



Синдром констипации у больных с избыточной массой тела

Успенский Ю.П.^{1,2}, Барышникова Н.В.^{1,2,3}, Соусова Я.В.¹, Кизимова О.А.¹, Ниязов Р.М.^{2,4}, Иванова А.С.⁵

¹ ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Россия

² ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Россия

³ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 190000, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12А, Россия

⁴ Клинический госпиталь Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области», пр. Культуры, д. 2, литер А, г. Санкт-Петербург, 194291, Россия

⁵ СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». 195257, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14, Россия

Для цитирования: Успенский Ю. П., Барышникова Н. В., Соусова Я. В., Кизимова О. А., Ниязов Р. М., Иванова А. С. Синдром констипации у больных с избыточной массой тела. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 89–94. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-89-94

✉ Для переписки:

Барышникова

Наталья

Владимировна

baryshnikova_nv

@mail.ru

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени В.А. Вальдмана; профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета
Барышникова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент, младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем педиатрии; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета; научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии
Ниязов Рустам Мурадович, ассистент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета; заведующий гастроэнтерологического отделения
Соусова Яна Вячеславовна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана
Кизимова Ольга Александровна, ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана
Иванова Алла Сергеевна, врач гастроэнтеролог

Резюме

Цель исследования: Целью нашего исследования стало изучение взаимосвязи синдрома констипации и повышения массы тела у пациентов гастроэнтерологического профиля.

Материалы и методы: В исследование включено 55 пациентов из числа больных, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». Каждый пациент был проанкетирован по авторскому опроснику с оценкой следующих показателей: возраст, рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), частота стула (раз в неделю), тип стула по Бристольской шкале (1–7). Статистическая обработка проведена с помощью пакета компьютерных программ SPSS8.0.

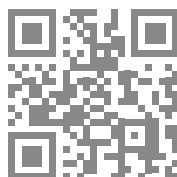
Результаты: Нами выявлены следующие корреляционные взаимосвязи: 1. ИМТ-Возраст: с возрастом увеличивается ИМТ ($r=0,329$ ($p=0,014$)); 2. Частота стула-Возраст: с возрастом происходит урежение частоты стула ($r=-0,651$ ($p<0,001$)); 3. Тип стула по Бристольской шкале-Возраст: с возрастом тип стула смещается в сторону запоров ($r=-0,515$ ($p<0,001$)); 4. Тип стула по Бристольской шкале-ИМТ: с увеличением ИМТ происходит смещение стула в сторону запоров ($r=-0,307$ ($p=0,023$)).

Выводы: Нами была установлена взаимосвязь между индексом массы тела и частотой встречаемости, выраженностью синдромом констипации. Необходимо уделять особое внимание пациентам с избыточной массой тела и ожирением в отношении активного опроса для выявления запоров, а также осуществлять динамическое наблюдение в целях профилактики развития колоректального рака у пациентов с синдромом констипации.

Ключевые слова: ожирение, индекс массы тела, синдром констипации, запор, возраст

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: UGMTWO



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-89-94>

Constipation syndrome in overweight patients

Yu. P. Uspenskiy^{1,2}, N. V. Baryshnikova^{1,2,3}, Ya. V. Sousova¹, O. K. Kizimova¹, R. M. Niyazov^{2,4}, A. S. Ivanova⁵

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, 194100, Litovskaya str., 2A, St. Petersburg, Russia

² Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 197022, L'va Tolstogo str., 6/8, St. Petersburg, Russia

³ Science research institute, 190000, Akademika Pavlova str., 12A, St. Petersburg, Russia

⁴ Clinical hospital of Federal State Health Institution "Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for St. Petersburg and the Leningrad Region", 2, Kultury pr., St. Petersburg, 194291, Russia

⁵ Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital of the Righteous Martyr St. Elizaveta", 195257, St. Petersburg, Vavilovskaya str., 14, Russia

For citation: Uspenskiy Yu. P., Baryshnikova N. V., Sousova Ya. V., Kizimova O. K., Niyazov R. M., Ivanova A. S. Constipation syndrome in overweight patients. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 89–94. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-89-94

✉ **Corresponding author:**

Natalia V.

