

Debljina i GERB

Obesity and Gastroesophageal Reflux Disease

MIROSLAV ŠIMUNIĆ, ANTONIO MEŠTROVIĆ

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Interna klinika KBC-a Split

SAŽETAK — Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) jedan je od najčešćih razloga posjeta liječniku. Etiologija i patogeneza bolesti multifaktorske su i stalni su predmet brojnih istraživanja. Pretilost, čija je prevalencija znatno porasla posljednjih desetljeća, definirana je kao neovisni čimbenik rizika od razvoja GERB-a. Pritom je centralni tip pretilosti, neovisno o indeksu tjelesne mase, zasebni faktor rizika od nastanka komplikacija GERB-a, od kojih su najčešće erozivni gastritis, Barrettov jednjak i adenokarcinom. Time se znatno povećava socioekonomski aspekt povezanosti debljine i GERB-a. Prekomjerna tjelesna težina porastom intraabdominalnog tlaka i sniženjem tonusa donjeg ezofagealnog sfinktera mehanički povećava vjerojatnost refluksne bolesti. S druge strane, patogeneza GERB-a može se objasniti i hormonalnom te endokrinom aktivnošću masnog tkiva. Redukcija tjelesne mase, kao dio prve linije terapije, znatno poboljšava simptomatologiju GERB-a kod pretilih bolesnika.

KLJUČNE RIJEČI: gastroezofagealna refluksna bolest, debljina, prekomjerna tjelesna težina

SUMMARY — Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common reasons for visiting a physician. Etiology and pathogenesis of the disease is multifactorial and is still the subject of numerous studies. Obesity, whose prevalence has significantly increased over recent decades, is defined as an independent risk factor for GERD development. The central type of obesity, independently of the body mass index, is a separate risk factor for the emergence of GERD complications, including erosive gastritis, Barrett's esophagus, and adenocarcinoma. This significantly increases the socioeconomic aspect of obesity and GERD. Excess body weight mechanically increases the likelihood of reflux disease, increases intraabdominal pressure, and decreases tonus of the lower esophageal sphincter. On the other hand, GERD pathogenesis can be explained by both hormonal and endocrine fatty tissue activity. Body mass reduction, as part of the first line of therapy, significantly improves GERD symptomatology in obese patients.

KEY WORDS: gastroesophageal reflux disease, obesity, overweight.



Uvod

Pretilost je važan čimbenik rizika od brojnih komorbiditeta, ponajviše kardiovaskularnog i endokrinog sustava, ali je i nedvojbena patofiziološki mehanizam nastanka nekih gastroenteroloških bolesti poput nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD), žučnih kamenaca i gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB).

Sukladno Montrealskom konsenzusu, GERB je posljedica refluksa želučanog sadržaja koji uzrokuje brojne smetnje i/ili komplikacije (1). Paralelno s trendom rasta prevalencije pretilosti povećala se i učestalost GERB-a, koja sada zahvaća i do 26% populacije u zapadnom svijetu. Istodobno je potvrđen porast učestalosti teških posljedica povezanih s GERB-om, uključujući erozivni ezofagitis (EE), Barrettov jednjak (BJ) i adenokarcinom jednjaka (2).

Klinička slika GERB-a

Tipični simptomi GERB-a jesu žgaravica i regurgitacija želučanog sadržaja, ali se mogu pojaviti i epigastrična bol, mučnina, napuhnutost i podrigivanje te tako diferencijalnodijagnostički preklapati s peptičkim ulkusom, ahalazijom, gastritisom i gastroparezom. S GERB-om su povezani brojni ekstraefagealni simptomi, uključujući kronični

kašalj, astmu, upalu larinksa i zubne erozije (3), a moguća povezanost postoji i kod rekurentnih upala srednjeg uha, idiopatske plućne fibroze i sinusitisa. Valja istaknuti da je za tipični refluksni sindrom dovoljna anamneza, bez potrebe za dodatnim dijagnostičkim testom.

