

Волкова Гюзель Евгеньевна

**Пищевое поведение, эмоционально-личностные
особенности и медиаторы энергетического обмена
у больных ожирением**

14.01.02 – Эндокринология

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2011

**Работа выполнена на кафедре эндокринологии ГОУ ВПО
Первого Московского Государственного Медицинского
университета им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России**

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор,
Романцова Татьяна Ивановна

Доктор медицинских наук, профессор
Вознесенская Татьяна Грациевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор
Брюкова Елена Валерьевна

Доктор медицинских наук, профессор
Филатова Елена Глебовна

Ведущая организация:

ГОУ ДПО «Российская Медицинская Академия Последипломного
Образования»

Защита состоится « » марта 2011 года в 14 часов на
заседании диссертационного совета Д 208.126.01 ФГУ
Эндокринологического Научного Центра Росмедтехнологий
(117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
ФГУ Эндокринологического научного центра Минздравсоцразвития

Автореферат разослан « » 2011 года

Ученый секретарь специали-
зированной совета, доктор
медицинских наук, профессор

Е.А. Трошина

Актуальность работы

Среди метаболических заболеваний в индустриально развитых странах ожирение по частоте встречаемости занимает лидирующую позицию (M.J. Franz, 2007).

Непосредственную роль в механизмах регуляции голода и насыщения играют нейромедиаторы и гормоны, вырабатываемые в центральной нервной системе (нейропептид Y (НПУ), агутиподобный белок (АПБ), проопиомеланокортин (ПОМК), кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ), жировой ткани (лептин и др.), желудочно-кишечном тракте (инсулин, пептид YY, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) (M.W. Schwartz, 2000).

Гипоталамус является одной из ключевых структур головного мозга, ответственной за пищевое поведение (N.M. Neary, 2004). Медиаторы энергетического обмена (лептин, инсулин и т.д.), воздействующие на зоны гипоталамуса, также оказывают влияние на лимбическую систему, контролирующую поведение, эмоции, обучение, мотивации (Morton G.H., 2006).

При ожирении, помимо повышенного аппетита, сниженной насыщаемости, неправильного режима приема пищи, формируются определенные пищевые стереотипы, способствующие набору и поддержанию массы тела (Т.Г. Вознесенская, 2004; Е.Г. Филатова, 1996). Среди нарушений пищевого поведения (ПП) при ожирении выделяют следующие типы: эмоциогенное, экстернальное и ограничительное (A.J. Stunkard, 1959; T. Van Strein, 1986). Эмоциогенное ПП характеризуется увеличением приема пищи на фоне эмоционального дискомфорта. При экстернальном ПП прием пищи провоцируется преимущественно внешними раздражителями – внешний вид, запах пищи, реклама продуктов, вид принимающих пищу людей. Ограничительное пищевое поведение отражает степень контроля над приемом пищи, у больных ожирением носит, как правило, непоследовательный, непродолжительный характер.

Изменения уровня медиаторов энергетического обмена и эмоционально-мотивационные особенности пациентов с ожирением играют важнейшую роль в нарастании массы тела, тем не менее, вопросы их возможной взаимосвязи остаются открытыми.

Цель исследования

Целью работы явилось изучение уровня медиаторов энергетического обмена и особенностей пищевого поведения у больных ожирением; оценка эффективности различных подходов к терапии ожирения в зависимости от типа пищевого поведения

Задачи исследования

1. Оценить частоту и структуру нарушений пищевого поведения (экстернальное, ограничительное, эмоциогенное) при ожирении
2. Оценить эмоционально-личностные особенности пациентов при ожирении и их взаимосвязь с характером пищевого поведения
3. Определить уровень медиаторов регуляции энергетического обмена (инсулин, лептин, глюкагоноподобный пептид-1) и их зависимость от особенностей пищевого поведения у больных с ожирением
4. Оценить и сопоставить динамику показателей пищевого поведения, массы тела и медиаторов энергетического обмена на фоне немедикаментозной терапии и применения сибутрамина

Научная новизна исследования

Впервые проведена оценка таких медиаторов энергетического обмена как лептин, инсулин, глюкагоноподобный пептид-1 в зависимости от особенностей пищевого поведения, а также определена динамика данных гормонов на фоне различных схем терапии ожирения. Впервые для оценки пищевого поведения использован полный спектр опросников: DEBQ, трехфакторный опросник Стункарда, модифицированная анкета качества жизни.

Проведена оценка динамики тревожно-депрессивных проявлений, вегетативных расстройств исходно и в период снижения массы тела, продемонстрировано развитие явлений «диетической» депрессии на фоне немедикаментозной терапии.

Определено влияние сибутрамина на уровень лептина и глюкагоноподобного пептида-1 на фоне терапии у пациентов с ожирением. Продемонстрирована тесная взаимосвязь ожирения, особенностей пищевого поведения и эмоционально-личностных нарушений.

Практическая значимость исследования

Выделены предикторы становления неправильного пищевого стереотипа. Выявлена высокая частота нарушений пищевого поведения,

сопровождающихся эмоционально-личностными нарушениями (тревожно-депрессивные расстройства, снижение качества жизни, вегетативная дисфункция, нарушение цикла сон-бодрствование) у пациентов с ожирением.

Показана необходимость использования опросника Стункарда и DEBQ для оценки пищевого поведения.

Показана эффективность применения сибутрамина в комплексе с мероприятиями по модификации образа жизни для коррекции имеющихся нарушений пищевого поведения, улучшения показателей, характеризующих психическую сферу и качество жизни пациентов с ожирением, т.е. факторов, способствующих нарастанию массы тела.

На основании полученных данных обоснована необходимость проведения оценки пищевого поведения у больных ожирением, что поможет практикующим врачам точнее определять тактику лечения пациентов и эффективнее предупреждать развитие рецидивов заболевания.

Положения, выносимые на защиту

1. Для больных с ожирением характерно наличие патологического пищевого поведения, неоднородного по структуре с преобладанием комбинированных форм, включающих эмоциогенное, экстернальное и ограничительное пищевое поведение. Нарушения пищевого поведения тесно связаны с эмоционально-личностными расстройствами, что играет ключевую роль в снижении качества жизни и поддержании избыточной массы тела.
2. Преимущественное влияние на особенности пищевого поведения у больных ожирением оказывает повышенный уровень лептина, сопряженный с выраженностью эмоциогенного пищевого поведения и силой голода, что косвенно свидетельствует о вкладе лептинорезистентности в специфику пищевого поведения.
3. Терапия ожирения препаратами центрального действия позволяет добиться не только снижения массы тела, но и нормализации пищевого поведения, эмоционально-личностных особенностей и уровней медиаторов энергетического обмена, что служит основой долговременной эффективности лечения.

