

ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ

ՀՏԴ 556.3; 540.4

DOI: 10.54503/0321-1339-2024.124.3-4-72

Ս.Ս. Շահբազյան

Բարիատրիկ վիրաբուժությունը՝ որպես քաղցկեղի դեմ պայքարի հնարավոր ռազմավարական ուղղություն

(Ներկայացված է 20/V 2024)

Բանալի բառեր. *ՄՁԻ, ճարպակալում, կոմորբիդ հիվանդություններ, բարիատրիկ վիրաբուժություն, քաղցկեղածնություն:*

Ներածություն: Աշխարհում ճարպակալմամբ տառապում են ավելի քան 110 միլիոն երեխաներ և 640 միլիոն մեծահասակներ: Ներկայումս գիրության «համաճարակը» շարունակում է ընդլայնվել ամբողջ աշխարհում, և վերջինիս ուղեկցող հիվանդությունների, ի դեմս մետաբոլիկ համախտանիշի, 2-րդ տիպի շաքարային դիաբետի (T2DM), սիրտանոթային հիվանդությունների և նաև քաղցկեղի տարբեր տեսակների տարածվածությունը որակել են որպես հանրային առողջության կարևորագույն խնդիր:

Դեռևս վերջնականորեն պարզաբանված չէ ճարպակալման և քաղցկեղի զարգացման ռիսկի միջև փոխկապակցվածությունը, ինչպես նաև, թե արդյոք քաշի նպատակային իջեցումը կարո՞ղ է քաղցկեղի ռիսկի նվազեցման գործոն հանդիսանալ:

Սակայն բազմաթիվ հեղինակների հետազոտության արդյունքների համաձայն՝ ճարպակալմամբ հիվանդների մոտ քաղցկեղի կանխարգելումը հինականում միտված է նորմալ ՄՁ-ի ձեռքբերմանը՝ բավարար ֆիզիկական ակտիվության և սննդակարգի օպտիմալացման միջոցով: Քաղցկեղի և դրանից մահացության դեպքերի վրա քաշի նպատակային կորստի ազդեցության գնահատմանն ուղղված լայնածավալ ռանդոմիզացված կլինիկական ուսումնասիրությունների իրականացումը ծայրահեղ մարտահրավերային է, և նման ուսումնասիրությունները կարող են նաև օգնել նվազեցնելու քաղցկեղի զարգացման ռիսկը: Հարկ է նշել,

որ բարձր աստիճանի գիրությամբ հիվանդների մոտ դժվար է ապահովել քաշի տևական և կայուն իջեցում միայն կենսակերպի փոփոխությունների միջոցով [2, 9, 17, 48]: Համաձայն Osadchuk AM, Loranskaya ID և այլոց (2021) ուսումնասիրության տվյալների վերջինս առավել արդյունավետ է դեղորայքային բաղադրիչի (մետֆորմինի, մեկատոնինի, հակաօքսիդանտների, հակաանդրոգենների և հակաէստրոգենների) համադրությամբ: Քաղցկեղի զարգացման հետագա հեռանկարը ներկայացվում է ճարպակալման և ավելորդ ՄՁ-ի կանխարգելման, առողջ ապրելակերպի վարման և քաղցկեղի դեղագործական կանխարգելման ծրագրերի ներդրման լույսով [39]:

Գրականության այս ակնարկի **նպատակն** է, ընդհանրացնելով մեր ուսումնասիրած հետազոտությունների տվյալները, վերլուծել քաղցկեղաձևության հիմնական գործոնները և ճարպակալմամբ տառապող անձանց մոտ կոմորբիդ օնկոլոգիական ախտաբանության զարգացման մեխանիզմները, ինչպես նաև պարզաբանել բարիատրիկ վիրահատությունների դերը քաղցկեղի կանխարգելման գործընթացում:

Ճարպակալման և օնկոլոգիական ախտաբանության փոխկապակցվածությունը: Վերջին 10 տարվա ընթացքում ճարպակալման հետ կապված քաղցկեղի դեպքերի թիվը զգալիորեն աճել է, և աստիճանաբար պոպուլյացիոն մասնաբաժինը տղամարդկանց շրջանում կազմել է 11,9%, իսկ կանանց մոտ՝ 13,1%: ԱՄՆ-ում ճարպակալմամբ տառապող արական սեռի անձանց աստիճանաբար պոպուլյացիոն մասնաբաժինը հաստատվել է կերակրափողի ադենոկարցինոմայի համար ($\approx 33,3\%$), իսկ կանանց մոտ՝ էնդոմետրիոմի քաղցկեղի համար ($\approx 34-47,8\%$), [1]: Ավելացուկային ՄՁ-ն և ճարպակալումը տղամարդկանց մոտ քաղցկեղի 14%-ի և կանանց մոտ 20%-ի պատճառն են [7]:

Քաղցկեղի հետազոտության միջազգային գործակալությունն առանձնացրել է գիրությամբ պայմանավորված քաղցկեղի (ԳՊՔ) 13 տեսակի չարորակ նորագոյացություններ [30]: Այս ԳՊՔ-ները ներառում են կրծքագեղձի, կոլոռեկտալ, երիկամների, էնդոմետրիոմի, վահանաձև գեղձի, ենթաստամոքսային գեղձի, լյարդի, լեղապարկի ստամոքսի կարդիայի քաղցկեղային ախտահարումները, մենինգիոման, ձվարանների, կերակրափողի ադենոկարցինոման և միելոման: Այլ չարորակ նորագոյացություններից՝ բարձր ռիսկի շագանակագեղձի քաղցկեղը, ոչ Հոջկինի լիմֆոման և մելանոման նույնպես կապված են գիրության հետ [30]:

Lauby-Secretan B, Scoccianti և այլք (2016) հայտնաբերել են, որ քաղցկեղի բոլոր տեսակների 12,9%-ը կապված է ավելցուկային ՄՁ-ի հետ [30]: Հետազոտողների նույն խմբի կողմից ստացվել են համոզիչ և վստահելի ապացույցներ ավելորդ ՄՁ-ի և գիրություն ունեցող անձանց

մոտ էնդոմետրիոմի և կերակրափողի քաղցկեղի զարգացման հարաբերական ռիսկի (ՀՌ) բարձր մակարդակի (≥ 3 անգամ), երիկամների, լյարդի, ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղի, կարդիայի քաղցկեղի, բազմակի միելոմայի, մենինգիոմաների դեպքում՝ հարաբերական ռիսկի չափավոր մակարդակի (1,5–2,99)՝ և հաստաղիք-ուղիղաղիքային քաղցկեղի, հետոլաշտանադարային շրջանում կրծքագեղձի, լեղապարկի քաղցկեղի, ձվարանների և վահանաձև գեղձի քաղցկեղի՝ ՀՌ ավելի ցածր (1–1,49) մակարդակի վերաբերյալ: Սահմանափակ ապացույցներ են ձեռք բերվել շագանակագեղձի քաղցկեղի, տղամարդկանց մոտ կրծքագեղձի և տարածուն B-խոշոր բջջային լիմֆոմայի զարգացման չափավոր աճի (1,5–2,99) օգտին [32]:

ՄՁ-ի հետ կապված քաղցկեղի զարգացման ռիսկն ավելի բարձր է զարգացման շատ բարձր և բարձր ցուցանիշ ունեցող երկրներում (բնակչության ատրիբուտային ֆրակցիան՝ համապատասխանաբար 5,3% և 4,8%), քան զարգացման միջին և ցածր մակարդակ ունեցող երկրներում (պոպուլյացիոն ատրիբուտային ֆրակցիա՝ համապատասխանաբար 1,6% և 1,0%) [5]: Մեկ այլ ուսումնասիրության արդյունքները ցույց են տվել, որ 40-ից ցածր տարիքում ավելցուկային քաշով պացիենտներն ունեցել են ճարպակալման հետ կապված քաղցկեղի ընդհանուր վտանգի ռիսկի գործակից (Hazard ratio – HR), համապատասխանաբար՝ $HR=1,16$ (95% CI [1,02–1,32]) և $HR=1,15$ 95% CI [1,04–1,27]) տղամարդկանց և կանանց համար՝ համեմատած նրանց հետ, ովքեր մինչև այդ տարիքը ավելցուկային ՄՁ չեն ունեցել [10]: Հետազոտողները պարզել են, որ ուռուցքաբանական պաթոլոգիայի զարգացման հավանականությունը մեծանում է ճարպակալման աստիճանի համամասնությամբ: Այսպես, 25-ից 29,9 կգ/մ² ՄՁ ունեցող կանանց համար քաղցկեղի զարգացման ռիսկը մեծանում է 8%-ով, 30–34,9 կգ/մ² ՄՁ-ի դեպքում՝ 18%-ով, 35–39, 9 կգ/մ² ՄՁ-ի՝ 32%-ով, ՄՁ ≥ 40 կգ/մ²-ի՝ 62%-ով: Տղամարդկանց համար քաղցկեղով հիվանդանալու հավանականությունը մեծանում է՝ սկսած ՄՁ=30 կգ/մ²-ից: 30-ից 34,9 կգ/մ² ՄՁ-ի դեպքում ռիսկը աճում է 9%-ով, 35-ից 39,9 կգ/մ²՝ 20%-ով, իսկ ՄՁ ≥ 40 կգ/մ²-ի դեպքում՝ 52%-ով: Գիրության հետ կապված քաղցկեղի բոլոր տեսակների համար ավելցուկային ՄՁ-ի ավելի երկար ժամանակային տևողությունն էապես մեծացնում է չարորակ նորագոյացությունների առաջացման վտանգը: Այսպես, 10 տարի տևողությամբ ճարպակալման առկայության դեպքում քաղցկեղի առաջացման ռիսկը կազմում է $HR=1,07$ (95%CI [1,06–1,09]) [32]:

Բացի մարմնի զանգվածին վերաբերող տվյալներից, Bjørge T, Häggström C, Ghaderi և այլք (2019) ուսումնասիրել են գոտկատեղի շրջագծի մեծացումը և գոտկատեղի շրջագծի՝ ազդերի շրջագծի հարաբե-

բակցության նորման գերազանցող ցուցանիշները և արձանագրել են վերջիններիս փոխկախվածությունը հատկապես կոլոռեկտալ, ենթաստամոքսային գեղձի և հիպերնեֆրոիդային քաղցկեղի առաջացման վտանգի հետ: Ըստ հեղինակների ստացած տվյալների կրծքագեղձի քաղցկեղի և կոլոռեկտալ քաղցկեղի ռիսկը մեծանում է ավելցուկային ՄՁ ունեցող հիվանդների մարմնի երկարությանը ուղիղ համեմատական կախվածությամբ [10]:

Բացի դրանից քաղցկեղի բոլոր տեսակների կլինիկական դրսևորման ռիսկն ուղիղ համեմատական է ՄՁ-ի յուրաքանչյուր 5կգ/մ^2 ով ավելանալուն՝ բացառությամբ սղամարդկանց մոտ ստամոքսի քաղցկեղի [39]:

Համաձայն Brown KF և այլոց (2018)՝ ճարպակալումը քաղցկեղի վերահսկելի ռիսկի գործոնների ցանկում զբաղեցնում է երկրորդ տեղը ծխախոտամոլությունից հետո: Այսպես, Մեծ Բրիտանիայում վերջինս քաղցկեղի պատճառ է դարձել 15,1%, իսկ ճարպակալումը՝ 6,3% դեպքերում [11]:

Ճարպակալման բուժման մեթոդները: Williams LT, Hollis JL, Collins CE և այլոց (2014) հետազոտության տվյալների համաձայն՝ հիվանդների ՄՁ-ի շտկմանը և ֆիզիկական ակտիվության օպտիմալացմանը նվիրված մեկ տարի տևողությամբ պարապմունքները հանգեցնում են ՄՁ-ի նվազեցման [55]: Մենդաբանների կողմից իրականացվող սննդակարգի վերաբերյալ առկա և առցանց ծրագրերը բավական արդյունավետ են ՄՁ-ի նվազեցման, ճարպակալման և ավելցուկային ՄՁ վտանգների մասին իրազեկվածության բարձրացման առումով [52]: Ընդ որում սննդային վարքի և հոգեբանական առողջության խորհրդատվությունն ավելի արդյունավետ է՝ ստանդարտ սննդային թերապիայի համեմատությամբ [23]: Առողջ ապրելակերպին միտված ժամանակակից ինտերնետային ծրագրերի մշակումը մարմնի ավելցուկային քաշի դեմ ուղղված պայքարի գորեղ գործիքներից է: Վերջիններիս արդյունավետության ուսումնասիրությանը նվիրված հետազոտությամբ Gudzone KA և այլք (2015) պարզել են, որ ՄՁ-ը նվազեցնելու նպատակով համակարգչային ծրագրերի կիրառումը, որպես կանոն, ավելի արդյունավետ է, քան մասնագետների անհատական խորհրդատվությունը հիվանդներին [26]:

Ստորև ներկայացված են ճարպակալման պահպանողական բուժման մի քանի դեղատեսակներ:

Մեթֆորմինի ընդունումը նվազեցնում է կրծքագեղձի, կոլոռեկտալ, լյարդի և թոքերի քաղցկեղի առաջացման հավանականությունը, ճարպակալման աստիճանը և ճարպակալման հետ կապված բոլոր հնարավոր խանգարումների ռիսկը, ներառյալ աղիպոցիտների բորբոքումն ու հիպերտրոֆիան, հետևաբար և քաղցկեղը [20]:

Մեկ տարի տևողությամբ *մելատոնինի* (գիշերը՝ 1–3 մգ) նշանակումը գեր հիվանդների մոտ նպաստում է պլացեբոյի համեմատությամբ ճարպային հյուսվածքի զանգվածի 6,9% նվազմանը (95% HR 1,4–12,4%; $p=0,02$) և մկանների զանգվածի 2,6% աճին (95% HR 0,1–5,0; $p=0,04$), [3]: Օրգանիզմի՝ մելատոնինի պակասությունն ուղեկցվում է ճարպակալմամբ, իսկ մելատոնինի ընդունումը 30 օրվա ընթացքում (10 մգ դեղաչափով՝ գիշերը) հանգեցնում է ՄՁ-ի նվազեցմանը միջինը 7%-ով [49]: Մելատոնինի դրական ազդեցությունը հաստատվել է քնի պակասի հետևանքով առաջացած գիրության, ինչպես նաև վերջինիս բարդությունների բուժման առումով [50]: Արյան մեջ մելատոնինի մակարդակի բարձրացումը նվազեցնում է կրծքագեղձի քաղցկեղի զարգացման ռիսկը (HR 0,86; 95%, RR 0,78–0,95): Մելատոնինի ցածր մակարդակը քառապատիկ մեծացնում է շագանակագեղձի քաղցկեղի առաջացման վտանգը (HR 4,04; 95% ci 1,26–12,98) , ինչպես նաև ասոցիացված է ձվարանների քաղցկեղի հետ ($p<0,05$): Միևնույն ժամանակ մելատոնինի նշանակումն ուղեկցվում է քաղցկեղի սովորական տեսակներով հիվանդների ապրելիության մակարդակի բարձրացմամբ [32]:

Ասպիրինի ընդունումը 29%-ով նվազեցնում է կոլոռեկտալ քաղցկեղի առաջացման հավանականությունը: Ընդ որում ճարպակալումը չեզոքացնում է ասպիրինի դրական ազդեցությունը կոլոռեկտալ քաղցկեղի զարգացման հաճախականության վրա [53]: Պրոքիոտիկների օգտագործումը թույլ է տալիս նվազեցնել տարբեր չարորակ նորագոյացությունների առաջացման հավանականությունը [43]:

Քաղցկեղի տարբեր տեսակների, այնպես, ինչպես, ճարպակալման դեպքում, տեղի է ունենում օրգանիզմի տարբեր ֆերմենտների էքսպեսիայի խախտում: Ժամանակակից բժշկագիտության շատ խոստումնալից ուղղություն է նպատակային ֆերմենտային թերապիայի մշակումն ու կիրառումը մասնավորապես գլիկոլիզի ֆերմենտների առումով [35]: Բարիատրիկ վիրահատություններից հետո ՄՁ-ի միջին կորուստը գերազանցում է 20%-ը [41]: Schauer DP և այլք 2019-ին հրապարակել են տվյալներ, որոնց համաձայն՝ բարիատրիկ վիրահատություններից հետո քաղցկեղի դեպքերի հաճախականության նվազումը հասել է 33%-ի [42]:

Ըստ Liu L և այլոց (2015)՝ 30–34,9 կգ/մ² ՄՁԻ ունեցող հիվանդների մոտ բարիատրիկ վիրահատության երկարաժամկետ օգտավետության ապացույցները սահմանափակ են [33]:

Միևնույն ժամանակ, համաձայն Wiggins T և այլոց (2019) տվյալների, բարիատրիկ վիրահատությունից հետո մահացության զգալի նվազում է նկատվում ՄՁ-ի էական իջեցում գրանցած կանանց մոտ [54]:

ՄՁԻ և կրծքագեղձի քաղցկեղ: Կատարվել է մետափերլուծություն, որով ուսումնասիրվել է քաշի կորստի ազդեցությունը կրծքագեղձի քաղցկեղը վերապրածների մոտ: 82 ուսումնասիրությունների վերջին մետափերլուծությունը կրծքագեղձի քաղցկեղով 213,075 կնոջ մասնակցությամբ ցույց է տվել, որ ՄՁԻ-ի յուրաքանչյուր 5 կգ/մ² աճի դեպքում կրծքագեղձի քաղցկեղի հատուկ մահացության ռիսկը աճում է 14–29%-ով, իսկ ընդհանուր մահացության ցուցանիշը՝ 8-ից 17%-ով [17]:

Բազմաթիվ հետազոտություններ են ձեռնարկվել՝ կրծքագեղձի քաղցկեղի պատմություն ունեցող հիվանդների մոտ քաշի կորստի նպատակով ապրելակերպի և սննդակարգի փոփոխություններն ուսումնասիրելու համար, որոնց արդյունքները չեն գոհացրել քաշի պակասի կորստի և վերականգնման առումով [17]: Ապացուցվել է, որ բարիատրիկ վիրահատությունն ամենաարդյունավետ գործիքն է քաշի երկարաժամկետ կորստի հասնելու և այն պահպանելու տեսանկյունից: Մեկ լայնածավալ բազմակողմ կոհորտային հետազոտության արդյունքում հետդաշտանադադարային շրջանում կրծքագեղձի քաղցկեղի վտանգը զգալիորեն ցածր էր բարիատրիկ վիրահատություն տարած հիվանդների շրջանում՝ հիվանդների չվիրահատված հսկիչ խմբի համեմատությամբ (վտանգի հարաբերակցությունը [HR] կազմել է 0,58, 95%, վստահության միջակայքը՝ CI [0,44–0,77], $P < 0.01$ [41]:

Համաձայն Ikramuddin S և այլոց (2018)՝ բարիատրիկ վիրահատությունը ճարպակալման և բարդությունների ամենաարդյունավետ և կայուն արդյունք ապահովող բուժման եղանակն է: Ինչպես ցույց են տվել ուսումնասիրությունները, կենսակերպի փոփոխության հետ կապված քաշի կորուստը սովորաբար աննշան է՝ 3,6% 2 տարվա ընթացքում: Ի հակադրություն այդ ուսումնասիրության, կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների խմբում, բարիատրիկ վիրահատությունը հիվանդների մեծամասնության մոտ հանգեցրել է քաշի զգալիորեն ավելի արտահայտված և կայուն կորստի (28,2%՝ 2 տարվա ընթացքում): Շաքարային դիաբետով հիվանդների վիրահատական բուժման վերաբերյալ ռանդոմիզացված կլինիկական ուսումնասիրության ընթացքում, ըստ Ռուի, ստամոքսի բերանակցման խմբի հիվանդները ($N = 60$) 1 տարվա ընթացքում կորցրել են իրենց մարմնի սկզբնական քաշի 26,1%-ը առողջ ապրելակերպի խմբի 7,9%-ի համեմատ, իսկ 5 տարի անց՝ ($N = 60$) 21,8%՝ ըստ Ռուի Y ստամոքսի բերանակցման խմբում, համեմատած առողջ ապրելակերպի խմբի 9,6%-ի հետ [28]: Ներառման չափանիշների համապատասխան կրծքագեղձի քաղցկեղով 4105 մասնակիցների հետազոտության արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ կրծքագեղձի քաղցկեղի բացակայության մակարդակը ER-դրական հիվանդների մոտ կազմել է մոտավորապես 43%, Իսկ ER-բացասական հիվանդների մոտ՝ 46%

հետազոտության սկզբից 12 տարի անց (հաշվարկված է կրծքագեղձի քաղցկեղի միջակայքի կորերի համաձայն), հաստատում է կրծքագեղձի քաղցկեղի կրկնության բարձր մակարդակը [19]:

Blaes A, Simon G. (2018) հրապարակել են կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների ռետրոսպեկտիվ կոհորտային հետազոտության՝ 2004–2017 թթ. ընկած ժամանակահատվածում կատարված բարիատրիկ վիրահատության անանուն տվյալները՝ օգտագործելով ԱՄՆ խոշոր ապահովագրական տվյալների բազան (OptumLabs® Data Warehouse): Կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքերի հարաբերական ռիսկն այն հիվանդների մոտ, ովքեր ենթարկվել են բարիատրիկ վիրահատության, 45%-ով ավելի ցածր է եղել չվիրահատված հիվանդների խմբի համեմատությամբ [11]:

Վերը շարադրվածը հիմք է տալիս դիտարկելու բարիատրիկ վիրահատությունը՝ որպես արդյունավետ մոտեցում գիրությամբ տառապող կրծքագեղձի քաղցկեղից վերապրածների համար, որը ոչ միայն նվազեցնում է ուղեկցող հիվանդությունների դրսևորման հաճախականությունը, ինչպիսիք են շաքարախտը և հիպերտոնիան, այլ նաև օգնում է կանխել կրծքագեղձի քաղցկեղի կրկնությունը [18]:

Կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների մոտ ճարպակալման կրկնությունը կանխելու նպատակով նպատակահարմար է դիտարկել քաշի կառավարման ռազմավարություն: Հրապարակված աղբյուրների արդյունքները վկայում են, որ բարիատրիկ վիրահատությունը բարձր տանելիություն ունի կրծքագեղձի քաղցկեղով այն հիվանդների կողմից, ովքեր չարորակ նորագոյացության վերջնական բուժում են անցել: Քանի որ բարիատրիկ վիրահատությունը զգալիորեն ավելի արդյունավետ է քաշի երկարաժամկետ կորստի հասնելու տեսանկյունից, քան կենսակերպի կառավարումը, նպատակահարմար է ճարպակալմամբ տառապող կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների ուղղորդումը բարիատրիկ վիրաբույժի մոտ [59]:

ԱՄՆ Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման կենտրոնը (CDC) հայտնել է, որ 2014 թվականից ի վեր ԱՄՆ-ում ախտորոշված քաղցկեղի դեպքերի 40%-ը ԳՊԲ (գիրությամբ պայմանավորված քաղցկեղ) է [7]: Բացի այդ, ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ ճարպակալումն արագացնում է ԳՊԲ-ի զարգացումը մինչև 50 տարեկան մարդկանց շրջանում, ինչպես նաև քաղցկեղի դրսևորման հաճախականությունը և առողջապահական համակարգի ծախսերը մինչև 65 տարեկան հիվանդների մոտ [8, 48]:

Stroud AM և այլք (2020) մեկ խմբի դիտարկումային ուսումնասիրության արդյունքում բարիատրիկ վիրահատության ենթարկված 2107 հիվանդների մոտ ախտորոշվել է քաղցկեղի 82 նոր դեպք՝ 5,5 տարվա հսկողությունից հետո [47]: Ընդհանուր քաշի ավելի քան 20%-ը կորցրած

պացիենտների մոտ արձանագրվել է քաղցկեղի զարգացման զգալիորեն ցածր ռիսկ, քան ընդհանուր քաշի 20%-ից պակաս կորցրած հիվանդների մոտ: Ի հակադրություն՝ այլ ուսումնասիրություններ չեն հայտնաբերել որևէ կապ քաշի կորստի աստիճանի և ճարպակալման հետ կապված քաղցկեղի զարգացման ռիսկի միջև [41]: Look AHEAD-ը (Action for Health in Diabetes) միակ ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտությունն է, որն ուսումնասիրել է քաղցկեղի բուժման երկարաժամկետ արդյունքները քաշի կորստի ոչ վիրահատական բուժումից հետո վիրահատական բուժում ստացած հիվանդների համեմատությամբ: Գրեթե 5000 մասնակիցների շրջանում կենսակերպի ինտենսիվ փոփոխությունը հանգեցրել է միայն քաշի աննշան կորստի (8,6%՝ 1 տարի անց 0,7%-ի դիմաց, 6,5%՝ 12 տարի անց 4,6%-ի դիմաց): Ընդ որում չվիրահատված պացիենտների մոտ քաշի կորուստը չէր ապահովում ճարպակալման հետ կապված քաղցկեղի զարգացման ռիսկի (HR 0,84 95% CI [0,68–1,04]) կամ քաղցկեղից մահացության վիճակագրորեն հավաստի նվազում (HR 0,92 95% CI [0,68–1,25]) [27, 58]:

Հետազոտության արդյունքների համաձայն՝ ուսումնասիրության ժամանակահատվածի ավարտին բարիատրիկ վիրահատության ենթարկված 200 հիվանդների և չվիրահատված հսկիչ խմբի 1331 հիվանդների մոտ զարգացել է ինվազիվ քաղցկեղ (տարեկան համապատասխանաբար 6,3 դեպք ընդդեմ 8,0 դեպքի՝ 1000 մարդ-տարեկան հաշվարկով): 10 տարվա ընթացքում քաղցկեղի բոլոր տեսակների դեպքերը զգալիորեն ցածր են եղել բարիատրիկ վիրահատության խմբում՝ համեմատած չվիրահատված հսկիչ խմբի հետ (6,8% 95% CI [5,7%–7,9%] vs 8,3% 95% CI [7,8%–8,8%], համապատասխանաբար, բացարձակ ռիսկի տարբերություն՝ 1,5% 95% CI [0,3%–2,7%]: Բացի այդ, վերջին ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ գիրությունը և գիրածին սննդային վարքագիծն արագացնում են ԳՊԲ-ի զարգացումը 50 տարեկանից ցածր տարիք ունեցող հիվանդների մոտ: 10 տարվա ընթացքում քաղցկեղից մահացության մակարդակը կազմել է 0,8% (95% CI [0,4–1,2]) բարիատրիկ վիրահատության խմբում և 1,4% (95% CI [1,1–1,6%]) առանց վիրահատության հսկիչ խմբում բացարձակ ռիսկի տարբերություն 0,6%, (95% CI [0,1%–1,0%]), ճշգրտված RR=0,52, 95% CI [0,31–0,88], P=0,01: Ընդ որում մարմնի քաշի փոփոխությունը և 10 տարի անց քաղցկեղի զարգացման հաճախականության համեմատության արդյունքները փաստագրեցին հետևյալ տվյալները. բարիատրիկ վիրահատության խմբի հիվանդները կորցրել են 27,5 կգ, 95% CI [27,3–27,8], իսկ հսկիչ խմբի հիվանդները՝ առանց վիրահատության, կորցրել են 2,7 կգ, 95% CI [2,4–3,0], խմբերի միջին տարբերությունը՝ 24,8 կգ, 95% CI [24,6–25,1]: Բարիատրիկ վիրահատության ենթարկված խմբի հիվանդները 19,2%-ով, 95%

