

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-12-01>

Гастроэнтерологические проявления метаболического синдрома

Ю. Успенский^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
Ю. Фоминых², кандидат медицинских наук, доцент,
Я. Соусова¹,
З. Гулунов¹,
Р. Ниязов³

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

³ФКУЗ «МСЧ МВД России по Санкт-Петербургу и Ленинградской области»

E-mail: jaf@mail.ru

Одной из новых концепций метаболического синдрома стала теория существования гастроэнтерологических кластеров.

Изучение взаимосвязи между метаболическим синдромом и некоторыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта позволяет рассматривать последние в качестве диагностических критериев, однако без четкого понимания всех аспектов формирования этой корреляции невозможно использование имеющейся информации в практической медицине, что оставляет задачу нерешенной.

Ключевые слова: гастроэнтерология, метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы.

Для цитирования: Успенский Ю., Фоминых Ю., Соусова Я. и др. Гастроэнтерологические проявления метаболического синдрома // Врач. – 2018; 29 (12): 3–8. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-12-01>

Изучение метаболического синдрома (МС) — один из наиболее важных вопросов, стоящих перед медицинским сообществом. Несмотря на огромное количество проводимых исследований, цельное представление о путях, по которым осуществляются возникновение и развитие данного патологического процесса, пока не сложилось, что обусловлено обилием факторов, цикличностью патогенетических механизмов и вовлеченностью подавляющего большинства органов и систем.

В то же время появляется все больше подтверждений неуклонного роста распространенности МС пропорционально ожирению не только в США и европейских странах, но и в Азии, а также среди жителей экономически неразвитых государств. Так, с 1975 по 2016 г. число людей с ожирением выросло втрое. Согласно имеющимся данным, почти у 40% населения земного шара старше 18 лет отмечается избыточная масса тела или диагностировано ожирение (у 13%). Подобная неблаго-

приятная тенденция наблюдается также среди детей и подростков. За последние 40 лет число людей с повышенной массой тела увеличилось с 4 до 18%, в том числе в период с 2000 по 2016 г. отмечен двукратный прирост числа детей с ожирением в возрасте до 5 лет [1].

Усложняет ситуацию отсутствие унифицированного алгоритма диагностики МС, что привело к необходимости поиска новых определяющих его кластеров. В последнее время все более популярным становится предложение включить гастроэнтерологические заболевания в определение МС. Рассмотрим пути и механизмы, по которым осуществляется корреляция с некоторыми из них.

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МС И ОЖИРЕНИЯ В МИРОВОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Выявление МС остается одним из дискуссионных вопросов с момента разработки первых диагностических критериев, предложенных экспертами ВОЗ в 1998 г. и отводящих главенствующую в развитии МС роль инсулинорезистентности (ИР). В последующие 7 лет различные ассоциации и специалисты (Европейская группа инсулинорезистентности — EGIR, Американская ассоциация сердца — АНА, Национальная образовательная программа по холестерину — NCEP, Международная диабетическая федерация — IDF) предлагали дополнения к критериям ВОЗ, учитывающие гиперинсулинемию, оценку окружности талии, этническую принадлежность и др. [2–5]. Однако как предложенные критерии, так и попытки прийти к консенсусу не привели к успеху, что обуславливает различия в публикуемых по эпидемиологии МС данных. Так, распространенность МС среди населения США в 2001–2002 гг., определенная на основании критериев NCEP-АТР III, составила 25%, а при использовании критериев IDF — 41,3% [6].

Неменьшей проблемой остается диагностика МС у детей и подростков. Целесообразность использования данного диагноза в педиатрической практике многие специалисты считают сомнительной в связи с влиянием возрастного развития организма на наличие определяющих критериев [7]. Однако наличие в детском возрасте предикторов МС сопряжено с высоким риском развития со временем МС и ассоциированных с ним заболеваний [8]. Это обуславливает пристальное внимание к вопросам диагностики МС в педиатрической практике.

Опубликовано около 40 различных вариантов диагностических критериев, при этом соглашение не достигнуто, что затрудняет оценку эпидемиологических данных МС среди детского населения [9]. При систематическом обзоре 85 приведенных у детей исследований показатели распространенности МС в мире колебались от 0,2 до 38,9% и зависели от выбранного определения и критериев, при этом почти у 90% страдающих ожирением детей и подростков выявлялся по меньшей мере один из признаков МС [10].