Апробация работы и публикации

Апробация работы состоялась на заседании кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сечернова Минздравсоцразвития РФ 25 ноября 2010 г. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ. Материалы диссертации доложены на V Всероссийском эндокринологическом конгрессе (2006), представлены на 2 мировом конгрессе Controversies to

Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy) в Барселоне (2008), на 18 европейском конгрессе по ожирению в Стамбуле (2011).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 228 источников. Работа иллюстрирована 15 рисунками и 39 таблицами.

Материалы и методы.

Структура исследования.

Исследование состояло из двух частей (Рис. 1).

Рисунок 1. Структура исследования.



Первая часть – оценка исходной клинической картины с анализом характера нарушений пищевого поведения, медиаторов энергетического обмена, эмоционально-личностных особенностей и качества жизни у больных с ожирением.

Вторая часть – сравнительное изучение динамики массы тела, пищевого поведения, медиаторов энергетического обмена и эмоционально-личностных особенностей больных на фоне лечения: 1) с применением поведенческой терапии и диетотерапии; 2) с применением поведенческой терапии и диетотерапии в комбинации с сибутрамином в течение 6 месяцев в дозе 10-15 мг (Рис. 1).

Материалы исследования.

В исследование включено 80 пациентов с ожирением, обратившихся в клинику эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова в период с ноября 2005 г. по май 2008 г. Обследование проводилось на базе отделения диабетологии клиники эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Контрольную группу составили 80 человек с нормальными антропометрическими показателями и соответствующие пациентам основной группы по возрасту и полу ($p>0,05$).

Таблица 1. Характеристика 80 пациентов с ожирением и 80 человек группы контроля по антропометрическим показателям.

Параметры	Пациенты с ожирением, (n=80) Me [25; 75]	Группа контроля, (n=80) Me [25; 75]		p
Возраст	32 [23; 42]	30,5 [28; 45]	U=1042,0	0,219 ¹
Пол, м/ж	23/57	22/58		0,826 ²
Длительность ожирения, лет	17,7 [7,0; 28,0]			
Масса тела, кг	101,1 [92,5; 116,0]	57,0 [52,0; 69,0]	U=11,0	0,000 ¹
ИМТ, кг/м ²	35,3 [31,8; 39,2]	21,1 [20,1; 24]	U=0,0	0,000 ¹
ОТ, см	110,0 [105,0; 121,0]	71,0 [67,0; 77,0]	U=1,0	0,000 ¹

¹ – критерий Манна-Уитни, ² – точный критерий Фишера

Пациенты обеих групп прошли обучение по программе «Школы для больных с избыточным весом и ожирением».

Исходно и через 6 месяцев при заключительном визите у всех пациентов проводилось стационарное обследование, включавшее в себя: оценку антропометрических показателей, артериального давления, показателей углеводного и жирового обмена, гормональное исследование (иммунореактивный инсулин, глюкагоноподобный пептид-1, лептин), психо-эмоциональное тестирование и анализ пищевого поведения.

В первой группе закончили исследование 27 человек, во второй группе - 16 человек. Среди причин, по которым 16 пациентов основной группы выбыли из исследования, необходимо отметить следующие: 6 пациентов в качестве причины назвали отсутствие финансовых возможностей постоянно покупать сибутрамин, 5 пациентов прекратили прием препарата в связи с отсутствием снижения веса («мой аппетит не изменился»), 2 сослались на отсутствие времени, 3 были исключены в связи с появлением побочных эффектов: у двух из них отмечено развитие запоров, у одной больной возникла выраженная тревожность и бессонница, в связи с чем препарат был отменен.

Методы обследования

Проводился сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания (дебют ожирения, количество предшествующих попыток снижения веса, прием медикаментозных препаратов или биологически активных добавок для лечения ожирения), анамнеза жизни, наследственности.

Лабораторные исследования (Табл. 2).

Забор крови для исследований проводился из локтевой вены натощак (после 12-часового голодания) до 9 часов утра.

Таблица 2. Лабораторные методы исследования

Показатель	Норма	Метод определения
Глюкозы плазмы крови	70 – 110 мг/дл	Глюкозофосфатный (“Synchron Clinical System CX5”, Beckman, США)
Иммунореактивный инсулин (ИРИ)	5 – 25 мкЕд/мл	Радиоиммунный (изотоп йод ¹²⁵ (набор «Immunotech», Beckman, США), счетчик Clinigama, Финляндия)
Индекс инсулинорезистентности (НОМА-R - Homeostasis model assessment - малая модель гомеостаза)	< 2,7	Вычислялась по формуле: НОМА-R = ИРИ плазмы натощак (мкЕд/мл) x глюкоза плазмы натощак (моль/л)/ 22.5.
Лептин	ж. 1,1 – 27,6 нг/мл м. 0,5 – 13,8 нг/мл	Иммуноферментный (набор DSL, США на приборе плащечного метода “Multiscan”, Финляндия).
Глюкагоноподобный пептид1 (ГПП-1)	0,5-3,0 нг/мл	Иммуноферментный (набор YK160 GLP-1 EIA Kit, Yanaihara institute inc., Япония)
Общий холестерин	3,1 - 5,2 ммоль/л	Ферментный (набор «Витал-Диагностик», СПб, Россия, на автоматическом анализаторе «Eos-bravo», Hospitex Diagnostics, Италия)
Триглицериды	0,5 - 2,0 ммоль/л	
Лipoproteиды высокой плотности (ЛПВП)	0,9 - 1,9 ммоль/л	
Лipoproteиды низкой плотности (ЛПНП)	1,5 - 3,5 ммоль/л	Вычисление по формуле Фривальда: ХС-ЛПНП = ОХС – ХС-ЛПВП – ТГ/2,2

Всем пациентам проводился оральный глюкозотолерантный тест. Диагностика нарушений углеводного обмена проводилась в соответствии с диагностическими критериями ВОЗ 1999 г [World Health Organization].

Для определения уровня депрессии использовался тест Бека (A.T. Beck, 1961), анкета Спилбергера (C.D. Spielberger, 1972) применялась для оценки уровня тревоги, также пациенты заполняли опросник качества жизни, опросник качества ночного сна и дневной сонливости. Пищевое поведение оценивалось при помощи трехфакторного опросника Стункарда (A.J.Stunkard, 1959; A.J.Stunkard 2003) и опросника DEBQ (T. Van Strein, 1986), также больные заполняли дневник самоконтроля и визуально-аналоговую шкалу голода и насыщения.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc., 2001, США, версия 6.0). Для характеристики центральной тенденции распределения в группах определялась Me [25; 75] (Me – медиана; 25 и 75 – 1-ый и 3-ий квартили). Сравнение связанных групп по количественным

признакам осуществлялось с использованием критерия Уилкоксона (показатель W). Для сравнения более двух независимых выборок использовался тест Крускала-Уоллиса (критерий H). Для сравнения дихотомических номинальных (категориальных) переменных использовался критерий χ^2 (хи-квадрат). Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществлялся методом ранговой корреляции Спирмена. Анализ вида зависимости одного признака от одного или нескольких признаков выполнялся с помощью логистического регрессионного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

При оценке распределения пациентов по степени ожирения получены следующие результаты: ожирение I степени имели 48,8 % обследованных (39 пациентов), ожирение II степени – 31,2 % (25), у 20 % (16) диагностировано ожирение III степени.

