

# Гастроэнтерологические осложнения ожирения

**Ожирение обычно связано с сахарным диабетом (СД) и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Тем не менее существует множество заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени, для которых ожирение является прямой причиной (например, неалкогольная жировая болезнь печени) или фактором риска (например, рефлюкс-эзофагиты и желчнокаменная болезнь). В том случае, если ожирение является фактором риска, оно может взаимодействовать с другими патогенетическими механизмами и приводить к более ранней манифестации заболевания или более сложному его течению.**

Желудочно-кишечный тракт играет главную роль в ожирении благодаря его ключевому вкладу в формирование ощущений насыщения, производство гормонов кишечника, которые влияют на аппетит (грелин, холецистокинин и пептид YY), и инкретинов (глюкагоноподобный пептид-1). В свою очередь, эти гормоны влияют на постпрандиальную гликемию и всасывание питательных веществ, которые, в конечном счете, определяют положительный энергетический баланс. В результате он приводит к ожирению, изменениям уровня желчных кислот, кишечного микробиома и метаболических продуктов микробиального переваривания питательных веществ (короткоцепочечных жирных кислот), которые изменяют некоторые метаболические факторы, связанные с ожирением. Большинство из этих тем рассматриваются в других разделах гастроэнтерологии. В данной статье основное внимание уделяется желудочно-кишечным и гепатобилиарным осложнениям при ожирении у взрослых.

## Пищевод

Многие нарушения функции пищевода связаны с ожирением.

**Дискинезия пищевода.** Ожирение увеличивает распространенность нарушений моторики пищевода. Например, время транзита еды через пищевод значительно увеличивалось у пациентов с ожирением по сравнению с другими субъектами, возможно, из-за повышенного сопротивления в гастроэзофагеальном соединении. Типичными отклонениями моторики пищевода являются неспецифические аномалии перистальтики пищевода и, редко, дисфункция нижнего пищеводного сфинктера (НПС), включая изолированное гипертоническое или гипотензивное давление НПС. В недавнем популяционном исследовании установлено, что симптомы дисфагии более распространены у пациентов с ожирением, чем у пациентов с низкой массой тела (отношение рисков – ОР – 1,22; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,04-1,43) [14]. Проспективное исследование с участием 53 пациентов из Канады со средним индексом массы тела (ИМТ) 46 кг/м<sup>2</sup> и соответствующей симптоматикой (изжога – 66%, регургитация – 26%, дисфагия – 43% и боль в груди – 6%) показало, что почти 50% имели дисфункцию пищевода и НПС, в основном гипомоторику [8]. В другом исследовании, проведенном при участии 116 пациентов с ожирением со средним ИМТ 42,9 кг/м<sup>2</sup>, у 41% участников обнаружены аномальные манометрические данные, но они не были связаны с симптомами

[1]. Диффузный спазм пищевода и ахалазия отмечаются редко, а обзор литературы показывает, что распространенность и значимость всех этих дисфункций остаются неясными.

**Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).** Избыточная масса тела и, в частности, увеличение окружности талии обуславливают более высокое внутрибрюшное давление и снижают давление в области НПС. Кроме того, другие факторы сочетаются с предрасположенностью к гастроэзофагеальному рефлюксу и его осложнениям, включая уменьшенную длину внутрибрюшной части НПС и перистальтическую дисфункцию пищевода [8]. Также ожирение приводит к закислению дистальной части пищевода, это может быть частично связано с повышением уровня эстрогенов, что при ожирении отмечается чаще, чем у людей с нормальным весом, и тесно связано с повышенным кислотным воздействием и ГЭРБ [31]. Эти изменения функций могут приводить к регургитации, эзофагиту и ГЭРБ, которые могут прогрессировать до пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода.

ГЭРБ – это хроническое расстройство, характеризующееся изжогой и кислой регургитацией, которое возникает в случае забрасывания желудочной кислоты или желчи из желудка в пищевод и индуцирует воспаление слизистой оболочки пищевода. Распространенность ГЭРБ значительно увеличилась за последние 20 лет параллельно с увеличением распространенности ожирения. Несколько метаанализов показали положительную связь между массой тела и ГЭРБ [19]. Кроме того, центральное ожирение (независимо от массы тела) является независимым фактором риска последствий ГЭРБ, в том числе рефлюкс-эзофагита, метаплазии Барретта и аденокарциномы пищевода. Эти последствия опосредуются рефлюксзависимыми и рефлюкснезависимыми механизмами [13]. Связь массы тела с ГЭРБ сильнее у женщин с ожирением, чем у мужчин с ожирением. Эта разница объясняется повышением уровня эстрогенов у женщин [33]. Связь ИМТ и ГЭРБ также сильнее у представителей европеоидной расы, чем у других этнических групп. Тесная связь между ожирением и ГЭРБ обуславливается также уменьшением выраженности симптомов ГЭРБ после уменьшения массы тела, что было подтверждено в хорошо спланированном исследовании, посвященном этому вопросу [15, 39].

