



Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

La perdita di peso volontaria e controllata può ridurre i sintomi ed il dosaggio degli inibitori di pompa protonica nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo: studio comparativo

Relatore

Chiar.mo Prof. Santino Marchi

Candidato

Mirco Lenzi

Anno Accademico 2013/2014

Indice

Abstract.....	3
Introduzione.....	4
Malattia da reflusso gastroesofageo	5
1. Definizione.....	5
2. Epidemiologia	6
3. Eziologia e fisiopatologia.....	8
4. Clinica	16
5. Diagnosi	20
Obesità.....	23
1. Definizione.....	23
2. Epidemiologia	25
3. Obesità e MRGE	27
Studio clinico.....	32
1. Scopo della tesi.....	32
2. Pazienti e metodi	32
3. Risultati	36
4. Discussione.....	41
5. Conclusioni.....	45
Bibliografia.....	46

Abstract

Scopo dello studio: Numerosi studi hanno evidenziato che l'obesità è associata con un significativamente aumentato rischio di sviluppare i sintomi e le complicanze da malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). Lo scopo dello studio è quello di valutare gli effetti della perdita di peso sui sintomi in pazienti sovrappeso od obesi affetti da MRGE

Pazienti e metodi: Abbiamo arruolato tra Giugno 2012 e Giugno 2013 un campione di pazienti sovrappeso/obesi con i sintomi tipici da MRGE ed esofagite erosiva. All'inizio dello studio i pazienti si sono sottoposti a dettagliate valutazioni sulla sintomatologia da reflusso ed antropometriche e vengono suddivisi in due gruppi con differenti terapie. Nel gruppo A si somministrano inibitori di pompa protonica (PPI) ed una dieta ipocalorica personalizzata ed esercizio aerobico, il gruppo B riceve PPI ed una dieta standard. La terapia dietetica viene considerata efficace se si ottiene una perdita di peso di almeno il 10% entro 6 mesi. Inoltre tutti i pazienti sono valutati per quanto riguarda i parametri antropometrici, sintomi da MRGE ed uso dei PPI.

Risultati: Nel gruppo A l'indice di massa corporea (BMI) medio è calato da $30\pm 4,1$ a $25,7\pm 3,1$ ($P<0,05$) ed il peso medio è calato da $82,1\pm 16,9$ kg a $69,9\pm 14,4$ kg ($P<0,05$). Nel gruppo B invece non ci sono state variazioni in BMI e peso corporeo. La percezione dei sintomi si è ridotta ($P<0,05$) in entrambi i gruppi durante la terapia con PPI, ma si è registrato un miglioramento maggiore nel gruppo A. Nel gruppo A la terapia con PPI è stata completamente interrotta in 27/50 pazienti e dimezzata in 16/50. Solo 7/50 hanno continuato lo stesso dosaggio di PPI. Nel gruppo B 22/51 hanno dimezzato la terapia e 29/51 hanno mantenuto la terapia a dosaggio pieno, a causa della ricorrenza dei sintomi nessuno ha interrotto la terapia.

Conclusioni: La perdita di peso di almeno il 10% è raccomandata in tutti i pazienti con MRGE con il fine di aumentare gli effetti dei PPI sui sintomi da reflusso e per ridurre l'utilizzo cronico di farmaci.

Parole chiave: MRGE, obesità, esofagite erosiva, perdita di peso.

Introduzione

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) si sviluppa quando un reflusso gastrico causa sintomi fastidiosi e/o complicanze¹. Quando viene definita come una sintomatologia da rigurgito o pirosi retrosternale che si verifica almeno una volta a settimana, la sua prevalenza nei paesi occidentali oscilla generalmente tra il 10-20%². Vi è evidenza del fatto che la prevalenza della MRGE sia aumentata negli ultimi venti anni, rappresentando anche un problema considerevole per i costi del sistema sanitario e per i datori di lavoro³. Il motivo della crescita della MRGE e delle sue complicanze non è stato chiaramente identificato, nonostante molti studi abbiano ipotizzato un possibile collegamento con l'aumentata prevalenza dell'obesità^{4, 5}. Infatti, le ultime decadi hanno testimoniato una crescita globale dell'obesità in età adulta di proporzioni epidemiche⁶.

