



# ДЕТОПИСИ

НА БЪЛГАРСКАТА АКАДЕМИЯ  
НА НАУКИТЕ И ИЗКУСТВОТО - БЛНИ



Том 7, брой 1, 2020



**Редакционна колегия**

**Главен редактор**  
Маргарита Каменова

**Заместник-главни редактори**  
Екатерина Титянова  
Йорган Каменов

**Почетен редактор**  
Григор Велев

**Научен секретар**  
Емилия Христова

**Членове**  
Ангел Джамбазовски  
– Република Македония  
Боян Лозанов  
Валентин Стамов  
Георги Маринов  
Добрин Свинаров  
Емил Янев  
Иванка Денева  
Искра Христовова  
Надка Бояджиева  
Славчо Панделиев  
Стоян Танев

**Технически редактор**  
Камелия Кунева

**Графичен дизайн**  
Росица Иванова

**Editorial Board**

**Editor in Chief**  
Margarita Kamenova

**Deputy Editors**  
Ekaterina Titianova  
Jordan Kamenov

**Honorary Editor**  
Grigor Velev

**Scientific Secretary**  
Emilia Christova

**Members**  
Angel Dzhambazovski – Republic of  
Macedonia  
Boyan Lozanov  
Valentin Stamov  
Georgi Marinov  
Dobrin Svinarov  
Emil Yanev  
Ivanka Deneva  
Iskra Hristozova  
Nadka Boyadzhieva  
Slavcho Pandeliev  
Stoyan Tanev

**Technical Editor**  
Kameliya Kuneva

**Graphic Design**  
Rositsa Ivanova

ISSN: 1314-703X



# **СБОРНИК ДОКЛАДИ**

## **18-ти НАЦИОНАЛЕН СИМПОЗИУМ С МЕЖДУНАРОДНО УЧАСТИЕ НА БЪЛГАРСКОТО СДРУЖЕНИЕ ЗА ПРОУЧВАНЕ НА ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО И СЪПЪТСТВАЩИТЕ ГО ЗАБОЛЯВАНИЯ**

**6 -7 МАРТ 2020, СОФИЯ**

**СЪДЪРЖАНИЕ**  
**Том 7, брой 1, 2020 г.**

<b>БЪЛГАРСКОТО СДРУЖЕНИЕ ЗА ПРОУЧВАНЕ НА ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО И СЪПЪТСТВАЩИТЕ ГО ЗАБОЛЯВАНИЯ НА 25 ГОДИНИ -</b> <i>Св. Ханджиев, почетен председател на БАСОРД.....</i>	14
<b>25 YEARS BULGARIAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY AND RELATED DISEASES (BASORD) -</b> <i>Svetoslav Handjiev, Honory president of BASORD.....</i>	14
<b>ЗАТЛЪСТЯВАНЕ: ПОВЕДЕНЧЕСКИ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИ ПЕРСПЕКТИВИ -</b> <i>Джейсън Халфорд, Пол Кристиансен, Университет Карл Робертс, Ливърпул.....</i>	17
<b>OBESITY; BEHAVIOURAL AND PSYCHOLOGICAL PERSPECTIVES -</b> <i>Jason C.G. Halford, Paul Christiansen, Carl Roberts University of Liverpool, Liverpool .....</i>	17
<b>РОЛЯ НА НИСКОКАЛОРИЙНИТЕ ПОДСЛАДИТЕЛИ ЗА ЗДРАВЕТО И ЗА ПОДДЪРЖАНЕТО НА НОРМАЛНАТА ТЕЛЕСНА МАСА -</b> <i>Мария Хасапиду, Институт по хранене, Солун, Гърция.....</i>	19
<b>THE ROLE OF LOW CALORIE SWEETENERS IN HEALTH AND WEIGHT MANAGEMENT -</b> <i>Maria Hassapidou, Department of Nutritional Sciences and Dietetics, International Hellenic University (IHU), Thessaloniki, Greece .....</i>	19
<b>НАРУШЕНИЯ НА ТЕГЛОТО И СЪНЯ: ДОКАЗАТЕЛСТВА ОТ ФРЕНСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ХРАНИТЕ И ПРЕПОРЪКИ ЗА ПРЕВЕНЦИЯ НА ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО -</b> <i>Валентина А. Андреева, Деймиън Лагер, Пилар Галан, Серж Херцберг, Сорбона, Париж .....</i>	21
<b>BODY WEIGHT AND SLEEP DISORDERS: EVIDENCE FROM THE FRENCH NUTRINET-SANTÉ GENERAL POPULATION COHORT AND POLICY PERSPECTIVES FOR OBESITY PREVENTION -</b> <i>Valentina A Andreeva, Damien Léger, Pilar Galan, Serge Herberg, Nutritional Epidemiology Research Group (EREN), Sorbonne Paris Nord University, France .....</i>	21
<b>ОТ ЛЕЧЕНИЕ КЪМ ПРЕВЕНЦИЯ -</b> <i>Атанас Атанасов, Ивелин Панчев, Горица Раклеова, „Съвместен Геномен Център“ ООД.....</i>	26
<b>FROM TREATMENT TO PREVENTION -</b> <i>Atanas Atanasov, Ivelin Panchev, Goritsa Rakleova, Joint Genome Center Ltd. ....</i>	26
<b>АСОЦИАЦИЯ МЕЖДУ ВИСЦЕРАЛНО ЗАТЛЪСТЯВАНЕ, МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ И ТИРЕОИДНА ДИСФУНКЦИЯ -</b> <i>Лъчезар Лозанов, Acibadem City Clinic МБАЛ Токуда София.....</i>	37

<b>ASSOCIATION BETWEEN VISCERAL OBESITY, METABOLIC SYNDROME AND THYROID DYSFUNCTION -</b> <i>Lachezar Lozanov, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital Sofia</i> .....	37
<b>ПРОЕКТ „ГЕНОМЪТ НА БЪЛГАРСКИЯ СТОЛЕТНИК“ -</b> <i>Л. Балабански, Д. Сербезов, Р. Въжарова, С. Карачанак-Янкова, Р. Станева, М. Михайлова, В. Дамянова, Д. Нешева, З. Хамуд, М. Ганев, О. Антонов, В. Спасова, Д. Николова, С. Хаджидекова, Д. Тончева - МУ - София, Клиника „Малинов“ - София, СУ „Св.Кл.Охридски“</i> .....	40
<b>THE BULGARIAN CENTENARIAN GENOME PROJECT -</b> <i>L. Balabanski, D. Serbezov, R. Vazharova, S. Karachanak-Yankov, R. Staneva, M. Mihaylova, V. Damyanova, D. Nesheva, Z. Hammoudeh, M. Ganey, O. Antonova, V. Spasova, D. Nikolova, S. Hadjidekova, D. Toncheva - Medical University - Sofia, Malinov Clinic - Sofia, Sofia University „St. Kliment Ohridski“</i> .....	40
<b>СЪВРЕМЕННИ ФИЗИКАЛНИ И КИНЕЗИТЕРАПЕВТИЧНИ ФАКТОРИ В ПРЕВЕНЦИЯТА И ЛЕЧЕНИЕТО НА ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО И ПРИДРУЖАВАЩИТЕ ГО ЗАБОЛЯВАНИЯ -</b> <i>Христина Миланова, ВМА, София</i> .....	43
<b>MODERN PHYSICAL AND KINESYTHEAPEUTIC FACTORS IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF OBESITY AND ACCOMPANYING DISEASES -</b> <i>Hristina Milanova, Military Medical Academy, Sofia</i> .....	43
<b>НЕОБХОДИМОСТТА ОТ ОЦЕНКА И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ПСИХИЧНОТО СЪСТОЯНИЕ, ПРИ ПАЦИЕНТИ С БАРИАТРИЧНА ОПЕРАЦИЯ -</b> <i>Елена Иванова, Вихра Миланова, УМБАЛ „Александровска“, Център за лечение на затлъстяването и бариатрична хирургия, София</i> .....	47
<b>THE NEED FOR EVALUATION AND MONITORING OF MENTAL STATUS IN PATIENTS WITH BARIATRIC SURGERY -</b> <i>Elena Ivanova, Vihra Milanova, University Hospital „Alexandrovska“, Center for treatment of obesity and bariatric surgery - Sofia</i> .....	47
<b>КЕТОГЕННА ДИЕТА В УПРАВЛЕНИЕ НА ТЕГЛОТО -</b> <i>Строкова, Андреева-Гатева, Попова, МУ - София, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“</i> .....	50
<b>KETOGENIC DIET AND WEIGHT MANAGEMENT -</b> <i>Stroкова, Andreeva-Gateva, Popova, Medical University of Sofia, UMHAT Tzaritza Yoanna - ISUL</i> .....	50
<b>ЧРЕВНИЯТ МИКРОБИОМ И ЗАТЛЪСТЯВАНЕ -</b> <i>Мария Калинкова, Теодора Ханджиева-Дърленска, БАСОРД, МУ - София</i> .....	53
<b>GUT MICROBIOME AND OBESITY -</b> <i>Maria Kalinkova, Teodora Handjjeva-Darlenska., BASORD, Medical University, Sofia</i> .....	53

<b>ЗНАЧЕНИЕ НА ПРОПОЛИСА В ТЕРАПИЯТА НА МЕТАБОЛИТНИЯ СИНДРОМ -</b> <i>Моника Салтиел, Светослав Ханджиев, БАСОРД</i> .....	57
<b>THE IMPORTANCE OF PROPOLIS IN THE TREATMENT OF THE METABOLIC SYNDROME -</b> <i>Monika Saltiel, Svetoslav Handjiev, BASORD</i> .....	57
<b>ИНДЕКС НА ТЕЛЕСНА МАСА, МАРКЕР НА ВРЪЗКАТА ЗАТЛЪСТЯВАНЕ - КОЛОРЕКТАЛЕН РАК -</b> <i>Рибаров Р., МУ - София</i> .....	61
<b>BODY MASS INDEX, MARKER OF THE LINK BETWEEN OBESITY AND COLORECTAL CANCER</b> <i>Ribarov R., Medical University - Sofia</i> .....	61
<b>НАЛИЧИЕТО НА МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ НЕ ПОВЛИЯВА СЪРДЕЧНАТА АВТОНОМНА ФУНКЦИЯ ПРИ НОВООТКРИТ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 -</b> <i>Румяна Димова, Невена Чакърова, Грета Грозева, Цветалина Танкова, МУ - София</i> .....	64
<b>THE PRESENCE OF METABOLIC SYNDROME DOES NOT AFFECT CARDIAC AUTONOMIC FUNCTION IN NEWLY-DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES -</b> <i>Rumyana Dimova, Nevena Chakarova, Greta Grozeva, Tsvetalina Tankova - Medical University - Sofia</i> .....	64
<b>ЧРЕВНА МИКРОБИОТА - СЕРУМЕН ХОЛЕСТЕРОЛ, С АКЦЕНТ В БРХУ ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО -</b> <i>Дарина Димитрова-Стефанова, Галя Камбурова, Екатерина Иванова, Медицински колеж „Й.Филаретова“, МУ - София</i> .....	67
<b>GUT MICROBIOTA - SERUM CHOLESTEROL, FOCUSING ON OBESITY -</b> <i>Darina Dimitrova-Stefanova, Galia Kamburova, Ekaterina Ivanova - Medical College „Y. Filaretova“, Medical University - Sofia</i> .....	67
<b>ХРАНИТЕЛНИ НАРУШЕНИЯ, ЧРЕВНА МИКРОБИОТА И ЗАТЛЪСТЯВАНЕ -</b> <i>Емма Кьолеян, Дарина Димитрова, Екатерина Иванова, Галя Камбурова, Елинка Миланова, Медицински колеж „Й. Филаретова“, МУ-София</i> .....	70
<b>NUTRITIOUS DISTURBANCES, INTESTINAL MICROBIOTA AND OBESITIES -</b> <i>Emma Keuleyan, Darina Dimitrova, Ekaterina Ivanova, Galia Kamburova, Elinka Milanova, Medical College „Y. Philaretova“, Medical University of Sofia</i> .....	70
<b>РОЛЯТА НА ВИТАМИН Д ПРИ ЗАТЛЪСТЯВАНЕ - ОБЗОР -</b> <i>Д. Дралчева, В. Снегарова, Д. Найденова, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна</i> .....	72
<b>A REVIEW OF THE ROLE OF VITAMIN D IN OBESITY -</b> <i>D. Dralcheva, V. Snegarova, D. Naydenova, Medical University of Varna</i> .....	72

<b>ХРАНИТЕЛНИТЕ ДОБАВКИ В БОРБАТА СРЕЩУ ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО -</b> <i>Теодора Караиванова, Пепя Николчова,</i> <i>Медицински колеж „Й. Филаретова“, МУ-София .....</i>	76
<b>DIETARY SUPPLEMENTS TO FIGHT OBESITY -</b> <i>Teodora Karaivanova, Pepa Nikolchova,</i> <i>Medical College „Jordanka Filaretova“, Medical University Sofia.....</i>	76
<b>САРКОПЕНИЧНО ЗАТЛЪСТЯВАНЕ И МИОКИНИ -</b> <i>Я. Асьов, Ж. Бонева, И. Ганева, Здравко Каменов,</i> <i>УМБАЛ „Александровска“, МИ - МВР .....</i>	79
<b>SARCOPENIC OBESITY AND MYOKINES -</b> <i>Y. Assyov, I. Ganeva, Zh. Boneva, Z. Kamenov - University Hospital Alexandrovska, Sofia;</i> <i>Medical Institute - Ministry of Interior.....</i>	79
<b>МИКРОБИОМЪТ - ГЕНОМЪТ НА ЧРЕВНАТА ФЛОРА -</b> <i>Д. Попова, Р. Стоянова, УМБАЛ “Царица Йоанна-ИСУЛ”, МУ-София.....</i>	83
<b>MICROBIOME- THE GUT GENOME -</b> <i>D. Popova, R. Stoyanova, University Hospital „Tsaritsa Yoanna-ISUL“,</i> <i>Medical University of Sofia.....</i>	83
<b>РОЛЯ НА ГЕНЕТИКАТА ПРИ ПЕРСОНАЛИЗИРАНЕ НА ДИЕТОТЕРАПИЯТА ЗА ПОСТИГАНЕ НА ЗДРАВΟΣЛОВНО ТЕЛЕСНО ТЕГЛО -</b> <i>Виктория Спасова, Боряна Герасимова, Олга Антонова, МУ - София .....</i>	86
<b>THE ROLE OF GENETICS IN PERSONALIZING DIET THERAPY TO ACHIEVE A HEALTHY BODY WEIGHT -</b> <i>Victoria Spasova, Boryana Gerasimova, Olga Antonova, Medical University of Sofia .....</i>	86



## Скъпи читатели,

Този брой на списание „Летописи на БАНИ“ посвещаваме на Българското сдружение за проучване на затлъстяването и съпътстващите го заболявания, активен и постоянен партньор на Българската академия на науките и изкуствата.

БАСОРД има активна научна и просветителска дейност, поддържа високо ниво на международни контакти, участва в разработки на много съвременни методи за проучване, предпазване и лечение на затлъстяването, което добива размери на пандемия в цивилизованите страни.

Дългогодишният председател на БАСОРД, академик Светослав Ханджиев, сегашният председател, доцент Теодора Ханджиева-Дърленска, както и много участници в сдружението са активни членове на Научният медицински център на БАНИ, съдействат с тяхната научна, преподавателска и лечебна работа за утвърждаване на авторитета, мисията и целите на нашата академия.

Организираният в самото начало на Covid пандемията научен симпозиум беше от последните стандартно проведени научни събития у нас и в европейските страни преди разпространението на корона вирусът да наруши повече от половин година нормалното функциониране на националните и международни научни форуми и контакти. Представените доклади поднесоха най-новите данни за молекулярно-генетичните причини за затлъстяването, рисковете за здравето, сериозните последици от увреждането на сърдечно-съдовата система и намаляването на качеството на живота на подрастващите и възрастните индивиди. Много доклади бяха посветени на нови лечебни средства, осигуряващи превенция и лечение на затлъстяването.

С убеденост, че научните съобщения и доклади на този симпозиум ще допринесат за значително нарастване на нашите знания в тази медицинска област и ще внушат необходимост от усвояване на правилен диетичен и здравословен режим за предпазване от затлъстяване, ги предоставяме на нашите читатели с надежда за подобряване на здравето, самочувствието и елегантността.

Главен редактор акад. М. Каменова



На 6-ти и 7-ми март 2020 г Българското сдружение за проучване на затлъстяването и съпътстващите го заболявания и Българската академия на науките и изкуствата проведеха 18-ти национален (с международно участие) симпозиум „Акад. Ташо Ташев“ на тема „Съвременни подходи в превенцията и лечението на затлъстяването и придружаващите го заболявания”

Симпозиумът бе проведен по повод 25-години от създаването на Българското сдружение за проучване на затлъстяването и съпътстващите го заболявания и Световния ден за борба със затлъстяването и протече под патронажа на на Министъра на здравеопазването Кирил Ананиев.

Съорганизатори бяха Центърът за лечение на затлъстяването и бариатрична хирургия, Александровска болница, Медицинският колеж „Йорданка Филаретова“ към Медицински Университет-София, Асоциацията на студентите по медицина в България.

В Организационния комитет на форума участваха доц. д-р Теодора Ханджиева-Дърленска, Моника Салтиел, проф. д-р Жени Стайкова.

Представените на симпозиума научни доклади и съобщения са редактирани от акад. доц. Светослав Ханджиев и Моника Салтиел.

Симпозиумът беше открит от председателката доц.Теодора Ханджиева-Дърленска, която даде думата за приветствия от името на министъра на здравеопазването и от БАНИ.



**Участници в симпозиума, показващи символа на Световния ден за борба със затлъстяването („o“ - от англ. obesity)**

## Приветствие на министъра на здравеопазването:



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ  
Министър на здравеопазването

---

Изх. № 63-00-8 / 11.02 ..... 2020 г.

**ДО**

**ДОЦ. Д-Р ТЕОДОРА ХАНДЖИЕВА-ДЪРЛЕНСКА, ДМ  
ПРЕДСЕДАТЕЛ НА БЪЛГАРСКАТА АСОЦИАЦИЯ ЗА ИЗУЧАВАНЕ НА  
ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО И СЪПЪТСТВАЩИТЕ ГО ЗАБОЛЯВАНИЯ  
„АКАД. ТАШО ТАШЕВ“ (BASORD)**

**АДРЕС:**

**ГР. СОФИЯ, 1233**

**УЛ. „КРУША ПЛАНИНА“ № 1**

**УВАЖАЕМА ДОЦЕНТ ДЪРЛЕНСКА,  
УВАЖАЕМИ УЧАСТНИЦИ В XVIII НАЦИОНАЛЕН СИМПОЗИУМ  
„АКАД. ТАШО ТАШЕВ“,**

Обръщам се към вас, за да изкажа високата си оценка за дългогодишната общественополезна работа на Българската асоциация за изучаване на затлъстяването и съпътстващите го заболявания „Акад. Ташо Ташев“ (BASORD).

От своето учредяване през 1995 г. досега това е водещата организация у нас, която чрез дейността си фокусира общественото внимание както върху положителния ефект на превенцията на затлъстяването за здравето, така и върху негативните медицински последици от наднорменото тегло. Това са аспекти, които често подценяваме и не отчитаме колко съществена е ролята им за постигането на добър здравен статус на всеки човек. Именно затова е толкова важна и каузата, която BASORD преследва през годините – да повиши информираността на българските граждани от всички възрасти за огромното значение на здравословния начин на живот.

Спазването на определени норми по отношение на храненето и редовната двигателна активност отдавна са доказали ключовата си роля като превантивна мярка на много заболявания на нашето съвремие, която гарантира повишаването на качеството и продължителността на живота на населението.

Да бъдат подобрили тези показатели в България е едно от направленията, по които работи и Министерството на здравеопазването. Голяма част от усилията ни са насочени към усъвършенстване на превенцията и профилактиката на заболяванията, за много от които затлъстяването е сред основните причини.

Убеден съм, че всички ваши инициативи допринасят изключително много за популяризирането на здравните и социални ползи от балансираното хранене и физическата активност сред населението. Сигурен съм, че стойност в тази посока ще добави и XVIII-ят Национален симпозиум „Акад. Ташо Ташев“. Ето защо подкрепям това събитие и с удоволствие му предоставям патронажа на Министерството на здравеопазването.

Вярвам, че участието на международно признати експерти в областта на затлъстяването и придружаващите го заболявания ще предизвика широк интерес сред всички заинтересовани страни и дебати с обществена полза.

Пожелавам успех на XVIII-я Национален симпозиум „Акад. Ташо Ташев“.

Бъдете здрави и успешни!

С уважение,

**КИРИЛ АНАНИЕВ**  
**МИНИСТЪР НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО**



## Приветствие от БАНИ:



Уважаема г-жо председател на Българската асоциация за изследване на затлъстяването и съпътстващите го заболявания доц. Ханджиева -Дърленска,  
Уважаеми членове на БАСОРД,

Приемете най-сърдечни поздравления по повод 25 годишнината от създаването на БАСОРД от ръководството на Българската академия на науките и изкуствата.

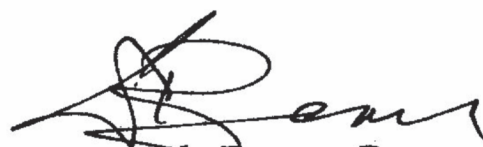
В този четвъртвековен юбилей вие имате забележителни постижения. На следващата година от основаването на асоциацията ставате член на Световната асоциация за изучаване на затлъстяването (IASO), а след това член на Европейската асоциация за изучаване на затлъстяването (EASO). От тогава всяка година проявявате високопрофесионална и необходима за съвременното общество разяснителна дейност за вредното въздействие на затлъстяването за развитие на сърдечносъдови заболявания, диабет и други социално значими болести и предоставяте практически научно обосновани съвети за предпазване от това заболяване. Изключително полезна е дейността ви за превенция на детското затлъстяване, което остава трудно лечими последици за целия живот чрез организиране всяка година на „Училище за здраве за деца и родители“. Вашата дейност е пример как да се извършва превенция на здравеопазването и то на застрашени и неподготвени контингенти, каквито са децата. За вашата

активност и нарастващи постижения в областта на превенцията на това заболяване, въвеждане на иновации в здравословното хранене и на нови методи за лечението му вие получавате признание в национален и международен мащаб. Грижата за подготовка и повишаване на квалификацията на медицински специалисти в тази област заслужава висока оценка.

Ние, членовете на Българската академия на науките и изкуствата, приемаме с голямо удовлетворение дълготрайното сътрудничество с вашата асоциация. Надяваме се, че то ще продължи и в бъдеще.

Пожелаваме на Вас и всички сегашни и бъдещи членове на БАСОРД здраве, нестихващ устрем за познания и успех в развитието на науката за хранене и предпазване от затлъстяване, което е успех за българското здравеопазване.

06.03.2020 г.



Академик проф. Григор Велев  
/председател на БАНИ/



Академик доц. Маргарита Каменова  
/главен секретар на БАНИ/

# Българското сдружение за проучване на затлъстяването и съпътстващите го заболявания на 25 години

Светослав Ханджиев

*Почетен председател на българското сдружение за проучване  
на затлъстяването и съпътстващите го заболявания*

---

## 25 years Bulgarian Association for the Study of Obesity and Related Diseases (BASORD)

Svetoslav Handjiev

*Honory president of BASORD*

On the 29th of June 2020 we celebrate the 25th anniversary since the founding of BASORD.

Bulgarian Association for the Study of Obesity and Related diseases "Acad. Tasho Tashev" (BASORD) by the Bulgarian union of medical specialists is established in 1995. Since 1996 BASORD is member of the International association for the study of obesity (IASO) and since 1998 - member of the European association for the study of obesity (EASO). In 1999 BASORD was one of the 23 initiators for developing the Milan Declaration for prevention of obesity. During the years, BASORD organizes regular scientific and lay events, national and international symposiums and congresses. In 2010 BASORD was one of the associations which initiated the "European Obesity Day" that will be celebrate for a second year on May 21st 2011 in Albena. BASORD is a partner of numerous national and international projects.

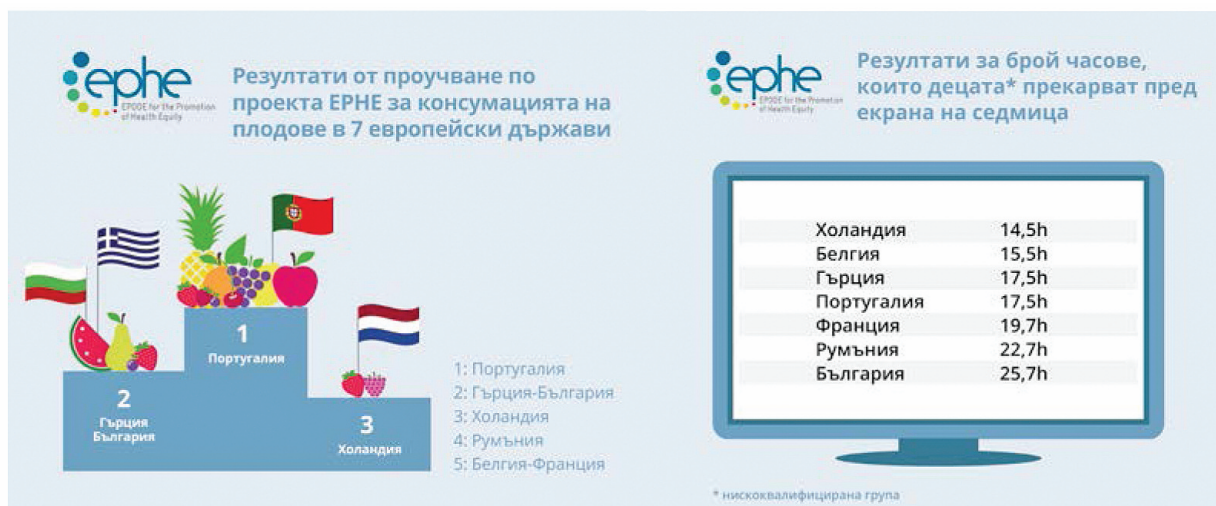
From the 28th-31st of May 2014 BASORD organized together with EASO the 21st European Congress on Obesity in Sofia.

Since 2013, BASORD developed and annually organizes "School for health for children, parents and teachers", based on EPODE methodology. BASORD is involved in numerous national and international projects (DIETS, DIETS2, DiOGENES, PREVIEW, EPHE, MOCA).

Българското сдружение за проучване на затлъстяването и съпътстващите го заболявания – Bulgarian association for the study of obesity and related diseases (BASORD) е учредено в София на 29ти юни 1995 г. Първото му ръководство е в състав: доц. Св. Ханджиев – председател, проф. Т. Станкушева – зам. председател, доц. Д. Попова – секретар и членове – доц. Вл. Христова и проф. М. Константинова. В последствие в ръководството влизат Г. Вутова, д-р Св. Илиева, доц. П. Гатева, проф. Л. Кръстев, доц. Т. Ханджиева-Дърленска, проф. Ф. Рибарова и А. Кузева. През последните години ръководството има следния вид: председател – доц. Т. Ханджиева-Дърленска и членове – проф. Ф. Рибарова, доц. Св. Ханджиев, д-р Св. Илиева и М. Блажева.

През изминалите 25 години сдружението се утвърди като водеща у нас неправителствена организация по проблемите на превенцията на болестното свръхтегло и свързаните с него обменни и сърдечно-съдови заболявания. От 1996г. БАСОРД е член на Световната асоциация за изучаване на затлъстяването (EASO). BASORD е една от 23 държави инициатори на Миланската декларация за превенция на затлъстяването през 1999 г. През годините BASORD организира регулярно научно и научно-популярни прояви, национални и международни симпозиуми и конгреси. През 2010 г. BASORD бе една от асоциациите, които участваха в учредяването на „Европейски ден за борба със затлъстяването“ (European Obesity Day). BASORD участва като партньор на международни и национални проекти, насочени към превенция на затлъстяването и информиране на обществеността за медицинските последици от наднорменото тегло (DioGENES, PREVIEW, MOCA, EPHE).

Резултати от паневропейското проучване EPHE сочещи обездвижването на българските деца от 6 до 9 годишна възраст (Фиг. 1).



**Фигура 1**

BASORD участва като партньор на международни и национални проекти, насочени към превенция на затлъстяването и информиране на обществеността за медицинските последици от наднорменото тегло (DioGENES, PREVIEW, MOCA, EPHE).

През изминалите години BASORD е организираща 5 международни симпозиума по проблемите на затлъстяването и съпътстващите го заболявания (ISORD), а през 2006 2-ри Балкански конгрес по затлъстяване. През 2011г. на конгреса в Истанбул BASORD спечели домакинството на 21-вия Европейски конгрес по затлъстяване в конкуренция с асоциациите на Испания, Италия, Португалия и Израел, което е едно голямо признание за българската медицинска наука. Конгресът се проведе от 28 до 31 май 2014г. в София, в НДК с участието на около 1100 участници от Европа и останалите континенти. През изминалите години сдружението активно участва в активности, при които се осъществяваха безплатни антропометрични измервания, целящи определяне на ИТМ и сърдечно-съдовия риск. Проведени са 18 национални (с международно участие) симпозиума „Акад. Ташо Ташев”, 8 симпозиума „Акад. Чудомир Начев” и 5 форума „Алея на здравето”. На тези форуми за първи път у нас се изнесоха данни за новооткритите хормони, регулиращи апетита и метаболизма: Лептин (д-р Даниела Попова през 1999 г.); Резистин и Адипонектин (д-р Димитър Димитров през 2001 г.); Грелин (д-р Теодора Ханджиева-Дърленска през 2002 г.). Също така за първи път бе представен ефекта на Орлистат при лечение на затлъстяването (доц. д-р Светослав Ханджиев през 1999 г.) и основите на т.нар. Балканска диета (доц. д-р Светослав Ханджиев и акад. Чудомир Начев през 2002 г.). За седми път заедно с Министерството на здравеопазването и Министерството на образованието и науката BASORD организира „Училище за здраве“ - за деца, родители и учители в Албена. Инициатива, която получава все по-благоприятни отзиви в чужбина и у нас.

### **Почетни членове на БАСОРД/ Honory members of BASORD**

Ташо Ташев  
 Никола Милев  
 Иван Горанов  
 Лукан Балабански  
 Асен Цанев  
 Тотка Станкушева  
 Мария Дамянова  
 Костадин Полонов  
 Чудомир Мерджанов  
 Чудомир Начев

Красимир Станев  
 Маргарита Тодорова  
 Енчо Калчев  
 Енчо Малев  
 Надка Бояджиева  
 Анелия Клисарова  
 Лука Кръстев  
 Стоян Гамишев  
 Любомир Иванов  
 Боян Лозанов

Петър Дойчев  
Григор Велев  
Рахамин Шекерджийски  
Любка Георгиева  
Николай Чернев  
Христо Григоров Даниела Попова  
Светлозара Илиева  
Галя Вутова  
Павлина Андреева-Гатева  
Фани Рибарова  
Jean Vague, France  
Arne Astrup, Denmark  
Stefan Rossner, Sweden  
Nazif Bagriachik, Turkey  
Konstantin Dumitresku, Romania  
Ivaylo Tzvetkov, UK  
Françoise Roville-Sausse, France  
Cristiana Glavce, Romania  
T. Sharmanov, Kazahstan  
Jana Parizkova, Czech Republic  
Shamil Tazhibayev, Kazahstan  
Ram Singh, India

Marcelo Giovannini, Italy  
Antonia Trichopoulou, Greece  
Shuji Inoue, Japan  
Ismail Mohd Noor, Malaysia  
Volkan Yumuk, Turkey  
Michel Sempe, France  
Marcolf Hanefeld, Germany  
Venceslaw Yankoff, France  
Alfredo Martinez, Spain  
Takashi Shimazu, Japan  
Philip James, UK  
Maria Babadjimopoulos, Greece  
Maria Hassapidou, Greece  
Jean-Michel Borys, France  
Dominique Perin Calvao, Luxembourg  
Maximo Maislos, Israel  
Yaroslav Kolanowski, Belgium  
Dana Mullerova, Czech Republic  
Laszlo Halmi, Hungary  
Jason Halford, UK  
Valentina Andreeva, France  
Nick Finer, UK

## Лауреати на наградата „Акад. Т. Ташев“ за млади изследователи

### 2006

Арман Постаджиан  
Димитър Димитров

### 2009

Теодора Ханджиева-Дърленска  
Соня Галчева  
Радост Асенова

### 2015

Моника Салтиел

### 2011

Марияна Караману  
Вилиана Малева

### 2014

Маргарита Блажева  
Мина Латева  
Георги Богданов

### 2020

Румяна Димова  
Любомир Балабански  
Константин Гроздев  
Явор Асьов



# Затлъстяване: поведенчески и психологически перспективи

Джейсън Халфорд, Пол Кристиансен, Карл Робертс  
*Ливърпул, Великобритания*

---

## Obesity; behavioural and psychological perspectives

Jason C.G. Halford, Paul Christiansen, Carl Roberts  
*University of Liverpool, Psychological Sciences, Liverpool, UK*

Appetite mediates the biological demands for energy with in the external environment which in turn (traditionally) constraints food choice and availability. Appetite consists of interactive processes of hunger, wanting, liking, satiation and satiety, which all impact on inhibitory control (the individual's ability to resist). Inhibitory control is reduced by exposure to palatable energy dense foods in individuals regardless of weight status. However, associations between impairments in inhibitory control, cravings for food and BMI suggest these poses a distinct risk factor for obesity.

Indeed, weaker regulatory control and a liability for that control to be overwhelmed by environmental cues is associated with elevated BMI. People with obesity, particularly in the higher BMI categories, tend to demonstrate weaker within meal satiation, with the normal deceleration of eating rate during the meal absent, and weaker post meal satiety. Weakened satiety and satiation are associated with lower levels of endogenous satiety hormones in the fed (and fasted) state, and a blunted hormone release in response to ingestion.

Individuals with obesity also demonstrated greater responsiveness to food cues, heightened hedonic responses to palatable foods, and experiences of uncontrolled hunger and greater disinhibition of eating behaviour, which all constitute risk factors for further weight gain. This has supported the notion of 'food addiction' in which the individual feels food is 'in control of them' rather than 'they are in control' of their food. Key environmental factors such as the high variety of in expensive food items now available at meal times, numerous convenient eating sites, and large portion sizes, all promoted over consumption (both passive and active) undermining tonic and episodic homeostatic signals boosting hedonic hunger and the drive to eat – weakening control. Commercial food marketing actively promotes consumption, an effect exaggerated in children living with obesity.

Long-term weight loss maintenance is challenging. Obsession with food, increased response to food cues, cravings, loss of concentration and dysphoric mood all contribute to failure in dieting. Hunger, pre and post intake appears to increase in response to weight loss and biological mechanisms appear to act to increase appetite. Thus, dieting and energy restriction impact on hunger, food cue reactivity and craving and this furthers compromises appetite control (in individuals who arguably have comprised appetite control already).