**Эрозивный эзофагит** – результат воспаления слизистой оболочки дистальной части пищевода, что является

вторичным по отношению к ГЭРБ. Ожирение – один из известных факторов риска развития эрозивного эзофагита, помимо мужского пола, пожилого возраста, хронического употребления алкоголя, хронического курения и длительного анамнеза ГЭРБ [8]. Несколько метаанализов показали ассоциацию более высокого ИМТ, увеличенной окружности талии или увеличенного соотношения талии с бедрами с наличием тяжелого эрозивного эзофагита [7, 13]. Пациенты с центральным ожирением, независимо от массы тела, имеют повышенный риск развития эрозивного эзофагита по сравнению с группой людей с низкой массой тела (ОР 1,87; 95% ДИ 1,51-2,31). Напротив, ожирение с увеличенной окружностью бедер обратно пропорционально связано с эрозивным эзофагитом и пищеводом Барретта. Аналогично ожирение способствует прогрессированию СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [15].

**Пищевод Барретта.** Метаплазия Барретта – это замена нормального плоского эпителия дистальной части пищевода специализированным кишечным столбчатым эпителием. Пищевод Барретта, как правило, является следствием хронической ГЭРБ и предрасполагает к аденокарциноме пищевода. В нескольких исследованиях показана связь между ожирением, окружностью талии и метаболическим синдромом с пищеводом Барретта [12]. Кроме того, ИМТ и окружность талии могут быть косвенными факторами риска формирования пищевода Барретта из-за их связи с ГЭРБ. Потенциальными механизмами развития являются более высокие уровни лептина, снижение содержания низкомолекулярного адипонектина и повышение уровня цитокинов, которые опосредуют хроническое воспаление [36, 38]. Недавнее исследование по типу «случай-контроль» при участии пациентов с впервые установленным диагнозом пищевода Барретта и двух контрольных группах (ГЭРБ и общая популяция), сопоставимых по возрасту, полу и географическому региону, показало, что более высокие уровни грелина связаны с повышенным риском развития пищевода Барретта среди населения в целом. Напротив, лептин положительно ассоциировался с частыми симптомами ГЭРБ, но обратно пропорционально – с риском развития пищевода Барретта среди групп с ГЭРБ [41].

**Аденокарцинома пищевода.** Частота развития аденокарциномы пищевода повышается, и это объясняется увеличением распространенности пищевода Барретта, эрозивного эзофагита и ГЭРБ, которые связаны с ожирением



С.М. Ткач

в целом и висцеральным ожирением в частности. У пациентов с пищеводом Барретта ожирение напрямую связано с прогрессированием аденокарциномы. Более высокие уровни лептина и более низкие уровни адипонектина были предложены в качестве маркеров прогрессирования и предрасположенности к аденокарциноме [37]. В метаанализе 2488 случаев аденокарциномы пищевода установлена ее тесная связь с ожирением у обоих полов (мужчины: ОР 2,4; 95% ДИ 1,9-3,2; женщины: ОР 2,1; 95% ДИ 1,4-3,2) [23]. Риск аденокарциномы пищевода также был выше по мере увеличения центрального ожирения (ОР 2,51; 95% ДИ 1,56-4,04) по сравнению с таковым при нормальном ИМТ [38].

Молекулярные механизмы, связывающие ожирение, метаболический синдром и аденокарциному пищевода, достаточно хорошо изучены. К ним, в частности, относятся повышение уровня инсулина и инсулиноподобного фактора роста. Имеются данные о том, что инсулиноподобные факторы роста-1 и -2 индуцировали повышенный ангиогенез и пролиферацию клеток, уменьшали апоптоз и повышали уровень цитокинов, которые были вторичными по отношению к спровоцированному ожирением хроническому воспалению с индукцией фактора роста эндотелия сосудов, уменьшением адипонектина и повышением уровня лептина [21]. Лептин стимулирует клеточную пролиферацию путем активации рецептора эпидермального фактора роста. Он также ингибирует апоптоз в клетках пищевода. Гистопатологические исследования у пациентов с ожирением и аденокарциномой пищевода показали повышенную экспрессию рецепторов лептина и адипонектина в опухолях пищевода [38].

## Желудок

Физиология желудка и его нейрогормональная регуляция при ожирении изменяются. Однако не ясно, являются ли аномалии желудочной функции причиной или следствием ожирения. Ожирение также связано с симптомами, которые могут возникать со стороны желудка, такими как боль в верхней части живота, тошнота, рвота, а также с развитием гастрита [8].