В результате проведенного обследования нарушения пищевого поведения выявлены практически у всех пациентов (94,7%).

Нарушение пищевого поведения по эмоциогенному типу отмечено у 55 больных (68,8%). В ходе непосредственной беседы пациенты сообщали о том, что стимулами к приему пищи становились тревога, раздражительность, плохое настроение, разочарование, обида, одиночество, скука.

Экстернальный тип пищевого поведения наблюдался у 51 больного (63,8%). В ходе беседы пациенты сообщали о появлении чувства сытости лишь после ощущения механического переполнения желудка. Прием пищи часто провоцировался внешними раздражителями – внешний вид, запах пищи, реклама продуктов питания, вид принимающих пищу людей.

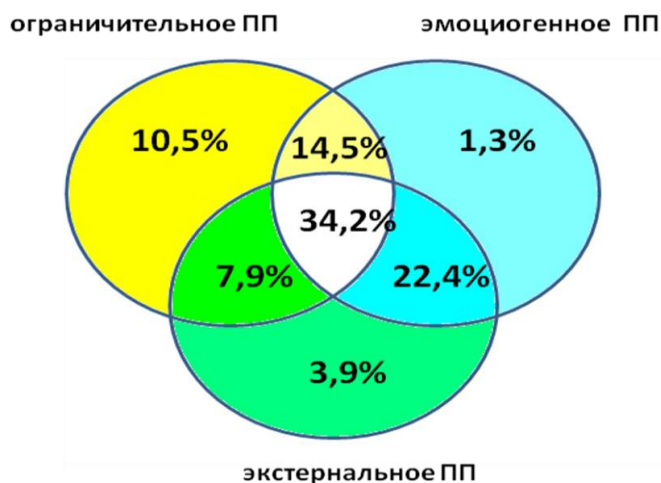
Ограничительное пищевое поведение выявлено у 51 пациента (63,8%). Из беседы с пациентами выяснялось, что ограничения в приеме пищи носили, как правило, непоследовательный, непродолжительный, хаотичный характер.

Среди эмоциогенного пищевого поведения у 33,3 % больных наблюдалось компульсивное ПП, 3,9 % пациентов имели синдром ночной еды, 9,8% - субсиндромальную форму сезонного аффективного расстройства. У остальных 53 % пациентов отмечено наличие перманентного эмоциогенного пищевого поведения.

Все три фактора нарушенного пищевого поведения присутствовали у 34,2% пациентов, сочетание ограничительного и эмоциогенного у 14,5%, эмоциогенного и экстернального у пятой части обследуемых -22,4%,

ограничительное и экстернальное у 7,9% больных. Изолированное нарушение ПП по ограничительному типу отмечено у 10% пациентов, изолированное нарушение пищевого поведения по эмоциогенному и экстернальному типу наблюдалось в единичных случаях, лишь у 1,3% и 3,8 % больных соответственно (рис. 2).

Рисунок 2. Структура нарушений пищевого поведения по трехфакторному опроснику Стункарда.



Сравнение пищевого поведения пациентов с ожирением и контрольной группы продемонстрировало существенное статистически значимое повышение уровня эмоциогенного ($p=0,000$) и экстернального ($p=0,006$) пищевого поведения у больных ожирением по сравнению с группой контроля, статистически значимых различий в уровне ограничительного пищевого поведения не получено ($U=1307$, $p=0,646$) (табл. 3).

Таблица 3. Сравнительная оценка пищевого поведения пациентов с ожирением (n=80) и контрольной группы (n=80).

	<i>ожирение</i> Me [25;75]	<i>контрольная группа</i> Me [25;75]	<i>U</i>	<i>p</i>
Трехфакторный опросник Стункарда				
Когнитивно ограничительное ПП, баллы	7 [5; 11]	7 [4; 10]	1307	0,646
Эмоциогенная еда, баллы	8 [4; 11]	4 [3; 6]	706	0,000
Сила голода, баллы	4 [2; 6]	2 [1; 4]	822,5	0,006

У пациентов с ожирением повышение уровня экстернального и эмоциогенного пищевого поведения наблюдается при любой степени ожирения и по мере увеличения значения индекса массы тела, расстройства пищевого поведения не прогрессируют. Выявленные закономерности позволяют предположить, что нарушения пищевого поведения являются одним из механизмов нарастания массы тела на любой стадии заболевания.

Результаты корреляционного анализа выявили положительную умеренную корреляционную связь между эмоциогенным пищевым поведением и числом предыдущих попыток снижения массы тела, а также слабую ранговую корреляцию между эмоциогенным пищевым поведением и длительностью ожирения (Таб. 4). Таким образом, по мере увеличения числа предыдущих попыток снижения массы тела, возрастает уровень патологического эмоциогенного пищевого поведения. Это может свидетельствовать, с одной стороны о том, что длительный анамнез ожирения является предиктором формирования неправильного пищевого стереотипа, а с другой стороны, о том, что наличие эмоциогенного ПП само по себе является фактором, вынуждающим прекратить соблюдения ограничений в рационе питания. Также отмечено наличие прямой статистически значимой зависимости между ограничительным пищевым поведением и числом предыдущих попыток снижения массы тела.

Таблица 4. Ранговая корреляция типа пищевого поведения, длительности ожирения и количества предыдущих попыток снижения массы тела.

Параметр	Длительность ожирения		Число предыдущих попыток снижения веса	
	r_s	p	r_s	p
Трехфакторный опросник Стункарда				
Когнитивно ограничительное ПП	0,15	0,195	0,23	0,042
Эмоциогенная еда	0,23	0,043	0,46	0,000
Сила голода	0,04	0,728	0,13	0,274

Ожирение, как и любое другое хроническое заболевание, значительно влияет на эмоционально-личностные особенности пациента. Депрессивные расстройства были выявлены у 74% обследованных, при этом легкая депрессия (от 10 до 15 баллов) наблюдалась у 28 %, умеренная (от 16 до 19 баллов) у – 18%, выраженная депрессия (от 20 до 29 баллов) наблюдалась у 16,3% больных. Тяжелая депрессия среди обследованных пациентов не встречалась. Повышение уровня личностной тревоги отмечено у 88,8% больных. Только у 5% больных не выявлялось никаких эмоционально-личностных расстройств.