Nei pazienti che presentano sintomi da reflusso, un aumento dell'indice di massa corporea (BMI) era associato ad un incremento dell'esposizione acida esofagea^{7,8 9}. Meta-analisi hanno concluso che individui con un BMI > 30 hanno un rischio aumentato di circa due volte di sviluppare la MRGE rispetto agli individui con un BMI nella norma¹⁰. Inoltre, gli effetti dell'incremento ponderale, esaminati in uno studio di Nilsson e al¹¹ hanno mostrato che un incremento maggiore di 3,5 unità di BMI (anche se all'interno del range di normalità) era associato ad un rischio quasi triplicato di sviluppare i sintomi da reflusso, soprattutto nelle donne. Per di più, i dati del “Progression of Gastroesophageal Reflux Disease (ProGERD) Study” su 6215 pazienti con una malattia da reflusso gastroesofageo clinicamente valutata, hanno dimostrato che un BMI più alto era associato con una sintomatologia da reflusso più grave, più frequente e con reperti endoscopici di esofagite erosiva¹². Infine, è stata osservata la stessa forte associazione tra sovrappeso/obesità ed il manifestarsi dei sintomi da reflusso e dell'esposizione acida esofagea, nei pazienti con malattia da reflusso non-erosiva (NERD) che rappresenta la più comune manifestazione di MRGE^{13, 14}.

Malattia da reflusso gastroesofageo

1. Definizione

Secondo la definizione di Montreal la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è una condizione che si sviluppa quando un reflusso gastrico causa sintomi fastidiosi e/o complicanze¹. Questa definizione racchiude in sé diverse condizioni sintomatiche per le quali possono essere utilizzate differenti strategie diagnostiche e terapeutiche¹⁵.

La malattia da reflusso gastroesofageo ha un effetto negativo sulla qualità della vita¹⁶ ed è associato allo sviluppo dell'esofago di Barrett ed adenocarcinoma, la cui incidenza è incrementata notevolmente in occidente negli ultimi decenni^{17, 18}. La MRGE inoltre è responsabile di un importante fardello economico per la comunità internazionale¹⁹.

Per capire l'epidemiologia della MRGE è necessario capire lo spettro di MRGE in termini di sintomi e ritrovamenti endoscopici. Infatti si utilizza una definizione incentrata sul paziente ed in alcuni casi indipendente da rilevamenti oggettivi effettuati con metodiche diagnostiche in quanto la MRGE viene definita come malattia quando i sintomi sono "fastidiosi". Questi possono essere misurati con indagini sulla qualità della vita sia generiche che specifiche per la malattia^{20, 21}; ci sono stati inoltre accordi per considerare come fastidiosi sintomi lievi che si presentano 2 o più volte la settimana o sintomi moderati o severi che si presentano più di una volta a settimana, perciò vengono considerati come MRGE¹. Nella definizione sono inclusi anche i pazienti asintomatici con complicanze come esofagite erosiva, esofago di Barrett o stenosi. Inoltre un'inflammatione esofagea può essere visibile macroscopicamente (esofagite erosiva) o può essere visibile solo all'istologia (infiltrazione linfocitaria, elongazione delle papille, iperplasia delle cellule basali e dilatazione degli spazi intracellulari)²².

2. Epidemiologia

La prevalenza della MRGE non è stata ben definita a causa della mancanza di unanimità nel passato per quanto riguardava la sua definizione. Ci sono inoltre differenze culturali e di linguaggio nell'interpretazione dei sintomi che ostacolano ulteriormente il suo studio. Il termine “pirosi retrosternale” non è universalmente conosciuto in oriente, per esempio in Coreano, Malese e Cinese non esiste una parola esplicita che descrive il sintomo; mentre in Svedese per descrivere il sintomo si usa la parola “ bruciore di gola”²³.²⁴ L'introduzione globale della definizione di Montreal e della classificazione di Los Angeles riguardo le lesioni della mucosa esofagea valutabili all'endoscopia probabilmente renderanno i confronti tra i vari studi sulla MRGE più facili in futuro^{1,25}.

La prevalenza di MRGE varia per ragioni non del tutto conosciute nelle varie parti del mondo. Questo sembra essere in parte attribuibile a diversi fattori come differenze genetiche^{26, 27} ed il fatto che l'infezione da *Helicobacter pylori* sia correlata con una potenziale associazione negativa con la MRGE, sebbene questo sia controverso²⁸⁻³¹. Inoltre abitudini e stili di vita che possono portare all'obesità possono influire²⁶.

