

ВЛИЯНИЕ НА ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО ВЪРХУ НЯКОИ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

В световен мащаб се наблюдава нарастване на наднорменото тегло и затлъстяването, както и влиянието им върху редица заболявания на стомашно-чревния тракт. Настоящата статия има за задача да систематизира някои от потенциалните механизми на влияние на затлъстяването върху най-честите и социално-значими гастроентерологични заболявания като гастроезофагеална рефлуксна болест, Баретов хранопровод, аденокарцином на хранопровода, карцином на стомаха, функционални стомашни нарушения, синдром на раздразненото черво, дивертикулоза, целиакия, полипи на колона, възпалителни болести на червата, неалкохолна мастна чернодробна болест, жлъчно-каменна болест, панкреатити, колоректален, хепатоцелуларен, панкреасен карцином, техните усложнения и отговора на редица терапевтични стратегии.



доц. г-р Антония
Атанасова, гми

МУ "Проф. г-р
Параскев Стоянов",
гр. Варна

Ключови думи:

затлъстяване,
възпаление,
гастроентероло-
гични заболявания,
влияние

В световен мащаб се увеличава честотата и разпространението на затлъстяването сред деца, юноши и възрастно население и се превръща в един от основните здравни проблеми. Световната здравна организация (СЗО) определя затлъстяването като прекомерно натрупване на телесни мазнини, което е свързано с множество рискове за здравето. За преодеяване на трудностите, свързани с измерването и класифицирането на процента телесни мазнини, СЗО предлага употребата на индекса на телесна маса (ИТМ) като специфичен параметър за определяне на наднорменото тегло и затлъстяване, където ИТМ = тегло (kg)/височина (m²). Според ИТМ индивидите се

разпределят на такива с: нормално телесно тегло: 18.5-24.9 kg/m²; наднормено тегло: 25.0-29.9 kg/m²; затлъстяване 1 степен: 30.0-34.9 kg/m²; затлъстяване 2 степен: 35.0-39.9 kg/m²; затлъстяване 3 степен ≥ 40 kg/m². ИТМ не позволява пълна оценка на телесния състав, тъй като не може да разграничи телесната маса без мазнини от мастната тъкан. По този начин индивид с нормален ИТМ, но с излишък от мастна тъкан, може да бъде „скрит“ в рамките на нормални стойности на ИТМ⁽¹⁾.

Затлъстяването е свързано със значително намаляване на продължителността на живота, тъй като води до повишен риск от сърдечно-съдови заболявания, захарен диабет, неоплазми и редица сто-

машно-чревни заболявания. През последните години се натрупаха множество доказателства за връзка между затлъстяването и значително намаляване очакваната продължителност на живот⁽²⁻⁵⁾.

Стомашно-чревният тракт играе ключова роля в процесите на затлъстяване чрез чувството на глад и ситост, производство на чревни хормони, които влияят на апетита като грелин, холецистокинин (ССК) и peptide YY (Peptide YY или Petide Tyrosine Tyrosine = PYY), инкретини (напр. Glucagon-Like Peptide-1, GLP-1), които влияят на постпрандиалната гликемия и усвояването на хранителни вещества. Тези процеси определят положителния енергиен баланс, който води до затлъстява-

не, промени в жлъчните киселини, микробиома и метаболитните продукти от микробното смилане на хранителни вещества (късоверижни мастни киселини), които променят някои от метаболитните фактори, свързани със затлъстяването^[6].

Различни механизми могат да свържат затлъстяването и стомашно-чревните заболявания: механични, протуморни, канцерогенни и диетични фактори, систематизирани в Табл. 1^[7].

Гастроэзофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) се дефинира като хронични повтарящи се епизоди на пирозис, кисели регургитации, както и екстраэзофагеални прояви, които влошават качеството на живот^[8]. Разпространението на ГЕРБ в западните страни варира между 10 и 20%, докато в Азия е <5%^[9]. Един от значимите рискови фактори за появата на това заболяване е затлъстяването^[10], а основният патогенетичен механизъм изглежда е повишеното коремно налягане, което води до релаксация на долната част на хранопроводния сфинктер (ДЕС).

