

ЗАТЛЪСТЯВАНЕ И ДИСРУПТОРИ НА ЕНДОКРИННАТА СИСТЕМА

Има ли връзка?

ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО И УСЛОЖНЕНИЯТА, СВЪРЗАНИ С НЕГО, СЕ ПРЕВЪРНАХА В СВЕТОВНА ЕПИДЕМИЯ ПРЕЗ ПОСЛЕДНИТЕ ГОДИНИ.

Общоприетата теория за причините е свързана с дисбаланса, настъпващ в организма в резултат на повишен калориен прием с храната и намалена физическа активност. Този модел не успява напълно да обясни нарастващата честота на затлъстяването при деца, подрастващи и възрастни, което е индикация за вероятността други фактори да участват в този процес. Химикали, наречени ендокринни дисруптори, които са екзогенни молекули или съчетание на няколко такива, е възможно да нарушат всеки аспект от хормоналното действие и хормоналната хомеостаза. Човек е ежедневно изложен на действието на такива обезогени, които попадат в организма през стомашно-чревния тракт, инхалация или директно през кожата. Тези химикали стимулират адипогенезата и развитието на затлъстяване по различни механизми.



г-р Дениз Бакалов

Клиника по
ендокринология,
УМБАЛ
"Александровска"

Катедра по
вътрешни болести,
Медицински
факултет, МУ-София

Ключови думи:

дисруптори на
ендокринната
система (ДЕС),
обезогени,
адипогенеза,
затлъстяване

Затлъстяването е хронично, многофакторно и рецидивиращо заболяване. Нарастване на честотата на затлъстяването и захарен диабет тип 2 (ЗД2) се отчита в световен мащаб. Глобално честотата на затлъстяването се е утроила през последните четиридесет години до над 650 милиона засегнати през 2016 г. Затлъстяването засяга около 15% от възрастното население и достига до над 25% в определени региони на Северна и Южна Америка, Близкия Изток и Тихоокеанските островни общности. В САЩ 39.8% от възрастното население над 20 години и 18.5% от младежите на възраст 2-19 години са със затлъстяване. От ЗД2 боледуват около 9% от възрастното население с прогресивно увеличаване

над 13% в специфични райони и популации^[1,2]. Затлъстяването е рисков фактор за развитие на ЗД2 и около 2/3 от пациентите са с наднормено тегло или затлъстяване при диагностицирането на диабета. И двете заболявания се асоциират с развитие на коморбидни състояния, като метаболитно асоциирана стеатозна болест на черния дроб (MASLD), сърдечно-съдова и бъбречна болест, които са главни фактори, водещи до повишена смъртност^[3].

Общоприета е теорията за дисбаланса между приетата храна с висока енергийна плътност и намаленото изразходване на тази енергия като основна причина за развитие на затлъстяването. През последните години данни от различни проуч-

вания дават основание да се мисли за наличие на различни групи фактори за настъпване и поддържане на затлъстяването. Например, изтъква се важността на естеството на калориите, придобити от въглехидратна храна (висок или нисък гликемичен индекс), като по-важен фактор, отколкото количеството на приетите калории^[4,5]. По данни на NHANES се установява, че американското население в голяма степен спазва препоръките на Американската сърдечна асоциация и Министерството на здравеопазването през последните 40 години. От 1965 г. до 2011 г. средната консумация на мазнини е спаднала от 45 на 34% при възрастните, но консумацията на въглехидрати е увеличена от 39 на 51%. Въпреки отчетените промени

В хранителните навици за същия период от време средният индекс на телесна маса (ИТМ) за двата пола се е увеличил от 24.2 kg/m² до 29 kg/m²^[6,7]. Парадоксални са данните, свързани с общото намаляване на физическата активност в периода 1988-2006 г., а от друга страна се отчита увеличена физическа активност в свободното време до 47% за мъжете и 20% за жените. NHANES докладва, че за съизмеримо количество калорийна консумация и физическа активност възрастните през 2006 г. имат ИТМ 2.3 kg/m² по-висок от тези през 1988 г.^[8]

Генетичните фактори са другата основна причина за възникване на затлъстяването. Те могат да обяснят вариациите в ИТМ между различните индивиди, които достигат до 40-70%. Множество генетични локуси са отговорни за развитие на затлъстяването и съответно унаследяването им^[9]. Факторите на средата също са отговорни за развитие на затлъстяването, като най-важни от тях са стресовите ситуации, нарушен циркадианен ритъм, промените в чревния микробиом, замърсяването на въздуха, почвата и водите^[10].