With regard to the broader psychology there appears to be a bidirectional relationship between obesity and depression, which has early origins in childhood becoming apparent after the age of seven. Current life events as well as past trauma appear to play a role in weight gain. Specifically the effects of stress and mood on dietary restraint and weight management success are well documented. Obsession with food, increased response to food cues, cravings, loss of concentration and dysphoric mood all contribute to failure in dieting. Recent data suggest that the relationship between social-economic status and BMI is also mediated by psychological distress and maladaptive coping strategies (emotional eating).

Stress and coping style mediate the link between depression and obesity through temptations and lapses. Both temptations and lapses are triggered by appetite cues and negative affect. Lapses are associated with diminished coping and inversely associated with both initial and overall weight loss. Interventions targeting satiety and reward and inhibitory control, in conjunction with adaptive coping strategies, could provide personalised approaches to obesity allowing patients to gain perceived control and self-efficacy important to long-term success.

Апетитът медийра биологичните нужди за енергия в околния свят, който от своя страна (традиционно) ограничава изборът от храна и наличността. Апетитът се състои от интерактивни процеси на глад, желание, харесване, удовлетворение и насита, всеки от които има значение за инхибиторния контрол (способността на индивида да се опълчи на тези необходимости). Инхибиторният контрол се редуцира чрез експозицията на много вкусни хранителни вещества при индивиди, независимо от тяхното тегло. Въпреки това, асоциации между намаляване на инхибиторния контрол, необходимост от храна и ИТМ предполагат, че това се приема като рисков фактор за затлъстяване.

Действително, по-слаб регулаторен контрол и отговорност за този контрол може да бъде потиснат от фактори на околната среда, се асоцира с повишен ИТМ. Хората с затлъстяване, особено тези с висок ИТМ, имат склонност да демонстрират по-слабо засищане от храна, с нормалното. Намалената насита и удовлетворение са асоциирани с по-ниски нива на ендогенните хормони на засищането в стадия на нахранването и понижено освобождаване на хормоните в отговор на поглъщането.

Индивидите с затлъстяване освено това демонстрират по-висок отговор на храни, повишени хедонични отговори към храни и преживяват неконтролиран глад и по-висока дисинхибиция на поведенческото хранене, което също съдържа рискови фактори за наддаване на тегло. Това е потвърдено с „пристрастяване към храна“, при което те чувстват, че храната контролира тях, а не че те контролират нея. Основните фактори на околния свят, като висока наличност на скъпи храни, които са налични във времето за хранене, многото хранителни сайтове, големите порции, всички тези неща промотират свръхконсумация, пасивна и активна, изпрацвайки тонични и епизодични хемостатични сигнали, за да се потенцира хедоничния глад и да се изпитва нужда за хранене- така наречният отслабващ контрол. Комерсиалният хранителен маркетинг, който промотира консумация, има за ефект повишаване на броя на децата, които живеят със затлъстяване.

Дългосрочната необходимост от загуба на тегло може да бъде предизвикателство. Манията за храна, повишеният отговор към храна, необходимостта, загубата на концентрация, потиснатото настроение, всичко предразполага към провал на диетата. Гладът, преди и след нахранване, води до повишаване на отговора към загуба на тегло и биологични механизми водят до повишаване на апетита. Освен това, диетата и енергийната рестрикция, влияят на глада, на желанието и това още повече обещава контрол на апетита (при индивиди, които вече са задържали контрола на апетит.)

Има двупосочна връзка между затлъстяване и депресия, което вече става ясно при деца след 7 годишна възраст. Настоящи и минали събития в живота като травма, имат значение за наддаването на тегло. Специфично ефектите на стреса и начинът на въздържане от храна и поддържането на тегло са добре документирани. Вманичаването по храна, повишава отговорът към хранителни вещества, довежда до загуба на концентрация и потиснато настроение, което води до неспособност за спазването на диета. Последни проучвания сочат, че има връзка между социално-икономическия статус и ИТМ и това води до емоционално хранене.

Стресът медийра връзката между депресия и затлъстяване посредством желаниа и пропуски. И двете неща се подсилват от апетит и негативни ефекти. Пропуските са асоциирани със загуба на тегло. Интервенции, правещи таргет пренасителостта и даващи награда за инхибиторния контрол, включвайки и други стратегии, могат да доставят персонализирани методи за пациентите, за да могат да имат контрол и ефикасност за дългосрочен успех.

---

## References:

1. Boyland EJ, Nolan S, Kelly B, Tudur-Smith C, Jones A, Halford J.C.G., Robinson E (2016). Advertising as a cue to consume: a systematic review and meta-analysis of the effects of acute exposure to unhealthy food or non-alcoholic beverage advertising on intake in children and adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, 103: 519-533. DOI: 10.3945/ajcn.115.120022
2. Keenen G, Christiansen P, Halford JCG, Hardman CA (2019) Explaining the associations between food insecurity, diet quality and BMI: The mediating role of life stress and maladaptive coping mechanisms. *Int J Obesity*. In press
3. Patalay, P., & Hardman, C.A. (2019). Comorbidity, codevelopment and temporal associations between body mass index and internalizing symptoms from early childhood to mid-adolescence. *JAMA Psychiatry* (IF = 16.6). Jul 1;76(7):721-729. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.0169 5.
4. Roberts CA, Christiansen P, Halford JCGH (2017) Tailoring pharmacotherapy to specific eating behaviours in obesity: Can recommendations for personalised therapy be made from the current data? *Act Diabetol* 54(8):715-25 DIO 10.1007/s00592-017-0994-x

# Роля на нискокалорийните подсладители за здравето и за поддържането на нормалната телесна маса

Мария Хасапиду

Институт по хранене, Солун, Гърция

---

## The role of low calorie sweeteners in health and weight management

Maria Hassapidou

*Professor of Nutrition and Dietetics, Department of Nutritional Sciences and Dietetics, International Hellenic University (IHU), Thessaloniki, Greece*

The World Health Organization's guideline recommends the reduction of free sugars in adults and children for a healthier life, weight management and obesity prevention. Low calorie sweeteners (LCS) used in food and drink production confer sweet taste with low or no calories and they have a much higher sweetening power compared to sugar. Each one of the different LCS has a unique structure and metabolic fate, technical characteristics and taste profiles. European populations are reporting varying levels of consumptions and trends over time. However, consumer concerns over their safety and efficiency is increasing in specific parts of the world, including European countries.

Sweeteners use is usually higher among those diagnosed with Diabetes Mellitus and overweight or obese individuals aiming towards better weight management. By replacing sugars in common foods and beverages, LCS help to decrease the energy density of these foods, which, in turn, can mean significant calorie savings and assistance in weight management. Most studies have shown that beverages containing LCS have at least a similar effect on appetite and energy intake to water. Furthermore LCS can help in the dietary management of diabetes as substitutes for sugars, and hence carbohydrates. Scientific evidence supports the conclusion that LCS have no adverse effect on blood glucose and insulin regulation (HbA1c, fasting and postprandial glucose and insulin levels) in individuals with, and without, diabetes. The safety of LCS is demonstrated by a substantial body of evidence as well as continued review by independent regulatory agencies/committees including FDA and EFSA.

Data are missing and more studies are needed on the long-term effects of LCS on glucose tolerance, gut microbiota, cardiometabolic effects and weight management. There is a need for well-designed randomised controlled trials with different comparators and different carriers of LCS (food and beverage matrices). They should be done in the context of weight-control diets, including for type 2 diabetes and also in non-restrictive diets.

Световната Здравна Организация препоръчва редукция на свободните захари при възрастни и деца за по-здравословен начин на живот, поддържане на тегло и превенция на затлъстяването. Нискокалорийните подсладители, които са използвани в храните и напитките имат сладък вкус и са с бедни на калории или нямат никакви калории, а всъщност притежават по-висока подсладителна способност от захарта. Всеки един от тези нискокалорийни подсладители притежава уникална структура, различна метаболитна съдба, технически характеристики и вкусови профили. Европейската популация има различни нива на консумация. Въпреки това, консуматорските опасения относно тяхната ефективност и безопасност се увеличават в различни части на света, включително и в Европейските държави.

Обикновено подсладителите се използват повече при хора, които са диагностицирани със захарен диабет, също така при затлъстели хора или такива с наднормено тегло, като целта е да се поддържа по-добър контрол на теглото. Подменяйки захарта в храни и напитки, които често се консумират, нискокалорийните подсладители подпомагат да се намали енергийната плътност на тези храни, което от своя страна означава, че се намалява калорийния прием и от там се подпомага поддържането на телесното тегло. Повечето проучвания показват, че напитките, съдържащи подсладители имат същия ефект върху апетита и енергия близка до тази на водата. Освен това, тези подсладители могат да подпомагат в диетата на диабетици като заместител на захарна и про-

стите въглехидрати. Научни доказателства подкрепят това заключение, като е споменато, че подсладителите нямат странични ефекти върху нивото на кръвната захар и инсулиновата регулация, (HbA1c, нивата на глюкоза на гладно и постпрандиално и върху инсулина) при индивиди с или без диабет. Безопасността на подсладителите е демонстрирана с голямо количество доказателства, а също така от агенции, които са независими една от друга, като FDA и EFSA.

Съществуват пропуски в знанията и още проучвания са необходими за да се докажат дългосрочните ефекти на подсладителите, които са нискокалорични, върху глюкозния толеранс, чревната микробиота, кардиометаболитните ефекти и поддържането на здравословно тегло. Има необходимост от рандомизирани контролирани проучвания с различни сравнители и различни носители на тези подсладители (както храни, така и напитки). Те трябва да бъдат направени в контекста на диети, които са за контрол на теглото, включително за захарен диабет тип 2 и нерестриктивни диети.

# Нарушения на теглото и съня: доказателства от френската агенция по храните и препоръки за превенция на затлъстяването

Валентина А.Андреева, Деймиън Лагер, Пилар Галан, Серж Херцберг  
Сорбона, Париж

---

## Body weight and sleep disorders: evidence from the French NutriNet-Santé general population cohort and policy perspectives for obesity prevention

Valentina A Andreeva, Damien Léger, Pilar Galan, Serge Hercberg  
*Nutritional Epidemiology Research Group (EREN), Sorbonne Paris Nord University, France*

### Абстракт

Разстройствата на съня и затлъстяването представляват предизвикателство за публичното здраве, дали са своето вредно въздействие и влияние за общото здраве и качеството на живот. Тук ние правим заключение за три отделни анализа, отнасящи се до сън-затлъстяване асоциацията при възрастни, които участват във French NutriNet-Santé генералната популационна кохорта. Първото проучване е асоциирано с промяна на теглото, която е свързана с нормална продължителност на съня. Второто проучване е фокусирано върху наднорменото тегло и затлъстяването: те са подозирани като причина за остра и хронична инсомния. Третото проучване: Връзката между хронични състояния: Наднормено тегло и затлъстяване и дремките (така нареченият нап). Завършваме ревюто с бърз преглед на хранителната марка „Nutri Score“, която излезе във Франция през 2017 и е обещаващо средство за борба със затлъстяването и асоциираните заболявания.

### Introduction

Globalization, technological progress and modern food systems have resulted in detrimental dietary practices and sedentariness, both leading to alarming rates of obesity (body mass index, BMI  $\geq 30$ , kg/m<sup>2</sup>) (Kac et al., 2013; Popkin, 2015). The BMI is strongly associated with a number of non-communicable diseases, such as cardiovascular disease (CVD), type 2 diabetes, osteoarthritis, and some types of cancer (WHO, 2018). Moreover, a synergistic interaction between habitual sleep time and BMI has been reported, such that reduced sleep time was associated with a greater increase in CVD mortality among individuals with overweight (including obesity), compared with their normal-weight counterparts (Xiao et al., 2014). Evidence suggests potential bidirectional causality between weight gain and sleep disorders, such as insomnia, obstructive sleep apnea, reduced sleep time, excessive daytime sleepiness, etc. (Anandam et al., 2013 ; Bixler et al., 2005; Cappuccio et al., 2011; Palm et al., 2015). Sleep disorders (especially insomnia) and obesity are both current public health challenge given their prevalence and deleterious impact on overall health status and quality of life (Léger et al., 2010).

Here we summarize our findings regarding the body weight-sleep association in adults, which we have explored in three separate epidemiological analyses: Study 1 (Andreeva et al., *Int J Behav Med*, 2017) focused on body weight change as a predictor of habitual sleep duration; Study 2 (Andreeva et al., *Eur J Public Health*, 2017) focused on overweight and obesity as predictors of acute and chronic insomnia; and Study 3 (Léger et al., 2019) explored the link between a number of chronic conditions (including overweight and obesity) and napping.

### Methods

#### *Study samples*

All analyses were based on the ongoing, general population-based NutriNet-Santé e-cohort, which was launched in France in May 2009. The inclusion criteria pertain to age  $\geq 18$  years, comprehension of the French

language, and Internet access. Registration and participation take place online via a dedicated and secure Web site (<http://www.etude-nutrinet-sante.fr>) (Herberg et al., 2010). Upon provision of informed consent and an electronic signature, volunteers complete the baseline questionnaire set (sociodemographics and lifestyle, health status, anthropometrics, physical activity, and diet). On a monthly basis thereafter, they receive additional self-report questionnaires on diet and/or health topics. The NutriNet-Santé study was approved by the ethics committee of the French Institute for Health and Medical Research and by the National Commission on Informatics and Liberty.

The NutriNet-Santé-Biobank is an ancillary protocol involving clinical and biological assessments which took place between 2011 and 2014 at participating centers throughout France. It includes a total of 19 620 individuals.

#### *Study 1: TST and weight assessment*

As part of the NutriNet-Santé follow-up, a questionnaire assessing sleep characteristics was administered in 2014. For Study 1, we used information provided via sleep logs integrated in the questionnaire. We obtained data on typical weekday bedtime, time needed to fall asleep, average duration of nighttime awakenings, and typical morning wake-up time. We calculated total sleep time (in minutes) by the difference between the hour when the person falls asleep (itself calculated by adding the bedtime hour and the time needed to fall asleep) and the wake-up hour, while subtracting the average duration of nighttime awakenings. We modeled a 3-level dependent variable: 0 = short sleep time ( $\leq 6$  h), 1 = normal sleep time (reference, 6-8h), and 2 = long sleep time ( $> 8$  h). The choice of reference category was guided by evidence in adults that sleep duration of 7-8 h directly and indirectly reduces chronic disease risk (Buxton et al., 2010).

The sleep questionnaire also included items about weight and height, as well one item about weight change („Has your weight changed by 5 kg or more over the last 5 years?“). Individuals responding affirmatively to that question were then asked to specify whether their weight had increased or decreased and to provide the actual number of kilograms of change. We used a 5-year period in order to capture medium to long-term weight change, and we used a 5-kg cutoff because it represents major weight gain according to the World Health Organization (WHO) (WHO, 2003).

#### *Study 2: Anthropometric measures and insomnia assessment*

Study 2 was based on the NutriNet-Santé Biobank cohort, in which each participant underwent a clinical examination. Body weight was measured with an electronic scale (Tanita Corp., Japan), with participants wearing underwear and no shoes. Height was measured to the nearest 1 cm with a portable stadiometer. BMI was calculated as the weight in kg divided by the squared height in m and was modeled as a 3-level variable: normal weight (BMI  $< 25.0$ ), overweight ( $25.0 \leq \text{BMI} < 30.0$ ) and obesity (BMI  $\geq 30$ ). Waist circumference was measured with an inelastic, flexible tape as the circumference midway between the lower ribs and the iliac crest and was expressed in cm. Hip girth was also measured with an inelastic, flexible tape at the level of the greatest protrusion of the buttock muscles, and a waist-to-hip ratio was calculated.

Data for acute and chronic insomnia were gathered via the sleep questionnaire (mentioned above); these variables were defined according to the criteria of the International Classification of Sleep Disorders-3rd Edition (AASM, 2014) and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders -5th Edition (APA, 2013). For chronic insomnia these criteria include experiencing sleep problems (difficulties falling asleep, frequent nighttime awakening)  $\geq 3$  nights/week, over the past  $\geq 3$  months, and experiencing negative repercussions of such problems in daily life. Acute insomnia was assessed with the question: ‘Have you had problems with your sleep over the last 8 days?’ with responses dichotomized as ‘No’ (responses ‘Not at all’ and ‘I don’t know’) and ‘Yes’ (responses ‘Yes, a little’ and ‘Yes, very much’). This item was taken from the French Baromètre-Santé annual population survey (Santé Publique France, 2020).

#### *Study 3: Chronic morbidity and napping assessment*

Data on napping as well as height and weight were gathered via the sleep questionnaire (mentioned above). We created a dichotomous (Yes/No) variable for weekday or weekend napping based on self-reports. Data on incident health events (hypertension, diabetes, anxiety/depression, major CVD, cancer) were also gathered annually via self-reports.

### **Summary of findings**

All multivariable analyses were adjusted for age, BMI, employment, education, marital status, smoking, alcohol use, hypertension, diabetes, work-related stress hindering sleep, and leisure-time physical activity.

In Study 1 (N = 10,549 men and 31,061 women), 32.7% of men and 31.3% of women had short sleep time, whereas 18.5% of men and 23.4% of women had long sleep time ( $p < 0.0001$ ). In turn, weight loss  $\geq 5$  kg over the past 5 years was reported by 12.5% and 13.0%, while weight gain  $\geq 5$  kg was reported by 13.7% and 21.8% of men and women, respectively ( $p < 0.0001$ ). Overweight was present in 34.9% of men and 19.6% of women, respectively, whereas obesity was present in 9.5% of men and by 9.0% of women, respectively. In the multivariable analysis, women with major weight loss had an increased likelihood of short sleep time when compared with women with stable weight (OR = 1.15, 95% CI: 1.05–1.25). Individuals with major weight gain had an increased likelihood of short sleep time compared with their counterparts with stable weight (men: OR = 1.20, 95% CI: 1.05–1.37; women: OR = 1.24, 95% CI: 1.15–1.33). Men with major weight gain were less likely to report long sleep time compared with men with stable weight (OR = 0.83, 95% CI: 0.70–0.97).

In Study 2, which included 13,389 adults (mean age =  $51.9 \pm 13.1$  years; 70.3% women), overweight (including obesity) was more prevalent among men than women (48.0% vs. 31.3%, respectively). Both acute and chronic insomnia were more prevalent in women than in men (acute: 60.5% vs. 45.7%; chronic: 23.3% vs. 13.2%, respectively). The multivariable analysis showed that overweight and general obesity had an inverse association with acute insomnia only among men (overweight: OR = 0.80, 95% CI: 0.70, 0.92; obesity: OR = 0.78, 95% CI: 0.63, 0.98). Obesity assessed by BMI and waist-to-hip ratio appeared to be positively associated with chronic insomnia only among women (BMI: OR = 1.23, 95% CI: 1.04, 1.45; waist-to-hip ratio: OR = 2.24, 95% CI: 1.07, 4.72). WC did not display any significant associations in either sex.

Study 3, which included 10,485 men and 32,575 women, showed that napping was more common among men than among women (46.1% vs. 36.9%, respectively;  $p < 0.0001$ ).

In the multivariable analysis, those who were overweight or obese or had hypertension, diabetes, depression or anxiety disorders had an increased likelihood of napping compared with their healthy counterparts. Specifically, overweight and general obesity were independently and positively associated with weekday or weekend napping (OR = 1.26, 95% CI: 1.21, 1.32).

## Discussion

The majority of the epidemiological research on sleep pertains to sleep parameters as predictors of physical health outcomes. For example, short sleep (generally  $< 6$  h/night) has been associated with obesity, the metabolic syndrome, hypertension, diabetes, etc. (Cappuccio et al., 2008; Cappuccio et al., 2008; Wu et al., 2012). To our knowledge, in addition to Study 1, only two other investigations have identified weight change (especially weight gain) as a risk factor for sleep problems (insomnia, difficulties maintaining sleep, daytime sleepiness, sleep-disordered breathing) (Palm et al., 2015; Peppard et al., 2000). In addition, obesity was shown to be an independent risk factor for excessive daytime sleepiness (Bixler et al., 2005).

The associations seen in Study 1 between weight change and total sleep time could be interpreted via physiological findings. For example, experimental studies have demonstrated that a short-term fat gain in healthy individuals was associated with an increased cardiac sympathetic activation during both wakefulness and sleep (Adachi et al., 2011), and that modest weight gain was associated with an increased muscle sympathetic nerve activity in normal-weight individuals (Gentile et al., 2007). Other mechanisms involving dysregulation of neuroendocrine function (decreased leptin and increased ghrelin concentrations), glucose homeostasis, and decreased insulin sensitivity have also been evoked (Knutson et al., 2008).

In Study 2, obesity was positively associated with chronic insomnia among women, with the association being stronger with waist-to-hip ratio rather than BMI as predictor. Women were more likely than were men to report both acute and chronic insomnia and the female preponderance might be attributed to a variety of psychosocial and biological factors such as child rearing demands, increased risk of depression, hormonal makeup and overall greater ease of disclosing sleep-related difficulties (Chen et al., 2005). Whereas the association between obesity and chronic insomnia implies progressive accumulation of risk, the association with acute insomnia might be partly attributed to short-term comorbidity. In fact, as shown in Study 3, most chronic conditions (including obesity, hypertension, diabetes, depression/anxiety disorders) were independently associated with weekday and/or weekend napping in our sample of adults.

Limitations of these three epidemiological studies include the cross-sectional design preventing inference of causality, use of self-reported sleep measures, and the lack of data on weight fluctuation. Next, caution should be used when generalizing the findings, as they were based on a selected, possibly health- and nutrition-conscious sample of volunteers. A comparison with national Census figures has revealed significant

sociodemographic differences between the general French population and the NutriNet-Santé e-cohort especially as regards marital status, and the proportions of women and relatively well-educated individuals (Andreeva et al., 2015). In turn, strengths of the studies include the statistical control for a number of potential confounders and the very large samples recruited from the general population, with marked geographical and sociodemographic diversity, including volunteers belonging to typically under-represented subgroups in traditional surveys (unemployed, immigrants, the elderly) (Andreeva et al., 2015).

The associations observed in the three studies advance knowledge in the body weight-sleep domain and reinforce the critical importance of joint health behavior promotion. Future epidemiological investigations in a longitudinal context with repeated, objectively assessed sleep parameters could confirm the findings.

### **Policy perspectives regarding obesity prevention**

In addition to individual-level recommendations (limiting energy intake from fats/sugar, engaging in regular physical activity, etc.), the WHO has also called for food industry-level measures to combat the alarming increase in obesity and associated disorders (WHO, 2018). In that context, the science of nutrient profiling, which develops algorithms for ranking food according to its nutritional composition, has come to the fore. Front-of-package labels (FOPL) are one of the means for conveying such ranking information to consumers in order to help them make informed, healthy food choices. A 2018 WHO report also highlighted the fact that FOPL have the potential to drive product reformulation by manufacturers (Kelly et al., 2018).

Among the various FOPL schemes in existence around the world, the Nutri-Score (Figure 1) has become the FOPL of choice in France (where it was initially launched in 2017), Spain, Belgium, Germany, Switzerland, and The Netherlands. It is a simple color-letter label reflecting overall nutritional quality; it ranges from dark green (letter A, highest nutritional quality) to red (letter E, lowest nutritional quality) (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2017). The Nutri-Score has undergone extensive scientific validation and has demonstrated superior performance regarding a number of health and behavior-oriented outcomes compared with other FOPL schemes (Deschasaux et al., 2018; Egnell et al., 2018). It has been shown to be a promising tool in the fight against obesity and related disorders, and ought to be taken into serious consideration by the ongoing debate about an EU-wide FOPL model.

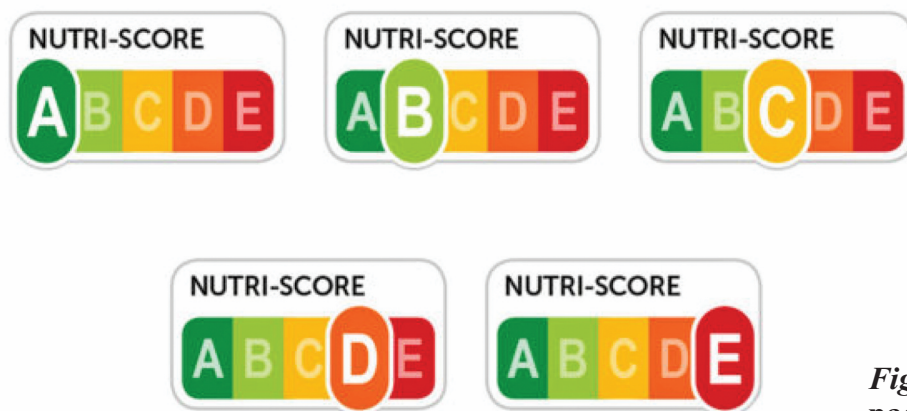
---

### **References:**

1. Adachi T, Sert-Kuniyoshi FH, Calvin AD, et al. Effect of weight gain on cardiac autonomic control during wakefulness and sleep. *Hypertension* 2011; 57(4):723–30. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163147
2. American Academy of Sleep Medicine (AASM). *International Classification of Sleep Disorders*, 3rd ed. (ICSD-3). Darien, IL: AASM; 2014.
3. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. (DSM-5). Arlington, VA: APA; 2013.
4. Anandam A, Akinnusi M, Kufel T, et al. Effects of dietary weight loss on obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2013; 17(1):227–34. doi: 10.1007/s11325-012-0677-3
5. Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, et al. Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Santé e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. *J Epidemiol Community Health* 2015; 69(9):893–8. doi: 10.1136/jech-2014-205263
6. Andreeva VA, Torres MJ, Léger D, et al. Major change in body weight over 5 years and total sleep time: investigation of effect modification by sex and obesity in a large e-cohort. *Int J Behav Med* 2017; 24(4):493–500. doi: 10.1007/s12529-017-9635-6
7. Andreeva VA, Torres MJ, Druésne-Pecollo N, et al. Sex-specific associations of different anthropometric indices with acute and chronic insomnia. *Eur J Public Health* 2017; 27(6):1026–31. doi:10.1093/eurpub/ckx123
8. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8):4510–5. doi: 10.1210/jc.2005-0035
9. Buxton OM, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med* 2010; 71(5): 1027–36. doi: 10.1016/j.socscimed.2010.05.041
10. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep* 2008; 31(5):619–26. doi: 10.1093/sleep/31.5.619
11. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, et al. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2011; 32(12):1484–92. doi: 10.1093/eurheartj/ehr007



12. Chen YY, Kawachi I, Subramanian SV, et al. Can social factors explain sex differences in insomnia? Findings from a national survey in Taiwan. *J Epidemiol Community Health* 2005;59(6): 488–94. doi: 10.1136/jech.2004.020511
13. Deschasaux M, Huybrechts I, Murphy N., et al. Nutritional quality of food as represented by the FSAm-NPS nutrient profiling system underlying the Nutri-Score label and cancer risk in Europe: results From the EPIC prospective cohort study. *PLoS Med* 2018; 15(9): e1002651. doi: 10.1371/journal.pmed.1002651
14. Egnell M, Kesse-Guyot E, Galan P, et al. Impact of front-of-pack nutrition labels on portion size selection: an experimental study in a French cohort. *Nutrients* 2018; 10(9). doi: 10.3390/nu10091268
15. Gentile CL, Orr JS, Davy BM, et al. Modest weight gain is associated with sympathetic neural activation in non-obese humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292(5): R1834–8. doi: 10.1152/ajpregu.00876.2006
16. Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, et al. The NutriNet-Santé Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. *BMC Public Health* 2010;10: 242. doi: 10.1186/1471-2458-10-242
17. Kac G, Perez-Escamilla R. Nutrition transition and obesity prevention through the life-course. *Int J Obes Suppl* 2013;3(Suppl 1):S6–8. doi: 10.1038/ijosup.2013.3
18. Kelly B, Jewell J. What is the evidence on the policy specifications, development processes and effectiveness of existing front-of-pack food labelling policies in the WHO European Region? Health Evidence Network (HEN) synthesis report 61. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2018.
19. Knutson KL, Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:287–304. doi: 10.1196/annals.1417.033
20. Léger D, Bayon V. Societal costs of insomnia. *Sleep Med Rev* 2010; 14(6):379–89. doi: 10.1016/j.smrv.2010.01.003
21. Léger D, Torres M, Bayon V, et al. The association between physical and mental chronic conditions and napping. *Sci Rep* 2019; 9(1):1795. doi: 10.1038/s41598-018-37355-3
22. Ministère des Solidarités et de la Santé. Étiquetage nutritionnel: signature de l'arrêté recommandant l'utilisation de "Nutri-Score." Paris: Ministère des Solidarités et de la Santé; 2017.
23. Palm A, Janson C, Lindberg E. The impact of obesity and weight gain on development of sleep problems in a population-based sample. *Sleep Med* 2015; 16(5):593–7. doi: 10.1016/j.sleep.2015.01.016
24. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284(23):3015–21. doi: 10.1001/jama.284.23.3015
25. Popkin BM. Nutrition transition and the global diabetes epidemic. *Curr Diab Rep* 2015;15(9):64. doi: 10.1007/s11892-015-0631-4
26. Santé Publique France. Les Baromètres Santé: un observatoire des comportements des Français pour orienter les politiques de prévention et d'information de la population. <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/barometres-de-sante-publique-france> (accessed 1 February 2020).
27. Health Organization, Food and Agriculture Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a joint WHO/FAO expert consultation. WHO Technical Report Series No.916. Geneva: WHO; 2003.
28. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Geneva: WHO; 2018.
29. Wu MC, Yang YC, Wu JS, et al. Short sleep duration associated with a higher prevalence of metabolic syndrome in an apparently healthy population. *Prev Med* 2012; 55(4):305–9. doi: 10.1016/j.ypmed.2012.07.013
30. Xiao Q, Keadle SK, Hollenbeck AR, et al. Sleep duration and total and cause-specific mortality in a large US cohort: interrelationships with physical activity, sedentary behavior, and body mass index. *Am J Epidemiol* 2014; 180(10):997–1006. doi: 10.1093/aje/kwu222



**Figure 1. Nutri-Score food package label**

## От лечение към превенция

Акад. Атанас Атанасов<sup>1,\*</sup>, доц. Ивелин Панчев<sup>1,2</sup>, д-р Горица Раклеова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Съвместен Геномен Център ООД, бул. Драган Цанков 8, 1164 София, България

<sup>2</sup> Катедра по биохимия, СУ „Св. Климент Охридски“, бул. Драган Цанков 8, 1164

---

## From treatment to prevention

Acad. Atanas Atanasov, Assoc. Prof. Ivelin Panchev, dr. Goritsa Rakleova,  
*Joint Genome Center Ltd.*

### Въведение

В ерата на 4-та индустриална революция, когато квантовите технологии, най-вече квантовите компютри навлизат във всекидневието, имаме всички основания да вярваме, че съвременните технологии могат да ни позволят да направим от храненето най-мощния регулиращ фактор, свързан не само с предотвратяване на затлъстяването и недोхранването, но и с придружаващите ги заболявания, но да направят човешкия живот пълноценен от утробата на майката до дълбоки старини.

### Предизвикателствата на 21-ия век

Новите технологии и климатичните промени ще трансформират драматично света през 21-ия век. Те са глобални и най-вероятно необратими. Те вече се отразиха съществено на различните икономики и социални групи в света.

Много съществен е въпроса, свързан с бъдещите тенденции за производство на нови хранителни продукти и как новата генерация от потребители ще се отнесе към инициативите за енергийна ефективност, индивидуалното здравеопазване, към храните, произлизащи чрез новите генетични и негенетични методи като изкуствено или „растително“ месо, и към новата генерация от квантови компютри и интернет технологии.

### Колко важни са проблемите на недохранването и затлъстяването

В днешно време приблизително 1,2 млрд. от човешката популация в света страдат от недохранване и приблизително толкова от затлъстяване. Невероятно е, но факт е, че и в единия и в другия случай това се дължи не само на недостиг или излишък от калории, но до голяма степен на неподходящи диети или хранителен дисбаланс. Последният е най-вече свързан с недостиг на макро- и микроелементи, витамини и други биологично активни съединения с вторичен характер, които имат сериозни последствия за човешкото здраве, щастието и осъществяването на пълноценен човешки живот. Световните организации като ООН, ФАО, СЗО и други са разработили във времето най-различни програми и подходи за елиминиране на тези сериозни проблеми (Crist et al. 2017). До голяма степен те са свързани с небалансираните хранителни системи (Watts et al. 2019), чиито корени пък се крият в земеделските системи, които в различна степен могат или не могат да доставят тези здравословно балансирани хранителни продукти, които са необходими на човека през четирите сезони на годината.

Вече стана дума, че недохранването и затлъстяването като важни здравословни фактори повлияват негативно здравето на приблизително половината от човечеството.



Фигура 1. Земеделие, климат и безопасност на храните.

В днешно време човечеството особено в развития свят (към която вече се числи и голяма част от населението на Китай и Индия) е загрупано от храни с евтини калории, чиито вкус, аромат и цвят е повече изкуствен отколкото естествен.

Оказва се обаче, че не всеки който преяжда и става с наднормено тегло и не всеки който недояжда е с тегло под нормата се разболява от хронични, автоимунни и други заболявания. Тези отговори са индивидуални, защо всеки един от нас има своя специфичен геном, но и своя начин на живот. Различния отговор към излишните калории или техния недостиг е една от най-големите загадки на модерната медицина. В момента целия медицински и свързан с него свят работи много интензивно, за да може да изясни въпросите с различния метаболитен отговор на отделните популации, на тези свързани с възрастта, пола и кръвните групи, но и значението на редица други фактори, които или не са били обект на внимание до сега (значение на земеделието и храните произлизащи от него) или се развиват интензивно през последните години (Фигура 1).

В крайна сметка това би имало значение как от лечебна практика, която доминира в днешните системи на здравеопазване, би могло да се премине към превенция на заболяването.