Neerozivna refluksna bolest definirana je prisutnošću tipičnih refluksnih smetnja, a u odsutnosti endoskopski vidljivih oštećenja sluznice jednjaka. Teži oblici GERB-a gotovo su uvijek praćeni refluksnim ezofagitisom i skloniji komplikacijama poput krvarenja, striktura, Barrettova jednjaka i adenokarcinoma. Refluksni ezofagitis klasificira se prema stupnju oštećene sluznice. Striktura jednjaka manifestira se uglavnom kao otežano gutanje ili disfagija, što je apsolutna indikacija za endoskopski pregled, s obzirom na mogućnosti razvoja adenokarcinoma. Barrettov je jednjak patohistološka dijagnoza koja označava kolumnarnu metaplaziju sluznice jednjaka i smatra se prekanceroznom lezijom. Istraživanja pokazuju da je rizik od razvoja adenokarcinoma kod bolesnika s Barrettovim jednjakom 0,5% na godinu. Prema mišljenju Američkoga gastroenterološkog društva, postoji preporuka endoskopskog probira bolesnika s dobro definiranim faktorima rizika od Barrettova jednjaka, a to su dob iznad 50 godina, muški spol, kronični GERB, hijatalna her-

nija, prekomjerna tjelesna masa te intraabdominalna distribucija masnog tkiva (tablica 1.) (4).

TABLICA 1. Rizični čimbenici nastanka GERB-a

GERB – rizični čimbenici	
Navike	Pušenje
	Začinjena hrana
	Alkohol
	Postprandijalno ležanje
	Kofein
Fiziološki i patofiziološki čimbenici	Trudnoća
	Genski čimbenici
	Spol (muški)
	Dob (stariji)
Komorbiditet	Hijatalna hernija
	Snižen tonus DES-a
	Debljina
	Bolesti vezivnog tkiva

DES - donji ezofagealni sfinkter

Pretilo osobe imaju drugačije prehrambene navike i fizičku aktivnost u usporedbi s pojedincima normalne tjelesne težine. Moguće je da su učinci pretilosti na simptome i komplikacije povezane s GERB-om jednim dijelom uzrokovani upravo načinom prehrane i tjelesnom aktivnošću pretilih, jer je, npr., već potrošnja masne hrane neovisni rizični čimbenik povezan s nastankom GERB-a. Bolesnici s refluksnim smetnjama imaju nižu kvalitetu života. Metaanaliza koja uključuje 9 studija, s ukupno 14.774 bolesnika s GERB-om, pokazala je da dugotrajne refluksne smetnje snižuju fizičku i mentalnu kvalitetu života povezanu sa zdravljem (HRQoL) te da bazalno snižena kvaliteta života smanjuje odgovor na terapiju inhibitorima protonske crpke (IPP) (5).

Epidemiologija povezanosti pretilosti i GERB-a

Odnos između pretilosti i GERB-a bio je nedovoljno istražen sve do prije 10-ak godina zbog premalo podataka i činjenice da je GERB tipično kronična i rekurentna bolest te je teško dizajnirati studiju s novootkrivenim bolesnicima s GERB-om. Stoga se većina dokaza temelji na retrospektivnim studijama, što je otežavalo otkrivanje njihove međusobne povezanosti. Prve dokaze donosi 2003. godine kohortna studija iz Norveške, koja je analizirala 3113 osoba s GERB-om i

39.872 osobe bez njega, gdje je nađena pozitivna korelacija između povišenja BMI-ja i GERB-a u oba spola, navlastito u žena (RR kod muškaraca 3,3 uz 95%-tni CI 2,4 – 4,7; kod žena RR 6,3 uz 95%-tni CI 4,98 – 7,0). Bilo koji porast BMI-ja bio je povezan s povišenjem rizika od GERB-a, čak i među osobama čiji je BMI bio u normalnom rasponu (6).

