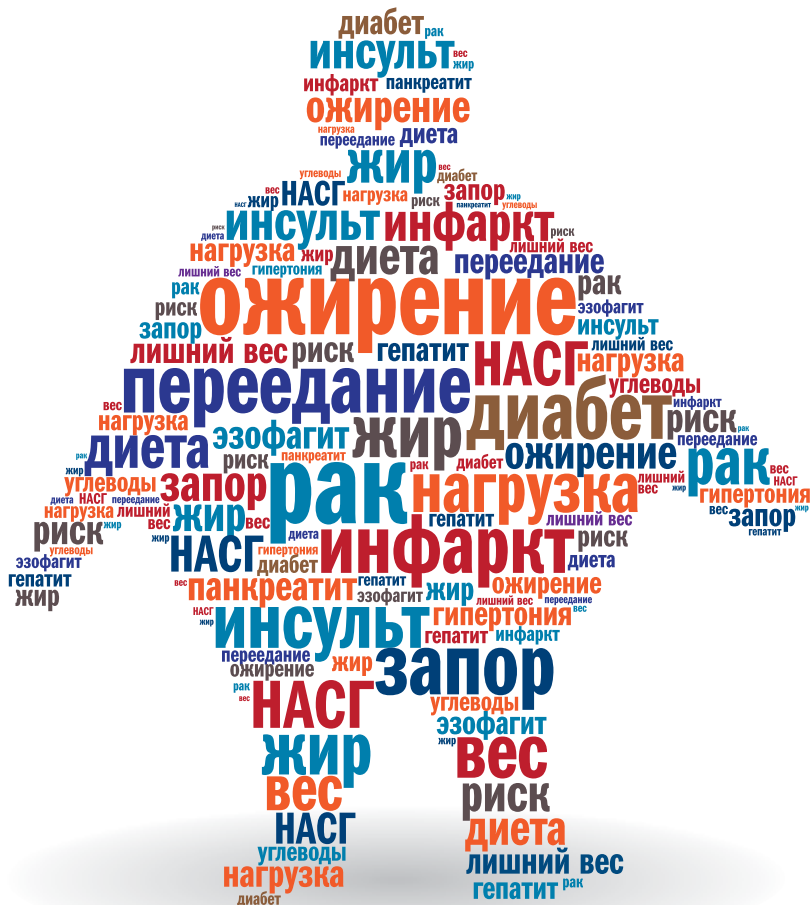


И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев

# ОЖИРЕНИЕ И КОМОРБИДНОСТЬ



ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев

# ОЖИРЕНИЕ И КОМОРБИДНОСТЬ

Пособие для врачей

Москва

2016

УДК 616.39-056.257-08(035.3)

ББК 54.152.11-37я81

М13

Маев Игорь Вениаминович.

Ожирение и коморбидность: пособие для врачей / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев. – М.: Прима Принт, 2016. – 35 с., ил. – ISBN 978-5-9907557-0-3.

I. Кучерявый Юрий Александрович.

II. Андреев Дмитрий Николаевич.

В пособии отражены современные представления о связи ожирения с рядом социально значимых заболеваний, продемонстрированы потенциальные механизмы коморбидности, а также освещены важнейшие элементы адекватного подхода к лечению ожирения и профилактике ассоциированных с этим состоянием рисков.

Пособие рекомендовано для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, студентов медицинских высших учебных заведений и врачей, обучающихся на курсах постдипломного образования.

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ.

Кучерявый Юрий Александрович – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, кандидат медицинских наук.

Андреев Дмитрий Николаевич – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, кандидат медицинских наук.

ISBN 978-5-9907557-0-3

© Коллектив авторов

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Предисловие .....</b>	<b>4</b>
<b>Список сокращений.....</b>	<b>5</b>
<b>I. Дефиниция.....</b>	<b>6</b>
<b>II. Распространенность .....</b>	<b>7</b>
<b>III. Причины.....</b>	<b>8</b>
<b>IV. Заболевания, ассоциированные с повышенной массой тела и ожирением .....</b>	<b>9</b>
<b>IVa. Заболевания пищевода.....</b>	<b>11</b>
<b>IVb. Заболевания желчного пузыря .....</b>	<b>12</b>
<b>IVc. Заболевания поджелудочной железы .....</b>	<b>13</b>
<b>IVd. Заболевания печени .....</b>	<b>14</b>
<b>IVe. Прочие заболевания желудочно-кишечного тракта .....</b>	<b>16</b>
<b>IVf. Заболевания других органов и систем.....</b>	<b>16</b>
<b>V. Общие принципы лечения.....</b>	<b>20</b>
<b>VI. Заключение .....</b>	<b>30</b>
<b>Литература.....</b>	<b>31</b>

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Без преувеличения можно сказать, что в настоящее время ожирение приобретает характер неинфекционной пандемии. Более 2 млрд человек страдают ожирением. С клинической точки зрения ожирение является важной медико-социальной проблемой современной медицины, имеющей мультитаргетные риски различной патологии, включая поражение органов пищеварительной и сердечно-сосудистой системы. Помимо этого, у пациентов с ожирением существенно возрастает риск развития ряда злокачественных патологий и отмечается тенденция к увеличению общей смертности в популяции.

В настоящем пособии мы постарались отразить современные представления о связи ожирения с рядом социально значимых заболеваний, продемонстрировать потенциальные механизмы коморбидности, а также осветить важнейшие элементы адекватного подхода к лечению ожирения и профилактике ассоциированных с этим состоянием рисков. Мы надеемся, что предлагаемое издание будет полезно широкому кругу специалистов, включая врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, кардиологов, эндокринологов, а также врачей смежных специальностей, принимающих непосредственное участие в лечении соматических заболеваний у больных с ожирением.

*Искренне Ваши,  
авторы*

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ** – артериальная гипертензия
- АД** – артериальное давление
- АКП** – аденокарцинома пищевода
- ГЭРБ** – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ДИ** – доверительный интервал
- ЖКБ** – желчнокаменная болезнь
- ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт
- ИМТ** – индекс массы тела
- ИФР** – инсулиноподобный фактор роста
- ЛПВП** – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП** – липопротеины низкой плотности
- НАЖБП** – неалкогольная жировая болезнь печени
- ОП** – острый панкреатит
- ОР** – относительный риск
- ОШ** – отношение шансов
- ПБ** – пищевод Баррета
- ПИ** – популяционное (эпидемиологическое) исследование
- ПКИ** – проспективное когортное исследование
- СД** – сахарный диабет
- СК** – случай контроль
- СО** – систематический обзор
- СОАС** – синдром обструктивного апноэ сна

# I. ДЕФИНИЦИЯ

**Ожирение** – это хроническое заболевание обмена веществ, развивающееся в результате дисбаланса потребления и расхода энергии, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, имеющее определенный круг осложнений, повышающее риск развития различных заболеваний и обладающее высокой вероятностью рецидива после окончания курса лечения.

В клинической практике для диагностики ожирения используют количественный параметр – индекс массы тела (ИМТ), который связывает массу (в килограммах) с ростом (в метрах) в виде отношения масса/рост<sup>2</sup>. Нормальным показателем ИМТ считается диапазон от 25 и меньше 30 кг/м<sup>2</sup>. Избыточная масса определяется, если ИМТ больше 25 и меньше 30 кг/м<sup>2</sup>. При ожирении ИМТ равен или превышает 30 кг/м<sup>2</sup>.

Согласно классификации ВОЗ, выделяют 3 степени ожирения:

- ожирение первой степени (ИМТ 30–35 кг/м<sup>2</sup>);
- ожирение второй степени (ИМТ 35–40 кг/м<sup>2</sup>);
- ожирение третьей степени (морбидное) (ИМТ 40 и более кг/м<sup>2</sup>).

С современных позиций ожирение рассматривается как важный компонент **метаболического синдрома** – комплекса метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития ряда социально значимых заболеваний.

