

¹ Приволжский
исследовательский
медицинский
университет,
Нижний Новгород

² Наркологическая
больница,
Нижний Новгород

Периферические и центральные эффекты сертралина у больных сахарным диабетом 2 типа: потенциал для снижения инсулинорезистентности

Ю.А. Сорокина¹, А.В. Занозин², Л.В. Ловцова¹, О.В. Занозина¹

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Занозина, zwx2@mail.ru

Нарушение серотонинергических процессов контроля гомеостаза глюкозы, а также пищевого поведения объединяет тревожно-депрессивные расстройства и метаболические нарушения, в частности ожирение и сахарный диабет 2 типа. Контроль за рационом питания, побочные эффекты проводимой терапии способны спровоцировать депрессивное расстройство, которое потребует фармакологической коррекции. Кроме того, такое может привести к снижению приверженности лечению имеющих патологий.

Сертралин может способствовать более эффективному контролю массы тела и поступления углеводов, что позволит достичь целевого уровня глюкозы в крови. Получены также данные о потенциальной возможности препарата снижать инсулинорезистентность, а также апоптоз бета-клеток поджелудочной железы.

Ключевые слова: сертралин, депрессия, серотонин, сахарный диабет 2 типа, пищевое поведение, инсулинорезистентность

В настоящее время диагноз «сахарный диабет 2 типа» все чаще ставится пациентам более молодого возраста [1]. Такая ситуация может быть связана не только с уточнением нормативов показателей, усовершенствованием клинико-лабораторной диагностики, но и с изменением ритма жизни, питания и других модифицируемых факторов. Последние годы получены новые данные о патогенезе СД 2 типа. Кроме того, изменилась сама концепция СД 2 типа. Ранее центральное место в развитии пато-

логии отводилось гипергликемии, сейчас – дисфункции бета-клеток поджелудочной железы. Нарушение секреторной функции коррелирует по принципу обратной связи со всеми остальными механизмами патогенеза [2]. Следовательно, точкой приложения фармакотерапии становятся секреция инсулина и глюкагона, пролиферация и апоптоз бета-клеток. Оптимальная стратегия заключается в применении минимально возможного количества препаратов, воздействующих на максимальное количество зве-

ньев патогенеза. В частности, применение инкретин-направленной терапии в комбинации с метформином позволяет эффективно воздействовать на 10 из 11 известных патогенетических механизмов.

Немаловажная роль в поддержании гомеостаза глюкозы принадлежит центральной и периферической нервной системе. Установлено, что из-за дисбиоза кишечника передача инкретинового сигнала от рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) нарушается. Это приводит к изменению функционирования нейронов слизистой оболочки кишечника. Микробиота кишечника регулирует обмен аминокислот, а также уровень нейротрансмиттеров (серотонина (5-НТ), оксида азота). Передача инкретинового сигнала опосредована оксидом азота, изменения в работе нейрональной синтазы оксида азота из-за недостатка аминокислот приводят к поломке оси «кишечник – центральная нервная система – бета-клетка» [3].

Достаточно большая доказательная база собрана о влиянии серотонинергических рецепторов на пищевое поведение, энергетический обмен и баланс гормонов. Пулы серотонина представлены в центральной и периферической нервной системе: серотонин не проникает через гематоэнцефалический барьер и играет роль



ауто- и паракринного регулятора [4]. Однако стоит отметить, что, воздействуя на разные подтипы рецепторов, серотонин реализует разнонаправленные эффекты (табл.) [5].

Таким образом, контроль энергетического обмена может быть осуществлен как через центральные, так и через периферические серотониновые рецепторы.

Серотонин также необходим для глюкозозависимой секреции инсулина. Поэтому потеря соответствующих рецепторов приводит к нарушению толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, что в конечном итоге может обусловить развитие СД 2 типа [5]. Стимулирование соответствующих рецепторов, наоборот, обеспечивает гомеостаз глюкозы и восстановление чувствительности к инсулину [6, 7].

Серотонинергическая регуляция гомеостаза глюкозы связана с циркадианным ритмом. Мелатонин участвует в суточной регуляции метаболизма. Патологические ритмы его секреции зафиксированы при многих заболеваниях центральной нервной системы, в том числе при тревожно-депрессивных расстройствах [8].

У пациентов с СД 2 типа может формироваться десинхронизация серотонинергических процессов, что приводит к нарушению ауто- и паракринной функции серотонина как регулятора гомеостаза глюкозы [9]. Данный факт подтверждается тем, что мелатонин совместно с серотином может опосредовать функцию инсулина [10] и его применение уменьшает инсулинорезистентность [11].