Baryshnikova

baryshnikova_nv

@mail.ru

Yury P. Uspenskiy, Doctor of Science, MD, Professor, Head of Department of faculty therapy named after V. A. Valdman; Professor of internal diseases department of stomatological faculty; ORCID: 0000-0001-6434-1267

Natalia V. Baryshnikova, MD, PhD, science employer of laboratory of medico-social pediatric problems; associate Professor of internal diseases department of stomatological faculty; science employer of molecular microbiology; ORCID: 0000-0001-7429-0336

Rustam M. Niyazov, Assistant of internal diseases department of stomatological faculty; head of gastroenterology department; ORCID: 0000-0003-0845-3234

Yana V. Sousova, PhD, MD, Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V. A. Waldman; ORCID: 0000-0002-3588-9669

Olga A. Kizimova, Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V. A. Valdman; ORCID: 0000-0002-2085-6194

Alla S. Ivanova, gastroenterologist

Summary

Objective: the aim of our study was to study the relationship between constipation syndrome and obesity in gastroenterological patients.

Materials and Methods: the study included 55 patients of the gastroenterology department of St. Petersburg State Budgetary Institution of Health "Elizavetinskaya Hospital". Each patient was questioned according to the author's questionnaire, which included the following indicators: age, height, body weight, body mass index (BMI), stool frequency (number a week), stool type according to the Bristol scale (1–7). Statistical processing was carried out using the SPSS8.0 software package.

Results: The study revealed the following correlations: 1. BMI-age. BMI increases with age $r=0.329$ ($p=0.014$) 2. Stool frequency-age. With age, there is a decrease in the frequency of stools $r=-0.651$ ($p<0.001$) 3. Type of stool according to the Bristol scale-Age. With age, the type of stool shifts towards constipation $r=-0.515$ ($p<0.001$) 4. Type of stool according to the Bristol scale-BMI. With an increase in BMI, the stool shifts towards constipation $r=-0.307$ ($p=0.023$).

Conclusions: according to the results of our study, we found the relationship between body mass index and constipation syndrome. It is necessary to pay special attention to patients with overweight in relation to complaints of constipation, as well as to make dynamic monitoring in order to prevent the development of colorectal cancer in patients with constipation.

Keywords: obesity, body mass index, constipation syndrome, constipation, age

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Ожирение по праву можно считать пандемией XXI века, представляющей мировую угрозу для жизни людей независимо от их социальной, профессиональной, географической, возрастной и гендерной принадлежности. Данная проблема носит мультидисциплинарный характер, и помимо негативного влияния на функционирование сердечно-сосудистой, эндокринной системы, оказывает негативное влияние на органы желудочно-кишечного тракта [1]. Распространенность ожирения в мире в среднем достигает 20%, неуклонно увеличивается и имеет признаки «омоложения» [2, 3]. Частыми гастроэнтерологическими патологиями у пациентов с ожирением, являются заболевания пищевода, гепатопанкреатобилиарной системы и заболевания толстой кишки [4, 5], среди которых важное место отводится хроническому запору, или синдрому констипации [6].

Запор – это патологическое состояние, при котором частота стула составляет менее 3 раз в неделю и наблюдается изменение консистенции стула по Бристольской шкале формы стула (запору соответствуют 1-й и 2-й типы консистенции стула («отдельные твердые комочки кала в виде «орешков» и «кал нормальной формы, но с твердыми комочками»)) [7].

Проблема хронического запора считается одной из самых волнующих и актуальных тем в медицине, которая затрагивает людей самых разных возрастных групп, от рождения до старости. Среди спектра всех гастроэнтерологических жалоб, запор является одной из самых распространенных.

По данным исследования Ferooqan M. (2018) распространенность запора у взрослых составляет 16% во всем мире [8]. Доказано, что с возрастом частота запора и обращаемости за медицинской помощью увеличивается примерно на 50% [9]. Чаще страдают женщины и пожилые люди, старше 60 лет [10]. Необходимо отметить, что хронический запор может являться одним из проявлений манифестации метаболических расстройств, неврологических или обструктивных кишечных заболеваний, а также может быть ассоциирован с приемом различных медикаментов [11, 12, 13].