Едно скорошно проучване разкрива връзка между интраабдоминалната мастна тъкан и промените на лигавицата при гастроэзофагеалната връзка^[11]. Съотношение талия-ханш (WHR) е по-важен рисков фактор за ГЕРБ от ИТМ^[12], като коремното затлъстяване корелира с тежестта на ГЕРБ, оценена чрез класификацията по Лос Анджелис А, В и С^[13]. Абдоминалното затлъстяване разкрива връзката между затлъстяването, Баретовия хранопровод (БХ) и аденокарцинома на хранопровода. При пациенти с ГЕРБ и висок риск от БХ, телесните мазнини се разпределят предимно висцерално, отколкото в областта на ханша, а

обиколката на талията е значителен рисков фактор за БХ, независимо от ИТМ^[14]. Висцералната мазнина е метаболитно активна тъкан, която произвежда адипоцитокини в серума, като интерлевкин-1 (ИЛ-6) и тумор некротизиращ фактор-алфа (TNF-α), които участват както в патогенезата на ГЕРБ, така и в канцерогенезата^[15]. При пациенти с БХ затлъстяването е пряко свързано с прогресията до аденокарцином. Наблюдавани са по-високи нива на лептин и по-ниски нивата на адипонектин, които са предложени като маркери за прогресия към аденокарцином. В един мета-анализ на 2488 случая с аденокарцином на хранопровода се установява силна правопрпорционална корелация между наднорменото тегло и затлъстяването и при двата пола (мъже: OR 2.4, 95% CI: 1.9-3.2; и жени: OR 2.1, 95% CI: 1.4-3.2). Рискът от аденокарцином на хранопровода се увеличава и с нарастване на централния тип затлъстяване (OR, 2.51; 95% CI, 1.56-4.04) в сравнение с нормалното телосложение^[6].

Затлъстяването се счита за провъзпалително и проканцерогенно състояние и се признава за важен, потенциално модифициран рисков фактор за карцином, включително карцином на стомаха. Различни мета-анализи съобщават за връзката между затлъстяването (висок ИТМ) със стомашен рак в различни локализации. Известно е, че този карцином се свързва с наличие на *H. pylori* инфекция. Вероятно затлъстяването може да ускори *H. pylori* медираната стомашна канцерогенеза.

Затлъстяването е идентифицирано като рисков фактор за развитието и на функционална диспепсия (ФД), тъй като се свързва с нарушена

стомашна подвижност, скоростта на изпразване на стомаха и увеличаване на стомашния обем^[16]. В едно ретроспективно проучване се доказва, че висцералното затлъстяване, а не подкожната мастна тъкан значително корелира с диспепсия^[17]. Накор се потвърди връзката между затлъстяването и ФД и при педиатрични популации. Позитивна корелация се установи и между затлъстяването и синдрома на раздразнените черва, функционален запек, но не и за функционалната коремна болка^[18].

Синдромът на раздразненото черво (IBS) е стомашно-чревно разстройство, характеризиращо се с хронична коремна болка и променен ритъм на дефекация, без известни органични причини^[19]. Обсъждат се редица етиопатогенетични фактори, като абнормна подвижност на червата, възпаление, висцерална свръхчувствителност, невротрансмитерен дисбаланс и нарушаване взаимодействията на оста черво-мозък, както и затлъстяване. Няколко фактора, които са общи както за затлъстяването, така и за IBS (като диета, богата на рафинирани въглехидрати или липиди, ниско съдържание на фибри, нарушение на чревна подвижност, промяна на чревната микробиота, възпаление) могат да обяснят връзката между двете клинични състояния^[20]. Високите серумни нива на липопротеини с ниска плътност (LDL) са независим предиктор за развитие на IBS при пациенти със затлъстяване. В патогенезата стои променена абсорбция на мазнини поради локално ниско-степенно възпаление в червата или промяна на чревния микробиом^[21]. Нивата на липопротеините в кръвта се регулират от хепатоцитите, а неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ), която променя

функцията на хепатоцитите, също корелира със затлъстяването и IBS^[22]. Промяна в метаболизма на висцералните мазнини влияе върху подвижността на стомашно-чревния тракт и по този начин стимулира производството на адипокини и имунологични фактори^[23]. Интересното е, че „чревният микробиом при затлъстели“ се характеризира с намален брой на Bacteroidetes и увеличен брой Firmicutes. Тази промяна е свързана с по-голям капацитет за извличане на енергия от храната, благодарение на повишената способност за разграждане на въглехидратните комплекси^[24].