Slijedile su dodatne studije koje su potvrdile povezanost u manjoj ili većoj mjeri. I istraživanja u Americi i Njemačkoj detektirala su da pretilost (BMI > 30 kg/m²), kao i prekomjerna tjelesna težina (BMI > 25 kg/m²) povisuju rizik od razvoja GERB-a. Povećanje tjelesne mase i kod ljudi s normalnim indeksom tjelesne mase (18 – 24,9 kg/m²) povezano je s proporcionalno povišenim rizikom od razvoja refluksnih simptoma, dok se gubitak mase povezuje s redukcijom navedenih smetnje GERB-a (7, 8). Smatra se da pretilo osobe imaju 1,5 – 2 puta viši rizik od nastanka GERB-a i erozivnog ezofagitisa te 2 – 2,5 puta viši rizik od razvoja adenokarcinoma jednjaka u usporedbi s osobama urednog indeksa tjelesne mase (9). Jacobson i suradnici pokazali su također snažnu pozitivnu povezanost između BMI-ja i simptoma GERB-a na velikim skupinama ispitanika. Dokazali su i povezanost GERB-a sa svim kategorijama BMI-ja, bez obzira na njegove početne vrijednosti i u oba smjera (10). Rizik od nastanka refluksne bolesti rastao je od 1,8 puta kod osoba s povećanom tjelesnom težinom do 6,3 puta kod morbidno pretilih osoba s BMI-jem > 35. Povezanost između BMI-ja i GERB-a čini se jačom u bijeloj populaciji nego u drugim etničkim skupinama, što objašnjava visoke stope incidencije adenokarcinoma jednjaka u razvijenim zemljama (11).

I komplikacije GERB-a kao što su erozivni ezofagitis, Barrettov jednjak (BJ) i adenokarcinom jednjaka povezane su s pretilošću. Pretilim se bolesnicima uz refluksne simptome endoskopski češće dokaže erozivni ezofagitis nego bolesnicima s GERB-om normalne tjelesne težine (12). Barrettov jednjak također je češći u pretilih osoba. Stein i suradnici ustanovili su da je za svakih 5 jedinica povišenja BMI-ja rizik od BJ-a porastao za 35% (13). Više studija potvrdilo je da je abdominalna pretilost („središnja pretilost“) dodatni neovisni rizični čimbenik (14) i da rizik od nastajanja BJ-a raste i četverostruko, a da je, dapače, glutealno-femoralna pretilost protektivna (15), tj. da je visceralno masno tkivo, a ne supkutano, čimbenik rizika od komplikacija GERB-a. I studije koje nisu pokazale povezanost između pretilosti i BJ-a potvrdile su povezanost povišenog BMI-ja s adenokarcinomom jednjaka (16).

