

ЗАТЛЪСТЯВАНЕ И ДЕПРЕСИЯ

Връзката между тях и ролята на микробиома



д-р **Николина Радулова,**
ендокринолог

XVII ДКЦ, гр. София

Затлъстяването в съвременния свят е една от водещите причини за инвалидизация и смъртност сред населението. Това, от своя страна, води до увеличаване на разходите в държавния бюджет и в частност на гражданите. Данните сочат, че загубите за страните от Г-20 към 2019 г. възлизат на 3.5% от брутният вътрешен продукт. В момента затлъстяването се счита за хронично метаболитно заболяване, което се среща във всяка възраст.

Затлъстяване „adipositas“ или „obesitas“ представлява увеличаване на телесната маса в резултат на образуване на прекомерна мастна тъкан. Приемът на калории надвишава разхода им и е налице нарушена енергийна хомеостаза с положителен баланс, който води до съхраняване на енергията като мазнина в адипоцитите. За оценка степента на затлъстяване се използва класификацията на СЗО според индекса на телесна маса (ВМИ).

Още между 1830 и 1850 г. *Adolphe Quetelet* – белгийски астроном, математик и социолог, създава основата на ВМИ като част от неговото изследване на *l'homme moyen* – или средния човек, като индексът на телесна маса е средство за определяне на социално идеалната човешка личност. Съвременният термин Индекс на телесна маса е публикуван през 1972 г. от *Ansel Keys* и сътр. ВМИ се изразява в kg/m^2 и е получен от масата в kg и височината в



метри. Индекс над 30 е показател за затлъстяване. Допълнителни показатели са обиколката на талия над 94 при мъжете и над 80 при жените. Когато съотношението талия/ханш надвишава 0.8 за жените и 0.95 за мъжете е налице централно затлъстяване – натрупване на излишна мазнина в коремната област. Според данни на СЗО една трета от населението в света страда от наднормено тегло и затлъстяване, което увеличава риска от сърдечно-съдови заболявания, хипертония, диабет, ставни заболявания.

Способността на човешкото тяло да натрупва запаси от хранителни вещества в условията на изобилие и да ги изразходва тогава, когато има ограничения в храненето, е създадо еволюционно предимство на оцеляването.