От патофизиологична гледна точка затлъстяването се дефинира като абнормално и ексцесивно натрупване на мастна тъкан, което създава последващ метаболитен и сърдечно-съдов риск. Известно, е че разпределението на мастната тъкан, не толкова количеството, е определящо за възникване на свързаните със затлъстяването болестност и смъртност. Бялата мастна тъкан, локализирана абдоминално в мезентериума и оментума, е свързана с по-висок здравен риск в сравнение с бялата мастна тъкан, която е

разположена подкожно. Двата вида локализация се различават по отношение на регулацията и метаболизма на триглицеридите, както и продукцията на адипокини^[11]. Бялата мастна тъкан е също така по-голямо различен ендокринен орган. При мъжете натрупването на висцерална мастна тъкан е по-изразена в сравнение с жените, а това създава по-голям риск за дисгликемия поради отделянето на проинфламаторни цитокини, водещи до инсулинова резистентност. Важен е и броят на адипоцитите, които се натрупват в пренаталния период и периода на израстването. Натрупани са доказателства, че развитието на затлъстяване при възрастните се дължи на увеличаване на размера (хипертрофия) на адипоцитите, както и увеличаване на техния брой (хиперплазия)^[12]. Стресови фактори от външната среда в периода на феталното развитие са също отговорни за дълбоки трайни промени, които се извяват по-късно през живота. Проследяване на деца, родени от майки, които са били в първи или втори триместър по време на т.нар. *Dutch Hunger Winter* 1944-1945 показва предразположеност към затлъстяване в сравнение с деца на майки, неизложени на продължителен глад^[13]. Не само гладуването по време на бременността, но и затлъстяването на майката може да доведе до дълготрайни здравословни проблеми, включително и затлъстяване и сърдечно-съдов риск в поколението. Този феномен за пръв път е описан и наречен „фетално програмиране“ от Дейвид Баркър. Теорията се базира на хипотезата за т.нар. „пестелив фенотип“, който предполага, че интраутеринната малнутриция води до програмиране на фетуса да използва калориите пестеливо

по време на целия бъдещ живот^[14]. В тези случаи, ако следредовата среда е богата на калории, се получава дисбаланс между „пестеливия фенотип“, програмиран пренатално, и изобилието от калорийна храна, което ще доведе до затлъстяване и свързани с това заболявания. Моделът DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) е предложен, за да обясни влиянието на външните фактори в ранните години на живота, а също така потвърждава, че различни стресови фактори променят трайно ендокринната хомеостаза и модифицират невроендокринното програмиране, които са отговорни за растежа, енергийната хомеостаза, апетита и адипоцитната диференциация. Всичко това води до повишен риск от затлъстяване^[15]. Тютюнопушенето по време на бременността е добре проучен и общоприет рисков фактор за развитие на затлъстяване при новородените.

Дефиницията на The Endocrine Society за ДЕС е екзогенни химикали или смес от такива, които могат да увредят всеки аспект от хормоналното физиологично действие^[16]. Това определение се различава от токсикологичната дефиниция за ДЕС, която включва изискването експозицията да доведе до развитие на нежелана реакция при здрав организъм. ДЕС са се превърнали в широко разпространени субстанции в обкръжаващата ни среда и човек може да бъде изложен на тяхното действие чрез храната, лекарствени продукти, аграрни химикали, козметика, медицинска екипировка и дори детски играчки. Попадането в организма може да е по различни пътища – поглъщане през гастроинтестиналния тракт, инхалация или директно през кожата^[17,18]. Нуклеарните хормонални рецептори са

основната цел на действието на ДЕС. Тези рецептори са част от суперфамилията на лиганд-регулируемите транскрипционни фактори и съдържат променлив N-терминален домейн, непроменлив ДНК-свързващ домейн, междинна свързка и C-терминален лиганд-свързващ домейн. Установени са 48 гена, кодиращи нуклеарните хормонални рецептори в човешкия геном^[19]. Цели за ДЕС са глюкокортикоидният рецептор (GR), прогестеронов рецептор (PR), рецепторите за рениноевата киселина (RAR $\alpha\beta$), 9-cis рецептор на ретиноевата киселин (RXR $\alpha\beta$), PPAR $\alpha\beta/\delta\gamma$ и чернодробният „X“ рецептор (LXR $\alpha\beta$). Освен въздействието, чрез нуклеарните рецептори ДЕС могат да нарушат функционирането на множество клетъчни сигнални пътища, които са модулирани от пептиди или малки молекули^[20].