Затлъстяването е свързано също и с повишен риск от дивертикулоза на дебелото черво^[25]. Дивертикулоза на колона представлява пролабиране на мукозата и субмукозата, които хернират чрез дефекти през мускулния слой на дебелочревната стена^[26]. Някои проучвания показват по-висока концентрация на метан в дебелото черво на лица със затлъстяване, в резултат от променена чревна бактериална флора. По-високата концентрация на метан повишава интраабдоминалното налягане и допринася за развитието на дивертикулоза^[27]. От друга страна, повишената интраабдоминална мастна тъкан може да увеличи налягането в коремната кухина при затлъстяване. Повишеното интраабдоминално налягане може да доведе до повишено интраабдоминално налягане и по този начин засилва вероятността от образуване на дивертикули^[28]. От друга страна, затлъстяването и дивертикулозата споделят общи предразполагащи фактори като неадекватна консумация на фибри и намалена физическа неактивност. Затлъстяването при дивертикулоза може да бъде свързано и с по-висок

риск от усложнения като кръвене от дивертикули^[29].

В световен мащаб честотата на възпалителните болести на червата (IBD) нараства, в същото време се наблюдава и нарастване на наднорменото тегло и затлъстяването, които вече се срещат между 15-40% сред пациенти с IBD^[30]. Глобално нарастващата честота на IBD се свързва със западния начин на живот, а диетата може да променя състава на микробиома. Повишеното производство на бактериални метаболити, които могат да бъдат вредни за червата, стимулират възпалителните процеси. От друга страна, бактериалната ферментация на несмилаеми въглехидрати води до повишена продукция на късоверижни мастни киселини, които са източник на енергия за епителните клетки на гостоприемника и действат като сигнални молекули с антивъзпалителни, имуномодулиращи, антиоксидантни свойства и подобряват мукозната бариерна функция. Мазнините също могат да имат ефект върху микробиома чрез освобождаване и превръщане на жлъчни соли, като по този начин отрицателно модулират състава на микробиотата^[31]. Скорошни проучвания разкриват, че затлъстяването е рисков фактор за възникване на IBD, главно за болестта на Крон (БК) в сравнение с улцерозния колит (УК)^[32]. Висцералната мастна тъкан е метаболитно активна и увеличава риска от развитие на IBD в сравнение със затлъстяването като цяло, определено от ИТМ. Висцералното затлъстяване при пациенти с БК, се свързва с по-висока вероятност от оперативна интервенция и пенетрираща фенотипна изява, а при УК – с повишен риск от рецидив^[33]. В едно клинично проучване 12-месечно

проследяване разкрива, че затлъстяването се свързва не само с по-висока клинична активност, оценена чрез валидирани индекси на активност, но също и с по-висок риск от рецидив и персистиране на активна болест в сравнение с пациенти с нормален ИТМ^[34]. При пациенти с УК обезитетът може да повлияе негативно отговора на биологична терапия^[35]. Затлъстяването може да повлияе отрицателно и на хирургичните резултати, особено когато затлъстяването се определя според волуметричния анализ на разпределението на мазнините, а не само чрез ИТМ^[36].

Цьолиакията е заболяване в резултат на имунен отговор към глутена при генетично предразположени индивиди и засяга главно тънките черва. Типичната клинична картина включва загуба на тегло, диария и малабсорбция. Парадоксално, разпространението на цьолиакията при хора с наднормено тегло и затлъстяване, се увеличава. При пациенти с новодиагностицирана цьолиакия, честотата на затлъстяване варира от 39 до 44%. Спазването на безглутеновата диета увеличава вероятността за наддаване на тегло при педиатричните и възрастни пациенти със затлъстяване и цьолиакия^[6].

Съществуват три основни типа полипи в дебелото черво: аденоматозни, сератни и хиперпластични полипи. Аденомите и сератни полипи предразполагат към рак на дебелото черво. Има проучвания, които разкриват, че повишеното разпространение на аденоматозни полипи се свързва с най-високите степени на затлъстяване, измерено чрез ИТМ (OR 2.1, 95% CI 1.4-2.3)^[37]. Корелацията е по-силно изразена при жени (OR 4.42; 95% CI 1.53-12.78), отколкото при

мъже (OR 1.26, 95% CI 0.52-3.07). Повишаването на телесното теглото е рисков фактор за поява на аденومي (OR 2.30, 95% CI, 1.25-4.22)^[38], а затлъстяването е свързано с повишен риск от рецидив на аденомите^[39,40].