Клиническими критериями метаболического синдрома являются<sup>1</sup>:

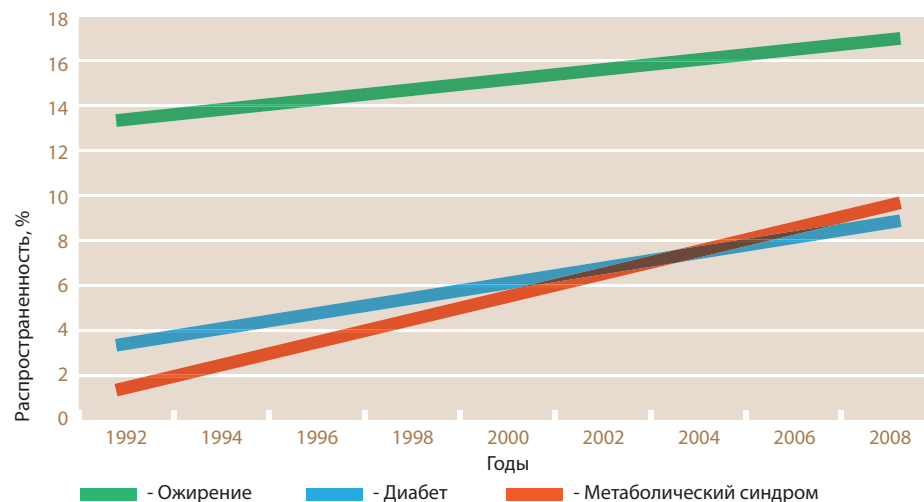
- Основной признак:
  - ожирение, при котором окружность талии > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин.
- Дополнительные критерии:
  - артериальная гипертензия (АГ) – АД ≥ 130/80 мм рт. ст.;
  - уровень триглицеридов ≥ 1,7 ммоль/л;
  - повышение уровня ЛПНП > 3,0 ммоль/л;
  - снижение концентрации ЛПВП:
    - <1,0 ммоль/л у мужчин;

<1,2 ммоль/л у женщин;

– гипергликемия натощак ≥ 6,1 ммоль/л;

– нарушение толерантности к глюкозе – глюкоза в плазме крови через два часа после глюкозотолерантного теста в пределах ≥ 7,8 и ≤ 11,1 ммоль/л.

# II. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ



**Рисунок 1.**

**Метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет: эпидемиология**

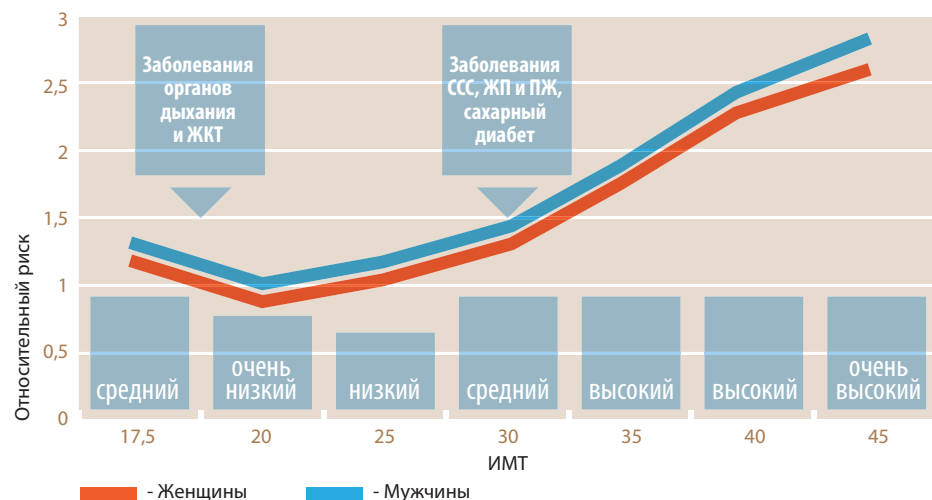
Рост количества лиц, страдающих ожирением, начался в 1980-х годах и отчетливо прослеживается как в детской, так и во взрослой популяции. Без преувеличения можно сказать, что в настоящее время ожирение приобретает характер неинфекционной пандемии:

- до 60% населения развитых стран имеют избыточную массу тела (кроме Японии);
- число людей с ожирением в мире – 2,1 млрд человек;
- за последние 30 лет отмечается тенденция к росту заболеваемости:
  - среди взрослых на 28%;
  - среди детей на 48%;
- распространённость:
  - в США около 35% взрослых и 17% детей;

<sup>1</sup> Основанием для постановки диагноза «метаболический синдром» является наличие ожирения, а также 2 дополнительных критериев из перечисленных.

– в России 54% мужчин и 59% женщин в возрасте старше 20 лет имеют избыточную массу тела, 15% и 28,5% соответственно – ожирение.

Важно отметить, что рост распространенности ожирения в популяции идет параллельно росту метаболического синдрома и его осложнений (рис. 1). До 8% бюджета здравоохранения в развитых странах направлено на лечение ожирения и его осложнений. Отдельно стоит отметить, что повышение ИМТ коррелирует со смертностью в популяции фактически во всех исследованиях (рис. 2).



**Рисунок 2.**  
Влияние ИМТ на относительный риск смертности

### III. ПРИЧИНЫ

Главной причиной развития ожирения является дисбаланс между поглощением и затратами энергии в организме. Формированию избыточной массы тела способствуют положительный энергетический баланс и источник легко доступных калорий, избыток которых аккумулируется в организме в виде триглицеридов в жировой ткани. В основе накопления избыточного количества жира в организме лежит повышенное поглощение животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты. Избыток последних про-

воцирует структурные и конформационные изменения фосфолипидов клеточных мембран, а также альтерацию экспрессии ряда генов, контролирующих процессы внутриклеточной сигнальной трансдукции инсулина.

Гиподинамия – второй по значимости фактор, способствующий развитию ожирения, и кофактор формирования инсулинорезистентности. При гиподинамии происходит регресс липолиза и утилизации триглицеридов в мышечной и жировой тканях и снижается транслокация транспортеров глюкозы в мышцах, что приводит к развитию инсулинорезистентности.

Прием ряда фармакологических средств может обусловить лекарственно-индуцированное ожирение. К таким препаратам относятся транквилизаторы, антидепрессанты, противосудорожные, антидиабетические, антигистаминные, бета-блокаторы, глюкокортикоиды, препараты половых гормонов.

Полиморфизмы ряда генов строго ассоциированы с развитием ожирения, включая ген рецептора меланокортина 4 (*MC4-R*), ген лептина (*LEP*) и ген проопиомеланокортина (*POMC*). Помимо этого, существует несколько редких наследственных заболеваний, ассоциированных с формированием ожирения: синдром Прадера-Вилли, синдром Барде-Бидля и др.

## IV. ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОВЫШЕННОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

На сегодняшний день доказано, что избыточный вес тела, преимущественно за счет висцерального и эктопического жира, увеличивает риск развития целого ряда заболеваний. Существуют два механизма, объясняющих ассоциацию ожирения с формированием коморбидной патологии. Ряд заболеваний развивается в результате непосредственного повышения жировой массы организма, что объясняет формирование социальной стигматизации пациента,

а также риск развития заболеваний опорно-двигательной системы. В основе генеза других патологий, ассоциированных с ожирением, лежат увеличение синтеза и изменение профиля адипокинов, продуцируемых жировыми клетками. К таким веществам относят лептин, ангиотензиноген, адипсин и ряд других метаболитически активных молекул. Ангиотензиноген представляет собой фермент, участвующий в контроле артериального давления. Адипсин – фактор системы комплемента, играющий роль в процессах свертывания крови и опосредованно влияющий на ремоделирование костной ткани. При ожирении уменьшается продукция адипонектина, участвующего в процессе регуляции чувствительности тканей к инсулину. Низкие уровни этого вещества ассоциированы с инсулинорезистентностью. В целом изменение профиля секреции адипокинов и других метаболитически активных веществ у лиц с ожирением опосредованно может приводить к различным значимым метаболитическим нарушениям и формированию заболеваний (рис. 3).



**Рисунок 3.**

Концепция патогенеза основных заболеваний, ассоциированных с ожирением

## IVa. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВОДА

Избыточная масса тела и ожирение являются доказанными факторами риска таких заболеваний пищевода, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), пищевод Баррета (ПБ) и аденокарцинома пищевода (АКП) (табл. 1). ГЭРБ – это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся развитием воспалительных изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода и/или характерных клинических симптомов, ассоциированных с повторяющимся рефлюксом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого. Показатели распространенности ГЭРБ в западной популяции варьируются от 10% до 20% с перманентной тенденцией к росту. На текущий момент ГЭРБ является основным доказанным фактором риска ПБ и АКП.