Обезогени са наречени химични продукти, включително ДЕС, които водят до затлъстяване при хората и животните. Обезогените може да действат директно на адипоцитите, стимулирайки увеличаване на техния брой, складирането на мазти в съществуващите адипоцити и развитие на дисфункционални адипоцити. Обезогените може да действат и индиректно чрез нарушение на метаболизма и контрола на апетита, индуциране на промени в чревния микробиом и нарушение на метаболитния сетпойнт^[21]. Чувствителността и отговорът за различни обезогени е особено изразена в критичния период на растежа и развитието на организма. Например фетусът има по-ниска експресия на цитохром P450 ензима, който метаболизира ксенобиотиците отколкото възрастните. Освен това в този период е много

по-висока възприемчивостта към външни фактори като ДЕС, които определят и трайни промени в регулацията на телното и ендокринната хомеостаза в бъдеще. Проучвания с гризачи докладват, че в перинаталната и в ранната постнатална фаза експозицията на бисфенол А (BPA), пестициди, нонилфенол и перфлуороктаноидна киселина (PFOA) водят до повишено тегло по дозо-зависим тип и полово диференциран начин^[22]. Проучванията при хората също потвърждават асоциацията между перинаталната експозиция на ДЕС и риска от развитие на затлъстяване на по-късен етап от живота. Изследователите също така отбелязват важността на продължителността на експозицията на обезогените, които и в по-напреднала възраст биха довели до развитие на затлъстяване^[23].

Излагането на въздействието на обезогени в ранната фаза на живота води до увеличаване на масата на бялата мастна тъкан чрез увеличаване на съществуващата тъкан или промотиране на диференциацията на адипоцитите от мултипотентната мезенхимна стромална стволова клетка или индукция на диференциацията на преадипоцитите. Активация на специфични нуклеарни хормонални рецептори лежат в основата на обезогенното действие на ДЕС. Нуклеарният рецептор PPAR γ е т.нар. „главен регулатор“ на адипогенезата. Необходима е хетеродимеризация на PPAR γ с RXR, след което се свързва с ДНК, за да се осъществи регулиране на таргетния ген. Активацията на този хетеродимер от ендогенни лиганди, лекарствени продукти или ДЕС води до експресия на адипогенни гени, които водят до диференциация на

адипоцитите^[24]. При проведен активен скрининг на различни молекули, като потенциални и актуални активатори на адипогенезата, са идентифицирани като такива лактофен, диклофопметил и моно-2-етилхексил (МЕНР)^[25]. Въпреки това е възможно и се приема, че ДЕС може да активира адипоцитната диференциация и по PPAR γ -независим механизъм. Такъв е патофизиологичният механизъм на действието на бисфенол А (BPA), фосфоорганичните пестициди, полихлоратен бифенил (PCBs). Например PCB-77 действа чрез арил хидрокарбония рецептор, за да стимулира адипоцитната диференциация на 3T3-L1 преадипоцитите^[20].

Трибутилтин (ТВТ) е един от първите идентифицирани обезогени и съответно един от най-проучените. ТВТ се свързва и съответно активира PPAR γ и RXR, за да индуцира и стимулира диференциацията на адипоцитите. В ин витро модели при миши клетки се доказва, че експозицията на ТВТ води до диференциация на 3T3-L1 преадипоцитите в дисфункционални адипоцити с нарушена генна експресия и липиден метаболизъм.

Допълнително при тези дисфункционални адипоцити се доказва нарушена инсулинова чувствителност, неблагоприятен профил на адипокините, експресия на проинфламаторни и профибротични гени, както и нарушена термогенеза^[26]. При ин vivo модели се установява, че ТВТ експозицията увеличава натрупването на мастна тъкан и чернодробната стеатоза при гризачи, риби и охлюви. При миши модели, които са били под въздействието на ТВТ, пренатално и на по-късен етап освен натрупване на мастна тъкан в изследваните животни се установя-

ва предаване на ефекта и напред в поколението^[27].

