

# Ожирение, ассоциированное с приемом нейролептиков – роль гиперпролактинемии<sup>1</sup>

Юнилайнен О.А.<sup>1</sup>, Старостина Е.Г.<sup>2</sup>, Дзеранова Л.К.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва  
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

<sup>2</sup>Московский Областной Научно-исследовательский Институт им. М.Ф. Владимиরского (МОНИКИ)

## Введение

**Р**аспространенность ожирения у пациентов с шизофренией, длительно принимающих нейролептики, выше, чем в общей популяции – 40–60% по сравнению с 30% [4].

Данный побочный эффект – увеличение массы тела на фоне приема антипсихотических препаратов (АП), известно с момента их открытия. Показано, что более современный класс нейролептиков – атипичные нейролептихи, обладают более выраженным влиянием на массу тела по сравнению с типичными.

Неоднократно высказывалось мнение, что ожирение, индуцированное нейролептиками, развивается из-за эндокринных нарушений, в частности – из-за гиперпролактинемии.

Общепризнанным является факт, что гиперпролактинемия опухолевого и идиопатического генеза способствует развитию ожирения и избыточного веса [1]. У 40–60% пациентов с гиперпролактинемией отмечается ожирение различной степени [2]. Нормализация уровня пролактина на фоне терапии достоверно приводит к снижению массы тела.

Что касается гиперпролактинемии, ассоциированной с приемом нейролептиков (ГАН) – нельзя сделать однозначный вывод о роли данного побочного эффекта в развитии ожирения. Помимо эндокринных нарушений, в основе увеличения веса на фоне приема нейролептиков могут лежать различные механизмы, в частности – влияние АП на центральные механизмы регуляции энергетического баланса. Возможно, развитие ожирения связано со способностью АП блокировать 5-HT<sub>2c</sub> серотониновые рецепторы и гистаминовые рецепторы 1-го типа [5].

Существует крайне ограниченное число работ, посвященных взаимосвязи гиперпролактинемии, ассоциированной с приемом нейролептиков (ГАН) и развитием ожирения. Было показано, что ГАН вызывает увеличение массы тела в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных. Также синтез пролактина аденоhipофизом может влиять на центральные механизмы регуляции массы тела, независимо от уровня пролактина в сыворотке крови [6].

В большинстве публикаций утверждается, что ГАН не способствует прибавке веса и развитию ожирения. Так, в исследовании Neovius M и соавт. прибавка в весе в группе 215 пациентов с психическими расстройствами на фоне приема рисперидона в течение 5 лет не коррелировала с уровнем пролактина. Была выявлена тенденция к отрицательной корреляции между уровнем пролактина и индексом массы тела (ИМТ) у пациентов обоего пола, а также тенденция к отрицательной корреляции между уровнем пролактина и увеличением массы тела у женщин. В начале наблюдения избыточный вес среди мужчин отмечался у 41% пациентов, ожирение – у 19%. Среди женщин избыточный вес имел место у 35% пациенток, ожирение – у 16% [7]. Eberhard J. и соавт. исследовали влияние пролактина при приеме рисперидона в группе 218 пациентов (128 мужчин и 90 женщин). Не было получено взаимосвязи между ГАН, прибавкой веса и развитием ожирения [8].

Однако, Baptista T. и соавт., обследовав 105 стационарных и 122 амбулаторных пациентов, принимавших атипичные нейролептихи, выявили положительную корреляцию между уровнем пролактина и индексом массы тела в группе амбулаторных пациентов мужского пола ( $p=0,03$ ). Возможно, такие результаты могут быть объяснены тем, что в ходе исследования не учитывались другие факторы, влияющие на массу тела [9]. В другом исследовании Baptista T. и соавт. оценивалось влияние уровня половых гормонов на массу тела у пациентов с психическим расстройством и принимающих нейролептихи. Не было выявлено взаимосвязи между ГАН и увеличением веса. Данное исследование было выполнено на небольшом числе участников, поэтому результаты требуют дальнейшей проверки (9 женщин и 9 мужчин в основной группе и 17 женщин и 10 мужчин в контрольной группе) [10].