В метаанализе, включившем в себя 9 исследований, отношение шансов (ОШ) развития ГЭРБ у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ от 25 до 29 кг/м<sup>2</sup>) составило 1,43, а у лиц с ожирением (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>) – 1,94 (95% ДИ 1,46-2,57). Абдоминальное ожирение вне зависимости от ИМТ ассоциировано с повышенным риском ПБ и АКП (суммарное ОШ 2,51; 95% ДИ 1,54-4,06). Риск развития АКП у пациентов с ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup> в 2,39 раза выше, чем у людей с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>, и, соответственно, еще выше для лиц с более высоким показателем ИМТ.

Ожирение повышает внутрибрюшное давление, способствуя образованию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, что определяет повышенный риск ГЭРБ. Важно отметить, что абдоминальное ожирение часто ассоциировано с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которые являются общеизвестными факторами риска различных неоплазий человека. Помимо этого, абдоминальное ожирение тесно связано с изменениями уровня циркулирующих цитокинов и пептидов (IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10, лептин, адипонектин), которые ассоциированы с риском развития ПБ и формированием АКП.

Метаболический синдром также ассоциирован с риском развития ПБ и АКП, хотя подобная тенденция не наблюдается у лиц с сахар-



ным диабетом (СД). В частности, согласно метаанализу 2016 года, метаболический синдром повышает риск развития ПБ (ОШ 1,23; 95%ДИ 1,03–1,47;  $p=0,024$ ). Одними из важнейших компонентов метаболического синдрома являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. К настоящему времени было показано, что инсулиноподобный фактор роста (ИФР) и сигнальные пути, ассоциированные с ним, в большей мере влияют на развитие АКП, чем фактор гиперинсулинемии. Уровень циркулирующего ИФР-связывающего белка типа 3 обратно ассоциирован с наличием ПБ. Полиморфизмы гена, кодирующего ИФР-1, связаны с ПБ, а гена, кодирующего рецептор к ИФР-1, влияют на риск ПБ и риск АКП у пациентов с ожирением.

### Таблица 1.

Ожирение и риск развития заболеваний пищевода

Заболевание повышенного риска при ожирении	Риск (доверительный интервал)	Дизайн	Автор, год
ГЭРБ	ОШ 1,94 (95% ДИ 1,46–2,57)	Метаанализ	Hampel H. et al., 2005
Эрозивная ГЭРБ	ОШ 1,87 (95% ДИ 1,51–2,31)	Метаанализ	Singh S. et al., 2013
Пищевод Баррета	ОШ 4,0 (95% ДИ 1,4–11,1)	CO	El-Serag H., 2005
Аденокарцинома пищевода	♂ ОШ 2,4 (95% ДИ 1,9–3,2) ♀ ОШ 2,1 (95% ДИ 1,4–3,2)	Метаанализ	Kubo A. et al., 2006

## IVb. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является ведущей патологией билиарной системы, ассоциированной с избыточной массой тела и ожирением. В развитых странах это заболевание относится к числу наиболее частых патологий пищеварительной системы (желчные камни выявляются у 10–15% населения). С возрастом частота ЖКБ существенно увеличивается.

Частично связь холелитиаза с ожирением объясняется изменением метаболизма холестерина. Продукция холестерина линейно связана с уровнем жира в теле (например, на 1 кг массы

жира в день синтезируется примерно 20 мг дополнительного холестерина). Увеличение массы тела на 10 кг приводит к синтезу такого количества холестерина, которое содержится в одном желтке куриного яйца. Повышение уровня холестерина, экскретируемого с желчью, увеличивает риск образования холестериновых камней в желчном пузыре. Согласно данным метаанализа у лиц с ожирением ОР развития ЖКБ составляет 2,51 (95% ДИ 2,16–2,91) у мужчин и 2,32 (95% ДИ 1,17–4,57) у женщин. Во время снижения веса риск камнеобразования также увеличивается, поскольку выход холестерина из жировой ткани увеличивает его циркуляцию в билиарной системе. Диеты с умеренным содержанием жира заставляют желчный пузырь сокращаться, увеличивая выброс холестерина с желчью и снижая таким образом риск развития ЖКБ. Использование урсодезоксихолевой кислоты также приводит к снижению риска развития ЖКБ.

## IVc. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ожирение является общепризнанным фактором риска острого панкреатита (ОП) и потенциатором его осложнений. ОП – это полиэтиологическое острое деструктивное поражение паренхимы поджелудочной железы, окружающих тканей и органов. Первичная заболеваемость ОП в различных регионах мира составляет 2–8 случаев на 100 тыс. населения.

У больных ожирением преимущественный этиологический фактор развития панкреатита – билиарнозависимый. Однако билиарнозависимый механизм, по всей видимости, не единственный, поскольку у больных ожирением часто имеются тяжелые нарушения углеводного (СД 2-го типа) и жирового обмена (гиперлипидемия). При этих состояниях включаются самостоятельные патогенетические механизмы поражения поджелудочной железы. Считается, что увеличение жировых



отложений в перипанкреатической зоне и забрюшинном пространстве может увеличивать риск некроза перипанкреатической клетчатки, нагноительных осложнений заболевания и летальных исходов.

Повышенный ИМТ является существенным фактором риска тяжелого ОП (ОШ – отношение шансов – 2,8;  $p=0,048$ ) и летальности (ОШ 11,2;  $p=0,022$ ). Средний ИМТ у больных с тяжелым ОП достоверно превышает аналогичный показатель у пациентов с легким течением ОП ( $31,2 \pm 5,6$  кг/м<sup>2</sup> по сравнению с  $23,3 \pm 5,6$  кг/м<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что риск более тяжелого и осложненного течения ОП увеличивается по мере увеличения ИМТ. Так, в рамках проспективного исследования (250 больных ОП) было показано, что избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>) является фактором риска тяжелого течения ОП (ОШ 3,55, 95% ДИ 1,5–8,4). Ожирение I степени (ИМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>) является фактором риска системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности, а также местных осложнений (ОШ 3,469, 95% ДИ 1,15–10,43). При ожирении II и III степени (ИМТ 35–49,9 кг/м<sup>2</sup>) риск системных и местных осложнений увеличивается более чем в 2 раза по сравнению с I степенью. В последнем метаанализе было показано, что у лиц с ожирением отмечается высокий риск развития тяжелого ОП (ОР 2,20, 95% ДИ 1,82–2,66), локальных осложнений (ОР 2,68, 95% ДИ 2,09–3,43), системных осложнений (ОР 2,14, 95% ДИ 1,42–3,21), а также высокий риск госпитальной смерти (ОР 2,59, 95% ДИ 1,66–4,03) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела.

## IVd. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Изменение профиля продукции адипокинов при ожирении может являться фактором риска ряда заболеваний печени и в первую очередь неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). НАЖБП – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний печени в мире. Недавние исследования, проведенные в США и Западной Европе, демонстрируют, что НАЖБП страдают от 20 до 46% асимптоматичных пациентов.

Данная нозологическая группа объединяет спектр патологических состояний, включая жировой стеатоз (гепатоз), который в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, а также неалкогольный стеатогепатит, характеризующийся потенциалом к прогрессированию в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

Стеатоз печени – это ключевой гистологический признак НАЖБП, развитие которого опосредовано избыточным накоплением свободных жирных кислот в гепатоцитах. Гиперинсулинемия и активация симпато-адреноловой системы при ожирении приводят к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества свободных жирных кислот, в то время как в печени снижается скорость их окисления.

Распространенность НАЖБП уже носит характер пандемии, коррелируя с уровнем ожирения среди населения. У 80–90% лиц, страдающих ожирением, выявляется НАЖБП. Кросс-секционный анализ биопсий печени свидетельствует, что у пациентов с избыточной массой тела распространенность стеатоза, стеатогепатита и цирроза печени составляет 75%, 20% и 2% соответственно. В целом у лиц с ожирением ОР формирование НАЖБП в 4,6 раза выше, чем в общей популяции.