Существует большое число научных исследований, посвященных изучению взаимосвязи

синдрома констипации и ожирения. Большинство работ подтверждают, что распространенность запора у лиц с избыточной массой тела и ожирением выше, чем в общей популяции. Так, в наблюдательном исследовании Silveira E. A. и соавт. (2021) оценивалась связь запора у 150 участников с ожирением II и III степени и было установлено, что распространенность запора составила 24.67% у данной категории пациентов. Употребление пациентами пяти и более лекарственных препаратов, курение в прошлом и молодой возраст значительно повышали риски возникновения запора, в то время как достоверной связи с потреблением продуктов богатых клетчаткой обнаружено не было [14, 15]. Распространенность запоров среди подростков с избыточной массой тела составила 24,9% [16]. Интересно, что отсутствие физической активности не сказывалось на возникновении запора, в то же время низкое содержание пищевых волокон было ассоциировано с синдромом констипации [16].

На сегодняшний день представляется очевидным, влияние множества гормонов и метаболитов кишечной микробиоты на моторную функцию желудочно-кишечного тракта [17]. В особенности, уделяется внимание грелину, глюкагоноподобному пептиду-1, лептину [18, 19, 20], а также холецистокинину, соматостатину и нейротензину: при синдроме констипации наблюдается тенденция к снижению данных показателей [21]. Нельзя не упомянуть, что ожирение, запор, чрезмерное потребление красного мяса и редкое потребление продуктов богатых клетчаткой являются факторами повышенного риска развития колоректального рака [22, 23].

Таким образом, и ожирение, и хронический запор являются актуальными медицинскими проблемами, требующими всестороннего изучения, грамотной дифференциальной диагностики, назначения адекватной немедикаментозной коррекции и лекарственной терапии, а также высокого уровня комплаентности пациента [12, 24, 25, 26, 27].

Цель работы: оценка корреляционных взаимосвязей между наличием избыточной массы тела и развитием запоров у пациентов гастроэнтерологического профиля.

Материалы и методы

Проводилось анкетирование 55 пациентов гастроэнтерологического отделения (25 мужчин и 30 женщин, средний возраст пациентов $49,12 \pm 17,03$) на клинической базе в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» по авторскому опроснику, в котором учитываются следующие показатели: возраст, рост, масса тела, кг, индекс массы тела (ИМТ), частота стула (раз в неделю), тип стула по Бристольской шкале (1–7) (рис. 1). С помощью пакета специальных компьютерных программ SPSS Statistics 8.0. была проведена статистическая обработка данных. Распределение

исследуемых показателей в выборке отлично от нормального, что было определено посредством использования графического метода, критерия согласия χ^2 Пирсона и W-теста Шарко-Уилка. Для корреляционного анализа применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена, положительные значения которого свидетельствовали о прямой связи между двумя переменными, а отрицательные – об обратной. Сила корреляционной связи оценивалась по шкале Чеддока. Значение критерия статистической значимости (p) принято на уровне $<0,05$.

Результаты

У 62% пациентов выявлено повышение массы тела. В данную группу входили лица как с избыточной массой тела, так и с ожирением всех трех степеней (рис. 2).
У 51% обследованных выявлено нарушение стула. Согласно Бристольской шкале смещение стула наблюдалось, как в сторону запора, так и в сторону диареи (рис. 3), однако среди лиц с нарушениями стула число пациентов с констипационным синдромом преобладало (33% больных с запором и 18% обследуемых с диареей).
При проведении корреляционного анализа выявлены следующие статистически значимые корреляционные взаимосвязи:

- 1. ИМТ-Возраст. С возрастом увеличивается ИМТ $r=0,329$ ($p=0,014$)
 - 2. Частота стула-Возраст. С возрастом происходит снижение частоты стула $r=-0,651$ ($p<0,001$)
 - 3. Тип стула по Бристольской шкале-Возраст. С возрастом тип стула смещается в сторону запоров $r=-0,515$ ($p<0,001$)
 - 4. Тип стула по Бристольской шкале-ИМТ. С увеличением ИМТ происходит смещение стула в сторону запоров $r=-0,307$ ($p=0,023$)
- Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи представлены на рис. 4.

Рисунок 1.
Типы стула по Бристольской шкале формы кала [28].

Figure 1.
Stool types according to the Bristol stool form scale [28].

