

ДИНАМИКА УРОВНЯ ГОРМОНОВ ПРИ СНИЖЕНИИ МАССЫ ТЕЛА У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Н. Аникина^{1, 2},

Е. Смирнова¹, доктор медицинских наук, профессор,

С. Шулькина¹, кандидат медицинских наук

¹Пермский государственный медицинский университет

им. акад. Е.А. Вагнера

²Пермская краевая клиническая больница

E-mail: gigabit07@mail.ru

Ожирение – актуальная проблема современной медицины не только из-за резкого роста его частоты. Большинство лиц с ожирением страдают от депрессии и (или) имеют другие психологические проблемы. Понимание механизмов двунаправленных рисков между ожирением и распространенными психическими расстройствами необходимо для эффективного лечения и профилактики этих заболеваний.

Ключевые слова: эндокринология, ожирение, серотонин, лептин, эндотелин-1, депрессия.

В современных условиях проблемы патогенеза и лечения ожирения продолжают лидировать в эндокринологии. Доказана гормональная активность адипоцитов, вырабатывающих: лептин, адипонектин, резистин, фактор некроза опухоли- α (ФНО α), интерлейкин-6 (ИЛ6), висфатин, апелин, оментин, васпин, ретинолсвязывающий протеин-4 и другие факторы, включая липопротеинлипазу, аполипопротеин E, факторы комплемента, тканевой фактор, ингибитор активатора плазминогена-1, протеины ренин-ангиотензиновой системы, ряд из которых могут оказывать влияние на аппетит, насыщение, гомеостаз, увеличение жировой ткани [1]. Ключевая роль в регуляции массы тела принадлежит гипоталамусу. Имеются данные о том, что в формировании ожирения существенную роль играет наследственная дисфункция церебральных систем, регулирующих прием пищи. Одной из таких систем является серотонинергическая, а дефицит серотонина играет важную роль в развитии ожирения [2]. В последние годы показана ведущая роль серотонинергической системы в формировании депрессии. Считается, что основной причиной развития последней служит дефицит серотонина в синаптическом пространстве головного мозга [3].

При ожирении уровень плазменного лептина повышается. В норме лептин регулирует чувство голода/насыщения, стимулируя центр насыщения и тормозя центр голода в гипоталамусе. Повышение уровня лептина обеспечивает наступление чувства насыщения во время еды. Он оказывает ряд воздействий на сердечно-сосудистую систему: влияет на синтез оксида азота эндотелием, способствует накоплению реактивного кислорода, регулирует синтез эндотелина-1 в эндотелии [4]. Высокий уровень эндотелина-1 представляет собой доказанный прогностический маркер эндотелиальной дисфункции и прогрессирующего развития сердечно-сосудистых осложнений. В условиях ожирения физиологические эффекты лептина проявляются слабо, что связывают с развитием

лептинрезистентности [5]. Динамика гормонов лептина, серотонина, эндотелина-1 под влиянием приема сибутрамина ранее не оценивалась.

Нами изучен эффект приема сибутрамина у пациенток с ожирением на снижение массы тела и динамику уровня серотонина, лептина и эндотелина-1 в зависимости от эмоционального фона.

В исследовании участвовали 56 женщин (средний возраст $42,9 \pm 9,5$ года) с индексом массы тела (ИМТ) $34,6 \pm 6,1$ кг/м², подписавших информированное согласие. После определения отсутствия противопоказаний к приему сибутрамина женщинам назначали препарат сибутрамина в дозе 10 мг в 1-ю половину дня. Контроль безопасности осуществлялся в соответствии с протоколом программы ПримаВера.

Для уточнения психоэмоционального статуса использовали шкалу депрессии HADS. В 1-ю группу вошли 11 женщин без депрессии (средний балл 6,0; пределы колебаний — от 5,0 до 7,0), во 2-ю — 21 женщина с субклинически выраженной депрессией (средний балл 9,0; от 8,0 до 10,0), в 3-ю — 24 женщины с клинически выраженной депрессией (средний балл 13,0; от 12,0 до 14,3). Группы не различались по возрасту и антропометрическим показателям.

Всем пациенткам исходно и после 6-месячного курса приема сибутрамина проводили общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Определяли антропометрические характеристики: ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), отношение ОТ/ОБ. Пищевое поведение оценивали на основании опросников пищевого поведения (DEBQ).

