



С. В. Тихонов



В. Д. Декканова



М. К. Алиева



В. Р. Данилов

Гастроэнтерологические заболевания у пациентов с ожирением. Осведомленный врач, защищенный пациент

С. В. Тихонов, к.м.н., доцент кафедры
В. Д. Декканова, студентка VI курса
М. К. Алиева, студентка VI курса
В. Р. Данилов, студент VI курса

Кафедра терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Gastroenterological diseases in patient with obesity. Knowledgeable doctor, protected patient

S. V. Tikhonov, V. D. Dekkanova, M. K. Alieva, V. R. Danilov
North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

В обзорной статье исследуется встречаемость у пациентов с ожирением различных гастроэнтерологических заболеваний — гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, хронического гастрита, желчнокаменной болезни, рака желчного пузыря, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы, доброкачественных и злокачественных новообразований слизистой толстой кишки. Особое внимание уделяется эпидемиологическим данным, особенностям течения данных патологий, прогнозу, механизмам влияния ожирения на патогенез вышеперечисленных заболеваний, подходам к лечению.

Ключевые слова: ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, колоректальный рак.

Summary

The incidence of different gastroenterological diseases (gastroesophageal reflux disease, chronic gastritis, gallstones, gallbladder cancer, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic fatty pancreas disease, neoplasms of the colonic mucosa) in obese patients is investigated in a review article. There are the epidemiological dates, the flow characteristics of these pathologies, forecast, mechanisms of influence of the obesity on the pathogenesis of the gastroenterological diseases, the approaches of treatment.

Key words: obesity, gastroesophageal reflux disease, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic fatty pancreas disease, neoplasms of the colonic mucosa, colorectal cancer.

Введение

Наличие у пациента ожирения обуславливает значимое увеличение риска развития сахарного диабета второго типа и сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Ожирение также ассоциировано с широким спектром патологических состояний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые, как правило, возникают раньше и встречаются чаще сердечно-сосудистых и эндокринных нарушений [2]. Ряд гастроэнтерологических заболеваний при длительном течении являются жизнеугрожающими. Так, у пациентов с ожирением отмечается достоверное увеличение риска развития

Таблица 1
Отношение шансов развития заболеваний органов ЖКТ у пациентов с ожирением

Заболевание	ОШ	Заболевание	ОШ	Заболевание	ОШ
Пищевод		Тонкий кишечник		Цирроз печени	4,1
ГЭРБ	1,9	Диарея	2,7	ГЦК	1,9
Эрозивный эзофагит	1,9	Толстый кишечник		Желчный пузырь	
Пищевод Барретта	4,0	Дивертикулы	1,8	Желчнокаменная болезнь	2,5
Аденокарцинома пищевода	2–4	Полипы	1,4	ПЖ	
Желудок		Рак	1–2	Острый панкреатит	2,2
Эрозивный гастрит	2,2	Печень		Рак ПЖ	1,1
Рак желудка	1,6	НАЖБП	4,6		

аденокарциномы пищевода, рака печени и поджелудочной железы (ПЖ), злокачественных новообразований толстой кишки [2].

В табл. 1 приводятся относительные шансы (ОШ) развития различных заболеваний органов ЖКТ у пациентов с ожирением по сравнению с людьми, имеющими нормальный вес [2].

На патофизиологическом уровне ожирение, прежде всего, является состоянием хронического субклинического воспаления, в которое вовлечены все ткани и органы организма пациента, включая и ЖКТ [3]. У пациентов с избыточным весом и ожирением, в особенности морбидным, в плазме крови и периферических тканях отмечается стойкое увеличение концентрации провоспалительных цитокинов, патологическое функционирование клеток, принимающих участие в воспалении, изменение процессов межклеточного взаимодействия и патологические гормональные сдвиги. Кроме того, избыточная абдоминальная жировая ткань оказывает еще и механическое влияние на органы ЖКТ [4, 5].

Следует признать, что органы ЖКТ являются не просто органами-мишенями, но полноправными участниками патогенеза ожирения за счет регуляции потока нутриентов, гормональной активности, продукции желчных кислот и метаболической активности микробиома. В данном случае, несомненно, имеет место двунаправленная патогенетическая коморбидность, когда и органы ЖКТ оказывают не менее значимое влияние на течение ожирения [3].

Знание спектра потенциальных гастроэнтерологических заболеваний у пациентов с ожирением, особенностей их диагностики, прогноза, подходов к курации могут быть полезны врачам различных специальностей. Кроме того, более раннее развитие данных отклонений, зачастую возникающих до манифестации сахарного диабета второго типа и кардиальной патологии, может сыграть важную роль в повышении мотивации пациентов к снижению веса еще до момента развития выраженных метаболических расстройств.

Заболевания пищевода

Избыточная масса тела и ожирение, в особенности абдоминальное, способствуют повышению внутрибрюшного давления, гиперпродукции соляной кислоты, уменьшению давления нижнего пищеводного сфинктера и изменению моторики пищевода [6–8].

Гиперсекреция соляной кислоты в желудке, может быть связана с увеличением концентрации эстрогенов у пациентов с ожирением, кроме того, избыточные концентрации прогестерона могут снижать тонус нижнего пищеводного сфинктера [9–11].