В ряде исследований также была отмечена ассоциация ожирения с терминальными стадиями поражений печени, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (табл. 2). Механизмы таких ассоциаций продолжают изучаться, однако в настоящее время их связывают с изменением профиля продукции адипокинов.

**Таблица 2.**

**Ожирение и риск развития заболеваний печени**

Заболевание повышенного риска при ожирении	Риск	Дизайн	Автор, год
НАЖБП	ОР 4,6 (95% ДИ 2,5–110,0)	Метаанализ	Bellentani S. et al., 2000
Цирроз	ОР 4,1 (95% ДИ 1,4–11, 4)	ПКИ	Ioannou G.N. et al., 2003
Гепатоцеллюлярная карцинома	ОР 1,89 (95% ДИ 1,51–2,36)	Метаанализ	Larsson S. et al., 2007

## IVe. ПРОЧИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

К настоящему времени в ряде работ была продемонстрирована ассоциация ожирения и с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, включая эрозивный гастрит, рак желудка, дивертикулярную болезнь, полипы толстой кишки и колоректальный рак (табл. 3). Связь ожирения с перечисленными злокачественными заболеваниями ЖКТ была продемонстрирована в метаанализах и систематических обзорах. Напротив, ассоциация с другими заболеваниями была показана в единичных популяционных эпидемиологических исследованиях и ретроспективных сравнительных работах, поэтому требует дальнейшей валидации.

**Таблица 3.**

**Ожирение и риск развития прочих заболеваний желудочно-кишечного тракта**

Заболевание повышенного риска при ожирении	Риск	Дизайн	Автор, год
Эрозивный гастрит	ОР 2,23 (95% ДИ 1,59–3,11)	ПИ	Kim H. et al., 2007
Рак желудка	ОР 1,55 (95% ДИ 1,31–1,84)	Метаанализ	Yang P. et al., 2009
Диарея	ОШ 2,7 (95% ДИ 1,1–6,8)	ПИ	Delgado-Aros S. et al., 2004
Дивертикулярная болезнь	ОР 1,78 (95% ДИ 1,08–2,94)	ПИ	Strate L. et al., 2009
Полипы толстой кишки	ОШ 2,16 (95% ДИ 1,13–4,14)	СК	Bird C.L. et al., 1998
Колоректальный рак	♂ ОР 1,24 (95% ДИ 1,20–1,28) ♀ ОР 1,09 (95% ДИ 1,04–1,12)	СО	Ning Y. et al., 2010

## IVf. ЗАБОЛЕВАНИЕ ДРУГИХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

**Заболевания сердечно-сосудистой системы.** Ожирение относится к значимым факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Поражение сердца и сосудов связано с жировой инфильтрацией сосудистой стенки и отложением жира в облас-

ти «оболочек» сердца. Помимо этого, ожирению сопутствует ряд дислипидемий, предрасполагающих к развитию ишемической болезни сердца (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, снижение уровня холестерина ЛПВП, повышение уровня холестерина ЛПНП). В одном из исследований было показано, что увеличение ИМТ на 1,1 кг/м<sup>2</sup> увеличивает риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий на 6%. Ожирение также увеличивает риск внезапной сердечной смерти и фибрилляции предсердий. Большинство этих событий преимущественно ассоциировано с центральным типом ожирения и метаболическим синдромом. Крупное популяционное исследование, в которое были включены пациенты 52 стран мира, показало, что абдоминальное ожирение встречается у 25% популяции и является существенным фактором риска первого инфаркта миокарда.

Артериальное давление (АД) часто повышено у лиц с избыточной массой тела. В исследовании, проведенном в Швеции, АД наблюдалась у 44–51% лиц с избыточной массой тела, предрасполагая к высокому риску острого коронарного синдрома. Уменьшение диастолического АД на 1 мм рт. ст. уменьшает риск острого инфаркта миокарда примерно на 2–3%. Ожирение и гипертензия вместе влияют на функцию сердца. У лиц с избыточной массой тела происходит эксцентрическая гипертрофия желудочков, тогда как АД у людей с нормальным весом вызывает концентрическую гипертрофию сердца с равномерным утолщением стенок желудочков. Сочетание избыточной массы тела и АД приводит к утолщению стенок желудочков и увеличению объема полостей сердца, предрасполагая к высокому риску сердечной недостаточности.

**Сахарный диабет.** Риск СД возрастает параллельно увеличению ИМТ, в особенности более 30 кг/м<sup>2</sup>. В исследовании, проведенном в Великобритании, было показано, что у лиц с ожирением частота СД 2-го типа в 5 раз выше, чем у лиц с нормальной массой тела. При этом повышение веса у лиц среднего возраста увеличивает риск развития толерантности к глюкозе. Одним из ключевых механизмов влияния ожирения на риск СД является митохондриальная дисфункция, снижающая чувствительность тканей к инсулину и нарушающая функцию β-клеток поджелудочной железы.

**Нарушения липидного обмена.** Дислипидемия, характеризующаяся низким уровнем холестерина ЛПВП и высоким уровнем триглицеридов, значительно чаще встречается у лиц с ожирением, особенно центрального генеза. В сочетании с АГ и нарушением толерантности к глюкозе эти изменения рассматриваются в рамках метаболического синдрома. Метаанализ 21 когортного исследования продемонстрировал, что негативное влияние ожирения на АД и липидный профиль ассоциировано примерно с половиной случаев острого коронарного синдрома.

**Заболевания почек.** Ожирение может затрагивать почечную функцию через множество патогенетических механизмов. Распространенность гломерулонефрита, ассоциированной с ожирением, характеризующейся фокальным сегментарным гломерулосклерозом, за 15 лет увеличилась на 1,8% в популяции (по данным биопсии). У лиц с избыточной массой тела также повышается риск развития мочекаменной болезни. В исследовании, проведенном в США, было показано, что повышенный ИМТ прогрессивно увеличивает риск развития терминальной стадии заболевания почек и персистирует даже после коррекции других факторов риска, таких как АГ и СД.

**Синдром обструктивного апноэ сна.** Избыточная масса тела часто ассоциирована с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), выраженность которого может быть весьма значительной, включая ассоциацию с существенным снижением показателя ночной сатурации по данным пульсоксиметрии. Приблизительно 40% лиц с ожирением имеют СОАС. При этом СОАС в 2 раза чаще встречается у мужчин с ожирением, чем у женщин. По одной из гипотез у лиц с избыточной массой тела увеличенная окружность шеи и повышенное количество жировой ткани в фарингеальной зоне могут приводить к СОАС. Данное заболевание имеет тенденцию к разрешению в случае снижения веса.

**Остеоартроз.** Остеоартроз – наиболее распространенное заболевание суставов, ассоциированное с возрастом и приводящее к развитию функциональной недостаточности и последующей потере трудоспособности у взрослых. Риск развития остеоартроза коленных и голеностопных суставов существен-

но возрастает у лиц с избыточной массой тела. Так, у людей с высокой степенью ожирения (ИМТ 36 кг/м<sup>2</sup> и больше) риск остеоартроза коленных суставов в 14 раз выше, чем у людей, имеющих нормальные показатели ИМТ.

**Социальная стигматизация.** Как у взрослых, так и у детей существует явная стигматизация по избыточному весу. Лица с ожирением, находясь в социуме, испытывают дискомфорт по поводу своего веса. В последние 40 лет в обществе отмечается отрицательное отношение к лицам с избыточной массой тела, особенно в детские и юношеские годы. В частности, у детей этот факт приводит к существенному снижению их физической и социальной активности в сравнении с ровесниками без ожирения. Девушки с избыточной массой тела, как правило, испытывают существенную психологическую нагрузку, более выраженную, чем мужчины.