Колоректалният карцином (КРК) е третият най-често срещан карцином сред мъжете и жените и втората по честота причина за смърт от онкологични заболявания^[41]. Установена е зависимост между ИТМ, обиколката на талията и повишен риск от КРК, като рискът е по-висок при мъже, отколкото при жени^[42]. Два мета-анализа върху 56 и съответно 30 проспективни проучвания съобщават, че с всеки 5 kg/m² увеличение на ИТМ, рискът от КРК се увеличава с 18%, респективно 30%^[6,43]. В едно скорошно популационно проучване, проведено в САЩ, се потвърди, че затлъстяването, както и други фактори (захарен диабет, фамилна анамнеза за други злокачествени заболявания и тютюнопушене), независимо увеличават риска за поява на КРК^[44]. Вероятно връзката между затлъстяването, абдоминалното затлъстяване и КРК е многофакторна поради описаните промени в лептина, адипонектина, микробиома, вторични жлъчни киселини и инсулинова резистентност^[6].

Дисинергична дефекация се среща предимно при многоораждали жени с десцендиращ тазов синдром. В представителна шведска кохорта от 1001 души от общата популация, затлъстяването е свързано с непълна ректална евакуация (OR 1.64; 95% CI 1.09, 2.47)^[45].

Неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ) е хетерогенно състояние, което прогресира от стеатоза до неалкохолна стеатонепатит, чернодробна фиброза и

цироза. В световен мащаб НАМЧБ изпреварва другите хронични чернодробни заболявания, превръща се в най-разпространеното хронично чернодробно заболяване и в най-честата причина за повишени аминотрансферази. Засяга приблизително 30% от населението, като разпространението варира от 5 до 46%^[46]. Популационно базирани проучвания показват положителна корелация между ИТМ и НАМЧБ, което предполага общи патогенни механизми. Доказано е, че затлъстяването може да модулира чревния микробиом, което води до натрупване на триглицериди в хепатоцитите. Модификацията на активността на микробиотата при пациентите със затлъстяване е свързано с увреждане на чревната пропускливост. Намалена чревна бариерна функция води до излагане на черния дроб на продукти, получени от червата, които стимулират чернодробни клетки да произвеждат възпалителни медиатори, които инхибират инсулиновите действия. При затлъстяване инсулиновата чувствителност на периферната тъкан е нарушена под въздействието на адипокините, освободени от мастни тена. Резистентността към инсулин стимулира хипергликемия, като по този начин кара панкреасът да произвежда повече инсулин, за да поддържа глюкозната хомеостаза. Хиперинсулинемията стимулира усвояването на липидите, синтеза и съхранението на мазнини^[7]. Приложението на различни фармакологични средства, насочени към стеатозата, възпалението или фиброзата, са обект на над 50 клинични изпитвания за лечение на НАМЧБ във фаза 2 и 3 и са регистрирани на www.clinicaltrials.gov.

Затлъстяването и НАМЧБ са рискови фактори за появата на хепато-

целуларен карцином (НСС), който е най-често срещаният първичен чернодробен карцином. Мета-анализ на 11 кохортни проучвания установява, че наднорменото тегло носи релативен риск (RR) за НСС от 1.17 (95% CI 1.02-1.34), а затлъстяване RR от 1.89 (95% CI: 1.51-2.36). Някои проучвания показват по-голям риск от смърт от НСС (4.5 RR при мъжете и 1.68 при жени) при ИТМ ≥ 35 kg/m²^[6,43]. Наскоро бе установено, че с честота от 9% годишно нараства НСС, свързан с НАМЧБ^[47].

Установено е, че при хора със затлъстяване честотата на холелитиаза, холецистит и холестеролоза на жлъчния мехур, е по-висока в сравнение със слабите контроли^[48]. Един мета-анализ разкрива, че рискът от заболяване на жлъчния мехур при мъже с наднормено тегло е 1.63 [95% CI: 1.42-1.88], а при тези със затлъстяване релативният риск (RR) е 2.51 [95% CI: 2.16-2.91]; при жени с наднормено тегло RR е 1.44 [95% CI: 1.05-1.98], при затлъстяване е 2.32 [95% CI: 1.17-4.57]^[48]. Коремната обиколка също се явява рисков фактор за заболявания на жлъчния мехур независимо от ИТМ^[49]. Установява се връзка между абдоминално затлъстяване, хиперинсулинемия, инсулинова резистентност, хиперлептинемия, хиперлипидемия и дискинезия на жлъчния мехур^[49].