Вышеописанные патофизиологические механизмы ответственны за появление патологических гастроэзофагеальных рефлюксов, развитие эрозивного эзофагита, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода.

В ряде мета-анализов была продемонстрирована связь ожирения с повышенным риском развития эрозивного повреждения слизистой пищевода [12–14]. Интересен тот факт, что лишь ожирение по мужскому типу, абдоминальное ожирение ассоциировано с повышенным риском появления эрозий в пищеводе (ОШ = 1,7–1,9), тогда как пациенты с ожирением по женскому типу имеют риски развития эрозивного эзофагита на уровне пациентов с нормальным весом [2].

Пищевод Барретта — патологическое состояние, при котором происходит замещение многослойного плоского неороговевающего эпителия слизистой дистального отдела пищевода однослойным кишечным эпителием. В большинстве случаев данные метапластические изменения являются следствием длительно существующей ГЭРБ [15].

Как и в случае эрозивного эзофагита, в нескольких исследованиях было продемонстрировано, что риск развития пищевода Барретта повышается у пациентов с абдоминальной формой ожирения, а также в случае метаболического синдрома [15]. Метапластические изменения эпителия могут в большей степени провоцироваться не увеличением времени закисления в пищеводе, но также наличием смешанных гастроэзофагеальных рефлюксов, содержащих

желчные кислоты. Кроме того, у пациентов с ожирением и ГЭРБ определяются повышенные уровни провоспалительных цитокинов в слизистой дистального отдела пищевода [16–18].

В мета-анализе 2013 года была выявлена сильная достоверная связь повышенного риска развития аденокарциномы пищевода с ожирением, так ОШ для мужчин составило 2,4, а для женщин 2,1 [18]. В другом мета-анализе было продемонстрировано значительное увеличение риска развития аденокарциномы пищевода (ОШ = 2,5) именно у пациентов с абдоминальным ожирением [19].

Вышеописанное повышение риска развития аденокарциномы пищевода ассоциировано не только с наличием патологических рефлюксов, но и с различными нейроэндокринными механизмами. Инсулин и инсулиноподобный фактор роста обуславливают избыточный ангиогенез и клеточную пролиферацию, а также торможение клеточного апоптоза в воспаленной слизистой дистального участка пищевода. Кроме того, схожие эффекты выявлены и для лептина [18–19].

Заболевания желудка

У пациентов с избыточным весом и ожирением достоверно чаще возникают симптомы, связанные с верхними отделами ЖКТ: синдром эпигастральной боли, тошнота, рвота, тяжесть в эпигастрии [20, 21]. В ряде работ было продемонстрировано, что ожирение является фактором риска развития эрозивного гастрита, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [22, 23]. Yamamoto et al. предположили, что риск развития данных заболеваний в большей степени ассоциирован с низким уровнем адипонектина [24]. Снижение концентрации адипонектина у пациентов с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом было выявлено в многочисленных исследованиях [25].

Учитывая, что при ожирении имеется хроническое субклиническое воспаление, не удивительно, что в ряде работ было продемонстрировано, что повышение индекса массы тела (ИМТ) ассоциировано с увеличением риска развития рака желудка [26].

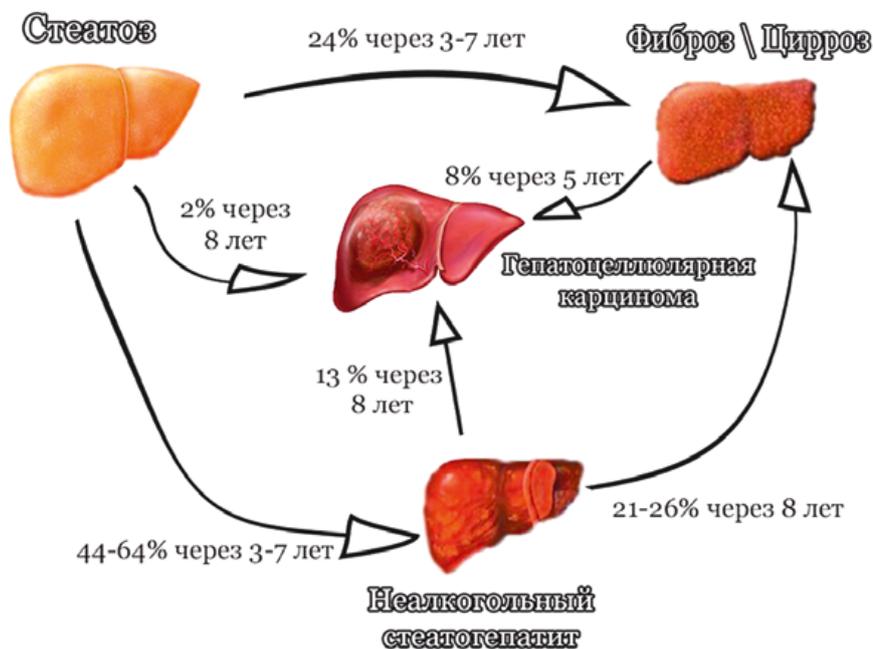


Рисунок. Прогрессирование НАЖБП.

В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о потенцировании канцерогенеза при хеликобактерном гастрите у пациентов с ожирением [27].