Задачи нашего исследования состояли в том, чтобы установить распространенность ГАН среди пациентов с психическими расстройствами, длительно принимающих нейролептихи, оценить влияние ГАН на массу тела, развитие

избыточного веса и ожирения, сравнить влияние ГАН на массу тела у мужчин и у женщин.

### Материалы и методы

Обследовано 240 пациентов (136 женщин и 104 мужчин) на базе КПБ №1 им. Н.А. Алексеева г. Москвы за период с февраля 2011 г. по март 2012 г. Исследование проводилось в 6 отделениях – в 4 «острых» (2 – мужских, 2 – женских), в санаторном отделении и в отделении дневного стационара. В «острых» отделениях было набрано 46% пациентов, в санаторном отделении – 23%, в дневном стационаре – 31%. Медиана возраста пациентов составляла 33 года [27–38]. Психиатрический диагноз был следующий: шизофрения – в 80% случаев, депрессивное и тревожно-депрессивное расстройство – в 4%, острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении – в 5%, органическое заболевание головного мозга с психопатизацией личности – 1%, умственная отсталость с нарушениями поведения – 2%. Все пациенты принимали психотропную терапию, в состав которой входили нейролептики. Пациентам, соответствующим критериям включения, было выполнено гормональное исследование крови на пролактин, тиреотропный гормон (для исключения гипотиреоза как возможной причины гиперпролактинемии). Биоактивный пролактин определялся с помощью метода ПЭГ-преципитации [3]. Измерение пролактина проводилось в мЕд/л, референсные интервалы составляли 90–540 у женщин и 60–510 мЕд/л у мужчин. Измерение уровня биоактивного пролактина проводилось в мЕд/л, референсные интервалы составляли 64–395 мЕд/л у женщин и 73–380 у мужчин. Гиперпролактинемией считался показатель биоактивного пролактина выше верхнего диапазона референсного интервала. Количество макропролактина определялось путем вычитания показателей биоактивного пролактина из общего количества пролактина. Определение пролактина в сыворотке крови проводилось на анализаторе Vitros 3600 (Johnson & Johnson), в лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа Эндокринологического Научного Центра (зав. лабораторией – д.м.н. Гончаров Н.П.).

Проводился клинический осмотр, физикальное обследование, измерение ИМТ, использовалась шкала побочного действия нейролептиков (UKU). Сбор сведений проводился из медицинской документации.

Статистический анализ осуществлялся на ПК с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 8.0® for Windows, Release 8.0 компании StatSoft®Inc., США. Для представления количественных данных приведены медиана (Me) и интерквартильный размах [25–75%]. Для сравнения групп использовался критерий Манна-Уитни, при анализе взаимосвязи признаков проводился непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Для оценки влияния на определенный параметр нескольких признаков использовались метод множественной линейной регрессии и ANOVA. При сравнении процентных долей использовался метод углового преобразования Фишера и метод Хиквадрат. Статистически значимым для всех показателей считался критерий достоверности  $p<0,05$ .

### Результаты

Распространенность гиперпролактинемии среди обследованных пациентов составила 52%. В группе женщин повышение уровня пролактина отмечалось в 62,5% случаев, среди мужчин – в 48%.

Мужчины и женщины были проанализированы отдельно. В каждой группе пациенты были разделены на группу с повышенным пролактином и с нормальным уровнем пролактина. Медиана уровня биоактивного пролактина среди мужчин составила 312 мЕд/л [197–483,4]. Медиана уровня биоактивного пролактина среди женщин составила 636 мЕд/л [284,2–1180].

Избыточная масса тела среди женщин отмечалась у 25 пациенток из 116 наблюдений (22%). Среди мужчин – у 21 пациента из 68 наблюдений (31%). Ожирение среди женщин встречалось у 24 пациенток из 116 наблюдений (20,7%). Среди мужчин – у 12 пациентов из 68 наблюдений (17,6%). Различия по распространенности ожирения, избыточного веса у мужчин и женщин не являются статистически значимыми.