Гормональное исследование включало определение уровня лептина (референсные значения 1,1–27,6 нг/мл), серотонина (50–220 нг/мл), эндотелина-1 (0,02–10,00 фмоль/мл) иммуноферментным методом. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

При обследовании большинство женщин с ожирением жаловались на отклонения в психоэмоциональном статусе. Они отмечали раздражительность, неустойчивость внимания, лабильность настроения. Выявлена прямая связь выраженности депрессии со значениями ИМТ, ОБ, ОТ, ОТ/ОБ, массы тела (соответственно $R=0,5$, $p=0,0003$; $R=0,4$, $p=0,008$; $R=0,6$, $p=0,00001$; $R=0,5$, $p=0,001$; $R=0,6$, $p=0,00002$).

Четкой связи типа нарушения пищевого поведения и степени депрессии по шкале HADS не обнаружено, распределение было практически равномерным. Уровень серотонина у пациентов с ожирением был высоким, но в 1-й группе — значимо меньше — 167,2 (148,8–242,3) нг/мл, чем во 2-й — 268,0 (267,9–351,1) нг/мл и 3-й — 296,9 (272,6–377,9) нг/мл ($p=0,001$; $p=0,0006$). Выявлена связь между содержанием серотонина и выраженностью депрессии по шкале HADS ($R=0,5$, $p=0,007$).

Содержание лептина положительно соотносилось с уровнем эндотелина-1 ($R=0,6$, $p=0,05$). Уровень обоих гормонов коррелировал с показателями ИМТ ($R=0,8$, $p=0,0009$; $R=0,6$, $p=0,03$), ОТ ($R=0,7$, $p=0,0$; $R=0,7$, $p=0,000$), ОТ/ОБ ($R=0,6$, $p=0,03$; $R=0,8$, $p=0,000$), массой тела ($R=0,8$, $p=0,002$; $R=0,8$, $p=0,04$).

Через 24 нед приема сибутрамина у пациенток всех групп достоверно улучшились антропометрические данные. Значительно уменьшилось число женщин с ожирением I степени за счет перехода в разряд с избыточной и нормальной массой тела. Среди женщин со II и III степенью ожирения перераспределение в те же сроки было минимальным.

Через 24 нед приема сибутрамина у пациенток без депрессии по шкале HADS масса тела снизилась на 8,0 (1,5–9,0) кг ($p=0,01$), ИМТ — на 2,0 (1,0–3,5) кг/м² ($p=0,005$), ОТ — на 5,0 (1,0–7,0) см ($p=0,004$). У пациенток с субклинически выраженной депрессией отмечалось уменьшение показателей соответственно на 2,5 (1,0–7,0) кг ($p=0,0001$), 1,0 (0,0–2,3) кг/м², ($p=0,003$) и на 3,5 (1,0–6,0) см ($p=0,0004$), с клинически выраженной депрессией — соответственно на 3,0 (1,8–6,0) кг ($p=0,00006$), на 1,0 (0,0–3,0) кг ($p=0,0006$) и на 3,0 (0,0–6,0) см ($p=0,0004$). Таким образом, клинически значимого снижения массы тела (на 5% от исходного) удалось добиться во всех группах. Следует отметить, что пациентки с выраженной депрессией достоверно отличались по ИМТ после приема сибутрамина от пациенток с субклиническим уровнем депрессивных расстройств. Кроме того, за время лечения у пациенток с клинической депрессией снизился балл по шкале HADS и 30% перешли в группу с субклинической депрессией и без депрессии.

При оценке гормонов оказалось, что у пациенток с клинически выраженной депрессией после 6-месячного приема сибутрамина произошло достоверное снижение уровня серотонина ($p=0,04$), хотя он оставался не только выше нормы, но и выше, чем в 1-й группе. В 1-й и 2-й группах практически отсутствовали изменения уровня серотонина.

Выявлена интересная динамика уровня лептина: произошло значительное его снижение во 2-й и 3-й группах ($p=0,01$) при сохранении исходного значения в 1-й группе, несмотря на значительное снижение ИМТ у этих женщин.