### Значение на земеделието

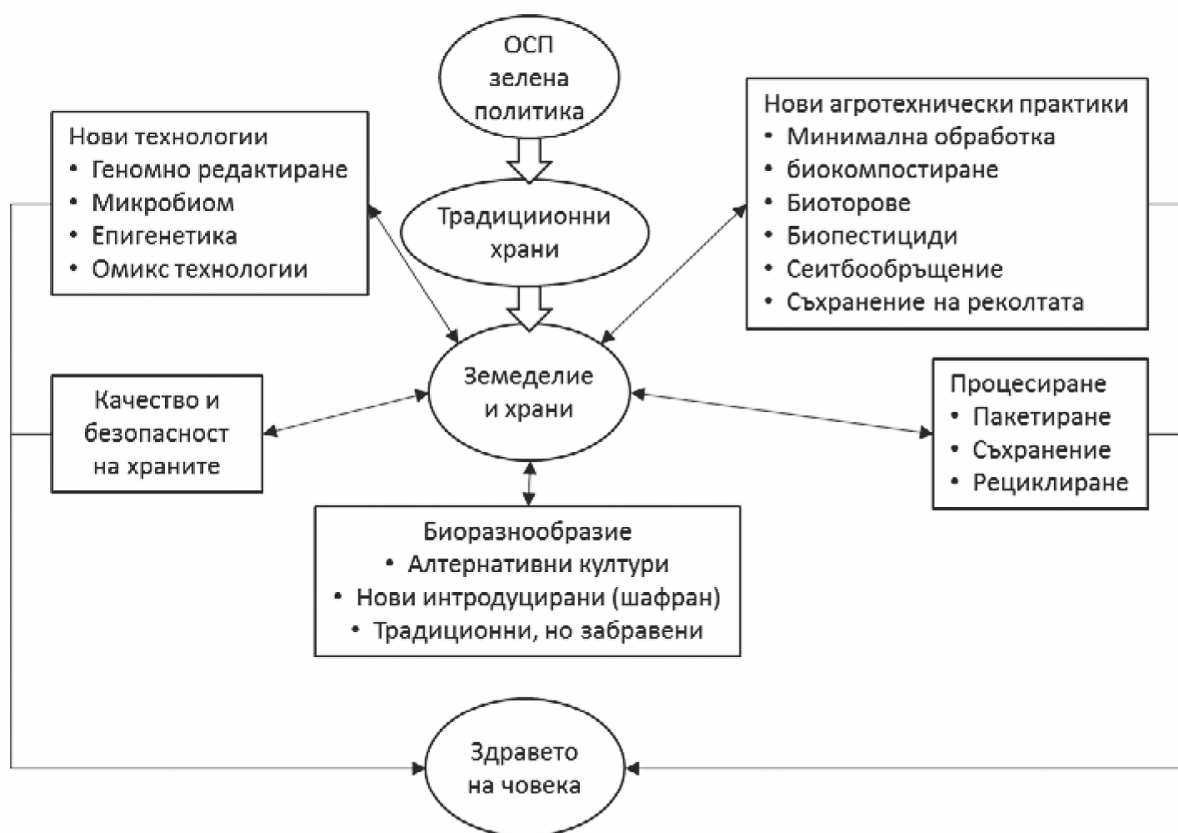
Земеделският сектор никога до сега не е имал за сериозна цел здравето на човека и неговото подобряване. Дошло е времето, когато хранителните индустрии и здравните организации да поставят земеделието като основно средство за борба с недостига на пълноценна храна и свързаните с това заболявания.

За да се реализират тези цели, нови стратегии за генетично селекционно подобряване на растителните и животински видове нови агрономически практики, свързани с почвеното плодородие, напояването, торенето, обработването на почвите и защитата срещу болести и неприятели, сеитбообращенията и други е наложително да се разработят, за да може да се достигне до създаване на такава балансирана, първична земеделска продукция, която има най-голяма стойност за човешкото здраве (Фигура 2).



**Фигура 2. Връзка между храна, здраве, нови технологии и околна среда.**

Понастоящем такава комплексна система в растениевъдството е известна като термина „биофортификация“. Тя се състои в адаптирането на такива земеделски практики, които могат да доведат до премахване на дисбаланса в храненето на растенията, който се дължи и преди всичко на интензивното земеделие провеждано до този момент в света (Атанасов др. 2019). Ето защо е наложително щадящите земеделски практики, свързани с устойчивото земеделие да навлязат постепенно, защото освен всичко те са сигурен път за възстановяване на биологичното или генетично разнообразие от живи същества /микроорганизми, насекоми, растения и животни/ на тази планета. Единствено неговото нормализиране би довело до създаване на здравословна земеделска продукция, с която България е била известна в миналото. За да се постигне тази цел, по-добро разбиране на механизмите и процесите, които определят хранителната и биологична стойност на продукцията и техния ефект върху здравето на човека и животните при което микробиома при човека и животните се очертава да има първостепенна важност (Banuelos and Lin 2009). В крайна сметка именно произхода на храната води до по-голяма или по-малка съвместимост между „геномиката“ на храната и тази на човека. Ето защо преобладаване на вноса на чужда продукция от плодове и зеленчуци, месо и млечни продукти в България може да се счита, че е една от съществените причини за влошеното здравословно състояние на българската нация през последните 30 години. Следователно обръщане на посоката би могло да се окаже решаваща за рязкото подобряване на здравето на българската нация (Фигура 3) (Атанасов и др., 2017; Атанасов 2019).



**Фигура 3. Роля на държавната политика и новите технологии за осигуряване на здравословни храни.**

### Ролята на новите технологии

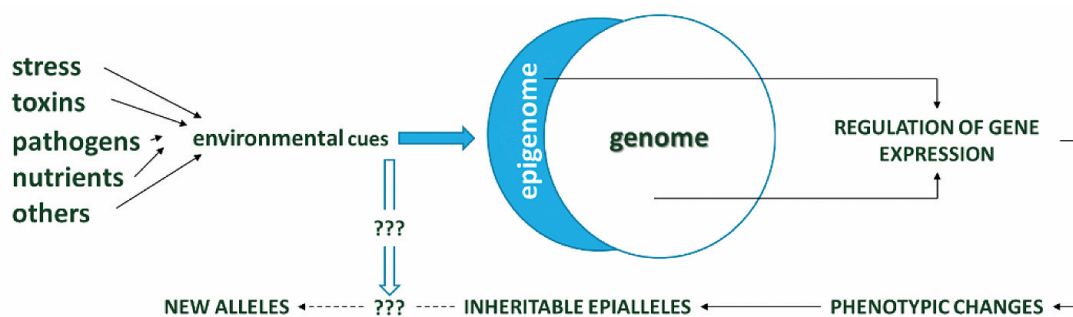
#### Епигенетиката спрямо генетиката

Само преди 15 – 20 години науката твърдеше, че гените са отговорни за повечето заболявания. В днешно време все повече се налага тезата, че околната среда е тази, която активира или дезактивира по-голямата част от гените на човека. Този феномен е типичен и за останалите живи организми и се наложи като епигенетика /над генетиката – от гръцки/. Епигенетиката се противопоставя на традиционния генетичен модел, според който ДНК контролира целия живот т.е. генната експресия и функциониране на живата клетка. Това разбиране ни обричаше на предсказуемо бъдеще, в което съдбата ни беше жертва на генетичното наследство. Сега знаем, че по-малко от пет процента от болестите се предизвикват от генетични нарушения (тяхната цифра приближава 10 хиляди), а останалите деветдесет и пет процента са свързани с начина на живот, хроничния стрес и токсичните фактори на околната среда. Храненето независимо към кои от горните три фактора ще бъде причислено се явява един от определящите.

Как обаче ще обясним факта, че при еднакви условия едни хора се разболяват, а други – не. Това показва, че вътрешния свят на тези, които остават здрави е много по-балансиран и синхронизиран и вътрешните фактори не могат да предизвикат болест.

Известно е, че човек е съвкупност от взаимозависими части/елементи – физически, ментални, емоционални и не на последно място духовни. За да бъде здрав един индивид, то всички тези елементи трябва да работят в синхрон и да бъдат захранени със съответна храна. Или както се разбира тази храна не е само тази, която се консумира, но тази която е физическа, ментална и духовна.

Доколко човек би могъл да постави в синхрон и трите вида „храни“, то той до голяма степен, би могъл да контролира процесите на метилиране и деметилиране на ДНК и взаимодействието на последната с малки информационни РНК, за които е вече доказано, че могат да контролират експресията на гените, без те да са претърпели мутационни промени в наследствената верига. Една голяма част от тези епигенетични промени е показано, че се предават в следващите генерации (фигура 4).

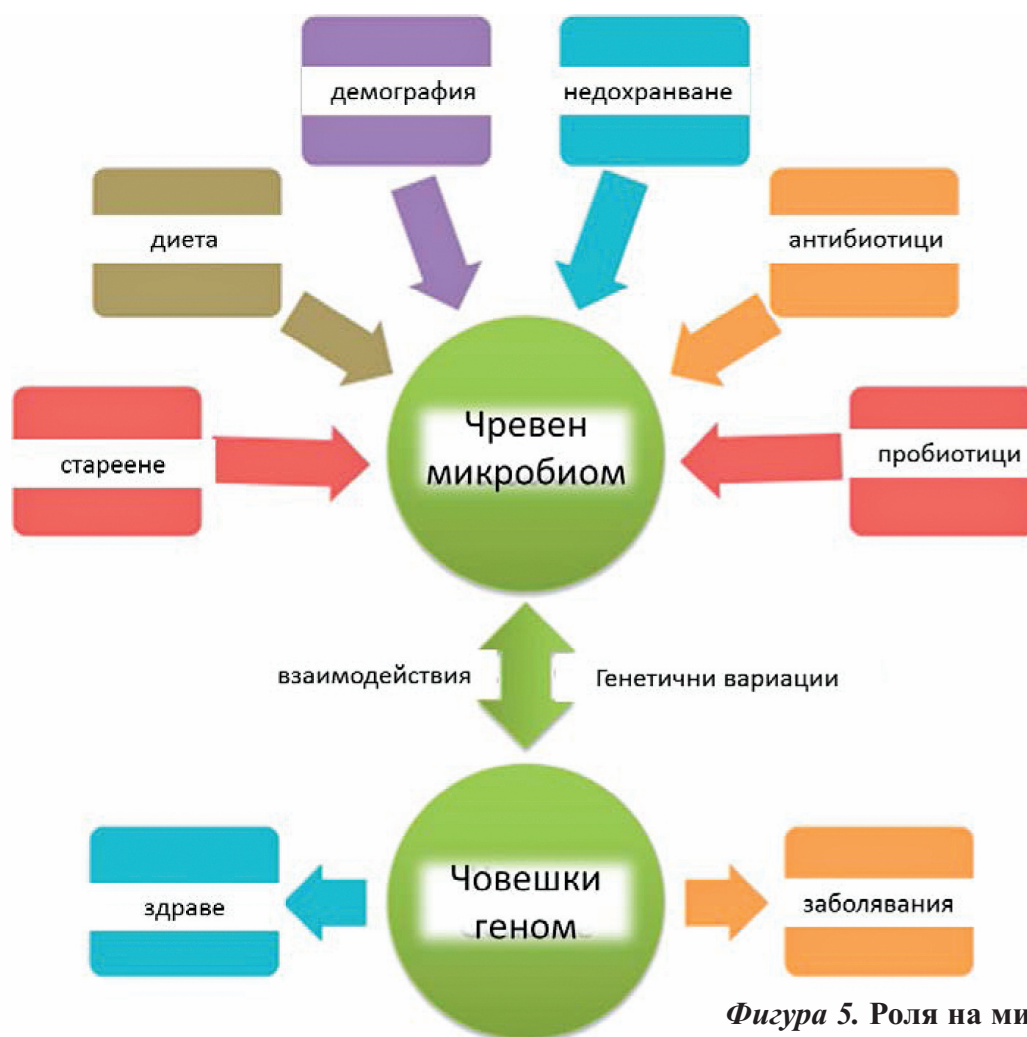


**Фигура 4. Епигенетика и растителна селекция.**

Редица квантови модели в последно време са също в подкрепа на твърдението, че човек може да сигнализира емоционално на тялото и да започне да променя веригата от генетични събития, без да е имал действително физическо преживяване, свързано с тази емоция. Така може да се сигнализира на гените да произвеждат нови протеини, с които тялото ще се промени, преди да е настъпила промяна в средата.

### Нова оценка на човешкия микробиом

От стотици години е известно е известно, че ние живеем заедно с микроорганизмите, но едва сега с помощта на новите технологии можем да разберем сложността на екосистемата, която живее в нас (фигура 5.).



**Фигура 5. Роля на микробиома за човешкото здраве.**

Установено е, че човешкия микробиом се състои от повече от 10 000 различни видове вируси, бактерии, гъби и други микроорганизми, които населяват както вътрешните органи, така и кожата на човека. Изчислено е, че техния брой е около 70 трилиона, т.е. толкова, колкото е броя на клетките на човешкото тяло. Според индивида тяхното тегло в един човешки организъм варира между 2 и 4 кг. Така че геномите на човешките клетки съжителстват непрекъснато с тези на микроорганизмите от момента на зачеването на човека до неговата смърт.

Все повече твърдения и факти се натрупват в полза на това, че микробиома е основния епигенетичен фактор, който определя здравословното състояние на човека (Gilbert et al. 2018).

Микробиомът би могъл да променя своя състав и активност даже при всеки отделен човек. Микробиомът включва в своя състав видове, които са съществени за здравето на човека и за правилното му физиологично функциониране. Отстраняването или загубата на микробиомни видове може да доведе до определени заболявания, затлъстяване или други негативни за човешкото здраве последствия. Това взаимодействие може да варира от симбиозис до антагонизъм между геномите на микробиома и човека. Без да се знае точния процент, микробиома притежава стимулиращи човешкото здраве микроорганизми известни като пробиотици (голяма част от млечно киселите бактерии като видове *Lactobacterium bifidus* и др.), други спадат към болестотворните микроорганизми (като *Esheria*, *Klebsiela*, *Bacillus*, *Salmonella*, *Pseudomonas* и др.), а трети, които са най-голямата част остават относително неутрални в зависимост от условията в които се намира определен индивид. Една от най- интензивно изследваната област е микробиома на червата. Така например гъбата *Candida albicans* се води като неутрална в чревната флора, но може да стане патогенна в резултат на нарушаване на локалната микрофлора.

Компонентите на човешкия микробиом не са едни и същи при всички индивиди или в различни части на света. Докато има „основен микробиом“, то все още отсъства пълен списък на видовете, които са квалифицирани като „човешки микробиом“. Още повече, част от видовете на човешкия микробиом се срещат при животни, насекоми, растения и други видове организми.

И когато говорим доколко местната храна е свързана със съществуването на благоприятен за човешкия организъм микробиом, то лесно би могло да се предположи, защо когато консумацията на плодове и зеленчуци и други млечни и месни продукти произведени в чужбина преобладава в порцията на човека, би могла да бъде важна причина за нарушаване на благоприятния баланс от микроорганизми за здравето на човека за когото тези храни са нетипични за него (Caní et al., 2019).

Вече беше публикуван оригинален метод в Nature, при който използвайки микробиалните ДНК последователност и флоу цитометрия може да се определи истинския количествен микробиален профил даден като брой на микробиалните клетки на грам, а не на техния процент, както бе до сега (Vandeputte et al. 2017).

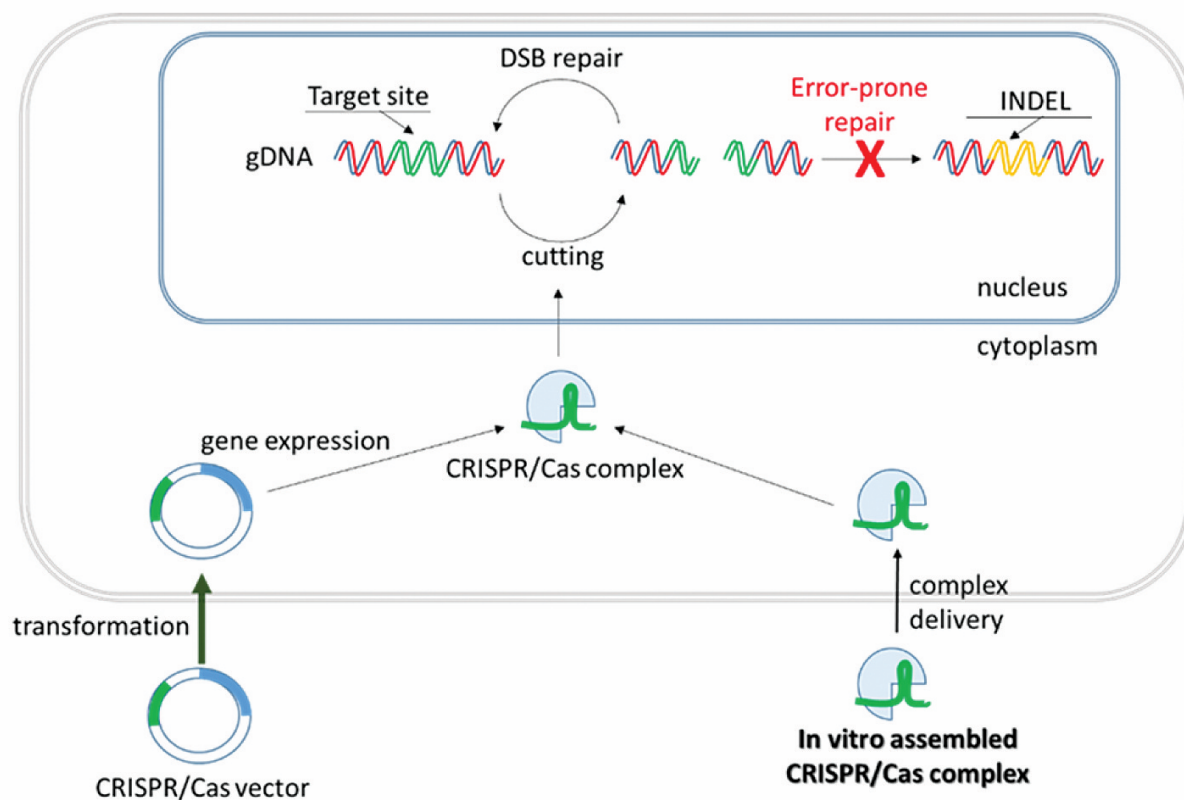
Друг модел е свързан с ефекта на диетите върху чревния микробиом на мишки състоящ се от десет различни вида и по-специално как диетите, свързани с високо съдържание на влакна и различни комбинации от въглехидрати и мазнини се отразява на експресията на гените и съответните метаболити. (González-Peña and Brennan, 2019).

### **Генното редактиране с CRISPR/Cas 9 – нов метод в генната терапия**

CRISPR cas/9 метода и неговите безброй варианти се наложиха като най-бързо развиващия се, прецизен и ефективен молекулярно-генетичен метод през последните 10 години. Той се развива еднакво бурно при всички видове живи организми, включително човек, животни и растения.

Тази модерна техника за редакция на гени със своите възможности смая еднакво както научната, така и широката общественост (Kawall, 2019).

CRISPR Cas9 е естествен механизъм, който позволява на бактериите да се борят с вируси. При навлизането на вирусите в бактерията, последната включва CRISPR елемент (къса рибонуклеинова киселина, РНК), която на базата на комплементарността между ДНК и РНК насочва ензима Cas9 към мястото за редактиране, където с голяма точност се изрязва определен участък на ДНК като се добавят, премахват или променят определени гени (Фигура 6).



**Фигура 6. Механизъм на действие на CRISPR/Cas.**

Техниката е сравнително проста и евтина за изпълнение.

През 2016 год. група учени от Кембридж, Масачузетс, САЩ публикуваха първия случай за успешно излекуване на заболяването сърповидна клетъчна анемия чрез CRISPR-Cas9 техниката. Заболяването се предизвиква от мутация в ген, свързан със синтезирането на бета-хемоглобин. Това нарушение довежда до нарушена структура на червените кръвни клетки /еритроцитите/, които придобиват сърповидна форма, откъдето идва наименованието на заболяването. Изследователите предизвикват мутация не в гена, отговорен за бета-хемоглобина, а в друг ген, който поема функцията на липсващия бета-хемоглобин, в резултат на което еритроцитите изпълняват пълноценно своите функции (Demirci et al., 2019). По този начин не се налага преливане на кръв, каквато е стандартната поддържаща терапия.

През последните няколко години бяха докладвани много случаи за успешно гено редактиране не само при човека, но и при животни, растения, насекоми и микроорганизми (комари и др.) (Kirchner and Schneider, 2015).

За разлика от другите технологии на гено редактиране като TALENs (transcription activator – like effector nucleases) и ZFNs (zink finger nucleases), които са значително по-скъпи и технически по-трудни, то CRISPR/Cas 9 разпознава своята цел чрез направлявана РНК молекула, която може да бъде лесно и евтино синтезирана за всяка определена цел.

Технологията CRISPR за гено редактиране има приложения в много различни направления. Неотдавна в съобщение на Nature Methods учени съобщиха за подобрене, чрез което ще бъде възможно да бъдат редактирани едновременно десетки гени. Основата на новата техника е стабилизирана РНК структура в плазмид или кръгова ДНК молекула, способна да задържи и обработи допълнителни РНК молекули. Тези РНК молекули посочват кои са таргетните места в гени, които могат да бъдат редактирани. Освен „РНК адресите“, плазмидата носи и Cas ензими, които осъществяват рязането и свързването. В случая изследователите прилагат Cas 12a, който проявява по-голяма точност при редактирането (Campra et al., 2019).



Новата техника може например да повиши активността на някои гени и едновременно с това да понижи тази на други, при това с изключителна точност.

Въпреки това в новата технология съществуват неизвестни, свързани с допълнителни промени, които могат да се случат при редактирания организъм. Това не е учудващо, защото всички белези и характеристики на човека зависят от сложна комбинация между гените.

И така неизбежно се достига до моралните, етични проблеми на технологията CRISPR. Опасенията са, че ако тази бърза, прецизна и мощна процедура попадне в злонамерени лица като терористи, те биха могли да поставят началото на нова ера на биологическа война на този свят. Раждането на бебета близнаци в Китай толерантни на HIV /спин болестта без нужния контрол и регулации засили още повече тези опасения и даде повод да се говори за нов етап от евгениката – създаване на човешки индивиди по определен и програмиран дизайн. Истината с CRISPR технологията във всички случаи не е в полза нито на напълно отричащата, или напълно подкрепящата я страна. Възможността, която CRISPR/Cas технологията ни дава да разберем механизмите, които определят взаимодействието между гените и кога и как един ген ще работи, показва достатъчно ясно, че без нея по-нататъшния прогрес в биологията е просто невъзможен. Единственото съществено ограничение отново може да се крие отново в притежателите на интелектуалната му собственост.

Независимо от тези съображения, пазара на продуктите, произлизащи от геномното редактиране за Северна Америка се очаква да достигне 4 милиарда щатски долара през 2025 година.

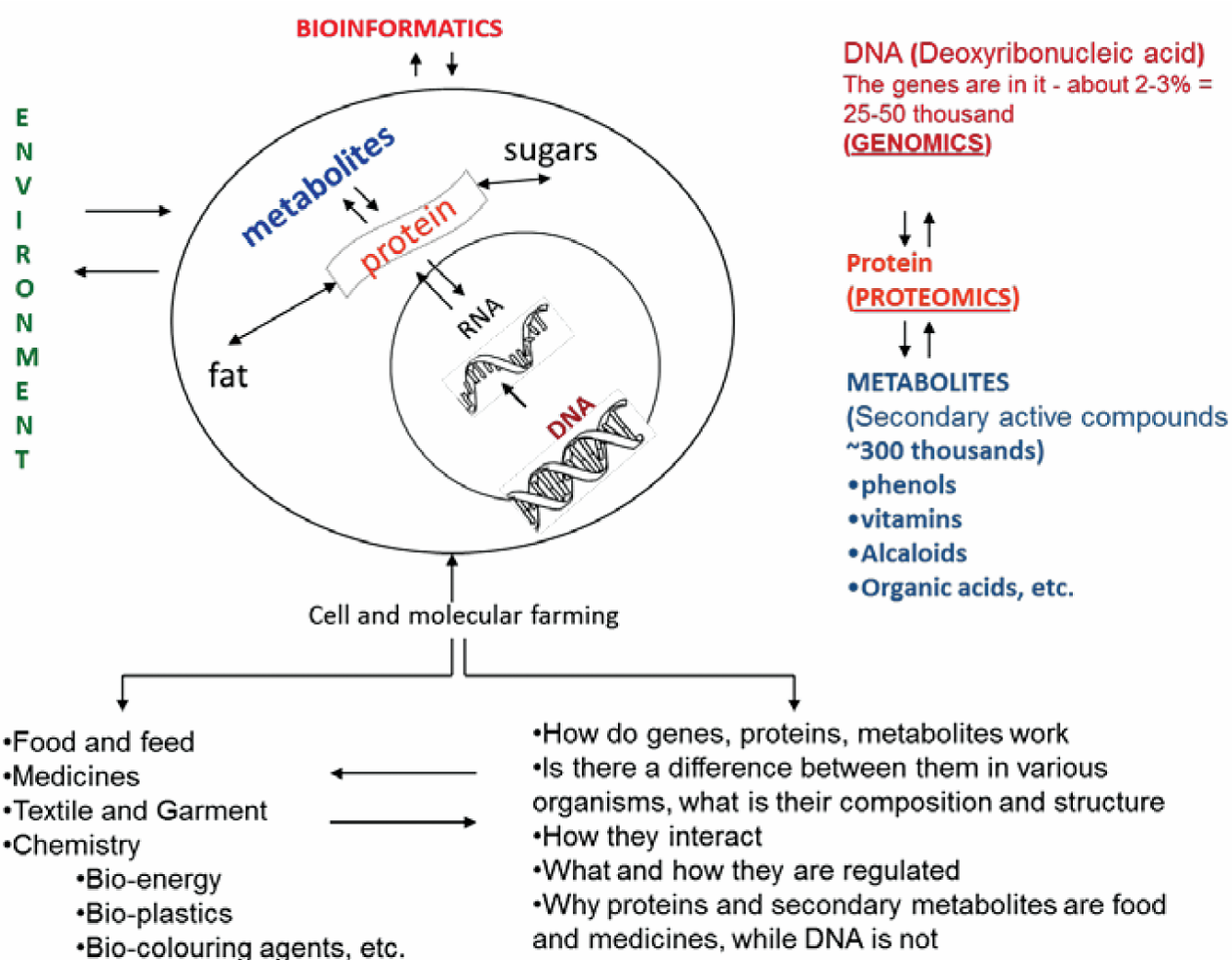
### **Значението на ОМИКС технологиите**

През последните две десетилетия се обособи и разви нов подход за изследване на живите организми наречен омикс технологии. Това означава, че функцията на организма може да се изследва на всички нива на взаимодействие - на молекулите на генома /ДНК/, на транскрипционно /РНК/, белтъчно /протеиново/ и на метаболитно равнище. Те от своя страна могат да се изследват на видово, организмово, тъканно, клетъчно и субклетъчно равнище и то по един системен, цялостен и последователен начин.

Съвместният Геномен Център, който бе създаден към СУ „Св. Кл. Охридски“, има точно това предназначение, а именно изследвания на гените в растителни и животински организми, профила на тяхната функция, роля и регулация на протеиново и най-вече на метаболитно равнище.

Автоматизиране на секвенирането на човешкия геном през 2001 год. доведе до експоненциален ръст в бързината, мащабите и надеждността на основните техники на секвениране. Next generation sequencing (NGS) даде възможност да се ускори генотипирането, фенотипирането и други биотехнологични подходи. В рамките на следващото десетилетие вероятно всеки човек ще има запис на своята ДНК. Геномът обаче е като сценарии, за който никой не знае как ще бъде изигран на „сцената“.

Вече стана дума за значението и ролята, които играят епигенетичните промени, тяхната зависимост и взаимодействие с факторите на околната среда и микробиома. Те именно определят нивото и начина на експресията на различните гени в даден организъм (фигура 7.).



**Фигура 7. Роля на омикс технологиите в практиката.**

Многостъпалният процес на генната експресия може да бъде променен на ниво транскрипция, транслокация и посттранслационната модификация на белтъчините.

Метаболомиката, при която ниско молекулни метаболити /метаболомия/ се идентифицират и оценяват е широко приета като омикс-дисциплина., която е най-близо до фенотипа. Оценена е нейната роля в биомаркерните програми. Метаболомиката може да бъде използвана за идентифицирането на метаболити, които могат да променят фенотипа на клетката или организма.

Данните от метаболомиката могат да бъдат интегрирани с информацията от системната биология с данните от транскрипционния и протеомен анализ.

Напоследък все по-голям брой съобщения се натрупват в полза на ендогенните метаболитни маркери, свързани с определени физиологични или аберантни процеси (Guijas et al., 2016; Pirhaji et al., 2016).

С особено значение за успешното приложение на омикс-технологиите е създаването на Биобанки. Едни от най-добре развитите такива в света са тези на Англия и Япония, които са най-големи по размер и наличност на генетични данни.

През 2018 год. Англия успя да секвенира 100 000 генома на пациенти от националната здравна система. Като резултат, тези усилия са довели до това, че всеки четвърти участник се оказва с рядка болест, които са диагностицирани за първи път и на стотици с туморни заболявания, на които е било предписано нужното третиране.

Едни от най-обширните и задълбочени изследвания върху ДНК в Азия са провеждани в Япония, където от 2015 год. до 2018 год. са изследвани 162 000 японски жители и са идентифи-

цирани 1407 места в генома, които са свързани с 58 клинични количествени признаци. Те ще помогнат да се диагностицира прецизно голяма част от японската популация (www.riken.jp/en/research 2018).

### **Индивидуалното хранене – потенциална основа за здравословен живот и дълголетие.**

Един индивид е съвкупност от взаимозависими части /елементи – физически /материални/, ментални, емоционални и не на последно място – духовни. Един от най-очевидните избори, които прави човек всекидневно е каква храна да консумира. И понеже нейното калорийно, метаболитно и енергийно равнище е различно, то се получава така, че всяко тяло или индивид се нуждае от специфична рецепта, която важи само за него. Вече стана дума за важноста на това дали „геномите на храната“ са съвместими или несъвместими с геномите на индивида, който я консумира.

Проф. D. S. Davies, главен експерт по медицинските въпроси на Великобритания определя персонализираните хранителни правила, базирани на ДНК, като ключов фактор за по-добро здраве. Знаейки плюсовете и минусите на информацията, кодирана в неговия собствен геном, човек до голяма степен би могъл да се съобразява с рисковете, които може да му донесе една или друга храна в зависимост от неговото моментно състояние, пол, възраст и редица фактори на околната среда.

Чрез дигиталните технологии потребителите в скоро време ще имат възможност да сканират хранителните продукти, продаващи се в магазините за да разберат дали последните са препоръчителни за тях или не. Това действие се извършва с помощта на камерата на смартфона и в зависимост от информацията, която носи неговия дешифриран (секвениран) геном интегрирана в преносимо устройство, светва зелена или червена светлина в зависимост от това дали хранителния продукт, който той избира е препоръчителен за него или не. Редица старт-ъп фирми вече предлагат персонализиран подход за хранене, изграден на базата на чревния микробиом, генетиката, кръвните маркери и други индикатори за здравето на човека.

Други модели са свързани с 3-Д хранителен принтер, който би могъл да създава хранителна рецепта за нуждите на всеки индивид със съответната консистенция, вкус и аромат. Това би могло да доведе до редуциране както на цените, така и на отпадъците от тях (Wan, 2018).

Или с други думи човека вече има възможност да се грижи както за наднорменото си тегло, така и за други показатели свързани със здравето му още от люлката.

Фирмите като Nestle, Apple и 23-and-Me са начело на кампанията, която ще доведе индивидуалното хранене в хранителния сектор до диета, основана все повече и повече на растителен белтък (plant-based meat). Макар че сме още твърде далече от момента, когато персоналната медицина ще бъде в състояние да свързва храненето с поведенческия тип на човека и активността и генетическото разнообразие на неговия микробиом в един алгоритъм, вече е ясно, че системната медицина може да променя живота на хората (Dodd et al., 2017; McDonald et al., (2016).

### **Квантовите технологии**

Квантовите технологии по принцип ще променят света през следващите години. Това ще бъде възможно поради факта, че те ще бъдат в основата на ускорения прогрес, които ще претърпят всички останали технологии и сектори на икономическия и стопански живот на планетата Земя. Здравеопазването може би ще бъде повлияно най-съществено.

Дигитализацията, GPS системите, роботизацията, изкуствения интелект и др. ще претърпят коренна промяна при тяхното ефективно приложение.

Днешните мобилни телефони имат по-голяма компютърна мощ, отколкото са имали всички правителства на планетата Земя преди 30 години.

Това, което се очаква да се наложи в съвсем скоро време е превъзходството на квантовите компютри. Очаква се новия квантов компютър да има мощност от 300 кубита (qubits). Доказано е, че той може да осъществи повече изчисления, отколкото са атомите в познатата ни вселена. Това ще доведе до изясняване на редица механизми на взаимодействие не само на ген с ген, ген с РНК, ген с белтък, включително и с тези на метаболитите, но и всички останали между тях, чиито точен брой е неизвестен в момента. Безспорно това ще доведе до революция в разкриването на

лекарства и хранителни добавки, които безспорно ще са по-прецизни и ефективни, отколкото сега прилаганите.

Както вече стана дума всяко лице ще има възможност да следва във всеки един момент всеки елемент от метаболизма си т.е. жизнените процеси, които протичат в неговия организъм – съдържанието на глюкоза, лош и добър холестерол, 3- и 6- омега мастни киселини, кръвно налягане, съдържанието на микро-РНК, равнището на различните витамини, включително и на витамин D и т.н. Това ще се осъществява чрез преносими устройства, които практически ще показват ежеминутно здравния статус на човека. Геномното секвениране ще бъде възможно да се осъществява за по-малко от 100 лв. и за по-малко от 1 час. С други думи се говори за трилионно подобряване както на скоростта, така и на цената при осъществяването на различните здравни тестове в медицината. Дали всичко това ще доведе до истинска революция в здравеопазването остава да се види (Solenov et al., 2018).

### **Заключение**

Не е случайна и една нова концепция в здравната грижа, при която по-важен се налага въпросът „Какъв е човекът, който има дадена болест отколкото коя е болестта?“

Човекът на 21-ия век все повече се обръща съзнателно към превенция на заболяванията. Интересът в хората, свързан с предотвратяване на хроничните заболявания е с подчертан акцент, насочен преди всичко върху качеството и безопасността на храните. Благодарение на наличността на все повече хранителни продукти на пазара, както и достъпът на информация за тях, то се променя и възприятието на потребителя не само за тяхната хранителна стойност, но и ефекта им върху здравето на човека.

Постепенно изчезват границите между „фарма“ и „храна“. Благодарение на новите технологии, които бяха разгледани в този обзор, ние постепенно навлизаме в ерата на персоналната медицина, част от която е и индивидуалното хранене. Крайната цел е да се генерират познания, които разкриват същността не само на отделния индивид, но и природата на хранителните продукти, които той консумира. По този начин може да се изработи хранителен план, който съобразно индивида би могъл да доведе постепенно до предотвратяване на тези физиологични състояния, които водят до различни заболявания. Имаме всички основания да смятаме, че в ерата на квантовите технологии, тенденцията за превенция на заболяванията, вместо тяхното лечение да се наложи по-бързо на „медицинския пазар“, отколкото се предполага. В подкрепа на това са резултатите за деменции и диабет от първи тип, които се очаква да спаднат значително през 2025 год.

# Асоциация между висцерално затлъстяване, метаболически синдром и тиреоидна дисфункция

Доц. Лъчезар Лозанов, дм.  
*Acibadem City Clinic МБАЛ Токуда София*

---

## Association between visceral obesity, metabolic syndrome and thyroid dysfunction

Assoc. Prof Lachezar Lozanov, MD, PhD.  
*Acibadem City Clinic Tokuda Hospital Sofia*

**ABSTRACT:** The association between the visceral obesity, the metabolic syndrome and the thyroid dysfunction is a subject of great interest. This is provoked by the progressively increasing frequency of those diseases and their related disorders which potentiate each other and determine an extremely high cardiovascular risk, disability and mortality. The main challenges are connected to the clarification of the pathogenic mechanisms, involved in the manifestation, interconnection and evolution of the endocrine-exchange disorders. More than 600 million adults are obese worldwide (2014). Another 1.9 billion or in total, around 30% of the adult population are overweight. The frequency of the metabolic syndrome increases parallel with obesity and therefore, this turns into a global issue. The adipose tissue, also called fat, is not only a passive storage for the triglycerides, but also is an endocrine organ with multiple functions. On the other hand, the secretory products influence the central nervous system (CNS) and may affect the activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis (HPT axis in short). However, the connection between the adipose tissue and the thyroid might be bidirectional. Experimental data shows the essential part of the thyroid hormones in the nutritional regulation, the energy balance and the body weight. Therefore, this gives opportunity to the thyroid hormones to be used later for a potential way to treat obesity.