При анализе показателей массы тела, медиана ИМТ в группе женщин с нормальным уров-

Таблица 1

Влияние ГАН на массу тела у женщин				
	Гиперпролактинемия (N=76)	Нормопролактинемия (N=41)	P	Корреляция с уровнем пролактина
ИМТ – Me ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	23,45 [20,6–27,25]	24,9 [22–31]	$p=0,042$	$R=-0,23, p=0,01$
UKU-1 – Me	1 [0–2]	0,5 [0–1]	H3	H3
Увеличение массы тела	41 (57%)	23 (56%)	H3	H3
Избыточная масса тела	17 (22%)	8 (20%)	H3	H3
Ожирение первой степени	9 (12%)	6 (15%)	H3	H3
Ожирение второй степени	3 (4%)	4 (10%)	H3	H3
Ожирение третьей степени	0	2 (5%)	H3	H3

Таблица 2

Результаты многофакторного анализа (ANOVA) – зависимость ИМТ у женщин от уровня биоактивного пролактина, продолжительности психического расстройства, типа нейролептика (типичный или атипичный), приема других психотропных препаратов, влияющих на массу тела					
Исследуемый фактор	SS	Degr. of	MS	F	p
Уровень биоактивного пролактина	8726,1	3	2908,7	1,43844	0,237882
Тип нейролептика	265,6	2	132,8	0,06567	0,936493
Другие психотропные препараты	558,3	1	558,3	0,27610	0,600739
Продолжительность психического расстройства	62587,3	26	2407,2	1,19043	0,272940

Таблица 3

Результаты множественной линейной регрессии – зависимость ИМТ у женщин от уровня биоактивного пролактина, продолжительности психического расстройства, типа нейролептика (типичный или атипичный), приема других психотропных препаратов, влияющих на массу тела					
	Beta	Std.Err. – of Beta	B	Std.Err. – of B	t(104)
Intercept			24,86482	2,944949	8,44321
Возраст	0,072498	0,106774	0,06261	0,092211	0,67899
Продолжительность психического расстройства	0,117340	0,106829	0,08851	0,080579	1,09839
Уровень биоактивного пролактина	-0,220212	0,094793	-0,00192	0,000826	-2,32308
Тип нейролептика	-0,140763	0,094595	-0,01441	0,009683	-1,48806
Другие психотропные препараты, влияющие на массу тела	-0,030527	0,092552	-0,44219	1,340641	-0,32983
					0,742190

Таблица 4

Сравнение ИМТ пациенток женского пола в зависимости от степени повышения уровня биоактивного пролактина			
	Группа с нормальным уровнем биопролактина	Группа с умеренным повышением уровня биопролактина (до 1000 мЕд/л)	Группа с выраженным повышением уровня биопролактина (1000– 2770 мЕд/л)
ИМТ – Me	24,9 [22-31]	23,5 [20-30]	23,2 [21-27]
Корреляция ИМТ с уровнем биоактивного пролактина	НЗ	НЗ	R= -0,38, p=0,016
Продолжительность психического расстройства	0,117340	0,106829	0,08851
Уровень биоактивного пролактина	-0,220212	0,094793	-0,00192
Тип нейролептика	-0,140763	0,094595	-0,01441
Другие психотропные препараты, влияющие на массу тела	-0,030527	0,092552	-0,44219

нем пролактина составила 24,9 кг/м<sup>2</sup> [22–31], в группе женщин с гиперпролактинемией – 23,45 [20,6–27,25] – табл. 1. Была выявлена статистически значимая, отрицательная, умеренно сильная корреляция между ИМТ и уровнем биоактивного пролактина у женщин ( $R=-0,23$ ,  $p=0,01$ ). При оценке баллов в ответах на вопросы шкалы UKU, касающихся прибавки веса (UKU-1), не было получено статистически значимой корреляции с уровнем биоактивного пролактина. При сравнении групп по ИМТ критерий Манна-Уитни составил 1138 ( $p=0,042$ ). В группе женщин с повышенным уровнем пролактина увеличение массы тела имело место у 41 пациентки из 72 наблюдений (57%), в группе с нормальным уровнем пролактина – у 23 из 41 наблюдения (56%).

