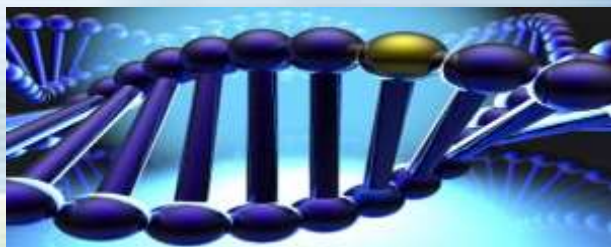


Генетические аспекты пищевой аддикции: синдром приступообразного переедания («binge eating disorder», BED)

Кибитов А.О. ФМИЦПН им. В.П.Сербского, Москва
Мазо Г.Э. СПб НИПНИ им. В.М.Бехтерева,
Санкт-Петербург



2016



АКТУАЛЬНОСТЬ



- ▶ Нехимические или поведенческие аддикции – группа заболеваний, близких по этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям к химическим аддикциям - болезням зависимости от психоактивных веществ (ПАВ), которые хорошо изучены в медицинском, биологическом и генетическом плане.
- ▶ С появлением в DSM-5 рубрики «болезни зависимости от ПАВ и аддиктивные расстройства» (Substance-Related and Addictive Disorders) поведенческие аддикции впервые введены в систему медицинской классификации в качестве заболеваний, имеющих клиническую картину болезней зависимости в отсутствие ПАВ.

АКТУАЛЬНОСТЬ



- ▶ **Дофаминэргические (ДА) механизмы системы «подкрепления» или «награды» (reward system) мозга - патофизиологический субстрат химических аддикций**
- ▶ **существенный уровень генетического контроля**
- ▶ **обеспечивает позитивно-негативное эмоциональное подкрепление поведения с обратной связью, «принуждая» организм к поведенческим актам, приводящим к выполнению витальных функций: потребления жидкости, питания и размножения.**
- ▶ **Патологическое влечение к ПАВ является своеобразным «паразитом» системы подкрепления, использующим ее мощные механизмы для собственного развития и поддержания.**

АКТУАЛЬНОСТЬ



- ▶ С развитием зависимости витальные потребности организма уступают место потребности в новых приемах ПАВ, что хорошо известно в клинике наркологических заболеваний.
- ▶ Будучи эволюционно древней и необходимой для жизнеобеспечения организма, система подкрепления имеет небольшой уровень сознательного контроля. Как следствие, патологическое влечение к ПАВ также не поддается сознательному контролю и стремление к новым приемам ПАВ становится абсолютной доминантой на подсознательном уровне.
- ▶ Справедливость этой концепции очевидна при анализе результатов любых схем лечения наркологических заболеваний: от психофармакологических до психотерапевтических.

- ▶ Употребление ПАВ - необходимое, но не достаточное условие развития заболевания, различия в индивидуальной подверженности и избирательность его возникновения объясняются значительным влиянием генетических факторов
- ▶ Химические аддикции являются вариантами генетически единого заболевания, а вид ПАВ влияет лишь на вариабельность генетического вклада: кокаин (**72%**), алкоголь (**56%**), седативные средства (**51%**), каннабиноиды (**48%**), психостимуляторы (**40%**) (Bienvenu O.J. et.al 2011), опиаты (**50%**) (Yates W.R., 1996)

АКТУАЛЬНОСТЬ



- ▶ Предполагается, что механизмы этиопатогенеза всех аддиктивных расстройств близки, и, как следствие, **генетическое влияние на риск развития и механизмы становления и поддержания заболевания также идентичны**
- ▶ В случае нехимических аддикций, стимулирование системы подкрепления происходит не за счет химического вещества, а за счет других стимулов - определенных поведенческих актов, эффект которых подобен ПАВ по влиянию на систему подкрепления, возможно посредством взаимодействия нейроэндокринных механизмов и нейромедиаторных систем

АКТУАЛЬНОСТЬ



- ▶ Одним из наиболее распространенных и самым «биологизированным» видом нехимических аддиктивных расстройств является **пищевая аддикция - болезнь зависимости от приема пищи**, которая представляет полный клинический аналог химической зависимости с наличием патологического влечения, синдрома отмены, синдрома измененной толерантности и проч.
- ▶ Задачами терапии пищевой аддикции, конечно, **не может быть прекращение питания**, но контроль употребления и навыки преодоления зависимости от пищи являются совершенно адекватными и также сближаются с современными методологиями терапии химической зависимости (никотин, алкоголь).