Тип 1 Type 1		Отдельные твердые комки (как орехи), трудно продвигаются	Separate hard lumps, like nuts (hard to pass)
Тип 2 Type 2		В виде колбаски, но комковатый	Sausage-shaped but lumpy
Тип 3 Type 3		В форме колбаски, но с ребристой поверхностью	Like a sausage but with cracks on its surface
Тип 4 Type 4		В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий	Like a sausage or snake, smooth and soft
Тип 5 Type 5		Мягкие маленькие шарики с ровными краями	Soft blobs with clear-cut edges (passed easily)
Тип 6 Type 6		Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул	Fluffy pieces with ragged edges, a mushy stool
Тип 7 Type 7		Водянистый, без твердых частиц	Watery, no solid pieces ENTIRELY LIQUID

Рисунок 2.
Распределение обследованных пациентов по массе тела
Примечание:
По оси абсцисс – варианты массы пациентов (от нормы до ожирения 3 степени)
По оси ординат –% от общего числа обследованных пациентов

Figure 2.
Distribution of examined patients by body weight
Note:
On the abscissa axis – options for the weight of patients (from normal to obesity of the 3rd degree)
The ordinate axis –% of the total number of examined patients

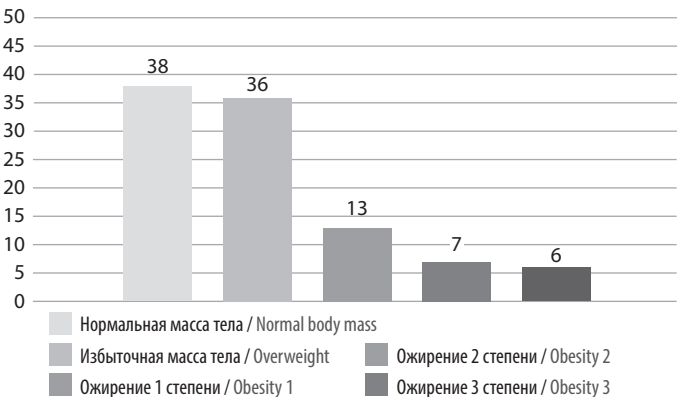


Рисунок 3.
Распределение обследованных пациентов по частоте стула
Примечание:
По оси абсцисс – тип стула по Бристольской шкале: 1–3 тип – склонность к запорам, 4 тип – норма, 5–7 тип – склонность к диарее. По оси ординат –% встречаемости разных типов стула у обследованных пациентов

Figure 3.
Distribution of examined patients by stool frequency
Note:
On the abscissa axis – type of stool according to the Bristol scale: type 1–3 – a tendency to constipation, type 4 – normal, type 5–7 – a tendency to diarrhea
The ordinate axis –% occurrence of different types of stool in examined patients

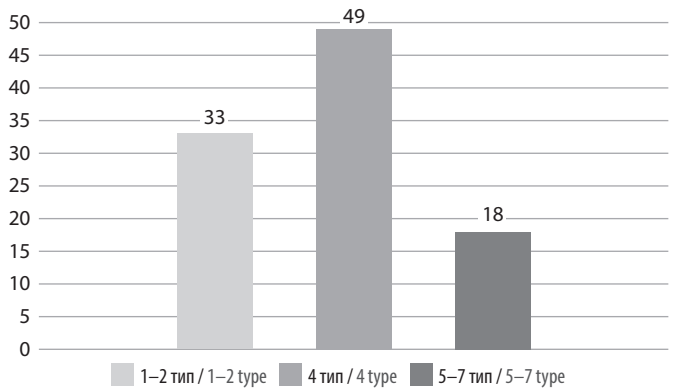
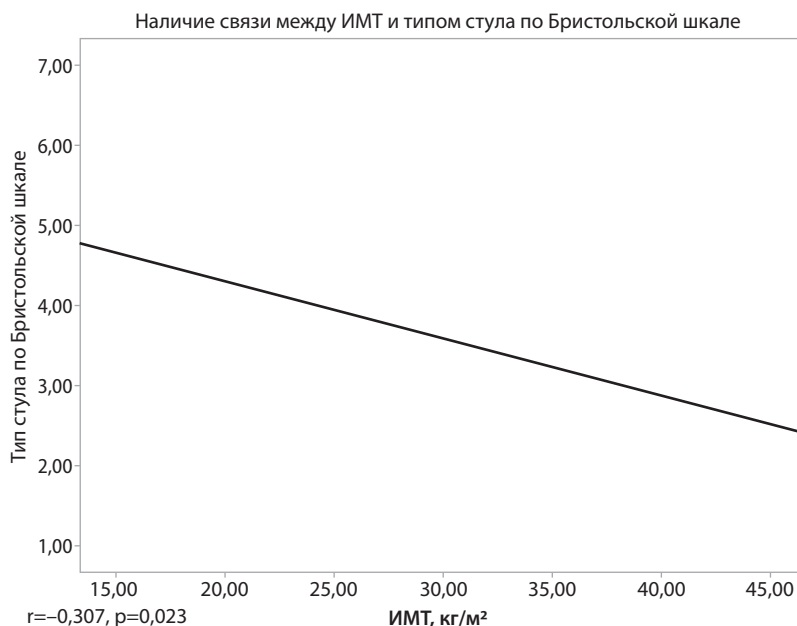