Острият панкреатит е възпаление на панкреаса, чиято тежест се систематизира посредством различни оценъчни системи и може да варира от лек до фулминантен, със смъртност до 20% при тежък некротизиращ панкреатит^[50]. При затлъстяването се наблюдават по-тежки форми на остър панкреатит. Един мета-анализ на пациентите със затлъстяване се установява повишен риск от развитие на остър

тежък панкреатит ($RR=2.20$, 95% CI 1.82-2.66), с по-висок риск от локални ($RR=2.68$, 95%CI 2.09-3.43) и системни усложнения ($RR=2.14$, 95%CI 1.42-3.21) и по-висок риск от болнична смъртност ($RR=2.59$, 95%CI 1.66-4.03) в сравнение с пациентите без затлъстяване. Смята се, че установените корелации се дължат на хроничното нискостепенно възпаление и промените нива на адипонектин^[50].

Карциномът на панкреаса е деветият по честота в световен мащаб. Редица мета-анализи изтъкват връзката между ИТМ или абдоминално затлъстяване и появата на аденокарцином на панкреаса. Според мета-анализите при жени за всеки 5 kg/m² нарастване на ИТМ се установява 10% повишен риск, а при мъже 13% повишен риск от развитието на този карцином (95% CI 1.04-1.22). Освен това, за всеки допълнителни 10 ст увеличаване обиколката на талията се отчита 11% повишен риск от карцином на панкреаса ($RR=1.11$, 95% CI: 1.051.18)^[51].

Заклучение

Наднорменото тегло, затлъстяването, натрупването на интраабдоминална висцерална мастна тъкан увеличават риска от поява на редица гастроентерологични заболявания, чиято фенотипна изява на този метаболически терен е по-тежка, изходът им е по-лош, а промените в имунната система, повишената секреция на хормони и цитокини от мастната тъкан стимулират хронично възпаление и проканцерогенна микросреда. Ето защо анализът на натрупаните медицински доказателства в областта на затлъстяването, трябва да послужи за създаване на нови терапевтични

стратегии и програми за превенция и борба с това заболяване, което придобива характер на пандемия, оказва пряко и косвено влияние върху разходите за здравеопазване и продължителността на живот на засегнатите индивиди. ■

Книгопис:

- World Health Organization. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1995; pp. 1–452.
- De Lorenzo, A.; Del Gobbo, V.; Premrov, M.G.; Bigioni, M.; Galvano, F.; Di Renzo, L. Normal-weight obese syndrome: Early inflammation? *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, 85, 40–45.
- Wang, Y.C.; Mc Pherson, K.; Marsh, T.; Gortmaker, S.L.; Brown, M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* 2011, 378, 815–825.
- Degado-Aros, S.; Locke, G.R.; Camilleri, M.; Talley, N.J.; Fett, S.; Zinsmeister, A.R.; Melton, L.J. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptom. *Am. J. Gastroenterol.* 2004, 99, 1801–6.
- Ballou, S.; Singh, P.; Rangan, V.; Ilturino, J.; Nee, J.; Lembo, A. Obesity is associated with significantly increased risk for diarrhoea after controlling for demographic, dietary and medical factors: A cross-sectional analysis of the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019, 9, 1019–1024.
- Camilleri, M.; Malhi, H.; & Acosta, A. (2017). Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology*, 152(7), 1656–1670.
- Emerenziani, Pier Luca Guarino, Trillo Asensio, Altomare, Ribolsi, Balestrieri, & Cicala. (2019). Role of Overweight and Obesity in Gastrointestinal Disease. *Nutrients*, 12(1), 111.
- Richter, J.E.; Rubenstein, J.H. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018, 154, 267–276.
- Dent, J.; El-Serag, H.B.; Wallander, M.A.; Johansson, S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut* 2005, 54, 710–717.
- Emerenziani, S.; Rescio, M.P.; Guarino, M.P.; Cicala, M. Obesity and GERD were the link? *World J. Gastroenterol.* 2013, 39, 6536–6539.
- Nam, J.H.; Cho, E.; Kim, J.; Park, E.C.; Kim, J.H. Influences of Visceral Fat Area on the Sites of Esophageal Mucosal Breaks in Subjects with Gastroesophageal Reflux Diseases. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2019, 17, 1–9.
- Ze, Y.; Kim, B.J.; Kang, H.; Kim, J.G. Abdominal Visceral to Subcutaneous Adipose Tissue Ratio is Associated with Increased Risk of Erosive Esophagitis. *Dig. Dis. Sci.* 2017, 62, 1265–1271.
- Nam, S.Y.; Choi, I.J.; Ryu, K.H.; Park, B.J.; Kim, H.B.; Nam, B.H. Abdominal visceral adipose tissue volume is associated with increased risk of erosive esophagitis in men and women. *Gastroenterology* 2010, 139, 1902–1911.
- Stein, J.D.; El-Serag, H.B.; Kuczyński, J.; Kramer, J.R.; Sampliner, R.E. The association of body mass index with Barrett's esophagus. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005, 22, 1005–1010.
- Singh, S.; Sharma, A.N.; Murad, M.H.; Buttar, N.S.; El-Serag, H.B.; Katzka, D.A.; Iyer, P.G. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013, 11, 1399–1412.
- Enck, P.; Azpiroz, F.; Boeckstaens, G.; Elsenbruch, S.; Feinle-Bisset, G.; Holtmann, G.; Jeffrey, M.; Lackner, J.M.; Ronkainen, J.; Schemann, M.; et al. Functional dyspepsia. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017, 3, 17081.
- Jung, J.G.; Yang, J.N.; Lee, C.G.; Choi, S.H.; Kwack, W.G.; Lee, J.H.; Kang, H.W. Visceral adiposity is associated with an increased risk of functional dyspepsia. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016, 31, 567–574.
- Tambucci, R.; Quitadamo, P.; Ambrosi, M.; De Angelis, P.; Angelino, G.; Stagi, S.; Verrotti, A.; Staiano, A.; Farello, G. Association Between Obesity/Overweight and Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019, 4, 517–520.
- Longstreth, G.F.; Thompson, W.G.; Chey, W.D.; Houghton, L.A.; Mearin, F.; Spiller, R.C. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006, 130, 1480–1491.
- Aasbrenn, M.; Høgestad, I.; Eribe, I.; Kristinsson, J.; Lydersen, S.; Mala, T.; Farup, P.J. Prevalence and predictors of irritable bowel syndrome in patients with morbid obesity: A cross-sectional study. *BMC Obes.* 2017, 4, 22.
- Ohman, L.; Simren, M. Pathogenesis of IBS: Role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010, 7, 163–73.
- Rinella, M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *JAMA* 2015, 313, 2263–2273.
- Akhondi, N.; MemarMontazerin, S.; Soltani, S.; Saneei, P.; HassanzadehKeshтели,