**Физиология моторики желудка.** С помощью неинвазивных подходов изучены количественные изменения в физиологии функций желудка. Дельгадо-Арос и соавт. показали наличие в широком

спектре ИМТ связи между более высоким ИМТ и большим объемом желудка при уменьшении насыщаемости [16]. Последующее клиническое исследование клиники Мэйо с участием 509 человек по спектру ИМТ подтвердило, что ожирение связано с уменьшением насыщаемости, а более высокий ИМТ ассоциировался с большим объемом желудка и ускоренным его опорожнением от твердых веществ и жидкостей.

**Эрозивный гастрит** – это воспаление слизистой оболочки желудка, которое может быть острым или хроническим и нередко приводит к изъязвлению и кровотечению. Ожирение является фактором риска развития эрозивного гастрита, язв желудка и двенадцатиперстной кишки [45]. Сообщается, что соотношение низкого уровня адипонектина с эрозивным гастритом не зависит от ИМТ или наличия инфекции *Helicobacter pylori* [8].

**Рак желудка.** Ожирение считается провоспалительным, прокарциногенным состоянием и признается важным, потенциально модифицируемым фактором риска развития рака, включая рак желудка. Различные метаанализы сообщают об ассоциации ожирения (высокий ИМТ) с раком желудка и, в частности, с раком его кардиально-го отдела. Остается не ясным, связано ли ожирение с инфекцией *H. pylori*. Ожирение может ускорить опосредованный *H. pylori* желудочный карциногенез. В одном из сообщений о взаимосвязи между ИМТ и раком кардии желудка метаанализ исследований подтвердил тесную взаимосвязь избыточной массы тела и ожирения с раковыми заболеваниями, но при этом не было существенной разницы в половой принадлежности участников и географическом районе в Италии. Другой метаанализ подтвердил гипотезу о том, что более длительное воздействие эстрогенного фактора, как яичникового, так и экзогенного происхождения, может снизить риск развития рака желудка [8, 10, 33].

### Тонкая кишка

Тонкая кишка является местом переваривания и всасывания большинства питательных веществ. Раньше считалось, что тонкая кишка играет пассивную роль, просто поглощая лишние калории, потребляемые тучными людьми. Желчные кислоты играют критически важную роль в поглощении жиров. Рассмотрение роли желчных кислот в метаболической регуляции и терапевтических подходах к ожирению и метаболическому синдрому выходит за рамки данной статьи. Однако нет никаких доказательств того, что синтез желчных кислот или их энтерогепатическая циркуляция при ожирении изменяются. Но существуют доказательства того, что тонкая кишка может адаптировать свои абсорбирующие функции для 3 классов макронутриентов следующим образом: 1) способность абсорбции липидов адаптируется к содержанию жира в рационе, особенно посредством координированной индукции липидосвязывающих белков, которые участвуют в абсорбции длинноцепочечных жирных кислот в кишечнике, а также их поглощении, обмене и повторной сборке в хиломикроны; 2) потребление энергии от инфузии гидролизата

интрадуоденального сывроточного белка, как правило, выше у людей с ожирением, чем с низкой массой тела; и 3) при морбидном ожирении поглощение глюкозы в проксимальном кишечнике ускоряется, и это связано с повышенной экспрессией SGLT-1. Повышенная абсорбция глюкозы в проксимальной кишке может predisполагать к ожирению и СД 2-го типа [30].

Хотя изменения в физиологии тонкого кишечника могут позволить большую абсорбционную способность, вполне вероятно, что абсорбция в тощей кишке приспособляется к чрезмерному потреблению калорий, связанному с ожирением, что приводит к более быстрому поглощению без увеличения энергии поглощения.

**Диарея.** Распространенность диареи у людей с ожирением, как это ни странно, выше по сравнению с людьми с низкой массой тела [28]. Опрос популяции в 2660 человек показал, что распространенность диареи у людей с ожирением составляет 30% по сравнению с 17% у людей с нормальной массой тела (ОР 2,7; 95% ДИ 1,1-6,8) [8]. В ходе эпидемиологического исследования во Франции функциональная диарея у более 35 000 человек ассоциировалась с повышенным ИМТ у женщин (ОР 1,05; 95% ДИ 1,03-1,07), но не у мужчин. У 1001 пациента шведской популяции диарея (ОР 2,2; 95% ДИ 1,38-3,86), неотложные позывы к дефекации (ОР 1,60; 95% ДИ 1,04-2,47) и ночные неотложные позывы к дефекации (ОР 2,57; 95% ДИ 1,33-4,98) были более распространены у людей с ожирением, чем у людей с нормальной массой тела [8].