Рисунок 4.
Корреляционная
связь: тип стула
по Бристольской
шкале-ИМТ

Figure 4.
Correlation: stool
type according to
the Bristol scale-
BMI



Выводы

Выявленные корреляционные взаимосвязи показали, что лица с избыточной массой тела чаще страдают синдромом констипации. Это диктует необходимость тщательного проведения опроса и сбора анамнеза у пациентов с избыточной массой тела и ожирением для раннего выявления запоров. Важен и мониторинг состояния пациентов в динамике в целях раннего выявления кишечной и внекишечной гастроэнтерологической патологии,

и профилактики колоректального рака у пациентов с запорами. Большое внимание необходимо уделять индивидуальному подходу, выстраивать доверительные отношения между пациентом и врачом. Данная группа пациентов требует расширенного диагностического обследования для исключения органической патологии желудочно-кишечного тракта и индивидуального подбора терапии в зависимости от выявленных изменений.

Литература | References

1. Uspenskiy Yu.P., Gorbacheva I. A., Gulunov Z. Kh., et al. [Metabolic syndrome: a textbook]. St. Petersburg. SPbGPMU Publ., 2020;76. (in Russ.)
Успенский Ю. П., Горбачева И. А., Гулунов З. Х. и др. Метаболический синдром: учебное пособие. СПбГПМУ. Санкт-Петербург; 2020;76
2. Kyrou I., Randeve H. S., Tsigos C., et al. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000; PMID: 25905207.
3. Fominykh Yu.A., Gorbacheva I. A., Shemerovskiy K. A., et al. [Constipation problem and metabolic syndrome]. *Russian medical journal*. 2018; 2: 7–1: 46–48. (in Russ.)
Фоминых Ю. А., Горбачева И. А., Шемеровский К. А. и др. Проблема констипации и метаболический синдром. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018; 2: 7–1: 46–48.
4. Fominykh Yu.A. [Movement disorders and disorders of the intestinal microbiota as a gastroenterological cluster of metabolic syndrome: pathogenetic and clinical significance]. SPb, 2019, 66 P. (in Russ.)
Фоминых Ю. А. Двигательные расстройства и нарушение микробиоты кишечника как гастроэнтерологический кластер метаболического синдрома: патогенетическое и клиническое значение. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. СПб, 2019; 66.
5. Dite P., Blaho M., Bojkova M., et al. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease: Clinical Consequences. *Dig Dis*. 2020;38(2):143–149. doi: 10.1159/000505366. PMID: 3186.
6. Lysov N.A., Osadchuk M. M., Osadchuk A. M. [Centrally mediated gastrointestinal pain disorders]. *Bulletin of the medical institute "Reaviz": rehabilitation, doctor and health*. 2017; 1:37–39. (in Russ.)
Лысов Н. А., Осадчук М. М., Осадчук А. М. Центральное опосредованные желудочно-кишечные болевые расстройства. Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2017; 1:37–39.
7. Russian Gastroenterological Association. Association of Coloproctologists of Russia. [Clinical guidelines. Constipation]. 2020; 4. (in Russ.)
Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Ассоциация колопроктологов России. Клинические рекомендации. Запор. 2020; 4.
8. Forootan M., Bagheri N., Darvishi M.. Chronic constipation: A review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10631. doi: 10.1097/MD.00000000000010631. PMID: 29768326; PMCID: PMC5976340.
9. Birimoglu O. C., Bilgili N. Effect of abdominal massage on constipation and quality of life in older adults: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2019;47:102219. doi: 10.1016/j.ctim.2019.102219. PMID: 31780015.