АКТУАЛЬНОСТЬ



- ▶ Термин «пищевая аддикция» достаточно хорошо концептуализирован и имеет веские нейробиологические и генетические доказательства, но не является диагностической категорией и может быть диагностирована с помощью критериев DSM-IV для химической зависимости (например, Yale Food Addiction Scale, YFAS)
- ▶ условно может рассматриваться как **промежуточная категория между химическими и поведенческими аддикциями**
- ▶ Имеются значительные поведенческие, нейробиологические и генетические перекресты в механизмах и клинических проявлениях химической зависимости и пищевой аддикции с наибольшей ролью дофаминовой (ДА) и эндогенной опиоидной систем

АКТУАЛЬНОСТЬ



- ▶ в рамках парадигмы «паразитического» характера патологического влечения, его механизмы могут затрагивать **нейрохимические системы, отвечающие в норме за контроль витальных функций, в первую очередь пищевого поведения**
- ▶ Растет объем и качество как экспериментальных, так и клинических доказательств принципиальной идентичности механизмов активации системы подкрепления при химической зависимости и пищевой аддикции (Alonso-Alonso M., 2015) , в том числе и на уровне ведущей роли **ДА системы** (Piccinni A., 2015.)
- ▶ Генетические исследования также подтверждают роль **ДА системы и эндогенной опиоидной системы** в формировании риска развития пищевой аддикции [Davis C., 2014].

АКТУАЛЬНОСТЬ

- ▶ Варианты пищевой аддикции целесообразно рассматривать в рамках многомерного подхода как континуум форм перехода от нормы к тяжелым клиническим проявлениям заболевания по аналогии с большинством химических аддикций и психических заболеваний в целом
- ▶ несмотря на неясные механизмы этиологии и патогенеза, генетическая основа всех расстройств пищевого поведения близка и часто наблюдается «дрейф» пациентов между отдельными заболеваниями, уровень генетической корреляции расстройств пищевого поведения высок - **64%** [Munn 2010].

АКТУАЛЬНОСТЬ

- ▶ Наиболее близким к аддикциям клиническим вариантом расстройств пищевого поведения считается **«приступообразное переедание» («binge eating disorder», BED)**, выделенное в качестве диагностической категории только в 2013 году в DSM-5.
- ▶ роль биологических факторов в развитии BED наибольшая, с максимальным генетическим вкладом, опосредованным особенностями функционирования системы награды (reward system), возможно, в виде гиперчувствительности к гедонистическим свойствам пищи [Joyner M.A 2015].
- ▶ Именно влечение к пище обеспечивает развитие клинически значимых расстройств при BED, и может быть предметом терапевтических вмешательств

АКТУАЛЬНОСТЬ : BED



- ▶ значительные психиатрические, соматические и психологические проблемы, сниженные показатели качества жизни, в том числе и среди подростков .
- ▶ наиболее высокий среди прочих расстройств пищевого поведения уровень коморбидности: БАР, депрессивное расстройство, булимия, тревожные и пограничные психические расстройства и широкий спектр химических аддикций.
- ▶ BED, как правило, предшествует развитию аффективной симптоматики [Mussell M.P 1995], уровень потребления пищи (калории), зависит от выраженности симптомов депрессии и тревоги [Peterson R.E., 2012],- общность механизмов формирования (?)

АКТУАЛЬНОСТЬ : BED



- ▶ BED связан с суицидальным поведением, психотическими эпизодами, неустойчивостью настроения, сопутствующими тревожными расстройствами и злоупотреблением психоактивными веществами (ПАВ);
- ▶ Возможно, эти черты отражают патогенетическое своеобразие BED, как **«симбиоза» депрессивного и аддиктивного компонентов на фоне генетических и личностных особенностей вплоть до существования отдельного субфенотипа.**
- ▶ BED и алкоголь: у 70% пациентов BED является первичным, а наличие алкогольных расстройств связано с депрессивной и тревожной симптоматикой, и именно тревога выступает как модулятор (триггер) развития алкогольных расстройств [Javaras K.N 2008].