In Asia ci sono pochi studi di popolazione che hanno usato la definizione di Montreal o definizioni di MRGE simili a questa, da questi studi è emerso che la prevalenza della sintomatologia da MRGE è più alta in Asia centrale ed occidentale rispetto all'Asia orientale e risulta in aumento³². Inoltre uno studio condotto a Singapore ha evidenziato una prevalenza più alta (10,5%) all'interno di una comunità multiculturale³³ rispetto alla prevalenza della malattia nel resto dell'Asia orientale. In Asia studi sulla popolazione hanno evidenziato una prevalenza che varia in base alle regioni prese in considerazione: in Asia orientale la prevalenza è più bassa e va dal minimo del 2,5% in Cina³⁴ a punte del 9,4% in Giappone³⁵, in Asia centrale varia dal 7,6% in India³⁶ al 19,4% in Bangladesh³⁷ mentre in Asia occidentale è stimata dal minimo del 12,5% in Israele³⁸ a punte del 27% in Turchia³⁹.

In Sud America studi hanno attestato la prevalenza di MRGE da un minimo del 4,7% in Uruguay⁴⁰ all'11,9% in Argentina⁴¹.

In Europa e Nord America la prevalenza nella popolazione generale risulta più elevata, in Europa varia dall'11,9%⁴² in Albania al 23,7%⁴³ in Italia mentre negli USA va dal 17,6-28,8%^{44, 45}.

Sono stati eseguiti 3 studi endoscopici sulla popolazione generale riguardo la prevalenza della MRGE, lo studio Kalixanda svolto in Svezia (n=1000)⁴⁶, lo studio Loiano-Monghidoro svolto in Italia (n=1033)⁴³ e lo studio SILC svolto in Cina (n=1029)⁴⁷. Nello studio Kalixanda la prevalenza di un qualsiasi sintomo da reflusso gastroesofageo definito come fastidioso negli ultimi 3 mesi era del 40,0% (31,7% nei non-responders⁴⁸), la prevalenza di sintomi settimanali era del 20,0% (applicabili alla definizione di Montreal⁴⁹) e la prevalenza di sintomi quotidiani del 6,0%. La prevalenza di esofagite erosiva era del 15,5% (rispettivamente grado A 10,9%, grado B 3,9%, grado C 0,3%, grado D 0,2%). Nel gruppo di persone che riferivano la presenza della sintomatologia negli ultimi 3 mesi il 12,1% aveva un'esofagite erosiva, fra quelli con sintomi settimanali il 26,2% e fra quelli con sintomi quotidiani il 35,6% aveva un'esofagite visibile endoscopicamente. Applicando la definizione di Montreal di MRGE, il 29,0% delle persone con i sintomi da reflusso gastroesofageo e il 12,1% delle persone senza avevano un'esofagite erosiva⁵⁰. Fra questi con esofagite erosiva, il 37% non aveva riferito alcun sintomo attribuibile a reflusso gastroesofageo negli ultimi 3 mesi.

Nello studio Loiano-Monghidoro la prevalenza di sintomi da reflusso gastroesofageo era del 44,3% e il 23,7% della popolazione ha riferito i sintomi almeno 2 volte a settimana (sintomi severi). Un'esofagite erosiva è stata riscontrata nell'11,8%. Tra i pazienti che riferiscono sintomi severi il 21,2% ha esofagite erosiva mentre si ritrova nell'8,9% dei pazienti con sintomi meno gravi.

Lo studio SILC ha rilevato la presenza di sintomi nel 4,7% dei partecipanti (1,7% tra i non partecipanti). La prevalenza di esofagite erosiva era del 6,4% (Los Angeles grado A 4,1%, grado B 2,1%, grado C 0,2%, grado D 0%). L'esofagite erosiva è stata ritrovata nel 12,5% di quelli riferenti la sintomatologia e nel 6,1% dei pazienti asintomatici.

La prevalenza di una sospetta metaplasia esofagea di qualsiasi lunghezza era del 10,3% nello studio Kalixanda (il 96,1% ha confermato all'istologia un epitelio di tipo colonnare⁵¹), del 3,6% nello studio Loiano-Monghidoro e 1,8% nello studio SILC.

Inoltre recenti studi basati sulla popolazione effettuati sia in Europa che in Asia hanno evidenziato che negli ultimi anni i sintomi da MRGE sono incrementati nella popolazione adulta generale^{33, 52 53, 54}.