Избыточная масса тела в группе гиперпролактинемии отмечалась у 17 пациенток из 76 наблюдений (22%), в группе с нормальным уровнем пролактина – у 8 из 40 наблюдений (20%). Ожирение первой степени имело место у 9 из 76 наблюдений (12%) в группе гиперпролактинемии и у 6 из 40 наблюдений (15%) в группе с нормальным уровнем пролактина. Ожирение второй степени имело место у 3 из 76 наблюдений (4%) в группе гиперпролактинемии и у 4 из 40 наблюдений (10%) в группе с нормальным

уровнем пролактина. Ожирение третьей степени не встречалось в группе гиперпролактинемии и имело место у 2 пациенток из 40 наблюдений (5%) в группе с нормальным уровнем пролактина.

Для уточнения факторов риска развития ожирения у данной категории пациенток был выполнен многофакторный анализ. Оценивалось влияние на ИМТ у женщин следующих факторов: продолжительность психического расстройства, уровень биоактивного пролактина, тип нейролептика (типичный или атипичный), другие психотропные препараты в составе комплексной терапии, вызывающие прибавку веса – табл. 2. По результатам анализа данные факторы на ИМТ не влияют.

Таблица 5

Влияние ГАН на массу тела у мужчин		
	Гиперпролактинемия (N=32)	Нормопролактинемия (N=36)
ИМТ – Me (кг/м <sup>2</sup> )	24,25 [21,0-28,1]	26,35 [22,5-28,35]
UKU-1 Me	0 [0-1]	1 [0-1]
Увеличение массы тела	21 (62%)	17 (36%)
Избыточная масса тела	7 (22%)	14 (36%)
Ожирение первой степени	4 (13%)	5 (14%)
Ожирение второй степени	1 (3%)	1 (3%)
Ожирение третьей степени	0	1 (3%)

Таблица 6

Исследуемый фактор	SS	Degr. of	MS	F	p
Уровень биоактивного пролактина	4147,49	2	2073,75	1,424885	0,254950
Тип нейролептика	756,03	2	378,02	0,259738	0,772816
Другие психотропные препараты	313,76	1	313,76	0,215588	0,645471
Продолжительность психического расстройства	36531,50	24	1522,15	1,045876	0,445362

Влияние факторов на ИМТ у женщин оценивалось также с помощью метода множественной линейной регрессии – табл. 3. В ходе исследования была выявлена отрицательная, умеренно сильная корреляция между уровнем биоактивного пролактина и ИМТ.

Пациентки были разделены на две группы – пациенток санаторного отделения и дневного стационара и пациенток острых отделений, и проанализированы отдельно. В группе больных санаторного отделения и дневного стационара отмечалась отрицательная, умеренно сильная, статистически значимая корреляция между ИМТ и уровнем биоактивного пролактина ( $R=-0,33$ ,  $p=0,017$ ). В группе пациенток острых отделений статистически значимых результатов получено не было.

Пациентки были разделены на группы в зависимости уровня биоактивного пролактина: норма, группа с умеренным повышением уровня пролактина (до 1000 мЕд/л), с выраженной гиперпролактинемией (выше 1000 мЕд/л), и проанализированы отдельно (табл. 4).

При анализе группы пациентов мужского пола было получено, что медиана ИМТ в группе гиперпролактинемии составляет 24,25 [21,0–28,1] кг/м<sup>2</sup>, в группе с нормальным уровнем пролактина – 26,35 [22,5–28,35] кг/м<sup>2</sup> (табл. 5). При оценке баллов в ответах на вопросы шкалы UKU, касающихся прибавки веса (UKU-1), не было получено статистически значимой корреляции с уровнем биоактивного пролактина.

В группе мужчин с повышенным уровнем пролактина увеличение массы тела имело место у 21 пациента из 34 наблюдений (62%), в группе с нормальным уровнем пролактина – у 17 из 36 наблюдений (47%).