Заболевания печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самым распространенным заболеванием печени в развитых и развивающихся странах. Основой НАЖБП является жировая инфильтрация печени при условии исключения других патологических состояний, способных приводить к стеатозу, включая вирусные и лекарственные гепатиты, чрезмерное употребление алкоголя. В своем развитии НАЖБП проходит стадии стеатоза, стеатогепатита, фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [28].

Распространенность НАЖБП во всем мире колеблется от 6 до 35% и составляет в среднем 20%. При этом у пациентов с ожирением НАЖБП встречается в 90–95% случаев, а у больных с сахарным диабетом второго типа в 70% [28]. Проведенное в Российской Федерации в 2007 году эпидемиологическое исследование DIREG_L_01903 продемонстрировало, что НАЖБП выявляется у 26,1% населения: из них у 79,9% обнаруживался стеатоз печени, у 17,1% — стеатогепатит и у 3% — цирроз печени [31]. Рас-

четный риск развития стеатоза печени у пациента с ожирением в 4,6 раза выше по сравнению с людьми с нормальной массой тела [29]. В течение жизни у 20% пациентов стеатоз прогрессирует до стеатогепатита, в свою очередь, у 20% больных со стеатогепатитом, впоследствии наблюдается развитие цирроза печени [30].

Эпидемиологические исследования демонстрируют, что риск смерти от цирроза печени у пациента с ожирением увеличен в 4,1 раза, а при избыточном весе — в 1,93 по сравнению с пациентами с нормальным весом [31].

В настоящее время НАЖБП является третьей по встречаемости причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы после вирусных гепатитов и алкогольного цирроза печени [30, 32].

На рис. представлены варианты прогрессирования НАЖБП [33–36].

Риск НАЖБП ассоциирован не только с ожирением, но и с сопутствующими метаболическими заболеваниями: сахарный диабет второго типа, дислипидемии и метаболический синдром [37, 38].

Несколько когортных исследований продемонстрировали связь между изменением массы тела и течением НАЖБП даже в случае минимального набора веса [39–41]. Так, было по-

казано, что даже умеренный прирост массы тела на 2 кг увеличивает риск развития НАЖБП [42].

В настоящее время активно проводится разработка новых терапевтических стратегий лечения НАЖБП. Однако наиболее доступным и эффективным способом лечения пациентов с жировой инфильтрацией печени остается адекватная аэробная физическая нагрузка, соблюдение диеты и коррекция веса [43].

Заболевания желчного пузыря

В многочисленных исследованиях прослеживается тесная взаимосвязь ожирения с различными заболеваниями желчевыводящих путей. Так, страдающие ожирением имеют более высокий риск развития желчнокаменной болезни, холецистита, новообразований желчного пузыря по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела [44–46]. В мета-анализе 2009 года было продемонстрировано, что повышенный риск развития заболеваний желчного пузыря у мужчин с избыточной массой тела составляет 1,63, а при наличии ожирения — 2,51. У женщин данные показатели составляют 1,44 и 2,32 соответственно [47]. При этом именно увеличение окружности талии в большей степени ассоциировано с риском развития заболеваний желчного пузыря [48, 49]. В биохимическом плане данные взаимосвязи были ассоциированы с более выраженной гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, гиперлептинемией, гиперлипидемией и нарушениями моторики желчного пузыря, которые более выражены у пациентов с абдоминальным ожирением [50–53]. Тот факт, что желчнокаменной болезнью чаще страдают женщины, чем мужчины, может указывать на роль женских половых гормонов в данном процессе [54]. Так эстрогены увеличивают секрецию холестерина и уменьшают секрецию желчных кислот, в то время как прогестерон действует путем уменьшения моторной активности желчного пузыря, что провоцирует застой и стаз желчи. [55].

Ключевыми факторами развития желчнокаменной болезни у пациентов с ожирением является перенасыщение

желчи холестерином, недостаточная концентрация в желчи гидрофильных желчных кислот на фоне нарушения моторики желчного пузыря [56]. Перенасыщение желчи холестерином как правило ассоциировано с хроническим нарушением диеты, а также с повышенным синтезом эндогенного холестерина в печени. Отмечается, что у страдающих ожирением пациентов наблюдается повышенная активность гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы [57]. Ключевыми механизмами, регулирующими этот патологический процесс, по-видимому, являются генетические особенности, эпигеномные влияния окружающей среды, включающие такие факторы, как образ жизни, диетические пристрастия, стресс, воздействие токсических агентов [58].

Признается, что желчнокаменная болезнь является основной причиной рака желчного пузыря во всем мире [59]. Кроме того, значимую роль в плане увеличения рисков составляют наследственность и образ жизни пациента — курение и употребление алкоголя, сопутствующие заболевания — сахарный диабет и ожирение [60–64].

В мета-анализе W. Tan 2009 года было обнаружено, что избыточный вес и ожирение связаны с нарастанием риска развития рака желчного пузыря на 14 и 56% соответственно [65]. Рак желчного встречается в 2–5 раз чаще у женщин, чем у мужчин и, как правило, характеризуется высокой смертностью из-за его поздней диагностики [66].