- A.; Esmailzadeh, A.; Adibi, P. General and abdominal obesity in relation to the prevalence of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2019, 4, 566–576.29.
- Turnbaugh, P.J.; Hamady, M.; Yatsunenko, T.; Cantarel, B.L.; Duncan, A.; Ley, R.E.; Sogin, M.L.; Jones, W.J.; Roe, B.A.; Affourtit, J.P.; et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009, 457, 480–484.
- Violi, A.; Cambiè, G.; Miraglia, C.; Barchi, A.; Nouvenne, A.; Capasso, M.; Leandro, G.; Meschi, T.; De' Angelis, G.L.; Di Mario, F. Epidemiology and risk factors for diverticular disease. *Acta Biomed.* 2018, 89 (Suppl. S9), 107–112.
- Tursi, A.; Papagrigroriadis, S. Review article: The current and evolving treatment of colonic diverticular disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009, 6, 532–546.
- Tursi, A.; Mastromarino, P.; Capobianco, D.; Eisei, W.; Miccheli, A.; Capuani, G.; Tomassini, A.; Campagna, G.; Picchio, M.; Giorgetti, G.; Fabiocchi, F.; Brandimarte, G. Analysis of microbiota and metaboloins in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Gastroenterology* 2016, 1, S481–S482.
- Wijampreecha, K.; Ahuja, W.; Chesdchajai, S.; Thongprayoon, C.; Jaruvongvanich, V.; Cheungpasitporn, W.; Ungprasert, P. Obesity and the Risk of Colonic Diverticulosis: A Meta-analysis. *Dis. Col. Rectum.* 2018, 61, 476–483.
- Nagata, N.; Sakamoto, K.; Arai, T.; Niikura, R.; Shimbo, T.; Shinozaki, M.; Aoki, T.; Sekine, K.; Okubo, H.; Watanabe, K.; et al. Visceral fat accumulation affects risk of colonic diverticular hemorrhage. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2015, 30, 1399–1406.
- Singh, S.; Dulai, P.S.; Zarrinpar, A.; Ramamoorthy, S.; Sandborn, W.J. Obesity in IBD: Epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017, 14, 110–121.
- Staley, C.; Weingarden, A.R.; Khoruts, A.; Sadowsky, M. Interaction of Gut Microbiota with Bile Acid Metabolism and its Influence on Disease States. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2017, 101, 47–64.
- Khalili, H.; Ananthakrishnan, A.N.; Konijeti, G.G.; Higuchi, L.M.; Fuchs, C.S.; Richter, J.M.; Richter, J.M.; Chan, A.T. Measures of obesity and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015, 21, 361–368.
- Van Der Sloot, K.W.; Joshi, A.D.; Bellavance, D.R.; Gilpin, K.K.; Stewart, K.O.; Lochhead, P.; Garber, J.J.; Gialourakis, C.; Yajnik, V.; Ananthakrishnan, A.N.; et al. Visceral adiposity, genetic susceptibility, and risk of complications among individuals with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017, 23, 82–88.
- Jain, A.; Nguyen, N.H.; Proudfoot, J.A.; Martin, C.F.; Sandborn, W.J.; Kappelman, M.D.; Long, M.D.; Singh, S. Impact of Obesity on Disease Activity and Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) in Inflammatory Bowel Diseases. *Am. J. Gastroenterol.* 2019, 114, 630–639.
- Singh, S.; Facciorusso, A.; Singh, A.; VandeCasteele, N.; Zarrinpar, A.; Prokop, L.; Grunwald, E.; Curtis, J.; Sandborn, W. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor-alpha agents in patients with select immunomediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2018, 13, e0195123.
- Onnelly, T.M.; Juzva, R.M.; Sangster, W.; Sehgal, R.; Tappouni, R.F.; Messaris, E. Volumetric fat ratio and not body mass index is predictive of ileocolicotomy outcomes in Crohn's disease patients. *Dig. Surg.* 2014, 31, 219–224.
- Bird, C.L.; Frank, H.D.; Lee, E.R.; et al. Obesity, weight gain, large weight changes, and adenomatous polyps of the left colon and rectum. *Am J Epidemiol* 1998;147:670-680.
- 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;16:526-531.
- Laiyemo, A.O.; Doubeni, C.; Badurdeen, D.S.; et al. Obesity, weight change, and risk of adenoma recurrence: a prospective trial. *Endoscopy* 2012;44:813-818.
- Anderson, J.C.; Rangasamy, P.; Rustagi, T., et al. Risk factors for sessile serrated adenomas. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:694-699.
- Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018, 68, 394–424.
- Winkels, R.M.; Heine-Bröring, R.C.; Van Zulphen, M.; van Harten-Gerritsen, S.; Kok, D.E.; Van Duinhoven, F.J.; Kampman, E. The COLON study: Colorectal cancer: Longitudinal, observational study on nutritional and lifestyle factors that may influence colorectal tumour recurrence, survival and quality of life. *BMC Cancer* 2014, 27, 14–374.
- Larsson, S.C.; Wolk, A. Obesity and colon and rectal cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, 86, 566–565.
- Glover, M.; Mansoor, E.; Panthar, M.; Parasa, S.; Cooper, G.S. Epidemiology of Colorectal Cancer in Average Risk Adults 20–39 Years of Age: A Population-Based National Study. *Dig. Dis. Sci.* 2019, 1–8.
- Aro, P.; Ronkainen, J.; Talley, N.J.; et al. Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms: an adult endoscopic population based study. *Gut* 2005;54:1377-1383.
- Rinella, M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015;313:2263-73.
- Younossi, Z.M.; Onguren, M.; Henry, L., et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 2015;62:1723-1730.
- Guh, D.; Zhang, W.; Bansback, N., et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88. doi: 10.1186/1471-2458-9-88.
- Tsai, C.J.; Leitzmann, M.; Willett, W., et al. Central adiposity, regional fat distribution, and the risk of cholecystectomy in women. *Gut* 2006;55:708-714.
- Chen, S.; Xiong, G.; Wu, S. Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis. *J Dig Dis* 2012;13: 244-251.
- Aune, D.; Greenwood, D.; Chan, D., et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2012;23:843-852.