Patofiziološki mehanizmi nastanka GERB-a u pretilih osoba

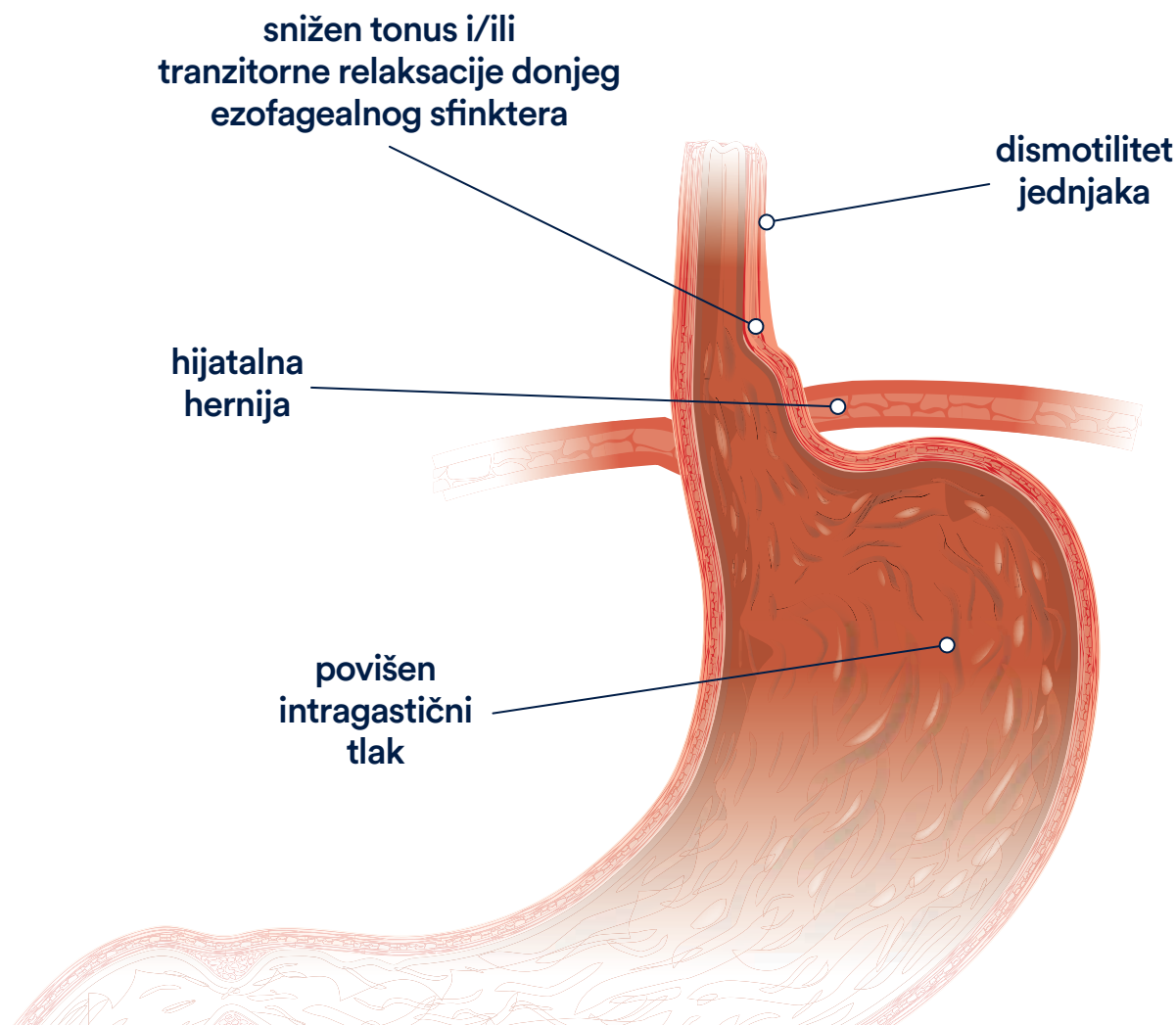
Nekoliko je mehanizama kojima se nastoji objasniti patofi-

ziološka povezanost pretilosti i razvoja GERB-a, no zasad ju samo djelomično objašnjavaju. Za pravilno funkcioniranje jednjaka i želuca važni su anatomske i fiziološki čimbenici. Temeljni mehanizam nastanka GERB-a jest zatajenje antirefluksne barijere koju čine mišićni donji ezofagealni sfinkter (DES) i dijafragmalna krura što djeluju kao vanjski sfinkter (slika 1.). Funkcija DES-a izravno ovisi o unutarnjem tlaku sfinktera (normalno 10 – 24 mmHg), njegovoj ukupnoj i intraabdominalnoj duljini te o učestalosti i trajanju tranzitornih relaksacija DES-a. Neizravno na funkciju DES-a utječe i gradijent tlakova između želuca i jednjaka. Refluks želučanog sadržaja nastaje popuštanjem antirefluksne barijere na razini ezofagogastričnog spoja. Hijatalna je hernija tri puta češća kod pretilih osoba i pridonosi refluksu porastom intraabdominalnog tlaka i gradijenta gastroezofagealnog tlaka tijekom inspiracije, kao i udaljavanjem vanjskih krura dijafragme od DES-a, što slabi njihovu zajedničku učinkovitost (17).