В настоящее время наибольшее признание получило определение IDF, учитывающие возрастные особенности в 3 группах: от 6 до 10 лет (для детей до 6 лет нет критериев в связи с отсутствием данных), от 10 до 16 лет и старше 16 лет. В 1-й группе диагностика МС осуществлялась по окружности талии (≥ 90 -го перцентиля) и наличию отягощенного семейного анамнеза. У обследованных в возрасте от 10 до 16 лет использовали аналогичные показатели окружности талии и критерии IDF для взрослого населения, касающиеся определения артериальной гипертензии (АГ), гликемии и дислипидемии. Для подростков старше 16 лет применялись те же критерии, что и у взрослых [11].

Определения и критерии МС, используемые в настоящее время как у взрослого населения, так и у детей, не являются точными и однозначными, что подтверждает необходимость разработки универсальных критериев.

МС И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Нередко встречающимся клиническим состоянием, ассоциированным с МС, является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Данные о распространенности ГЭРБ варьируют в зависимости от региона проживания и возрастной структуры населения. За ориентир взята информация, полученная при обзоре 15 эпидемиологических исследований, проводившихся по единой методике с использованием опросника клиники Мейо, согласно которому симптомы ГЭРБ ежедневно возникают у 4–10% населения, еженедельно – у 20–30%, ежемесячно – у 50%; заболеваемость имеет тенденцию к росту [12, 13].

Изжога – основное и наиболее частое проявление ГЭРБ. Несмотря на то, что выраженность и частота этого симптома не отражают степени тяжести эзофагита, его специфичность в оценке ГЭРБ составляет 70%, что используется в различных эпидемиологических исследованиях [14, 15]. Так, при анкетировании 14 521 респондента в 11 городах России (данные исследования АРИАДНА, 2006), установлено, что изжогу испытывали 59,8% опрошенных (60,2% мужчин и 59,4% женщин), причем часто и постоянно – 16,5% [16].

Соотношение пищеводных и внепищеводных проявлений ГЭРБ индивидуально и зависит от наличия сопутствующих заболеваний и генетических дефектов. Ожирение – одно из неблагоприятных коморбидных состояний, которое может способствовать не только развитию ГЭРБ, но и возникновению осложнений, таких как эрозивный эзофагит, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода [17, 18], и зачастую рассценивается как независимый фактор риска развития ГЭРБ, который возрастает пропорционально увеличению индекса массы тела (ИМТ). Так, ожирение может способствовать повышению внутрижелудочного давления и градиента давления между желудком и пищеводом, помимо этого, происходит растягивание проксимального

отдела желудка [19, 20]. Однако между этими 2 патологиями существует и обратная тесная связь, которая ставит под сомнение правильность существующего подхода к проблеме.

Изучение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) показало, что при сочетании ГЭРБ и ожирения, протекающих на фоне патологических гомозигот СС гена *eNOS*, развиваются эндотелиальная дисфункция и тканевая гипоксия с повышением риска внепищеводной кардиальной симптоматики. Эти же факторы могут способствовать формированию атипичных форм заболевания с недостаточной эффективностью терапии, его прогрессированию и возникновению осложнений [21].

В настоящее время отмечается четкая тенденция к увеличению числа пациентов как с МС, так и с ГЭРБ. По мере накопления наблюдений о взаимосвязи 2 указанных патологических состояний прослеживается влияние МС на формирование и прогрессирование ГЭРБ, что также приводит к более раннему появлению осложнений.

МС И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее часто встречающимся заболеванием печени – распространенность патологии среди населения стран Западной Европы достигает 20–30% [22]. В Российской Федерации частота НАЖБП сопоставима с аналогичными эпидемиологическими данными ряда развитых стран, но при этом отмечается тенденция к росту заболеваемости.

В 2007 г. проведено открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование DIREG_L_01903, по результатам которого НАЖБП была выявлена у 27% пациентов, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – у 16,8%. В 2013–2014 гг. проведено многоцентровое эпидемиологическое неинтервенционное кросс-секционное исследование, целью которого являлась оценка распространенности НАЖБП у пациентов амбулаторно-поликлинического звена. В результате НАЖБП была диагностирована у 37,3%, НАСГ – у 24,4% пациентов. Распространенность НАЖБП за 7 лет достоверно возросла [23, 24].