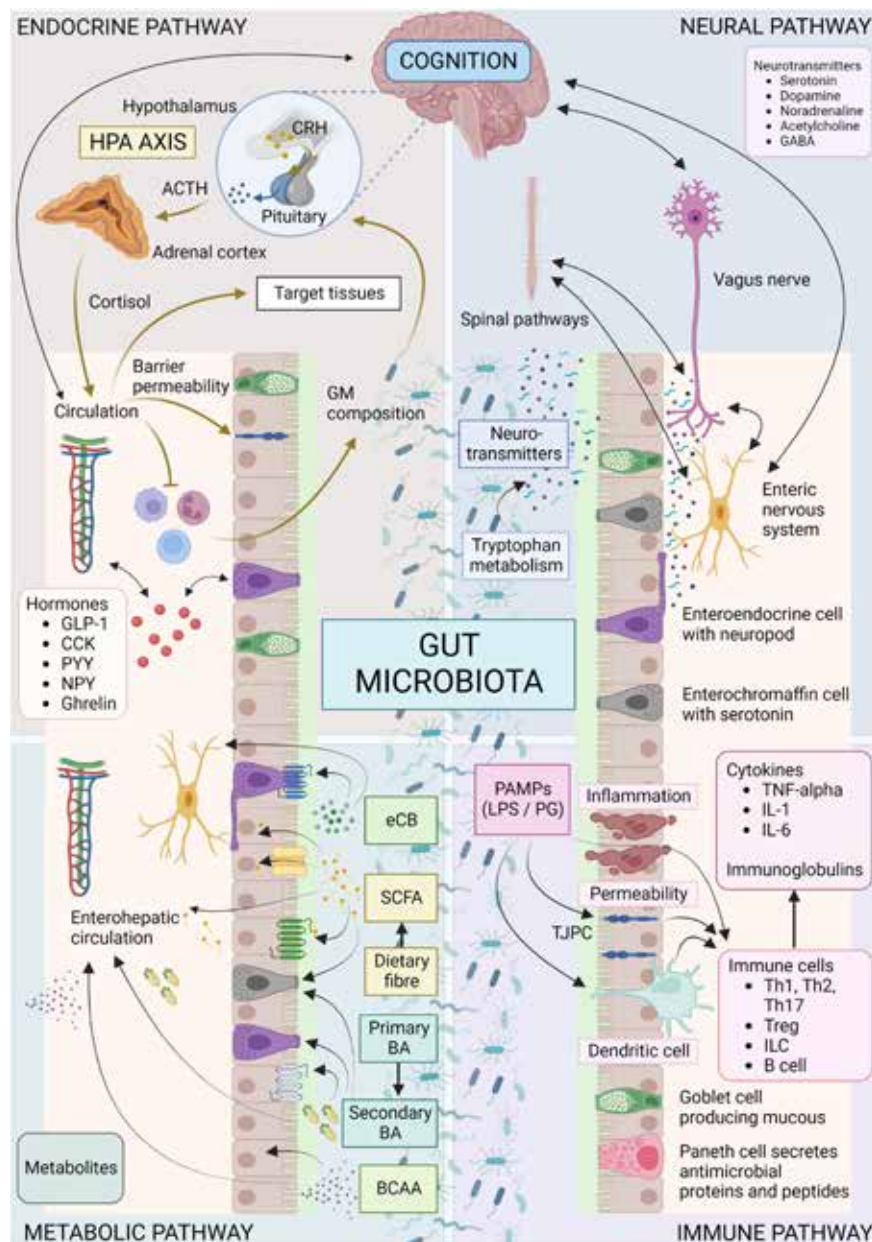
Гените, отговорни за регулацията на телесното тегло се развиват през цялата история на човешко-

то общество, но факторите от околната среда, които определят приема на хранителни вещества и намаляването на физическата активност, се променят много бързо.

През 1953 г. е въведена за първи път теорията на „зададената точка“, според която всяко тяло има предварително програмирано фиксирано тегло с регулаторни механизми на компенсация. През 2019 г. множество проучвания показват, че тялото не може да компенсира грешките в приема на енергия (калории). Приемът на енергия се измерва с количеството калории, приети с храната и течностите. Той се регулира от глада, който се регулира от хипоталамуса и мозъчните структури, отговорни за контрола на стимулите на хранителното поведение. Гладът се контролира отчасти от действието на определени пептиди, хормони и невропептиди (напр. инсулин, лептин, грелин, невропептид у).

При затлъстяване има нарушен метаболизъм, причинен отчасти от взаимодействието на генома на индивида и околната среда. Доказателства от многобройни изследвания сочат ролята на чревната микробиота в посредническото взаимодействие между гостоприемника и околната среда чрез извличане на енергия от храната, иначе несмилаема от гостоприемника и производство на метаболити, които влияят на метаболизма на гостоприемника. Чревната микробиота, която включва сложна хетерогенна екосистема от микроорганизми, включително бактерии, архиреи, гъбички, протозои, вируси и паразити е жизненоважен компонент на човешката микробиота. Докато човешкият геном е по същество стабилен, огромният генетичен потенциал на микробите е динамичен и реагира на околната среда. Доказателства предполагат, че микробиомът, хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос и когнитивните процеси са свързани двупосочно чрез множество пътища, включително блуждаещият нерв, производството на невротрансмитери и метаболити, имунната система и регулирането на кръвно-мозъчната бариера и хормоналният метаболизъм.