Более высокая распространенность диареи может быть связана с несколькими потенциальными механизмами, обусловленными ожирением: изменением уровня желчных кислот, приводящему к хологенной диарее, ускоренным транзитом по толстой кишке, увеличением проницаемости слизистой оболочки или воспалением кишечника, о чем свидетельствуют повышенные уровни фекального кальпротектина [35]. Лекарства, используемые тучными индивидуумами, такие как метформин для лечения СД 2-го типа или синдрома поликистозных яичников, также могут вызывать диарею [6].

**Целиакия** развивается при нарушенном иммунном ответе на глютен у генетически восприимчивых лиц и в основном поражает тонкую кишку. Типичная манифестация включает потерю массы тела, диарею и нарушения всасывания. Как ни парадоксально, распространенность целиакии у людей с ожирением растет. Распространенность ожирения у пациентов с недавно диагностированной целиакией варьирует от 39 до 44% [42].

### Толстая кишка

**Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК).** Язвенный колит и болезнь Крона – это аутоиммунные нарушения, которые в основном нацелены на толстую кишку или толстую и тонкую кишку (болезнь Крона). В исследовании по типу «случай-контроль» зафиксирована U-образная ассоциация между ИМТ и болезнью Крона. У пациентов, имеющих слишком малую или избыточную массу тела, болезнь Крона развивалась чаще [8]. Эти данные не были

подтверждены в европейском метаанализе 24 когортных исследований, в которых приняли участие 1442 взрослых пациента с ВЗК и 2059 здоровых пациентов. Также в данной работе не была определена взаимосвязь между ожирением и ВЗК. Исследования показали, что ожирение было менее распространено у пациентов с болезнью Крона (ОР 1,88; 95% ДИ 2,77-1,00) и пациентов с язвенным колитом [9]. Однако у детей распространенность ожирения при ВЗК была аналогична распространенности в общей популяции, а у детей с ожирением ВЗК протекали более тяжело, чем у детей с нормальной массой тела. В последнем исследовании также показано, что лечение кортикостероидами может быть усугубляющим фактором во взаимосвязи между ожирением и ВЗК, потому что лечение стероидами само по себе predisполагает к развитию ожирения [18].

**Запор.** В США в эпидемиологическом исследовании у компактно проживающей группы лиц выявлено, что связь между ожирением и запором сомнительна, хотя существует более высокая распространенность запоров у тучных людей. Это не подтверждено в других крупных когортных исследованиях [8]. У детей запор, который не связан с синдромом раздраженной толстой кишки, чаще встречается при ожирении [43].

**Дивертикулярная болезнь.** Ожирение связано с более высоким риском развития дивертикулеза, а также с увеличением числа дивертикулов, дивертикулярного кровотечения и рецидивирующего дивертикулита [22].

**Полипы толстой кишки.** Существует три основных типа полипов в толстой кишке: аденоматозные, зубчатые и гиперпластические. Аденомы и зубчатые полипы predisполагают к раку толстой кишки. В нескольких исследованиях зафиксировано увеличение распространенности аденоматозных полипов у больных с высоким ИМТ (ОР 2,1; 95% ДИ 1,4-2,3). Эта связь была сильнее у женщин (ОР 4,42; 95% ДИ 1,53-12,78), чем у мужчин (ОР 1,26; 95% ДИ 0,52-3,07). Увеличение массы тела в настоящее время рассматривается как еще один фактор риска развития аденомы (ОР 2,3; 95% ДИ 1,25-4,22) [34]. Связь более высокого ИМТ и аденоматозных полипов толстой кишки подтверждена и в других когортах и популяциях [4].

**Колоректальный рак (КРР)** занимает четвертое место по частоте и второе – в качестве ведущей причины смертности от рака. Несколько метаанализов, включивших более чем 70 000 случаев, показали, что ожирение является фактором риска КРР [20]. При каждом увеличении ИМТ на 5 кг/м<sup>2</sup> риск развития КРР повышается на 18% [24]. Связь ожирения и КРР сильнее у мужчин (ОР 1,24; 95% ДИ 1,20-1,28), чем у женщин (ОР 1,09; 95% ДИ 1,04-1,12) [29, 32]. Связь ожирения с КРР, вероятно, многофакторная: вследствие изменения уровней лептина, адипонектина, вторичных желчных кислот, кишечного микробиома и резистентности к инсулину; эта взаимосвязь широко рассмотрена во многих исследованиях [3].

**Инфекция *Clostridium difficile*.** В ретроспективном исследовании состояния 6800 госпитализированных пациентов, проведенном в Израиле,

сопоставили данные 148 пациентов с инфекцией *C. difficile* и 148 госпитализированных лиц, находившихся под контролем. Высокий ИМТ (ОР 1,196; 95% ДИ 1,12-1,27) был значительно связан с инфекцией *C. difficile* [5]. Для проверки этой взаимосвязи необходимы дополнительные исследования.