Асоциацията между висцералното затлъстяване, метаболическият синдром и тиреоидната дисфункция е предмет на засилен интерес. Това се обуславя от прогресивно нарастващата честота на тези заболявания и свързаните с тях нарушения, които взаимно се потенцират и определят изключително висок сърдечно-съдов риск, инвалидност и смъртност.

Основните предизвикателства са свързани с изясняване на патогенетичните механизми, които съучастват в изявата на ендокринно-обменните нарушения, тяхната взаимовръзка и еволюция. От особено практическо значение са ранната диагноза и лечение, но много въпроси остават все още неизяснени, дискусативни, а някои от тях противоречиви.

Около 30% от възрастното население в света е със свръхтегло.(11) В България болестността от МетС възлиза на 30,8%, а при лицата над 60г– на повече от 50%.(1,3) Честотата на Метаболически синдром (МетС) нараства паралелно с ОБ, превръщайки се в глобален проблем.

В същото време хипотиреоидизмът (ХипоТ) е най-честото тиреоидно нарушение и най-често е свързан с тиреоидит на Хашимото. По данни на БДЕ, честотата на нарушенията в тиреоидната функция е 8.51%, от които 4.7% с ХипоТ и 3.8% с хипертиреоидизъм.(2)

ОБ е част от МетС, като сновните ендогенни и екзогенни фактори са подобни, което създава позитивен енергиен баланс, хиперплазия и хипертрофия на адипоцитите, променен метаболизъм на мастните киселини и свръхсекреция на някои адипокини със създаване на проинфламаторно състояние в мастната тъкан.(12)

От друга страна, основните фактори за изява на тиреоидните нарушения са почти съпоставими с тези, които са в основата на ОБ/МетС, което обяснява донякъде високата честота на асоциация между двете заболявания.

Мастната тъкан е не само пасивен склад на триглицериди, тя е ендокринен орган с множество функции.(10,16) Основни проинфламаторни молекули са: TNF-alpha, IL-6, IL-8, CRP. Основни

адипоцитокени, пряко свързани със обменните нарушения при MetC, са лептин (ЛЕП) и адипонектин (АДН), които осъществяват ефекта си чрез специфични рецептори в мозъчния ствол и в периферните тъкани, като участват в регулацията на енергийната обмяна. При ОБ има дисбаланс в производството на адипокини, което води до дисфункция на адипозната тъкан.(13, 5,6)

Действието на адипонектина е протективно, като понижава инфламаторните цитокини в мастната тъкан, повишава глюкозната утилизация, намалява глюкозната продукция от черния дроб и води до намаляване на оксидативния стрес. При ОБ/MetC концентрацията на адипонектин е намалена.(14)

В последно време се натрупват все повече данни за връзка между MetC и тиреоидната дисфункция. Хормоните на щитовидната жлеза са важен и определящ фактор за разхода на енергия, спомагат за регулиране на апетита и пряко регулират оксидативните, и метаболитните процеси. От друга страна, секреторните продукти от адипозната тъкан влияят на ЦНС и оказват влияние върху активността на оста хипоталамус-хипофиза-щитовидна жлеза.(15,8)

**Таблица 1. Разпределение на случаите според тиреоидния статус.(4)**

• С автоимунен хипертиреозидизъм (6,5%)	15 пациенти
• С тиреоидит на Хашимото (еутиреозиден стадий) (6,1%)	14 пациенти
• С автоимунен хипотиреозидизъм (43,7%)	101 пациенти
• Без данни за тиреоидни нарушения (43,7%)	101 пациенти

Етиологията на промените върху хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос при затлъстяване все още е неясна. Повишеният лептин стимулира синтеза и секрецията на TRH и инхибира поемането на йодид. Също така, промяната в дейността на дейодиназите и рецепторите за тиреоидни хормони води до резистентност към действието на хормоните и да доведе до тъканен хипотиреозидизъм.(9)

Дискутабилен е въпросът дали високо-нормалните нива на TSH са следствие или са причина за наднормено тегло? Наблюденията, че серумните нива на TSH спадат след нормализиране на теглото показват, че при пациенти с ОБ повишеният TSH може да е адаптивен отговор на оста хипоталамус-хипофиза-тиреоидна към повишението на теглото. Дали повишените серумни нива на TSH при ОБ представляват адаптивно явление, насочено към увеличаване на скоростта на метаболизма? Или показват тиреоидна хормонална резистентност или тъканен хипотиреозидизъм, свързан с промяна на активността на дейодиназите?

Но дали се касае за съпътстващо автоимунно тиреоидно заболяване? Нашето наблюдационно проучване при пациенти с ОБ и MetC показва, че 56,3% отговарят на клинично-лабораторните и ехографски критерии за автоимунно тиреоидно заболяване (4)

Причинно-следствена връзка между ОБ и тиреоидния автоимунитет не е установена до момента. При ОБ имунологичния толеранс може да се повлияе пряко и косвено, чрез променена секреция на адипоцитокени (лептин, адипонектин) и/или цитокини (IL-6, TNF $\alpha$  и IL-10).

Разработването на лекарства със селективно насочване към различни изоформи на TRs представлява нововъзникващо терапевтично средство. Към момента няма достатъчно основания да се препоръча фармакологична корекция на изолираното повишено серумно ниво на ТСХ, често срещано при пациенти с ОБ.(7)

## Библиография:

1. Борисова А.-М., Ковачева Р, Шинков А и сътр. Разпространение и характеристика на метаболитния синдром в неподбрана българска популация. Сп. Ендокринология. XII, 2007,2,68-77
2. Борисова А.-М., Ковачева Р, Шинков А., Атанасова И., Асланова Н, Влахов Й, Вуков М. Хипотиреоидизъм и метаболитен синдром. Сп. Ендокринология. 2009, XIV, (2),118-126
3. Handjiev Sv, T.Handgjieva-Darlenska. Mondialisation des comportements of facteurs de risquest pour l'obesite et la diabete. Simel Press Edit, Sofia, 2012, 53-58
4. Lozanov LB, Koleva V, Lozanov BS, Vankova M. Comorbidity of Obesity and Thyroid Dysfunction: An Association with Greater Cardiovascular Risk Factors. Biol syst Open Access. 2015, 4: 142.
5. Ahima R., Singhal S, Jackson NS., Scherer P. Brain adipocytokine action and metabolic regulation. Diabetes. 2006, 55 Suppl 2, S14554
6. Ahima, R. Adipose tissue as an endocrine organ. Obesity (Silver Spring). 2006,14, Suppl 5, 242S-9S
7. Arai S, Maehara N, Iwamura Y, Honda S, Nakashima K, Kai T, Ogishi M, Morita K, Kurokawa J, Mori M et al. Obesity-associated autoantibody production requires AIM to retain the immunoglobulin M immune complex on follicular dendritic cells. Cell Reports. 2013, 3: 1187–1198
8. Balaji Merigal, Muni Swamy Ganjayi, Brahma Naidu Parim. Phytocompounds as Potential Agents to Treat Obesity-Cardiovascular Ailments. Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry. 2017, 15, 000-000
9. Banks WA, Lebel C. Strategies for the delivery of leptin to the CNS. J Drug Target. 2002, 10297
10. Billes SK et al. Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss. Pharmacol Res. 2014; 84:1-11.
11. Brennan MD, Powell C, Kaufman KR, Sun PC, Bahn RS, Nair KS. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle. Thyroid. 2006, 16: 375–380
12. Cioffi F, Lanni A, Goglia F. Thyroid hormones, mitochondrial bioenergetics and lipid handling. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. 2010, 17: 402–407
13. Decherf S, Seugnet I, Kouidhi S, Lopez A, Clerget MS, Demeneix BA. Thyroid hormone exerts negative feedback on hypothalamic type 4 melanocortin receptor expression. PNAS. 2010, 107: 4471–4476
14. Duntas LH, Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multi-fold role of leptin. Thyroid. 2013, 23: 646–653
15. Fontenelle LC, Feitosa M, Severo J, Freitas T, Morais J et all. Thyroid Function in Human Obesity: Underlying Mechanisms. Horm Metab Res. 2016, 48(12): 787-794
16. Hajer G., R. van Haeften, Visseren F. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. Eur Heart J. 2008, 292959
17. Hauner, H. J. Tackling the Obesity Pandemic- Latest Scientific Insights and Novel Clinical Strategies. Diabetes and Endocrinology. 2015, (3) 25-29
18. Janeckova, T. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. Physiol Res. 2001, 50443
19. Kaptein EM, Beale E, Chan LS. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009, 94: 3663–3675
20. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. Cardiol Res Pract. 2014: 943162.
21. Kershaw EE, Flier J. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab. 2004, 892548
22. Kok P, Roelfsema F, Langendonk JG, Frolich M, Burggraaf J, Meinders AE, Pijl H. High circulating thyrotropin levels in obese women are reduced after body weight loss induced by caloric restriction. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005; 90 4659–4663
23. Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, Carlé A, Pedersen IB, Karmisholt. J. Thyroid function and obesity. European Thyroid Journal. 2012, 1: 159–167
24. Marrif H, Schifman A, Stepanyan Z., Gillis MA., Calderone A., Weiss RE., Samarut J, Silva JE. Temperature homeostasis in transgenic mice lacking thyroid hormone receptor- $\alpha$  gene products. Endocrinology. 2005, 146: 2872–2884
25. Procaccini C, Carbone F, Galgani M, La Rocca C, De Rosa V, Cassano S, Matarese G. Obesity and susceptibility to autoimmune diseases. Expert Review of Clinical Immunology. 2011, 7: 287–294
26. Rajala MW, Scherer P. Minireview: The adipocyte at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. Endocrinology. 2003, 1443765
27. Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Thyroid and obesity: not a one way interaction. J of Clinic End and Met. 2011, 96: 344–346
28. Torres-Leal F. L. Fonseca-Alaniz, Rogero MH, Tirapegui MM. The role of inflamed adipose tissue in the insulin resistance. Cell Biochem Funct. 2010, 28623
29. Vanita P, Jhansi K. Metabolic Syndrome in Endocrine System. J Diabetes Metab. 2011, 2:163.

## Проект „Геномът на българския столетник“

Л. Балабански<sup>1,2</sup>, Д. Сербезов<sup>1</sup>, Р. Въжарова<sup>2,3</sup>, С. Карачанак-Янкова<sup>1</sup>, Р. Станева<sup>1</sup>,  
М. Михайлова<sup>1</sup>, В. Дамянова<sup>1</sup>, Д. Нешева<sup>1</sup>, З. Хамуде<sup>1</sup>, М. Ганев<sup>1</sup>, О. Антонова<sup>1</sup>,  
В. Спасова<sup>1</sup>, Д. Николова<sup>1</sup>, С. Хаджидекова<sup>1</sup>, Д. Тончева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по Медицинска генетика, Медицински Университет, София, България;

<sup>2</sup>Геномна лаборатория, Клиника „Малинов“, София, България;

<sup>3</sup>Медицински Факултет, Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, София, България

---

## The Bulgarian Centenarian Genome Project

L. Balabanski<sup>1,2</sup>, D. Serbezov<sup>1</sup>, R. Vazharova<sup>1,3</sup>, S. Karachanak-Yankova<sup>1</sup>, R. Staneva<sup>1</sup>,  
M. Mihaylova<sup>1</sup>, V. Damyanova<sup>1</sup>, D. Nesheva<sup>1</sup>, Z. Hammoudeh<sup>1</sup>, M. Ganev<sup>1</sup>, O. Antonova<sup>1</sup>,  
V. Spasova<sup>1</sup>, D. Nikolova<sup>1</sup>, S. Hadjidekova<sup>1</sup>, D. Toncheva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Genetics, Medical University - Sofia, Sofia, Bulgaria;

<sup>2</sup>Genomic Laboratory, Malinov Clinic, Sofia, Bulgaria

<sup>3</sup>Medical Faculty, Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Sofia, Bulgaria

The Bulgarian Centenarian Genome Project was initiated in early 2017. Its main goal is to discover genetic factors responsible for the maintenance of longer and healthy lifespan in centenarians, as well as to establish the molecular pathways and interactions regulating the processes of ageing and health deterioration.

Information about all living centenarians in Bulgaria (>300 as of 2017) was obtained. For 3 years more than 45 centenarians were visited at their homes throughout the country. After signing an informed consent form, each participant was thoroughly interviewed (often with the help of relatives) and a detailed questionnaire regarding their lifestyle and medical history was filled in. Biological samples – buccal swabs or blood, were taken, from which DNA was later isolated. 16 DNA samples of centenarians with good medical history were analysed by whole-genome sequencing. In addition, one pool of 33 centenarians and one of 65 young controls from the Bulgarian population were prepared using equimolar quantities of each individual. These pools were sent for deep whole-exome sequencing. After the NGS data was received, a comparative analysis of the two pools was performed using a wide range of bioinformatics tools and computer models in order to find genetic loci promoting healthy longevity and disease prevention based on different allele frequencies.

After statistical processing of the data from the questionnaires of the centenarians interviewed so far several tendencies became clear. Firstly, we were not able to establish any correlation between a specific diet or dietary regimen and old age – the majority says they have eaten whatever they could afford but have never eaten too much. While some reported to have been slightly overweight, most stated they have never been obese throughout their life. So far none of the participants has declared himself a vegetarian. Almost no one has smoked cigarettes throughout his life and the majority has not consumed alcohol systematically.

Most (more than 80%) of the centenarians we interviewed have made an effort to maintain a physically and mentally active life into old age – many living in smaller villages have been involved in agricultural work well into their 90s and 100s. More than half of the participants in the study mentioned ‘tranquility’ as a factor for reaching such an old age. We also noticed that the majority had a positive attitude and were emotionally stable. Almost all of them were not living alone and had somebody to help them with basic needs. Surprisingly, the majority of the centenarians had never suffered from any serious oncological, cardiovascular or other diseases throughout their lives. As could be expected, however, the eyesight and the hearing in most of them were diminished and many could not move independently.



As for the genetic tests, analysis of the centenarian and control pool identified 91 variants that showed statistically-significant allele frequency difference between the two pools ( $p$ -value $<5.0 \times 10^{-8}$ ). Based on their molecular function three of these variants were nominated for association with longevity. They were situated in RNF43, WNK1 and NADSYN1 – genes involved in pathways already associated with longevity from experiments with model organisms. During the analysis of the individual whole-genome data our team found several other genetic variants that were enriched in the centenarian genomes. These were found to be in genes associated with different cardiometabolic conditions. They could therefore potentially protect against some cardiovascular risk factors. WGS analysis for rare individual variants with larger effects is still ongoing, as is the analysis of the centenarian mitochondrial DNA.

The centenarian genome is the gold standard in genomics, as it is expected not only to be devoid of pathogenic variants with significant penetrance, but also to harbour protective alleles against different environmental risk factors. At the end of our project we hope to uncover some of the genetic factors predisposing to healthy ageing, as well as to pave the way for the development of novel drug targets and personalised longevity strategies and healthcare.

Проект „Геномът на българския столетник“ започва през 2017 година, като цели да идентифицира генетичните фактори, предразполагащи към здравословно дълголетие в български столетници, както и да установи молекулярните пътища и взаимодействия, регулиращи процесите на стареене и на влошаване на здравето с напредване на възрастта.

За осъществяването на проекта екипът получи данни за всички живи столетници в България (над 300 към 2007). За три години бяха посетени по домове над 45 хора над 100 години от страната. След подписване на информирано съгласие за участие в изследването, всеки столетник бе подробно интервюиран (често с помощта на роднини), като за всеки бе попълнен подробен въпросник за начина на живот и медицинската му история. За извършване на генетично изследване бе взимана и биологична проба – венозна кръв или букална лигавица, от която впоследствие се изолираше ДНК. 16 ДНК проби на столетници в добро физическо състояние и с чиста медицинска история бяха селектирани за анализ чрез цялостно геномно секвениране. Сформирани бяха и два сборни пула – един от столетници и един от млади контроли от Българската популация, като от всеки индивид беше взето еднакво количество ДНК. Тези два пула бяха изпратени за дълбоко цялостно екзомно секвениране. След получаване на готовите данни бе извършен сравнителен анализ на двата пула чрез прилагане на различни биоинформатични инструменти и компютърни модели, за да се установят генетични локуси, промотиращи здравословно дълголетие на базата на различаващи се алелни честоти между пуловете.

След статистическа обработка на данните от попълните въпросници ясни станаха няколко извода. Не бе установена никаква корелация между конкретен хранителен режим и дълголетие – повечето столетници отговаряха, че „са се хранили с каквото е имало“, но никога не са яли твърде много. Докато някои са били с леко наднормено тегло, то повечето докладват, че никога не са били със затлъстяване през живота си. Досега нито един столетник не се е обявил за вегетарианец. Почти никой не е пушил през живота си, като повечето не са и пили алкохол редовно.

Голяма част от столетниците (над 80%) , които интервюирахме, са полагали усилия да поддържат физически и ментално активен живот до късна възраст. Много от тези, които живеят по селата, са се занимавали със земеделска дейност в 90-те, както и след навършването на 100 години. Повече от половината от столетниците в проучването описват „спокойствието“ като фактора, на който се дължи дълголетие им. Направи впечатление, че повечето столетници са позитивно настроени и са стабилни емоционално. Почти всички не живеят сами, а за тях се грижат близки. Изненадващо, мнозинството от тях никога не са боледували от някое онкологично, сърдечно-съдово или друго по-сериозно заболяване през живота си. Както може да се очаква обаче, зрението и слухът на повечето са намалени, а някои вече не могат да се движат самостоятелно.

От гледна точка на генетичните изследвания, анализът на сборните пулове на столетници и млади контроли идентифицира 91 генетични варианта, които показаха статистически значима

разлика в алелните честоти между двете кохорти ( $p\text{-value} < 5.0 \times 10^{-8}$ ). Въз основа на молекулярната си функция три от тези варианти бяха номинирани за асоциация с дълголетие. Те се намират в RNF43, WNK1 and NADSYN1 – гени, участващи в сигнални пътеки, вече асоциирани с процеса на стареене от експерименти с моделни организми. По време на анализите на данните от индивидуалните геноми екипът ни установи няколко варианта, преобладаващи с по-високи честоти в геномите на столетниците. Те се намират в гени, които имат отношение към кардиометаболитни състояния – възможно е тези варианти да са протективни срещу някои сърдечно-съдови рискови фактори. Предстои анализ на данните от цялостното геномно секвениране в търсене на индивидуални редки варианти с по-голям ефект, както и изследване на митохондриалния геном на столетниците.

Може да се каже, че геномът на столетника е златният стандарт в геномиката, тъй като се очаква не само да е лишен от патологични мутации със значителна пенетрантност, а и да съдържа протективни алели срещу различни вредни фактори на околната среда. В края на проекта се надяваме да разкрием и валидираме някои от генетичните фактори, увеличаващи шанса за дълголетие, както и да проправим пътя за разработването на нови мишени за лекарства и персонализирани стратегии за здравословно дълголетие.

# Съвременни физикални и кинезитерапевтични фактори в превенцията и лечението на затлъстяването и придружаващите го заболявания

Доц. Христина Миланова, дм,  
Втора Клиника по физикална и рехабилитационна медицина,  
Катедра „Физикална и рехабилитационна медицина“, ВМА, София

---

## Modern physical and kinesytherapeutic factors in the prevention and treatment of obesity and accompanying diseases

Assoc. Prof. Hristina Milanova, MD, PhD,  
Second Physical and Rehabilitation Medicine Clinic,  
Department „Physical and Rehabilitation Medicine“, Military Medical Academy, Sofia

**Abstract:** Obesity is a chronic metabolic disorder with serious health and socio-economic consequences that is spreading epidemically. Obese patients are an interdisciplinary problem, and the detection and implementation of up-to-date, adequate therapeutic strategies is particularly relevant.

According to modern understanding, physical means such as preformed and kinesytherapeutic factors, thermo-, hydro-, balneo-, climatotherapy are aimed at health promotion, disease prevention and rehabilitation of patients in order to ensure a better quality of life.

In this sense, the use of appropriate and individualized physiotherapy methods is necessary in overweight and obese patients, given the high efficacy of many scientific studies. The ever-expanding capabilities of physical medicine, some of which we represent, provide the basis for the implementation of effective rehabilitation regimens that improve and balance patients' quality of life.

**Conclusion:** Rehabilitation medicine opportunities can and should be reasonably and fully utilized for the prevention and treatment of obesity and associated diseases. It is important to note that rehabilitation therapy is cost effective, non-invasive and easily applicable.

Прилагането на целесъобразни и индивидуализирани физиорехабилитационни методи и средства е уместно при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване за подобряване и балансиране качеството на живот на тези пациенти.

Балнеотерапията при пациенти със затлъстяване се прилага като помощно средство. При ендокринно-обменни заболявания, в това число и затлъстяване, питейното балнеолечение подобрява обменните процеси по сложни нервно-рефлекторни и ендокринни механизми. Дозировката е специфична – между 800 и 1200 ml дневно, разпределена на 3 приема, като е необходимо да се съобрази с двигателният режим на болния. Подходящи при затлъстяване са магнезиево–сулфатните води, тъй като регулират обменните процеси в организма (Длъгнево, Брезник, Девинци). Те засилват окислителните процеси, нормализират мастния и въглехидратен метаболизъм, стимулират гликогенезата. Магнезиевият йон проявява афинитет към мастните киселини, като затруднява тяхната чревна резорбция. Походящи при затлъстяване са и минералните води с по-ниска минерализация и най-вече слабоминерализираните води (Горна баня, Хисар, Велинград, Вършец и др.), дозирани по обективната методика на Д. Краколев. Те подобряват обмяната на мазнини, въглехидрати и пурины, затрудняват резорбцията на мазнини и имат антитоксично и холеритично действие [3]. Редица проучвания [7, 12, 16] доказват благоприятното комбинирано действие на питейното и външно приложение на минерални води (сулфатно-бикарбонатни, арсениеви и хидрокарбонатно-магнезиево-калциеви) при пациенти със затлъстяване.

Светло- и климатолечението са също възможност на избор за профилактика и лечение на затлъстяването. Нискодозираната суберитемна ултравиолетова радиация може да ограничи експресията на рискови фактори за затлъстяване и кардиометаболитна дисфункция. Слънчевите

бани в зона на подкомфорт подобряват усвояването на глюкозата, активизира се окисляването на свободните мастни киселини и се намалява възможността им за реестерифициране в триглицериди. Повишават се окислителните процеси и защитните сили на организма [1]. Умерената надморска височина (1700 m.) оказва благоприятно влияние върху сърдечно-съдовата система, метаболитния статус, хемопоезата, нервнопсихичното състояние при пациенти с наднормено тегло и намалена физическа активност. [2]

На базата на противовъзпалителното действие, подобрението на глюкозния толеранс и на съдовата функция, термотерапията също предлага пътища за подобряване на кардиометаболитния риск при пациенти с наднормено тегло [10], въпреки, че няма пряк ефект върху редуциране на теглото.

Преформирани фактори на физикалната медицина имат добър ефект при пациенти със затлъстяване, приложени най-вече локално. При наднормено тегло разпределението на мастните натрупвания определя кардио-метаболитния риск (андроидното затлъстяване, централно затлъстяване или затлъстяване тип “ябълка”). Отчита се положителен ефект от прилагането на средночестотен интерферентен ток, нискочестотна мускулна електростимулация, електротерапия с апарат целутрон и лазертерапия в абдоминалната област като рисков фактор за метаболитен синдром [4, 8, 14].

СЗО определя ролята на адекватната физическата активност като част от терапевтичните възможности при затлъстяване. Според най-новите данни, 28 % от възрастните в световен мащаб не постигат нивата на физическа активност, препоръчани за оптимално здраве. В комбинация с останалите специфични компоненти на комплексното лечение при затлъстяване - диетично лечение, поведенческа терапия, фармакологично лечение и хирургични интервенции, повишеното ниво на физическа активност е ключов елемент за постигане на отрицателен енергиен баланс. Положителният ефект на кинезитерапията, като един от основните клонове на физикалната и рехабилитационна медицина, върху метаболитната дисфункция обосновава препоръките за високо ниво на хабитуална физическа активност – за редукция на наднорменото тегло, намаляване повишените стойности на артериалното налягане, регулиране на липидния профил, повлияването на микро- и макросъдовите увреди и реологичните нарушения.

Здравословното повлияване е насочено към намаляване на телесното тегло с около 5 до 15% от първоначалното тегло за период от 6 месеца [15], а при хора с ИТМ над 35, намаление с 20%. Пътищата за постигане на отрицателен енергиен баланс са чрез намаляване на енергийния внос от храната и / или увеличаване на енергийните разходи чрез мускулна работа (физическа активност). Това се потвърди и при проведено проучване на Т.Троев в КФРМ, ВМА [5]. В продължение на 2 месеца са проследени 163 пациента с доказан метаболитен синдром. Приложеният комплекс от активна кинезитерапия, хидролечение и диетолечение повлиява сигнификантно петте основни критерия за метаболитен синдром – абдоминална обиколка, плазмена глюкоза на гладно, HDL-холестерол, триглицериди, артериална хипертония, както и телесно тегло, индекс на телесната маса – BMI, хиперурекемия, проинфламаторни показатели и цитокинини (CRP, IL-6) -  $p < 0,05$ . Приложението на активна кинезитерапия е с по-добри доказани клинични резултати в сравнение с диетолечението, приложени самостоятелно, но умерено редуциращият диетичен режим е необходимо задължително средство, върху което се надгражда активния кинезитерапевтичен комплекс [6].

Основните репери при изграждането на индивидуализирана кинезитерапевтична програма при затлъстяване са: продължителност; честота; интензивност; средства и форми на кинезитерапевтичната процедура; структура на процедурата. Според съвременните схващания за постигане на редукция на телесното тегло се препоръчва редовна физическа активност с умерена интензивност в продължение на 45 – 60 минути пет до седем дни в седмицата.

Интензивността на кинезитерапевтичното натоварване при пациенти без съпътстващи СС-заболявания се определя въз основа на сърдечната честота. Повечето проучвания препоръчват тренировъчната сърдечна честота от 60% до 70% от максималната СЧ за хора със затлъстяване [17].

Изследванията показват, че най-целесъобразна е формата на кинезитерапевтична процедура, при която пулсовата честота нараства постепенно, достига максимум в средата на процедурата под формата на плато и постепенно се връща до изходно ниво. При това разпределение на натоварването, явленията на обща умора са по-слабо изразени и натоварването на дихателна и сърдечно-съдовата система е най-умерено.

Общоприето е схващането, че пациентите със затлъстяване трябва да променят начина си на живот в посока системно умерено физическо натоварване и поддържане на определена физическа кондиция. Препоръчват се теренно лечение, лечебна физкултура, колоездене, плуване, аеробика, включително водна, отборни спортове, ски бягане, тенис, танци, дозиран туризъм, ходене с умерен темп до 3-4 km ежедневно.

Ходенето несъмнено е най-основната, достъпна и автоматизирана форма на упражнения и позволява лесно дозиране, подходящо за възрастта и физическата толерантност на човека [13]. Ходенето може да постигне критериите за натоварване с умерена интензивност ако походката е със скорост приблизително 100 стъпки в минута, по равен терен 30-45 мин., 5 дни в седмицата.

Процесът на намаляване на излишните мазнини изисква използване както на средно интензивни аеробни упражнения, така и на упражнения с по-голяма интензивност [9], тъй като те предотвратяват намаляване на скелетната мускулна маса, което може да се наблюдава в следствие на диети и аеробни тренировки. Основният акцент в програмите за отслабване е върху многократните повторения на упражнения срещу съпротивление, а не върху големината на съпротивлението. Силовите тренировки се препоръчват два пъти седмично като допълнение към програмата за отслабване.

В заключение можем да обобщим, че в цялостния терапевтичен подход при затлъстяване, правилно планираните и индивидуално подбрани физикални методи и средства имат своето приложение и могат съществено да подпомогнат лечебния процес. Важно е да се отбележи, че рехабилитационната терапия е финансово изгодна, неинвазивна и лесно приложима.

Възможностите на физиорехабилитационната медицина могат и трябва да бъдат обосновано и пълноценно използвани за превенцията и лечението на затлъстяването и придружаващите го заболявания.

---

#### Библиография:

1. Ангелов, И. Промени във въглехидратната и мастната обмяна при метеорологични въздействия и физическата активност у лица с диабет II тип и затлъстяване. Док.дис. София,1986.
2. Ангелов, И. Стратегия на физиотерапевтите в борбата срещу метаболитния синдром. Физикална медицина, рехабилитация, здраве. 2006, 1:19-20.
3. Ангелов, И. Възможности на физикалните фактори в борбата срещу новата световна епидемия - метаболитния синдром. Физикална медицина, рехабилитация, здраве. 2005, 2:10-12.
4. Димитрова, К. Активната почивка на умерена надморска височина подобрява здравето на хора с метаболитен синдром. ДокторD, 2005, 8, 2:34-35.
5. Едрева, В., Кръстева Д. Балнеолечение, водолечение, калолечение. Изд. Иврай, София – 2000, стр. 54
6. Топузов, И. Физикална терапия в лечението и профилактиката на наднорменото тегло и метаболитните нарушения. Профилактика, диагностика, терапия, актуални проблеми. София, 2006:385-391, монография
7. Троев,Т. Съвременни физикални методи (Сауна и динамична термостимулация) за лечение на болестта на Бехтерев при болни предимно в млада възраст. Дисертация. София, 1993
8. Троев,Т. Интегриран програмен подход за лечение и рехабилитация при болни с метаболитен синдром (активна кинезитерапия, хидролечение и диета), дис. труд, София, 2011
9. Троев, Т., Миланова, Х. Хранителен режим при Метаболитен синдром – примерно седмично меню. Физикална медицина Рехабилитация Здраве, X, 2011, № 2, с. 15-19.
10. Antoniuk MV, Ivanova IL, Khasina EI. The effect of the internal intake of carbonate mineral waters on lipid and carbohydrate metabolism in the development of experimental obesity. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 1996 Jan-Feb;(1):23-5.
11. Banegas J.R., López-García E., Gutiérrez-Fisac J.L. et al. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. Eur. J. Clin. Nutr. 2003; 57: 201-208.
12. Choi EJ, Kim YJ, Lee SY. Effects of Electrical Muscle Stimulation on Waist Circumstance in Adults with Abdominal Obesity: A Randomized, Double-blind, Sham-Controlled Trial. JNMA J Nepal Med Assoc. 2018 Nov-Dec;56(214):904-911.
13. Cieślinska-Świder J. Physiotherapy in the comprehensive treatment of obesity. Physiotherapy and Health Activity, 2015;23:34-43 ISSN: 2392-2664 DOI: 10.1515/pha-2015-0013
14. Coyle E. Fat metabolism during exercise. Sport Exchange, 7(3), 1-6.

15. Ely Br R, Clayton Z S, McCurdy C E et al. Meta-inflammation and cardiometabolic disease in obesity: Can heat therapy help? *Temperature (Austin)*. 2018; 5(1): 9–21. Published online 2017 Nov 10. doi: 10.1080/23328940.2017.1384089,PMCID: PMC5902218, PMID: 29687041
16. Fleury N, Feelisch M, Hart Pr H et al. Sub-erythral ultraviolet radiation reduces metabolic dysfunction in already overweight mice. *Journal of endocrinology*. Volume 233: Issue 1, 2017, Page(s): 81–92
17. Guh, D.P. et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis, *BMC Public Health* 2009, 9:88 doi:10.1186/1471-2458-9-88
18. Hanh Th, Serog P, Fauconnier J et al. One-Year Effectiveness of a 3-Week Balneotherapy Program for the Treatment of Overweight or Obesity. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012; 2012: 150839.
19. Haslam D, James W. Obesity. *Lancet* 2005, October 1-7 ,366(9492):1197-1209
20. Hirschler V. 2016 Cardiometabolic risk factors in native populations living at high altitudes. *International Journal of Clinical Practice* 70:113–118. (doi:10.1111/ijcp.12756)
21. HolickMF, ChenTC, LuZ, SauterE. 2007 Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *Journal of Bone and Mineral Research* 22 (Supplement 2) V28–V33. (doi:10.1359/jbmr.07s211)
22. Kussel T.: Loosing fat. *Muscle and Fitness*. 06/1991.
23. Leermakers E.A., Dunn A.L., Blair S.N.: Exercise management of obesity. *Med.Clin. North Am.* 2000; 84: 419-440.
24. Park Y-H, Lee J-H. The effects of abdominal interferential current therapy on waist circumference and visceral fat distance in obese women. *J Phys Ther Sci*. 2017 Sep; 29(9): 1680–1683.
25. Porier P., Giles T., Bray G. I wsp.: American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and metabolism: Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898-918.
26. Roques Ch F, Hanh T, Blin P, Gin H, Moore N. Balneotherapy for common metabolic conditions - the French experience. J-GLOBAL ID:201402257194158524 Reference number: 14A09648582014 Volume 77 Issue 5 Pages 391
27. Van Baak MA, Saris WHM. Exercise and Obesity. W: Kopelman P.G., Stock M.J. (red.). *Clinical Obesity*. Blackwell Science. Oxford 1999; 429-469.
28. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000
29. Wing R. Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med. Sci. Sports Exerc*. 1999; 31: 547-552.

# Необходимостта от оценка и проследяване на психичното състояние, при пациенти с бариатрична операция

Елена Иванова, Вихра Миланова,  
УМБАЛ „Александровска“, Клиника по психиатрия,  
Център за лечение на затлъстяването и бариатрична хирургия – София

---

## The need for evaluation and monitoring of mental status in patients with bariatric surgery

Elena Ivanova, Vihra Milanova  
University Hospital „Alexandrovska“, Clinic of Psychiatry,  
Center for treatment of obesity and bariatric surgery - Sofia

**Abstract:** The assessment of mental state before and after bariatric surgery can help in identify emotional, psychological or behavioral factors that influence weight reduction and adherence to the recommended regimen.

Затлъстяването засяга около 20% от българското население над 18 години, може да има тежки здравни последици и нарушено социално функциониране. Пациентите със затлъстяване се нуждаят от комплексно лечение, включващо и бариатрична операция. Оценката на психичното им състояние преди операция (клинично интервю и провеждането на стандартизирани методики за изследване на депресия, тревожност, социално функциониране, хранително поведение и личностов въпросник), дават възможност за изключването на психично разстройство, повлияващо върху резултатите от оперативната интервенция в краткосрочен и дългосрочен план, както и на сътрудничеството между пациента и медицинския екип.