Дисбаланс серотонинергических процессов регуляции гомеостаза на уровне центральной нервной системы, аутокринной и паракринной регуляции может объединять в единый конгломерат метаболические и психические нарушения. Так, J. Das-Munshi и соавт. (2007) выявили, что у больных СД тревожно-депрессивные нарушения встречаются практически в два раза чаще, чем в общей популяции. M. Collins

и соавт. (2009) отметили высокие показатели тревожности и депрессии у 71% пациентов с СД. При этом выраженную тревожность наблюдали у 32%, депрессию – у 22,4% [12].

Метаболический синдром, алиментарное ожирение часто сопутствуют СД 2 типа. Результаты исследований свидетельствуют о наличии дисфункции регулирующих пищевое поведение нейромедиаторов, таких как серотонин, дофамин, норадреналин, у пациентов с расстройствами пищевого поведения [13, 14]. Поэтому применение препаратов, влияющих на серотонинергическую систему, при алиментарном ожирении оправданно. Среди эффектов серотонина на пищевое поведение выделяют уменьшение тяги к жирам и быстрым углеводам с сохранением потребления полноценных белковых продуктов [15]. Это является дополнительным преимуществом у пациентов с СД 2 типа, так как известно, что белковая пища, богатая аминокислотами (рыба, красное мясо, но не жирное), стимулирует ответ инкретинов. При этом необходимо избегать стимуляции экспрессии глюкозозависимого инсулиногенного полипептида, который у паци-

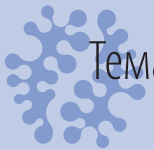
ентов с СД 2 типа вместо инсулиногенного вызывает липотропный эффект. В то время как белок, поступивший в организм при употреблении морепродуктов (в частности, тунца), – ГПП-1 и, следовательно, вызывает глюкозозависимую секрецию инсулина [16].

Из всех фармакологических классов препаратов, влияющих на систему моноаминов, особого внимания заслуживает группа селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), одним из представителей которой является сертралин. Данный препарат характеризуется слабым воздействием на обратный захват других нейромедиаторов (норадреналина и дофамина). Он не повышает адренергическую активность, не оказывает антихолинергического или седативного действия и не является психостимулятором [17]. Это один из наиболее хорошо переносимых антидепрессантов. Отсутствие симпатомиметической активности позволяет избежать состояний гипергликемии.

При приеме сертралина 5-НТ-рецепторы центра насыщения подвергаются стимуляции эндогенным серотином, что приводит

Эффекты серотонинергических рецепторов

Рецептор	Где представлен	Эффект
5-НТ _{1B}	Агути-связанный пептид и нейропептид гамма (рецепторы)	Снижение потребления пищи
5-НТ _{1D}	Бета-клетки поджелудочной железы	Снижение пролиферации бета-клеток
5-НТ _{1F}	Альфа-клетки поджелудочной железы	Снижение секреции глюкагона
5-НТ _{2A}	Белая жировая ткань	Липогенез
5-НТ _{2B}	Белая жировая ткань	Липолиз
	Бета-клетки поджелудочной железы	Пролиферация бета-клеток Секреция инсулина
	Печень	Глюконеогенез Торможение утилизации глюкозы печенью
5-НТ _{2C}	Медиобазальные отделы гипоталамуса	Снижение потребления пищи
65-НТ ₃	Бурая жировая ткань	Термогенез
	Бета-клетки поджелудочной железы	Секреция инсулина
5-НТ ₆	Паравентрикулярное ядро	Стимуляция потребления пищи
5-НТ ₇	Промежуточное ядро	Симпатическое влияние



Центральные и периферические эффекты сертралина у пациентов с СД 2 типа

к своевременному насыщению и предотвращает избыточное поступление калорий [18]. При проведении метаанализа было установлено, что при исходно избыточной массе тела у пациентов с диабетом после назначения СИОЗС, в том числе сертралина, стабильно и статистически значимо снижался индекс массы тела [19]. В то же время получены данные о повышении массы тела и аппетита у пациентов без метаболических нарушений (ожирения, метаболического синдрома и СД 2 типа) в анамнезе [20]. Кроме того, в эксперименте показано, что сертралин способен

улучшить морфологию и выживаемость островковых клеток при аллоксановом диабете, снизить уровень глюкозы плазмы и гликированного гемоглобина, а также повысить содержание С-пептида, корректировать инсулинорезистентность [21].