**Злокачественные заболевания.** У пациентов с ожирением существенно возрастает риск развития ряда злокачественных патологий (табл. 4). К этим неоплазиям относят: колоректальный рак, рак простаты, злокачественные новообразования репродуктивной и билиарной системы у женщин. Повышенный риск эндометриального рака у женщин с избыточной массой тела ассоциирован с повышенной продукцией эстрогенов стромальными клетками жировой ткани. Рак молочных желез ассоциирован с ожирением, преимущественно центрального типа, и индуцирован снижением уровня транспортных глобулинов и дисбалансом гормонов. Женщины, которые прибавили в весе на 25 кг и более после совершеннолетия находятся в группе риска рака молочных желез (ОШ 1,45;  $p < 0,001$ ). Женщины, которые прибавили в весе на 10 кг и более после менопаузы, также находятся в группе риска развития рака молочных желез в сравнении с женщинами, у которых вес оставался стабильным. Относительный риск почечно-клеточной карциномы увеличивается более чем в 2 раза у пациентов, ИМТ которых превышает 30 кг/м<sup>2</sup>. В целом ожирение можно однозначно охарактеризовать не только как фактор риска, но и как негативный прогностический фактор большинства известных злокачественных заболеваний.

**Таблица 4.**

**Злокачественные опухоли различной локализации с доказанной ассоциацией с ожирением: основные механизмы патогенеза**

Локализация, тип	Главные механизмы ассоциации
Почечно-клеточная карцинома	Повышенный уровень эстрогенов усиливает рост и пролиферацию эпителия почек
Колоректальный рак	Повышенный уровень стероидных гормонов
	Хроническое воспаление
Рак молочной железы, эндометрия	Снижение уровня транспортных глобулинов, связывающих половые гормоны
	Разнообразные эффекты дисбаланса гормонов
Рак поджелудочной железы	Хроническое воспаление
	Гормональные факторы

## V. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Главными целями лечения пациентов с ожирением является снижение риска развития коморбидной патологии, улучшение качества жизни, а также увеличение ее продолжительности. Для достижения поставленной цели требуется комплексный подход лечебных мероприятий, включающий в себя корректировку питания, физические нагрузки, а также применение политаргетных препаратов, влияющих на множественные факторы риска ожирения.

Как правило для достижения оптимального результата лечения ожирения необходим комплексный подход с привлечением специалистов различных специальностей (диетолог, эндокринолог, медицинский психолог, врач ЛФК/физиотерапевт, гастроэнтеролог, бариатрический и пластический хирурги), работающих по единому алгоритму по принципу преемственности (рис. 4).

Первый этап лечения является основанием для всех последующих этапов и состоит из диеты, более подвижного образа жизни, физических упражнений и модификации поведенческих реакций. Если снижение веса на 5–10% не достигнуто в течение 6 месяцев, следующим этапом является та же самая базовая тактика в сочетании с медикаментозной терапией.

**Рисунок 4.**

**Этапы работы с больным ожирением**

Пациентам с ожирением показаны умеренные аэробные нагрузки: например, ходьба в среднем темпе не менее 20 минут не реже 5 раз в неделю, плавание, езда на велосипеде. В рамках терапии НАЖБП выполнение регулярных адекватных физических упражнений приводит к улучшению гистологической картины в печени при стеатогепатите даже без клинически значимого снижения веса, а также способствует уменьшению сывороточного уровня холестерина. Метаанализ 29 исследований с периодом динамического наблюдения минимум 2 года продемонстрировал, что наиболее высокие показатели редукции массы тела достигаются при применении физических нагрузок (табл. 4).

При неэффективности консервативных методов лечения ожирения (диетотерапия и физические нагрузки) следует рассмотреть актуальность применения бариатрических хирургических вмеша-



тельств (резекция желудка с формированием анастомоза по Ру, бандажирование желудка, рукавная гастропластика, желудочное шунтирование (Sleeve), билиопанкреатическое шунтирование). В современной клинической практике данные методы уже достаточно изучены и продемонстрировали свою эффективность, однако остаются альтернативными и главным образом используются у лиц с морбидным ожирением. При терапии НАЖБП применение бариатрических хирургических вмешательств положительно влияет на морфоструктурные компоненты заболевания, приводя к регрессу стеатоза у 91% (82–98%) и воспаления у 81% (62–95%) пациентов.

**Таблица 5.**

**Эффективность различных подходов в рамках лечения ожирения**

	Наблю- дение (годы)	Иссле- дования (n)	Снижение веса (кг)	Поддер- жание снижения веса (кг)	Поддер- жание снижения веса (%)	Уменьше- ние веса (%)
Всего	4.5	13	14.0	3.0	23.4	3.15
Мужчины	4.4	5	18.3	4.7	30.5	4.48
Женщины	4.4	6	16.6	4.66	23.6	4.67
Очень низко- калорийная диета	4.5	4	24.1	7.05	29.4	6.59
Гипоэнер- гетическая сбалансиро- ванная диета	4.5	8	8.8	1.99	17.8	2.11
Низкая физическая нагрузка	2.7	6	22.0	7.47	27.2	6.66
Высокая физическая нагрузка	2.7	6	20.9	14.99	53.8	12.49

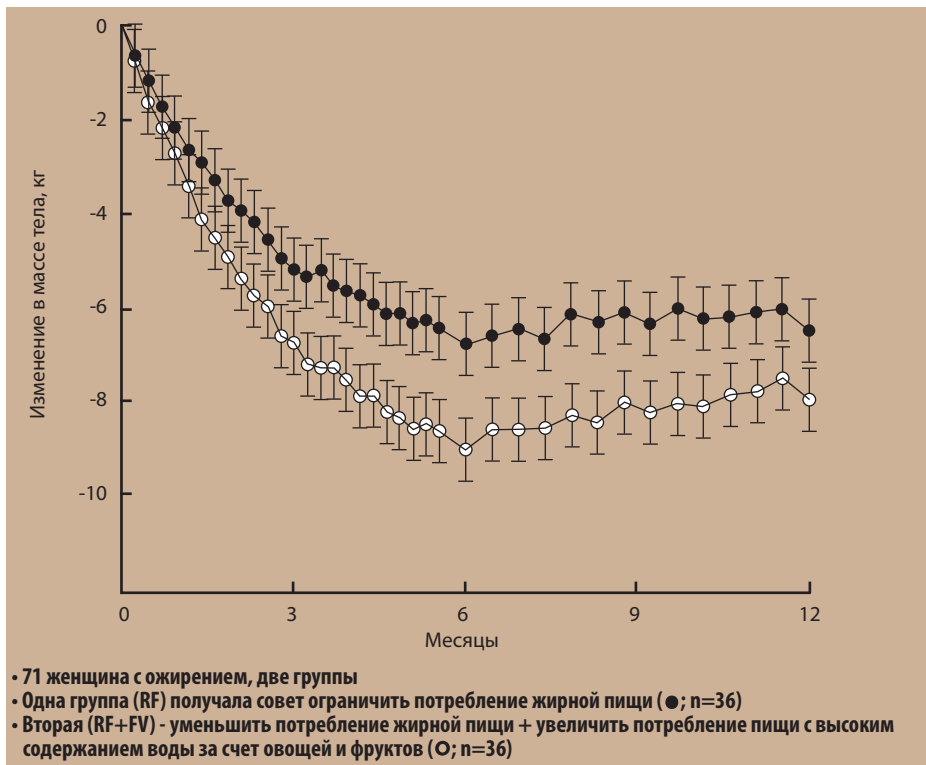
В рамках диетотерапии ожирения возможно применение диеты с низким содержанием жиров (<30% общей калорийности исходит от жиров), диеты с низким содержанием углеводов (<60 г углеводов в сутки), а также низкокалорийной диеты (800–1500 ккал/сут). Метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований не выявил достоверных различий в эффективности между

этимися тремя типами диет. Использование очень низкокалорийной диеты (<500 ккал/сут) не рекомендуется у пациентов с НАЖБП, т.к. активирует воспаление и фиброгенез в печени, несмотря на редукцию стеатоза.

В настоящее время в современной диетологии в рамках терапии избыточной массы тела происходит смещение фокуса от роли соотношения нутриентов пищи и функциональных ингредиентов в сторону целой диеты и пищевого поведения. В первую очередь акцент делается на удовлетворяющих пациента порциях пищи с меньшим содержанием калорий, но при этом богатой нутриентами.

Приоритет отдается пище с низкой энергетической емкостью. Для снижения энергетической емкости пищи целесообразно увеличение количества пищи с высоким содержанием воды (прием воды отдельно от пищи не оказывает эффекта), уменьшение количества потребляемого жира и уменьшение количества простых сахаров. В исследовании, в котором сравнивалась эффективность двух диетических режимов (RF – ограничение потребления жирной пищи и RF+FV – ограничение потребления жирной пищи и одновременно увеличение потребления пищи с высоким содержанием воды) у женщин с ожирением было продемонстрировано более выраженное достоверное снижение веса тела пациенток во второй группе (RF+FV) (6,4±0,9 кг vs. 7,9±0,9 кг, p=0,002) (рис. 5).