Выдвинуто несколько теорий канцерогенеза рака желчного пузыря у пациентов с ожирением. Так, ожирение, как правило сопровождается спектром метаболических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, гиперурикемия, повышение концентрации в крови инсулиноподобного фактора роста, адипокинов, фактора некроза опухоли α и провоспалительных цитокинов. Данные субстанции провоцируют воспалительные и сосудистые изменения в различных органах и тканях, нарушают клеточную дифференцировку и активность иммунной системы [67, 68]. В особенности данные патологические изменения будут

выражены в стенке желчного пузыря у пациентов с имеющимся калькулезным холециститом.

Заболевания поджелудочной железы

Известно, что на фоне ожирения и сопутствующих ему метаболических расстройств происходит жировая инфильтрация многих тканей и органов, включая сердце, почки, печень и ПЖ [69–71].

В 1933 году Robertson Ogilvie, изучая в Эдинбурге морфологию ПЖ, выявил двукратное увеличение встречаемости жирового поражения ПЖ у лиц с избыточной массой тела. По результатам аутопсий у 19 пациентов с ожирением и 19 человек без такового он обнаружил, что при отсутствии ожирения в ПЖ содержится 9% жира, а у полных умерших — 17%, кроме того, количество жира в ПЖ было ассоциировано с возрастом, наличием инсулинорезистентности и атеросклероза [72, 73]. В исследованиях Stamm B. et al. было продемонстрировано, что наиболее частой формой патоморфологических изменений в ПЖ у пациентов с ожирением является липоматоз, представляющий собой жировую инфильтрацию и замещение жиром экзокринных желез [74].

В настоящее время считается, что наличие и выраженность липоматоза ПЖ тесно коррелирует с конкретными параметрами метаболического синдрома, такими как выраженность и характер ожирения, концентрация глюкозы в крови натощак, уровень HbA1c и дислипидемией. Возможно, что стеатоз ПЖ может являться одним из основных триггеров развития метаболического синдрома и сахарного диабета второго типа [75].

В настоящее время для названия, ассоциированного с ожирением липоматоза ПЖ, предложен термин «неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы» (НАЖБПЖ) [76]. Некоторые исследователи считают, что НАЖБПЖ должна стать наравне с НАЖБП составной частью метаболического синдрома. В пользу данного мнения свидетельствует достоверный рост числа пациентов с инсулинорезистентностью на фоне развивающегося ПЖ [77–80].

В основе развития жировой инфильтрации ПЖ лежат различные процессы, приводящие к воспалительным изменениям, последующей гибели ацинарных клеток и их замене адипоцитами. Учитывая, что ПЖ и печень имеют сходное эмбриологическое происхождение, можно предположить, что НАЖБП и НАЖБПЖ имеют схожий итог по типу злокачественного перерождения [81–84].

Рак ПЖ — одна из наиболее распространенных и сложно поддающихся лечению форм рака во всем мире. Данные мета-анализов свидетельствуют о более частом развитии рака ПЖ у пациентов с повышенным ИМТ [85]. Так, у женщин и мужчин с избыточным весом риск развития рака ПЖ увеличивается на 10 и 13% соответственно. На каждые дополнительные 10 см окружности талии риск развития рака ПЖ увеличивается на 11% [86].

В клинической практике специфические лекарственные препараты для лечения стеатоза ПЖ не применяются. Развитие секреторной недостаточности ПЖ требует стандартных лечебных тактик, так, в случае появления внешнесекреторной недостаточности терапия основывается на применении заместительных ферментных препаратов. Наиболее эффективной мерой лечения НАЖБПЖ являются мероприятия по снижению избыточной массы тела, включая аэробные физические нагрузки и гипокалорийную диету. Установлено, что снижение массы тела на 8,9% приводит к статистически значимому уменьшению содержанию жира в ПЖ и улучшению прогноза у пациентов с НАЖБПЖ [88].

Заболевания тонкой и толстой кишки у пациента с ожирением

Крупные эпидемиологические исследования конца XX — начала XXI века свидетельствуют, что рост заболеваемости ожирением ассоциирован с ростом заболеваемости колоректальным раком. Колоректальный рак занимает третье место в структуре рака у мужчин и второе место у женщин, причем встречаемость данной патологии достоверно выше в развитых странах [89]. Данная фор-

ма рака является третьей ведущей причиной смерти от опухолей среди обоих полов в Соединенных Штатах Америки [90].

Развитию рака толстой кишки, как правило, предшествуют доброкачественные изменения слизистой, в частности, аденоматозные неоплазии. В многоцентровом исследовании Sedjo et al. было продемонстрировано, что пациенты, которые набирали более 2 кг в течение пяти лет, имели достоверно большие риски выявления аденоматозных полипов при фиброколоноскопии [91].

В результате анализе данных, собранных из семи исследований, Jacobs E. et al. авторы сообщили о повышенном риске рецидива аденомы кишечника у мужчин с ожирением (ОШ = 1,36), однако у женщин данной связи не выявлялось [92]. В других исследованиях также было продемонстрировано повышение риска рецидивов аденоматозных полипов лишь у мужчин, причем только в проксимальных отделах толстой кишки [93–95].

В основе развития доброкачественных образований слизистой у пациентов с ожирением лежат различные патологические влияния, связанные с сигнальными путями инсулина и инсулиноподобного фактора роста, избыточной секрецией адипокинов жировой тканью, наличием хронического системного воспаления, а также влияниями со стороны кишечной микробиоты [96–102].