Патофизиология развития НАЖБП до конца не выяснена, так как эта болезнь представляет собой сложный многофакторный процесс. Тем не менее ее ключевым патологическим звеном является ИР. Наиболее распространенная модель, объясняющая развитие НАЖБП и ее прогрессирование из стеатоза, – это гипотеза «двух ударов». Первоначальное воздействие – это накопление липидов в гепатоцитах и резистентность к инсулину (как основа развития стеатоза печени). «Второй удар» приводит к повреждению гепатоцитов, воспалению и фиброзу. Иницирующими факторами на данном этапе являются оксидативный стресс с последующим перекисным окислением ли-

пидов, провоспалительные цитокины, адипокины и митохондриальная дисфункция. Происходит накопление жирных кислот в цитоплазме гепатоцитов с дальнейшей жировой дистрофией на фоне воспалительной реакции, что приводит к переходу стеатоза в стеатогепатит, а затем – в неалкогольный цирроз печени [25].

Некоторые исследования показывают, что трансформация стеатоза в НАСГ может быть одним из проявлений МС. Патогенез, клинические ассоциации и лабораторные данные подтверждают, что ИР и гиперинсулинемии принадлежит центральная роль в патогенезе как МС, так и НАЖБП. Так, у 90% пациентов с НАЖБП имеется хотя бы один фактор риска МС, а у 33% выявляются все его критерии. В исследовании с участием 304 пациентов без сахарного диабета (СД) распространенность МС с 18% при нормальной массе тела увеличилась до 67% у больных с ожирением.

Ожирение наблюдается, по разным оценкам, у 30–100% пациентов с НАЖБП. У лиц с ожирением стеатоз печени встречается в 4,6 раза чаще, чем при нормальной массе тела [26, 27]. Гиперлипидемия имеет четкую связь с НАЖБП. Гипертриглицеридемия и низкий уровень липопротеидов высокой плотности наблюдаются соответственно у 64 и 30–42% больных НАЖБП [28]. В исследовании с участием 55 пациентов с АГ без сопутствующего ожирения и СД стеатоз печени отмечен в 2 раза чаще, чем в контрольной группе [29].

НАЖБП представляет значительный научный и клинический интерес, который с годами возрастает в связи с увеличением числа больных с нарушениями обмена веществ. Целью будущих исследований являются уточнение патогенеза и поиск эффективных методов лечения как НАЖБП, так и МС.

МС И ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) нередко встречается в качестве ассоциированного с НАЖБП (и, соответственно, МС) состояния. Ежегодно в США проводится >700 тыс. холецистэктомий, а связанные с этим затраты здравоохранения составляют около 6,5 млрд долларов [30]. Согласно эпидемиологическим данным, встречаемость ЖКБ среди европеоидного населения развитых стран составляет от 10 до 15%, в частности, в Великобритании эта патология выявляется у каждого 10-го жителя [31].

Известно, что холестерин (ХС) является основной составляющей 80% желчных камней. В основе их образования можно выделить 3 механизма: насыщение желчи ХС, образование кристаллов его моногидрата и нарушение моторики желчного пузыря; 1-й механизм является основным условием формирования ЖКБ. Транспортные белки – АТФ-связывающие кассеты, ответственные за секрецию желчных липидов, транспортируют фосфолипиды с внутреннего на внешний листок канальцевой мембраны в виде однослойных ве-

зикул. Последние легко поддаются агрегации, при этом высвобождаются свободный ХС и простые мицеллы солей желчных кислот, которые имеют тенденцию к растворению в месте концентрации разбавленной желчи до смешанных мицелл желчного пузыря [32].

В норме печеночная желчь на 90% состоит из воды и на 10% – из твердых веществ, среди которых преобладают соли желчных кислот (72%); на долю фосфолипидов приходится 24%, а содержание ХС, который поставляется гетеродимером АТФ-связывающей кассеты класса $5/8$ подсемейства G, составляет лишь 4% [33]. При изменении указанного процентного состава везикулы перенасыщаются поступившим ХС, вследствие чего формируются кристаллы его моногидрата, которые осаждаются, что приводит к образованию камней [34].

