., профессор кафедры терапии и семейной медицины ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, г. Пермь;

Желобов В.Г., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, г. Пермь.