CI [19,1–19,4] ավելի մեծ քաշի կորուստ են ունեցել՝ համեմատած չվիրահատված հսկիչ խմբի հիվանդների հետ՝ 10 տարվա ելակետային տվյալների համեմատ ($P < 0,001$), [2]:

Գիրություն ունեցող մեծահասակների շրջանում բարիատրիկ վիրահատությունը հանգեցնում է ճարպակալման հետ կապված քաղցկեղի և վերջինիս հետ կապված մահացության ավելի ցածր հաճախականության չվիրահատված հիվանդների համեմատությամբ [58]:

British Journal of Surgery ամսագրում հրապարակված հետազոտությունն ուսումնասիրել է քաղցկեղի զարգացման ռիսկը գիրություն ունեցող ավելի քան 18 միլիոն մարդկանց մոտ, որոնցից մեկ միլիոնը ենթարկվել էր բարիատրիկ վիրահատության: Հետազոտողները պարզել են, որ վիրահատված հիվանդների մոտ սովորական ռիսկերի հինգ տեսակի զարգացման ռիսկը զգալիորեն ցածր է եղել և չի ասոցիացվել հորմոնալ մակարդակի հետ հաջորդող մի քանի տարիների ընթացքում [27]:

Գիրությունը՝ որպես քաղցկեղի տարբեր տեսակների զարգացման ռիսկի գործոն: Գիրությունն ակտիվացնում է օրգանիզմի քրոնիկական բորբոքային վիճակները, որը հանգեցնում է բջիջներում քրոնիկական սթրեսի և, ի վերջո, ԴՆԹ-ի վնասման և քաղցկեղի առաջացման: Բարիատրիկ վիրահատությունների և քաղցկեղի առաջացման ռիսկի նվազման ոչ հստակ ասոցիացիան պայմանավորված է հետազոտություններին տարաբնույթ արդյունքներով [46]:

Wirth KM և այլք (2020) ուսումնասիրել են կրծքագեղձի քաղցկեղի 53575 դեպքեր, և բացահայտվել է, որ բարիատրիկ վիրահատություն տարած ԿՔ-ով հիվանդների մոտ քաղցկեղի հարաբերական ռիսկը 45%-ով ավելի ցածր է վերահսկիչ խմբի համեմատությամբ: Հեղինակները եզրակացրել են, որ բարիատրիկ վիրահատություն տարած հիվանդների մոտ ԿՔ-ի դեպքերի քանակը չվիրահատված հիվանդների համեմատությամբ կրճատվել է [56]:

Zhang-ի կողմից կատարված (2020) մետալերլուծությունը ցույց տվեց, որ բարիատրիկ վիրահատությունը բարձր աստիճանի գիրության առումով կապված է քաղցկեղի զարգացման ռիսկի, ինչպես նաև մահացության դեպքերի նվազեցման հետ: Ըստ հեղինակների՝ ֆունկցիոնալ և կողմնակի ազդեցությունների ուսումնասիրությանը միտված հետազոտությունները կարող են, ի վերջո, ապահովել ավելի համապարփակ պատկերացում վերնում նկարագրված ցուցանիշների փոխկապակցվածության վերաբերյալ [60]:

Schauer, Daniel P. և այլք 2019-ին հրապարակել են բարիատրիկ վիրահատության ենթարկված հիվանդների ռետրոսպեկտիվ կոհորտային ուսումնասիրություն, որը ներառել է 5 հետազոտական կենտրոնների տվյալներ: Հետազոտությունն ընդգրկել է բարիատրիկ վիրահատության

ենթարկված 22,198 և չվիրահատված 66,427 հիվանդների, որոնք եղել են համեմատելի ըստ սեռային, տարիքային, հետազոտության վայրի, մարմնի զանգվածի ինդեքսի և այլ բնութագրերի՝ բարիատրիկ վիրահատությանը հաջորդած 10 տարիների ընթացքում դրսևորված քաղցկեղի հաճախականությունը գնահատելու համար: Հետազոտողները պարզել են, որ բարիատրիկ վիրահատություն տարած ծանր գիրություն ունեցող հիվանդների մոտ գիրության հետ կապված քաղցկեղի, մասնավորապես կրծքագեղձի հետդաշտանադադարի շրջանի, էնդոմետրիումի և հաստ աղիքի քաղցկեղի ավելի ցածր ռիսկ է արձանագրվել չվիրահատված հիվանդների համեմատությամբ: Այնուհանդերձ, հեղինակների կարծիքով լրացուցիչ հետազոտություններ են անհրաժեշտ բարիատրիկ վիրահատության՝ քաղցկեղի ռիսկի նվազեցման կոնկրետ մեխանիզմները հստակեցնելու նպատակով [42]:

Kyrgiou M և այլոց (2017) կողմից կատարված հետազոտության ընթացքում ուսումնասիրվել է ճարպակալման բնութագրիչների և զարգացող կամ մահվան ելքով առաջնային քաղցկեղի 36 տեսակների և դրանց ենթատեսակների միջև եղած կապը: 95 մետավերլուծություններից, որոնք ներառում էին կոհորտային հետազոտություններ և օգտագործում էին ճարպակալումը չափելու շարունակական սանդղակ, թվով 9 տեսակի քաղցկեղի միայն 12-ի առումով (13%) ասոցիացիաները հաստատվեցին հավաստի ապացույցներով: Մարմնի զանգվածի ինդեքսի աճը կապված է տղամարդկանց մոտ կերակրափողի ադենոկարցինոմայի, հաստ աղիքի և ուղիղ աղիքի, լեղուղիների և ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղի զարգացման; կանանց մոտ նախադաշտանադադարի էնդոմետրիալ քաղցկեղի, երիկամների քաղցկեղի և բազմակի միելոմայի զարգացման ավելի բարձր ռիսկի հետ: Քաշի ավելացումը և գոտկատեղի ու կոնքագծի շրջագծի հարաբերակցությունը փոխկապակցված են կրծքագեղձի և էնդոմետրիումի հետդաշտանադադարի շրջանի քաղցկեղի ավելի բարձր ռիսկի հետ այն կանանց մոտ, ովքեր երբեք չեն օգտագործել հորմոնային փոխարինող թերապիա (ՀՓԹ): Արդյունքները փաստել են, որ քաղցկեղի զարգացման ռիսկի աճը մարմնի զանգվածի ինդեքսի յուրաքանչյուր 5 կգ/մ² աճի պայմաններում տատանվում է 9%-ից մինչև 56% հարաբերական ռիսկ $RR=1,09$, 95% CI [1,06–1,13] տղամարդկանց մոտ ուղիղ աղիքի քաղցկեղի դեպքում: Հորմոնալ փոխարինող թերապիա չստացած կանանց մոտ այդ նույն ցուցանիշը լեղուղիների և հետդաշտանադադարի շրջանի կրծքագեղձի քաղցկեղի մեծացել է 11%-ով՝ յուրաքանչյուր 5 կգ քաշի ավելացման դեպքում, իսկ էնդոմետրիումի քաղցկեղի ռիսկն աճել է 21%-ով՝ գոտկատեղի՝ ազդրի պարագծի հարաբերակցության յուրաքանչյուր 0.1 աճի դեպքում: Հավաստի ապացույցներով հինգ լրացուցիչ ասոցիատիվ կապեր են գրանցվել

Ճարպակալման ճշգրիտ չափումների հետազոտության մեջ ներառման շնորհիվ, մասնավորապես քաշի ավելացման և կոլոռեկտալ քաղցկեղի, մարմնի զանգվածի ինդեքսի և լեղապարկի, ստամոքսի կարդիալ հատվածի, ձվարանների քաղցկեղի և բազմակի միելոմայից մահացության ցուցանիշների միջև: Հեղինակները հանգել են եզրակացության, որ չնայած ճարպակալման կապը քաղցկեղի զարգացման ռիսկի հետ լայնորեն ուսումնասիրվել է, ասոցիացիաները քաղցկեղի միայն 11 տեսակի (եզոֆագիալ ադենոկարցինոմա, բազմակի միելոմա և ստամոքսի, հաստ աղիքի, ուղիղ աղիքի, լեղուղիների, ենթաստամոքսային գեղձի, կրծքագեղձի, էնդոմետրիում, ձվարաններ և երիկամներ) դեպքում են հաստատվել հավաստի ապացույցներով: Հեղինակները կատարել են պոպուլյացիոն կոհորտային հետազոտություն՝ գիրություն ախտորոշմամբ, և Հյուսիսային երկրների ազգային ռեգիստրներում ընդգրկված հիվանդների շրջանում 1980-ից մինչև 2012 թվականն ընկած ժամանակահատվածի համար: Բարիատրիկ վիրահատության վերլուծությունն իրականացվել է՝ հաշվի առնելով մահացության ցուցանիշները գիրության հետ կապված հիվանդությունների, մասնավորապես սիրտ-անոթային հիվանդությունների, շաքարախտի, քաղցկեղի պատճառով: Հետազոտության արդյունքում պարզվեց, որ բարիատրիկ վիրահատություն տարած հիվանդներն ավելի երկար ապրելիություն ունեն չվիրահատված հիվանդների համեմատությամբ, չնայած նրանց մահացությունն ավելի բարձր է, քան ընդհանուր պոպուլյացիայի, ըստ երևույթին, պայմանավորված գիրության հետ կապված կոմորբիդ պաթոլոգիայով [29]:

Ճարպակալման հետ կապված քաղցկեղի կրկնության և ախտորոշումից հետո ապրելիության հարցերին վերաբերող հետազոտությունները զգալի տարբերություններ գրանցեցին արդյունքների առումով [36]: Հավաստի ապացույցներ հավաքագրվեցին, որոնք հաստատում էին քաղցկեղի ախտորոշման ժամկետի փոխկապակցվածությունը ՄՁԻ-ի ավելացման և կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների ապրելիության նվազման միջև: Առկա տվյալների հիման եզրակացվեց, որ մարմնի ավելցուկային քաշը նվազեցնում է քաղցկեղի տեսակների մեծամասնության ռիսկը: Բացի այդ, կենդանիների վրա կատարված ուսումնասիրություններն ամփոփող գրականության ակնարկը ցույց է տալիս քաշի նպատակային կորստի կանխարգելիչ դերը քաղցկեղի զարգացման գործընթացում, թեև մարդկանց մոտ տվյալները դեռ տարաբնույթ են [30]:

Համաձայն վերջին տվյալների՝ ԱՄՆ-ում տարեկան կտրվածքով կատարվում է ավելի քան 228,000 բարիատրիկ վիրահատական միջամտություն, իսկ աշխարհում՝ ավելի քան 580,000: Վերջինս արդյունավետ և ոչ ծախսատար մոտեցում է հիվանդագին գիրության և դրա բար-

դությունների վերահսկման համար, չնայած պահանջում է երկարատև հետվիրահատական վարում [24]:

«Kaiser Permanente» և Առողջության ապահովագրության համակարգի 18–79 տարեկան, միջին տարիքը՝ 45 ± 11 շահառուների շրջանում անց է կացվել ռետրոսպեկտիվ կոհորտային հետազոտություն, ընդ որում բարիատրիկ վիրահատության ենթարկված 22,198 և չվիրահատված 66,427 հիվանդները հսկվել են մինչև 10 տարի, միջինը 3,5 տարի տևողությամբ: Բարիատրիկ վիրահատության ենթարկված կանանց մոտ վերահսկվողների համեմատությամբ նկատվել է քաղցկեղի առաջացման զգալի նվազում ($HR=0.64$ 95%CI [0.57–0.72]), մինչդեռ տղամարդկանց շրջանում քաղցկեղի ռիսկի վիճակագրորեն նշանակալի նվազում չի գրանցվել: Կանանց մոտ քաղցկեղի դեպքերի նվազումը նշվել է ԳՊԲ-ների համար ($HR=0.58$, 95%CI [0.49–0.67]): Գիրությամբ չպայմանավորված քաղցկեղի դեպքում HR-ի ցուցանիշը կազմել է 0,74 , 95%CI [0,62–0,89]: Բարիատրիկ վիրահատության ենթարկված կանանց մոտ ներառյալ կրծքագեղձի, հաստ աղիքի, էնդոմետրիումի և ենթաստամոքսային գեղձի հետոլաշտանադադարից հետո ԳՊԲ-ի ցուցանիշների զգալի կրճատում է արձանագրվել: Մինչդեռ լյարդի, լեղապարկի, ձվարանների, ուղիղ աղիքի, վահանաձև գեղձի քաղցկեղի և բազմակի միելոմայի ցուցանիշները չեն բնութագրվել վիճակագրական հավաստիությամբ: Այս ուսումնասիրության մեջ քաղցկեղի ռիսկի նվազեցումը փոխկապակցված էր քաշի կորստի հետ. քաշի յուրաքանչյուր 10%-ով նվազեցումը հանգեցրել է քաղցկեղի ռիսկի 14%-ով նվազման [41]:

Շվեդիայի ազգային ռեգիստրի կողմից 1980–2012 թթ. ժամանակահատվածում իրականացված ուսումնասիրությունը գնահատել է նախկինում տարած բարիատրիկ վիրահատության ազդեցությունը քաղցկեղով հիվանդների բուժման արդյունքների վրա, և պարզել է, որ ճարպակալմանը զուգընթաց կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդները ցուցաբերում են հիվանդությանը հատուկ ապրելիության զգալիորեն ցածր մակարդակ՝ համեմատած ոչ վիրահատական եղանակով բուժվող գիրություն ունեցող հիվանդների հետ: Բարիատրիկ վիրահատության խմբի հիվանդները ենթարկվել են RYGB (շրջանցող բերանակցում՝ ըստ Ռուի (26%), ստամոքսի ժապավենային (33%) և ստամոքսի ժապավենային երկայնակի գաստրոպլաստիկա (36%) [51]: Կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների ապրելիության նվազումը ասոցիացվել է ճարպակալված հիվանդների մոտ ռեկտալ քաղցկեղի ռիսկի ավելի քան եռապատիկ աճի հետ [30]:

Hospital Episode Statistics database (Մեծ Բրիտանիա) տվյալների բազայի օգտագործմամբ բարիատրիկ վիրահատության ենթարկված 8794 հիվանդներ համեմատվել են նույն թվով վերահսկիչ խմբի հետ՝ միջինը

55,5 ամիս տևողությամբ՝ սկսած գիրության առաջին ախտորոշման, այլ ոչ թե վիրահատության կատարման ժամկետից: Պարզվեց չվիրահատված հսկիչ խմբի հետ համեմատությամբ, ստամոքսի շրջանցմամբ՝ բարիատրիկ վիրահատության ենթարկված հիվանդների մոտ նվազել է կրծքագեղձի քաղցկեղի հավանականության գործակիցը (OR) 0,25 (0,19–0,33), էնդոմետրիումի քաղցկեղի 0,21 (0,13–0,35) և շագանակագեղձի քաղցկեղի ռիսկը 0,37 (0,17–0,76), որն ամենաարդյունավետ մոտեցումն է հորմոնային կախվածության այս քաղցկեղի դեպքերը նվազեցնելու առումով (OR=0.16): Խնայող էին նաև ստամոքսի բանդաժավորումը, թևային գաստրեկտոմիան (OR=0.34 և OR=0.21 համապատասխանաբար): Ի հակադրություն, բարիատրիկ վիրահատությունը կապված էր CRC-ի բարձր ռիսկի հետ և՛ տղամարդկանց, և՛ կանանց մոտ, ովքեր ենթարկվել էին ստամոքսի շրջանցման (OR =2.63), բայց ոչ ստամոքսային բանդաժավորման [4]:

Ավելին, աճող հետաքրքրության մեկ այլ ոլորտ է աղիքների **միկրոբիոմի** դերը ոչ միայն գիրության և դրա հետ կապված նյութափոխանակության բարդությունների պաթոգենեզում, այլև չարորակ նորագոյացությունների և բուժմանը դրանց արձագանքի գործընթացում [25]: Պարզ դարձավ, որ գիրությունը փոխկապակցված է աղիքային **միկրոբիոմի** պակաս բազմազանության հետ, և որ աղիքային ավելի միատարր ֆլորան ունի «նախաբորբոքային» ֆենոտիպ [31]:

Բարիատրիկ վիրահատությունը՝ որպես քաղցկեղի կանխարգելման միջոց: Կենդանիների մոտ կատարված ուսումնասիրություններում RYGB-ից հետո կղանքի նմուշների հետազոտությունը բացահայտեց լեղաթթվի կազմության փոփոխություն և սպիտակուցի դեգրադացիայից անցում դեպի սպիտակուցի նեխման: Փոփոխությունների «խթանիչ» դերը հաստ աղիքի չարորակ նորագոյացությունների զարգացման մեջ նման հետազոտությամբ չի հստակեցվել [34]:

Բարիատրիկ վիրահատության ենթարկված հիվանդներին ցուցված են համապատասխան կալորիականության ապահովմանը միտված սննդակարգի արմատական փոփոխություններ, ինչպես նաև ընդհանուր կենսակերպի փոփոխություններ, բացի դրանից սննդային մանրաթելերի ներառումը սննդակարգի մեջ կապված է CRC-ի ռիսկի նվազման հետ [44, 45]:

Գիրության ազդեցությունը քաղցկեղի զարգացման, ռեցիդիվների և մահացության վրա իրականանում է ուղղակի և անուղղակի ուղիներով: Ուղղակի ազդեցությունը վերագրվում է ուռուցքի և մետաբոլիտների աճին նպաստող ճարպային հյուսվածքից ստացված աղիպոլիներին և ցիտոկիններին [40]: Անուղղակի ուղին միջնորդավորված է գիրության այնպիսի մետաբոլիտներով, ինչպիսիք են T2DM-ի և ուռուցքային խթա-

նիշների՝ ինսուլինի և IGF-1-ի բարձր մակարդակները: Քաղցկեղի առաջնային կանխարգելման նպատակով բարիատրիկ վիրահատության կիրառումը հիմնված է վերը նկարագրված ուղիների խաթարման, ինչպես նաև այլ հնարավոր մեխանիզմների կանխարգելման վրա, ներառյալ էպիգենետիկ ազդեցությունները և միկրոբիոտայի փոփոխությունները: Կա հստակ ապացույց, որ գիրությունը և գլյուկոզայի խաթարված նյութափոխանակությունը քաղցկեղի ախտորոշումով հիվանդների մոտ կապված են համեմատաբար ավելի բացասական կանխատեսումների հետ [21]: Ապացուցվել է, որ քաղցկեղը վերապրած հիվանդների մոտ վերջինիս զարգացումն ունենում է համեմատաբար ավելի մեղմ ընթացք: Բացի քաշի կորստից, բարիատրիկ վիրահատությունից հետո մետաբոլիկ հետագա փոփոխությունները, հատկապես Երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի նվազումը և ինսուլինի մակարդակի իջեցումը, կարող են ապահովել քաղցկեղի առաջացման հիմնական գործոնների արագ նվազում [12]:

Ճարպակալումով կանանց մոտ կրծքագեղձի կամ էնդոմետրիումի քաղցկեղի ընթացքի վրա բարիատրիկ վիրահատության դրական ազդեցությունը որպես առաջնային թերապիայի հավելում նպատակահարմար է դիտարկել հետևյալ պատճառներով.