Практически все современные диеты, включая коммерческие, рекомендуют прием большого количества пищевых волокон (20–30 г в сутки). Однако важно отметить, что продукты, имеющие высокое содержание пищевых волокон, все равно содержат дополнительные калории за счет других компонентов, что требует углубленного учета калорийности рациона при составлении плана диетотерапии. В этой связи целесообразно применение псиллиума (Мукофальк) как оптимального волокно-пищевого модификатора в программах снижения веса, т.к. этот препарат обладает минимальной калорийностью (0,1 ккал/100 г) и на 100% состоит из мягких пищевых волокон. Важно отметить, что псиллиум характеризуется высокой способностью связывать воду. Так, 1 грамм псиллиума связывает 40 мл в воды, а 1 пакетик Мукофалька связывает 150–200 мл воды.



**Рисунок 5.**

**Увеличение доли продуктов, богатых водой, приводит к более выраженному снижению массы тела**

Мукофальк является источником пищевых волокон, уникальным по своему составу: пищевые волокна Мукофалька состоят из трех фракций, каждая из которых обеспечивает собственный терапевтический эффект:

- фракция А (30%) – фракция, не ферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем);
- гель-формирующая фракция В (55%) – частично ферментируемая фракция, обеспечивающая образование слизи;
- фракция С (15%) – быстроферментируемая кишечными бактериями фракция, при распаде образуются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), являющиеся энергетическим субстратом для нормальной микрофлоры и клеток эпителия кишечника.

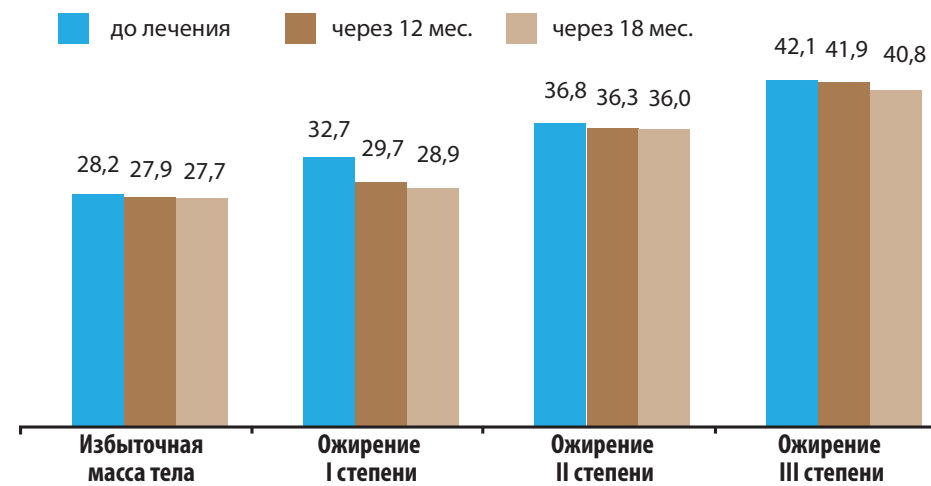
При приеме псиллиума перед основными приемами пищи он увеличивает время пребывания пищи в желудке, объем пищи и тем самым снижает калорийность питания, необходимого для поддержания пищевого комфорта. Другой механизм действия псиллиума при ожирении – адсорбция части жиров и холестерина из пищи.

По данным НИИ диетологии и диетотерапии (г. Самара), включение в терапию пациентов с ожирением препарата Мукофальк потенцирует эффект снижения избыточной массы тела (табл. 6). Эти данные были подтверждены в работе Комиссаренко И.А. и соавт., показавшей тенденцию к регрессии ИМТ у пациентов с ожирением, принимающих псиллиум в течение 18 мес. Наиболее значимым, в среднем на 11,6% (с  $32,7 \pm 1,9$  до  $28,9 \pm 0,087$  кг/м<sup>2</sup>), и статистически достоверным уменьшение ИМТ было в группе больных, у которых он изначально составлял 30–34,9 кг/м<sup>2</sup> (рис. 6).

**Таблица 6.**

**Влияние препарата Мукофальк на снижение массы тела у больных с ожирением**

	Среднее изменение ИМТ	% пациентов с хорошим результатом (↓ ИМТ > 10%)
Пациенты с Мукофальком (+ базисное лечение)	-9%	47%
Пациенты без Мукофалька (базисное лечение)	-7%	13%



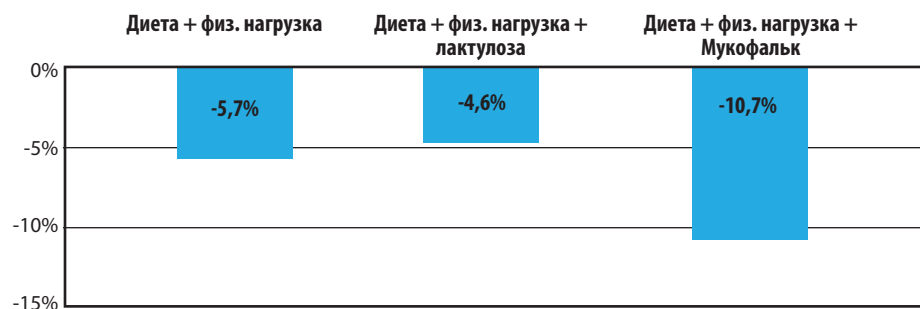
Динамика ИМТ (в кг/м<sup>2</sup>) на фоне приема Мукофалька

**Рисунок 6.**

**Снижение массы тела на фоне терапии Мукофальком**



В нашем собственном исследовании включение псиллиума в дополнение к диете и физическим нагрузкам у больных с ожирением и функциональными запорами приводило к более выраженному снижению массы тела у таких пациентов, тогда как включение в схему терапии препаратов лактулозы не давало подобного дополнительного эффекта (рис. 7).

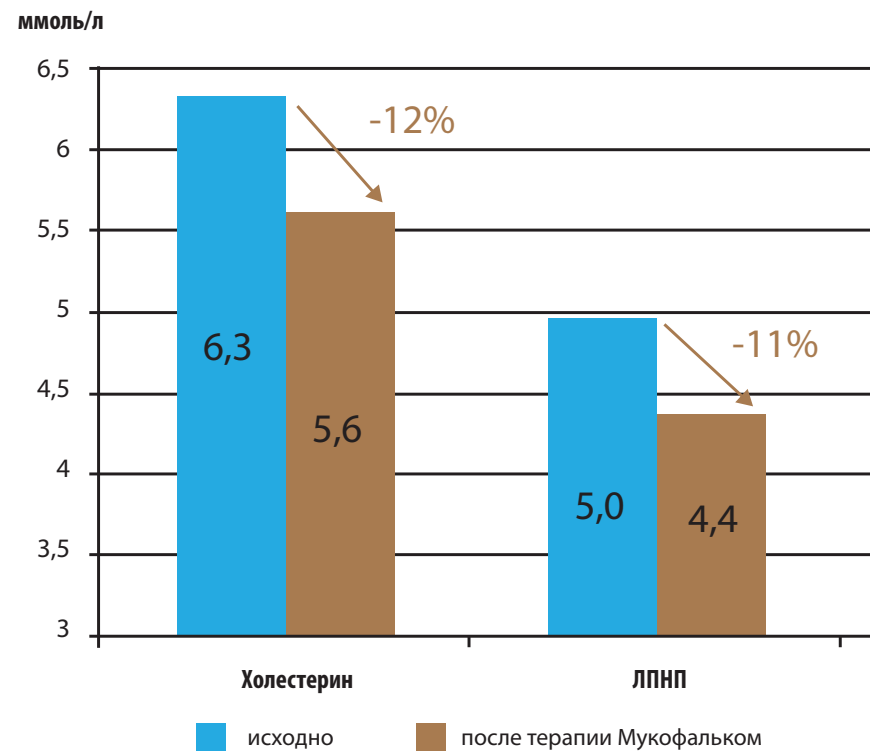


**Рисунок 7.** Относительное снижение массы тела через 6 месяцев терапии у пациентов с ожирением и функциональными запорами

Важно отметить, что для диетотерапии с включением Мукофалька свойственен эффект снижения уровня холестерина и его атерогенной фракции ЛПНП, если они исходно повышены (рис. 8). Механизм снижения холестерина в сыворотке крови и нормализации липидного и углеводного обмена связан с адсорбцией в кишечнике жиров, желчных кислот и холестерина. При приеме Мукофалька в тонкой кишке гель-формирующая фракция псиллиума связывает желчные кислоты. В результате снижается их реабсорбция и увеличивается их экскреция с калом, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня холестерина в крови.