Избыточные концентрации инсулина и инсулиноподобного фактора роста ответственны за нарушения пролиферации и дифференцировки, уменьшение апоптоза клеток слизистой оболочки толстого кишечника [103, 104]. Повышенный риск наличия неопластических изменений в слизистой оболочке толстой кишки также ассоциирован с повышенным уровнем лептина [105–107].

Ассоциация повышенного риска неопластических изменений с уровнями инсулина и инсулиноподобного фактора роста лежит в основе повышенного риска данных изменений у пациентов с абдоминальной формой ожирения и метаболическим синдромом [108, 109].

Дискуссионным является вопрос, способно ли снижение веса уменьшить риск развития или рецидива доброкачественных новообразований толстой кишки. В ретроспективном исследовании японских авторов было продемонстрировано, что потеря веса на 5% и более в течение одного года была ассоциирована с уменьшением риска рецидивов полипов [110, 111].

В многочисленных исследованиях также сообщалось о повышенном риске колоректального рака у пациентов с ожирением, в особенности у мужчин, кроме того, у пациентов с ожирением рак толстой кишки, как правило, выявляется на более запущенных стадиях [112–119]. Наличие ожирения у пациента с колоректальным раком ассоциировано с плохими результатами хирургического лечения за счет увеличения времени операции, большей потери крови, развития инфекционных осложнений [120–123].

Заключение

У пациентов с ожирением значительно увеличиваются риски развития различных заболеваний пищевода, желудка, печени и желчевыводящих путей, ПЖ, толстого кишечника. При этом особенно драматичным является увеличение риска возникновения злокачественных новообразований на всех уровнях ЖКТ [2]. В основе патологического влияния ожирения на состояние органов ЖКТ лежит хроническое субклиническое воспаление, проявляющееся повышением концентрации провоспалительных цитокинов, патологическим функционированием воспалительных клеток, изменением процессов межклеточного взаимодействия и гормональными сдвигами. Данные изменения максимально выражены у пациентов с абдоминальным вариантом ожирения [4, 5].

В процессе курации пациентов с ожирением терапевтам, гастроэнтерологам и врачам других специальностей следует оценивать в динамике состояние органов ЖКТ для предотвращения развития серьезных заболеваний, в том числе онкопатологии. Кроме того, выявление ассоциированных с ожирением заболеваний органов ЖКТ, зачастую возникающих до мани-

фестации сахарного диабета второго типа и кардиальной патологии, может повысить приверженность пациентов к мероприятиям, направленным на снижение веса, что может предотвратить развитие метаболических расстройств, улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность.

Список литературы

1. <http://www.who.int/en> Обращение от 22.11.2017.
2. Andres A., Michael C. Gastrointestinal Morbidity in Obesity. *Ann N Y Acad Sci.* 2014; 1311: 42–56.
3. Simanekov V.I., Tikhonov S.V., Dekkanova V.D. Irritable Bowel Syndrome in a Patient with Obesity, Accident or Regularity? *Медицинский алфавит.* 2017; 40(4): 17–23.
4. Faloi E., Michetti G., De Robertis M., et al. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of Nutrition and Metabolism.* 2012; 2012: 7–16.
5. Stienstra R., Tack C., Kanneganti T-D., et al. The inflammasome puts obesity in the danger zone. *Cell metabolism.* 2012; 15(1): 10–8.
6. Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology.* 2011; 8(6): 340–7.
7. 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. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2013; 37(5): 555–563.
8. Crowell M., Bradley A., Hansel S., et al. Obesity is associated with increased 48-h esophageal acid exposure in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(3): 553–559.
9. Nilsson M., Lundegårdh G., Carling L., et al. Body mass and reflux oesophagitis: an oestrogen-dependent association? *Scandinavian journal of gastroenterology.* 2002; 37(6): 626–30.
10. Nilsson M., Johnsen R., Ye W., et al. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA: the journal of the American Medical Association.* 2003; 290(1): 66–72.
11. Nordstedt H., Zheng Z., Cameron A., et al. Postmenopausal hormone therapy as a risk factor for gastroesophageal reflux symptoms among female twins. *Gastroenterology.* 2008; 134(4): 921–8.
12. Hampel H., Abraham N., El-Serag H. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Annals of internal medicine.* 2005; 143(3): 199–211.
13. 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(20): 2545–53.
14. 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. 15: 18–23
15. El-Serag H., Kvapil P., Hacken-Bitar J., et al. Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(10): 2151–2156.