АКТУАЛЬНОСТЬ

- ▶ много нерешенных вопросов в отношении диагностики, механизмов этиологии и патогенеза BED, в том числе и генетических, а также соотношений с депрессией и аддикциями.
- ▶ Анализ роли генетических факторов в механизмах этиологии и патогенеза, а также генетического влияния на риск развития, клинические проявления и эффективность терапии BED представляет существенный научный и клинический интерес.
- ▶ **BED как клиническая форма пищевой аддикции- уникальная модель для изучения нейробиологии и генетики аддикций в целом**

- ▶ BED накапливается в семьях в виде семейной отягощенности, уровень наследуемости оценивается в **49-57%** [Javaras K.N 2008] при отсутствии влияния пола и возраста, а прямой вклад генетических факторов в формирование BED составляет **40-49%** [Mitchell K.S 2010].
- ▶ Более широкий диапазон диагностики в близнецовых исследованиях на уровне симптома приступообразного переедания (binge eating, BE), а не BED, показывает сходный уровень наследуемости - **41%**, при отсутствии гендерных различий , что доказывает валидность выделения BED в отдельную диагностическую категорию [Mitchell K.S 2010].
- ▶ Все эти факты позволяют рассматривать BED, наряду с большинством психических заболеваний, как болезнь наследственного предрасположения, мультифакториального генеза и полигенной природы

ГЕНЕТИКА ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

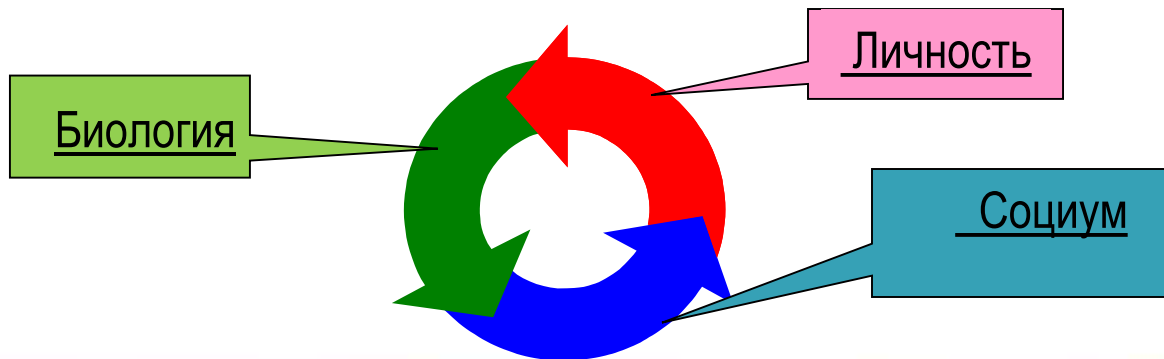


Медицинская генетика: **психические заболевания - часть обширного класса болезней с наследственным предрасположением.**

- ▶ Ремиттирующий характер и нарастание тяжести с возрастом пациента
- ▶ Концепция генетической предрасположенности, семейная отягощенность, наследственные формы
- ▶ Генетический субстрат болезней предрасположения: феномен генетического полиморфизма, полигенный характер заболевания
- ▶ Концепция генетического риска
- ▶ Мультифакториальный характер: биопсихосоциальная модель этиопатогенеза

ГЕНЕТИКА ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- ▶ В рамках биопсихосоциальной модели этиопатогенеза (G.L.Engel,1977), формирование болезней предрасположения происходит при взаимодействии **трех доменов (групп факторов): биологического (генетического), личностного и социального,**
- ▶ Все домены важны для **возникновения, формирования, развития и поддержания** заболевания, и, с учетом их тесного взаимодействия, не могут рассматриваться отдельно, а представляют собой единый этиопатогенетический комплекс.
- ▶ **каждый из доменов имеет свой уровень генетического контроля.**