Детальный анализ опросника качества жизни позволил выявить следующие закономерности: большинство пациентов - 91,3% находят свою текущую жизненную ситуацию неудовлетворительной, 85% имеют заниженную самооценку, 81,3% видят свое будущее негативным, 77,5% имеют сниженный фон настроения. Также обращает на себя внимание ограничение физической активности у 71,3% пациентов, сложности в межличностных и социальных отношениях отмечалось у 40% и 42,5% больных соответственно.

У пациентов с ожирением наблюдалось существенное статистически значимое повышение уровня депрессии ($U=536$, $p=0,000$), уровня личностной тревоги ($U=881$, $p=0,000$), а также значительное снижение качества жизни ($U=420,5$, $p=0,000$) по сравнению с лицами с нормальными антропометрическими показателями (Табл. 5).

Таблица 5. Сравнительная оценка эмоционально-личностных особенностей пациентов с ожирением ($n=80$) и контрольной группы ($n=80$).

	<i>ожирение Me [25;75]</i>	<i>контрольная группа Me [25;75]</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Уровень депрессии	12 [6; 18]	5 [3; 8]	536	0,000
Уровень личностной тревоги	50 [43; 58]	45 [40; 49]	881	0,000
Уровень качества жизни	30 [18,8; 41,3]	13,8 [7,5; 20]	420,5	0,000

Продемонстрирована статистически значимая корреляционная связь между уровнем депрессии и нарушением пищевого поведения по ограничительному, эмоциогенному и экстернальному типу (Табл. 6), то есть по мере увеличения выраженности депрессивных расстройств возрастает нарушение ПП по всем трем факторам, наиболее сильная корреляция получена с эмоциогенным пищевым поведением ($r_s=0,40$, $p=0,000$).

Также отмечено наличие умеренной положительной корреляционной связи между уровнем тревоги и эмоциогенным ПП ($r_s=0,50$, $p=0,000$), и слабой корреляционной связи уровня тревоги и экстернального ПП ($r_s=0,36$, $p=0,001$). Аналогичная слабая корреляционная связь была выявлена между качеством жизни и эмоциогенным пищевым поведением ($r_s=0,26$, $p=0,022$).

Таблица 6. Ранговая корреляция типа пищевого поведения и эмоционально-личностных особенностей пациентов с ожирением.

параметр	<i>Депрессия</i>		<i>Личностная тревога</i>		<i>Ситуационная тревога</i>		<i>Качество жизни</i>	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p	r_s	p
Трехфакторный опросник Стункарда								
Когнитивно ограничительное ПП	0,23	0,041	0,10	0,400	0,14	0,201	0,00	0,989
Эмоциогенная еда	0,40	0,000	0,50	0,000	0,37	0,000	0,26	0,022
Сила голода	0,29	0,011	0,36	0,001	0,28	0,014	0,20	0,077

Снижение уровня качества жизни, повышение уровня тревоги и депрессии характерны для любой степени ожирения и по мере увеличения массы тела данные расстройства не прогрессируют (Табл. 7). Возможно предположить, что нарушения пищевого поведения, в особенности по эмоциогенному типу и тревожно депрессивные расстройства являются основными факторами снижения качества жизни.

Таким образом, изменения в эмоциональной мотивационной сфере формируют нарушения пищевого поведения, что приводит к нарастанию массы тела с одной стороны, а с другой, ожирение само по себе является дополнительным стрессогенным фактором и усиливает уже имеющиеся эмоционально-мотивационные расстройства или порождает новые, что соотносится с данными других исследователей (A.J Stunkard., 2003).

Таблица 7. Эмоционально-личностные особенности пациентов с различным значением индекса массы тела.

Параметры	Ожирение I ст	Ожирение II ст	Ожирение III ст	Стат.
Уровень депрессии, баллы	12 [6; 18]	13 [9; 18]	9 [5; 17]	H=1,31 p=0,726
Уровень качества жизни, баллы	30 [17,5; 37,5]	30 [21,3; 37,5]	32,5 [18,8; 50]	H=2,36 p=0,501
Уровень личностной тревоги, баллы	51 [41; 58]	50 [43; 56]	48 [43; 54]	H=2,24 p=0,523

Оценка состояния медиаторов энергетического обмена.

У всех пациентов проводилось исследование уровня инсулина, глюкагоноподобного пептида-1 и лептина. При оценке медиаторов энергетического обмена получены следующие результаты: гиперинсулинемия диагностирована у 21,3 % (17 из 80) пациентов, при этом повышение индекса НОМА отмечено у 68,2 % (55 из 80); гиперлептинемия наблюдалась у 78,8 % больных (83,3% женщин и 72,7% мужчин), повышение уровня ГПП-1 выявлено у 83,7% пациентов, ни у одного из больных не получено снижение уровня ГПП-1 (табл. 8).

Таблица 8. Показатели энергетического обмена у пациентов с ожирением.

показатели	Me [25;75]	
Инсулин базальный, мк/мл (n=80)	16,8 [11,0; 23,8]	
Лептин, нг/мл (n=80)	36,6	женщины 45,7 [34,3; 57,7]
	[22,7-54,1]	мужчины 19,2 [13,6; 28,8]
ГПП-1, нг/мл (n=40)	4,2 [3,2-5,4]	

Продемонстрировано наличие положительной статистически значимой корреляционной связи между значением индекса массы тела и уровнем инсулина ($r_s=0,5$, $p=0,000$) и лептина ($r_s=0,33$, $p=0,004$), то есть по мере увеличения массы тела наблюдается повышение уровня лептина и инсулина. Отмечено наличие отрицательной связи между массой тела и уровнем ГПП-1 ($r_s=-0,24$, $p=0,015$), то есть по мере повышения массы тела отмечается тенденция к снижению уровня ГПП-1 (Табл. 9).

Таблица 9. Ранговая корреляция уровня метаболических показателей и значения ИМТ и массы тела.

	<i>ИМТ</i>		<i>Масса тела</i>	
	r_s	p	r_s	p
Инсулин	0,50	0,000	0,48	0,000
Глюкагоноподобный пептид 1	-0,24	0,015	-0,22	0,018
Лептин	0,33	0,004	0,23	0,014

Оценка зависимости между типами пищевого поведения и медиаторами энергетического обмена.

Результаты исследований, касающихся вопросов возможной связи между уровнем медиаторов энергетического (инсулина, лептина) и особенностями пищевого поведения крайне противоречивы, тем не менее, большинство авторов признает изменение уровня лептина и инсулина при различных нарушениях пищевого поведения.