Изследователи установили, че около една трета от кандидатите за бариатрична операция имат „хранителна зависимост/пристрастяване към храните“, като в основата на това нарушение били различни емоционални преживявания: гняв/безсилие, тревожност и депресия [2]. „Хранителна зависимост“ била установена при 14% от бариатричните пациенти на 6 и 12 месец след операция, като тази група толерирала по-високи нива на депресия и тревожност, имали епизоди на преяждане, нощно хранене и намален самоконтрол при хранене [8]. По-високият процент на „пристрастеност към храните“ (25% от бариатричните пациенти) бил асоцииран с тревожни и депресивни прояви, и висока суицидност. Предпочитаните храни били с високо съдържание на мазнини, захар и/или сол [1]. В регулирането на хранителното поведение участват допаминергичните пътища [13], намалената активност на допаминовия рецептор предизвиква желание за увеличена консумация на мазни храни [9]. Фронтотемпоралният регион също участва в регулацията на хранителното поведение (награда, мотивация и контрол), обработката на информацията и възприемането на образа на тялото. Невроналните мрежи на пациентите със затлъстяване имат не добра свързаност в този регион [3, 14]. Пациентите, които „одобряват“ образа на тялото си, след операция имали по-слабо изразени прояви на тревожност и депресия. Според изследователи сравнението на оценката от образа на тялото преди и след операция, може да бъде чувствителен показател за психично състояние на тези пациенти [6]. Споделящите за „лош“ образ на тялото имали и прояви на дистрес, те приемали храна като начин за справяне с емоционалните им проблеми [7]. След извършването на бариатрична операция било отчетено редуциране в проявите на тревожност и депресия в краткосрочен план. Проследяването на динамиката в психичното състояние имало решаващо значение за дългосрочните резултати от бариатричната операция, тъй като съществувал риск за „връщане“ към старите хранителни навици и до нежелано покачване на телесното тегло. След операцията тенденцията била за намаляване на тежестта на нарушенията в хранителното поведение, но между 1 и 3 година след операцията се увеличавали случаите на преяждане, хранене като начин за справяне с емоционални проблеми и загуба на контрол при

хранене. Между 2 и 3 години след операцията се увеличавало честотата на храненето през нощта [11].

Хранителното поведение имало влияние върху телесното тегло в дългосрочен и краткосрочен план, докато наличието на депресивни и тревожни симптоми било свързано с възстановяване на теглото само в дългосрочен план [5]. Емоционалното състояние на пациентите влияело върху придържането към препоръките, свързани с редуцирането на телесното тегло. Оптимизмът и положителните нагласи били свързани с по-добро спазване на указанията дадени от медицинския екип, което водило до по-добри резултати в редуцирането на телесното тегло. Тревожността и депресивните прояви имали негативното влияние върху оптимизма и положителните нагласи [4].

Според изследователи изграждането на адаптивни модели и провеждането на психологични интервенции за справяне със стреса имат решаващо значение в регулацията на хранителното поведение. [10]. Изследователи са обобщили данните от провеждането на когнитивно-поведенческата терапия върху хранителното поведение (преяждането и прием на храна като неадаптивен начин за справяне с емоционални проблеми) и цялостното функциониране (депресивните и тревожните прояви, качеството на живот) на тази група пациенти. Препоръчително е психосоциалните интервенции да започнат в ранния следоперативен период, преди да се появят значителни проблемни в хранителното поведение и риска от възстановяване на теглото. Други изследвания също посочват, че самоконтрола от страна на пациенти и включването в когнитивно-поведенческа терапия, могат да помогнат за предотвратяването на възстановяването на телесното тегло [12].

В заключение оценката на психичното състояние на пациентите преди бариатрична операция, както и периодичното им проследяване може да помогне в установяването на поведенчески и психологически фактори, които оказват влияние върху редуцирането на телесното тегло в краткосрочен и дългосрочен план. Прилагането на психотерапевтични интервенции съобразени с индивидуалните нужди преди и/или след бариатричната операция също има своя принос за постигането на добри резултати при тази група пациенти.

---

#### **Библиография:**

1. Ashton K, Drerup M, Windover A et al. Brief, four-session group CBT reduces binge eating behaviors among bariatric surgery candidates. *Surg Obes Relat Dis.* 2009, 5(2): 257-62.
2. Benzerouk F, Gierski F, Ducluzeau PH et al. Food addiction, in obese patients seeking bariatric surgery, is associated with higher prevalence of current mood and anxiety disorders and past mood disorders. *Psychiatry Res.* 2018, 267: 473-479.
3. Clark SM, Martens K, Smith-Mason CE et al. Validation of the Yale Food Addiction Scale 2.0 Among a Bariatric Surgery Population. *Obes Surg.* 2019, 29(9): 2923-2928
4. Conason A, Teixeira J, Hsu CH et al. Substance use following bariatric weight loss surgery. *JAMA Surg.* 2013, 148(2): 145-50.
5. David LA, Sijercic I, Cassin SE. Preoperative and post-operative psychosocial interventions for bariatric surgery patients: A systematic review. *Obes Rev.* 2020, (abstract).
6. Devoto F, Zapparoli L, Bonandrini R et al. Hungry brains: a metaanalytical review of brain activation imaging studies on food perception and appetite in obese individuals. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018; 94:271–285.
7. Duarte-Guerra LS, Coêlho BM, Santo MA et al. Gender-related patterns of psychiatric disorder clustering among bariatric surgery candidates: A latent class analysis. *J Affect Disord.* 2018, 240: 72-78.
8. Feig E, Golden J, Huffman JC et al. Emotional Impact on Health Behavior Adherence After Bariatric Surgery: What About Positive Psychological Constructs? *Obes Rev.* 2019, 29, (7): 2238–2246,
9. Freire CC, Zanella MT, Segal A et al. Associations between binge eating, depressive symptoms and anxiety and weight regain after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Eat Weight Disord.* 2020, (abstract).
10. Gana R, Giapietro HB, Belarmino LB et al. Depression anxiety and binge eating and after bariatric surgery: Problems that remain. *Arq Bras Cir Dig.* 2018, 21, 31(1): 1-12.
11. Geller S, Dahan S, Levy S et al. Body Image and Emotional Eating as Predictors of Psychological Distress Following Bariatric Surgery. *Obesity Surgery.* 2019, 1-7
12. Geller S, Levy S, Goldzweig G et al. Psychological distress among bariatric surgery candidates: The roles of body image and emotional eating. *Clin Obes.* 2019, 9(2): 1-10.



13. Koball AM, Clark MM, Collazo-Clavell M et al. The relationship among food addiction, negative mood, and eating-disordered behaviors in patients seeking to have bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2016, 12(1): 165-70.
14. Krishna S, Keralapurath MM, Lin Z, et al. Neurochemical and electrophysiological deficits in the ventral hippocampus and selective behavioral alterations caused by high-fat diet in female C57BL/6 mice. *Neuroscience.* 2015, 297: 170–181.
15. Leahey TM, Bond DS, Irwin SR et al. When is the best time to deliver behavioral intervention to bariatric surgery patients: before or after surgery? *Surg Obes Relat Dis.* 2009, 5(1): 99-102.
16. McGarrity LA, Perry NS, Derbidge CM et al. Associations Between Approach and Avoidance Coping, Psychological Distress, and Disordered Eating Among Candidates for Bariatric Surgery. *J Obes Surg.* 2019, 29(11): 3596-3604.
17. Miller-Matero LR, Bryce K, Saulino CK et al. Problematic Eating Behaviors Predict Outcomes After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2018, 28(7):1910-1915.
18. Monteleone AM, Cascino G, Solmi M et al. A network analysis of psychological, personality and eating characteristics of people seeking bariatric surgery: Identification of key variables and their prognostic value. *J Psychosom Res.* 2019, 120:81-89.
19. Nasirzadeh Y, Kantarovich K, Wnuk S et al. Binge Eating, Loss of Control over Eating, Emotional Eating, and Night Eating After Bariatric Surgery: Results from the Toronto Bari-PSYCH Cohort Study. *Obes Surg.* 2018, 28(7): 2032-2039.
20. Pataky Z, Carrard I, Golay A. Psychological factors and weight loss in bariatric surgery. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011, 27(2): 167-73.
21. Paul R, Andersson E, Wirén M et al. Health-Related Quality of Life, Sexuality and Hormone Status after Laparoscopic Roux-En-Y Gastric Bypass in Women. *J Obes Surg.* 2020, 30(2): 493-500.
22. Pinto-Bastos A, de Lourdes M, Brandão I et al. Weight loss trajectories and psychobehavioral predictors of outcome of primary and reoperative bariatric surgery: a 2-year longitudinal study. *Surg Obes Relat Dis.* 2019, 15(7): 1104-1112.
23. Ramírez MF. Prevalence of psychiatric disorders in a population candidate for obesity surgery: Experience in psychiatric assessment in a public hospital within a multidisciplinary morbid obesity treatment team. *Vertex.* 2018, 29(138): 133-138.
24. Sockalingam S, Leung SE, Hawa R et al.. Telephone-based cognitive behavioural therapy for female patients 1-year post-bariatric surgery: A pilot study. *Obes Res Clin Pract.* 2019, 13(5): 499-504.
25. Spirou D, Raman J, Smith E. Psychological outcomes following surgical and endoscopic bariatric procedures: A systematic review. *Obes Rev.* 2020 (abstract).
26. Tisljár-Szabó E, Tisljár R Psychological assessment of candidates for bariatric surgery. *Orv Hetil.* 2019, 160 (12): 448-455.
27. van Hout GC, Verschure SK, van Heck GL Psychosocial predictors of success following bariatric surgery. *Obes Surg.* 2005, 15(4): 552-560.
28. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci.* 2011, 15(1): 37–46.
29. Volkow ND, Wang GJ, Tomasi D et al. Obesity and addiction: neurobiological overlaps. *Obes Rev.* 2013, 14(1): 2–18.

# Кетогенна диета в управление на теглото

Строкова М.<sup>1</sup>, Андреева-Гатева П.<sup>1</sup>, Попова Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Катедра по фармакология и токсикология, МФ, МУ-София

<sup>2</sup> Клиника по терапия на вътрешните болести, метаболитно-ендокринни заболявания и диететика УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

---

## Ketogenic diet and weight management

Stroкова M.<sup>1</sup>, Andreeva-Gateva P.<sup>1</sup>, Popova D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University of Sofia

<sup>2</sup> Clinic of Therapy of Internal Diseases, Metabolic Endocrine Diseases and Dietetics, UMHAT Tzaritza Yoanna – ISUL

### Abstract

Obesity and metabolic syndrome are socially significant diseases, which reported incidence increased nearly three times during last 40 years. The effects of different diets are studied recently to influence the metabolic processes, associated with obesity, diabetes, cardio-vascular and other non-infectious chronic diseases. The ketogenic diet (KD) is low-carbohydrate high fat regimen, which induces ketone synthesis. This diet is discovered in 1920-ties for treatment of resistant epilepsy and became popular method for weight loss in 1970-ties. Despite it's wide use, the physiological effects of KD are not completely understood. The aim of this study is to describe the biological mechanisms of KD and to review the published scientific research on KD in weight management. 25 scientific articles in English and one scientific article in Bulgarian were reviewed.

The low carbohydrate, high fat Ketogenic Diet can be used as part of integrated supervised by physician approach for weight management in patients with metabolic syndrome and diabetes type2.

### Въведение

Затлъстяването и метаболитният синдром са социално-значими заболявания, чиято честота се е увеличила близо 3 пъти през последните 40 години (2). Свързаните с тези състояния рискове от диабет и сърдечно – съдови усложнения водят от една страна до увеличени здравни разходи и от друга – до влошено качество на живот.

Кетогенната диета (КД) е с ниско съдържание на въглехидрати и високо съдържание на мазнини, индуцираща синтеза на кетони (1; 3). Тя е диетичен режим, създаден през двадесетте години на ХХв за лечение на резистентна епилепсия и е добила популярност като метод за редуциране на теглото през 70-те години на ХХ век. Ниският прием на глюкоза стимулира катаболизма на мазнините за получаване на енергия, което води до натрупване на ацетил-КоА и синтез на кетонни тела в черния дроб, които се изпращат в периферните тъкани, където те се окисляват, за да произвеждат енергия. Въпреки, че се прилага широко, системното въздействие на КД не е напълно изяснено.

### Цел

Целта на настоящата разработка е да представи представи механизмите на биологично въздействие на КД и описаните изследвания, свързани с приложението на КД като метод за контролиране на теглото.

### Методи

Направено е търсене в PubMed. Прегледани са и е направена справка с 25 научни статии на английски език и една научна статия на български език.

## Резултати и обсъждане

КД се състои от 5-10% въглехидрати (под 20-50г/д), адекватен протеин (1-1.5г/кг/д) и мазнини до насищане. Оптималните нива на кетони в кръвта са от 0,5 до 3 мг/дл. Това състояние е много различно от патологичната диабетната кетоацидоза, при която нивата на кетоните в кръвта са 5-10 пъти по-високи от посочените.

Кетогенна диета – биохимични процеси. При следване на КД се увеличават кръвните нива на свободни мастни киселини под въздействие на ензима липаза. Те се транспортират до митохондриите, където се разграждат до кетонни тела чрез бета оксигенация. Така организмът преминава в състояние на кетоза, което променя метаболизма (1, 6). Кетонните тела включват бета-хидроксибутират, ацетоацетат и ацетон. Те са малки, водноразтворими молекули, преминават кръвно-мозъчната бариера.

Кетогенна диета – наблюдавани ефекти. Поради добрите резултати при лечение на епилепсия, напоследък се изследва възможността за прилагане на КД при лечението на други неврологични заболявания (7, 9). Раковите клетки са по-малко устойчиви към усвояването на кетонни тела като алтернативни източници на енергия. Проучванията показват, че КД може да повлиява оксидативния стрес, въздействайки на митохондриалното количество и/или качество и вероятно да спомага за удължаване на живота. (7, 8) КД предизвиква начално покачване на продукцията на ROS, които могат да играят роля на редокс-сигнализация, активирайки детоксикационните механизми на клетката. 3 седмици след началото на диетата се наблюдава обратният ефект. (6) Наблюдаван е повишен капацитет за упражнения за издръжливост без съществено мускулно увреждане при мишки (5), въпреки намаляването на абсолютния мускулен обем.

## Заклучение

Организмът има възможност да разчита на алтернативни източници на енергия (2, 4). Като алтернатива на оползотворяването на глюкозата, човешкото тяло може да премине в състояние на кетоза. КД може да се прилага като част от интегриран подход под лекарско наблюдение за контролиране на телото при пациенти с метаболитен синдром и захарен диабет тип 2. Проучванията показват, че КД може да повлиява оксидативния стрес.

---

## Библиография:

1. Ерменлиева Н, Лалева К, Бояджиев В et al. КЕТОГЕННА ДИЕТА – БИОХИМИЧНИ АСПЕКТИ И МЕХАНИЗЪМ НА АНТИКОНВУЛСИВНАТА ЕФЕКТИВНОСТ; Варненски медицински форум, т. 6, 2017, прил. 2
2. Ari C, Murdun C, Koutnik AP et al. Exogenous Ketones Lower Blood Glucose Level in Rested and Exercised Rodent Models. *Nutrients*. 2019; 1;11(10). pii: E2330
3. Brown-Borg H. Disentangling High Fat, Low Carb, and Healthy Aging; *Cell Metab*. 2017, 5; 26(3): 458-459.
4. Dashti H, Mathew T, Hussein T et al. Long-term effects of a ketogenic diet in obese patients. *Exp Clin Cardiol* 2004;9(3):200-205.
5. Elamin M, Ruskin D, Masino S et al. Ketogenic Diet Modulates NAD<sup>+</sup>-Dependent Enzymes and Reduces DNA Damage in Hippocampus; *Front Cell Neurosci*. 2018, 30;12:263
6. Gershuni V, Yan S, Medici V et al. Nutritional Ketosis for Weight Management and Reversal of Metabolic Syndrome; *Curr Nutr Rep* 2018,7(3): 97–106
7. Greco T, Glenn T, Hovda D et al. Ketogenic diet decreases oxidative stress and improves mitochondrial respiratory complex activity; *Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36(9): 1603–1613.
8. Hendrix J, Aikens J, Saslow L; Dietary weight loss strategies for self and patients: A cross-sectional survey of female physicians; *Obesity Medicine* 2020, v17 doi.org/10.1016
9. Huang Q, Ma S, Tominaga T et al. An 8-Week, Low Carbohydrate, High Fat, Ketogenic Diet Enhanced Exhaustive Exercise Capacity in Mice Part 2: Effect on Fatigue Recovery, Post-Exercise Biomarkers and Anti-Oxidation Capacity; *Nutrients*. 2018 Sep 20;10(10). E1339.
10. Kang, H, Chung D, Kim D. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004, 45, 1116–1123.
11. Kephart V, Mumford P, Mao X et al. The 1-Week and 8-Month Effects of a Ketogenic Diet or Ketone Salt Supplementation on Multi-Organ Markers of Oxidative Stress and Mitochondrial Function in Rats; *Nutrients*. 2017; 9(9): 1019

12. McDonald T, Cervenka M; Ketogenic Diets for Adult Neurological Disorders; *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):1018-1031
13. Meroni E, Papini N, Criscuoli F et al. Metabolic Responses in Endothelial Cells Following Exposure to Ketone Bodies; *Nutrients*. 2018; 22;10(2)
14. Merra G, Gratteri S, De Lorenzo A et al. Effects of very-low-calorie diet on body composition, metabolic state, and genes expression: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21(2):329-345
15. Milder J, Liang L, Patel M. Acute Oxidative Stress and Systemic Nrf2 Activation by the Ketogenic Diet; *Neurobiol Dis* . 2010; 40(1): 238–244.
16. Miller V, Villamena F, Volek J. Nutritional Ketosis and Mitohormesis: Potential Implications for Mitochondrial Function and Human Health; *J Nutr Metab*. 2018; 11; 2018:5157645.
17. Nakao R, Abe T, Yamamoto S et al. Ketogenic diet induces skeletal muscle atrophy via reducing muscle protein synthesis and possibly activating proteolysis in mice; *Sci Rep*. 2019 23; 9(1): 19652.
18. O'Neill B, Raggi P; The ketogenic diet: Pros and cons; *Atherosclerosis*, 2020, 192: 119-126
19. Parry H, Kephart W, Mumford P et al. Ketogenic diet increases mitochondria volume in the liver and skeletal muscle without altering oxidative stress markers in rats; *Heliyon*. 2018; 24; 4(11): e00975
20. Pinto A, Bonucci A, Maggi E et al. Anti-Oxidant and Anti-Inflammatory Activity of Ketogenic Diet: New Perspectives for Neuroprotection in Alzheimer's Disease; *Antioxidants* 2018; 28;7(5) pii:E63.
21. Politi K, Shemer-Meiri L, Shuper A et al. The Ketogenic Diet 2011: How It Works; *Epilepsy Research and Treatment*; Volume 2011, Article ID 963637
22. Rhyu H, Cho S, Roh H; The effects of ketogenic diet on oxidative stress and antioxidative capacity markers of Taekwondo athletes; *J Exerc Rehabil*. 2014; 10(6): 362–366
23. Roberts S, Das S; One Strike against Low-Carbohydrate Diets; *Cell Metab*. 2015; 1;22(3):357-358.
24. Torino A, Capasso R, D'Aniello A et al. The impact of the ketogenic diet on arterial morphology and endothelial function in children and young adults with epilepsy: A case-control study. *Seizure* 2014, 23, 260–265.
25. Valenzano A, Polito R, Trimigno V et al. Effects of Very Low-Calorie Ketogenic Diet on the Orexinergic System, Visceral Adipose Tissue, and ROS Production. *Antioxidants* 2019, 8, 643
26. Zhang Y, Xu K, Kerwin T et al. Impact of Aging on Metabolic Changes in the Ketotic Rat Brain: Glucose, Oxidative and 4-HNE Metabolism; *Adv Exp Med Biol*. 2018;1072:21-25

## Чревният микробиом и затлъстяване

Мария Калинкова<sup>1</sup>, Теодора Ханджиева-Дърленска<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Българско сдружение за проучване на затлъстяването и съпътстващите го заболявания

<sup>2</sup> Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, МУ, София

---

### Gut microbiome and obesity

Maria Kalinkova<sup>1</sup>, Teodora Handjieva-Darlenska<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> BASORD

<sup>2</sup> Department of pharmacology and toxicology, Medical faculty, Medical University, Sofia

**Abstract:** The human body harbors numerous microorganisms that form the so-called microbiota, which is said to be extremely important for balancing health and illness. The variety of microorganisms changes during the lifespan and depends on different factors such as lifestyle, stress, other diseases, sex and age. The total amount of bacteria weighs about 1.5kg, playing a fundamental role in the metabolic processes that take place in the body. Two groups of beneficial bacteria are dominant in the human gut, the Bacteroidetes and the Firmicutes. For example, there are hypotheses for the role of the microbiota in controlling appetite and satiety. An intimate correlation between the variety of microorganisms and different metabolic abnormalities has been detected - anorexia, malnutrition, and obesity. There is also a link between metabolic syndrome, T2D, T1D, as well as NASH and dyslipidemia and gut microbiota. The precise mechanisms of influence remain unclear, despite many hypotheses. Uncovering the relationship between the metabolic disorders and microbiota may open new horizons for possible treatment.

#### Въведение

С пандемията от затлъстяване както и развитието на метаболитен синдром във по-млада възраст, все повече се изследва ролята на чревния микробиом и участието му в различни метаболитни отклонения. Метаболитният синдром е провокиран от множество фактори, като диетичен режим, стил на живот, физическа активност, стрес, както и наследствена обусловеност. Установена е разлика в разнообразието от микроорганизми населяващи гастроинтестиналния тракт и метаболитния синдром. Все повече се говори за микробиотата като за метаболитен орган, преработващ компонентите от храната, които не могат да бъдат обработени, имащ значение за хомеостазата на организма, и оказващ влияние върху телесното тегло. Освен това е доказано, че микроорганизмът, които ни обитават имат пряко влияние върху развитието на някои хронични заболявания, като например инсулиновата резистентост, неалкохолният стеатохепатит, атеросклерозата и др. Всички тези хронични заболявания са свързани с поддържане на субклинично възпаление, което може да е в резултат на ендотоксини отделени от чревната флора. (1)

#### Развитие на микробиотата

Всеки човек се ражда със стерилен гастроинтестинален тракт, като първото населяване на микроорганизми в червата става по време на естествено раждане. Микроорганизми от околната среда и тези от майката колонизират устната кухина на новороденото и в следствие неговата храносмилателна система. Освен това, изключително влияние оказва начинът на хранене и в следствие храненето на новороденото по отношение развитието на оптимален баланс на микроорганизмите в чревната лигавица. Най-голямо влияние за вариатета на чревната микрофлора оказват начинът на раждане и диетичният режим, като все още остава неясен механизмът.

Известно е, че първите бактерии, които се развиват в червата, са тези които преработват кърмата (лактозата) и в следствие тези, които преработват краве млякото. С използването на готови сухи млека, видовете микроорганизми, заселващи се първи в ГИТ се променя. Установяват се повече организми свързани с карбохидрат, производство на витамини, както и преработващи протеин и мазнини. (Shivani Ghaisas, 2016 February ;)

Има проучвания, при които се доказва, че пациенти родени чрез Цезарово сечение са по-склонни да развият затлъстяване, последвано от инсулинова резистентност и дори захарен диабет тип 2. Рискът при такива хора нараства, когато майката също е била с наднормено тегло. Дали има генетична компонента на унаследяване на разнообразието на микробиома все още не е напълно ясно. Напълно развита микробиота както при възрастен индивид става едва на 3-тата година от раждането, като след първата година има стабилно съотношение. (Yatsunenکو T, 2012)

### **Микробиота и затлъстяване**

Затлъстяването е огромен проблем на съвременното, като броят на затлъстелите индивиди всяка година расте поголовно. Установено е, че чревната микробиота оказва директно влияние върху процеса на затлъстяване, като причината за това остава неясна въпреки множеството хипотези. Установено е, че при затлъстяване намалява процента на Bacteroidetes и пропорционално нараства процента на Firmicutes, спрямо констелацията при слаби индивиди. (Ley RE, 2005) В допълнение при пациенти поставени на диетолечение, количеството на Bacteroidetes нараства за сметка на Firmicutes. Все още няма точно определен клас бактерии отговорни за затлъстяването. Освен споменатите два типа бактерии, в гастроинтестиналният тракт има и други групи, като например при подрастващи между 6-12 години със затлъстяване се установява намалено количество Bifidobacteria и повишено количество Staphylococcus aureus.

През последните 30 години има проучвания за различни микроорганизми, водещи до обезитет – Chlamydia pneumoniae, Selenomonas noxia, Helicobacter pylori, както и семейството на херпес вирусите. (Dhurandhar, 12 January 2013). Установено е, че мишки отглеждани в стерилни условия не наддват на тегло спрямо тези, които са в конвенционални условия. Освен това, генетично обезните мишки (ob/ob) имат по-високо съдържание на Firmicutes и 50% по-ниско на Bacteroidetes. Стерилни мишки колонизирани с микробиота на затлъстели мишки (ob/ob) усвояват повече калории от храна, спрямо такива колонизирани с микробиота на слаби (+/+) (средно 47% мазнини в сравнение със 27%). (Cindy D. Davis, 2016). Освен това има проучвания, които доказват, че при смяна от ниско мазнинна, богата на растителни полизахариди диета към високо мазнинна диета, чревната микрофлора се променя в рамките на 24 часа. Освен това, повишаването на мазнините се съпровожда от инсулинова резистентност, адипозна хипертрофия и повишени нива на лептин. (Philippe Ge'ard1, 5 October 2015).

Съществуват няколко хипотези за механизмите на развитие на затлъстяване спрямо микробиотата. Според метаболитната хипотеза, микробиотата в червата потиска Fasting-induced Adipocyte Factor/Ангиопротейин подобен протеин 4 (Fiaf/ANGPTL4), който е отговорен за блокирането на процеса на натрупване на мастна тъкан в периферните тъкани. Това се доказва при миши модели, при които няма Fiaf (fiaf -/-), които натрупват с до 60% повече мазнини в периферните тъкани. (Muhammad Jaffar Khan, Volume 2016, Article ID 7353642, ) Изказано е съмнение, че чревната микробиота намалява оксидацията на мастни киселини в мускулите и черения дроб, чрез потискане на АМФ-киназа, водейки до натрупване на мастна тъкан.

Доказана е също връзка на микробиотата и жлъчните киселини (първични жлъчни киселини – холинова и хенодеоксихолинова киселина), които са лиганди на Farnesoid X рецептор (FXR) – важен фактор за хепаталната липогенеза, експорта на протеините с много ниска плътност (VLDL) и плазмените триглицериди, водещи до подобрена глюкозна и липидна обмяна. Чрез свързването си с FXR, жлъчните киселини водят до експресия на гени отговорни за транспорт и обработка на жлъчката. При стерилни миши модели, при които няма FXR, тези процеси на обработка на жлъчката са зависими от чревната микробиота. Освен това, чрез производството на късо-верижни мастни киселини, чревните бактерии могат да повлияят метаболизма на гостоприемника и да предизвикат затлъстяване.

Чревната микробиота участва и в невроналната регулация на процеса на затлъстяване. Например глюкагон-подобният пептид 1 има основна роля във връзката между стомашно-чревния тракт и периферните органи като мозък, черен дроб, мускули и други. При обезни пациенти GLP-1 е намален. Микробиотата директно регулира производството на GLP-1 чрез контрол върху неговия прекурсор – проглюкагон и увеличава броя на L-клетките в червата, които са GLP-1 положителни. Фибрите и късо-верижните мастни киселини повишават GLP-1. Миши модели без рецептори за късо-верижни мастни киселини са с доказано намалено количество на глюкагоно-подобен пептид 1 и нарушен глюкозен толеранс.

Според инфламаторната хипотеза, затлъстяването се дължи на субклинично възпаление в мастната тъкан, при което се отделят различни адипокини като TNF-алфа, Интерлевкин 6 и лептин. Доказано е, че микробиотата допринася за поддържане на хронично възпаление като абсорбира бактериалните липополизахариди на Грам позитивните бактерии, които играят основна роля в затлъстяването. Това е така наречената „метаболитна недотоксемия“. Няколко проучвания показват връзката между високо мазнинната диета и клинично или субклинично възпаление, като се наблюдава неколккратно увеличение на бактериалните липополизахариди в кръвта.

Установена е връзка с ендоканабиноидния рецептор и чревната микробиота. Ендоканабиноидният рецептор 1 и 2 са G-протеини, активирани от ендо-канабиноидната система. Тази система има ключова роля в адипогенезата при генетично затлъстели мишки. Експресията на канабиноидни рецептори 1 и 2 (CB1-2) разграждащи ензими е увеличена в мастната тъкан на затлъстели мишки. Бактериалните липополизахариди регулират експресията на канабиноидни рецептори чрез сигнализация.

Новоустановените адипокини – апелин и рецепторът за апелин APJ – PNH имат роля върху развитието на затлъстяване. Те имат роля в сърдечно-съдовата система, повлиявайки контрактилитета, артериалното налягане, както и глюкозната хомеостаза. При нормални условия ендоканабиноидната система потиска апелина и микрозомалната PNH на рецептора за апелин. Обратно, при затлъстяване се увеличава именно тяхното съдържание. Според проучвания, бактериалните липополизахариди имат положителен ефект върху синтеза на апелина и неговия рецептор чрез субклиничното възпаление в мастната тъкан. [8]

Диетата също може да промени вариетета на чревната микрофлора. Например при смяна на диетата от богата на фибри и растителни полизахариди към „Западната“ високо мазнинна диета, богата на мазнини и животински протеин, чревната микрофлора се изменя за 1 ден. De Filippo et al. сравнява фецес на 14 здрави деца от Буркина Фасо, Африка, с такъв от 15 здрави деца от Флоренция, Италия като установява, че тези от Африка имат по-голямо количество Bacteroidetes отколкото Firmicutes. Кое определя състава на микробиотата – диетата или генетиката не е напълно изяснено. Последно проучване сочи, че диетата има по-важна роля околото генотипа в разпределението на чревната микрофлора.

Приемът на антибиотици също оказва особено влияние върху състава на микробиотата. [6] Установено е при миши модели, че мишки, износени от майки, които по време на бременността и преди раждане са били третирани с пеницилин, имат променен телесен състав с повишен процент на мастната тъкан, повишено тегло и повишена експресия на гени за адипогенезата, както и намалена минерална костна плътност. Това дава основание да се смята, че приемът на антибиотици в началото на развитието, може би има роля върху епидемията от затлъстяване.

От друга страна пробиотиците също имат роля в промяната на чревната микрофлора. Пробиотиците се приемат с храна или като хранителна добавка. От храните най-мощният пробиотик е киселото мляко, някои сирена, ферментирани млека, сокове и фрешове. Те водят до нарастване на лактобацили, стрептококи и бифидобактерии. Според някои проучвания, приемът на различни пробиотици може да доведе до редукция на телесно тегло. Още по-сигнификантен ефект се очаква да имат синбиотиците – комбинация от про- и пребиотици, като при тях пребиотичната съставка подпомага развитието на пробиотичната бактерия. Например при заместване с *Lactobacillus rhamnosus* NCDC 17, се установява значителна редукция на тегло, подобрена кръвна захар на гладно и серумен инсулин при мишки на високо мазнинна диета. [6]

Бариатричната хирургия при затлъстели пациенти, не само води до редукция на тегло, но също така намалева риска от захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдова смъртност. Интересното е, че ремисията на захарният диабет се постигна преди пълната редукция на телесно тегло, поради което стомашният байпас има директен антидиабетен ефект. Механизмите не са напълно ясни все още, но са установени от две проучвания промените в вариетета на микробиотата след стомашен байпас. При затлъстели диабетици, количеството на *F. prausnitzii* (полезен бактерии) е намален. След бариатрична хирургия, количеството на този бактерии е увеличено, което е в обратна връзка с факторите на хронично възпаление. Поради това се приема, че този бактерии води до подобрене на захарния диабет. Освен това мишки, които са получили микробиота от мишки след бариатрия, са подобрили своя метаболизъм. [9]

Основните действия на микробиотата поставя въпроса дали може да се използва за трансплантация с оглед лечение на затлъстяването. Фекалната трансплантация се прилага сега при лечение на *C. difficile* инфекции, като се наблюдава, че при някои пациенти след излекуване на колита, се развива затлъстяване. След направено проучване на пациенти трансплантирани с чревни бактерии от слаби индивиди и със собствена микрофлора, се установява подобрен въглехидратен толеранс и редукция на тегло при тези, с микрофлора от слаби индивиди. Това показва, че повишеното разнообразие от микроорганизми води до подобрен метаболизъм. [6].

### **Заклучение**

Ролята на микрофлората в развитието на затлъстяване и последващата го инсулинова резистентност, диабет, повишена свръдено-съдова смъртност, все още остава не напълно ясна. Поставят се редица въпроси свързани с това, дали ще може микробиома да се използва за лечение на метаболитен синдром – чрез специални диети, водещи до по-голямо разнообразие на бактерии. Ще може да се избегне развитието на затлъстяване? Откривайки интимните механизми на действие на микробиотата, би могло да постави нови хоризонти в лечението на всички компоненти на метаболитния синдром.

---

### **Библиография:**

1. Cindy D. Davis Ph.D The Gut Microbiome and Its Role in Obesity [Journal] // Nutr Today. 2016. - 2016. - pp. 51(4): 167–174.
2. Dhurandhar V. Hegde and N. V. Microbes and obesity—interrelationship between infection, adipose tissue [Journal] // Clin Microbiol Infect 2013. - 12 January 2013. - pp. 19: 314–320.
3. Ley RE et al. Obesity alters gut microbial ecology [Journal] // Proc Natl Acad Sci USA 102. - 2005. - pp. 11070–11075..
4. Muhammad J. K. , Gerasimidis K., Edwards Chr. Ann, Guftar Shaikh M. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity:Proposed Mechanisms and Review of the Literature [Journal] // Journal of Obesity. - Volume 2016, Article ID 7353642, . - p. 27 pages.
5. Philippe Ge´rard1 2 Gut microbiota and obesity [Journal] // Cellular and Molecular Life Sciences. - 5 October 2015. - pp. 147-162.
6. Maher Sh. Gh. J., Kanthasamy An. Gut microbiome in health and disease: linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases [Journal] // Pharmacol Ther.2016 February ; 158: 52–62.
7. Thomas H. Frazier MD and John K. DiBaise MD Gut Microbiota, Intestinal permeability, Obesity-induced Inflammation and Liver injury Journal of Parenteral and Enternal nutrition. - Sept. 2011, Vol. 35.
8. Yatsunenکو T Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across the age and geography 2012. - pp. 222-227.



# Значение на прополиса в терапията на метаболитния синдром

Моника Салтиел, Светослав Ханджиев

Българско сдружение за проучване на затлъстяването и съпътстващите го заболявания  
(BASORD)

---

## The importance of propolis in the treatment of the metabolic syndrome

Monika Saltiel, Svetoslav Handjiev  
BASORD

### Abstract

**Introduction:** Metabolic syndrome (MetS) is associated with android obesity, insulin resistance, impaired carbohydrate tolerance, dyslipidemia, hypertension, increased thromboembolic risk and pro-inflammatory state and may lead to the development of cardiovascular diseases, diabetes and atherosclerosis. Propolis is a very valuable element in the overall diet and in many diseases and physiological conditions. It is our hypothesis that the bee product propolis favorably affects the signs of metabolic syndrome and metabolic lesions in humans.