На сегодняшний день эффективность гиполипидемического действия псиллиума (табл. 7) была доказана в целом ряде (более 50) рандомизированных клинических исследований и несколькими метаанализами (уровень доказательности А). При этом псиллиум обладает наибольшей эффективностью среди пищевых волокон в отношении снижения уровня как сывороточного холестерина, так и холестерина в печени (табл. 8). В 1998 году FDA подтвердило, что псиллиум достоверно снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и совместно с Американской кардиологи-

ческой ассоциацией рекомендовало назначение его при легкой и умеренной гиперхолестеринемиях.



**Рисунок 8.** Влияние препарата Мукофальк® на уровни холестерина и ЛПНП у больных с ожирением

**Таблица 7.** Эффективность различных гиполипидемических препаратов

Антигиперлипидемические препараты	ЛНП %	Триглицериды %	ЛВП %
Статины	↓ 18–55	↓ 7–30	↑ 5–15
Никотиновая кислота	↓ 5–25	↓ 20–50	↑ 15–35
Фибраты	↓ 5–20	↓ 20–50	↑ 10–20
Секвестранты желчных кислот	↓ 17–30	↓ 0–5	↑ 3–5
Рыбий жир	↓ 0–5	↓ 20–50	↑ 0–5
Фитостеролы	↓ 10–15	↓ 0–5	↑ 0–5
Псиллиум (Plantago ovata)	↓ 10–15	↓ 0–5	↑ 0–5

**Таблица 8.**

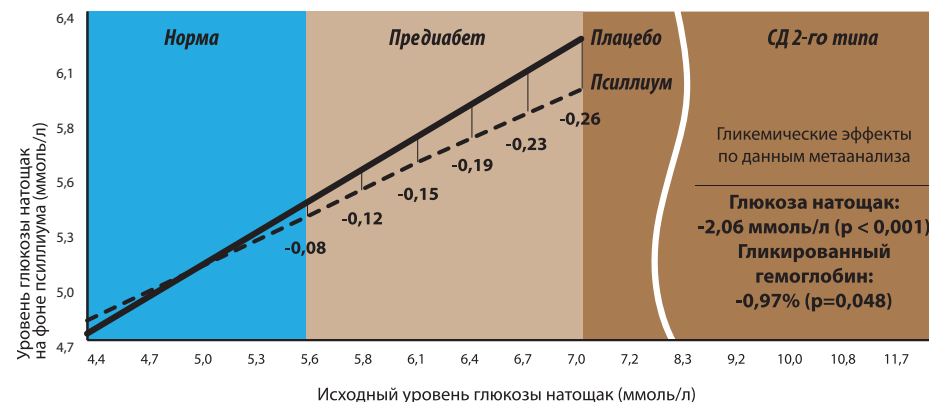
**Эффективность различных гиполипидемических препаратов**

Пищевые волокна	Снижение уровня холестерина в крови (%)	Снижение уровня холестерина в печени (%)
Псиллиум (Мукофальк)	-34	-53
Пектин	-18	-25
Соевые волокна	-11	-19
Овсяные отруби	-7	-19
Кукурузные отруби	-5	-9
Пшеничные отруби	+7	-2
Рисовые отруби	+9	+16

Отдельно стоит отметить, что терапия псиллиумом положительно влияет на углеводный обмен, что особенно актуально в рамках терапии пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП. Прием псиллиума уменьшает набор веса и увеличивает чувствительность к инсулину при СД 2-го типа и ожирении. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании назначение 10 г псиллиума в день (3 пакетика Мукофалька) в течение 8 недель приводило к достоверному снижению уровня глюкозы в крови на 11% по сравнению с плацебо. Более того, в недавно опубликованном метаанализе было продемонстрировано, что длительный прием псиллиума оказывает существенное положительное влияние на показатели уровня глюкозы натощак в среднем на 2,06 ммоль/л (-37,0 mg/dL;  $p < 0,001$ ) и гликированного гемоглобина почти на 1% (-0,97% (-10,6 mmol/mol);  $p = 0,048$ ) у пациентов с СД 2-го типа. Аналогичная тенденция была выявлена и у лиц с предиабетом, хотя абсолютное снижение в этом случае менее выражено (рис. 9). Важно отметить, что у лиц с эугликемией псиллиум не приводит к снижению уровня глюкозы.

Таким образом, препарат Мукофальк оказывает политаргетное действие у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, приводя к регрессии массы тела, а также реализуя гиполипидемические и гипогликемические свойства. Включение данного препарата в алгоритмы комплексного лечения данной сложной группы больных позволяет снизить риски развития коморбидной патологии и добиться улучшения долгосрочного прогноза.

Схема применения препарата Мукофальк в составе диеты для снижения массы тела: 2–3 саше в день (6–10 г псиллиума в день). Длительность курса лечения: не менее 2–3 месяцев, длительно. Принимать за 15–30 минут до приема пищи или во время еды (рис. 10).



**Рисунок 9.**

**Влияние псиллиума на уровень глюкозы у лиц с эугликемией, предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа по данным метаанализа 35 исследований**

1 пакет Мукофалька разводить в 150-200 мл любой жидкости (вода связана и не поступает в системный кровоток из ЖКТ)



Разнести прием Мукофалька и других препаратов на 30-60 минут (чтобы предотвратить их адсорбцию)



Принимать Мукофальк за 30 минут до еды (наполнение желудка снижает аппетит и уменьшает объем съеденной пищи)



**Рисунок 10.**

**Особенности приема препарата псиллиума (Мукофальк) у пациентов с ожирением**

## VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ожирение является важной медико-социальной проблемой современной медицины, имеющей мультитаргетные риски различной патологии, включая поражение органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы. Снижение массы тела и инсулинрезистентности – важнейшие элементы адекватного подхода к лечению ожирения и профилактике ассоциированных с этим заболеванием рисков. В лечении метаболического синдрома и ожирения наиболее обоснованным представляется применение комбинированных средств патогенетического действия, способных снизить аппетит, усилить потерю калорий, позитивно влиять на патогенетические звенья ожирения и контролировать сцепленные синдромы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гинзбург М.М. Отчет «Опыт применения препарата Мукофальк в комплексной терапии у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом». – Самара: НИИ диетологии и диетотерапии, 2010.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шутьпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 2: 24-42.
3. Комиссаренко И.А., Левченко С.В., Гудкова Р.Б., Сильвестрова С.Ю. Эффекты длительного применения псиллиума при лечении больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2014; 3: 29-36.
4. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации (2010).
5. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2012; 2: 36-39.
6. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Дивертикулы желудочно-кишечного тракта: учебно-методическое пособие для врачей. – М., 2015.
7. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени // Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 20-7.
8. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. – М., 2009.
9. Маев И.В., Москалева А.Б., Сальникова Е.А., Кучерявый Ю.А. Ожирение и болезни поджелудочной железы // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2008; 1: 24-29.
10. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. – М., 2015.
11. Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Андреев Д.Н. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом // Лечащий врач. 2016; 4: 117-123.
12. Ожирение / Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO). Глобальные практические рекомендации. 2009.
13. Руководство по внутренней медицине / Под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. – М., 2015.
14. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. – М., 2016.
15. Acosta A, Camilleri M. Gastrointestinal morbidity in obesity. Ann N Y Acad Sci. 2014;1311:42-56.
16. Anderson J.W., Jones A.E., Riddell-Mason S. Ten different dietary fibers have significantly different effects on serum and liver lipids of cholesterol-fed rats. J. Nutr. 1994; 124: 78–83.