Исследования D.P. Figlewicz (2003) демонстрируют наличие рецепторов к инсулину и лептину в лимбической системе (в том числе в гиппокампе, миндалине, латеральной гипоталамической зоне), ответственной за распознавание гедонистических стимулов и преобразовании мотиваций в действие. Также рецепторы к инсулину и лептину обнаружены в черной субстанции, на нейронах допамина (ДА) в среднем мозге и транспортере обратного захвата допамина. Нейроны допамина данных областей принимают участие в формировании чувства удовольствия, мотивации получения вознаграждения. Таким образом, ключевые мотивационные системы могут являться точками приложения для инсулина и лептина. Инсулин способен повышать уровень мРНК и синаптическую активность транспортера обратного захвата допамина, что приводит к быстрому клиренсу допамина в синапсах. Это в свою очередь проявляется уменьшением значимости пищи как вознаграждающего стимула.

В нашем исследовании выявлена умеренная положительная статистически значимая корреляция между уровнем лептина и эмоциогенной едой по опроснику Стункарда ($r_s=0,33$, $p=0,006$).

По мере увеличения уровня лептина возрастает степень выраженности эмоциогенного пищевого поведения. Также умеренная положительная корреляция была получена между уровнем лептина и силой голода по опроснику Стункарда ($r_s=0,26$, $p=0,035$). Статистически значимой корреляции между уровнем ИРИ, ГПП-1 и степенью выраженности различных типов пищевого поведения не получено (Таб. 10).

Таблица 10. Ранговая корреляция типа пищевого поведения и медиаторов энергетического обмена.

Параметр	<i>инсулин</i>		<i>лептин</i>		<i>ГПП-1</i>	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p
Трехфакторный опросник Стункарда						
Когнитивно ограничительное ПП	-0,13	0,286	0,03	0,818	-0,23	0,152
Эмоциогенная еда	0,00	0,979	0,33	0,006	0,13	0,428
Сила голода	0,14	0,241	0,26	0,035	0,20	0,229

Антропометрические показатели, пищевое поведение, эмоционально-личностные особенности и медиаторы энергетического обмена на фоне терапии.

Во второй части исследования 80 пациентов с ожирением при помощи открытой (без «ослепления» для исследователя) блочной рандомизации с использованием таблицы случайных чисел были разделены на две группы:

1) Первая группа (исходно 43 человека) в течение 6 месяцев получала сибутрамин в дозе 10-15 мг в сутки.

2) Вторая группа (исходно 37 человек) в течение исследования медикаментозной терапии ожирения не получала.

Исходно пациенты обеих групп статистически значимо не отличались по возрасту, половому составу, массе тела, ИМТ, ОТ.

Антропометрические показатели на фоне терапии.

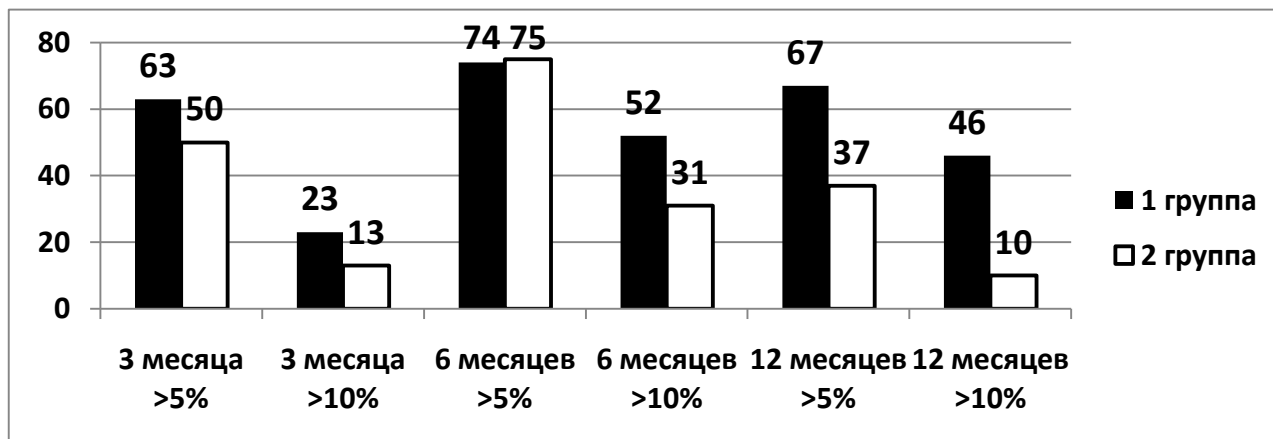
В результате полугодовой терапии в обеих группах отмечено статистически значимое снижение массы тела. Пациенты, получающие сибутрамин, похудели на 11,4 [6,4; 14,4] % в отличие от группы без медикаментозной терапии, где медиана снижения веса составила 7,4 [4,7; 9,6] %, разница в снижении массы тела достигла уровня статистической значимости ($p=0,006$) Через 6 месяцев лечения снижение веса более 5 % достигнуто у 74,1 % ($n=20$) первой группы и у 75 % ($n=12$) пациентов второй группы; снижение массы тела на 10 % и более отмечено у 51,8 % больных на фоне терапии сибутрамином ($n=14$) и только у 31,25 % ($n=5$) пациентов без таблетированной терапии.

Количество больных, достигших снижения массы тела на 10 % и более, преобладало в группе, получавшей сибутрамин, тем не менее, различия в группах не достигали уровня статистической значимости ($p>0,05$).

Проведена оценка динамики массы тела через 6 месяцев после окончания наблюдения. Удержать достигнутые результаты и продолжить снижение массы тела удалось большему количеству пациентов первой группы по сравнению со второй ($U=47,5$, $p=0,002$). В первой группе только у 10% пациентов отмечено увеличение массы тела после окончания наблюдения,

тогда как во второй группе половина пациентов вернулись к исходному весу –50% (Рис. 3).

Рисунок 3. Динамика массы тела у больных на фоне монотерапии диетой и диетотерапии в сочетании с приемом сибутрамина в ходе исследования.