3. Eziologia e fisiopatologia

Fisiologia normale

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è adesso probabilmente la più comune malattia cronica nel mondo occidentale^{19, 55}. L'alta prevalenza della malattia può essere spiegata dalla vicinanza della mucosa gastrica secernente acido e pepsina con la mucosa squamocellulare dell'esofago a livello della giunzione gastroesofagea. La mucosa colonnare dello stomaco è adatta a resistere a pH molto bassi ed all'azione della pepsina, al contrario la mucosa squamocellulare dell'esofago viene danneggiata rapidamente se esposta a questo ambiente chimico⁵⁶. Sui libri di anatomia si trova spesso scritto che c'è uno strato significativo di mucosa colonnare non secernente a livello del cardias che separa la mucosa esofagea da quella gastrica⁵⁷ mentre recenti studi hanno dimostrato che questo strato di mucosa è lungo solo pochi millimetri⁵⁸. Infatti la mucosa cardiaca potrebbe essere lunga solo 1mm con la mucosa gastrica acido secernente confinante quasi direttamente con la mucosa esofagea. Una mucosa cardiaca leggermente più ampia presente in molti individui potrebbe essere il risultato della risalita nella parte più distale dell'esofago di acido prodotto dalla mucosa gastrica che ha leso la mucosa esofagea causando una metaplasia colonnare e producendo un'estensione prossimale di mucosa di aspetto cardiaco⁵⁸.

La giunzione gastroesofagea (GEJ) è strutturalmente e funzionalmente designata per assicurare che l'acido secreto dalla mucosa gastrica scorra lungo lo stomaco e non risalga nell'esofago⁵⁹. Questa funzione è consentita dalla presenza dello sfintere esofageo inferiore (LES), dal diaframma crurale e da una valvola anatomica.

Il LES è formato da due componenti. La prima è lo sfintere intrinseco composto da un ispessimento della muscolatura circolare nella parte inferiore della parete esofagea che si estende per 3-4 cm attraverso il livello della giunzione squamocolumnare⁶⁰. Questo sfintere è tonicamente contratto e si rilascia solamente durante la deglutizione o la peristalsi secondaria e durante i rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore (TLESRs). La seconda componente è data dai pilastri diaframmatici e dalla pressione che questi esercitano che si aggiunge a quella dello sfintere intrinseco⁶¹. La corretta posizione della

giunzione gastroesofagea all'interno dello iato è mantenuta dai legamenti frenoesofagei⁶².⁶³

Un'ulteriore caratteristica anatomica che previene il reflusso è la presenza nello stomaco prossimale della "flap valve", una valvola virtuale che occlude il lume, formata da fibre oblique della tonaca muscolare interna dello stomaco⁶⁴. Questa valvola, situata a livello della GEJ, mantiene la parte distale del LES in addome e assicura l'angolo di His (l'angolo acuto tra la parte prossimale dello stomaco e l'esofago). Questa valvola può essere indagata endoscopicamente e le sue modificazioni possono essere valutate con la classificazione di Hill⁶⁵.

La giunzione gastroesofagea provvede alle seguenti importanti funzioni:

- Previene la risalita di acido in esofago: per fare questo è importante che il gradiente pressorio esercitato dal LES sia tale che l'acido secreto dalla mucosa gastrica scorra lungo lo stomaco e non risalga verso l'esofago. Il tono dello sfintere può variare, negli individui sani, tra 10 mm Hg e 35 mm Hg in base alla pressione intragastrica e con fluttuazioni anche in relazione a pasti, attività e durante il sonno⁶⁶. Inoltre quando il gradiente gastroesofageo aumenta come durante la respirazione per la discesa del diaframma, si ha anche la contrazione dello iato crurale che dunque aumenta la pressione esercitata sullo sfintere⁶⁴. Per incrementi pressori ancora maggiori della pressione intragastrica si ha un ulteriore meccanismo di prevenzione che è la chiusura della flap valve⁶⁷.

- Funziona come valvola unidirezionale durante la deglutizione: quando il materiale deglutito passa attraverso l'esofago il LES si rilascia per permettere il passaggio del materiale nello stomaco. La prevenzione del reflusso si ottiene grazie all'onda peristaltica che fa sia progredire il cibo nell'esofago sia incrementa la pressione esofagea prevenendo il reflusso nonostante l'apertura dello sfintere⁶⁸.