Стоит отметить положительное влияние снижения массы тела под влиянием сибутрамина на маркеры сердечно-сосудистых осложнений. Эндотелин-1 рассматривается как надежный биомаркер эндотелиальной дисфункции. При снижении массы тела, особенно в 1-й группе, произошло достоверное уменьшение уровня эндотелина-1, что может косвенно указывать на восстановление функции эндотелиальных клеток.

Таким образом, с одной стороны, наши результаты подтверждают увеличение степени ожирения, ассоциированного с депрессией, что согласуется со многими данными [6]. Эти факты обосновывают применение препаратов типа сибутрамина, уменьшающих обратный захват серотонина, что увеличивает его концентрацию в синаптической щели и оказывает влияние на аппетит и насыщение.

С другой стороны, степень депрессии у женщин с ожирением имеет прямую связь с уровнем серотонина периферической крови (он значительно превышал норму). Кроме того, зафиксирован положительный эффект сибутрамина по снижению массы тела на фоне снижения уровня серотонина. Интерес вызывает тот факт, что лучший результат получен в крайних группах — без депрессии с относительно низким уровнем серотонина и с клинически выраженной депрессией и крайне высоким уровнем серотонина. Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что серотонин периферической крови не может быть рутинным показателем эффективности применения сибутрамина.

Наши факты косвенно согласуются с публикацией [7], где приводятся данные об увеличении массы тела при лечении ингибиторами обратного захвата серотонина и предлагается при их назначении проводить мониторинг. Результаты бариатрической хирургии также свидетельствуют об односторонней динамике этих показателей: уменьшение степени ожирения и снижение уровня периферического серотонина [8]. Вероятно, это связано с различной чувствительностью

центральных и периферических рецепторов серотонина. Кроме того, есть предположение, что при ожирении возможно состояние серотонинрезистентности (по аналогии с инсулин- и лептинрезистентностью) [9]. Однако клинические данные по этому вопросу отсутствуют; необходимы дальнейшие серьезные исследования. Таким образом, несмотря на имеющиеся данные о дефекте метаболизма серотонина при ожирении и доказанном влиянии препаратов, повышающих уровень серотонина, на снижение массы тела, вопрос их взаимосвязи остается открытым.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №14-04-96027.

Литература

1. Ruun J., Lihn A., Madan A. et al. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue // *Am. J. Physiol. Endocrin. Metab.* – 2004; 286: 8–13.
2. Namkung J., Kim H., Park S. Peripheral serotonin: a new player in systemic energy homeostasis // *Mol. Cells.* – 2015; 38 (12): 1023–8.
3. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / М.: МИА, 2007; с. 79–87.
4. Вербицкая О.Г., Попова В.А., Афонин А.А. и др. Клинико-диагностическое значение определения лептина и андрогенов у мальчиков и подростков с ожирением // *Мед. вестн. юга России.* – 2013; 2: 37–43.
5. Петунина Н.А., Альтшулер Н.Э., Ракова Н.Г. и др. Гормоны жировой ткани и функциональная активность щитовидной железы // *Ожирение и метаболизм.* – 2010; 4: 8–11.
6. Старостина Е.Г. Ожирение как психосоматическое заболевание // *Ожирение и метаболизм.* – 2005; 3: 18–23.
7. Reekie J., Hosking S., Prakash C. et al. The effect of antidepressants and antipsychotics on weight gain in children and adolescents // *Obes. Rev.* – 2015; 16 (7): 566–80.
8. Young R., Lumsden A., Keating D. Gut serotonin is a regulator of obesity and metabolism // *Gastroenterology.* – 2015; 149: 253–5.
9. Carter S., Caron A., Richard D. et al. Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients // *Clin. Interv. Aging.* – 2013; 8: 829–44.

TIME COURSE OF CHANGES IN THE LEVELS OF HORMONES IN OBESE WOMEN LOSING WEIGHT

N. Anikina^{1,2}; Professor **E. Smirnova**¹, MD; **S. Shulkina**¹, Candidate of Medical Sciences

¹Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University

²Pernza Territorial Clinical Hospital

Obesity is an urgent problem of modern medicine not only because of a steep rise in its incidence. Most obese people suffer from depression and/or have other psychological problems. Understanding the mechanisms of bidirectional risks between obesity and common mental disorders is necessary for the effective treatment and prevention of these diseases.

Key words: endocrinology, obesity, serotonin, leptin, endothelin-1, depression.