У большинства пациентов, принимавших современные СИОЗС, в том числе сертралин, не отмечено клинически значимого увеличения массы тела [22]. Более того, сертралин совместно с аллостерическим модулятором 5-HT_{2c}-рецепторов оказывал мощный терапевтический эффект в отношении ожирения [23].

Необходимо отметить, что увеличение массы тела на фоне применения психотропных препаратов, в том числе сертралина, ассоциируется с полиморфизмом генов, ответственных за соответствующий фармакодинамический ответ на применение препаратов, и зачастую носит извращенный характер ввиду наследованной мутации [24].

Последнее время появились данные о высокой эффективности сертралина при хронических болевых синдромах. Это имеет принципиальное значение для фармакотерапии диабетической нейропатии, которая является частым осложнением СД [25].

Согласно результатам открытого рандомизированного клинического исследования, в отличие от плацебо применение сертралина в ка-

честве дополнительной терапии увеличивало период времени без депрессии [26].

Соблюдение диеты – одно из условий достижения целевого уровня глюкозы в крови [27]. В то же время ужесточение контроля за рационом питания пациентов с СД 2 типа способно спровоцировать депрессивное расстройство, которое в дальнейшем потребует фармакологической коррекции. Подавленное состояние пациента снижает приверженность терапии. Это в свою очередь может препятствовать достижению целевой гликемии и ухудшить состояние больного [28].

Коррекция образа жизни зачастую носит кардинальный характер, поэтому необходимо поддерживать эмоциональный статус пациента для предотвращения развития и прогрессирования тревожно-депрессивных расстройств [29].

Таким образом, применение сертралина при СД 2 типа может способствовать (рис.) [30]:

- снижению массы тела и потребления углеводов;
- улучшению секреции инсулина и снижению инсулинорезистентности;
- преодолению депрессии и повышению качества жизни пациентов;
- сохранению приверженности схемам лечения;
- повышению эффективности ряда препаратов, например метформина. ☼

Литература

1. Atlas International Diabetes Federation, 8th edn., 2017 // www.diabetesatlas.org.
2. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 2. P. 179–186.
3. Grasset E., Puel A., Charpentier J. et al. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces GLP-1 resistance through an enteric no-dependent and gut-brain axis mechanism // *Cell Metab*. 2017. Vol. 25. № 5. P. 1075–1090.
4. Bennet H., Mollet I.G., Balhuizen A. et al. Serotonin (5-HT) receptor 2b activation augments glucose-stimulated insulin secretion in human and mouse islets of Langerhans // *Diabetologia*. 2016. Vol. 59. № 4. P. 744–754.
5. Wyler S.C., Lord C.C., Lee S. et al. Serotonergic control of metabolic homeostasis // *Front. Cell Neurosci*. 2017. Vol. 11. P. 277.
6. Almaca J., Molina J., Menegaz D. et al. Human beta cells produce and release serotonin to inhibit glucagon secretion from alpha cells // *Cell Rep*. 2016. Vol. 17. № 12. P. 3281–3291.
7. Zhou L., Sutton G.M., Rochford J.J. et al. Serotonin 2C receptor agonists improve type 2 diabetes via melanocortin-4 receptor signaling pathways // *Cell Metab*. 2007. Vol. 6. № 5. P. 398–405.
8. Арушанян Э.Б., Батулин В.А., Ованесов К.Б. Основы хрономедицины и хронофармакологии. Ставрополь: СтГМУ, 2016.
9. Karthikeyan R., Spence D.W., Brown G.M., Pandi-Perumal S.R. Are type 2 diabetes mellitus and depression part of a common clock genes network? // *J. Circadian Rhythms*. 2018. Vol. 16. P. 4.