- Permette la fuoriuscita di aria ma non di liquido durante i TLESRs: durante i TLESRs avviene un rilasciamento completo sia della componente intrinseca che estrinseca dello sfintere seguita dalla contrazione della muscolatura liscia longitudinale dell'esofago che tira la GEJ 2-8 cm nel torace^{69, 70}. Questo spostamento prossimale della giunzione crea una temporanea ernia iatale e causa una disfunzione della flap valve permettendo l'apertura

del LES e permettendo al gas nello stomaco prossimale di risalire nell'esofago e fuoriuscire⁷¹, successivamente la muscolatura dell'esofago si rilassa e assieme alla contrazione dello iato crurale ed al ritorno elastico del legamento esofageo permettono il ritorno della GEJ nella sua posizione originaria^{72, 73}. Come riescano i TLESRs a permettere la fuoriuscita di aria ma non di liquido risulta ancora non del tutto compreso, comunque solitamente alla fine di un TLESRs abbiamo una seconda peristalsi o una deglutizione che potrebbero essere importanti^{74, 75}

Meccanismi di protezione

Ci sono diversi meccanismi per far fronte all'inavvertita risalita di acido nell'esofago. La presenza di acido nell'esofago stimola un'onda peristaltica che ripulisce il materiale risalito riportandolo nello stomaco⁷⁶. La peristalsi secondaria potrebbe essere stimolata e giocare un ruolo soprattutto durante il sonno quando la deglutizione è relativamente soppressa^{77, 78}. La deglutizione inoltre porta saliva alcalina (pH 7,8-8) che aiuta a neutralizzare l'acidità del reflusso⁷⁹. Inoltre la mucosa esofagea contiene ghiandole produttrici di bicarbonato che forniscono un'ulteriore protezione dai reflussi acidi⁸⁰.

Fisiopatologia

In considerazione della complessa fisiologia che si presenta alla GEJ non è sorprendente che frequentemente ci siano dei malfunzionamenti di varie entità. Lo schema ed il meccanismo del reflusso variano con la gravità della malattia da reflusso nonostante questo possa essere dovuto a differenti conseguenze della malattia piuttosto che a meccanismi fisiopatologici distinti tra loro.

Fisiopatologia della malattia da reflusso lieve

Si verifica quando la risalita di acido nell'esofago distale determina un tempo di esposizione esofageo ad un pH<4 tra il 4-15%⁸¹. Può essere associato a sintomi ed all'evidenza endoscopica di una lieve esofagite erosiva. Questo è il tipo di reflusso più comune.

Si verifica quasi interamente durante i TLESRs⁸² che rappresentano le manovre più complesse che si verificano alla GEJ e di conseguenza sono le prime che perdono di efficienza quando si ha un disturbo alla GEJ. Spesso si ritiene che i TLESRs siano la causa

principale di reflusso gastroesofageo, invece la loro frequenza è simile nei pazienti con e senza malattia da reflusso⁸³ infatti non è l'evento TLESRs che causa il reflusso ma un'alterazione nei complessi procedimenti che li includono.

I TLESRs avvengono soprattutto dopo i pasti ed anche in ortostatismo⁸⁴. Finché il reflusso si verifica durante i rilasciamenti del LES, il reflusso acido nella malattia da reflusso lieve si verifica post-prandialmente durante il giorno e c'è poco od alcun reflusso durante la notte.

Fisiopatologia della malattia da reflusso grave

La malattia da reflusso grave è associata ad una maggiore esposizione acida ed è solitamente accompagnata da un interessamento esofageo più severo che comprende l'esofagite erosiva e l'esofago di Barrett. La maggior parte dei reflusso avviene al di fuori dei TLESRs, potrebbe verificarsi durante la deglutizione o durante lunghi periodi dove la pressione del LES è molto bassa e permette i reflussi in occasione di piccoli innalzamenti della pressione intragastrica⁸⁵. La malattia da reflusso grave, potendo avvenire al di fuori dei TLESRs, è anche associata ad un più marcato reflusso notturno.

Ernia iatale

Quasi tutti i pazienti con malattia da reflusso grave e molti con malattia lieve sono portatori di ernia iatale. Questa consiste nella dislocazione prossimale della GEJ così che lo sfintere intrinseco si trovi diversi centimetri prossimalmente rispetto allo iato formato dal diaframma crurale⁸⁶. Questo significa che la parte più prossimale dello stomaco risiede nel torace, formando un sacco erniario. Si pensa che l'ernia iatale sia dovuta a stress meccanici dovuti ad un'elevata pressione intraddominale o a fenomeni degenerativi che causino un indebolimento o rottura del legamento freno-esofageo che unisce la GEJ con il diaframma crurale⁸⁷.