Акриламидът е установен в храната и може да се образува непреднамерено като краен биопродукт в резултат на пържене, печене и гриловане. Акриламидът индуцира натрупване на бяла мастна тъкан при мишки след като са били на високомазнинна диета. Акриламидът действа чрез митоген-активираната протеинкиназа (МАРК) и 5'-монофосфат-активираната протеинкиназа-ацетил СоА карбоксилаза (АМРК-АСС) като стимулира адипогенезата^[28]. Подобен ефект е установен при епидемиологични проучвания при хора – две кохорти от новородени, проследени за продължителен период във Франция и Норвегия с биомаркери като акриламиден хемоглобин (HbAA) и глицимиден хемоглобин (HbGA). Резултатите показват, че деца с пренатална експозиция на високи нива акриламид, са в риск да се родят с ниско тегло за гестационната възраст и да бъдат затлъстели на 3-годишна възраст^[29,30].

Два често използвани емулгатора като хранителна добавка – карбоксиметилцелулоза и Р-80, водят до интестинално възпаление и нарушаване на чревния микробиом с краен резултат повишено телесно тегло, увеличена бяла мастна тъкан и метаболически синдром при миши модели^[31]. Мононатриевият глутамат (MSG), широко използван в храните като подобрител на вкуса, е добре проучен във връзка със способността му да предизвиква затлъстяване и метаболически синдром при мишки чрез токсично въздействие върху нуклеус аркуатус, който е хипоталамичен център, регулиращ телесното тегло и енергийния метаболизъм. Допълнително има вероятност

MSG да води до нарушена секреция на глюкагоно-подобния пептид-1 (GLP-1) и по този начин да наруши регулацията на апетита^[32]. Нонилфенол е основният микробен дезградиращ продукт на алкилфенол етоксилата, който е сърфактант, използван за производството на пластмаси, пестцициди и козметика. При ин витро проучвания нонилфенол индуцира диференциацията на 3T3-L1 преадипоцитите в дисфункционални адипоцити^[33]. Добре проучен е ефектът на нонилфенола за увеличаване на естрогенната активност чрез индуцирана сигнализация през естрогеновите рецептори. Освен този ефект, по-голямо значение като обезоген за нонилфенола има способността му да индуцира активността на надбъбрека, чрез увеличаване на тип 11 β -хидроксиестероид дехидрогеназата в мастната тъкан ин виво, което се свързва със затлъстят фенотип^[34]. Парабените се използват във фармацевтичната, хранителната и козметичната индустрия поради техните антимикробни и антимикотични ефекти. Парабените доказано стимулират адипогенезата при 3T3-L1 преадипоцитите и мезенхималните С3Н10Т1/2 клетките, чрез активиране на PPAR, а съответно намаляват остеогенезата и хондрогенезата на С3Н10Т1/2 клетките^[35]. Стари проучвания за парабените показват непълни и непоследователни данни за връзката им с наднорменото тегло и затлъстяването. Последните проучвания в германската LINA (Lifestyle and Environmental Factors and their Influence on Newborns Allergy Risk) кохорта докладват, че експозицията на майките на бутил парабен в трети триместър от бременността се асоциира с наднорменото тегло на родените деца в първите 8 години от живота и корелацията е

по-силна при момчетата^[36].

След публикуването през 2006 г. на спорната „обезогенна хипотеза“ множество проучвания се провеждат и до голяма степен потвърждават с доказателства, че затлъстяването е не само едно просто уравнение на нарушен баланс на енергията в организма. Още много фактори предстои да бъдат обследвани, като например разбиране на действието на обезогените в реалния живот. Интересна насока в тези проучвания са въздействието на смесени ДЕС и тяхното взаимодействие с другите рискови фактори за затлъстяване – генетика, хранене, стрес, нарушен циркадианен ритъм в дългосрочен план. Връзката между ДЕС и процеса на затлъстяването и последвалите усложнения е до голяма степен доказана, но е необходимо в бъдеще да се изгради стройна система за евентуална превенция. ■

Книгопис:

1. World Obesity Atlas 2022. https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wor-files/World_Obesity_Atlas_2022.
2. International Diabetes Federation Diabetes Atlas 2021. IDF, Atlas, 10th Edition, 2021.
3. K. Iglay, et al., Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus, *Curr. Med. Res. Opin.* 32 (2016) 1243–1252.
4. Ludwig DS, Hu FB. The carbohydrate-insulin model of obesity: beyond “calories in, calories out”. *JAMA Internal Medicine* 2018 178 1098–1103.
5. Ludwig DS, Hu FB, Tappy L & Brand-Miller J. Dietary carbohydrates: role of quality and quantity in chronic disease. *BMJ* 2018 361 k2340.
6. Cohen E, et al. Statistical review of US macronutrient consumption data, 1965–2011: Americans have been following dietary guidelines, coincident with the rise in obesity. *Nutrition* 2015 31 727–732.
7. Shari Z, et al. Trends in dietary carbohydrate, protein, and fat intake and diet quality Among US adults, 1999–2016. *JAMA* 2019 322 1178–1187.
8. Brown RE, et al. Secular differences in the association between caloric intake, macronutrient intake, and physical activity with obesity. *Obesity Research & Clinical Practice* 2016 10 243–250.
9. Goodra MD. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet. Diabetes & Endocrinology* 2018 6 223–236.
10. Heinrich JJ & Blumberg B. Environmental obesogens: mechanisms and controversies. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2019 59:69–106.
11. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity Reviews* 2010 11 11–18.
12. White U & Ravussin E. Dynamics of adipose tissue turnover in human metabolic health and disease. *Diabetologia* 2019 62 17–23.
13. Ravelli GP, Stein ZA & Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *New England Journal of Medicine* 1976 295 349–353.
14. Hales CN & Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin* 2001 60 5–20.
15. Barker DJP. Sir Richard Doll Lecture. Developmental origins of chronic disease. *Public Health* 2012 126 185–189.
16. Zoeller RL, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from the Endocrine Society. *Endocrinology* 2012 153 4097–4110.
17. Gore AC, et al. EDC-2: the Endocrine Society’s second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Reviews* 2015 36 E1–E150.
18. Veiga-Lopez A, et al. Obesogens: endocrine-disrupting chemicals: identifying knowledge gaps. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2018 29 607–625.
19. Evans RM & Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors, RXR, and the big bang. *Cell* 2014 157 255–266.
20. Annesoo V, et al. Polychlorinated biphenyl-17 induces adipocyte differentiation and proinflammatory adipokines and promotes obesity and atherosclerosis. *Environmental Health Perspectives* 2008 116 761–768.
21. Charamo-Garcia R & Blumberg B. Current research approaches and challenges in the obesogen field. *Frontiers in Endocrinology* 2019 10:147.
22. Braun JM. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nature Reviews. Endocrinology* 2017 13 161–173.
23. Ren N-M & Blumberg B. Agrochemicals and obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology* in press, 2020.
24. Tontonoz P & Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. *Annual Review of Biochemistry* 2008 77 289–312.
25. Foley B, et al. Editor’s highlight: screening ToxCast prioritized chemicals for PPARdelta function in a human adipose-derived stem cell model of adipogenesis. *Toxicological Sciences* 2017 155 85–100.
26. Regnier CM, et al. Tributyltin differentially promotes development of a phenotypically distinct adipocyte. *Obesity* 2015 23 1864–1871.
27. Charamo-Garcia R, et al. Transgenerational inheritance of increased fat deposits, stem cell reprogramming, and hepatic steatosis is elicited by prenatal exposure to the obesogen tributyltin in mice. *Environmental Health Perspectives* 2015 123 359–366.
28. Lee JW & Pye S. Acrylamide induces adipocyte differentiation and obesity in mice. *Chemo-Biological Interactions* 2019 298 24–34.
29. Kadawathugedara M, & The Eden Mother-Child Cohort Study Group. Dietary acrylamide intake during pregnancy and anthropometry at birth in the French Eden mother-child cohort study. *Environmental Research* 2016 149 159–166.
30. Kadawathugedara M, et al. Dietary acrylamide intake during pregnancy and postnatal growth and obesity: Results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Environment International*. 2018 113 325–334.
31. Chaussois B, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 2015 519 92–96.
32. Shannon M, et al. The endocrine-disrupting potential of monosodium glutamate (MSG) on secretion of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) gut hormone and GLP-1 receptor interaction. *Toxicology Letters* 2017 265 97–105.
33. Masuno H, et al. Effect of 4-nonylphenol on cell proliferation and adipocyte formation in cultures of fully differentiated 3T3-L1 cells. *Toxicological Sciences* 2003 75 314–320.
34. Chang J-L, et al. In utero and neonatal exposure to nonylphenol develops hyperandrogenism and metabolic syndrome later in life. I. First generation rats (F1). *Toxicology* 2012 301 40–49.
35. Hu P, Overby H, et al. Methylparaben and butylparaben alter multipotent mesenchymal stem cell fates towards adipocyte lineage. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2017 329 49–57.
36. Leppert B, et al. Maternal paraben exposure triggers childhood overweight development. *Nature Communications* 2020 11 561.