### Печень

Печень занимает центральное место в регуляции обмена веществ и часто страдает при ожирении, что проявляется неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Она стала наиболее распространенным хроническим заболеванием этого органа в мире, поразившим приблизительно 30% населения [26]. Популяционные исследования показали положительную корреляцию между ожирением и НАЖБП, предполагая общие патогенетические механизмы. Кроме того, в популяциях с повышенным риском, таких как больные с СД или сопутствующим метаболическим синдромом, регистрируется значительно более высокая частота НАЖБП, достигающая 70% и выше [8]. Ожирение также является фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, причем этот риск может возникнуть независимо от наличия НАЖБП [24].

**Неалкогольная жировая болезнь печени** представляет собой гетерогенное расстройство, охватывающее 2 широкие, прежде всего гистологические категории: изолированный стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Цирроз печени, развивающийся вследствие НАСГ, остается третьим по частоте ведущим показателем для трансплантации органа [8]. Патогенез НАЖБП включает в себя сложное взаимодействие пищевых перегрузок, метаболических, микробных и генетических факторов. Накопление жира в печени связано с калорийной перегрузкой и эктопическим накоплением триглицеридов в печени, хотя другие виды липидов, включая сфинго- и фосфолипиды, также накапливаются в гепатоцитах. Липолиз жировой ткани обеспечивает избыток свободных жирных кислот, которые впоследствии эстерифицируются с образованием триглицеридов в печени. Свой вклад вносят также липогенез *de novo* и диетический жир. Аномальное накопление липидов способствует липотоксичности и повреждению органа-мишени, что приводит к инсулинорезистентности и еще более усугубляет стеатоз печени. Кроме того, повышается уровень окисления жирных кислот и отмечается очень низкая концентрация липопротеинов [8].

Пациенты с НАЖБП подвержены риску развития фиброза и цирроза. По оценкам, 20% пациентов с НАСГ и менее 5% – с изолированным стеатозом достигают стадии фиброза и цирроза [40]. Подсчитано, что у лиц с НАСГ фиброз может достигать I стадии примерно через 7 лет, в то время как с изолированным стеатозом – примерно через 14 лет. Вероятно, у пациентов с изолированным стеатозом, который прогрессировал в фиброз, в действительности было низкоинтенсивное воспаление печени, что оказывалось недостаточным для диагностических

Продолжение на стр. 54.



С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України; Л.О. Онищук, Т.В. Чеверда, кафедра внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені А.А. Богомольця, г. Київ

# Гастроэнтерологические осложнения ожирения

Продолжение. Начало на стр. 52.

критериев НАСГ. Значительная часть (30-60%) пациентов с подтвержденным при биопсии НАСГ может иметь нормальные уровни трансаминаз в сыворотке крови, что подчеркивает необходимость разработки более надежных биомаркеров болезни и высокого уровня клинической бдительности для выявления НАЖБП в группах риска. НАЖБП повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии и гепатоцеллюлярной карциномы, а НАСГ – риск смертности, связанной с заболеваниями печени.

Терапевтические варианты при НАЖБП предусматривают лечение ожирения, воспаления печени и фиброза. Первая категория включает уменьшение массы тела за счет снижения калорийности и увеличения физической активности, а также бариатрических процедур [44]. У пациентов с НАСГ гистологические улучшения стеатоза, баллонирования гепатоцитов, воспаления и фиброза наблюдались при уменьшении не менее 5% массы тела. Наибольшая коррекция фиброза отмечена у пациентов с потерей массы тела 10% и выше. Эффективность бариатрической хирургии в улучшении гистологических особенностей НАСГ, включая исчезновение стеатоза, уменьшение апоптоза гепатоцитов и реверсивный фиброз печени, была показана в нескольких исследованиях [8].

Роль желчных кислот в улучшении течения НАСГ после бариатрической хирургии является темой активных исследований. Пиоглитазон, витамин Е и обетихоловая кислота продемонстрировали свою эффективность, однако ни один из этих препаратов пока не получил одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США. Несколько других фармакологических агентов для лечения НАСГ, воздействующих на стеатоз, воспаление или пути фиброза, находятся в стадии клинических испытаний.