L'ernia iatale causa reflusso per diversi meccanismi^{88, 89 90, 91}: ostacola la clearance esofagea, ostacola lo svuotamento di acido, si ha reflusso dopo un'onda peristaltica, si ha intrappolamento di acido nel sacco erniario, perdita della flap valve, si ha un aumentato diametro dello iato diaframmatico che permette un aumentato flusso retrogrado, la riduzione della pressione sfinteriale permette il reflusso durante la forzatura, si ha inoltre possibile aumento di frequenza dei TLESRs e del reflusso durante questi.

Quasi tutti i pazienti con malattia da reflusso grave hanno l'ernia iatale mentre è

presente in molti meno pazienti con reflusso lieve. Una delle ipotesi è che questi ultimi pazienti abbiano un'ernia iatale intermittente: Bredenoord e al utilizzando una manometria ad alta risoluzione hanno dimostrato che il doppio picco indicativo di ernia iatale possa essere intermittente⁹², sono più facilmente post-prandiali ed il reflusso si verifica con maggior probabilità quando si presenta il doppio picco⁹³. Inoltre bisogna considerare che nella manometria ad alta risoluzione si osservano due picchi distinti se questi sono distanti almeno 2 cm⁸⁶, un distanziamento dello sfintere intrinseco dall'estrinseco inferiore può pertanto verificarsi ed avere implicazioni fisiopatologiche, ma non risultano diagnosticabili dalle attuali tecniche.

Numerose altre indagini hanno dimostrato un'associazione tra il grado di perdita della flap valve ed il reflusso anche in assenza di ernia iatale^{94, 95}, è stato notato che la sua perdita di funzione condivide caratteristiche simili all'ernia iatale come una ridotta pressione del LES, la presenza di reflusso durante la notte e la clearance necessita di più tempo per essere completata. Una completa perdita della flap valve si verifica contemporaneamente all'ernia iatale, quindi una perdita meno marcata della funzione valvolare associata al reflusso può essere indicativa di un'ernia iatale iniziale o parziale. Sembra dunque plausibile che ci siano quadri di lievi distanziamenti dello sfintere intrinseco dall'estrinseco che ad oggi non siamo in grado di diagnosticare in quanto siamo solo capaci di rilevare distanziamenti cospicui caratterizzati da ernia iatale.

Tasca acida

Uno dei paradossi del reflusso gastroesofageo è che si verifica più frequentemente dopo i pasti⁹⁶. Il cibo ha un effetto tamponante sull'acidità gastrica facendo salire il pH intragastrico tra 3 e 5 che rappresenta una riduzione di acidità di 100-10000 volte rispetto ai periodi interprandiali e dunque riduce le possibilità di danneggiare la mucosa esofagea⁹⁷. Nei periodi postprandiali uno strato di succo gastrico non tamponante giace sopra al pasto, vicino al cardias, pronto a refluire quando il LES perde temporaneamente la sua funzione⁹⁸.

Questa circostanza è divenuta conosciuta con il nome di tasca acida ed è facilitata dall'assenza di contrazioni peristaltiche nello stomaco prossimale⁹⁹. Nei pazienti con MRGE, la tasca acida è localizzata ancora più prossimalmente verso la giunzione squamocolonnare e può risalire anche oltre il LES¹⁰⁰.

Ci sono due studi che hanno dimostrato che la tasca acida è ingrandita nei pazienti con ernia iatale^{99, 101}. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che il cibo staziona nel lume principale dello stomaco e non nel sacco erniario, di conseguenza si ha la secrezione di acido da parte della mucosa gastrica presente nel sacco erniario senza però avere il pasto agente da tampone. Questo probabilmente contribuisce alla gravità della malattia da reflusso associata ad ernia iatale per la presenza di un reservoir di acido non tamponato pronto a refluire ogni volta che lo sfintere intrinseco cede¹⁰².

Fattori di rischio

Obesità addominale

L'obesità addominale aumenta il rischio di sviluppare sintomi da reflusso, esofagiti, esofago di Barrett e adenocarcinoma esofageo¹⁰³. L'obesità aumenta la pressione addominale ed aumenta il gradiente pressorio gastroesofageo causando un incremento della quantità di reflusso nei periodi di malfunzionamento del LES. Inoltre l'aumento di pressione spinge la GEJ prossimalmente nel torace predisponendo così all'ernia iatale¹⁰⁴.

Acidità gastrica

L'acido rappresenta la componente nociva dei succhi gastrici in quanto è capace non solo di danneggiare direttamente i tessuti ma anche in quanto fornisce l'ambiente chimico ideale per l'attività della pepsina. L'importanza dell'acido è mostrata dall'efficacia degli inibitori di pompa protonica come terapia e dall'evidente associazione tra grado di controllo dell'acidità gastrica e velocità di guarigione dall'esofagite da reflusso.