10. Peschke E., Peschke D., Hammer T., Csernus V. Influence of melatonin and serotonin on glucose-stimulated insulin release from perfused rat pancreatic islets in vitro // *J. Pineal Res.* 1997. Vol. 23. № 3. P. 156–163.
11. Cuesta S., Kireev R., García C. et al. Melatonin can improve insulin resistance and aging-induced pancreas alterations in senescence-accelerated prone male mice (SAMP8) // *Age (Dordr.)*. 2013. Vol. 35. № 3. P. 659–671.
12. Ковалев Ю.В., Зеленин К.А. Сахарный диабет и тревожные расстройства // *Медицинская психология в России*. 2011. № 5 (10) // mprj.ru/archiv_global/2011_5_10/nomer/nomer10.php.
13. McCuen-Wurst C., Ruggieri M., Allison K.C. Disordered eating and obesity: associations between binge-eating disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018. Vol. 1411. № 1. P. 96–105.
14. Vella S.C., Pai N.B. A narrative review of potential treatment strategies for food addiction // *Eat. Weight Disord.* 2017. Vol. 22. № 3. P. 387–393.
15. Vlaev I., Crockett M.J., Clark L. et al. Serotonin enhances the impact of health information on food choice // *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2017. Vol. 17. № 3. P. 542–553.
16. Seino Y., Kuwata H., Yabe D. Incretin-based drugs for type 2 diabetes: focus on East Asian perspectives // *J. Diabetes Investig.* 2016. Vol. 7. Suppl. 1. P. 102–109.
17. Клиническая фармакология. Национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепехина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
18. Мищенко Т.В., Звенигородская Л.А., Варванина Г.Г. и др. Роль гормонов и типов пищевого поведения в развитии метаболического синдрома // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 7. С. 12–19.
19. Chiwanda L., Cordiner M., Thompson A.T., Shajahan P. Long-term antidepressant treatment in general practice: changes in body mass index // *BJPsych. Bull.* 2016. Vol. 40. № 6. P. 310–314.
20. Arterburn D., Sofer T., Boudreau D.M. et al. Long-term weight change after initiating second-generation antidepressants // *J. Clin. Med.* 2016. Vol. 5. № 4. P. E48.
21. Buko V., Zavodnik I., Lukivskaya O. et al. Cytoprotection of pancreatic β -cells and hypoglycemic effect of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin: sertraline complex in alloxan-induced diabetic rats // *Chem. Biol. Interact.* 2016. Vol. 244. P. 105–112.
22. Blumenthal S.R., Castro V.M., Clements C.C. et al. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use // *JAMA Psychiatry*. 2014. Vol. 71. № 8. P. 889–896.
23. García-Cárceles J., Decara J.M., Vázquez-Villa H. et al. A positive allosteric modulator of the serotonin 5-HT_{2c} receptor for obesity // *J. Med. Chem.* 2017. Vol. 60. № 23. P. 9575–9584.
24. Zhang J.P., Lencz T., Zhang R.X. et al. Pharmacogenetic associations of antipsychotic drug-related weight gain: a systematic review and meta-analysis // *Schizophr. Bull.* 2016. Vol. 42. № 6. P. 1418–1437.
25. Goodnick P.J., Mendosa L., Kumar A. et al. Sertraline in diabetic neuropathy: response and biology // *Psychosom. Med.* 2000. Vol. 62. № 3. P. 461–462.
26. Lustman P.J., Clouse R.E., Nix B.D. et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2006. Vol. 63. № 5. P. 521–529.
27. Barrès R., Zierath J.R. The role of diet and exercise in the transgenerational epigenetic landscape of T2DM // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016. Vol. 12. № 8. P. 441–451.
28. Schmitt A., Reimer A., Ehrmann D. et al. Reduction of depressive symptoms predicts improved glycaemic control: Secondary results from the DIAMOS study // *J. Diabetes Complications*. 2017. Vol. 31. № 11. P. 1608–1613.
29. Raffield L.M., Brenes G.A., Cox A.J. et al. Associations between anxiety and depression symptoms and cognitive testing and neuroimaging in type 2 diabetes // *J. Diabetes Complications*. 2016. Vol. 30. № 1. P. 143–149.
30. Сорокина Ю.А., Занозин А.В., Занозина О.В. Необходимость и возможность комбинации метформина и сертралина у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Медицинский альманах*. 2017. № 6 (51). С. 122–125.

Peripheral and Central Effects of Sertraline in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Potential for Insulin Resistance Reduction

Yu.A. Sorokina¹, A.V. Zanozin², L.V. Lovtsova¹, O.V. Zanozina¹

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

² Narcological Hospital, Nizhny Novgorod

Contact person: Olga Vladimirovna Zanozina, zwx2@mail.ru

Disturbance of serotonergic processes of glucose homeostasis control, as well as eating behavior incorporates anxiety-depressive disorders and metabolic disorders, including obesity and type 2 diabetes. Dietary control, side effects of the chosen therapy can provoke a depressive disorder that will require pharmacological correction, and also reduces adherence to therapy, which prevents the achievement of target levels of glycaemia. In consistence with literature data, sertraline can help to better control weight and carbohydrate intake to achieve target glycaemia, improve the quality of life of patients, normalize eating behavior, and potentially reduce insulin resistance and apoptosis of pancreatic beta cells.

Key words: sertraline, depression, serotonin, diabetes mellitus type 2, eating disorder, insulin resistance

Эндокринология