- ▶ Биологические факторы. Существенно влияют на прочие домены и их эффекты. **Уровень генетического контроля- до 90%.**
- ▶ Личностные факторы. Генетическое влияние опосредовано биологическим доменом. Показатели наследуемости для черт темперамента и личности **составляют 30-60%,**
- ▶ Социальные факторы. Имеется значительное генетическое влияние на **индивидуальный характер реакций на стресс и процессы социализации,** формирующие интегральный паттерн эффекта воздействия социальных факторов. Влияние социальных факторов опосредуется биологическими и личностными факторами, через которые осуществляется **генетический контроль (20-30%) на уровне типов социального функционирования и социальной адаптации.**
- ▶ **Критическая роль генетического влияния на уровне отдельного индивидуума.**

- ▶ **Генетический риск** болезней предрасположения, и психических заболеваний в том числе- **вероятность развития заболевания, обусловленная только генетическими причинами**, является следствием совместного участия многих генов, вклад каждого из которых не велик, однако общий эффект значителен и существенно влияет на возраст манифестации, клиническую динамику и уровень терапевтической резистентности.
- ▶ **ПРОФИЛАКТИКА:** индивидуальный генетический риск заболевания
- ▶ **ТЕРАПИЯ и РЕАБИЛИТАЦИЯ:** индивидуальный вклад генетических факторов в патогенез заболевания («генетический радикал»), фармакогенетика

- ▶ Высокий уровень генетического риска закономерно увеличивает и общий (мультифакториальный) уровень риска,
- ▶ **Уровень генетического риска является исходным и врожденным, а реализация риска - переход вероятности в факт заболевания, происходит при совместном действии личностных и социальных доменов как «триггеров» или «модификаторов» риска.**
- ▶ **ВЫСОКИЙ** риск- минимальное воздействие, **НИЗКИЙ** риск- максимальное воздействие, **ПРОЧИЕ ВАРИАНТЫ РИСКА-** пропорциональное воздействие

- ▶ Генетическим субстратом болезней предрасположения считается феномен генетического полиморфизма: предполагается, что **носители разных полиморфных вариантов и их комбинаций имеют разный уровень генетического риска.**
- ▶ В рамках диагностических тестов, основанных на анализе ДНК, возможно выявление **молекулярно-генетических маркеров риска: полиморфных вариантов генов, носительство которых увеличивает вероятность развития заболевания.**

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

- ▶ эндогенная опиоидная система вовлечена в формирование удовольствия от приема пищи через взаимодействие с дофаминовой (ДА) нейромедиаторной системой в системе награды, что позволяет выделить гены ДА и опиоидной системы как наиболее важные в отношении BED .
- ▶ Возможна и определенная роль пептидных систем, связанных с регуляцией пищевого поведения: **лептина, грелина и меланокортина**.
- ▶ Представления об этиологии и патогенезе BED многообразны, но наибольший интерес представляет возможный механизм взаимодействия нейроэндокринной системы с нейромедиаторными системами мозга с активным вовлечением **системы награды** (Davis C, 2015) в ответ на разнообразные хронические стрессорные воздействия при важной модуляторной роли специфических черт личности.



- ▶ Имеется значительное генетическое влияние как на риск возникновения BED, так и на факторы, способствующие его поддержанию
- ▶ Получены доказательства генетического контроля личностного домена этиопатогенеза BED в виде ряда черт личности, достоверно связанных с этой патологией: высокие показатели нейротизма способствуют увеличению риска BED, а высокие показатели самоконтроля/сознательности – его снижению, при этом аддитивный генетический вклад составил для нейротизма – **38%**, для самоконтроля/сознательности - **45%**, а для самого диагноза BED - **44%** [Koren R., 2014].



- ▶ Полногеномных исследований отдельно BED до сих пор не проводилось.
- ▶ Поиск генов-кандидатов, влияющих на генетический риск развития BED, логично проводить как на основе представлений о **факторах этиопатогенеза самого заболевания, так и с учетом психопатологической структуры феномена BED, включающей элементы депрессивного расстройства и аддикций, с опорой на гены, контролирующие общие для этих заболеваний нейромедиаторные системы.**
- ▶ Отмечается существенное перекрывание генетического влияния для BED и депрессивных расстройств, при незначительном перекрывании средовых факторов и отсутствии межэтнических различий [Munn-Chernoff 2015], что говорит об их значительной генетической близости.