**Гепатоцеллюлярная карцинома.** Ожирение и НАЖБП сопровождаются повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), наиболее распространенного первичного рака печени [28]. Метаанализ 11 когортных исследований определил, что избыточная масса тела (ОР 1,17; 95% ДИ 1,02-1,34) и ожирение (ОР 1,89; 95% ДИ 1,51-2,36) повышали риск развития ГЦК. Кроме того, отдельные исследования показали больший риск смерти от ГЦК при ИМТ выше 35 кг/м<sup>2</sup> (ОР – 4,5 у мужчин и 1,68 у женщин) [24]. В анализе реестра эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов в США с 2004 по 2009 гг. НАЖБП была третьей наиболее распространенной основной причиной ГЦК после хронического гепатита С и алкогольной болезни печени. Это исследование показало 9% ежегодное увеличение заболеваемости ГЦК, связанное с НАСГ [28]. Сопутствующее ожирение приводит к неблагоприятному прогнозу и влияет на ответ организма на терапию,

а также снижает выживаемость [27]. Учитывая значительные расходы на лечение, связанные с ГЦК, и растущие темпы развития заболеваний, ассоциированных с НАСГ, эта проблема является значительной для общественного здравоохранения.

## Желчный пузырь

Ожирение имеет очень тесную ассоциацию с желчнокаменной болезнью [28]. У лиц с ожирением более высокие частота холелитиаза, холецистита и уровень холестерина по сравнению с таковыми у людей с низкой массой тела. Рассматривая взаимосвязь ожирения с желчнокаменной болезнью, также следует учитывать абдоминальное ожирение, гиперинсулинемию, резистентность к инсулину, гиперлептинемию, гиперлипидемию и нарушения моторики желчного пузыря [8]. По данным метаанализа, риск развития заболеваний желчного пузыря у мужчин с избыточной массой тела равняется 1,63 (95% ДИ 1,42-1,88) и с ожирением – 2,51 (95% ДИ 2,16-2,91). У женщин соответствующие показатели составили 1,44 (95% ДИ 1,05-1,98) для избыточной массы тела и 2,32 (95% ДИ 1,17-4,57) для ожирения [17]. Окружность талии также является фактором риска развития заболеваний желчного пузыря, независимо от ИМТ.

## Поджелудочная железа

Ожирение и жировая инфильтрация поджелудочной железы играют значительную роль в ее эндокринной дисфункции, что приводит к развитию СД 2-го типа [25]. Ожирение также связано с панкреатитом и раком поджелудочной железы.

**Острый панкреатит (ОП)** – это воспаление поджелудочной железы, которое может варьировать от легкого до фульминантного. Ожирение связано с более тяжелым ОП, а смертность при тяжелом некротизирующем панкреатите достигает 20%. В метаанализе у тучных субъектов выявлен повышенный риск развития ОП (ОР 2,20; 95% ДИ 1,82-2,66), отмечен более высокий риск локальных (ОР 2,68; 95% ДИ 2,09-3,43) и системных (ОР 2,14; 95% ДИ 1,42-3,21) осложнений, а также более высокий риск внутрибольничной смертности (ОР 2,59; 95% ДИ 1,66-4,03) по сравнению с таковыми у лиц с низкой массой тела [11].

**Рак поджелудочной железы** занимает девятое место по частоте среди рака других локализаций во всем мире [28]. Согласно данным нескольких метаанализов, имеется ассоциация между повышением ИМТ или абдоминальным ожирением и возникновением аденокарциномы поджелудочной железы. Так, у женщин риск развития рака поджелудочной железы возрастал на 10%, а у мужчин – на 13% для каждого повышения ИМТ на 5 кг/м<sup>2</sup> (95% ДИ 1,04-1,22). Кроме того, на каждые дополнительные 10 см окружности талии риск развития рака поджелудочной железы повышался на 11% (ОР 1,11; 95% ДИ 1,05-1,18) [2].

## Выводы

Увеличение распространенности желудочно-кишечных заболеваний у всего населения западных стран может быть связано с ростом распространенности ожирения. Поэтому важно учитывать роль избыточной массы тела и ожирения, в первую очередь висцерального, в развитии гастроэнтерологических заболеваний. Следовательно, у всех пациентов с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта или аномальной функцией печени необходимо определять ИМТ и измерять окружность талии.