16. Kendall B., Macdonald G., Hayward N., et al. Leptin and the risk of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2008; 57(4): 448–54.
17. Rubenstein J., Kao J., Madanick R., et al. Association of adiponectin multimers with Barrett's oesophagus. *Gut*. 2009; 58(12): 1583–9.
18. Ryan A., Duong M., Healy L., et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. *Cancer epidemiology*. 2011; 35(4): 309–19.
19. Ogunwobi O., Beales I. Leptin stimulates the proliferation of human oesophageal adenocarcinoma cells via HB-EGF and Tgfa1 mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor. *British journal of biomedical science*. 2008; 65(3): 121–7.
20. Eslick G. Gastrointestinal symptoms and obesity: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2012; 13(5): 469–79.
21. Delgado-Aros S., Locke G., Camilleri M., et al. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*. 2004; 99(9): 1801–6.
22. Yamamoto S., Watabe K., Takehara T. Is obesity a new risk factor for gastritis? *Digestion*. 2012; 85(2): 108–10.
23. Kim H., Yoo T., Park D., et al. Influence of overweight and obesity on upper endoscopic findings. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007; 22(4): 477–81.
24. Yamamoto S., Watabe K., Tsutsui S., et al. Lower serum level of adiponectin is associated with increased risk of endoscopic erosive gastritis. *Dig Dis Sci*. 2011; 56(8): 2354–60.
25. Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Current pharmaceutical design*. 2010; 16(17): 1896–901.
26. Yang P., Zhou Y., Chen B., et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2009; 45(16): 2867–73.
27. Ericksen R., Rose S., Westphalen C., et al. Obesity accelerates *Helicobacter felis*-induced gastric carcinogenesis by enhancing immature myeloid cell trafficking and TH17 response. *Gut*. 2013; 22(4): 477–81.
28. Bellentani S., Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Annals of hepatology*. 2009; 8(1): 8–12.
29. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F., et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Annals of internal medicine*. 2000; 132(2): 112–7.
30. Attar B. M., Van Thiel D. H. Current concepts and management approaches in non-alcoholic fatty liver disease. *Scientific World Journal*. 2013; 2013: 10–14.
31. Ivashkin V. T., Drapkina O. M. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation. *UEGW/WCOG GASTRO*. 2009; Nov.: 21–25.
32. Rahman R. N., I. J. A. Nonalcoholic fatty liver disease without cirrhosis is an emergent and independent risk factor of hepatocellular carcinoma: a population based study. *Hepatology (Baltimore)*. 2012; 56: 241–243.
33. Nouredin M., Lam J., Peterson M. R., et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology*. 2013; 58: 1930–1940.
34. Angulo P., Hui J. M., Marchesini G., et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007; 45: 846–854.
35. Chen J., Talwalkar J. A., Yin M., et al. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology*. 2011; 259: 749–756.
36. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S., et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatology*. 2013; 59: 859–871.
37. Williams C. D., Stengel J., Asike M. I., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middleaged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011; 140: 124–131.
38. Yang J. D., Abdelmalek M. F., Pang H., et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014; 59: 1406–1414.
39. Zelber-Sagi S., Lotan R., Shlomai A., et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a sevenyear prospective follow-up. *J Hepatology*. 2012; 56: 1145–1151.
40. Chang Y., Ryu S., Sung E., et al. Weight gain within the normal weight range predicts ultrasonographically detected fatty liver in healthy Korean men. *Gut*. 2009; 58: 1419–1425.
41. Fan J. G., Zhou Q., Wo Q. H. Effect of body weight mass and its change on the incidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2010; 18: 676–679.
42. Kim H. K., Park J. Y., Lee K. U., et al. Effect of body weight and lifestyle changes on long-term course of nonalcoholic fatty liver disease in Koreans. *Am J Med Sci*. 2009; 337: 98–102.
43. Rotman Y., Sanyal A. J. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2017; 66: 180–190.
44. Tsai C.-J. Steatohepatitis and fatty gallbladder disease. *Dig Dis Sci*. 2009; 54(9): 1857–1863.
45. Everhart J. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. *Annals of internal medicine*. 1993; 119(10): 1029–1035.
46. Dittrick G., Thompson J., Campos D., et al. Gallbladder pathology in morbid obesity. *Obesity surgery*. 2005; 15(2): 238–242.
47. Guh D., Zhang W., Bansback N., et al. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009; 9: 88–90.
48. Tsai C.-J., Leitzmann M., Willett W., et al. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. *The American journal of clinical nutrition*. 2004; 80(1): 38–44.
49. Tsai C.-J., Leitzmann M., Willett W., et al. Central adiposity, regional fat distribution, and the risk of cholecystectomy in women. *Gut*. 2006; 55(5): 708–14.
50. Tsai C.-J. Steatohepatitis and fatty gallbladder disease. *Dig Dis Sci*. 2009; 54(9): 1857–63.
51. Mathus-Vliegen E., Van Ierland-Van Leeuwen M., Terpstra A. Determinants of gallbladder kinetics in obesity. *Dig Dis Sci*. 2004; 49(1): 9–16.
52. Nakeeb A., Comuzzie A., Al-Azzawi H., et al. Insulin resistance causes human gallbladder dysmotility. *J Gastrointest Surg*. 2006; 10(7): 940–942.
53. Tran K., Goldblatt M., Swartz-Basile D., et al. Diabetes and hyperlipidemia correlate with gallbladder contractility in leptin-related murine obesity. *J Gastrointest Surg*. 2003; 7(7): 857–860.
54. Cirillo D. J., Wallace R. B., Rodabough R. J., et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA*. 2005; 293: 330–339.
55. Gabbi C., Kim H. J., Barros R., et al. Estrogen-dependent gallbladder carcinogenesis in LXRbeta-/- female mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107: 14763–14768.
56. Yoo E. H., Lee S. Y. The prevalence and risk factors for gallstone disease. *Clin Chem Lab Med*. 2009; 47: 795–807.
57. Stahlberg D., Rudling M., Angelin B., et al. Hepatic cholesterol metabolism in human obesity. *Hepatology*. 1997; 25: 1447–1450.
58. Di Ciaula A., Portincasa P. Fat, epigenome and pancreatic diseases: interplay and common pathways from a toxic and obesogenic environment. *Eur J Intern Med*. 2014; 25: 865–73.
59. Hsing A. W., Bai Y., Andreotti G., et al. Family history of gallstones and the risk of biliary tract cancer and gallstones: A population-based study in Shanghai, China. *Int J Cancer*. 2007; 121: 832–838.
60. Wolk A., Gridley G., Svensson M., et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2001; 12: 13–21.
61. Jamal M. M., Yoon E. J., Vega K. J., et al. Diabetes mellitus as a risk factor for gastrointestinal cancer among American veterans. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 5274–5278.
62. Hou L., Xu J., Gao Y. T., et al. CYP17 MspA1 polymorphism and risk of biliary tract cancers and gallstones: A population-based study in Shanghai, China. *Int J Cancer*. 2006; 118: 2847–2853.
63. Ji J., Hemminki K. Variation in the risk for liver and gallbladder cancers in socioeconomic and occupational groups in Sweden with etiological implications. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005; 78: 641–649.
64. Moerman C. J., Bueno D. M. H., Runia S. Smoking, alcohol consumption and the risk of cancer of the biliary tract: a population-based case-control study in The Netherlands. *Eur J Cancer Prev*. 1994; 3: 427–436.
65. Tan W., Gao M., Liu N., et al. Body Mass Index and Risk of Gallbladder Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2015; 7(10): 8321–8334.
66. Foster J. M., Hoshi H., Gibbs J. F., et al. Gallbladder cancer: Defining the indications for primary radical resection and radical re-resection. *Ann. Surg. Oncol*. 2007; 14: 833–840.
67. Hursting S. D., Hursting M. J. Growth signals, inflammation, and vascular perturbations: Mechanistic links between obesity, metabolic syndrome, and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32: 1766–1770.
68. Dali-Youcef N., Mecili M., Ricci R., et al. Metabolic inflammation: Connecting obesity and insulin resistance. *Ann. Med*. 2013; 45: 242–253.
69. DeFronzo R. A., Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991; 14(3): 173–194.
70. Koh K. K., Han S. H., Quon M. J. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(11): 1978–1985.