Существует несколько причин повышенной секреции ХС печенью. Установлено, что инсулин оказывает значительное влияние на регуляцию метаболизма ХС, триглицеридов (ТГ) и энтерогепатическую циркуляцию липидов. В частности, доказано, что инсулин стимулирует выработку липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ХС, а также ингибирует экспрессию 7 α -гидроксилазы – фермента, регулирующего синтез солей желчных кислот [35]. В условиях ИР снижается активность липопротеинлипазы, что приводит к увеличению концентрации хиломикрон и остатков расщепленных ЛПОНП, которые поглощаются печенью. Это обуславливает повышение количества ТГ и свободного печеночного ХС, впоследствии секретируемого в желчь [36]. Многие исследователи связывают с формированием ЖКБ также криптогенный цирроз, основным фактором развития которого является НАЖБП [37].

Всю большую значимость приобретает концепция, рассматривающая нарушение моторики желчного пузыря, проявляющееся неполноценностью постпрандиального опорожнения пузыря и характерное для больных с ожирением и СД типа 2 (СД2) как основополагающий фактор развития ЖКБ [38]. Не менее важным нюансом является схожесть предикторов описываемой патологии желчного пузыря и МС [39].

Таким образом, можно говорить о тесной взаимосвязи между ЖКБ и играющими главенствующую роль в патогенезе МС ожирением и ИР, что подтверждено значительным количеством публикаций. К примеру, в 2012 г. анализ данных, касающихся 7570 пациентов, проходивших обследование в госпитале *Sir Run Run Shaw* (Китай), показал, что распространенность ЖКБ прямо пропорциональна числу компонентов МС [40]. Руководствуясь подобными результатами, многие клиницисты рассматривают данную патологию как состояние, развившееся на фоне МС, что частично облегчает прогнозирование рисков ЖКБ [41].

Согласно имеющимся данным [42, 43], перенасыщенная ХС желчь нередко отмечается у обследованных без ЖКБ. Кроме того, несмотря на то, что процесс формирования пигментных желчных камней имеет

принципиально иной механизм, у таких больных была выявлена повышенная концентрация ТГ в крови, что одновременно демонстрирует неправильность подобного подхода и является аргументом, подтверждающим роль моторики желчного пузыря в печеночном метаболизме [44].

Злободневность проблемы распространенности ЖКБ заключается не только в увеличении рисков развития холецистита, холангита и онкологической патологии желчного пузыря, но и во влиянии на вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что, скорее всего, обусловлено наличием взаимосвязи с МС. Так в 2016 г. S. Urala и соавт. [45] представили систематический обзор 200 тыс. случаев ССЗ у пациентов с ЖКБ, показавший увеличение этого риска в 1,28 раза.

Безусловно, корреляция между ЖКБ и МС – доказанный факт, однако характер этой связи до конца не изучен, что не позволяет использовать имеющуюся информацию в клинической практике и требует дальнейших научных изысканий.

МС И ПАТОЛОГИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Стеатоз, или неалкогольная жировая болезнь (НАЖБ) поджелудочной железы (ПЖ) остается одним из наименее изученных аспектов МС; развивающийся в дальнейшем рак характеризуется крайне высокой летальностью. В частности, согласно эпидемиологическим данным ВОЗ, в 2014 г. зарегистрировало 212 тыс. летальных случаев [46]. В 2008 г. в докладе М. Abhishek и соавт. показали значительное влияние жирового перерождения на распространенность аденокарциномы ПЖ и, как итог, – высокую частоту летальных исходов [47]. Основную роль стеатоза ПЖ в развитии онкологического процесса подтверждают и опубликованные в 2017 г. результаты (2-годовалый анализ) тонкоигольной аспирационной биопсии у 162 пациентов, леченных в больнице Медистра: у 26,5% больных был диагностирован рак ПЖ, НАЖБ ПЖ выявлена у 32,7% обследованных [48].

Безусловно, не менее важно, что стеатоз ПЖ выступает в качестве независимого фактора риска атеросклеротического поражения сонных артерий у больных СД2 [49]. Кроме того, в совокупности с МС стеатопанкреатит не только утяжеляет течение острого панкреатита, но и принимает активное участие в его формировании [50]. Последнее, предположительно, объясняется способностью адипоцитов продуцировать провоспалительные цитокины и адипокины (например, лептин, интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли), а также токсичным влиянием продуктов окисления жирных кислот, повышающим восприимчивость ПЖ к воспалению [51].