**Materials and Methods:** 302 obese subjects (171 women and 131 men) were studied. The mean age is 46.3 years and the mean body mass index (BMI) is 32.8. After an allergy test, propolis tincture was prescribed for 2 months. MS parameters were measured: weight, BMI, fat mass, waist circumference, blood pressure, serum lipids and triglycerides.

**Results:** Reduction in body weight over 2 months - 5.9 kg and an average BMI reduction of 1.9 kg / m<sup>2</sup>. Reduced waist circumference by 9 cm, reduced fat mass by 5.2% and increased active body fat ratio by 0.4. Reduction in sagittal diameter - 2.8 cm, blood pressure and lipid biomarkers - triglycerides, total cholesterol and LDL-cholesterol were observed.

**Discussion and conclusion:** Our results show the beneficial effect of propolis on MS parameters, with the particular importance of influencing of the abdominal mass. Thus, propolis can be included in the early prevention of atherosclerosis.

Метаболитният синдром (MetS) представлява комплекс от рискови фактори за развитие на захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания, включващи андроидно затлъстяване, инсулинова резистентност, нарушен въглехидратен толеранс, дислипидемия, хипертония, повишен тромбоемболичен риск и проинфламаторно състояние. MetS се определя като група от атерогенни рискови фактори или болестни отклонения, които са тясно свързани с андроидното натрупване на мастната тъкан и с инсулиновата резистентност.

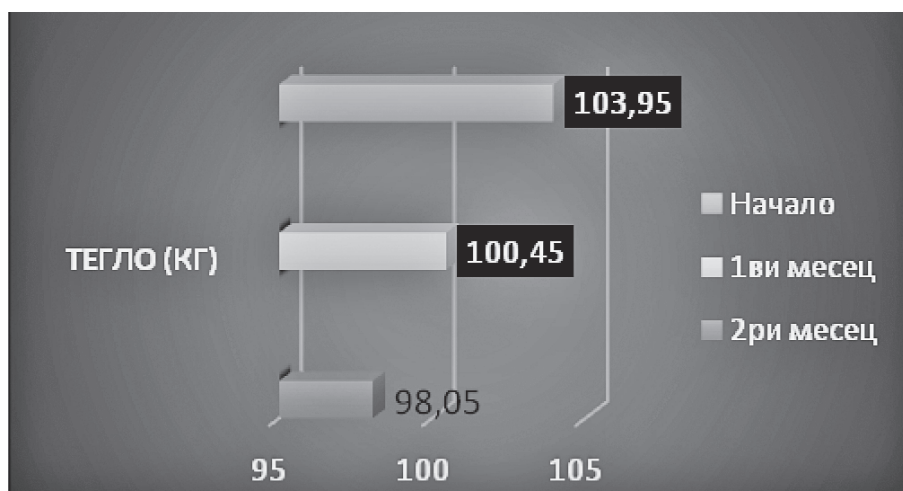
Прополисът (пчелният клей) представлява смес от смоли, восъци и пращец от пъпките и цветовете на растенията, обогатена с ензими и подложена на млечно-кисела ферментация в храносмилателната система на пчелата. В него се съдържат още етерични масла, восъци, смоли, балсами, тичинков пращец, витамини, микроелементи, минерални соли, хормони и ферменти. Прополисът е богат на флавоноиди и полифеноли, което благоприятства неговото силно антиоксидантно действие и противовъзпалително действие и спомага стимулирането на имунната система (Handjiev et al. 2019). Доказано е, че тези антиоксиданти повлияват позитивно кардиометаболитни заболявания, сърдечносъдови заболявания, затлъстяване, метаболитен синдром и диабет тип 2.

Целта на настоящото изследване е проучване на ефекта на прополиса (респ. клеева тинктура) върху параметри на MetS: тегло, индекс на телесна маса (ИТМ), мастна маса, обиколка на талията, артериално налягане, серумни липиди и триглицериди. Нашата хипотеза е, че пчелният про-

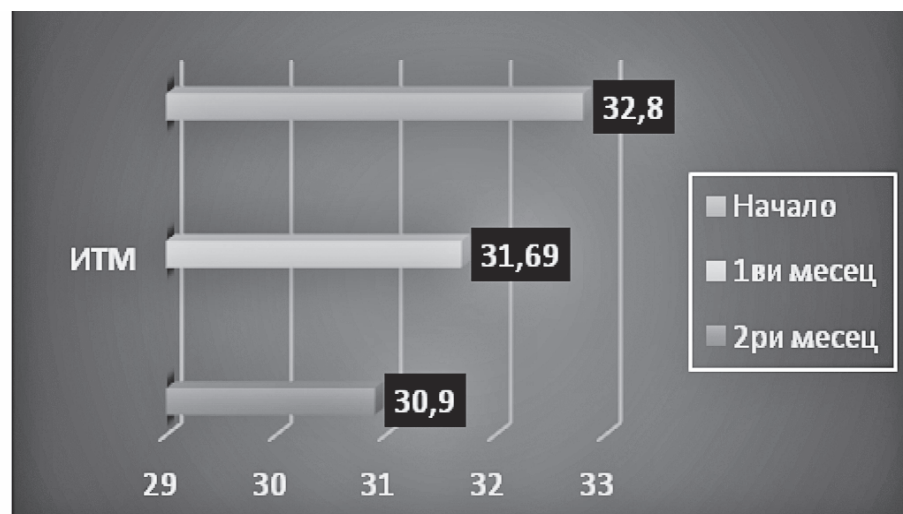
дукт прополис повлиява благоприятно признаците на метаболитния синдром и метаболитните лезии. Възможно обяснение за подтискащото действие на прополиса върху апетита е благоприятното му влияние върху лигавицата на стомаха, респ. секрецията на хормона грелин.

В проучването бяха включени 302 индивида (171 - жени и 131 - мъже) със затлъстяване -среден ИТМ - 32.8 кг/м<sup>2</sup> и средна възраст - 46.3 години. Всички участници бяха тествани за алергия преди започване на изследването. При негативен резултат беше предписана прополисова тинктура през седмичните дни (5 дни) - 3 x 40 капки 15 минути преди хранене, а през уикенда (2 дни) – 2 x 60 капки /в 10:00 ч. и в 16 часа в чаша чай/. Прополисовата тинктура беше приемана по посочената схема в продължение на 2 месеца.

Резултатите ни показаха редуция във телесното тегло от 5,90 кг (Фиг. 1), ИТМ с 1.9 кг/м<sup>2</sup> (Фиг. 2), обиколка на талията с 9 см (Фиг. 3) и процент мазнини с 5,2% (Фиг. 4)

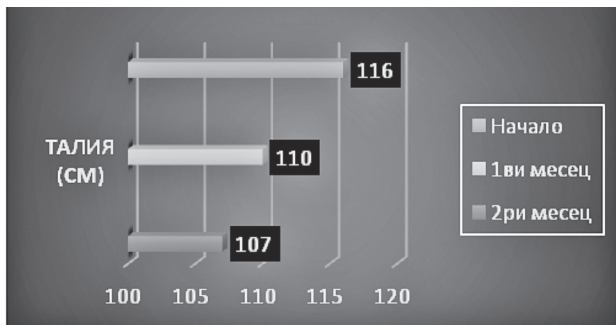


Фигура 1

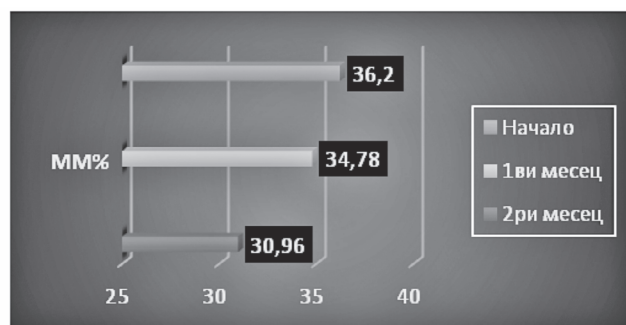


Фигура 2

Наблюдавано беше също така понижние в стойностите на артериалното кръвно налягане с 15 и 10 mmHg респективно за систолично и диастолично налягане (Фиг. 5), както и понижние в стойностите на липидните маркери: триглицериди, LDL- и общ холестерол.



Фигура 3



Фигура 4



Фигура 5



Фигура 6

Резултатите ни показват благоприятният ефект на терапията с прополис върху параметрите на МетС. От особено значение е повлияването на абдоминалната масна маса, тъй като според американската кардиологична асоциация андройдното затлъстяване е самостоятелен рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания и андройдното затлъстяване е наречено диабетогенно и атерогенно (J. Vague, 1956). За основен симптом на андройдно затлъстяване се смята обиколка на талията по-висока от 94 см при мъжете и 80 см при жените. Наши автори премаат съотношението Талия/Ханш за по-добър предиктор на нарушенията в гликемията, липидемията и повишеното артериално налягане отколкото ИТМ (Ханджиев & Икономова, 2001).

В съгласие с нашите данни е проучване проведено в Чили, оценяващо ефектите от пероралното приложение на разтвор на прополис върху окислителния статус и модуляцията на липидите. В групата на прополис се наблюдава значително повишаване на HDL-холестерол в рамките на 90 дни. Също така консумацията на прополис индуцира нетно увеличение на нивата на GSH и намаляване в нивата на TBARS в групата с прополис показващо неговото антиоксидантно действие (Mujica et al. 2017).

В заключение нашите данни сочат, че прополисът може да бъде препоръчан в профилактиката и диетолечението на МетС, благодарение на благоприятното си въздействие върху антропометричните данни, липидните маркери и артериалното кръвно налягане.

---

#### **Библиография:**

1. Darlenska HD, Handjiev S, Hristova K, Singh RB. Antioxidant vitamins and the heart. *World Heart J* 2014;6:179-184.
2. Fuliang H. U., Hepburn H. R., Xuan H., Chen M., Daya S., Radloff S. E. Effects of propolis on blood glucose, blood lipid and free radicals in rats with diabetes mellitus. *Pharmacological Research*. 2005;51(2):147–152. doi: 10.1016/j. phrs.2004.06.011. [PubMed] [Cross Ref]
3. Handjiev Sv., Dimitrova, V, Atanasov Sv., Role of the apidietetics in the treatment of obesity, VI ISORD, 2000, 167
4. Handjiev, S., Handjieva-Darlenska, T., & Kuzeva, A. (2019). The Role of Bee Products in the Prevention and Treatment of Cardiometabolic Disorders. *The Role of Functional Food Security in Global Health*, 449–456
5. Mujica V, Orrego R, Perez J, et al. The Role of Propolis in Oxidative Stress and Lipid Metabolism: A Randomized Controlled Trial. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*. 2017;2017:4272940. doi:10.1155/2017/4272940.
6. Vague J: The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956, 4:20–34.
7. Viuda-Martos M., Ruiz-Navajas Y., Fernandez-Lopez J., Perez-Alvarez J. A. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *Journal of Food Science*. 2008;73(9):R117-R124. doi: 10.1111/j. 1750-3841.2008.00966.x.

# Индекс на Телесна Маса, Маркер на Връзката Затлъстяване – Колоректален рак

Рибаров Р.

МУ-София, Факултет Обществено Здраве, Катедра Превантивна медицина

---

## Body Mass Index, Marker of the Link between Obesity and Colorectal Cancer

Ribarov R.

Medical University – Sofia, Faculty of Public Health, Chair of Preventive Medicine

**Abstract.** Current scientific studies reveal the importance of body mass index (BMI) as a marker of relationship between colorectal cancer (CRC) and obesity. The evidences needs understanding of mechanisms of the role of one and the same indicator for two individual diseases, differ in their pathogenesis. **The Aim** of the present survey was to provide scientific information on the role and importance of BMI as a marker of relationship between obesity and CRC. Results. The analysis of the data provided by various scientific surveys on the obesity-CRC relationship and the role of BMI as a marker is presented in two consecutive parts: role of obesity in colorectal pathogenesis; BMI - clinical significance at CRC. The role of obesity as a chronic low-grade inflammatory process and the role of insulin resistance in CRC development is clarified. The paper presents particular evidence provided by various studies on the clinical importance of BMI for CRC. **Conclusion.** Most of the surveys are unidirectional and prove the clinical significance of BMI as a marker for assessment of risk for CRC development in patients with obesity. It is recommendable to include this indicator in screening surveys for colorectal carcinoma, as well as to individualize the therapeutic approach to the particular patient in compliance with his nutritional status.

### Въведение

Масщабното разпространение на затлъстяването, достигащо по данни на СЗО още през 2000-та година до пандемични нива потвърдени с нови данни от съвременни проучвания (2,17) и установената зависимост между него и колоректалния карцином (КРК) (1,3,6,11,16), са предизвикателство към медицинската наука за разширяване на спектъра от показатели, имащи значение за превенцията, лечебния процес и клиничния изход при ракови болести.

Сред многообразието на рисковите фактори за инициране и развитие на КРК, затлъстяването се класифицира като доказан на експертно ниво, значим рисков фактор (16). Затлъстяването се свързва също с повишена морбидност, смъртност и с по-продължителен болничен престой, типичен за комбинацията КРК и затлъстяване (12, 15). Тези данни са валидни особено при хирургично третиране на пациенти с колоректален рак и затлъстяване, където следоперативните усложнения са реалност и рискът за намалена преживяемост е много по-голям (10,11, 12). Механизмите, обясняващи връзката между затлъстяването и КРК не са напълно изяснени. Докато едни изследвания доказват, че повишеният индекс на телесна маса (ИТМ) може да бъде свързан с по-висока степен на развитие на КРК (8,9), то други не доказват зависимост с патологията на заболяването (12). Връзката между ИТМ и КРК изисква разбиране на механизмите по които един и същ показател може да има специфична роля в две различни болести и да обоснове връзката между тях.

**Целта** на настоящото проучване е да предостави съвременна научна информация за ролята и значението на антропометричния показател ИТМ, като маркер на зависимостта между затлъстяването и КРК.

**Материал и методи:** Извършен е анализ на съвременни научни изследвания върху ролята на антропометрични показатели, характеризиращи затлъстяването като рисков фактор за КРК. Подборът на статиите е реализиран при използване на информационната система Scopus, чрез следните ключови думи: колоректален рак, затлъстяване, ИТМ, преживяемост.

**Резултати и дискусия:** Резултатите от извършения анализ са представени в две последователни части, както следва: роля на затлъстяването в колоректалната канцерогенеза; клинична значимост на ИТМ при КРК;

**Роля на затлъстяването в колоректалната канцерогенеза.** По-голямата част от прегледаната от нас информация ни позволява да разграничим, макар и в известна степен условно, следните вероятни механизми, осигуряващи връзка между затлъстяване и колоректален рак: затлъстяването, като хроничен ниско-степенен възпалителен процес; затлъстяването, съпътствано от инсулинова резистентност. Връзката между възпалението и канцерогенезата може да бъде обяснена чрез участието на оксидативния стрес, който предизвиква освобождаване на цитокини и адипокини (5). Адипозната тъкан продуцира лептин, чието ниво е повишено при затлъстяване. Между разнообразните функции на този хормон се включва и проангиогенния му ефект, който обяснява тумор-промотивната му активност (7).

Установено е, че нивата на инсулина в кръвта корелират с абдоминалното затлъстяване, както и че хиперинсулинемията и диабет-тип2, са рискови фактори за развитие конкретно на КРК, а така също и на други ракови болести (4). Инсулиновата резистентност е съпътствана от повишени кръвни нива на IGF-1, които са в позитивна зависимост с колоректален рак, доказани в проспективни проучвания. Свързването на инсулина и на IGF-лигандите към рецепторите, разположени по повърхността на клетъчните мембрани на раковите клетки води до клетъчна пролиферация. IGF - рецепторите са разположени в мукозния и мускулен слой на колона, както и в колоректалните ракови клетки. Връзката на свързване е с различна сила, зависеща и от вида на рецепторите и от разновидностите на съответните свързващи се лиганди, определящи вида на сигналния процес като апоптоза, пролиферация, метастази и други (2). Макар и резюмирано, представените механизми показват, че инсулина и инсулин-растежния фактор активират канцерогенезата чрез подтискане на апоптозата и стимулиране на клетъчната пролиферация.

**Клинична значимост на ИТМ при КРК.** ИТМ е във фокуса на много съвременни проучвания, третиращи етиопатогенезата на КРК (6, 13, 14). В задълбочения мета-анализ на Аукап и съавтори, третиращ зависимостта ИТМ - колоректален карцином в четири проспективни изследвания, се твърди, че на всяко повишение на теглото с 5 кг, рискът за развитие на КРК се увеличава с 6%. Оценката на друго проучване, обхващащо много по-голям брой изследвани лица показва, че с всяко 5-кратно увеличение на ИТМ се увеличава риска за развитие на колоректален рак и при мъжете (RR=1.30) и при жените (RR=1.12), като висока степен на значимост се установява само при мъжете ( $p<0.001$ ). Авторите доказват, че увеличението на талията с 10см и на съотношението талия/ханш с 0.1 повишават риска от КРК и при мъжете и при жените (2).

Интерес представлява мащабното проучване на Rim и колеktiv върху клиничното значение на пола и ИТМ при пациенти с КРК, проведено в Азия, върху 31,756 пациента, при които само 3% са със затлъстяване, за разлика от подобно проучване, проведено в САЩ, при което над 70% от респондентите са били с ИТМ>30. Тази голяма разлика е обяснима със спецификата на телесната структура при двете расови групи. Данните показват различни зависимости спрямо степента на развитие на болестта. Така например пациентите с наднорменно тегло и затлъстяване имат съответно 20% и 19% по-нисък риск при III степен на болестта. ( $p<0.001$  и  $p=0.002$ ). По-продължителен болничен престой имат пациентите със затлъстяване, свързан с допълнителни усложнения. Заключение от това мащабно проучване е, че ИТМ има определено клинично значение, но за изясняване на механизмите на ролята му на маркер на зависимостта затлъстяване – КРК са необходими допълнителни изследвания (13).

**Заключение.** Анализът на прегледаната научна литература предоставя нова информация, предизвикателство за бъдещи научни изследвания върху зависимостта затлъстяване – КРК. Повечето от изследванията са еднопосочни и доказват клиничната значимост на антропометричния показател ИТМ, като маркер за оценка на риска от развитие на КРК. Препоръчително е този показател да бъде включен в скрининговите изследвания за колоректален карцином, както и да бъде индивидуализиран подход за лечение спрямо отделния пациент, в съответствие с неговия хранителен статус.

## Бібліографія:

1. Ayers D., Boughanem H., Macias-Gonzalez M. Epigenetic influence in the obesity/colorectal cancer axis: A Novel Theragnostic avenue. *J Oncol.*, 2019, 7(40),60-78.
2. Aykan NF., Artac M., Ozatli T. Body Mass Index and Colorectal Cancer. In: *Body Mass Index and Health*. Onal A E, IntechOpen, //www.intechopen.com/books/body-mass-index-and-health/body-mass-index-and-colorectal-cancer.
3. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*. 2013,62,933-947.
4. Cirillo F, Catellani C, Sartori C, et al. Obesity, Insulin Resistance, and Colorectal Cancer: Could miRNA Dysregulation Play a Role? *Int J Mol Sci*. 2019. 20(12), 2922-2937.
5. Cohen DH, LeRoith D. Obesity, type 2 diabetes, and cancer. The insulin and IGF connection. *Endocr. Relat. Cancer*. 2012. 19: F27-F45.
6. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015, 136: E359-86 .
7. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: A consensus report. *Diabetes care*. 2010, 33: 1674-1685.
8. Kim NH, Jung YS, Park DI, Sohn CI. Influence of Obesity and Metabolic Abnormalities on the Risk of Developing Colorectal Neoplasia. *Dig. Dis. Sci*. 2018, 63:3126-3135.
9. Liu Y, Han ZP, Zhang SS, et al. Effects of inflammatory factors on mesenchymal stem cells and their role in the promotion of tumor angiogenesis in colon cancer. *J. Biol. Chem*. 2011, 286: 25007–25015.
10. Macinnis RJ, English DR, Hopper JL, et al. Body size and composition and colon cancer risk in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004, 13: 553-559.
11. Macinnis RL, English DR, Hopper JL, et al. Body size and composition and colon cancer risk in women. *Int J Cancer*. 2006, 118:1496-1500.
12. Marusyk AV, Almendro A, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2013, 12(5): 323-334.
13. Mullen JT, Davenport DL, Hutter MM, et al. Impakt of body mass index on perioperative outcomes in patients undergoing major intra-abdominal cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 2008, 15: 2164-2172.
14. Neumann K, Mahmud SM, McKay A, et al. Is obesity associated with advanced stage or grade of colon cancer? *Can J Surg*. 2015, 58: 140-142.
15. Oh T, Byeon J, Myung S, et al. Visceral obesity as a risk factor for colorectal neoplasm. *J of Gastroenterology and Hepatology*. 2008, 23(3): 411-417.
16. Park J, Morley TS, Kim M, et al. Obesity and cancer – mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014, 10(8): 45-51.
17. Qiu Y, Liu Q, Chen G, et al. Outcome of rectal cancer surgery in obese and nonobese patients: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2015, 14: 23-31.
18. Rim CH, Kim CY, Yang DS, Yoon WS. Clinical Significance of Gender and Body Mass Index in Asian Patients with Colorectal Cancer. *J Cancer*. 2019, 10 (3): 682-688.
19. Shahjehan F, Merchea A, Cochuyt JJ, Colibaseanu DT, Kasi PM. Body Mass Index and Long-Term Outcomes in Patients with Colorectal Cancer. *Front Oncol*. 2018, 17 (8 ): 620- 629 .
20. Sung H, Siegel RL, Torre LA, et al. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden. *Ca. Cancer J Clin*. 2019, 69: 88-112.
21. Tjeertes EK, Hoeks SE, Beks SB, et al. Obesity a risk factor for postoperative complications in general surgery? *BMC Anesthesiol*. 2015, 15: 112-117.
22. Tsaousi G, Kokkota S, Papakostas P, et al. Body composition analysis for discrimination of prolonged hospital stay in colorectal cancer surgery patients. *Eur J Cancer Care*. 2017, 26(6): e12491-7.
23. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC; AICR, 2007.
24. WHO, *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Technical Report, 2000, vol 894: 1-253.

# Наличието на метаболитен синдром не повлиява сърдечната автономна функция при новооткрит захарен диабет тип 2

Румяна Димова<sup>1</sup>, Невена Чакърова<sup>1</sup>, Грета Грозева<sup>1</sup>, Цветалина Танкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Катедра по Ендокринология, Медицински Университет София

## The presence of metabolic syndrome does not affect cardiac autonomic function in newly-diagnosed type 2 diabetes

Rumyana Dimova<sup>1</sup>, Nevena Chakarova<sup>1</sup>, Greta Grozeva<sup>1</sup>, Tsvetalina Tankova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Endocrinology, Medical University Sofia

### Abstract

**Aims:** The present study assesses the impact of metabolic syndrome (MetS) on cardiac autonomic function (CAF) in subjects with newly-diagnosed type 2 diabetes (NDT2D).

**Material and methods:** 200 subjects (92 males), of mean age 49.8±10.3 years and mean BMI 31.1±5.8 kg/m<sup>2</sup>, divided into groups according to their glucose tolerance: 100 with NGT and 100 with NDT2D; the presence of MetS: 137 with MetS and 63 without MetS; and the presence of both parameters: 89 with NDT2D+MetS, 11 with NDT2D-MetS, 48 with NGT+MetS, and 52 controls were enrolled. Glucose tolerance was studied during OGTT. Anthropometric indices, blood pressure, HbA1c and serum lipids were measured. CAF was assessed by ANX-3.0 method, using standard autonomic tests.

**Results:** The results show higher prevalence of deterioration in CAF in NDT2D as compared to NGT independently of the presence of MetS - 27/100 (64.3%) vs 15/100 (35.7%), OR 1.4 (95%CI: 1.05 to 1.84), p=0.037. A trend towards higher frequency of impaired CAF was observed in subjects with MetS, as well as in the subgroups with NDT2D+MetS and NGT+MetS versus the groups without MetS, NDT2D-MetS and NGT-MetS, respectively, however the differences were not significant.

**Conclusion:** The results demonstrate that the presence of MetS does not determine the alterations in CAF in subjects with NDT2D.

### Въведение

Нарушенията в сърдечната автономна функция (САФ) започват още в ранните етапи на нарушен глюкозен толеранс [1] и са свързани не само с гликемията, но и с компонентите на метаболитен синдром (МС), в частност инсулиновата резистентност [2].

Ето защо настоящото изследване цели да оцени влиянието на МС, като клиничен израз на инсулиновата резистентност, върху САФ при лица с новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД) и нормален глюкозен толеранс (НМГТ).

### Материал и методи

Общо 200 лица – 108 жени и 92 мъже, на средна възраст 49.8±10.3 години, среден индекс на телесна маса (ИТМ) 31.1±5.8 кг/м<sup>2</sup> са включени в срезово проучване. Участниците са разделени в групи според глюкозния толеранс и наличието на МС. Основните характеристики на групите са представени на Фигура 1.

Участниците в изследването са набрани в Клиника по Диабетология, Катедра по Ендокринология, Медицински Университет, София. Като изключващи критерии са приети: предшестващ захарен диабет тип 1 и тип 2, предиабет или прием на антидиабетни медикаменти; ритъмни нарушения или прием на антиаритмична терапия, преживян съдов инцидент. Всички участници са подписали информирано съгласие и проучването е одобрено от Етичната комисия на Медицински Университет, София.



Измерени са антропометрични показатели – ръст, тегло и обиколка на талия, и е изчислен ИТМ. Глюкозният толеранс е оценен посредством стандартен орален глюкозо-толерансен тест според критериите на СЗО от 2006г. Изследвани са: липиден профил (общ холестерол, HDL холестерол, LDL холестерол и триглицериди по ензимен колориметричен метод, Roche Diagnostics) и HbA1c (NGSP сертифициран метод) в цяла кръв по имунотурбидиметричен метод (Roche Diagnostics). Артериалното налягане е измерено двукратно при стандартни условия. Метаболитният синдром е дефиниран според критериите на Международната Диабетна Федерация от 2005г.

Сърдечната автономна функция е оценена посредством ANS-3.0 метод (ANSAR Medical Technologies, Inc., Philadelphia, PA) – софтуерна програма за мониториране на симпатиковата и парасимпатиковата активност чрез прилагане на стандартните автономни тестове: дълбоко дишане, Валсалва проба и изправяне от седнала позиция.

Статистическият анализ на данните е извършен със статистически пакет SPSS версия 20.0. Резултатите са представени като средни стойности  $\pm$  стандартно отклонение или като проценти. Извършен е дескриптивен анализ и е приложен тест Хи-квадрат. За статистически значима разлика е прието  $p < 0,05$ .

### Резултати

Групата с НЗД показва сигнификантно по-висока честота на нарушена САФ в сравнение с групата с НмГТ независимо от наличието на МС - 27/100 (64.3%) спрямо 15/100 (35.7%), OR 1.4 (95%CI: 1.05 to 1.84),  $p=0.037$ . Въпреки установената тенденция към по-висока честота на сърдечна автономна дисфункция в групата с МС, статистическият анализ показва гранична значимост – 24.8% (34/137) спрямо 12.7% (8/63),  $p=0$ . Два или три патологични теста са налице при по-голям брой лица с НЗД в сравнение с НмГТ, както и в групата с МС спрямо контролната група лица, като не се достига статистическа значимост (съответно  $p=0.089$  и  $p=0.117$ ). Въпреки тенденцията към по-висока честота на сърдечна автономна дисфункция при НЗД+МС и НмГТ+МС спрямо съответно НЗД-МС и НмГТ-МС, разликата отново не достига статистическа значимост.

### Обсъждане

Установената по-висока честота на сърдечна автономна дисфункция при лицата с НЗД в сравнение с лицата с НмГТ е в подкрепа на данните от голям брой проучвания в предиабетна популация и при лица с изявен захарен диабет с малка давност [8]. В подкрепа на клиничните изследвания са и хистологичните данни от кожна биопсия при лица с предиабет и захарен диабет тип 2 с малка давност, където се наблюдават сходни морфологични промени и загуба на нервни влакна [9].

От друга страна резултатите не показват връзка на сърдечната автономна дисфункция с наличието на МС в популацията с НЗД. Публикуваните до момента данни са разнопосочни. Някои проучвания показват сходни с нашите резултати [10, 11] и не потвърждават връзка на САФ и ИТМ като маркер за общотелесно мастно натрупване, докато други установяват пряка връзка между силата на симпатиковата и парасимпатиковата активност и наличието на наднормено тегло и затлъстяване като основен параметър на МС [12-14]. Известно е по-ранното засягане на повърхностно разположените парасимпатикови нервни влакна в хода на увеличаващ се метаболитен риск [15], докато развитието на инсулинова резистентност се свързва с последваща симпатиковата хиперактивност [16]. При задълбочаване на автономния дисбаланс постепенно се стига и до редуциране на симпатиковия тонус [17, 18].

Дискутабилен остава въпросът дали затлъстяването е водещата причина за развитието на МС [19] или автономната дисфункция е основният фактор при нарушение на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос [20]. На базата на резултатите може да се спекулира, че плазмената глюкоза се явява по-силен предиктор за автономен дисбаланс отколкото другите метаболитни компоненти.

**Изводи:** Резултатите от настоящото проучване показват, че наличието на МС не определя нарушенията в САФ при лицата с НЗД тип 2.

## Бібліографія:

1. Singleton JR, Smith AG, Russell JW, Feldman EL. Microvascular Complications of Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes*, 2003;52:2867-73.
2. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*, 1999;353:617-622.
3. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight: World Health Organization global strategy on diet, physical activity and health. Geneva: WHO, 2008.
4. Despres, JP. Targeting abdominal obesity and the metabolic syndrome to manage cardiovascular disease risk. *Heart*, 95, 2009, 1118-24.
5. Villareal, RP., BC. Liu, A. Massumi. Heart rate variability and cardiovascular mortality. *Curr Atheroscler Rep*, 4, 2002, 120-7.
6. Maser, RE., BD. Mitchell, AI. Vinik et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 26, 2003, 1895-901.
7. Suarez, GA., VM. Clark, JE. Norell et al. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 2005, 240-5.
8. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J*. 2019 Feb; 43(1): 3–30.
9. Smith AG, Tripp C, Singleton JR. Skin biopsy findings in patients with neuropathy associated with diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*, 2001;57:1701-4.
10. Poliakova N, Després JP, Bergeron J, Alméras N, Tremblay A, Poirier P. Influence of obesity indices, metabolic parameters and age on cardiac autonomic function in abdominally obese men. *Metabolism*, 2012;61:1270-9.
11. Windham BG, Fumagalli S, Ble A, Sollers JJ, Thayer JF, Najjar SS et al. The Relationship between Heart Rate Variability and Adiposity Differs for Central and Overall Adiposity. *J. Obes.*, 2012;2012:149516.
12. Laederach-Hofmann K., Mussgay L, Ruddel H. Autonomic cardiovascular regulation in obesity. *J. Endocrinol.*, 2000;164:59-66.
13. Piestrzeniewicz K, Luczak K, Lelonek M, Wranicz JK, Goch JH. Obesity and heart rate variability in men with myocardial infarction. *Cardiol. J.*, 2008;15: 43-9.
14. Tentolouris N, Argyrakopoulou G, Katsilambros N. Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome. *Neuromolecular Med.*, 2008;10:169-78.
15. Chang, C., Y. Yang, F. Lu et al. Altered cardiac autonomic function may precede insulin resistance in metabolic syndrome. *Am J Med*, 123, 2010, 432-8.
16. Gallagher, EJ., D. LeRoith, E. Karnieli. Insulin resistance in obesity as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Mt Sinai J Med*, 77, 2010, 511-23.
17. Gehi, AK., R. Lampert, E. Veledar et al. A twin study of metabolic syndrome and autonomic tone. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 20, 2009, 422-8.
18. Rasic-Milutinovic, ZR., DR. Milicevic, BD. Milovanovic. Do components of metabolic syndrome contribute to cardiac autonomic neuropathy in non-diabetic patients? *Saudi Med J*, 31, 2010, 650-7.
19. Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2006;1083:129–52.
20. Buijs RM, Kreier F. The metabolic syndrome: a brain disease? *J. Neuroendocrinol.*, 2006;18:715–16.

# Чревна микробиота – серумен холестерол, с акцент върху затлъстяването

Дарина Димитрова-Стефанова, Галя Камбурова, Екатерина Иванова  
Медицински колеж „Й. Филаретова“, МУ-София

## Gut microbiota – serum cholesterol, focusing on obesity

Darina Dimitrova-Stefanova, Galia Kamburova, Ekaterina Ivanova  
Medical College „Y. Filaretova“, MU-Sofia

**Abstract:** High levels of serum cholesterol are major risk factors for obesity and a number of chronic diseases. The correlation between composition of gut microbiota, serum cholesterol levels and obesity are intensively studied over the last decade. **Aim** of the study was to compare the relationship between the amount and composition of the gut microbiota, serum cholesterol levels and prevention of obesity. **Material and Methods:** Contemporary scientific literature concerning the problem microbiota-cholesterol-obesity is analysed through the international information systems Scopus, PubMed, with the keywords: microbiota, serum cholesterol, obesity. **Results and discussion.** Cholesterol metabolism is influenced by both heredity and diet and the amount and composition of microorganisms in the gastrointestinal tract. The microbiota transforms cholesterol via biochemical pathways mainly to coprostanol and bile acids. Changes in cholesterol levels, in turn, affect the composition and amount of the gut microbiota and may lead to imbalance and oxidative stress. **Conclusion.** Understanding the myriad functions and interactions of the gut microbiota to maintain cholesterol homeostasis and the application of the mechanisms studied are potential strategies to achieve a more effective prevention against obesity and to obtain better health.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Високите нива на серумен холестерол са основни рискови фактори за сърдечносъдови заболявания, атеросклероза, затлъстяване, диабет, по целия свят. [3, 10]. Състоянието затлъстяване често съпътства сравнително високите нива на общ серумен холестерол. При затлъстяване се повишава също и риска от диабет и някои онкорогични заболявания [2, 16]. Установено е понижение на серумния холестерол, освен от редица хранителни добавки, също и в резултат на пробиотици [10].

**ЦЕЛ** на проучването е да се анализира влиянието на чревната микробиота върху холестеролния метаболизъм, възможността за модулиране на микробиотата на червата като обещаваща форма на терапия с цел намаляване на хиперхолестеролемия и затлъстяване.

### РЕЗУЛТАТИ

#### Произход и метаболизъм на холестерола в организма.

Холестеролът с "екзогенен" произход, приет с храната, е приблизително една трета от холестерола в общия пул. Останалите около 70% се синтезират изключително в клетките на черния дроб чрез серия от разнообразни биохимични трансформации [9]. Освен влиянието на диетата, генетичните и фактори на околната за гостоприемника среда, напоследък се предполага, че и бактериите, присъстващи в червата, влияят върху метаболизма на холестерола и играят ключова роля във всеки метаболитен път, като се започне от превръщането на холестерола в копростанол до метаболизма на жлъчни киселини [1, 9].