## Литература

- Anggiansah R., Sweis R., Anggiansah A. et al. The effects of obesity on oesophageal function, acid exposure and the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37: 555-563.
- Aune D., Greenwood D., Chan D. et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 2012; 23: 843-852.
- Bardou M., Barkun A.N., Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut* 2013; 62: 933-947.
- Ben Q., An W., Jiang Y. et al. Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 142: 762-772.
- Bishara J., Farah R., Mograbi J. et al. Obesity as a risk factor for Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis.* 2013; 57: 489-493.
- Bouchoucha M., Uzzan B., Cohen R. Metformin and digestive disorders. *Diab Metab.* 2011; 37: 90-96.
- Cai N., Ji G.Z., Fan Z.N. et al. Association between body mass index and erosive esophagitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 2545-2553.
- Camilleri M., Malhi H., Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology* 2017; 152: 1656-1670.
- Chan S., Luben R., Olsen A. et al. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 575-582.
- Chen Y., Liu L., Wang X. et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22: 1395-1408.
- Chen S., Xiong G., Wu S. Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis. *J Dig Dis.* 2012; 13: 244-251.
- Cook M., Greenwood D., Hardie L. et al. A systematic review and meta-analysis of the risk of increasing adiposity on Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 292-300.
- Corley D., Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 2619-2628.
- Côté-Daigneault J., Leclerc P., Joubert J. et al. High prevalence of esophageal dysmotility in asymptomatic obese patients. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 28: 311-314.
- De Groot N., Burgerhart J., Van De Meeberg P. et al. Systematic review: the effects of conservative and surgical treatment for obesity on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30: 1091-1102.
- Delgado-Aros S., Camilleri M., Castillo E. et al. Effect of gastric volume or emptying on meal-related symptoms after liquid nutrients in obesity: a pharmacologic study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3: 997-1006.
- Dittrick G., Thompson J., Campos D. et al. Gallbladder pathology in morbid obesity. *Obes Surg.* 2005; 15: 238-242.
- Dong J., Chen Y., Tang Y. et al. Body mass index is associated with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0144872.
- Hampel H., Abraham N., El-Serag H. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 199-211.

- Harriss D.J., Atkinson G., George K. et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. *Colorectal Dis.* 2009; 11: 547-563.
- Howard J., Beddy P., Ennis D. et al. Associations between leptin and adiponectin receptor upregulation, visceral obesity and tumour stage in oesophageal and junctional adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2010; 97: 1020-1027.
- Kopylov U., Ben-Horin S., Lahat A. et al. Obesity, metabolic syndrome and the risk of development of colonic diverticulosis. *Digestion* 2012; 86: 201-205.
- Kubo A., Corley D. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 872-878.
- Larsson S., Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer.* 2007; 97: 1005-1008.
- Lee J., Kim S., Jun D. et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 1869-1875.
- Loomba R., Sanyal A.J. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10: 686-690.
- Margini C., Dufour J.F. The story of HCC in NAFLD: from epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver Int.* 2016; 36: 317-324.
- Moayyedi P. The epidemiology of obesity and gastrointestinal and other diseases: an overview. *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 2293-2299.
- Moghaddam A.A., Woodward M., Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16: 2533-2547.
- Nguyen N.Q., Debrececi T.L., Bambrick J.E. et al. Accelerated intestinal glucose absorption in morbidly obese humans: relationship to glucose transporters, incretin hormones, and glycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 968-976.
- Nilsson M., Johnsen R., Ye W. et al. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 2003; 290: 66-72.
- Ning Y., Wang L., Giovannucci E.L. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev.* 2010; 11: 19-30.
- Nordenstedt H., Zheng Z., Cameron A. et al. Postmenopausal hormone therapy as a risk factor for gastroesophageal reflux symptoms among female twins. *Gastroenterology* 2008; 134: 921-928.
- Omata F., Deshpande G.A., Ohde S. et al. The association between obesity and colorectal adenoma: systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2013; 48: 136-146.
- Poullis A., Foster R., Shetty A. et al. Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin: a link between lifestyle factors and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13: 279-284.
- Rubenstein J., Kao J., Madanick R. et al. Association of adiponectin multimers with Barrett's esophagus. *Gut* 2009; 58: 1583-1589.
- Ryan A., Duong M., Healy L. et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. *Cancer Epidemiol.* 2011; 35: 309-319.
- Singh S., Sharma A., Murad M. et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 1399-1412.
- Singh M., Lee J., Gupta N. et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity* 2013; 21: 284-290.
- Singh S., Allen A.M., Wang Z. et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13: 643-654, e1-9; quiz e39-40.
- Thomas S.J., Almers L., Schneider J. et al. Ghrelin and leptin have a complex relationship with risk of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci.* 2016; 61: 70-79.
- Tucker E., Rostami K., Prabhakaran S. et al. Patients with coeliac disease are increasingly overweight or obese on presentation. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012; 21: 11-15.
- vd Baan-Slootweg O., Liem O., Bekkali N. et al. Constipation and colonic transit times in children with morbid obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52: 442-445.
- Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L. et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 367-378, e5.
- Yamamoto S., Watabe K., Takehara T. Is obesity a new risk factor for gastritis? *Digestion* 2012; 85: 108-110.