La capacità di secrezione acida varia da individuo ad individuo e diverse analisi hanno mostrato che questo è uno dei fattori che influenzano la gravità della malattia da reflusso¹⁰⁵.

Si ha una associazione negativa tra l'infezione da *Helicobacter pylori* e la malattia da reflusso, la sua gravità e le sue complicanze che può essere spiegata dagli effetti di questa infezione sulla secrezione acida da parte dello stomaco. Infatti nelle persone infette da HP si ha una riduzione progressiva della secrezione acida (si arriva a riduzioni del 50% tra i 20 ed i 50 anni di età¹⁰⁶) spiegabile dalla progressione verso la gastrite atrofica provocata dall'infezione. Studi hanno mostrato una forte correlazione negativa tra la malattia da reflusso ed il tipo di gastrite atrofica che coinvolge la regione adiacente alla GEJ rispetto ad altri tipi che non coinvolgono questa regione, indicando che la produzione di acido a

livello locale possa esser importante¹⁰⁷.

Svuotamento gastrico

Il ruolo dello svuotamento gastrico nella MRGE rimane incerto, con alcuni studi che mostrano un ritardo significativo ma non altri¹⁰⁸. Alcuni studi indicano che i pazienti con ritardato svuotamento gastrico hanno anche un transito esofageo ridotto suggerendo quindi un disturbo motorio più generalizzato¹⁰⁹. Studi che valutavano il ritardato svuotamento gastrico e l'esposizione dell'esofago all'acido non hanno trovato correlazioni significative¹⁰⁸. Questo potrebbe essere dovuto a differenze tra svuotamento della porzione prossimale e distale dello stomaco, infatti è stata notata una correlazione positiva tra ritardato svuotamento gastrico prossimale (ma non distale o totale) e l'esposizione acida dell'esofago¹¹⁰.

Alimentazione ed abitudini

Alcuni cibi ed abitudini presumibilmente influenzano il rilascio del LES incrementando così il rischio di reflusso.

Nonostante ci siano pochi studi che mostrano gli effetti delle abitudini alimentari sulla patogenesi della MRGE¹¹¹, una recente ricerca di Yamamichi e al¹¹² ha trovato alcune correlazioni certe come: cenare poche ore prima di coricarsi, l'abitudine di fare spuntini notturni, saltare frequentemente la colazione, mangiare velocemente.

Cibi come menta e cioccolato potrebbero indebolire il LES¹¹³ mentre le proteine ne aumenterebbero il tono, comunque non c'è evidenza di un effetto clinicamente significativo¹¹⁴.

I cibi grassi possono essere responsabili della comparsa della sintomatologia da reflusso e allo sviluppo di esofagite erosiva, mentre il consumo di elevate quantità di fibre riduce la comparsa dei sintomi¹¹⁵. Fox e al hanno mostrato, registrando con una capsula wireless le variazioni del pH esofageo durante quattro giorni, che un'alimentazione con alto contenuto di grassi aumenta la frequenza dei sintomi da reflusso gastroesofageo, rispetto ad un'alimentazione a basso contenuto di grassi, e questo effetto era indipendente dell'introito calorico del pasto¹¹⁶. È stato mostrato che il grasso rallenta lo svuotamento gastrico, abbassa la pressione della GEJ, incrementa la frequenza dei TLESRs mediante il

rilascio di colecistochinina¹¹⁷ ed aumenta la sensibilità viscerale¹¹⁸: questi differenti fattori spiegano perché il consumo di cibi grassi dovrebbe essere ridotto nei pazienti con sintomi o complicanze legate alla MRGE.

Per quanto riguarda il consumo di caffè, una recente meta-analisi¹¹⁹ ha mostrato che non c'è un'associazione significativa tra questo e la MRGE.

Un grosso studio effettuato in Norvegia (HUNT Study) ha mostrato che un uso eccessivo del sale da tavola è associato ad un rischio maggiore di sviluppare sintomi da malattia da reflusso, il rischio risultava aumentato del 70% tra le persone che aggiungono sempre sale a tavola rispetto a chi non lo aggiunge¹²⁰. Lo stesso studio ha evidenziato che anche il fumo è considerato un forte fattore di rischio, essendo caratterizzato da una relazione dose-dipendente con l'insorgenza della sintomatologia da reflusso¹²⁰, ma non ci sono evidenze che l'interruzione riduca i sintomi da reflusso gastroesofageo. Al contrario, il consumo di alcool e tè non è associato ad alcuna variazione di rischio di sviluppare MRGE, indipendentemente dai livelli di consumo¹²⁰.