Первоначально методом, с помощью которого можно было выявить стеатопанкреатит, была аутопсия. Впервые отложение жиров в ткани ПЖ описал Т. Ogilvie в 1933 г., введя термин «поджелудочный липоматоз»

[52]. Он же в 1978 г., изучив материал 394 аутопсий, обозначил зависимость между учащением встречаемости стеатоза ПЖ и возрастом [53]. Позднее В. Stamm установил влияние замены >25% клеток ПЖ адипоцитами на риск развития СД2 и атеросклероза [54]. И только в 2010 г. была выдвинута гипотеза, объясняющая корреляцию между МС и НАЖБ ПЖ, ассоциированной с ожирением и ИР [55].

Накопление жира в ткани ПЖ может быть как равномерным, так и неравномерным. В последнем случае выделяют 4 гистологических типа: тип 1a выявляется у 35% пациентов с липоматозом ПЖ и характеризуется поражением ее головки; примерно столь же распространен вариант 1b, при котором происходит жировое замещение головки, шейки и тела ПЖ. В обоих случаях процесс не затрагивает крючковидный отросток и перибиллиарную область. При типе 2a, частота которого составляет 12%, отмечается поражение головки ПЖ и крючковидного отростка. И, наконец, полное замещение ПЖ, исключая перибиллиарную область (тип 2b), встречается в 18% случаев [56, 57]. В отличие от аналогичного процесса в печени, стеатопанкреатит гистологически характеризуется увеличением числа адипоцитов [58].

В настоящее время роль МС в развитии стеатоза ПЖ до конца не установлена, известны 2 равных по значимости патогенетических механизма. При 1-м дисфункция β -клеток, регулирующих синтез инсулина и глюкагона, и, соответственно, развитие СД2, рассматривается как следствие гиперинсулинемии и ИР на фоне ожирения [59]. Кроме того, гипергликемия способствует повышению уровня малонил-кофермента А, ингибирующего карнитинпальмитилтрансферазу-1, что приводит к стимуляции накопления ТГ [60].

С другой стороны, к истощению β -клеток приводит повышенное содержание ТГ и, следовательно, побочных продуктов их цитолиза, оказывающих токсическое действие. Это проявляется замедленным ответом на гипергликемию, когда опорожнения везикул с накопленным инсулином практически не происходит, а его постоянная секреция не приводит к нормализации уровня глюкозы в крови. В результате гиперинсулинемии формируется ИР [61].

Впервые распространенность НАЖБ ПЖ у детей оценена в 2016 г. Y. Pham и соавт.: частота стеатопанкреатита у госпитализированных пациентов составила 10%, что позволило предположить его высокую распространенность [62]. Рассмотрение механизмов развития данной патологии в педиатрической практике показало, что ни один из них не реализуется. Проведенное на базе больниц медицинского университета им. Парацельса в Зальцбурге (Австрия) и г. Уппсала (Швеция) кросс-секционное исследование с участием 116 детей и подростков в возрасте от 10 до 18 лет показало наличие связи между стеатозом ПЖ и абдоминальным ожирением, а также гипергликемией, однако остается неясным, как эта взаимосвязь реализуется [63].

Распространенность НАЖБ ПЖ и ожирения растут параллельно, и нельзя точно определить, является стеатопанкреатит частью механизма развития МС или ассоциированным с ним состоянием. Убедительные данные, подтверждающие, что данная патология представляет собой одно из клинических проявлений МС, демонстрирует ретроспективный обзор специалистов Тайваньского международного учебного центра здравоохранения [64]; тем не менее для их подтверждения требуются дальнейшие наблюдения и исследования. Многие моменты, касающиеся стеатоза ПЖ и его взаимосвязи с МС, не разъяснены и требуют более глубокого осмысления.

Подводя итоги, следует подчеркнуть, что, несмотря на ряд неуточненных вопросов, не следует отрицать наличие корреляции между МС и гастроэнтерологической патологией. Некоторые исследователи предлагают формировать гастроэнтерологические кластеры, именуя их «метаболической триадой»: заболевания пищевода, включающие в основном эндоскопически негативную ГЭРБ с частыми внепищеводными проявлениями, недостаточность кардии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; заболевания печени и билиарного тракта (НАЖБП, холестероз желчного пузыря, ЖКБ); заболевания толстой кишки (дивертикулез, гипомоторная дискинезия, полипы) [65].