71. Bonora E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med.* 2006; 38(1): 64–80.
72. Ogilvie R. The island of langerhans in 19 cases of obesity. *J Pathol.* 1933. 37(3): 473–481.
73. Olsen T. S. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1978; 86: 367–673.
74. Stamm B. H. Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy: a systematic study of 112 autopsies in patients without known pancreatic disease. *Hum. Pathology.* 1984; 15: 677–683.
75. Wu W. C., Wang C. Y. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. *Cardiovasc Diabetol.* 2013; 12: 77–80.
76. Van Geenen E. J., Smits M. M., Schreuder T. C., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas.* 2010; 39(8): 1185–1190.
77. Sasaki M., Nakanuma Y., Ando H. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas in a patient with cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Pathol Int.* 1998; 48(7): 566–568.
78. Diamond I., Vallbona C. Kwashiorkor in a North American white male. *Pediatrics.* 1960; 25: 248–257.
79. Murayama S., Robinson A. E., Mulvihill D. M., et al. MR imaging of pancreas in cystic fibrosis. *Pediatr Radiol.* 1990; 20(7): 536–539.
80. Cubuk M., Arslan G., Ceken K., et al. Shwachman-Diamond syndrome. A case report. *Acta Radiol.* 2000; 41(6): 627–628.
81. Lee J. H., Bae S. H., Yu J. J., et al. A case of Shwachman-Diamond syndrome confirmed with genetic analysis in a Korean child. *J Korean Med Sci.* 2008; 23(1): 142–145.
82. Daentl D. L., Frias J. L., Gilbert E. F., et al. The Johanson-Blizzard syndrome: case report and autopsy findings. *Am J Med Genet.* 1979; 3(2): 129–135.
83. Raeder H., Haldorsen I. S., Erstrand L., Gruner R., et al. Pancreatic lipomatosis is a structural marker in nondiabetic children with mutations in carboxyl-ester lipase. *Diabetes.* 2007; 56(2): 444–449.
84. Carter R., Mouralidarane A., Soeda J., et al. Non-alcoholic fatty pancreas disease pathogenesis: a role for developmental programming and altered circadian rhythms. *PLoS One.* 2014; 9(3): 10–12.
85. Ferlay J., Shin H.-R., Bray F., et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN2008. *Int J Cancer.* 2010; 127(12): 2893–2917.
86. 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. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2012; 23(4): 843–52.
87. Pinnick K. E. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity (Silver Spring).* 2008; 16: 522–530.
88. Rossi A. P., Fantin F., Zamboni G. A. et al. Effect of moderate weight loss on hepatic, pancreatic and visceral lipids in obese subjects. *Nutrit. Diabet.* 2012; 2: 32–35.
89. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC CancerBase. GLOBOCAN. 2015; 136(5): 359–386.
90. Siegel R., Ma J., Zou Z., *Cancer statistics, 2014.* *CA Cancer J Clin.* 2014; 64(1): 9–29.
91. Sedjo R. L., Byers T., Levin T. R., et al. Change in body size and the risk of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16(3): 526–531.
92. Jacobs E. T., Ahnen D. J., Ashbeck E. L., et al. Association between body mass index and colorectal neoplasia at follow-up colonoscopy: a pooling study. *Am J Epidemiol.* 2009 Mar 15; 169(6):657–666.
93. Kim M. C., Jung S. W., Kim C. S., et al. Metabolic syndrome is associated with increased risk of recurrent colorectal adenomas in Korean men. *Int J Obes (Lond).* 2012 Jul; 36(7): 1007–1011.
94. Laiyemo A. O., Doubeni C., Badurdeen D. S., et al. Obesity, weight change, and risk of adenoma recurrence: a prospective trial. *Endoscopy.* 2012; 44(9): 813–818.
95. Kono S., Handa K., Hayabuchi H., et al. Obesity, weight gain and risk of colon adenomas in Japanese men. *Jpn J Cancer Res.* 1999; 90(8): 805–811.
96. Gallagher E. J., LeRoith D. Minireview: IGF, Insulin, and Cancer. *Endocrinology.* 2011; 152(7): 2546–2551.
97. Giovannucci E., Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology.* 2007; 132(6): 2208–2225.
98. Bardou M., Barkun A. N., Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut.* 2013; 62(6): 933–947.
99. Shen J., Obin M. S., Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med.* 2013; 34(1): 39–58.
100. Alemán J. O., Eusebi L. H., Ricciardiello L., et al. Mechanisms of obesity-induced gastrointestinal neoplasia. *Gastroenterology.* 2014; 146(2): 357–373.
101. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014; 1: 21–23.
102. Ohtani N., Yoshimoto S., Hara E. Obesity and cancer: a gut microbial connection. *Cancer Res.* 2014; 74(7): 1885–1889.
103. Sandhu M. S., Dunger D. B., Giovannucci E. L. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94(13): 972–980.
104. Jiang B., Zhang X., Du L. L., et al. Possible roles of insulin, IGF-1 and IGF1BP3 in initiation and progression of colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(6): 1608–1613.
105. Comstock S. S., Hortos K., Kovan B., et al. Adipokines and obesity are associated with colorectal polyps in adult males: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2014; 9(1): 510–522.
106. Wang D., Chen J., Chen H., et al. Leptin regulates proliferation and apoptosis of colorectal carcinoma through PI3K/Akt/mTOR signalling pathway. *J Biosci.* 2012; 37(1): 91–101.
107. Endo H., Hosono K., Uchiyama T., et al. Leptin acts as a growth factor for colorectal tumours at stages subsequent to tumour initiation in murine colon carcinogenesis. *Gut.* 2011; 60(10): 1363–1371.
108. Stocks T., Lukanova A., Bjørge T., et al. Metabolic Syndrome Cancer Project Me-Can Group. Metabolic factors and the risk of colorectal cancer in 580,000 men and women in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *Cancer.* 2011; 117(11): 2398–2407.
109. Ahmed R. L., Schmitz K. H., Anderson K. E., et al. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer.* 2006; 107(1): 28–36.
110. Almendingen K., Hofstad B., Vatn M. H. Does high body fatness increase the risk of presence and growth of colorectal adenomas followed up in situ for 3 years? *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(7): 2238–2246.
111. Yamaji Y., Okamoto M., Yoshida H., et al. The effect of body weight reduction on the incidence of colorectal adenoma. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(8): 2061–2067.
112. Larsson S. C., Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(3): 556–565.
113. Pischon T., Lahmann P. H., Boeing H., et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(13): 920–931.
114. Keimling M., Renehan A. G., Behrens G., et al. Comparison of associations of body mass index, abdominal adiposity, and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Aug; 22(8): 1383–1394.
115. Moore L. L., Bradlee M. L., Singer M. R., et al. BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28(4): 559–567.
116. Dai Z., Xu Y. C., Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(31): 4199–4206.
117. Wang Y., Jacobs E. J., Patel A. V., et al. A prospective study of waist circumference and body mass index in relation to colorectal cancer incidence. *Cancer Causes Control.* 2008; 19(7): 783–792.
118. Brändstedt J., Wangefjord S., Nodin B. Gender, anthropometric factors and risk of colorectal cancer with particular reference to tumour location and TNM stage: a cohort study. *Biol Sex Differ.* 2012; 3(1): 23–25.
119. Li H., Yang G., Xiang Y. B., et al. Body weight, fat distribution and colorectal cancer risk: a report from cohort studies of 134255 Chinese men and women. *Int J Obes (Lond).* 2012; 28(4): 560–561.
120. Akiyoshi T., Ueno M., Fukunaga Y., et al. Effect of body mass index on short-term outcomes of patients undergoing laparoscopic resection for colorectal cancer: a single institution experience in Japan. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2011; 21(6): 409–414.
121. Amri R., Bordeianou L. G., Sylla P., et al. Obesity, outcomes and quality of care: body mass index increases the risk of wound-related complications in colon cancer surgery. *Am J Surg.* 2014; 207(1): 17–23.
122. Hawkins A. T., Berger D. L., Shellito P. C., et al. Wound dehiscence after abdominoperineal resection for low rectal cancer is associated with decreased survival. *Dis Colon Rectum.* 2014; 57(2): 143–150.
123. Steins Bisschop C. N., van Gils C. H., Emaus M. J., et al. Weight change later in life and colon and rectal cancer risk in participants in the EPICPANACEA study. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(1): 139–147.