Около 1 g холестерол, произхождащ от действието на жлъчката, приетата храна и сквамозни клетки, навлиза в дебелото черво ежедневно и е изложен на приблизително  $2 \times 10^{11}$  до  $5 \times 10^{11}$  бактерии на грам фецес. Бактериалната конверсия на холестерол в копростанол протича по два основни пътя. Сред основните родове бактерии, осъществяващи тази реакция, са *Eubacterium* и *Bacteroides* [9].

Модификациите на първичните жлъчни киселини във вторични жлъчни киселини в гастроинтестиналния тракт на гостоприемника също се извършват чрез ензимите на чревните бактерии [9].

Повечето от изолираните и характеризирани холестерол-редуциращи бактерии са членове на род *Eubacterium*, с изключение на *Bacteroides sp.* щам D8 [6].

Усвояването на холестерола се осъществява главно в горната част на тънките черва, която може да съдържа млечнокисели бактерии, способни значително да преобразуват холестерола в копростанол [8].

### **Роля на микробиотата в трансформации на холестерола.**

Микробиотата повлиява метаболизма на гостоприемника, предимно чрез продукция на бактериални метаболити, като например жлъчни киселини и късоверижни мастни киселини [1, 5, 12].

Поради своята амфипатична природа, жлъчните киселини са токсични за бактериалните клетки и по този начин оказват силен селективен натиск върху чревните микробни популации. Бактериите в червата също продуцират редица ензими, способни да действат върху жлъчните киселини и в по-малка степен на холестерола. Те влияят върху състава на циркулиращите в кръвта набор от жлъчни киселини, и така повлияват на жлъчната хомеостаза [11]. Някои представители на микробиома в червата влияят на атерогенезата по-специално чрез разграждането на фосфатидилхолина. Бактерии от чревната микробиота преработват диетичния фосфатидилхолин, за да се получи триметиламин (ТМА), който се абсорбира от гостоприемника и се окислява в черния дроб до триметиламин N-оксид (ТМАО) [7, 14].

Предполага се, че пробиотичните щамове понижават серумния холестерол основно чрез абсорбцията на холестерол от размножаващите се и растящи бактериални клетки [13].

### **Роля на някои пробиотици за поддържане нивата на серумния холестерол.**

За ефективното функциониране на пробиотиците, е необходимо те да се приемат в достатъчни количества. Основните пробиотични бактериални видове принадлежат на родовете *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [1, 3, 15]. Най-значимите здравни ползи от дейността на пробиотичните щамове касаят хипохолестеролия, протекция от синдрома на раздразнените черва, диария, лактозна непоносимост, възпаления на дебелото черво, колоректален рак, мутагенност и активност спрямо *H. pylori*. Някои *in vitro* и *in vivo* изследвания предоставят документално оформени методологии, които изясняват функционалната роля на пробиотиците за здравето на гастроинтестиналния тракт при хората, специално по отношение на колоректалния рак [2, 3, 13].

### **Роля на затлъстяването и серумния холестерол върху чревната микробиота.**

При анализи на състава и количеството на чревната микрофлора е установено, че в лица със затлъстяване намалява разнообразието в състава на микробиота и се изолират микроорганизми с про-инфламаторен потенциал, а при по-слаби индивиди - многообразие от микроорганизми, корелиращи с противо-възпалителен отговор [1].

Промяната в нивата на серумния холестерол, от своя страна, също оказва влияние върху състава и количеството на чревната микробиота [4].

Унищожаването на чревната микробиота се получава и в резултат на антибиотично лечение, предимно при орален прием, и води до холин-индуцирано обостряне на атеросклерозата, което потвърждава значението на микробиома на червата в този процес [1, 7].

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Една от основните стратегии за борба със затлъстяване е понижаване на нивата на серумния холестерол. В последното десетилетие се доказва, че чревната микробиота оказва ефективно влияние върху холестеролния метаболизъм, насочвайки го в посока образуване на копростанол, жлъчни киселини и други метаболити. Много от биохимичните реакции, по които се осъществяват тези трансформации, както и ензимите, под чието действие протичат, са вече проучени.

Най-ефективно участие показват пробиотични бактерии от родовете *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*.

Занапред се проучват възможности за приложение на изследваните механизми с цел повишаване здравния статус на населението.

## Библиография:

1. Кьолеян Е. Чревна микробиота – взаимовръзка с хранене и затлъстяване. Стр.49-60 в На учителя с признание и поклон. Колективна монография. Под редакцията на: проф. З. Савова, проф. Ф. Рибарова. Изд. МК „Й. Филаретова“ – МУ-София, 2019, 196 стр.;
2. Рибаров Р. Затлъстяване и колоректален рак. Стр. 1099-120 в На учителя с признание и поклон. Колективна монография. Под редакцията на: проф. З. Савова, проф. Ф. Рибарова. Изд. МК „Й. Филаретова“ – МУ-София, 2019, 196 стр.;
3. Amaretti, A., di Nunzio, M., Pompei, A. et al. Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: in vitro and in vivo activities. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2013, 97, 809–817;
4. Bo, T., Shao, S., Wu, D. et al. Relative variations of gut microbiota in disordered cholesterol metabolism caused by high-cholesterol diet and host genetics. *MicrobiologyOpen*, 2017 6(4), e00491;
5. Delzenne N. M., and Bindels L. B. Gut microbiota in 2017: contribution of gut microbiota-host cooperation to drug efficacy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018 15: 69–70;
6. Gérard P., Leperc P., Leclerc M. et al. *Bacteroides* sp. strain D8, the first cholesterol-reducing bacterium isolated from human feces. *Appl. Environ. Microbiol.* 2007, 73: 5742–5749;
7. Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14:79–87;
8. Kriaa, A.; Bourgin, M.; Mkaouar, H. et al.. Microbial Reduction of Cholesterol to Coprostanol: An Old Concept and New Insights. *Catalysts*, 2019, 9, 167;
9. Kriaa, A., Bourgin, M., Potiron, A. Microbial impact on cholesterol and bile acid metabolism: current status and future prospects. *Journal of lipid research*, 2019 60(2), 323–332;
10. Lye H. S., Rusul G., and Liong M. T. Removal of cholesterol by *Lactobacilli* via incorporation of and conversion to coprostanol. *J. Dairy Sci.* 2010, 93: 1383–1392;
11. Leo E. E., Ortega A. M. M., Campos M. R. S. Microbiome Alterations in People with Obesity: The Probiotics Double Role. In Book: *Diet, Microbiome and Health*, 2018 Vol. 11, 1st Edition, Editors: Grumezescu A., Butu A.;
12. Molinero N., Ruiz L., Sánchez B. et al. Intestinal Bacteria Interplay With Bile and Cholesterol Metabolism: Implications on Host Physiology. *Frontiers in Physiology*, 2019, Vol. 10, p. 185;
13. Postler T. S., and Ghosh S. Understanding the holobiont: how microbial metabolites affect human health and shape the immune system. *Cell Metab.* 2017 26: 110–130;
14. Raman, M., Ambalam, P., Doble, M. *Probiotics and Bioactive Carbohydrates in Colon Cancer Management*. 2015, Springer, New Delhi, India;
15. Sadrzadeh-Yeganeh, H., Elmadfa, I., Djazayery, A. et al. The effects of probiotic and conventional yoghurt on lipid profile in women. *Br. J. Nutr.* 2010, 103, 1778–1783;
16. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature.* 2016; 535:56–64;
17. Vinusha K. S., K. Deepika, T. S. Johnson et al. Proteomic studies on lactic acid bacteria: A review. *Biochemistry and Biophysics Reports.* 2018, Vol. 14, p. 140-148;
18. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011; 472:57–63.
19. [www.cdc.gov/cholesterol/risk\\_factors.htm](http://www.cdc.gov/cholesterol/risk_factors.htm); Page last reviewed: January 31, 2020.

# Хранителни нарушения, чревна микробиота и затлъстяване

Емма Кьолеян, Дарина Димитрова, Екатерина Иванова,  
Галя Камбурова, Елинка Миланова

Медицински колеж „Й. Филаретова“, специалност „Медицински лаборант“

## Nutritious disturbances, intestinal microbiota and obesities

Emma Keuleyan, Darina Dimitrova, Ekaterina Ivanova, Galia Kamburova, Elinka Milanova  
Medical College „Y. Philaretova“, Specialty „Medical Laboratory Technician“

**Abstract** Food intolerance, obesities and metabolic syndrome are among the most common contemporary health problems related to the nutrition. **The aim** of the current work is to review and analyze the recent scientific achievements in the area. **Materials and methods.** A search of the scientific literature was performed and 11 publications were selected for the analysis. **Results and discussion.** Food intolerance is most frequently due to the intolerance to fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols and it is controlled through low FOODMAP diet. The role of dysbiosis of the intestinal microbiota is important in developing obesities and metabolic syndrome. Experimental laboratory animal studies and clinical human projects elucidate the causing mechanisms and the opportunities of their influencing, incl. by the usage of probiotics and prebiotics. **Conclusion:** contemporary studies allow determining of possibilities to influence the deviations, at present focused on improved methods for diagnosing, application of appropriate diets, of probiotics and prebiotics, and fecal microbiota transplantation.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Причините за проблемите с храненето, затлъстяването и метаболитния синдром са многоспектърни. Етиологията на затлъстяването включва: нарушения в енергийния баланс, генетични особености, психологични аспекти, състав на чревната микробиота. Цел на настоящата работа е да анализира съвременни научни достижения в областта на нетолерантност към храните, и в участието на чревната микробиота при затлъстяването и метаболитния синдром.

**МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.** Направено бе проучване в научните бази данни с ключови думи *intestinal microbiota, obesities, metabolic syndrome, food intolerance*. Подбрани бяха 11 публикации, които бяха анализирани.

### РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

#### Интестинална микробиота и ролята ѝ при затлъстяване и други метаболитни заболявания

При здрави индивиди чревната микробиота е представена от основни групи бактерии: *Firmicutes, Bacteroides, Actinobacteria, Verrucomicrobia*. Затлъстяването е свързано с дисбаланс между *Firmicutes* и *Bacteroides*. Метаболитният синдром (МС) се регистрира при 20 – 25 % от населението на света. Той се диагностицира при наличие най-малко на 3 от изброените фактори: коремно затлъстяване, високо кръвно налягане, високи кръвни триглицериди, висока глюкоза на гладно, ниски кръвни нива на високо-плътния липопротеин-холестерол (HDL-cholesterol); анамнеза за диабет и приемани антидиабетни, антихипертензивни или понижаващи липидите лекарства [2].

Проведените множество клинични проучвания установяват, че Западната диета, богата на мазнини и бедна на фибри, благоприятства развитието на дисбактериоза и метаболитни нарушения, а високо-фибърната диета, води до обогатяване с *Bacteroides* и намаление на *Firmicutes* - е значително по-здравословна [4].

Дисбиозата на чревната микробиота по няколко различни механизми може да допринесе за развитието на МС - на първо място чрез повишена продукция на липополизахариди, които поддържат ниско ниво на възпаление. При дисбиоза също се стимулира продукцията на късоверижни мастни киселини, т.н. SCFAs (short-chain fatty acids), които влияят на продукцията на холестерол от мастни киселини в черния дроб; те стимулират и усвояването на енергията, натрупването на мазнини и увеличават показателя индекс на телесната маса (ИТМ) и в крайна сметка допринасят за МС [1,3,5,7,11].

Проведените разнообразни изследвания са предпоставка за промяна на чревната микробиота като потенциален прицел за справяне със затлъстяването и метаболитния синдром [6,8]. Един подход е прилагането на пробиотици. Те са препарати от живи микроорганизми, които оказват благоприятни здравни ефекти върху баланса на интестиналната микрофлора след навлизането им в червата. *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* са най-често използваните бактериални видове. Друг подход е прилагането на пребиотици (не-смилаеми въглехидрати, или по-точно: избрани ферментирани диетични инградиенти, които водят до специфични промени в интестиналната микробиота). Такива са напр. инулин-тип фруктаните и галакто-олигозахаридите. Установено е, че консумирането на пробиотици и пребиотици значително подобрява симптомите на МС и има ефект срещу затлъстяването. Подобно, тяхното приемане може да подобри нивата на глюкозата при диабет тип 2. Най-често са използвани *Lactobacillus*, вкл. *L. bulgaricus*, *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium*. Консумирането на пребиотици подобрява липидния метаболизъм със значителна редукция на холестерола. Пробиотиците могат да модулират имунния отговор чрез фагоцитоза и намаление на про-инфламаторните цитокини. SCFAs, увеличени в червата вследствие на разграждане на неразградени въглехидрати от пробиотиците, участват още в регулиране на синтеза на холестерол в черния дроб: тяхното увеличено навлизане води до увеличено навлизане в черния дроб и обратна регулация.

Друг нов терапевтичен подход е пренасянето на чревна микробиота от един индивид на друг. Отдавна са известни нарушенията в микробиота под влияние на антибиотици, особено перорални. Безмикробни мишки, захранени с човешка микробиота, показват значими междувидови различия [9], вкл. и във връзка с възможностите за транскрибиране на промените в новия гостопримник.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Съвременните научни изследвания са насочени към разкриване на интимните генетични и биохимични механизми на нетолерантността към храни, дисбиозата на чревната микробиота и последиците на затлъстяване и метаболитен синдром. Многобройни проучвания върху експериментални животни, както и клинични проучвания при хора, позволяват детерминирането на възможностите за повлияване на отклоненията, фокусирайки върху подобрена диагностика, подходящи диети, пробиотици и пребиотици и трансплантация на чревна микробиота.

---

## Библиография:

1. Chavez-Carbajal A, Nilmalkar K, Perez-Lizaur A et al. Gut Microbiota and Predicted Metabolic Pathways in a Sample of Mexican Women Affected by Obesity and Obesity Plus Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 438
2. Dabke K, Hendrick C, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 2019, 129, 10: 4050 – 4056
3. Fei N, Penalver Bermabe B, Lie L et al. The human microbiota is associated with cardiometabolic risk across the epidemiologic transition. *PLOS one*, 2020, 2,1
4. Festi D, Schiumerini R, Henry Eusebi L et al. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol*, 2014, 21, 20: 16079-16094
5. Guevara-Cruz M, Flores-Lopez AG, Aguillar-Lopez M et al. Lipoprotein Profile and Microbiota. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8, e012401
6. He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci*, 2017, 7: 54
7. He Y, Wu W, Wu S et al. Linking gut microbiota, metabolic syndrome and economic status based on a population-level analysis. *Microbiome*, 2018, 6: 172
8. Hibberd AA, Yde CC, Ziegler ML et al. Probiotic or symbiotic alters the gut microbiota and metabolism in a randomized trial of weight management in overweight adults. *Beneficial microbes*, 2019, 10, 2: 121-135modulates antibiotic-mediated effects on the gut microbiota and host. *Microbiome*, 2019, 7: 111
9. Lavelle A, Walter Hoffmann T, Pham H-P et al. Baseline microbiota composition modulates antibiotic-mediated effects on the gut microbiota and host. *Microbiome*, 2019,7:111
10. Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P et al. Food Intolerances. *Nutrients*. 2019, 11. 1684 – 1700
11. Vrieze A, van Nood E, Holleman F et al. Transfer of Intestinal Microbiota From Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals With Metabolic Syndrome. *Gastroenterology*, 2012, 143: 913-916

## Ролята на витамин Д при затлъстяване – обзор

Д. Дралчева<sup>1</sup>, В. Снегарова<sup>2</sup>, Д. Найденова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна

<sup>2</sup>Катедра по Хигиена и епидемиология, Медицински университет  
„Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна

---

## A review of the role of vitamin D in obesity

D. Dralcheva<sup>1</sup>, V. Snegarova<sup>2</sup>, D. Naydenova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical University of Varna

<sup>2</sup>Department of Hygiene and Epidemiology, Medical University of Varna

**ABSTRACT:** Obesity is a disease caused by excessive accumulation of fat in the human body. Depending on the degree of this accumulation, the condition is defined as either overweight or obese. According to the World Health Organization (WHO), from 1975 to 2016, the number of obese people in the world has more than tripled. Over the last decade, a number of pleiotropic effects of Vitamin D have been identified. Vitamin D deficiency has been linked to an increase in the frequency and severity of a number of diseases and metabolic disorders, including obesity, insulin resistance, type 2 diabetes, pregnancy complications, memory disorders, osteoporosis, autoimmune diseases, malignant processes. The aim of this review is to assess the literature on the link between vitamin D deficiency and obesity.

### ВЪВЕДЕНИЕ:

Наднорменото тегло и затлъстяването са сред водещите рискови фактори за смъртност в света. Според данни на Световната здравна организация (СЗО) за 2014 г. 39% от населението на света страда от наднормено тегло, а 13% - от затлъстяване, засегнатите деца под 5-годишна възраст са 43 милиона, като се очаква до 2020 г. броят им да нарасте до 60 милиона в световен мащаб(1).

През последните години се наблюдава засилен интерес относно ролята на витамин Д в патогенезата на затлъстяването и метаболитните нарушения. Дефицитът на витамин Д се свързва с увеличаване честотата и тежестта на редица заболявания и метаболитни нарушения, в т.ч затлъстяване, инсулинова резистентност, диабет тип 2, усложнения на бременността, нарушения на паметта, остеопороза, автоимунни заболявания, малигнени процеси, инфекциозни и сърдечно-съдови заболявания. Витамин Д играе ключова роля за регулирането на глюкозната хомеостаза, механизмите на секреция на инсулин и възпалението, свързани със затлъстяването (2).Бременните жени, негроидната раса и хората, страдащи от затлъстяване, попадат в рискова група по отношение дефицита на витамин Д(3). Вит.Д се възприема като панхормон или мултихормон, взаимодействащ с човешкия геном.

### Витамин Д и мастната тъкан

Все още не е изясненена точната причина, защо нивата на 25-хидроксивитамин Д 25 (ОН) Д са понижени при пациенти със затлъстяване.

Най-популярно е схващането, че мастната тъкан абсорбира мастноразтворимия витамин Д (4).Друга хипотеза твърди, че метаболизмът на витамин Д и синтеза на 25 (ОН) Д се нарушават в резултат на чернодробна стеатоза, развила се вследствие на затлъстяването (5) и, че високите нива на лептин и IL-6 нарушават 25 (ОН) Д синтеза чрез въздействие на рецепторите за витамин Д (VDR) (6).

При затлъстяване витамин Д влияе върху секрецията на инсулин, тъканната чувствителност към инсулин и системното възпаление.



Потенциалната роля на вит. Д върху гликемията се медира от директните и индиректните му ефекти върху инсулиновата секреция, инсулиновата чувствителност и системното възпаление. Активирането на рецепторите за вит. Д в  $\beta$ -клетката повишава инсулиновия синтез и секреция. В  $\beta$ -клетката също така се експресира CYP27B1 и се генерира локално 1,25(OH)2D3, който оказва паракринен модулиращ ефект върху инсулиновата секреция чрез промени във вътреклетъчната калциева концентрация и мембранна пропускливост. Вит.Д отслабва неблагоприятните действия на системното възпаление, характерно за тип 2 захарен диабет (T2D), чрез понижена експресия и активност на цитокините или чрез не цитокини имуномодулиращи действия.(7,8)

### **Механизъм на действие на витамин Д при затлъстяване**

Витамин Д3, също познат и като холекалциферол, се синтезира в кожата под действие на ултравиолетовите лъчи. Той отразява ендогенния синтез на холекалциферол при излагане на слънце. Получава се след хидроксилиране в черния дроб на синтезирания в кожата холекалциферол, след което се транспортира до бъбреците, където се превръща в метаболитно активната форма (т.е. тази, която осъществява действието на витамина) – 1,25-дихидрокси витамин Д (1,25 (OH)2 витамин Д). Само свободният 25-OH- витамин Д е достъпен за превръщане в 1,25-дихидрокси витамин Д. Последният е най-важният метаболит на витамина, който се образува под действието на бъбречната хидроксилаза, стимулирана от паратхормона (PTH).

Този активен метаболит осигурява основните класически (калциемични) ефекти, фосфоркалциев метаболизъм с паратиреоиден хормон и при взаимодействие с рецепторите на VDR (витамин D рецептор) в тъканите - не-калциемични ефекти (9). Активният метаболит на витамин D влияе върху бъбреците, като регулира ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS), модулира вродения и придобит имунитет, оказва влияние върху бета-клетките на мастната тъкан и панкреаса, променя инсулиновата чувствителност на клетките и подобрява липидния профил. В резултат на неговото влияние върху панкреаса, и по-специално върху бета-клетките, се увеличава експресията на инсулинови рецептори и се увеличава чувствителността към инсулин. В мастната тъкан витамин D противодейства на глюконеогенезата, повишава концентрациите на HDL холестерол, насърчава промените в адипокиновия профил и повишава нивата на лептин.

Витамин Д има доказан ефект върху възпалението при затлъстяване. *In vitro*, 1,25 (OH) 2D инхибира хроничното възпаление в резултат на затлъстяване, активният метаболит на витамин D 1,25 (OH) 2D инхибира провъзпалителни цитокини IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12 (10,11,12), намалява възпалителната активност в адипоцитите (13) и намалява възпалението във висцералната мастна тъкан, като същевременно не намалява подкожната мастна тъкан (13, 14). При затлъстелите е намалена аденозинмонофосфат-активирана протеин киназа и тя е тясно свързана с възпалението на мастната тъкан. Аденозин-монофосфат-активираната протеин киназа засилва сиртуина 1 чрез увеличаване на съотношението НАД / НАДХД и намалява инфилтрацията и възпалението на мастната тъкан на мастните тъкани, и двете са предложени като ключови регулатори за предотвратяване на затлъстяването и свързаната със затлъстяването метаболитна дисфункция (15). 5-годишно наблюдение при пациенти с наднормено тегло и затлъстели показва понижени нива на тумор-некротизиращия фактор TNF-алфа при индивиди с нормално съдържание на витамин D, както и намаляване на възпалението на мастната тъкан (16).

От своя страна TNF- $\alpha$  регулира активността на три miRs (miR-146a, miR-150 и miR-155) в адипоцитите (17). Витамин D упражнява противвъзпалителни ефекти, медирано от инхибирането на сигналните пътища на протеин киназата, активирана от NF- $\kappa$ B и намалява експресията на толоподобните рецептори (TLRs) (18). Последните са трансмембранни протеини, които предизвикват класически каскадни реакции, водещи до активиране на TNF-алфа (19). Активният метаболит на витамин D има ефект върху регулацията на NF- $\kappa$ B, главния транскрипционен фактор за TNF-алфа. Той също блокира диференцирането на дендритни клетки и инхибира пролиферацията на лимфоцитите (20). *In vitro*, 1,25 (OH) 2D регулира диференци-

цията на макрофагите, потиска IL-6 и повишава нивото на tPNC фактор, който влияе върху трансформацията на макрофагите (21).

Оказвайки имунорегулиращ ефект, витамин D помага за модулиране на имунния отговор в адипоцитите (22) чрез промяна на концентрациите и секреторния профил на адипокини (23), инхибира синтеза на адипонектин (24) и повишава синтеза на лептин (25).

В проучване на Logvand Amiri et al., приемането на 25 µg / ден витамин D с 500 mg калциев карбонат може да намали стойностите на алат (ALT) и асат (AST) в сравнение с плацебо, както и да увеличи значително стойностите на HDL след 12-седмичен прием (26).

В заключение можем да кажем, че се натрупват все повече данни за плеiotропните ефекти на витамин D. Натрупват се все повече литературни данни за ролята на дефицита на витамин D при затлъстяване и метаболитни нарушения. Необходими са повече и по-големи проучвания за изясняване на ролята на хиповитаминоза D в патогенезата на заболяванията.

---

### Библиография:

1. de Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr.* (2010) 92:1257–64. doi: 10.3945/ajcn.2010.29786
2. Hyppönen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care* (2006) 29:2244–6. doi: 10.2337/dc06-0946
3. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* (2017) 18:153–165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1
4. Lenders CM, Feldman HA, Von Scheven E, Merewood A, Sweeney C, Wilson DM, et al. Relation of body fat indexes to vitamin D status and deficiency among obese adolescents. *Am J Clin Nutr.* (2009) 90:459–67. doi: 10.3945/ajcn.2008.27275
5. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* (2007) 17:517–24. doi: 10.1016/j.numecd.2006.04.002
6. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity* (2012) 20:1444–8. doi: 10.1038/oby.2011.404
7. Wieder-Huszla S. et al, Relationships between Vitamin D3 and Metabolic Syndrome, *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Jan; 16(2): 175. Published online 2019 Jan 9. doi: 10.3390/ijerph16020175
8. Muscogiuri G. et al, MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0158>
9. Fox S. *Human Physiology*, 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies (2011).
10. Zakharova IN, Malyavskaya SI, Tvorogova TM, Vasilieva SV, Dmitrieva YA, Pschenichnikova II. Metabolic syndrome in children and adolescents. Definition. Diagnostic criteria. *Medicinskiy Sovet* (2016) 16:103–9. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-103-109
11. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* (2016) 96:365–408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015
12. Gil á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: classic and novel actions. *Ann Nutr Metab.* (2018) 72:87–95. doi: 10.1159/000486536
13. Abbas MA. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol.* (2017) 165(Pt B):369–81. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.08.004
14. Roy P, Nadeau M, Valle M, Bellmann K, Marette A, Tchernof A, et al. Vitamin D reduces LPS-induced cytokine release in omental adipose tissue of women but not men. *Steroids* (2015) 104:65–71. doi: 10.1016/j.steroids.2015.08.014
15. Chang E, Kim Y. Vitamin D insufficiency exacerbates adipose tissue macrophage infiltration and decreases AMPK/SIRT1 activity in obese rats. *Nutrients* (2017) 9:E338. doi: 10.3390/nu9040338
16. Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J, Kocęlak P, Szromek A, Zahorska-Markiewicz B. Body fat changes and activity of tumor necrosis factor α system – a 5-year follow-up study. *Metabolism* (2011) 60:531–6. doi: 10.1016/j.metabol.2010.04.023
17. Karkeni E, Bonnet L, Marcotorchino J, Tourniaire F, Astier J, Ye J, et al. Vitamin D limits inflammation-linked microRNA expression in adipocytes in vitro and in vivo: a new mechanism for the regulation of inflammation by vitamin D. *Epigenetics* (2018) 13:156–162. doi: 10.1080/15592294.2016.1276681
18. Calton EK, Keane KN, Newsholme P, Soares MJ. The impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies. *PLoS ONE* (2015) 10:e0141770. doi: 10.1371/journal.pone.0141770

19. Farhangi MA, Mesgari-Abbasi M, Hajiluiian G, Nameni G, Shahabi P. Adipose tissue inflammation and oxidative stress: the ameliorative effects of vitamin D. *Inflammation* (2017) 40:1688–97. doi: 10.1007/s10753-017-0610-9
20. Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, Giulietti A, Hulshagen L, Bouillon R, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. *Endocrinology* (2005) 146:1956–64. doi: 10.1210/en.2004-1322
21. Sun X, Zemel MB. Calcitriol and calcium regulate cytokine production and adipocyte-macrophage crosstalk. *J Nutr Biochem.* (2008) 19:392–9. doi: 10.1016/j.jnutbio.2007.05.013
22. Ding C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C. Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br J Nutr.* (2012) 108:1915–23. doi: 10.1017/S0007114512003285
23. Gannagé-Yared MH, Chedid R, Khalife S, Azzi E, Zoghbi F, Halaby G. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young middle-eastern population. *Eur J Endocrinol.* (2009) 160:965–71. doi: 10.1530/EJE-08-0952
24. Lorente-Cebrián S, Eriksson A, Dunlop T, Mejhert N, Dahlman I, Aström G, et al. Differential effects of 1alpha,25-dihydroxycholecalciferol on MCP-1 and adiponectin production in human white adipocytes. *Eur J Nutr.* (2012) 51:335–42. doi: 10.1007/s00394-011-0218-z
25. Mousa A, Naderpoor N, Teede H, Scragg R, de Courten B. Vitamin D supplementation for improvement of chronic low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* (2018) 76:380–94. doi: 10.1093/nutrit/nux077
26. Lorvand Amiri H, Agah S, Tolouei Azar J, Hosseini S, Shidfar F, Mousavi SN, et al. Effect of daily calcitriol supplementation with and without calcium on disease International Journal of Preventive Medicine

# Хранителните добавки в борбата срещу затлъстяването

Теодора Караиванова, Пепа Николчова

Медицински колеж „Йорданка Филаретова“, Медицински университет София

## Dietary supplements to fight obesity

Teodora Karaivanova, Pepa Nikolchova

Medical College „Jordanka Filaretova“, Medical University Sofia

**Abstract:** The purpose of this study is to provide scientific information about the importance of individual dietary supplements treating obesity and available on the market. According to the mechanism of action, they are divided into two main groups: dietary supplements that block the activity of lipase with altering fat metabolism and dietary supplements that suppress appetite. These groups have been evaluated and analyzed with a focus on their bioactive ingredients that support the normal functioning of physiological processes in the body, in terms of obesity prevention.

The description of the proposed dietary supplements is important for dietologists, doctors, nutritionists and consumers in creating effective meal plans and preventive diets against overweight and obesity.

### Въведение

Затлъстяването е сред най-масовите хронични заболявания и се нуждае от системно медицинско лечение и превенция. Най-общо се определя като прекомерно натрупване на мазнини в тялото(1). Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) смята затлъстяването за хронично клинично състояние, което обикновено изисква дългосрочно лечение за отслабване и поддържане на теглото(1).

Много генетични, психологични и поведенчески фактори оказват влияние върху етиологията на затлъстяването. Всепризнато е, че спазването на диета и физическите упражнения играят съществена роля в лечението и превенцията срещу затлъстяване и свързаните с него нарушения в организма, като хипертония, сърдечни заболявания и диабет(1, 2).

Основен принцип на храненето и метаболизма е, че промяната в теглото е свързана с нарушен баланс между енергийното съдържание на консумираната храна и необходимата на тялото енергия за нормален живот и физическа активност. Наднорменото тегло и затлъстяването са резултат от продължителен нарушен енергиен баланс. Причината за нарушение на енергийния баланс при различните индивиди може да се дължи на различни фактори (6) като напр. *генетични фактори, дисбаланс в хранителния режим, метаболитни нарушения, намалена физическа активност, психологични фактори, продължителност на сън, прием на медикаменти, фактори на околната среда.*

Научната общност полага огромни усилия да се съсредоточи върху всеки един от тези фактори поотделно, но много по-малко са усилията в комплексното им изследване, проследявайки цялостния процес на развитие на болестта (4)!

При съставянето на план за лечение се подхожда индивидуално, често комбинирайки различни възможности за контролиране на наднорменото тегло и затлъстяването – промяна на начина на живот, промяна на физическата активност, промяна в храненето, различни неклинични и клинични възможности след консултация с лекар специалист. Превенцията е най-добрият подход за всички, а хранителните добавки в този аспект осигуряват нейната ефективност (6).

Промяната на хранителните навици изисква дълги периоди и е трудно постижима. Съвременният живот е съпътстван от голямо изобилие на хранителни продукти, но не всички притежават препоръчителната нутритивна стойност. Липсата на балансирано хранене може да бъде преодоляна чрез използването на хранителни добавки в съответствие с хранителния

и здравен статус на индивида. Коректният подбор на хранителната добавка изисква по-високо ниво на информираност.

**Целта** на настоящото проучване е да предостави научна информация за значението на отделни хранителни добавки в борбата срещу затлъстяването, достъпни на нашия пазар.

### **Материал и методи**

Подборът на хранителните добавки е в съответствие с присъствието им на нашия пазар. За изясняване на спецификата на биоактивността им е използвана научна литература от последните години, чрез информационната система – Scopus.

### **Резултати и Дискусия**

Много ефективно и изключително успешно в борбата със затлъстяването се включват хранителните добавки. Предмет на оценка в настоящото проучване са хранителни добавки, съдържащи:

- Масло от семената на корейския бор;
- Хитозан;
- Поликаптил гел;
- Екстракт от гарциния;
- Малинови кетони.

В тази връзка по-долу е представена кратка характеристика, механизъм на действие и налични на пазара добавки.

#### *Масло от семената на корейски бор (PinnoThin™)*

Доказано е, че някои свободни мастни киселини имат биоактивност върху приема на храна, вследствие промени в апетита; ефекти, свързани с увеличеното освобождаване на ендогенен холецистокинин (ССК) и глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1) (6). Това са хормони, които се секретират от чревните ентероендокринни L-клетки и засягат различни процеси в организма. ССК предизвиква усещане за ситост, а GLP-1 потиска секрецията на солна киселина в стомаха и отслабва двигателната му активност, като по този начин се контролира количеството на приеманата храна в процеса на хранене, удължават се интервалите между отделните хранения и най-общо се намалява калорийния дневен прием. Маслото от семената на корейски бор (PinnoThin™) може да упражнява засищащ ефект (6) и влиза в състава на хранителни добавки на различни производители на глобално ниво.

#### *Ролята на хитозана като защитен агент срещу затлъстяването*

Хитозанът е морски естествен полизахарид, съдържащ кополимери на глюкозамин и N-ацетилглюкозамин и се е доказал като един от най-желаните биополимери за използване в борбата срещу затлъстяването (9). Действието му произхожда от неговите уникални свойства да свързва мазнините, като по този начин пречи на абсорбцията им от стомашно-чревния тракт и намалява нивата на холестерола. Друг наблюдаван ендокринен механизъм на действие на хитозана е свързан с повишените серумни концентрации на лептин, който от своя страна има роля в потискането на апетита и намаленият хранителен прием като цяло (9).

Съществуват и производни на хитозана, напр. полиглюкозамин L112, известен като Формолайн L112. Може да се намери и като регистрирано медицинско изделие с аналогично действие.

#### *Policartil Gel Retard® за контрол на кръвната захар при деца и юноши*

Този продукт значително намалява индекса на телесната маса и хиперинсулинизма и може да намали риска от захарен диабет тип 2 (T2DM) при затлъстели деца и юноши с фамилна анамнеза за затлъстяване и T2DM (8).

Policartil Gel Retard® е активната фармацевтична съставка на патентованото медицинско изделие в таблетна форма. Това е комплекс състоящ се от полизахаридни макромолекули

(целулоза, хемицелулоза, пектин, муцилаг) и се получава от следните богати на влакна суровини: глюкоманан (*Amorphophallus konjac*), целулоза (*Opuntia ficus indica*), корени от цикория (*Cichorium intybus*), изсушени чрез замразяване корени от мед.ружа (*Althaea officinalis*), изсушено чрез замразяване ленено семе (*Linum usitatissimum* L) и изсушен чрез замразяване цвят от липа (*Tilia platyphyllos*). Продукта забавя скоростта на усвояване на въглехидратите, намалява гликемичния и инсулинемичния пик след хранене (8).