Исследования BED включают разнообразные гены-кандидаты:

- ▶ нейромедиаторных систем (серотониновой (5-НТ), ДА, опиоидной и каннабиноидной),
- ▶ Нейротрофических систем BDNF (нейротрофический фактор мозга),
- ▶ пептидных систем регуляции аппетита (лептин, грелин, агути- протеин (AgRP), меланокортиновых рецепторов, нейропептида Y),
- ▶ систем энергетического баланса митохондрий, генов, имеющих отношение к ожирению в целом (FTO),
- ▶ систем половых гормонов, глюкокортикоидных рецепторов.



- ▶ Большинство генетических исследований нейромедиаторных систем сосредоточено на генах 5-НТ системы в связи с ее ролью как в механизмах регуляции процессов питания и голодания, так и в механизмах депрессивных расстройств, а также с широким применением СИОЗС в терапии BED:
- ▶ 5-НТ рецепторы: существенный эффект пола (женщины) и черт личности (Monteleone P 2007)
- ▶ Трансмембранный переносчик 5-НТ: предполагается, что короткий S-аллель функционального полиморфизма 5-HTTLPR в гене связан с менее эффективной и более ригидной серотониновой нейромедиацией, что может быть важным в патогенезе BED [Akkermann K 2010].



- ▶ Женщины - носители S-аллеля 5-HTTLPR, чаще оказываются подвержены расстройствам пищевого поведения булимического типа в результате серьезных стрессорных воздействий в подростковом возрасте [Akkermann K 2012).
- ▶ сам по себе S-аллель 5-HTTLPR не связан с риском развития BED, даже при учете модулирующего влияния таких черт личности, как импульсивность и тревожность, однако среди пациенток с BED носительство S-аллеля и, в особенности SS генотипа, способствует большей клинической тяжести BED и проявлению аффективной нестабильности, в первую очередь тревожности [Akkermann K 2010).



- ▶ Аддиктивная сторона BED заставляет уделять внимание генам, контролирующим ДА нейромедиацию, особенно с учетом существенного вовлечения ДА системы в механизмы стрессорных реакций [Vaessen ,2013]. Получены данные, подтверждающие вклад полиморфизма генов ДА системы в уровень генетического риска развития BED [Davis C., 2013].
- ▶ Аллель A1 полиморфного локуса TaqI, лежащего рядом с геном дофаминового рецептора типа 2 (DRD2) - наиболее изученный полиморфный вариант, увеличивающий риск развития аддиктивных состояний, оказался связан с большей чувствительностью к вознаграждению у пациентов с BED [Davis C., 2008],



- ▶ комбинация аллеля A1 DRD2 TaqI и аллеля G функционального полиморфного локуса A118G гена мю-опиоидного рецептора OPRM1 повышает риск развития BED [Davis C.A., 2009].
- ▶ У женщин риск развития выраженного приступообразного переедания возрастает при наличии аллелей A7 и A9 полиморфного локуса VNTR 40 гена трансмембранного переносчика (транспортера) ДА (DAT1) [Shinohara M., 2004] и аллеля Val функционального полиморфного локуса Val158Met гена фермента деградации ДА катехол-орто-метилтрансферазы (COMT) [Groleau P, 2012].



- ▶ Генетические исследования BED с использованием доказательного дизайна, подробного и количественного анализа семейной отягощенности и патогенетически обоснованной панели генов, (ДА, опиоидная система, серотонин и BDNF (нейротрофический фактор мозга), могут дать хорошие результаты для:
 - ▶ оценки генетического риска развития BED в рамках первичной профилактики;
 - ▶ возможного выявления специфических клинических форм развития и течения при значительном влиянии генетических факторов;
 - ▶ выявления специфических генетических вариантов, повышающих эффективность персонализированной фармакотерапии BED в рамках фармакогенетического подхода.



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