Одним из подтверждающих правомерность такого подхода аргументов выступает проведенное на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России исследование с целью изучения распространенности гастроэнтерологических проявлений МС. Обследованы 377 пациентов: 190 (50,4%) мужчин и 187 (49,6%) женщин. Средний возраст больных составил $48,7 \pm 11,6$ года. По данным комплексного клинического и лабораторно-инструментального обследования у пациентов с МС были выявлены следующие изменения со стороны пищеварительной системы: ГЭРБ — у 18,6%, язвенная болезнь — у 18,3%, НАЖБП — у 38,5%, стеатоз ПЖ — у 46,7%, билиарный сладж — у 11,1%, ЖКБ, хронический калькулезный холецистит — у 4,2%, ЖКБ, состояние после холецистэктомии — у 13,5%, дивертикулез толстой кишки — у 2,1%, полипы толстой кишки — у 6,6%. Полученные данные свидетельствовали о наличии разнообразных гастроэнтерологических проявлений МС.

Гастроэнтерологическая патология, неразрывно связанная с МС, оказывает негативное влияние на качество жизни больных и ее продолжительность. Значимость проблемы обозначила перед медицинским сообществом необходимость ее всестороннего изучения. Имеющийся на данном этапе объем информации недостаточен для применения в прогностических, профилактических и лечебных целях; необходимо продолжение исследований.

* * *

Конфликт интересов не заявлен.

Литература

1. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation / Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. (Publication no. WHO/NCD/NCS/99.2).
2. Balkau B., Charles M. Commet on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) // *Diabet. Med.* — 1999; 16: 442–3.
3. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final Report // *Circulation.* — 2002; 106: 3143–421.
4. Zachary T. Bloomgarden. American Association of Clinical Endocrinologists (AAE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome // *Diabet. Care.* — 2003; 26 (3): 933–9. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.933>
5. Grundy S. Metabolic syndrome pandemic // *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology.* — 2008; 28 (4): 629–36. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.151092.
6. Grundy S., Cleeman J., Daniels S. et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // *Circulation.* — 2005; 112: 2735–52.
7. Goodman E., Daniels S., Meigs J. et al. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents // *Circulation.* — 2007; 115: 2316–22.
8. Weiss R., Bremer A., Lustig R. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2013; 1281: 123–40. DOI: 10.1111/nyas.12030.
9. Agudelo G., Bedoya G., Estrada A. et al. Variations in the prevalence of metabolic syndrome in adolescents according to different criteria used for diagnosis: which definition should be chosen for this age group? // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* — 2014; 12: 202–9. DOI: 10.1089/met.2013.0127
10. Ford E., Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? // *J. Pediatr.* — 2008; 152: 160–4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.07.056.
11. Zimmet P., Alberti G., Kaufman F. et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes The metabolic syndrome in children and adolescents // *Lancet.* — 2007; 369: 2059–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60958-1.
12. Успенский Ю.П., Балукова Е.В., Барышникова Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением // *Поликлиника.* — 2015; 1–1: 14–6.
13. Фадеев Г.Д., Гриднев А.Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пищеводные, внепищеводные проявления и коморбидность / Киев, «Здоровье Украины», 2014; 376 с.
14. Dent J., Ei-Serag H., Wallander M. Epidemiology of gastro-esophageal reflux disease: a systematic review // *Gut.* — 2005; 54: 710–7.
15. Dent J., Brun J., Fendric A. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report // *Gut.* — 1999; 44 (suppl. 2): S1–S16.
16. Титгат Г. Патогенез ГЭРБ // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол. Спец. вып.* — 2004; 5: 6–11.
17. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бородин Д.С. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭРЭ) // *Тер. арх.* — 2011; 1: 5–25.
18. Emerenziani S., Woald J. Gastro-esophageal reflux disease and obesity, where is the link? // *Gastroenterology.* — 2013; 19 (39): 6536–9.
19. Singh S., Lee J., Gupta N. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial // *Obesity.* — 2013; 21: 284–90.
20. Catanzaro R., Calabrese F., Occhipinti S. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases Risk for Gastroesophageal Reflux Symptoms // *Dig. Dis. Sci.* — 2014; 59 (8): 1939–45. DOI: 10.1007/s10620-014-3113-7
21. Пасиешвили Л.М., Железнякова Н.М., Пасиешвили Т.М. Генетические детерминанты сердечно-сосудистого риска у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2017; 142 (6): 40–3.
22. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study // *Hepatology.* — 2005; 42: 44–52.
23. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации) / М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009; 20 с.

24. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования ДИРЕГ-2 // РЖГК. – 2015; 6: 31–41.
25. Day C., James O. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? // *Gastroenterology*. – 1998; 114: 842–5.
26. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy // *Ann. Intern. Med.* – 2000; 132: 112–7.
27. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // *N. Engl. J. Med.* – 2002; 346: 1221–31.
28. Marchesini G., Marzocchi R. Metabolic syndrome and NASH // *Clin. Liver Dis.* – 2007; 11: 105–17.
29. Donati G., Stagni B., Piscaglia F. et al. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance // *Gut*. – 2004; 53: 1020–3.
30. Ruhl C., Everhart J. Gallstone Disease is Associated with Increased Mortality in the United States // *Gastroenterology*. – 2011; 140 (2): 508–16. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.060.
31. Freeman J., Boomer L., Fursevich D. et al. Ethnicity and insurance status affect health disparities in patients with gallstone disease // *J. Surg. Res.* – 2012; 175, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.06.064>.
32. Van Erpecum K. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: an update // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2011; 35 (4): 281–7.
33. Biddinger S., Haas J., Yu B. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones // *Nature Medicine*. – 2008; 14 (7): 778–82.
34. Marschall H., Einarsson C. Gallstone disease // *J. Internal. Med.* – 2007; 261 (6): 529–42.
35. Twisk J., Hoekman M., Lehmann E. et al. Insulin suppresses bile acid synthesis in cultured rat hepatocytes by down-regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase and sterol 27-hydroxylase gene transcription // *Hepatology*. – 1995; 21 (2): 501–10.
36. Adiels M., Olofsson S., Taskinen M. et al. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome // *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*. – 2008; 28 (7): 1225–36.
37. Acalovschi M., Blendea D., Feier C. et al. Risk factors for symptomatic gallstones in patients with liver cirrhosis: a case-control study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003; 98 (8): 1856–60.
38. Nakeeb A., Comuzzie A., Al Azzawi H. et al. Insulin resistance causes human gallbladder dysmotility // *J. Gastrointestinal Surg.* – 2006; 10 (7): 940–8.
39. Lin Y., Chen Y., Hu N. et al. The association of age, gender and metabolic factors with gallstone disease // *Gastroenterological Journal of Taiwan*. – 2011; 28: 11–8.
40. Chen L.-Y., Qiao Q.-H., Zhang S.-C. et al. Metabolic syndrome and gallstone disease // *World J. Gastroenterol.* – 2012; 18 (31): 4215–20. DOI: 10.3748/wjg.v18.i31.4215.
41. Housset C. Gallstone disease, towards a better understanding and clinical practice // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2018; 34 (Issue 2): 57–8 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000425.
42. Pattinson N., Willis K., Frampton C. Comparative analysis of cholesterol transport in bile from patients with and without cholesterol gallstones // *J. Lipid Res.* – 1991; 32: 205–14.
43. Zhang D., Xiang J., Wang L. et al. Comparative Proteomic Analysis of Gallbladder Bile Proteins Related to Cholesterol Gallstones // *PLoS One*. – 2013; 8 (1): e54489. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054489>.
44. Weerakoon H., Ranasinghe S., Navaratne A. et al. Serum lipid concentrations in patients with cholesterol and pigment gallstones // *BMC Research Notes*. – 2014; 7: 548. DOI: 10.1186/1756-0500-7-548.
45. Upala S., Sanguankeo A., Jaruvongvanich V. Gallstone Disease and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies // *Scand. J. Surg.* – 2016; 106 (Issue 1): 21–7.
46. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet*. – 2016; 388 (10053): 1659–724.
47. Abhishek M., Nicolas J., Henry A. et al. Pancreatic Steatosis Promotes Dissemination and Lethality of Pancreatic Cancer. South Surgical Association 120th Annual Meeting, West Palm Beach, Florida. December 2008. Published online: March 26, 2009. American College of Surgeons. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.06>