I. Նման հիվանդների մոտ վարքագծային փոփոխությունների միջոցով հազվադեպ է ապահովվում քաշի կայուն նվազում:

II. Բարիատրիկ վիրահատությունը հնարավորություն է տալիս արդյունավետորեն վերահսկելու քաշի կորուստը օնկո-հիվանդների մոտ:

III. Քաղցկեղի կանխարգելման համար բարիատրիկ վիրահատությունն ավելի արդյունավետ է կանանց, քան տղամարդկանց մոտ, և հատկապես արդյունավետ է կրծքագեղձի և էնդոմետրիումի քաղցկեղի դեպքում:

IV. Կրծքագեղձի քաղցկեղ ունեցող կանանց մոտ որովայնային մետաստազները որպես կանոն ուշ են զարգանում [22]:

Աֆրոամերիկացի բնակչության շրջանում գիրության և համակցված հիվանդությունների տարածվածությունն ավելի մեծ է, քան ցանկացած այլ էթնիկ խմբի մոտ: Այնուամենայնիվ, դժվար է գնահատել էթնիկ տարբերությունների ազդեցությունը քաղցկեղի կանխարգելմանը միտված բարիատրիկ վիրահատության առումով, քանի որ դեմոգրաֆիկ տվյալները հազվադեպ են տրամադրվում բարիատրիկ վիրահատությանը վերաբերող հետազոտությունների մեջ, և նույնիսկ դրանց առկայության դեպքում վերջիններիս փոխկապակցվածությունը ոչ միշտ է քննարկվում [38]:

1. Ռետրոսպեկտիվ ուսումնասիրության մեջ 9 աֆրոամերիկացիների և 41 սպիտակամորթների տվյալների համեմատությունը ստամոքսի շրջանցման վիրահատությունից 1 տարի անց, գրանցել է համապատասխանաբար 26% և 38% քաշի կորուստ: 87 սևամորթ հիվանդների շրջանում կատարված ռետրոսպեկտիվ ուսումնասիրությամբ բարիատրիկ վիրահատության նշանակալի արդյունավետություն է արձանագրվել ծանր աստիճանի ճարպակալմամբ հիվանդների մոտ՝ ապահովելով 1 տարվա հսկողության ժամանակահատվածում ՄՁԻ-ի ցուցանիշի նվազում $56,7 \pm 6,4$ կգ/մ²-ից մինչև $40,1 \pm 7,7$ կգ/մ²: Ինչ վերաբերում է կոմորբիդ ֆոնի նվազմանը, ապա զգալի դրական դինամիկա է գրանցվել նաև հիպերտոնիայի, երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի և հիպերլիպիդեմիայի ցուցանիշների առումով: Քաղցկեղի առաջացմանը կամ մահացությանը վերաբերող տվյալների մասին տեղեկատվությունը բացակայում է [38]:

Չնայած գրականության մեջ հստակորեն ուրվագծված գիրության քաղցկեղի վրա ազդեցության բազմաթիվ ուղիներին՝ քաղցկեղի կանխարգելման փոխկապվածությունը քաշի կորստի հետ դեռևս մնում է վիճելի [41]:

MacKintosh M.L. և այլք (2019) հետազոտել են 40 կգ/մ² ՄՁԻ-ով բարիատրիկ վիրահատություն տարած 72 կանանց և հայտնաբերել են փոխկապակցվածություն քաշի կորստի և էնդոմետրիումի պրոլիֆերացիայի մարկերների Ki67, օնկոգեն ազդանշանային pAKT նվազման, ինչպես նաև գեղձային PTEN (Phosphatase and TENSIN) արտահայտման սահմանափակման միջև [37]: Ուշագրավ է, որ էնդոմետրիումի քաղցկեղի կամ ատիպիկ հիպերպլազիայի (ԷԱՀ) նշանները 10 (14%) կանանց մոտ հայտնաբերվել են էնդոմետրիալ բիոպսիայի սկզբնական փուլում: Հետաքրքիր է, 6-ից 5 դեպքերում ԷԱՀ հետ է զարգացել բարիատրիկ վիրահատությունից կամ պրոգեստերոնի ներարգանդային ներարկումից հետո:

Schauer DP, Feigelson HS, Koebnick C (2019) իրենց հետազոտության արդյունքում նույնպես հանգել են այն եզրակացության, որ բարիատրիկ վիրահատությունն առավել արդյունավետ է քաշի և հատկապես երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի, ինչպես նաև գիրությանն ուղեկցող կոմորբիդ ախտաբանական վիճակների վերահսկման տեսանկյունից: Փորձարկումների մեծ մասը ցույց է տվել, որ բարիատրիկ վիրահատությունը նվազեցնում է քաղցկեղի զարգացման ընդհանուր ռիսկը, հատկապես կանանց մոտ և առավել նշանակալի՝ կրծքագեղձի և էնդոմետրիումի քաղցկեղի դեպքում: Հեղինակների նույն խումբը հավելյալ անգամ ապացուցել է, որ բարիատրիկ վիրահատության ենթարկված հիվանդների մեծամասնության մոտ արձանագրվել է քաշի վաղ և կա-

յուն նվագում, ինչպես նաև երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ավելի արդյունավետ վերահսկում [41]:

Հեղինակների խմբի կատարած հետազոտության արդյունքում գնահատվել է բարիատրիկ վիրահատության կանխարգելիչ ազդեցությունը քաղցկեղի զարգացման առումով՝ հաշվարկելով քաղցկեղի մեկ դեպքը կանխելու համար կատարվող 71 վիրահատություն: Հաշվի առնելով վերոնշյալը՝ գիրության և այլ ուղեկցող հիվանդությունների վերահսկման հանգամանքը կարելի է դիտարկել որպես բարիատրիկ վիրահատության անվիճելի առավելություն: Սակայն, Bruno DS, Berger NA. (2019) հիմնավորված չեն համարում կոլոռեկտալ քաղցկեղի դիտարկումը՝ իբրև բարիատրիկ վիրահատության ռիսկի աճի գործոն [15]:

Քաղցկեղի զարգացումը էպիգենետիկական գործոններով կանխորոշված լինելու բազմաթիվ ապացույցները հեղինակներին հիմք են տվել ենթադրելու, որ միջին տարիքի պացիենտների մոտ բարիատրիկ վիրահատությունը նվազեցնում է քաղցկեղը կանխելու հավանականությունը: Այս տեսակետը հիմնավորվում է քաղցկեղի երկարատև լատենտ շրջանով և պայմանավորված է քաղցկեղի զարգացման վրա գիրության տևական ազդեցությամբ [48]:

Համաձայն Berger NA, Scacheri PC և այլոց (2018) հարկավոր է հաշվի առնել այն հանգամանքը, որ քաշի նվազեցման նպատակով կատարված բարիատրիկ վիրահատությունը կարող է իջեցնել ԳՊԲ-ի ռիսկը առանց քաղցկեղի ընդհանուր ռիսկի վրա ազդելու [9]:

Վերջին 10 տարիների ընթացքում հրատարակված 60 գիտական աշխատությունների՝ մեր կողմից կատարված վերլուծությունը ցույց է տվել, որ բարիատրիկ վիրահատությունների՝ տարբեր պոպուլյացիաների քաղցկեղի ռիսկերին վերաբերող հետազոտությունների արդյունքները բավական հակասական և տարաբնույթ են, ինչն արժևորում է հիվանդների մոտ ուռուցքաբանական պաթոլոգիայի զարգացման և բարիատրիկ միջամտությունների միջև փոխհարաբերությունների ուսումնասիրության անհրաժեշտությունը հատկապես հայ ազգաբնակչության շրջանում: Ճարպակալմամբ պայմանավորված քաղցկեղի բուժման մեջ բարիատրիկ վիրաբուժության դերի պարզաբանմանը միտված հետագա ուսումնասիրությունները վստահաբար կնպաստեն քաղցկեղի կանխարգելման անհատականացված ռազմավարությունների մշակմանը և իրականացմանը:

Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան, 0025,
Երևան, Կորյունի փ., 2
«Շենգավիթ» բժշկական կենտրոն, Մանանդյան փող., շենք 9, Շենգավիթ, ք.
Երևան, 0006
SHAHBAZYAN.S@mail.ru

Ս.Ս. Շահբազյան

Բարիատրիկ վիրաբուժությունը՝ որպես քաղցկեղի դեմ պայքարի հնարավոր ռազմավարական ուղղություն

Ներկայումս գիրության «համաճարակը» շարունակվում է ընդլայնվել ամբողջ աշխարհում, և վերջինիս ուղեկցող հիվանդությունների, ի դեմս մետաբոլիկ համախտանիշի, 2-րդ տիպի շաքարային դիաբետի, սիրտ-անոթային հիվանդությունների և նաև քաղցկեղի տարբեր տեսակների տարածվածությունը, այն որակել է որպես հանրային առողջության կարևորագույն խնդիր:

Գրականության այս ակնարկի նպատակն է, ընդհանրացնելով մեր ուսումնասիրած հետազոտությունների տվյալները, վերլուծել քաղցկեղածնության հիմնական գործոնները և ճարակալվմամբ տառապող անձանց մոտ կոմորբիդ օնկոլոգիական ախտաբանության զարգացման մեխանիզմները, ինչպես նաև պարզաբանել բարիատրիկ վիրահատությունների դերը քաղցկեղի կանխարգելման գործընթացում:

Վերջին 10 տարիների ընթացքում հրատարակված 60 գիտական աշխատությունների՝ մեր կողմից կատարված վերլուծությունը ցույց է տվել, որ բարիատրիկ վիրահատությունների՝ տարբեր պոպուլյացիաների քաղցկեղի ռիսկերին վերաբերող հետազոտությունների արդյունքները բավական հակասական և տարաբնույթ են, ինչն արժևորում է հիվանդների մոտ ուռուցքաբանական պաթոլոգիայի զարգացման և բարիատրիկ միջամտությունների միջև փոխհարաբերությունների ուսումնասիրության անհրաժեշտությունը հատկապես հայ ազգաբնակչության շրջանում: Ճարակալվմամբ պայմանավորված քաղցկեղի բուժման մեջ բարիատրիկ վիրաբուժության դերի պարզաբանմանը միտված հետազոտությունները վստահաբար կնպաստեն քաղցկեղի կանխարգելման անհատականացված ռազմավարությունների մշակմանը և իրականացմանը:

С.С. Шахбазян

Бариатрическая хирургия как возможное стратегическое направление борьбы с раком

Учитывая растущую распространенность ожирения, рак, связанный с ожирением, является одной из наиболее важных проблем общественного здравоохранения. В настоящее время «эпидемия» ожирения продолжает распространяться по всему миру, принося с собой множество сопутствующих заболеваний, включая метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания и многие виды рака.

Целью данного обзора литературы является обобщение данных изученных нами исследований, анализ основных факторов канцерогенеза и механизмов развития коморбидной онкологической патологии у людей, страдающих ожирением, а также выяснение роли бариатрической хирургии в профилактике рака.

Анализ изученных нами данных (60 научных работ, опубликованных за последние 10 лет) показал, что результаты исследований влияния бариатрической хирургии на уровень онкологического риска в различных популяциях достаточно противоречивы, что подчеркивает необходимость изучения взаимосвязи развития онкологической патологии и бариатрических вмешательств, особенно среди армянского населения. Дальнейшие исследования по анализу роли бариатрической хирургии в развитии коморбидной онкопатологии у больных с ожирением будут способствовать разработке и реализации персонализированных стратегий профилактики рака для данного контингента больных.

S.S. Shahbazyan

Bariatric Surgery as a Possible Strategic Direction to Fight Cancer

Taking into consideration the increasing prevalence of obesity, the obesity-related cancer is one of the most important public health problems. Currently, the obesity “epidemic” continues to spread throughout the world, bringing with it many comorbidities, including metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus (T2DM), cardiovascular diseases and many types of cancer.

The purpose of this literature review is to summarize the data of the studies, to analyze the main factors of carcinogenesis and the mechanisms of development of comorbid oncological pathology in obese people, as well as to clarify the role of bariatric surgery in cancer prevention.

The analysis of the data we studied (60 scientific papers published over the past 10 years) showed that the results of studies on the impact of bariatric surgery on the level of cancer risk in various populations are quite contradictory, which emphasizes the need to study the relationship between the development of oncological pathology and bariatric interventions, especially among the Armenian population. Further research on the analysis of the role of bariatric surgery in the development of comorbid oncopathology in obese patients will contribute to the development and implementation of personalized cancer prevention strategies for this cohort of patients.

Գրականություն

1. Afshin A., Forouzanfar MH. et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.*, 2017;377:13-27.
2. Aminian A., Wilson R., Al-Kurd A., Tu C., Milinovich A., Kroh M., Rosenthal RJ., Brethauer SA., Schauer PR., Kattan MW., Brown JC., Berger NA., Abraham J., Nissen SE. Association of Bariatric Surgery With Cancer Risk and Mortality in Adults With Obesity. *JAMA*, 2022 Jun, 28;327(24):2423-2433. doi: 10.1001/jama.2022.9009. PMID: 35657620; PMCID: PMC9166218.
3. Amstrup AK., Sikjaer T., Pedersen SB., Heickendorff L., Mosekilde L., Rejnmark L. Reduced fat mass and increased lean mass in response to 1 year of melatonin treatment in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016;84(3):342-347. <https://doi.org/10.1111/cen.12942>.
4. Aravani A., Downing A., Thomas JD. et al. Obesity surgery and risk of colorectal and other obesity-related cancers: An English population-based cohort study. *Cancer Epidemiol.*, 2018;53:99-104.
5. Arnold M., Jiang L., Stefanick ML., Johnson KC., Lane DS., LeBlanc ES., Prentice R., Rohan TE., Snively BM., Vitolins M., Zaslavsky O., Soerjomataram I., Anton-Culver H. Duration of Adulthood Overweight, Obesity, and Cancer Risk in the Women's Health Initiative: A Longitudinal Study from the United States. *PLoS Med.*, 2016;13(8):e100208.
6. Arnold M., Pandeya N., Byrnes G., Renehan PAG., Stevens GA., Ezzati PM., Ferlay J., Miranda JJ., Romieu I., Dikshit R., Forman D., Soerjomataram I. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol.*, 2015;16(1):36-46. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71123-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71123-4).
7. Avgerinos KI., Spyrou N., Mantzoros CS., Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*, 2019;92:121-135 <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>.
8. Baig MH., Adil M., Khan R., Dhadi S., Ahmad K., Rabbani G., Bashir T., Im-ran MA., Husain FM., Lee EJ., Kamal MA., Choi I. Enzyme targeting strategies for prevention and treatment of cancer: Implications for cancer therapy. *Semin Cancer Biol.*, 2019;56:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.12.003>.
9. Berger NA., Scacheri PC. Targeting Epigenetics to Prevent Obesity Promoted Cancers. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2018;11:125-8.
10. Bjørge T., Häggström C., Ghaderi S., Nagel G., Manjer J., Tretli S., Ulmer H., Harlid S., Rosendahl AH., Lang A., Stattin P., Stocks T., Engeland A. BMI and weight changes and risk of obesity-related cancers: a pooled European cohort study. *Int J Epidemiol.*, 2019 Dec 1;48(6):1872-1885. doi: 10.1093/ije/dyz188. PMID: 31566221.
11. Blaes A., Simon G., Ugurbil M., et al. Impact of bariatric surgery on breast cancer disease burden in the obese breast cancer survivor. *J Clin Oncol.*, 2018;36:e13072.

12. *Bohm MS., Sipe LM., Pye ME., Davis MJ., Pierre JF., Makowski L.* The role of obesity and bariatric surgery-induced weight loss in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.*, 2022 Sep;41(3):673-695. doi: 10.1007/s10555-022-10050-6. Epub 2022 Jul 23. PMID: 35870055; PMCID: PMC9470652.].
13. *Brown KF., Rumgay H., Dunlop C., Ryan M., Quartly F., Cox A., Deas A., Elliss-Brookes L., Gavin A., Hounscome L., Huws D., Ormiston-Smith N., Shelton J., White C., Parkin DM.* The fraction of cancer attributable to mod-ifiable risk factors in England., Wales., Scotland., Northern Ireland., and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer*, 2018;118(8):1130-1141.//11.
14. *Bruno DS., Berger NA.* Impact of bariatric surgery on cancer risk reduction. *Ann Transl Med.*, 2020;8(suppl 1):S13.
15. *Bruno DS., Berger NA.* Impact of bariatric surgery on cancer risk reduction. *Ann Transl Med.*, 2020 Mar;8(Suppl 1):S13. doi: 10.21037/atm.2019.09.26. PMID: 32309417; PMCID: PMC7154324.
16. *Byers T., Sedjo RL.* Does intentional weight loss reduce cancer risk? *Diabetes Obes Metab.*, 2011;13 (12):1063-1072.
17. *Chan DS., Vieira AR., Aune D. et al.* Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol.*, 2014;25:1901–14.
18. *Chen Y., Dutson E., Eibl G.* Strategies to prevent obesity-related cancer. *JAMA*, 2018;319:2442.
19. *Colleoni M., Sun Z., Price KN. et al.* Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: results from the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol.*, 2016;34:927–35.
20. *Dankner R., Agay N., Olmer L., Murad H., Keinan Boker L., Balicer RD., Freedman LS.* Metformin Treatment and Cancer Risk: Cox Regression Analysis., With Time-Dependent Covariates., of 320,000 Persons With Incident Diabetes Mellitus. *Am J Epidemiol.*, 2019;188(10):1794-1800. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz157>.
21. *Demark-Wahnefried W., Platz EA., Ligibel JA., et al.* The role of obesity in cancer survival and recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2012;21:1244-59. 10.1158/1055-9965.EPI-12-0485].
22. *Dieli-Conwright CM., Lee K., Kiwata JL.* Reducing the Risk of Breast Cancer Recurrence: an Evaluation of the Effects and Mechanisms of Diet and Exercise. *Curr Breast Cancer Rep.*, 2016;8:139-50. 10.1007/s12609-016-0218-3 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]].
23. *Donini LM., Cuzzolaro M., Gnassi L., Lubrano C., Migliaccio S., Aversa A., Pinto A., Lenzi A.* Obesity treatment: results after 4 years of a Nutritional and Psycho-Physical Rehabilitation Program in an outpatient setting. *Eat Weight Disord.*, 2014;19(2):249-260.<https://doi.org/10.1007/s40519-014-0107-6>.
24. *English WJ., DeMaria EJ., Brethauer SA. et al.* American Society for Metabolic and Bariatric Surgery estimation of metabolic and bariatric procedures performed in the United States in 2016. *Surg Obes Relat Dis.*, 2018;14:259-63.