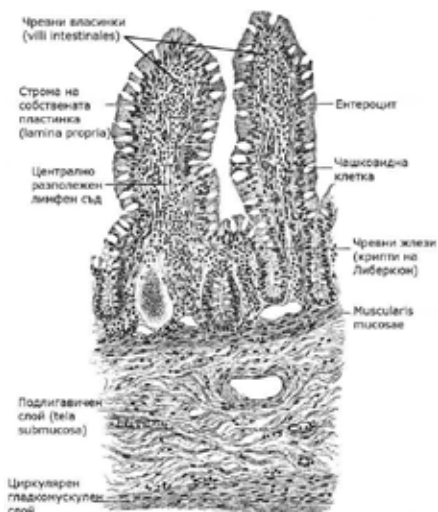
Известна е ролята на хормона лептин, продукт на мастната тъкан, в регулиране на прием разхода на енергия и апетита, на ниво хипоталамус. Доказано е значението на взаимодействието му на хипоталамусно ниво с орексините. Орексин-А и орексин-В са хипоталамусни невропептиди, синтезирани от клъстер от неврони в латералния хипокампус и периферната област. Генът за орексин е локализиран в хромозома 17Q21 при хора. Орексин невроните получават различни сигнали, свързани с околната среда, физиологични и



Фигура 1: Преглед на оста микробиота-чрева-мозък. Двупосочните комуникационни механизми на оста MGB включват пътища на ендокринната, невралната, метаболитната и имунната система. Хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос е основна невро-ендокринна система, реагираща на стрес

емоционални стимули. Най-изследваните биологични ефекти на орексините са централният ефект на храненето и съня, както и много други жизненоважни функции на организма като енергийна хомеостаза, когнитивни способности и настроение. Орексин невроните се активират според циркадния ритъм в супрахиазматичното ядро. Последващи проучвания показват, че нарколептичните хора нямат орексин съдържащи неврони в хипоталамуса.

Литературни данни съобщават, че системата на орексините намалява глюкозата в кръвта и намалява инсулиновата резистентност, повлиява и затлъстяването чрез увеличаване на покафеняването на мастните клетки и разхода на енергия и така може да бъде цел в разработването на нови терапии за лечение на захарен диабет.



Множество епидемиологични проучвания показват връзката между краткия сън и по-високия индекс на телесна маса. Ограничаването на съня и неблагоприятното му въздействие върху регулацията на апетита вероятно се дължи на повишена активност на невронни популации, експресиращи възбуждащите пептиди орексини, които насърчават както събуждането, така и храненето. Освен това се намалява факторът на ситост (лептин) и се повишава стимулиращия глада хормон грелин.

Мозъчно-чревната ос играе важна роля при депресия и затлъстяване. Чревната микробиота и нейните метаболити могат да действат директно или индиректно върху мозъка чрез вагустна стимулация, за да регулират метаболизма, затлъстяването, телесната хомеостаза и енергийния баланс. Има все повече данни, които предполагат, че чревната микробиота, координираща множество телесни функции, е тясно свързана с имунната, метаболитната и нервната система и че дисбиозата нарушава хомеостазата на тези системи. Невронният път се състои главно от чревната нервна система и блуждаещия нерв. Блуждаещият нерв е десети черепно-мозъчен нерв, чиято понижена активност може да

доведе до липса на усет за насищане и поглъщане на големи количества храна и наддаване на тегло, хронична умора, синдром на раздразнени черва, забавено изпразване на стомаха, безпокойство, депресия.

Депресията се характеризира с постоянно лошо настроение, намален интерес, забавено мислене, затруднения със съня, нарушаване на апетита. Съществуват и съответните клинични проучвания, които показват, че пациенти със затлъстяване страдат от различни степени на депресивни симптоми. Последни научни доказателства показват, че затлъстяване и депресия не са независимо свързани, а връзката между тях може да бъде чрез порочен взаимно подсилващ се цикъл от неадаптивни физиологични адаптации. *Lassale и съпр.* има множество хипотези за депресията, като една от тях е за ролята на чревната микробиота. Група изследователи от института Пастьор и Националният институт по здраве и медицински проучвания във Франция откриват, че промени в чревната микрофлора може да предизвика депресивни състояния. Хроничният стрес влияе на чревния микробиом и причинява намаление на ендоканабиноидите в хипокампа, като това води до депре-