10. Wald A., Scarpignato C., Mueller-Lissner S., et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28(7):917–30. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03806.x. PMID: 18644012.
11. Gray J.R. What is chronic constipation? Definition and diagnosis. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2011; 25:7–10.
12. Minushkin O., Elizavetina G., Ardatskaya M., et al. [Chronic constipation: presentation, pathogenesis, diagnosis, new treatment options]. *Vrach.* 2012; 12: 77–82. (in Russ.).
Минушкин О., Елизаветина Г., Ардатская М. и др. Хронический запор: представления, патогенез, диагностика, новые возможности лечения. *Врач.* 2012; 12: 77–82.
13. Bharucha A. E., Dorn S. D., Lembo A., et al. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology.* 2013;144(1): 211–217.
14. Silveira E.A., Santos A. S.EAC, Ribeiro J. N., Noll M., Dos Santos Rodrigues AP, de Oliveira C. Prevalence of constipation in adults with obesity class II and III and associated factors. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):217. doi: 10.1186/s12876-021-01806-5.
15. Wan Y., Zhang D., Xing T., et al. The impact of visceral obesity on chronic constipation, inflammation, immune function and cognitive function in patients with inflammatory bowel disease. *Aging (Albany NY).* 2021;13(5):6702–6711. doi: 10.18632/aging.202526. P
16. Macêdo MIP, Albuquerque MFM, Tahan S., et al. Is there any association between overweight, physical activity, fat and fiber intake with functional constipation in adolescents? *Scand J Gastroenterol.* 2020;55(4):414–420. doi: 10.1080/00365521.2020.1749878. PMID: 32320314.
17. Miron I., Dumitrascu D. L. Gastrointestinal motility disorders in obesity. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019;15(4):497–504. doi:10.4183/aeb.2019.497. PMID: 32377248; PMCID: PMC7200119.
18. Bertrand R.L., Senadheera S., Markus I., et al. A Western diet increases serotonin availability in rat small intestine. *Endocrinology.* 2011;152(1):36–47. doi: 10.1210/en.2010-0377. PMID: 21068163.
19. Huang H.H., Ting C.H., Syu Y.F. et al. Correlation between colonic secretion and colonic motility in rats: Role of ghrelin. *World J Gastroenterol.* 2016;22(46):10140–10147. doi: 10.3748/wjg.v22.i46.10140.
20. Halim M.A., Degerblad M., Sundbom M., et al. Inhibits Prandial Gastrointestinal Motility Through Myenteric Neuronal Mechanisms in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):575–585. doi: 10.1210/jc.2017-02006. PMID: 29177486.
21. Wisén O., Hellström P.M. Gastrointestinal motility in obesity. *J Intern Med.* 1995;237(4):411–8. doi: 10.1111/j.1365-2796.1995.tb01195.x. PMID: 7714465.
22. Alsheredah N., Akhtar S. Diet, obesity and colorectal carcinoma risk: results from a national cancer registry-based middle-eastern study. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1227. doi: 10.1186/s12885-018-5132-9.
23. Sundbøll J., Thygesen S. K., Veres K., et al. Risk of cancer in patients with constipation. *Clin Epidemiol.* 2019;11:299–310. doi: 10.2147/CLEP.S205957.
24. Pare P. The approach to diagnosis and treatment of chronic constipation: suggestions for a general practitioner. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2011; 25: 36–40.
25. Turawa E.B., Musekiwa A., Rohwer A.C. Interventions for treating postpartum constipation. *Cochrane Review.* 2014.
26. Yurtdaş G., Acar-Tek N., Akbulut G., et al. Risk Factors for Constipation in Adults: A Cross-Sectional Study. *J Am Coll Nutr.* 2020;39(8):713–719. doi: 10.1080/07315724.2020.1727380. PMID: 32077808.
27. Anderson J.W., Baird P., Davis R. H. Jr., et al. Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev.* 2009;67(4):188–205. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00189.x. PMID: 19335713.
28. Blake M.R., Raker J. M., Whelan K. Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44(7):693–703. doi: 10.1111/apt.13746.