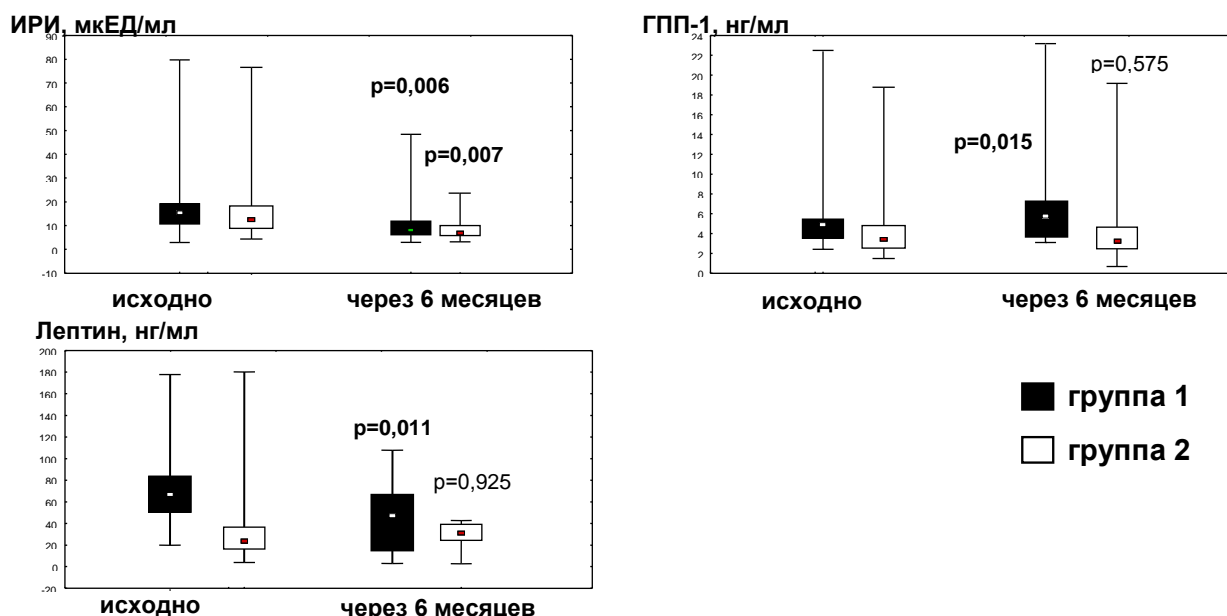


Метаболические показатели и медиаторы энергетического обмена на фоне терапии.

У всех пациентов проводилась оценка основных параметров углеводного и жирового обмена. Исходно пациенты обеих групп были сопоставимы по показателям углеводного и жирового обмена. Статистически значимого изменения показателей жирового и углеводного обмена не получено. Тем не менее, снижение массы тела и уменьшение окружности талии в обеих группах сопровождалось улучшением показателей индекса НОМА ($p < 0,05$). Исходно пациенты обеих групп были сопоставимы по уровню инсулина, лептина и глюкагоноподобного пептида-1. На фоне проведенной терапии снижение уровня лептина получено только в группе, получавшей сибутрамин, несмотря на то, что снижение массы тела в обеих группах оказалось достаточным и клинически значимым для снижения показателей инсулинорезистентности (индекс НОМА, ИРИ). Принимая во внимание наличие общих точек приложения в действии лептина и сибутрамина - меланокортиновая система и ПОМК-продуцирующие нейроны дугообразных ядер гипоталамуса, представляется правомочной гипотеза о влиянии сибутрамина на уровень лептина не только через снижение веса, но и за счет центральных эффектов препарата.

Сходные с лептином результаты получены в отношении глюкагоноподобного пептида-1, снижение уровня которого было продемонстрировано только у пациентов первой группы (рис. 4).

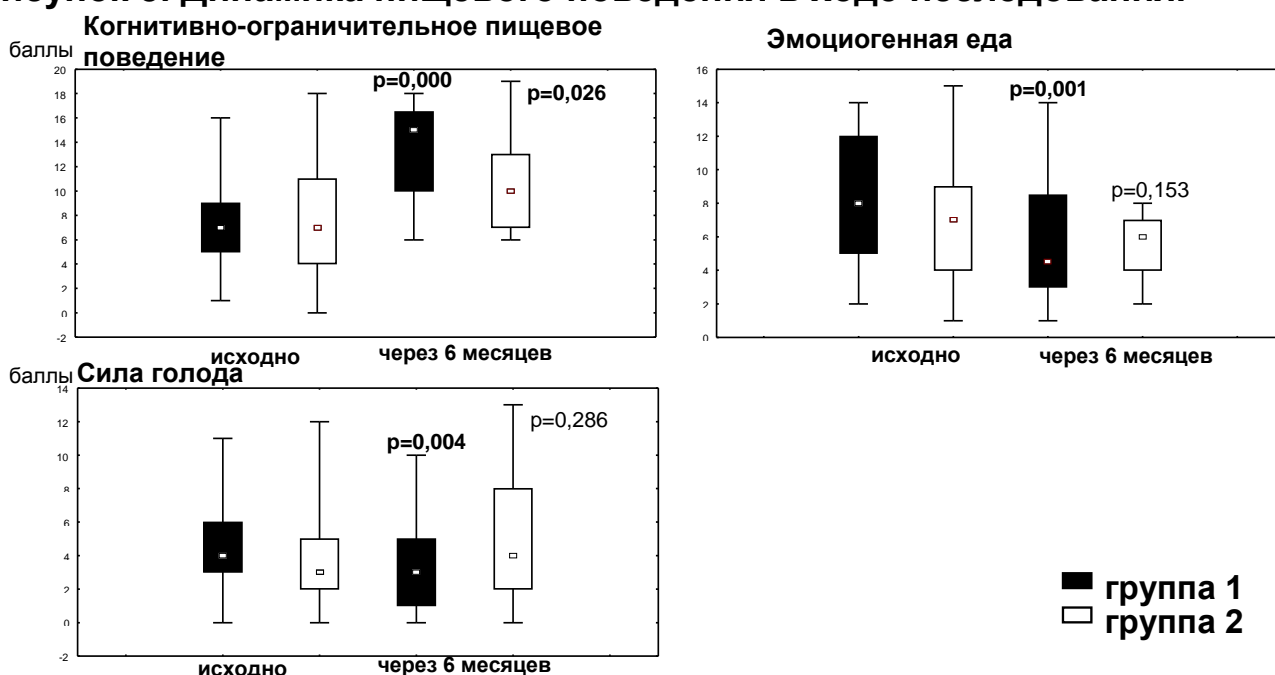
Рисунок 4. Динамика уровня ИРИ, лептина, ГПП-1 в ходе исследования.



Пищевое поведение на фоне терапии.

На фоне проводимой терапии отмечено статистически значимое повышение уровня ограничительного пищевого поведения в обеих группах, при этом в первой группе ограничительное ПП оказалось статистически значимо выше, чем в группе без медикаментозной терапии. Особого внимания заслуживает факт снижения уровней эмоциогенного и экстернального ПП, которое наблюдалось только у пациентов, получавших сибутрамин (рис. 5).

Рисунок 5. Динамика пищевого поведения в ходе исследования.



Нормализация пищевого поведения у большинства больных приводило к уменьшению раздражительности, облегчению выполнения рекомендаций

по изменению питания, к снижению частоты эпизодов переедания и уменьшению потребности в вечерних приемах пищи.