Želučani faktori koji također pridonose razvoju GERB-a kod pretilih osoba jesu povećan volumen nakon obroka, povišen intragastrični tlak, odgođeno pražnjenje želuca i gastropariza. Kompresija želuca zbog visceralnog adipoziteta kod prekomjerne tjelesne težine i pretilosti također povisuje intragastrični tlak. Simptomi GERB-a teži su kod pretilih osoba zbog nadražaja vagusa koji povećava sekreciju žuči i enzima gušterače. Oni zbog poremećenoga gradijenta tlaka u pretilih migriraju oralno i postaju dio refluksata, što ga čini vrlo agresivnim i povećava oštećenje jednjaka te simptome refluksa. Ujedno su i poremećaji motiliteta jednjaka češće zabilježeni kod pretilih osoba. Pojedini lijekovi (β -blokatori, diazepam, estrogen, progesteron, antagonisti kalcijevih kanala), životne navike (pušenje, porast tjelesne mase, obrok prije lijeganja), kao i određena hrana također mogu pridonijeti nastanku GERB-a, uglavnom sniženjem tlaka na razini donjeg ezofagealnog sfinktera (18).

Međutim, povezanost nije samo na mehaničkoj razini. Na-

SLIKA 1. Patofiziološki mehanizmi nastanka GERB-a u pretilih osoba



ime, u više navrata analiziran je hormonski učinak na nastanak GERB-a kod pretilih osoba jer je kod njih dokazana povećana izloženost estrogenima. Nilsson i suradnici (19) ustanovili su da je povezanost BMI-ja i GERB-a bila jača kod žena u premenopauzi (n = 592) nego kod onih koje su bile u postmenopauzi (n = 847). Osim toga, uporaba hormonske terapije u postmenopauzi pojačala je pozitivnu korelaciju, što dodatno potvrđuje početnu hipotezu. Isti su autori u preliminarnoj studiji na 358 ispitanika dokazali povezanost između povećanja BMI-ja i rizika od ezofagitisa kod žena (ali ne i kod muškaraca), što također upućuje na to da bi estrogeni mogli biti razlog nastanka GERB-a kod osoba koje su pretile (19). Učinak estrogena, kao stimulatora sinteze dušičnog oksida i samim time vazodilatatora glatke muskulature u koju spada i DES, zamijećen je i kod bolesnica na hormonskoj nadomjesnoj terapiji. Estrogenska terapija ima veći učinak na razvoj refluksne bolesti nego kombinirana terapija estrogena i progesterona (20, 21). Kod trudnica je razvoj refluksa uglavnom posljedica povećanog uterusa i porasta intragastričnog tlaka, a manje učinka spolnih hormona (22). U žarištu interesa jesu i peptidi koji sudjeluju u energetske homeostazi: među adipokinima važni su grelin i leptin kada je posrijedi povezanost GERB-a i pretilosti. Grelin je povezan s povećanim unosom hrane, djeluje preko hipotalamusa aktivirajući neuropeptid Y i peptidne neurone povezane s agutijem (23). Leptin je produkt masnog tkiva, odgovoran za supresiju unosa hrane i povećanu potrošnju energije (24). Adiponektin inducira gubitak tjelesne mase, a ujedno i snizuje inzulinsku rezistenciju. Livzan i suradnici dokazali su usporedbom razine leptina i simptoma GERB-a u pretilih osoba da je povišena razina leptina nezavisni čimbenik rizika jer je povezana sa sniženim pH u distalnom jednjaku, produženim vremenom kontakta sluznice jednjaka i refluksata te većim brojem epizoda kontakta refluksata i sluznice jednjaka duže od 5 minuta. To mijenja karakter refluksata od kiseloga preko miješanoga do alkalnog i određuje potrebu za individualiziranom terapijom (25). Oštećenje sluznice jednjaka primarno i nedvojbeno nastaje zbog povećane izloženosti želučanoj kiselini i refluksatu. Smatra se, međutim, da održavanje kronične upale i metaplaziju stanica sluznice jednjaka, što je patofiziološki mehanizam nastanka BJ-a ili karcinoma jednjaka u pretilih osoba, podupiru upalni citokini iz visceralnoga masnog tkiva. Adiponektin ima protuupalni učinak i stimulira apoptozu te nije rizični čimbenik za nastanak GERB-a i njegovih komplikacija. Leptin luče i adipociti i glavne stanice želuca, a ezofagealne epitelne stanice sadržavaju leptinske receptore. Istraživanja su pokazala da leptin stimulira staničnu proliferaciju i inhibira apoptozu kod adenokarcinoma jednjaka aktivacijom receptora epidermalnog faktora rasta putem ciklooksigenaze 2 (26). I druge studije sugeriraju pozitivnu povezanost između plazmatskog lepti-

na i BJ-a (27, 28). Slične rezultate pokazuje i recentna studija o interakciji između adiponektina i erozivnog ezofagitisa. Jedino su leptin i visceralna pretilost čimbenici rizika od nastanka ezofagitisa i povišenja razine upalnih citokina IL-6, IL-8 i IL-1 β kod ispitivanih pretilih osoba (29).

Liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti kod pretilih bolesnika

Općenito, liječenje GERB-a kod pretilih može biti konzervativno i kirurško. Konzervativne mjere uključuju promjene životnih navika (higijensko-dijetetske mjere) te medikamentnu terapiju. Smatra se da je osnova liječenja GERB-a kod pretilih bolesnika smanjenje tjelesne težine, s obzirom na to da su promjene (gubitak i dobitak) tjelesne mase odgovorne za poboljšanje/pogoršanje refluksnih smetnja kod pretilih bolesnika, ali i kod bolesnika s urednom tjelesnom težinom. De Bortoli i suradnici u svojem su istraživanju dvije skupine pretilih bolesnika liječili različitim dijetetskim mjerama i pojačanom tjelesnom aktivnošću. Dijetetsko liječenje smatralo se učinkovitim ako je postignuto smanjenje od najmanje 10% tjelesne težine tijekom 6 mjeseci. U skupini koja je postigla ciljno smanjenje tjelesne težine terapija IPP-om potpuno je prekinuta u 27/50 pacijenata, a prepolovljena u 16/50. Samo 7/50 nastavilo je s istom dozom. Nitko od ispitanika koji nisu uspjeli smanjiti tjelesnu težinu nije mogao prekinuti terapiju zbog ponovnog pojavljivanja simptoma; jedino je njih 22/51 prepolovilo dozu tijekom dijetetskog režima. Sveukupno, preporučuje se gubitak težine od najmanje 10% kod svih bolesnika s GERB-om kako bi se smanjili simptomi GERB-a i snizila ili ukinula doza IPP-a (30). Druga istraživanja nisu dokazala da gubitak tjelesne težine u pretilih smanjuje simptome GERB-a. Kjellin i suradnici svoje su ispitanike 6 mjeseci držali na dijeti od svega 400 kalorija i oni su pritom izgubili prosječno 10,8 kilograma. Iako je kontrolna grupa na normalnoj prehrani u tom razdoblju čak dobila 0,6 kilograma, to nije dovelo do razlike u vrijednostima pH u jednjaku niti u potrebi za uzimanjem inhibitora protonske crpke (31). Kako ni drugi radovi ne pokazuju kongruentne rezultate, bit će potrebna dodatna istraživanja na većem broju ispitanika.

U standardne mjere liječenja spada i izbjegavanje konzumacije namirnica koje pogoršavaju smetnje refluksa, izbjegavanje lijeganja nakon obroka (prva 3 h) i spavanje na povišenom položaju. Medikamentna terapija uključuje standardnu primjenu antacida, antagonista H₂-receptora ili inhibitora protonske crpke. Oprečni su zaključci istraživanja učinkovite doze IPP-a u liječenju GERB-a kod pretilih bolesnika (32, 33), no ipak ne postoje preporuke o prilagođavanju doze. Antirefluksna kirurgija prisutna je od 50-ih godina 20. stoljeća. Nekoliko je kirurških pristupa u liječenju GERB-a, a jedan od najčešćih jest fundoplikacija prema Nissenu, koja se teme-