сивно състояние. Изследователите прехвърлили микробиома на модели в депресивно състояние върху здрави модели, в резултат при последните също се наблюдавали признаци на депресивно състояние. Причината е, че „депресираният“ микробиом пречи на гостоприемника да абсорбира арахидонова киселина, за да се произведат ендоканабиноиди. Чрез прилагане на определени щамове лактобацили при животни, съобщава изследователя Жерар Еберл, се е наблюдавало изчезване на симптомите на депресия. По този начин тези бактерии могат да действат като антидепресанти. При дисбактериоза чревните бактерии нямат достатъчно хранителни вещества, за да произвеждат късоверижна мастна киселина, която поддържа здравето на червата и помага за предотвратяване на възпалението и по този начин се избягват храносмилателни проблеми и се поддържа добро настроение. При консумация на растителни храни или пребиотици (чесън, лук, горски плодове, ръж, ечемик), бобови растения, зърнени храни, семена, ябълки и други храни, богати на фибри, те служат като източник на мастни киселини, необходими за бактериите, защото оказва се, че здравето на микробиома може да повлияе и на здравето на гостоприемника. ■

Книгопис:

1. Grimppoon S, Gulick T, Askari H, Landi M, Lee K, Anderson E, Ma Z, Vignati L, Bowsher R, Herzog D, Kilbanski A, Senum J. *Leptin levels in women with anorexia nervosa.* J Clin Endocrinol Metab. 1996 Nov;81(11):3861-5.
2. Gong DW, Bi S, Pringle RE, Weintraub BD. *Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene.* J Biol Chem. 1996 Feb 23;271(8):3971-4.
3. Wain M, Awan FR, Nayan SS, Khan AR, Khan HL. *Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity.* Biochem Genet. 2016 Oct;54(5):565-72.
4. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T, Brzozowski T. *Brain-gut axis and its role in the control of food intake.* Journal of Physiology and Pharmacology. 2004;25(1 Pt 2):137-154.
5. Cowan M, Gahn J, Rhee RG. *High fat maintenance diet attenuates hindbrain neuronal response to CCK.* Regulatory Peptide Kousaku Ohno and Takeshi Sakurai. *Orexin neuronal circuitry: Role in the regulation of sleep and wakefulness.* Frontiers in Neuroendocrinology. T. 29, № 1, июл. 2008, С. 70-87.
6. T. Sakurai. *Reverse pharmacology of orexin: from an orphan GPCR to integrative physiology.* Regulatory peptides. 126 (2005), С. 3-10.
7. Hamo MA, Reddy CA, Carter GR. *Aerobic bacteria from the large intestine of mice.* Appl Environ Microbiol. 1976;31(6):907-912.
8. Schloss PD, Handelsman J. *Status of the microbial census.* Microbiol Mol Biol Rev. 2004;68(4):686-691.
9. Claesson MJ, O'Sullivan D, Wang Q, et al. *Comparative analysis of pyrosequencing and a phylogenetic microarray for exploring microbial community structures in the human distal intestine.* PLoS One. 2009;4(6):e6669.
10. Xu J, Gordon JI. *Honor thy symbionts.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(18):10452-10459.
11. Chen Y, Zhou J, Wang L. *Role and mechanism of gut microbiota in human disease.* Front Cell Infect Microbiol (2021) 11:625913. doi: 10.3389/fcimb.2021.625913
12. Karmali MA, H. Tarr, P. D. DeWitt, M. C. Dworkin, P. G. Pebody, J. C. Ockers, *медицина пазарова подготвена и преподавана.*
13. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein DN, Pardon E, DeLefante L, Sargeant M, et al. *Diversity of the human intestinal microbial flora.* Science (2005) 308:1635-8. doi: 10.1126/science.1110591
14. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. *The human microbiome project.* Nature (2007) 449:804-10. doi: 10.1038/nature06244