17. Anderson JW, Allgood LD, Turner J, et al. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(4):466–73
18. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*. 2013;62(6):933–47.
19. Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia – current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4(11):1901–38.
20. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Annals of internal medicine*. 2000;132(2):112–7.
21. Bird CL, Frankl HD, Lee ER, Haile RW. Obesity, weight gain, large weight changes, and adenomatous polyps of the left colon and rectum. *American Journal of Epidemiology*. 1998;147(7):670–80.
22. Blac E, Holst C, Astrup A, et al. Long-term influences of body-weight changes, independent of the attained weight, on risk of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005; 22:1199–1205.
23. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. for the BMI-CHD Collaboration Investigators. *Arch Intern Med*. 2007; 167:1720–1728.
24. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003; 348:1625–1638.
25. Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: Results from a general population study. *Am J Public Health*. 2000; 90:251–257.
26. Castro AV, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. Obesity, insulin resistance and comorbidities ? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(6):600-9.
27. Chen S, Xiong G, Wu S. Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis. *Journal of digestive diseases*. 2012;13(5):244–51.
28. De Waele B, Vanmierlo B, Van Nieuwenhove Y, Delvaux G. Impact of body overweight and class I, II and III obesity on the outcome of acute biliary pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32(4): 343–45.
29. Delgado-Aros S, Locke G, Camilleri M, Talley N, Fett S, Zinsmeister A, 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.
30. Derakhshan MH, Robertson EV, Fletcher J, et al. Mechanism of association between BMI and dysfunction of the gastro-oesophageal barrier in patients with normal endoscopy. *Gut* 2012;61:337-43.
31. Drahos J, Ricker W, Parsons R, et al. Metabolic Syndrome Increases Risk of Barrett Esophagus in the Absence of Gastroesophageal Reflux: An Analysis of SEER-Medicare Data. *J Clin Gastroenterol* 2014.
32. Eliassen, AH, Colditz, GA, Rosner, B, et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*. 2006; 296:193–201.
33. Ello Martin JA, Roe LS, Ledikwe JH, et al. Dietary energy density in the treatment of obesity: a year long trial comparing 2 weight-loss diets. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1465–1477
34. El-Serag H, Kvapil P, Hacken-Bitar J, Kramer J. Abdominal obesity and the risk of Barrett’s esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(10):2151–6.
35. Emberson JR, Whincup PH, Morris RW, et al. Lifestyle and cardiovascular disease in middle-aged British men: The effect of adjusting for within-person variation. *Eur Heart J*. 2005; 26:1774–1782.
36. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010;51(2):679–689.
37. Foster GD, Sanders MH, Millman R, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:1017–1019.
38. Funnell IC, Bornman PC, Weakley SP, et al. Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80(4): 484–6.
39. Garcia JM, Splenser AE, Kramer J, et al. Circulating Inflammatory Cytokines and Adipokines Are Associated With Barrett’s Esophagus: A Case-Control Study. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2014;12:229–238.
40. Gibb RD, McRorie JW Jr, Russell DA, Hasselblad V, D’Alessio DA. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: a meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1604-14.
41. Gray DS. Diagnosis and prevalence of obesity. *Med Clin North Am*. 1989;73(1):1-13.
42. Greer KB, Thompson CL, Brenner L, et al. Association of insulin and insulin-like growth factors with Barrett’s oesophagus. *Gut* 2012;61:665-672.
43. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, et al. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: An epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008; 9:132.
44. Guh D, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham C, Anis A. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88.
45. Haidar YM, Cosman BC. Obesity epidemiology. *Clin Colon Rectal Surg*. 2011;24(4):205-10.
46. 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.
47. He Q, Li JD, Huang W, Zhu WC, Yang JQ. Metabolic syndrome is associated with increased risk of Barrett esophagus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31):e4338.
48. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *International Journal of Epidemiology* 2012;41:1706-1718.



49. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C. et al. Body mass index and risk for endstage renal disease. *Ann Intern Med.* 2006; 144:21–28.
50. Ingelsson E, Sundström J, Arnlov J, et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA.* 2005; 294:334–341.
51. Ioannou GN, Weiss NS, Kowdley KV, Dominitz JA. Is obesity a risk factor for cirrhosis-related death or hospitalization? A population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2003;125(4):1053–9.
52. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001; 59:1498–1509.
53. Kim BC, Shin A, Hong CW, Sohn DK, Han KS, Ryu KH, et al. Association of colorectal adenoma with components of metabolic syndrome. *Cancer Causes Control.* 2012;23(5):727–35.
54. Kim H, Yoo T, Park D, Park J, Cho Y, Sohn C, et al. Influence of overweight and obesity on upper endoscopic findings. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2007;22(4):477–81.
55. Kubo A, Corley D. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2006;15(5):872–8.
56. Larsson S, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer.* 2007;97(7):1005–8.
57. Latner JD, Stunkard AJ. Getting worse: The stigmatization of obese children. *Obes Res.* 2003; 11:452–456.
58. Lindkvist B, Johansen D, Stocks T, et al. Metabolic risk factors for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: a prospective study of 580,000 subjects within the Me-Can project. *BMC Cancer* 2014;14:103.
59. MacDonald K, Porter GA, Guernsey DL, et al. A polymorphic variant of the insulin-like growth factor type I receptor gene modifies risk of obesity for esophageal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiology* 2009;33:37–40.
60. Mannisto, S, Smith-Warner, S. Body mass index, height and risk of renal cell cancer in a pooled analysis of 13 cohort studies. *Obes Rev.* 2006; 7(Suppl 2):106–107.
61. Mayo Clinic gastroenterology and hepatology board review / editor-in-chief, Stephen C. Hauser; associate editors, Amy S. Oxentenko, William Sanchez. – 5th edition. 2015.
62. McElholm AR, McKnight A-J, Patterson CC, et al. A population-based study of IGF axis polymorphisms and the esophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence. *Gastroenterology* 2010;139:204–12.e3.
63. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev.* 2010;11(1):19–30
64. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012. *JAMA.* 2014;311(8):806–14.
65. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, et al. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006;130:639–49.
66. Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H et al. Obesity Increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatology* 2006; 19(4): 279–85.
67. Rolls BJ. Plenary Lecture 1: Dietary strategies for the prevention and treatment of obesity. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(1):70–9.
68. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, McManus K, Champagne CM, Bishop LM, Laranjo N, Leboff MS, Rood JC, de Jonge L, Greenway FL, Loria CM, Obarzanek E, Williamson DA. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med.* 2009;360(9):859–73
69. Shen J, Goyal A, Sperling L. The emerging epidemic of obesity, diabetes, and the metabolic syndrome in china. *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:178675.
70. Singh S, Sharma AN, Murad MH, et al. Central Adiposity Is Associated With Increased Risk of Esophageal Inflammation, Metaplasia, and Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013;11:1399–1412.e7.
71. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. – 10th ed. 2015.
72. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(2):152–62.
73. Strate L, Liu Y, Aldoori W, Syngal S, Giovannucci E. Obesity increases the risks of diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology.* 2009;136(1):115–1220.
74. Strauss RS, Pollack HA. Social marginalization of overweight children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157:746–752.
75. Strychar I. Diet in the management of weight loss. *CMAJ.* 2006 3;174(1):56–63.
76. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013;93(1):359–404.
77. Tilg H, Moschen AR. Mechanisms behind the link between obesity and gastrointestinal cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(4):599–610.
78. Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:837–58.
79. Wang ZQ, Zuberi AR, Zhang XH, et al. Effects of dietary fibers on weight gain, carbohydrate metabolism, and gastric ghrelin gene expression in mice fed a high-fat diet. *Metabolism.* 2007;56(12):1635–42.
80. Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan H-W, Jia G-Q, Bai H-L, 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.
81. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol.* 2005; 99:1592–1599.
82. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: A case-control study. *INTERHEART Study Investigators. Lancet.* 2005; 366:1640–1649.

*Пособие для врачей*

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев

## ОЖИРЕНИЕ И КОМОРБИДНОСТЬ

Сдано в набор 10.11.2016.

Подписано в печать 21.11.2016.

Бумага мелованная, 115 г .

Гарнитура Mugiad Pro. Печать офсетная.

Тираж 10 000 экз. Заказ ДФ123.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»