48. Cosmas R., Rino A. Non-alcoholic fatty pancreas disease as a risk factor for pancreatic cancer based on endoscopic ultrasound examination among pancreatic cancer patients: A single-center experience / Australia: Journal of Gastroenterology and Hepatology Foundation and John Wiley & Sons, 23 December 2017. <http://doi.org/10.1002/jgh3.12032>
49. Kim M., Chun H., Park J. et al. The association between ectopic fat in the pancreas and subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes // *Diabet. Res. Clin. Pract.* – 2014; 106: 590–6.
50. Acharya C., Navina S., Singh V. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis // *Pancreatology*. – 2014; 14: 403–8.
51. Della Corte C., Mosca A., Majo F. et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease and Nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat // *Clin. Endocrinol. (Oxford Academic)*. – 2015; 83: 656–62
52. Smits M., van Geenen E.-J. The clinical significance of pancreatic steatosis // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011; 8 (3): 169–77.
53. Olsen T. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight // *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica A*. – 1978; 86 A (5): 367–73.
54. Stamm B. 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 // *Human Pathology*. – 1984; 15 (7): 677–83.
55. van Geenen E.-J., Smits M., Schreuder T. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease // *Pancreas*. – 2010; 39 (8): 1185–90.
56. Matsumoto S., Mori H., Miyake H. et al. Uneven fatty replacement of the pancreas: evaluation with computed tomographic // *Radiology*. – 1995; 194: 453–8.
57. Pinnick K., Collins S., Londos C. et al. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition // *Obesity (Silver Spring)*. – 2008; 16: 522–30.
58. Feldman M., Friedman L., Brandt L. Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. / Philadelphia: Elsevier, 2016; 1428–41.
59. Tse-Ya Yu, Chih-Yuan Wang. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism // *J. Diabet. Investigation*. – 2017; 8: 735–47. DOI: 10.1111/jdi.12665
60. Wang C., Ou H., Chen M. et al. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014; 3 (1): e000297.
61. Szczepaniak S., Ronald G., Mathur R. et al. Pancreatic Steatosis and Its Relationship to b-Cell Dysfunction in Humans // *Diabet. Care*. – 2012; 35 (11): 2377–83.
62. Pham Y., Bingham B., Bell C. et al. Prevalence of Pancreatic Steatosis at a Pediatric Tertiary Care Center // *Southern Med. J.* – 2016; 109: 196–8.
63. Staaf J., Labmayr V., Paulmichl K. et al. Pancreatic Fat Is Associated With Metabolic Syndrome and Visceral Fat but Not Beta-Cell Function or Body Mass Index in Pediatric Obesity // *Pancreas*. – 2017; 46 (3): 358–65.
64. 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. DOI: 10.1186/1475-2840-12-77.
65. Watanabe S., Hojo M., Nagahara A. Metabolic syndrome and gastrointestinal diseases // *J. Gastroenterol.* – 2007; 42 (4): 267–74.

GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS OF METABOLIC SYNDROME

Professor Yu. Uspensky^{1,2}, MD; Yu. Fominykh³, Candidate of Medical Sciences; Ya. Sousova¹; Z. Gulunov¹, R. Niyazov³

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University

²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

³Medical Sanitary Unit, Ministry of Internal Affairs of Russia in Saint Petersburg and the Leningrad Region

The theory of gastroenterological clusters has become one of the new concepts of the metabolic syndrome.

The study of the relationship between the metabolic syndrome and some gastrointestinal diseases allows the latter to be considered as diagnostic criteria; however, it is impossible to use the information available in practical medicine, without having a clear understanding of all aspects of the formation of this correlation, which leaves the task unsolved.

Key words: gastroenterology, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, gastroesophageal reflux disease, nonalcoholic fatty liver disease, cholelithiasis, nonalcoholic fatty pancreas disease.

For citation: Uspensky Yu., Fominykh Yu., Sousova Ya. et al. Gastrointestinal manifestations of metabolic syndrome // *Vrach*. – 2018; 29 (12): 3–8. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-12-01>