Избыточная масса тела в группе гиперпролактинемии отмечалась у 7 пациентов из 32 наблюдений (22%), в группе с нормальным уровнем пролактина – у 14 из 36 наблюдений (39%). Ожирение первой степени имело место у 4 из 32 наблюдений (13%) в группе гиперпролактинемии, и у 5 из 36 наблюдений (14%) в группе с нормальным уровнем пролактина. Ожирение второй степени имело место у 1 из 32 наблюдений (3%) в группе гиперпролактинемии и у 1

из 36 наблюдений (3%) в группе с нормальным уровнем пролактина. Ожирение третьей степени не встречалось в группе гиперпролактинемии, и имело место у 1 пациента из 32 наблюдений (3%) в группе с нормальным уровнем пролактина.

Пациенты мужского пола для анализа были разделены на две группы – пациентов санаторного отделения и дневного стационара, и пациентов острых отделений. При анализе больных первой группы не было выявлено статистически значимой корреляции между ИМТ и уровнем биоактивного пролактина, также не было получено статистически значимых различий в ИМТ между группами с нормальным пролактином и с гиперпролактинемией. Не было получено достоверных различий и при анализе показателей пациентов острых отделений.

Оценивалось влияние на ИМТ у мужчин следующих факторов: продолжительность психического расстройства, уровень биоактивного пролактина, тип нейролептика (типичный или атипичный), другие психотропные препараты в составе комплексной терапии, вызывающие прибавку веса (табл. 6). По результатам анализа данные факторы на ИМТ не влияют.

## Обсуждение

Распространенность ожирения и избыточного веса в исследуемой группе оказалась несколько ниже, чем сообщается в литературе. Возможно, это связано с тем, что в исследование были включены только пациенты репродуктивного возраста (до 45 лет). Различия в распространенности ожирения и избыточного веса между мужчинами и женщинами получено не было. Интересно, что отмечалась отрицательная, умеренно сильная корреляция между ИМТ и уровнем биоактивного пролактина среди пациенток санаторного отделения и дневного стационара, а также в группе пациенток с выраженной гиперпролактинемией. Возможно, это объясняется влиянием других факторов – при проведении многофакторного анализа методом ANOVA данные результаты подтверждены не были. Таким образом, в ходе анализа не была выявлена взаимосвязь между ГАН, прибавкой веса и развитием ожирения – как у мужчин, так и у женщин.

## Л и т е р а т у р а

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М., 2004.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. М., 2006.
3. Мельниченко Г.А., Гончаров Н.П., Дзеранова Л.К., Добрачева А.Д., Бармина И.И. Клинические и лабораторные аспекты исследования изоформ пролактина методом ПЭГ-преципитации и ультрафильтрации. Проблемы эндокринологии. 2010; № 1: 19–25.
4. Holt RI, Peveler RC. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Jul; № 11(7): 665–79.
5. Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE. Atypical antipsychotic-induced weight gain: insights into mechanisms of action. *CNS Drugs*. 2011 Dec 1; 25(12): 1035–59.
6. Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, de Baptista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry*. 2002 Nov; 35(6): 205–19.
7. Neovius M, Eberhard J, Lindström E, Levander S. Weight development in patients treated with risperidone: a 5-year naturalistic study. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Apr; 115(4): 277–85.
8. Eberhard J, Lindström E, Holstad M, Levander S. Prolactin level during 5 years of risperidone treatment in patients with psychotic disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Apr; 115(4): 268–76.
9. Baptista T, Lacruz A, Meza T, Contreras Q, Delgado C, Mejias MA, Hernández L. Antipsychotic drugs and obesity: is prolactin involved? *Can J Psychiatry*. 2001 Nov; 46(9): 829–34.
10. Baptista T, Reyes D, Hernández L. Antipsychotic drugs and reproductive hormones: relationship to body weight regulation. *Pharmacol Biochem Behav*. 1999 Mar; 62(3): 409–17.

Юнилайнен О.А.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва  
E-mail: olga84j@yandex.ru

Старостина Е.Г.

Московский Областной Научно-исследовательский Институт им. М.Ф. Владимирского  
(МОНИКИ)

E-mail: elena.starostina@rambler.ru

Дзеранова Л.К.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва  
E-mail: dzeranova@yandex.ru