liji na potpunoj mobilizaciji ezofagogastričnog spoja i fundusa u abdominalnu šupljinu i postizanja zone visokog tlaka na razini donjeg ezofagealnog sfinktera. Sam postupak dovodi do poboljšanja smetnja u 80% bolesnika, s napomenom da se u periodu od 10 godina nakon operacije kod više od 60% bolesnika očekuje potreba za dodatnom antirefluksnom terapijom. Iako se kod pretilih bolesnika zbog povišenog intraabdominalnog tlaka očekuje niža stopa uspjeha fundoplikacije, istraživanja govore suprotno: rezultati fundoplikacije u užem smislu ne razlikuju se kod pretilih osoba i osoba s urednom tjelesnom težinom (34, 35). Ipak, zbog pridruženog komborbiditeta kod pretilih bolesnika očekujemo učestalije periproceduralne komplikacije, kao i duže trajanje samog postupka (36). Stoga fundoplikacija ne bi trebala biti prvi izbor antirefluksnoga kirurškog liječenja kod pretilih bolesnika (34), barem ne bez prethodnoga znatnoga gubitka tjelesne mase.

Sleeve gastrektomija, koja se temelji na resekciji većeg dijela želuca, učinkovita je metoda barijatrijske kirurgije. Međutim, zbog učestale pojave refluksnih simptoma kod bolesnika bez verificiranoga GERB-a prije zahvata, kao i pogoršanja simptoma kod bolesnika s prije poznatim GERB-om, *sleeve* gastrektomija nije prvi izbor antirefluksne kirurške terapije kod pretilih bolesnika s refluksnom bolesti (36). Laparoskopski prilagodljivi gastrični prsten (engl. *laparoscopic adjustable gastric banding* – LAGB) također spada u barijatrijske metode, no bez većeg učinka pri liječenju GERB-a u pretilih bolesnika. Formiranje želučane premosnice *Roux-en-Y* (engl. *Roux-en-Y gastric bypass* – RYGB) postiže najveći uspjeh u barijatrijskoj kirurgiji, a ujedno i pozitivno djeluje na simptomatologiju GERB-a (37). Postupak se smatra prvom linijom barijatrijske kirurgije u liječenju GERB-a (36).

LITERATURA

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900–20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
- Thukkani N, Sonnenberg A. The influence of environmental risk factors in hospitalization for gastro-oesophageal reflux disease-related diagnoses in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:852–61. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04245.x.
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308–28. DOI: 10.1038/ajg.2012.444.
- Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;140:1084–91. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.030.
- Becher A, El-Serag H. Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:618–27. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04774.x.
- Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 2003;290:66–72. DOI: 10.1001/jama.290.1.66.
- Khan A, Kim A, Sanossian C, Francois F. Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:1627–38. DOI: 10.3748/wjg.v22.i4.1627.
- Nocon M, Labenz J, Jaspersen D i sur. Association of body mass index with heartburn, regurgitation and esophagitis: results of the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1728–31. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04549.x.
- El-Serag H. The Association Between Obesity and GERD: A Review of the Epidemiological Evidence. *Dig Dis Sci* 2008;53:2307–12. DOI: 10.1007/s10620-008-0413-9.
- Jacobson B, Somers S, Fuchs C, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006;354:2340–8. DOI: 10.1056/NEJMoa054391.
- Chung O, Friedenberg F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:161–73. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.11.009.
- El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100(6):1243–50. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41703.x.
- Stein DJ, El-Serag HB, Kuczynski J, Kramer JR, Sampliner RE. The association of body mass index with Barrett's esophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(10):1005–10. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02674.x.
- Corley DA, Kubo A, Levin TR i sur. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007;133:34–41. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.046.
- Veugelaers PJ, Porter GA, Guernsey DL, Casson AG. Obesity and lifestyle risk factors for gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2006;19:321–8. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2006.00602.x.
- Moayyedi P. Barrett's esophagus and obesity: the missing part of the puzzle. *Am J Gastroenterol* 2008;103:301–3. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01618.x.
- de Vries DR, van Herwaarden MA, Smout AJ, Samsom M. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux dis-