Динамика эмоциогенного и экстернального пищевого поведения во второй группе не достигала уровня статистической значимости.

Через 6 месяцев терапии в группе, получавшей сибутрамин эмоциогенное и экстернальное пищевое поведение нормализовались и перестали отличаться от группы контроля. Во второй группе показатели эмоциогенного и экстернального ПП сохранялись повышенными (Табл. 11).

Таблица 11. Сравнительная характеристика показателей пищевого поведения пациентов с ожирением и группы контроля.

Параметры Me [25;75]	Группа 1	Группа контроля	Отличия между группами	Группа 2	Группа Контроля	Отличия между группами
Трехфакторный опросник Стункарда						
I Когнитивно-ограничительное ПП исходно, баллы	7 [5; 9]	7 [4; 10]	U=694,5 p=0,979	7 [4; 11]	7 [4; 10]	U=606,0 p=0,788
I Когнитивно-ограничительное ПП через 6 месяцев	15 [10;6,5]		U=137,0 p=0,000	10 [7; 13]		U=127 p=0,019
II Эмоциогенная еда исходно, баллы	8 [5; 12]	4 [3; 6]	U=329,5 p=0,000	7 [4; 9]	4 [3; 6]	U=372,5 p=0,003
II Эмоциогенная еда через 6 месяцев	4,5 [3; 8,5]		U=337 p=0,268	6 [4; 7]		U=164,0 p=0,045
III Сила голода исходно, баллы	4 [3; 6]	2 [1; 4]	U=361,0 p=0,000	3,5 [2; 5]	2 [1; 4]	U=437,0 p=0,039
III Сила голода через 6 месяцев	3 [1; 5]		U=325 p=0,194	4 [2; 8]		U=157,5 p=0,015

При проведении однофакторного анализа было продемонстрировано, что пациенты с наличием ограничительного ПП в 1,7 раз имели больше шансов снизить вес, чем без него (ОШ 1,7, p=0,281). Для больных с эмоциогенным ПП шансы снизить вес в 1,5 раза оказались меньше, чем для лиц без выраженного эмоциогенного ПП, тем не менее, результат также не достигал уровня статистической значимости (p=0,232). У лиц с экстернальным пищевым поведением вероятность похудеть оказалась в 1,6 раз меньше, чем без него, хотя результат не достигал уровня статистической значимости (p=0,354).

В многофакторном анализе вышеуказанные тенденции сохранялись.

Эмоционально-личностные особенности больных на фоне терапии.

Исходно пациенты обеих групп не отличались по степени выраженности эмоционально-личностных нарушений. На фоне проведенного лечения достигнуто снижение уровня депрессии в обеих группах; повышение уровня

качества жизни ($p=0,037$) и снижение уровня тревоги ($p=0,037$) наблюдалось только у пациентов, получавших сибутрамин (табл. 12).

Таблица 12. Показатели уровня депрессии, тревоги и качества жизни в ходе исследования.

Параметры Me [25;75]	Группа 1		Группа 2		Отличия между группами
	значения	p	значения	P	
Уровень депрессии, тест Бека исходно, баллы	13 [6; 18]	T=33,5 Z=3,02 p=0,003	12 [7; 16]	T=11,0 Z=2,41 p=0,016	U=647 p=0,357
Уровень депрессии, тест Бека через 6 месяцев	6,5 [3,5; 9]		8 [5; 10]		U=440 p=0,026
Уровень личностной тревоги, тест Спилберга, исходно, баллы	53 [44; 58]	T=55,5 Z=2,09 p=0,037	49 [40; 56]	T=39,0 Z=0,45 p=0,650	U=572,5 p=0,125
Уровень личностной тревоги, тест Спилберга, через 6 месяцев	46 [42; 52]		50 [43; 57]		U=120 p=0,044
Уровень ситуационной тревоги, тест Спилберга, исходно, баллы	42 [35; 51]	T=69,5 Z=1,60 p=0,100	40 [33; 46]	T=39,0 Z=0,00 p=1,000	U=606,5 p=0,239
Уровень ситуационной тревоги, тест Спилберга, через 6 месяцев	34 [33; 39]		43 [34; 52]		U=106 p=0,009
Качество жизни, опросник качества жизни исходно, баллы	31 [23; 40]	T=69,5 Z=2,09 p=0,037	28 [17; 44]	T=22,5 Z=1,61 p=0,108	U=623,5 p=0,239
Качество жизни, опросник качества жизни, через 6 месяцев	21 [13; 28]		24 [20; 29]		U=142,5 p=0,002

Через 6 месяцев лечения уровень депрессии в обеих группах статистически значимо снизился ($p<0,05$) и перестал отличаться от группы контроля (Табл. 13).

Таблица 13. Сравнительная характеристика уровня депрессии, тревоги и качества жизни пациентов с ожирением и группы контроля.

Параметры Me [25;75]	Группа 1	Группа контроля	Отличия между группами	Группа 2	Группа контроля	Отличия между группами
Уровень депрессии, тест Бека исходно, баллы	13 [6; 18]	5 [3; 8]	U=255,5 p=0,000	12 [7; 16]	5 [3; 8]	U=276 p=0,000
Уровень депрессии, тест Бека через 6 месяцев	6,5 [3,5; 9]			U=333 p=0,242		
Уровень личностной тревоги, тест Спилберга, исходно, баллы	53 [44; 58]	45 [40; 49]	U=370 p=0,000	49 [40; 56]	45 [40; 49]	U=495 p=0,002
Уровень личностной тревоги, тест Спилберга, через 6 месяцев	46 [42; 52]			U=334 p=0,361		
Уровень ситуационной тревоги, тест Спилберга, исходно, баллы	42 [35; 51]	36 [30; 42]	U=424 p=0,005	40 [33; 46]	36 [30; 42]	U=494 p=0,000
Уровень ситуационной тревоги, тест Спилберга, через 6 месяцев	34 [33; 39]			U=367 p=0,705		
Качество жизни, Опросник качества жизни исходно, баллы	31 [23; 40]	11 [6; 16]	U=123 p=0,000	28 [17; 44]	11 [6; 16]	U=259 p=0,000
Качество жизни, Опросник качества жизни, через 6 месяцев	21 [13; 28]			U=223 p=0,003		

Несмотря на статистически значимое повышение качества жизни больных, получавших сибутрамин, через 6 месяцев оно оказалось ниже, чем у группы контроля ($U=223$, $p=0,003$). Нормализация уровня личностной тревоги наблюдалась только у пациентов, получавших медикаментозную терапию ($U=334$, $p=0,361$).