25. Gopalakrishnan V., Spencer CN., Nezi L. *et al.* Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*, 2018;359:97-103.
26. Gudzone KA., Doshi RS., Mehta AK., Chaudhry ZW., Jacobs DK., Vakil RM., Lee CJ., Bleich SN., Clark JM. Efficacy of commercial weight-loss programs: an updated systematic review. *Ann Intern Med.*, 2015;162(7):501-512. <https://doi.org/10.7326/M14-2238>.
27. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2022/bariatric-surgery-reduces-cancer-risk>.
28. Ikramuddin S., Korner J., Lee WJ. *et al.* Lifestyle intervention and medical management with vs without Roux-en-Y gastric bypass and control of hemoglobin A1c, LDL cholesterol, and systolic blood pressure at 5 years in the Diabetes Surgery Study. *JAMA*, 2018;319:266–78.
29. Kyrgiou M., Kalliala I., Markozannes G., Gunter MJ., Paraskevaidis E., Gabra H. *et al.* Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature *BMJ*, 2017; 356 :j477 doi:10.1136/ bmj.j477.
30. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D. *et al.* International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body fatness and cancer. *N Engl J Med.*, 2016;375(8):794-798].
31. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J. *et al.* Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 2013;500:541-6. [CrossRef] [PubMed].
32. Li Y., Li S., Zhou Y., Meng X., Zhang JJ., Xu DP., Li HB. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget*, 2017;8(24):39896-39921. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16379>].
33. Liu L., Segura A., Hagemann AR. Obesity Education Strategies for Cancer Prevention in Women's Health. *Curr Obstet Gynecol Rep.*, 2015;4(4):249-258. <https://doi.org/10.1007/s13669-015-0129-8>.
34. Liu R., Hong J., Xu X. *et al.* Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nat Med.*, 2017;23:859-68. [CrossRef] [PubMed].
35. Maciejewski ML., Arterburn DE., Van Scoyoc L., Smith VA., Yancy WS Jr., Weidenbacher HJ., Livingston EH., Olsen MK. Bariatric Surgery and Long-term Durability of Weight Loss. *JAMA Surg.*, 2016;151(11):1046-1055. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2317//24>.
36. Mackenzie H., Markar SR., Askari A. *et al.* Obesity surgery and risk of cancer. *Br J Surg* 2018;105:1650-7.
37. MacKintosh ML., Derbyshire AE., McVey RJ. *et al.* The impact of obesity and bariatric surgery on circulating and tissue biomarkers of endometrial cancer risk. *Int J Cancer*, 2019;144:641-50).
38. Onyewu SC., Ogundimu OO., Ortega G. *et al.* Bariatric surgery outcomes in black patients with super morbid obesity: a 1-year postoperative review. *Am J Surg.*, 2017;213:64-8.

39. Osadchuk A.M., Loranskaya I.D., Osadchuk M.A. Obesity and cancer. Two sides of the same problem. *Preventive medicine*, 2021;24(8):95–100 <https://doi.org/10.17116/profmed20212408195>.
40. Philip EJ., Torgabeh MH., Strain GW. Bariatric surgery in cancer survivorship: does a history of cancer affect weight loss outcomes? *Surg Obes Relat Dis.*, 2015;11:1105-8. 10.1016/j.soard.2014.12.028 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
41. Schauer DP., Feigelson HS., Koebnick C., Caan B., Weinmann S., Leonard AC., Powers JD., Yenumula PR., Arterburn DE. Bariatric Surgery and the Risk of Cancer in a Large Multisite Cohort. *Annals of Surgery*, 2019;269(1):95-101. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002525>.
42. Schauer DP., Feigelson HS., Koebnick C., Caan B., Weinmann S., Leonard AC., Powers JD., Yenumula PR., Arterburn DE. Bariatric Surgery and the Risk of Cancer in a Large Multisite Cohort. *Ann Surg.*, 2019 Jan;269(1):95-101. doi: 10.1097/SLA.0000000000002525. PMID: 28938270; PMCID: PMC6201282.
43. Śliżewska K., Markowiak-Kopeć P., Śliżewska W. The Role of Probiotics in Cancer Prevention. *Cancers (Basel)*, 2020;13(1):20. <https://doi.org/10.3390/cancers13010020>.
44. Song M., Garrett WS., Chan AT. Nutrients., foods., and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*, 2015;148:1244-60.e16.
45. Song M., Wu K., Meyerhardt JA. et al. Fiber Intake and Survival After Colorectal Cancer Diagnosis. *JAMA Oncol.*, 2018;4:71-9.
46. Stroud AM., Dewey EN., Husain FA. et al. Association between weight loss and serum biomarkers with risk of incident cancer in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery cohort. *Surg Obes Relat Dis.*, 2020;16(8):1086-1094.
47. Stroud AM. Influence of the Obesity Pandemic. *Obesity (Silver Spring)*, 2018;26:641-50.
48. Sung H., Siegel RL., Rosenberg PS. et al. Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. *Lancet Public Health*, 2019;4:e137-47.
49. Szewczyk-Golec K., Rajewski P., Gackowski M., Mila-Kierzenkowska C., Wesółowski R., Sutkowy P., Pawłowska M., Woźniak A. Melatonin Supplementation Lowers Oxidative Stress and Regulates Adipokines in Obese Patients on a Calorie-Restricted Diet. *Oxid Med Cell Longev.*, 2017;2017:8494107. <https://doi.org/10.1155/2017/8494107>.
50. Szewczyk-Golec K., Woźniak A., Reiter RJ. Inter-relationships of the chronobiotic., melatonin., with leptin and adiponectin: implications for obesity. *J Pineal Res.*, 2015;59(3):277-291.
51. Tao W., Konings P., Hull MA. et al. Colorectal Cancer Prognosis Following Obesity Surgery in a Population-Based Cohort Study. *Obes Surg.*, 2017;27:1233-9.
52. Tol J., Swinkels IC., de Bakker DH., Seidell J., Veenhof C. Dietetic treatment lowers body mass index in overweight patients: an observational study in primary health care. *Hum Nutr Diet.*, 2014;27(5):426-33.

53. Wang X., Chan AT., Slattery ML., Chang-Claude J., Potter JD., Gallinger S., Caan B., Lampe JW., Newcomb PA., Zubair N., Hsu L., Schoen RE., Hoffmeister M., Brenner H., Le Marchand L., Peters U., White E. Influence of Smoking, Body Mass Index, and Other Factors on the Preventive Effect of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Colorectal Cancer Risk. *Cancer Res.*, 2018;78(16):4790-4799 <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0326>.
54. Wiggins T., Antonowicz SS., Markar SR. Cancer Risk Following Bariatric Surgery-Systematic Review and Meta-analysis of National Population-Based Cohort Studies. *Obes Surg.*, 2019;29:1031-1039. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3501-8>.
55. Williams LT., Hollis JL., Collins CE., Morgan PJ. Can a relatively low-intensity intervention by health professionals prevent weight gain in mid-age women? 12-Month outcomes of the 40-Something randomised controlled trial. *Nutr Diabetes*, 2014;4(5):e116. <https://doi.org/10.1038/nutd.2014.12>.
56. Wirth KM., Sheka AC., Kizy S., Irey R., Benner A., Sieger G., Simon G., Ma S., Lake J., Aliferis C., Leslie D., Marmor S., Ikramuddin S. Bariatric Surgery is Associated With Decreased Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease to Cirrhosis: A Retrospective Cohort Analysis. *Ann Surg.*, 2020 Jul;272(1):32-39. doi: 10.1097/SLA.0000000000003871.
57. Yeh HC., Bantle JP., Cassidy-Begay M. et al; Look AHEAD Research Group. Intensive weight loss intervention and cancer risk in adults with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*, 2020;28(9):1678-1686.
58. Yeh HC., Bantle JP., Cassidy-Begay M. et al. Look AHEAD Research Group. Intensive weight loss intervention and cancer risk in adults with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*, 2020;28(9):1678-1686.
59. Zhang S., Ikramuddin S., Beckwith HC., Sheka AC., Wirth KM., Blaes AH. The Impact of Bariatric Surgery on Breast Cancer Recurrence: Case Series and Review of Literature. *Obes Surg.*, 2020 Feb;30(2):780-785. doi: 10.1007/s11695-019-04099-6. PMID: 31359344; PMCID: PMC9623809//33.
60. Zhang., K., Luo., Y., Dai., H. et al. Effects of Bariatric Surgery on Cancer Risk: Evidence from Meta-analysis. *OBES SURG* 30., 1265–1272 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04368-4>.