- ease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1349–54. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01909.x.
18. Crowell MD, Bradley A, Hansel S i sur. Obesity is associated with increased 48-h esophageal acid exposure in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2009;104:553–9. DOI: 10.1038/ajg.2009.5.
 19. Nilsson M, Lundegårdh G, Carling L, Ye W, Lagergren J. Body mass and reflux oesophagitis: an oestrogen-dependent association? *Scand J Gastroenterol* 2002;37:626–30.
 20. Close H, Mason JM, Wilson D, Hungin AP. Hormone replacement therapy is associated with gastro-oesophageal reflux disease: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2012;12:56. DOI: 10.1186/1471-230X-12-56.
 21. Zheng Z, Margolis KL, Liu S, Tinker LF, Ye W. Effects of estrogen with and without progestin and obesity on symptomatic gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 2008;135:72–81. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.039.
 22. Menon S, Prew S, Parkes G i sur. Do differences in female sex hormone levels contribute to gastro-oesophageal reflux disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:772–7. DOI: 10.1097/MEG.0b013e-32835fbaab.
 23. Stark R, Ashley SE, Andrews ZB. AMPK and the neuroendocrine regulation of appetite and energy expenditure. *Mol Cell Endocrinol* 2013;366:215–23. DOI: 10.1016/j.mce.2012.06.012.
 24. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol* 2008;70:537–56. DOI: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100707.
 25. Livzan MA, Lapteva IV, Krolevets TS, Kiselev IE. Specific features of gastroesophageal reflux disease associated with obesity and overweight. *Ter Arkh* 2016;88:21–7. DOI: 10.17116/terarkh201688221-27.
 26. Oqunwobi O, Mutungi G, Beales IL. Leptin stimulates proliferation and inhibits apoptosis in Barrett's esophageal adenocarcinoma cells by cyclooxygenase-2-dependent, prostaglandin-E2-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor and c-Jun NH2-terminal kinase activation. *Endocrinology* 2006;147:4505–16. DOI: 10.1210/en.2006-0224.
 27. Rubenstein JH, Morgenstern H, Mcconell D i sur. Associations of diabetes mellitus, insulin, leptin, and ghrelin with gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2013;145(6):1237–44, e1–5. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.052.
 28. Kim SW. Association between visceral fat and inflammatory cytokines in reflux esophagitis. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:145–6. DOI: 10.5056/jnm15029.
 29. Nam SY, Choi IJ, Ryu KH i sur. The effect of abdominal visceral fat, circulating inflammatory cytokines, and leptin levels on reflux esophagitis. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:247–54. DOI: 10.5056/jnm14114.
 30. de Bortoli N, Guidi G, Martinucci I i sur. Voluntary and controlled weight loss can reduce symptoms and proton pump inhibitor use and dosage in patients with gastroesophageal reflux disease: a comparative study. *Dis Esophagus* 2016;29:197–204. DOI: 10.1111/dote.12319.
 31. Kjellin A, Ramel S, Rössner S, Thor K. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1047–51.
 32. McDougall NI, Johnston BT, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. Three- to 4.5-year prospective study of prognostic indicators in gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1016–22.
 33. Chen WY, Chang WL, Tsai YC, Cheng HC, Lu CC, Sheu BS. Double-dosed pantoprazole accelerates the sustained symptomatic response in overweight and obese patients with reflux esophagitis in Los Angeles grades A and B. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1046–52. DOI: 10.1038/ajg.2009.632.
 34. Tekin K, Toydemir T, Yerdel MA. Is laparoscopic antireflux surgery safe and effective in obese patients? *Surg Endosc* 2012;26:86–95. DOI: 10.1007/s00464-011-1832-9.
 35. Fraser J, Watson DI, O'Boyle CJ, Jamieson GG. Obesity and its effect on outcome of laparoscopic Nissen fundoplication. *Dis Esophagus* 2001;14:50–3.
 36. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308–28. DOI: 10.1038/ajg.2012.444.
 37. Mejía-Rivas MA, Herrera-López A, Hernández-Calleros J, Herrera MF, Valdovinos MA. Gastroesophageal reflux disease in morbid obesity: the effect of Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2008;18:1217–24. DOI: 10.1007/s11695-008-9474-2.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Miroslav Šimunić, dr. med.,
 specijalist gastroenterolog
 Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju,
 Interna klinika KBC-a Split,
 Spinčićevo 1, 21000 Split
 e-mail: miroslav.simunic@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

12. 2. 2018./February 12, 2018

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

28. 2. 2018./February 28, 2018