Таким образом, у больных ожирением продемонстрирована высокая распространенность многокомпонентного патологического пищевого поведения, сопровождающегося повышенными уровнями депрессии и тревоги. Нарушение пищевой мотивации и эмоционально-личностной сферы являлись основными факторами снижения качества жизни больных. Проведенный анализ позволили считать, что нарушения пищевого поведения являются значимыми механизмами, лежащими в основе дебюта ожирения, нарастания и поддержания избытка массы тела.

Определена тесная связь гиперлептинемии с нарушением эмоциогенного пищевого поведения и силой голода. Полученные закономерности позволяют предполагать, что выявленная у больных лептинорезистентность оказывает значимое влияние на формирование нарушений пищевого поведения.

Проведенное сравнительное исследование двух подходов к лечению (нефармакологический – поведенческая терапия, диетотерапия и комбинированный – поведенческая терапия, диетотерапия, сибутрамин) показало преимущества комбинированной терапии. Препарат центрального действия оказался статистически достоверно более эффективен, чем изолированная нефармакологическая терапия, как в снижении массы тела, так и в нормализации пищевого поведения, эмоционально-личностной сферы и повышения качества жизни. Следует подчеркнуть, что только на фоне комбинированной терапии достигнуто статистически значимое повышение уровня ГПП-1 и снижение уровня лептина. Одновременное улучшение пищевого стереотипа и показателей энергетического обмена являются основой стабильности терапевтического эффекта.

Выводы.

1. Нарушения пищевого поведения отмечаются у 94% больных ожирением. В большинстве случаев наблюдаются комбинированные формы нарушений: сочетание эмоциогенного, экстернального и ограничительного типов (79 %). Характер нарушения пищевого поведения не зависит от степени ожирения.

2. Эмоционально-личностные нарушения (тревожно-депрессивные, вегетативные расстройства, изменения сна) наблюдались у 95 % больных ожирением. Выявлена положительная взаимосвязь между уровнем тревоги, депрессии и эмоциогенным пищевым поведением.
3. По мере увеличения массы тела концентрации инсулина и лептина в сыворотке крови повышаются, уровень глюкагоноподобного пептида-1 снижается. Показатели инсулина и глюкагоноподобного пептида-1 не зависят от типа пищевого поведения. Уровень лептина ассоциирован с выраженностью эмоциогенного пищевого поведения и силой голода.
4. На фоне поведенческой терапии клинически значимое снижение массы тела (на 10% и более) достигнуто у 31% больных, при добавлении сибутрамина - у 51% пациентов. Через 6 месяцев после завершения поведенческой терапии возврат веса к исходным значениям отмечен у 63% больных; в то время как у большинства пациентов (68 %), получавших сибутрамин, повторного возрастания массы тела после отмены препарата не наблюдалось.
5. Статистически значимое снижение уровня инсулина и индекса НОМА наблюдалось как на фоне поведенческой терапии, так и при использовании сибутрамина. Уменьшение концентрации лептина и возрастание показателей глюкагоноподобного пептида-1 выявлено лишь при назначении медикаментозной терапии.
6. Уменьшение массы тела в группе, получавшей сибутрамин, сопровождалось снижением уровня эмоциогенного и экстернального пищевого поведения и возрастанием уровня ограничительного пищевого поведения. В группе без медикаментозной терапии было достигнуто лишь повышение уровня ограничительного ПП. На фоне терапии сибутрамином выявлено статистически значимое снижение уровня депрессии, личностной тревоги и повышение качества жизни.

Практические рекомендации.

1. Учитывая, что длительный анамнез ожирения способствует усугублению существующих характерных патологических пищевых стереотипов, необходимо как можно более раннее начало терапии ожирения.
2. Пациентам с ожирением и нарушением пищевого поведения целесообразно рекомендовать прием медикаментозной терапии препаратами из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, что способствует формированию правильного пищевого стереотипа, облегчает выполнение врачебных рекомендаций,

сопровождается снижением уровня депрессии, личностной тревоги, повышением качества жизни и позволяет удерживать достигнутое снижение массы тела после прекращения приема препарата.

3. В специализированных лечебно-профилактических учреждениях занимающихся проведением профилактики и лечения ожирения для оценки исходных особенностей пищевого поведения и его динамики целесообразно использовать трехфакторный опросник Стункарда и опросник DEBQ.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Романцова Т.И., Волкова Г.Е. Лептин и грелин: антагонизм и взаимодействие в регуляции энергетического обмена. // Ожирение и метаболизм. - 2005 - №2(4) –С.2-9.
2. Волкова Г.Е., Романцова Т.И., Вознесенская Т.Г., Акарачкова Е.С., Роик О.В. Особенности пищевого поведения у лиц с экзогенно-конституциональным ожирением. // Материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов. - М. – 2006 – С.622-623.
3. Волкова Г.Е., Романцова Т.И., Вознесенская Т.Г., Роик О.В. Пищевое поведение у пациентов с ожирением. // Ожирение и метаболизм.- 2007 - №2(11) – С.17-22.
4. Volkova G.E., Romantsova T.I., Voznesenskaya T.G. Dynamics of the eating behavior and metabolism during obesity treatment. // The 2nd World Congress on CODHy. - Barselona – 2008 – P.108A.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., Бобров А.Е., Вознесенская Т.Г., Роик О.В., Гурова О.Ю., Полубояринова И.В., Волкова Г.Е., Бухарова Г.А. Современные методы лечения ожирения. // Врач. – 2008 -№8-С.5-8.
6. Волкова Г.Е., Романцова Т.И., Вознесенская Т.Г., Роик О.В. Динамика медиаторов энергетического обмена и пищевого поведения на фоне терапии ожирения. // Ожирение и метаболизм.- 2009 - №1(18) – С.29-35.
7. Volkova G.E., Romantsova T.I., Voznesenskaya T.G. Eating behavior and mediators of the energy metabolism in patints with obesity. //18th Eroupean Congress on Obesity ECO. - Istanbul. – 2011. – P.187.

Список сокращений

Н	Критерий Крускала-Уоллиса
р	Критический уровень значимости, соответствующий вероятности нулевой гипотезы
ИМТ	Индекс массы тела
ИРИ	Иммунореактивный инсулин
ЛПВП	Липопроотеины высокой плотности

ЛПНП	Липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	Липопротеины очень низкой плотности
НГН	Нарушение гликемии натощак
НТГ	Нарушенная толерантность к глюкозе
ОБ	Окружность бедер
ОТ	Окружность талии
ПП	Пищевое поведение
САР	Сезонные аффективные расстройства
СД	Сахарный диабет
ОгрПП	Ограничительное пищевое поведение
ТГ	Триглицериды
ХС	Общий холестерин
ЭмПП	Эмоциогенное пищевое поведение
ЭксПП	Экстернальное пищевое поведение