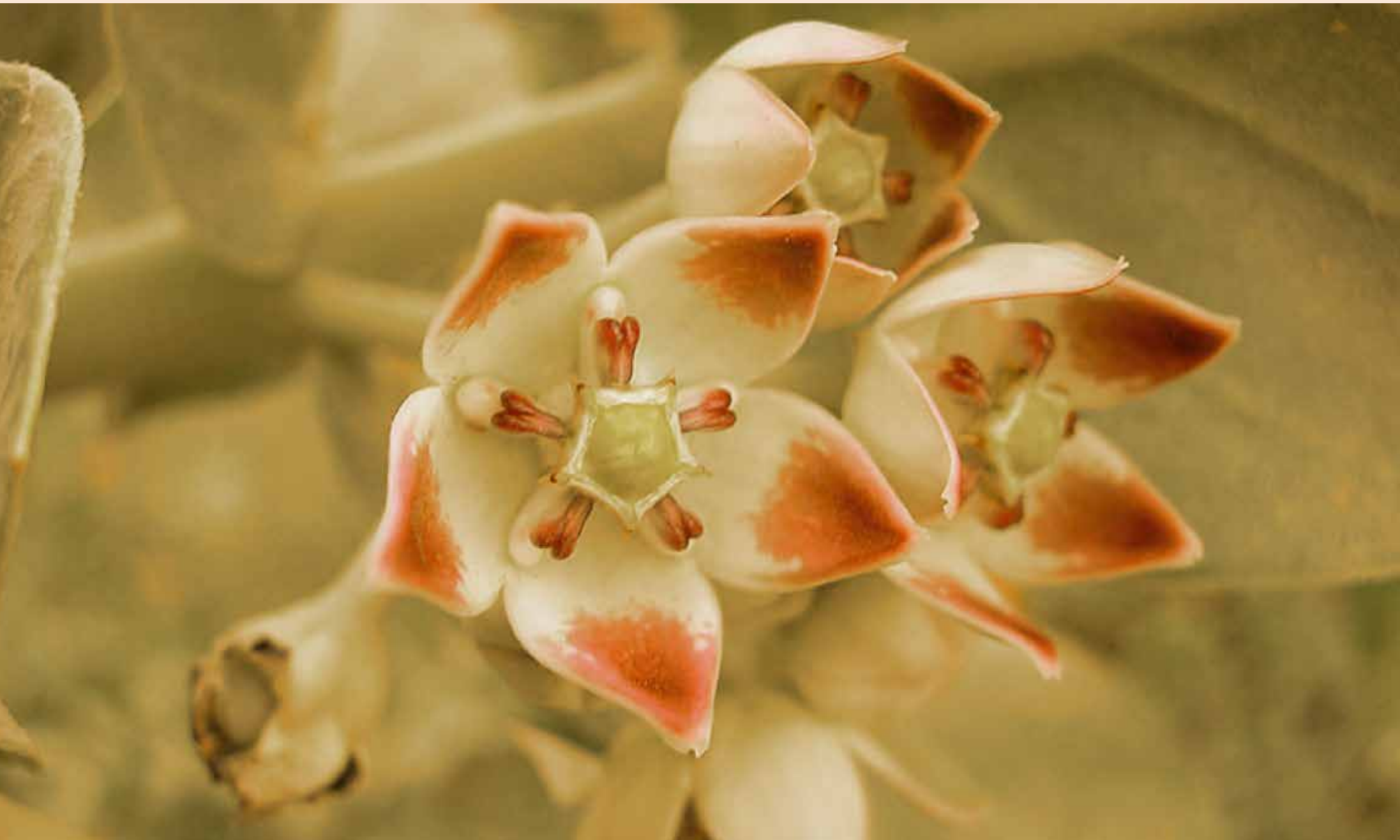




Cefamadar

# Цефамадар

Природне схуднення



100 таблеток  
Активна речовина:  
Тритурція  
Мадара D4



При  
проблемах  
із зайвою  
вагою

## Цефамадар

Гомеопатичний препарат

- **Натуральний препарат для зниження ваги**
- **Природним шляхом зменшує відчуття голоду**
- **Добре переноситься без ефекту звикання**
- **Підходить для тривалого курсу лікування**
- **Простий режим застосування**

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефамадар

Склад: 1 таблетка містить тритурцію Мадара (Madar trit.) D4 250 мг. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при ожирінні. Код АТС А08А А11. Показання для застосування. Терapiя надлишкової маси тіла, зумовленої аліментарним ожирінням. Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям віком від 12 років по 1 таблетці 1 - 3 рази на добу. Діти у віці 3 - 6 років по 1 таблетці 1 раз на добу, діти у віці від 6 до 12 років по 1 таблетці 1 - 2 рази на добу. Побічна дія. Не виявлена. На початку лікування гомеопатичним препаратом симптоми наявного захворювання можуть тимчасово погіршити (посилення апетиту), що не потребує відміни препарату. Але якщо такі явища не зникають, слід припинити прийом препарату. Протипоказання. Цей препарат не можна призначати дітям віком до 3 років та при гіперчутливості до компонентів препарату.

Р.п.: №UA/5850/01/01.



З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.