#### *Екстракт от Гарциния*

Хидроксилимонената киселина (HCA) е производна на лимонената киселина и може да се намери в растителни видове, родом от Южна Азия, като *Garcinia cambogia*, *Garcinia indica* и *Garcinia atroviridis*. HCA причинява загуба на тегло, като конкурентно инхибира ензима аденозин трифосфатаза-цитрат-лиаза. Също така, HCA увеличава освобождаването или наличността на серотонин в мозъка, като по този начин води до потискане на апетита. Други установени механизми за отслабване включват инхибиране на панкреатична алфа амилаза и чревна алфа глюкозидаза, като по този начин водят до намаляване на въглехидратния метаболизъм (7).

#### *Малинови кетони*

Малиновият кетон (4-(*p*-хидроксифенил)-2-бутанон) е основно ароматно съединение на червената малина (*Rubus idaeus*). Известни са две метаболитни действия на малиновия кетон. Едното е стимулиране секрецията на хормона адипонектин. Адипонектинът е мощен усилвател на регулацията на глюкозата, както и инхибитор на натрупването на липиди. Второто действие е стимулирането на естествено срещаната норепинефрин-медирана липолиза (11).

---

#### **Библиография:**

1. European Medicines Agency (EMA). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003264.pdf)
2. Herrera B.M. et al. *Maturitas*. 2011;69:41-49.
3. Hughes G. M., Boyland E.J., Williams N.J., Mennen L., Scott C., Kirkham T.C., Harrold J.A., Keizer H.J., Halford J.C.G. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2289823/>
4. Mitchell NS et al. *Psychiatr Clin North Am*. 2011;34:717-732
5. Morimoto C, Satoh Y, Hara M, Inoue S, Tsujita T, Okuda H. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15862604>
6. Obesity Action Coalition (OAC) <https://www.obesityaction.org/get-educated/understanding-your-weight-and-health/what-is-obesity/>
7. Onakpoya I., Shao Kang Hung, Perry R., Wider B., Ernst E. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3010674/>
8. Stagi S., Lapi E., Seminara S., Pelosi P., Del Greco P., Capirchio L., Strano M., Giglio S., Chiarelli F., de Martino M.. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4339082/>
9. Walsh D.M., Sweeney T., Bahar B., O'Doherty J.V.. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3544718/>
10. Wajchenberg BL. *Endocr Rev*. 2000;21:697-738.
11. <https://www.clinicaladvisor.com/home/features/alternative-meds-update/raspberry-ketones-may-aid-in-weight-loss/>

## Саркопенично затлъстяване и миокини

Я. Асьов<sup>1</sup>, Ж. Бонева<sup>2</sup>, И. Ганева<sup>2</sup>, З. Каменов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология - УМБАЛ „Александровска“;

<sup>2</sup>Клиника по ендокринология - МИ МВР, София;

---

## Sarcopenic Obesity and Myokines

Y. Assyov<sup>1</sup>, I. Ganeva<sup>2</sup>, Zh. Boneva<sup>2</sup>, Z. Kamenov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology – University Hospital Alexandrovska, Sofia;

<sup>2</sup>Clinic of Endocrinology – Medical Institute – Ministry of Interior, Sofia;

**Abstract:** Sarcopenia represents a progressive loss of muscle mass that progresses with age. Its consequences include loss of muscle strength and inability to perform daily physical activity, loss of independence and progressive weakness and lack of movement, as well as increased risk for falls and fractures, osteoporosis and metabolic complications. The term sarcopenic obesity is defined as a combination of sarcopenia and visceral adiposity. It is a well-known fact that the visceral fat mass and muscle mass are intertwined from a pathological point of view and have common pathogenetic pathways. In the past couple of years, it has been established that muscles are metabolically active and the metabolites that they secrete in the circulation were named myokines. The relationship between muscles and sarcopenia could be summarised into several key points: they could be used as biomarkers for the process of ageing; they could predict the physical capacity or to be used as therapeutic agents for the treatment of sarcopenia in the future.

### Определение

Baumgartner и сътр. дефинират саркопенията като -2 стандартни отклонения от нормалната апендикуларна мускулна маса, разделена на височината на квадрат. Няколко техники са използвани за измерване на мускулната маса – двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DEXA), компютърна томография, магнитен резонанс, ултразвук, биоелектричен импеданс и антропометрия [11].

По-точно определение за саркопенията, диагностични критерии, категории и стадии, са формулирани от Европейската работна група по саркопенията у възрастни хора (The European Working Group on Sarcopenia in Older People – EWGSOP). Съгласно EWGSOP, саркопенията се диагностицира при наличие на намалена мускулна маса и понижена функция на скелетните мускули (сила и издръжливост). В зависимост от тежестта на процеса се различават 3 стадия на саркопенията.

**Пресаркопенията** се характеризира само с понижаване в мускулната маса, без нарушение във функцията. **Саркопенията** се проявява при ниска мускулна маса и понижена мускулна сила или мощност. **Тежката саркопенията** се наблюдава, когато и трите критерия са налични (намалена мускулна маса, намалена мускулна сила и ниска физическа издръжливост) [4].

## EWGSOP предлагат и етиологична класификация, представена на табл.1.

Първична саркопения	
• Възраст - асоциирана	Без друга причина, освен стареенето
Вторична саркопения	
• Свързана с намалена физическа активност	Резултат от продължително залежаване, заседнал начин на живот, продължителен престой в условия с нулева гравитация
• Свързана със заболяване	Резултат от авансирала органна недостатъчност (сърдечна, белодробна, чернодробна, бъбречна, ЦНС), възпалителни, малигнени или ендокринни заболявания
• Свързана с храненето	Резултат от неадекватен хранителен внос на енергия и/или протеини като малабсорбция, гастро-интестинални нарушения или употреба на медикаменти, водещи до анорексия

**Таблица 1.** Етиологична класификация на саркопенията (по EWGSOP) [4]

Саркопенията е характерна и за други синдроми, свързани с известна мускулна загуба. Основната причина за диференцирането им е насочване на изследването към механизмите, свързани с възраст - асоциираната саркопения с цел провеждане на целенасочена и подходяща терапия за всеки един от тях.

През 2018г. бяха публикувани новите критерии на EWGSOP за дефиниция на саркопенията – т.нар EWGSOP 2 критерии. Според тях, фокусът върху дефиницията на саркопенията се определя от задължителния критерий – намалена мускулна сила, оценена чрез сила на захвата в комбинация с намалено качество или количество на мускула, оценени чрез DXA или импедансно изследване. Третият критерий – намален физически капацитет – не е задължителен за поставяне на диагнозата саркопения, но при наличието му се приема тежка саркопения.

### Епидемиология

Терминът **саркопенично затлъстяване** е въведен за първи път от Baumgartner и е дефиниран като комбинация от саркопения и висцерално затлъстяване. Добре известен е фактът, че висцералната мастна тъкан и мускулната маса са взаимосвързани от патогенетична гледна точка и имат общи инфламаторни пътища. Освен това саркопенията води до намалена физическата активност, в резултат на което намаляват енергийните разходи и респективно съществува повишен риск от затлъстяване. Висцералната мастна тъкан индуцира възпаление, което може да допринесе за развитието на саркопения. Тенденцията за нарастваща честота на затлъстяването при възрастното население и саркопенията се очертават като важна насока в грижата за общественото здраве при възрастните хора. Както затлъстяването, така и саркопенията са свързани с метаболитни нарушения и са важни причини за инвалидност, заболяемост и смъртност. Ето защо се предполага, че затлъстяването и саркопенията могат да действат синергично - саркопеничното затлъстяване може да има по-негативен ефект върху метаболитните нарушения, сърдечно - съдовите заболявания и смъртност, отколкото затлъстяването или саркопенията сами по себе си [19,4].

Само няколко популационни проспективни проучвания са изследвали връзката между саркопеничното затлъстяване и риска от смъртност по всякакви причини. В един по-ранен доклад от проучването British Regional Heart study, в който са участвали над 4000 мъже с голяма обиколка на талията (> 102 cm) и малка обиколка на мишницата (саркопенично затлъстяване), на възраст между 60-79 години, проследявани за 6 годишен период, показват с 55% по-висок риск от смъртност в сравнение с несаркопенични, незатлъстели индивиди. 14-годишно проспективно проучване на участниците в National Health and Nutrition Examination Survey III открива подобна асоциация при жени със саркопенично затлъстяване (базирано на измерване на телесния състав чрез биоелектрически импеданс) - увеличение с 29% на смъртността в сравнение с тези при индивиди без саркопения или затлъстяване [19].



Многобройни проучвания са изследвали връзката на саркопеничното затлъстяване и определени сърдечно - съдови рискови фактори. Няколко проучвания в корейска популация при възрастни индивиди са установили, че саркопенично затлъстелите индивиди имат по-висок сърдечно-съдов риск. Саркопеничното затлъстяване (оценено чрез двойно – енергийна абсорбциометрия, компютърна томография (КТ), индекс на телесна маса (ИТМ) или обиколка на талията, е свързано с по-високи нива на глюкоза на гладно, повишен риск от хипертония, дислипидемия и инсулинова резистентност, както и 8-кратно увеличение на риска от метаболитен синдром, в сравнение с несаркопенични, незатлъстели индивиди [19]).

В Cardiovascular Health Study – голямо проспективно проучване при възрастни мъже и жени (възраст  $\geq 65$  години), саркопеничното затлъстяване, оценено чрез обиколка на талията и мускулната сила е свързано с най-висок риск от сърдечно - съдова заболеваемост (ССЗ) и застойна сърдечна недостатъчност, респективно 23% и 42% в хода на 8-годишното проследяване [19].

### Миокини и саркопения

През последните няколко години се установи, че мускулната тъкан е метаболитно активен орган, а веществата, които тя отделя в циркулацията, бяха наречени миокини [21]. Един от най-проучваните такива миокини, на който се възлагат големи надежди във връзка с потенциалното му участие в патогенезата на метаболитния синдром и захарен диабет тип 2 е т.нар иризин (irisin) [22]. Той се отделя от мускулните клетки при физическа активност и постъпва в циркулацията, като подобрява инсулиновата чувствителност и активира термогенезата. С името му се прави препратка към това на гръцката богиня Ирис - посредница между боговете и хората. Авторите считат, че иризинът е посредникът между две метаболитни тъкани – мускулната и мастната.

Скелетните мускули понастоящем се възприемат като ендокринен орган, който не само експресира метаболитно активни молекули, но също комуникира с другите тъкани [23]. Например, плазмената концентрация на **IL-6** се повишава по време на упражнения и по автокринен и паракринен начин активира ензима АМРК (аденозин-монофосфат активирани протеин киназа) и/или фосфатидил инозитол 3 киназа (PI3K), водещо до подобро усвояване на глюкозата и окисляването на мастите в скелетните мускули [24]. Двигателното стимулиране на **IL-15** води до понижение на общите телесни мазнини и повишение на костния минерален състав, а на **IL-8** индуцира ангиогенезата чрез активиране на ангиогенния отговор на ендотелните клетки. За друг миокин – **миостатин** се доказва, че потиска растежа на скелетните мускули, но има данни, че съучаства и в глюкозната регулация и инсулиновата чувствителност [25]. Беше демонстрирано, че мишки, лишени от гена за миостатин (myostatin-knockout) имат не само увеличена мускулна маса, но също по-добра глюкозна утилизация и инсулинова чувствителност. **Фибробластен растежен фактор 21** (fibroblast growth factor 21-FGF21) също е продукт на скелетните мускули в резултат на физическа активност [26]. Установено е, че той е стимулатор на транскрипционен фактор PGC1-алфа (peroxisome proliferator-activated receptor 1 $\alpha$  coactivator) - една от най-важните метаболитно активни молекули с ключова роля в глюкозната, липидната и енергийната хомеостаза. Заедно с други белтъци той усилва производството на декуплиращ протеин 1 (UCP1), имащ ключова роля в термогенезата на скелетните мускули и кафявата мастна тъкан.

### Заклучение

Статистическите данни за разпространение на саркопенията и саркопеничното затлъстяване и прогнозите за развитието им в бъдеще са особено обезпокоителни - честотата ѝ показва трайна и устойчива тенденция за нарастване. Въпреки че механизмите, водещи до развитие на това състояние, все още не са напълно изяснени, не подлежи на съмнение ролята на обездвижването в патогенезата и „подмладяването“ им. Мускулната тъкан и в частност, отделяните от нея миокини – несъмнено са ключ към преодоляването на пандемията от саркопения.

## Бібліографія:

1. Быков АТ., Корниенко НА., Маляренко ТН. Саркопения: этапы и причины возникновения, факторы риска. Исторический ракурс
2. Калинин С.Ю. Тюзиков И.А. Ворслов Л.О et al. Саркопения: эпидемиология, этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Эффективная фармакотерапия (2015); vol.27
3. Поворознюк ВВ, Дзерович НИ. Саркопения – обзор литературы и результаты собственных исследований. Репродуктивная эндокринология (2013),vol.1(9)
4. Alfonso CJ., Baeyens JP., Jurgens BM. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age and Ageing 2010; 39: 412–423, doi: 10.1093/ageing/afq034
5. Baumgartner NR., Koehler MK., Gallagher D. et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. American Journal of Epidemiology. Vol. 147; 8
6. Dodds R. Sayer AA. Sarcopenia. Endocrinol Metab. (2014);58/5
7. Kim TN., Choi KM. Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology. J Bone Metab (2013);20:1-10 <http://dx.doi.org/10.11005/jbm.2013.20.1>
8. Kim TN., Park MS., Yang SJ. et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes - the Korean sarcopenic obesity study (KSOS). Diabetes Care (2010), vol. 33.
9. Matthew SA., Metter JE., Simonsick E. et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. Appl Physiol (2007), 102: 919–925. doi:10.1152/jappphysiol.00627.2006
10. Morley EJ. Sarcopenia in the elderly. Family Practice (2012); 29:i44–i48 doi:10.1093/fampra/cmz063
11. Morley EJ. Anker DS. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers and epidemiology. J Cachexia Sarcopenia Muscle (2014) 5:253–259. DOI 10.1007/s13539-014-0161-y
12. Muscaritoli M. Anker SD. Argiler J. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. Clinical Nutrition (2010) vol.29; 154–15
13. Paddon-Jones D. Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia: Protein, amino acid metabolism and therapy. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. (2009); 12(1): 86–90. doi:10.1097/MCO.0b013e32831cef8b
14. Reginster JY., Cooper C., Rizzoli R. et al. Recommendations for the conduct of clinical trials for drugs to treat or prevent sarcopenia. Aging Clin Exp Res (2016) 28:47–58. DOI 10.1007/s40520-015-0517-y
15. Rolland Y. Czerwinski G. Abellan VKG et al. Sarcopenia: Its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. J Nutr Health Aging. (2008) ; 12(7): 433–450
16. Rubbieri G. Mossello E. Di Bari M. Techniques for the diagnosis of sarcopenia. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism (2014); 11(3): 181-184
17. Sayer AA. Robinson MS. Patel PH et al. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. Age and Ageing (2013); 42: 145–150. doi: 10.1093/ageing/afs191
18. Taaffe RD. Sarcopenia - exercise as a treatment strategy. Australian Family Physician (2006), Vol. 35: 3
19. Wannamethee G., Atkins LJ. Sarcopenia and cachexia and social, clinical and public health dimensions. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. Nutrition Society (2015), 74, 405–412 doi:10.1017/S002966511500169X
20. Yamaoka K & Tango T. Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. BMC Med 2012; 10: 138.
21. Yoon JH et al. Secretomics for skeletal muscle cells: A discovery of novel regulators? Adv Biol Regul. 2012; 52(2): 340-50.

# Микробиомът - геномът на чревната флора

Д. Попова, Р. Стоянова

Клиника по ендокринология и болести на обмяната за лечение на метаболитни нарушения,  
УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“, МУ-София

---

## Microbiome - the gut genome

D. Popova, R. Stoyanova

Clinic Of Endocrinology, Metabolic Disorders and Dietetics  
University Hospital „Tsaritsa Yoanna-ISUL“, Medical University of Sofia

**Abstract:** The list of worldwide microbiome studies is becoming increasingly impressive. During 2007 in the US scientists launched the Human Microbiome Project. In 2012, the Canadian Microbiome Initiative, the European Metacardis Project, which deals mainly with cardiovascular disease, and the MetaHit project, which is being collaborated with China, began. China independently runs an autonomous project called MetaGut, while Japan focuses on the Human Metagenome Consortium, etc. With this article we present an overview of the importance of the complexity and stability of the microbiome presence in our gut in support of human health, and in particular metabolism, immunity, aging and stress.

Човешкото тяло е дом за огромен брой микроорганизми (археи, микроскопични гъбички, протозои и вируси), които обитават кожата и лигавиците на здрави нормални хора и формират „нормалната микробиота“ на организма. Геномите на тези клетки колективно се дефинират като „микробиом“. Изчислява се, че на всяка човешка клетка се падат по десет микробни клетки, а гените, които носят тези микроорганизми, превишават човешките 150 пъти. Малка част от тази популация са патогенните микроорганизми. Друга, по-голяма част, са условно патогенните микроорганизми. Третият вид бактерии са „добрите“ или полезните за човека и животните бактерии. Най-голямо е количеството на тези бактерии, както и биоразнообразието им в стомашно-чревния тракт, но и други части на тялото, като кожата, белите дробове, влагалището не са лишени от присъствието на микроорганизми.

Откритието на А. ван Льовенхук през 1683 г., че в тялото ни има микроби, е много изненадващо и безспорно е предизвикало огромен интерес и вълнение сред учените от 17-ти век. Оттогава тези наши спътници не са преставали да ни изненадват. Първо, те станаха причина за страх, тъй като имат потенциал да причинят редица болести, някои от които (като менингит и пневмония) – животозастрашаващи. На по-късен етап открихме, че това са и коменсали, които трябва да ценим и пазим, защото са от съществено значение за нашето развитие, участват в защитата ни от екзогенни патогени и ни доставят хранителни вещества, енергия и витамини. Сега, през второто десетилетие на 21-ви век, узнаваме, че те участват и в изграждането на физиката ни, определят поведението и настроението ни. Развитието на взаимоотношенията ни с микрофлората доведе до разбирането, че ни чакат още много изненади.

Микробиомът или геномът на колонииите от бактерии, вируси и други микроби, населяващи червата, е ключов фактор не само за физическото, но и за психичното здраве на човека. Тази интелигентна бактериална екосистема в червата е от първостепенно значение за имунитета и съдържа десет пъти повече бактериални клетки, отколкото човешки клетки.

Когато се говори за микробиом, става дума за милиони гени- 3,3 милиона е едно от публикуваните числа- за сравнение човешкият геном се състои само от 20 до 25 000 гени.

Днес вече се възприема становището, че храната или поне някои от нейните съставки, играят ролята на „хормони“ по отношение на микробиома. При животните вече има множество доказателства, които показват, че чревният микробиом е отговорен за наднормено тегло и затлъстяването.

Националният Институт на САЩ за изучаване на Човешкия микробиом е една от първите мащабни инициативи в посока изучаване на чревната микробиота. Първата фаза (НМР1) на програмата определя „общите“ елементи между „здравите“ микробиоми при отсъствие на заболявания. Студията върху двете основни групи – здравите възрастни индивиди и популацията с доказани специфични заболявания установяват типични различия в микробиомното присъствие и ензимна продукция.

Едно от големите открития на НМР1 е таксономичната композиция на микробиома и корелацията му с фенотипа на гостоприемника. Тези открития поставят началото на интегративния Проект за Човешкия Микробиом (iНМР или НМР2) – специално създаден, за да се занимава цялостно с връзката между гостоприемник-микробиом, включително на ниво имунитет, метаболизъм и молекулни активности.

При хората, микробиомът се придобива при раждането и съществуват различия при децата, родени с цезарово сечение и *per vias naturalis*. Впоследствие, микробиомното изобилие се обогатява през първите 2-3 години от живота. Нещо повече, резултати публикувани през 2009 година, показват че на 2 годишна възраст, американските деца се представят със значително по-беден микробиом, в сравнение с децата, родени на Малдивите. Тези различия се наблюдават и при възрастните. С преминаването към твърди храни разнообразието от кластридийни видове се увеличава. След втората година, микробната флора се стабилизира, състои се основно от представители на семействата *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*<sup>13</sup>. Така микробиомът достига своята сложност през юношеската възраст и остава относително стабилен до зрялата възраст. В по-късните етапи от живота микробиомът става сравнително по-малко разнообразен, с намалена стабилност. Днес съществуват сериозни доказателства в подкрепа на наследствения характер на микрофлората. Въпреки че наследството на бактериите от бащата е слабо проучено, увеличаващите се доказателства подкрепят наследството от майката. Тъй като лактобацилите доминират във влагалището на майката, първоначалното колонизиране на стомашно-чревния тракт с тези бактерии не може да е случайно. Друг важен фактор за състава на микробиома е начинът на хранене, тъй като флората на бебетата, хранени с кърма в сравнение с тези на изкуствено хранене, е много различна, както по отношение на състава, така и по отношение на разнообразието. Бифидобактериите присъстват в микрофлората на кърмачетата, докато при бебета, хранени с изкуствени храни, преобладават *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* и лактобацили.

Интестиналният микробиом се влияе, както от екзогенни (диетични навици, растителни фибри, неусвоими въглехидрати, които играят „пребиотична“ роля, начинът на живот, приемът на медикаменти, и дори начинът родоразрешение) и ендогенни (бактериални мукозни рецептори и интеракции, интестинално рН, имунна система) фактори. Чревната микробиота активно участва в множество метаболитни процеси на човешкия организъм. Така например, с помощта на микробиома се синтезира витамин К и биотин, улеснява се абсорбцията на важни нутриенти, формира се развитието на мукозна имунна система както и се осигурява бариерна функция, чрез потискане на потенциално опасни микроорганизми.

През последните години се наблюдава нарастваща тенденция да се използват молекулярно-генетични техники за идентифицирането на микроорганизмите и една от тях е секвениране на гените, кодиращи малката рибозомна субединица (16S rRNA). Генът се амплифицира чрез полимеразно-верижна реакция (PCR) и последователността на получената ДНК се определя и след това се сравнява с последователностите на 16S rRNA гени на организми, които са били депозиранни в бази данни. Ако последователността е повече от 98% подобна на тази в базата данни, тогава се приема, че генът е от един и същи вид и следователно може да се установи самоличността на един неизвестен организъм. Процедурата е много по-лесна за изпълнение от класическите фенотипни тестове за идентификация и има огромно предимство, че позволява филогенетичното сравняване на отделните организми.

Важността на връзката между чревния микробиом и човека се доказва при пациенти с алогенна трансплантация на хематопоетични стволови клетки (allo-HSCT), които имат увреда на стомашно-чревната лигавица, водеща до намалено разнообразие на чревната флора. Това поставя въпроса за въздействието на чревното разнообразие върху смъртността след трансплантация. Охарактеризирани са бактериални 16S rRNA генни последователности и микробното разнообразие

зие е оценено чрез индекса на Simpson. Субектите са класифицирани в групи с високо, средно и ниско разнообразие. Резултатите от смъртността са значително по-лоши при пациенти с по-ниско чревно разнообразие; общата преживяемост от 3 години е съответно 36%, 60% и 67% за групите с ниско, средно и голямо разнообразие. Авторите на тази студия сочат разнообразието на чревната микрофлора като независим предиктор за смъртността при алогенна трансплантация на хематопоеични стволови клетки.

Комплексността и стабилността на микробиома е полезна за макроорганизма, като го предпазва от чужда колонизация, осигурява хранителни вещества, енергия, витамини, късоверижни мастни киселини, обучава имунната система. Стареенето, стресът, неправилният начин на живот, грешки в диетата, както и употребата на някои лекарства, най-вече антибиотици, водят до нарушаване на естествения баланс на микрофлората на човека.

---

### Библиография:

1. Taur Y, Jenq RR, Perales MA et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2014; 124: 1174–1182.
2. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003;144:2195-200.
3. Wilson A, Teft W, Morse B, et al. Trimethylamine-N-oxide: A Novel Biomarker for the Identification of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2015 DOI 10.1007/s10620-015-3797-3.
4. Li DY, Tang WHW. Gut microbiota and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2017;19:39.
5. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011; 472:57–63. [PubMed: 21475195]
6. Mente A, Chalcraft K, Ak H, Davis AD, Lonn E, Miller R, Potter MA, Yusuf S, Anand SS, McQueen MJ. The relationship between trimethylamine-N-oxide and prevalent cardiovascular disease in a multiethnic population living in Canada. *Can J Cardiol*. 2015;31:1189–1194
7. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19:576–585
8. Tang W, Wang Z, Levison B et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2013 April 25; 368(17): 1575–1584.
9. Randrianarisoa E, Lehn-Stefan A, Wang X et al. Relationship of Serum Trimethylamine N-Oxide (TMAO) Levels with early Atherosclerosis in Humans. *Nature Scientific Reports* 2016| 6:26745 | DOI: 10.1038/srep26745
10. Meyer K; Benton T, Bennett B, et al. Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Coronary Artery Calcium in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study (CARDIA). *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003970 doi: 10.1161/JAHA.116.003970
11. Enthong V, Wang Z, Fan Y, et al. Trimethylamine N-Oxide and Mortality Risk in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e004237 doi: 10.1161/JAHA.116.004237
12. Menni C, Lin C, Cecelja M, et al. Gut microbial diversity is associated with lower arterial stiffness in women. *European Heart Journal* (2018) 0, 1–9 .

# Роля на генетиката при персонализиране на диетотерапията за постигане на здравослоено телесно тегло

Виктория Спасова<sup>1,2</sup>, Боряна Герасимова<sup>2</sup>, Олга Антонова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Катедра медицинска генетика, Медицински Университет - София, България

<sup>2</sup>Re:Gena EOOD, България

---

## The role of genetics in personalizing diet therapy to achieve a healthy body weight

Victoria Spasova<sup>1,2</sup>, Boryana Gerasimova<sup>2</sup>, Olga Antonova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of medical genetics, Medical University of Sofia, Bulgaria

<sup>2</sup>Re:Gena LTD, Bulgaria

**Abstract:** For the last 20 years, a lot of data have been determined to show a genetic predisposition to being overweight and obese. The purpose of this study is to demonstrate the personalized, genetic-based approach to normalize patients' weight and eating habits.

Eight patients - seven women and one man - aged 28 - 51 years with BMI from 17.58 to 38.95 are examined. Two are underweight, two – with normal weight, two are overweight, and two - obese. Patients were genotyped for: *APOA2* (rs5082), *ADIPOQ*, (rs17300539), *FTO* (rs9939609), *KCTD10* (rs10850219), *LIPC* (rs1800588), *MMAB* (rs2241201), *PPARG* (rs1801282), *ANKK1/DRD2* (rs1800497), *TAS2R38* (rs1726866), *LEPR* (rs2025804) and *SLC2A2* (rs5400). Based on the genetic results, the type of diet (balanced, Mediterranean, low-fat and low-carbohydrate) is determined. The predisposition to unhealthy eating habits is described. This is followed by a genetic counselling to clarify the results and dietitian advice to build a personalized diet.

The results obtained, show that the patients' diet so far is equivocally different from the genetically determined one. All patients, except one, have hereditary predispositions to a particular unhealthy eating habit. The inclusion of genetic test and personalization of the diet facilitates the healthy and long-term maintenance of optimal body weight.

**Key words:** gene, diet, predisposition, eating disinhibition

**Въведение:** В световен мащаб за последните 20 години са натрупани множество генетични данни демонстриращи предрасположение към наднормено телесно тегло и затлъстяване, както и генетични варианти профилактиращи развитието на тези състояния. Установени са гени, които имат потенциала да оказват влияние на начина, по който се възприемат различните хранителни вещества. На тези гени се дължи предрасположението към определени хранителни навици като повишено / намалено чувство за глад, усещане за насищане, невъздържано (емоционално) хранене, похапване (снакване) между основните приеми на храна, както и повишеното желание за консумация на точно определен тип храни: мастни, тестени, солени, горчиви, сладки и пр. Това са гените *ANKK1* (кодиращ протеин съдържащ анкиринови повтори и киназен домейн) и *DRD2* (допаминов рецептор D2), които се свързват с честота на допаминови рецептори в мозъка и се асоциират с предрасположение към хранителни разстройства и развитие на зависимости (6, 7, 12); генът *TAS2R38* (вкусов рецептор 2 член 38) се свързва с чувствителността към горчив вкус и енергийния и глюкозния метаболизъм (2, 8); генът *FTO* (свързани с мастна тъкан и затлъстяване), чиято роля в тялото е свързана с метаболизма, енергийни разходи, енергиен баланс и регулирането на енергийния прием (4, 15); генът *LEPR* (рецептор за хормона лептин), който е от съществено значение за определяне количеството поемана храна (5) и генът *SLC2A2* (член 2 от семейство разтворими носители 2) необходим за регулацията на постпрандиалната глюкозна хомеостаза и свързан с повишеното желание за консумация на сладки храни (11).

Целта на настоящото проучване е да се демонстрира възможността за прилагане на персонализирания, базиран на генетичната информация подход за нормализиране на телесното тегло и хранителните навици на пациентите.

**Материали и методи:** В проучването участват осем пациента. Всички те са подписали информирано съгласие преди провеждане на генетичното изследване. Пациентите са попълнили въпросник с включена информация за пол, години, ръст, тегло, минали и настоящи заболявания, ниво на физическа активност, хранителни алергии, придържане към определен диетичен режим и фамилна анамнеза. Генотипирането за полиморфни варианти в разгледаните по-горе гени, е проведено с достъпни комерсиални тестове – Pathway Genomics®. Определянето на типа диета е извършено със специфичен алгоритъм от генетичната лаборатория. След получаването на резултатите, пациентите са консултирани от лекар-генетик и лекар-диетолог и са получили детайлна информация за модифициране на диетата и хранителните навици. Предстои контролно проследяване на 12 месец след получаване на препоръките.

**Резултати и изводи:** От изследваните осем пациенти - седем са жени и един мъж, а средната възраст на изследваните е 38,5 г. (от 28 г до 51 г). Индексът на телесна маса (ИТМ) варира 17,58 до 38,95, като двама са с поднормено телесно тегло, двама- с нормално, двама – с наднормено и двама са със свръхтегло (Таблица 1).

По отношение на физическата активност – трима споделят за наличие на регулярно физическо натоварване, а по отношение на хранителния режим – трима спазват вегетариански / вегански хранителен режим, един респондент се придържа към нисковъглероден, един към балансиран хранителен режим, а трима не спазват специфичен хранителен режим. Вегетарианският/веганският хранителен режим се спазва с цел редуциране /поддържане на телесното тегло, а не поради морални и религиозни мотиви.

Резултати от генетичната консултация – всички пациенти получиха интерпретация на установените резултати лично, на разбираем за тях език, с възможност да зададат интересуващите ги подробности по изследването. В края на консултацията, пациентите получиха документ с интерпретация на генетичния резултат и съответни насоки към него.

В резултат от проведените генетични изследвания се установи, че тестваните пациенти спазват неправилни и излишно натоварващи организма диети. Нещо повече при П2, проведените терапевтични мерки с поставяне на вертикален „ръкав“ за редуциране на телесното тегло, както и придържането към неподходящ хранителен режим не водят до резултати. При всички пациенти без П7 се установяват наследствени предразположения към определено нарушение на хранителното поведение, което предполага провеждането на анализ на ситуации, които могат да доведат до подобно нарушение и мотивацията за придържане към здравословен начин на живот.

**Заклучение:** С това проучване демонстрирахме съвременните възможности на медицината, чрез включване на генетични изследвания за персонализиране на диетата на пациентите и постигане и дълготрайно поддържане на здравословно телесно тегло. Включването на генетични изследвания на пациентите, които показват предразположението на организма към конкретна диета, необходимост от микро и макронутриенти, както и информацията за хранителни навици и предпочитания, значително може да ускорят лечебния процес.

## Бібліографія:

1. Al Saleh A, Sanders TA, O'Dell SD. Effect of interaction between PPARG, PPARA and ADIPOQ gene variants and dietary fatty acids on plasma lipid profile and adiponectin concentration in a large intervention study. *Proc Nutr Soc.*2012, 71(1):141-53
2. Bachmanov AA, Beauchamp GK. Taste receptor genes. *Annu Rev Nutr.*2007, 27:389-414
3. Corella D, Peloso G, Arnett DK, et al. APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. *Arch Intern Med.*2009, 169(20):1897-906
4. den Hoed M, Westerterp-Plantenga MS, Bouwman FG, et al. Postprandial responses in hunger and satiety are associated with the rs9939609 single nucleotide polymorphism in FTO. *Am J Clin Nutr.*2009, 90(5):1426-32
5. Di Spiezio A, Sandin ES, Dore R, et al. The LepR-mediated leptin transport across brain barriers controls food reward. *Mol Metab.*2018, 8:13-22
6. Doehring A, Kirchhof A, Lotsch J. Genetic diagnostics of functional variants of the human dopamine D2 receptor gene. *Psychiatr Genet.*2009, 19(5):259-68
7. Epstein LH, Temple JL, Neaderhiser BJ, et al. Food reinforcement, the dopamine D2 receptor genotype, and energy intake in obese and nonobese humans. *Behav Neurosci.*2007, 121(5):877-86
8. Janssen S, Laermans J, Verhulst PJ, et al. Bitter taste receptors and alpha-gustducin regulate the secretion of ghrelin with functional effects on food intake and gastric emptying. *Proc Natl Acad Sci U S A.*2011, 108(5):2094-9
9. Junyent M, Parnell LD, Lai CQ, et al. Novel variants at KCTD10, MVK, and MMAB genes interact with dietary carbohydrates to modulate HDL-cholesterol concentrations in the Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network Study. *Am J Clin Nutr.*2009, 90(3):686-94
10. Lai CQ, Smith CE, Parnell LD, et al. Epigenomics and metabolomics reveal the mechanism of the APOA2-saturated fat intake interaction affecting obesity. *Am J Clin Nutr.*2018, 108(1):188-200
11. Meng F, Zhu L, Huang W, et al. Bats: Body mass index, forearm mass index, blood glucose levels and SLC2A2 genes for diabetes. *Sci Rep.*2016, 6:29960
12. Rivera-Iniguez I, Panduro A, Ramos-Lopez O, et al. DRD2/ANKK1 TaqI A1 polymorphism associates with overconsumption of unhealthy foods and biochemical abnormalities in a Mexican population. *Eat Weight Disord.*2019, 24(5):835-44
13. Rudkowska I, Dewailly E, Hegele RA, et al. Gene-diet interactions on plasma lipid levels in the Inuit population. *Br J Nutr.*2013, 109(5):953-61
14. Sun J, Qian Y, Jiang Y, et al. Association of KCTD10, MVK, and MMAB polymorphisms with dyslipidemia and coronary heart disease in Han Chinese population. *Lipids Health Dis.*2016, 15(1):171
15. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, et al. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. *J Clin Endocrinol Metab.*2008, 93(9):3640-3
16. Xiang L, Wu H, Pan A, et al. FTO genotype and weight loss in diet and lifestyle interventions: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.*2016, 103(4):1162-70
17. Xu M, Ng SS, Bray GA, et al. Dietary Fat Intake Modifies the Effect of a Common Variant in the LIPC Gene on Changes in Serum Lipid Concentrations during a Long-Term Weight-Loss Intervention Trial. *J Nutr.*2015, 145(6):1289-94