Un riposo notturno insufficiente risulta essere un fattore di rischio molto forte, non solo nella popolazione generale ma anche tra le persone che sono in terapia con farmaci acido-soppressori¹¹². L'elevazione della testata del letto è considerato un intervento efficace¹¹⁴.

È stata ritrovata una aumentata prevalenza dei sintomi da malattia da reflusso nei soffiatori di vetro, coristi e suonatori di strumenti a fiato per professione¹²¹.

4. Clinica

Il reflusso di contenuto gastrico in esofago è un evento fisiologico, generalmente questi eventi rimangono asintomatici. Si parla di malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) quando questi reflussi causano sintomi fastidiosi, danni alla mucosa esofagea od entrambi¹. Sebbene la gravità e la frequenza degli episodi giochino certamente un ruolo importante nella fisiopatologia della MRGE, ritroviamo spesso una discrepanza tra la severità dell'esposizione esofagea al contenuto gastrico e l'entità dei sintomi.

La clinica è caratterizzata dalla presenza di sintomi tipici ed atipici.

I due sintomi tipici più frequenti sono la piroisi e il rigurgito. La piroisi è caratterizzata da una sensazione di doloroso bruciore retrosternale di durata abbastanza breve (alcuni minuti). Un monitoraggio del pH prolungato ha dimostrato che questo sintomo è proprio generato dalla risalita nella porzione distale dell'esofago dei succhi gastrici, l'intervallo tra il reflusso e la comparsa del sintomo è generalmente inferiore al minuto. Alcuni pazienti percepiscono il reflusso come un dolore simil-anginoso (NCCP, non cardiac chest pain).

Il rigurgito è la risalita di contenuto gastrico in bocca, non associato a nausea o conati. Nonostante sia il reflusso che il rigurgito si verificano soprattutto durante il giorno, entrambi si possono presentare di notte e disturbare il sonno¹²².

I sintomi atipici che si possono avere sono tosse cronica da reflusso (secca e stizzosa, non produttiva), asma, erosioni dentali (soprattutto nel lato vestibolare), laringite cronica da reflusso. Altre patologie che hanno un'associazione ipotizzata ma non ancora documentata definitivamente sono faringite, sinusite idiopatica, fibrosi polmonare idiopatica, otite media ricorrente e osas (sindrome da apnee ostruttive nel sonno)¹.

I pazienti con malattia da reflusso possono essere distinti in diverse categorie in base alla gravità del danno alla mucosa esofagea, alla severità dell'esposizione acida e alla relazione tra gli eventi di reflusso ed i sintomi. Tramite l'endoscopia possiamo distinguere i pazienti con esofagite da reflusso od esofago di Barrett dai pazienti senza evidenza di danno macroscopico, i cosiddetti NERD (non erosive reflux disease). La diagnosi di NERD può essere fatta quando non ci sono alterazioni visibili macroscopicamente all'endoscopia ma abbiamo la dimostrazione che la

sintomatologia è scatenata dal reflusso mediante esami di fisiopatologia esofagea.

I pazienti con una esposizione acida nei limiti della norma ma con una chiara associazione tra gli episodi di reflusso ed i sintomi durante le misurazioni sono definiti come pazienti con esofago ipersensibile.

Quando invece non ci sono evidenze che la sintomatologia del paziente con pirosi sia provocata dal reflusso classifichiamo il paziente come malattia funzionale secondo i criteri di Roma III¹²³. In opposizione ai pazienti con NERD, i pazienti con MRGE grave spesso riportano pochi o lievi sintomi o sono addirittura asintomatici¹²⁴.

La problematica percezione del reflusso nei pazienti con MRGE è un fenomeno multifattoriale e complesso. La percezione del reflusso è influenzata da molti fattori collegati al paziente che includono un'alterata percezione dovuta ad una sensibilizzazione periferica (coinvolgente i neuroni afferenti primari) e centrale (coinvolgente i neuroni delle corna posteriori del midollo spinale), un'alterata funzione di barriera da parte della mucosa, un'alterata motilità esofagea e fattori genetici.

La sintomatologia risulta anche dipendente dalle caratteristiche del reflusso come l'acidità, l'estensione prossimale, la presenza di acidi biliari o gas.

Le terminazioni delle fibre nervose afferenti contengono chemocettori, meccanocettori e termocettori che permettono la percezione dello stimolo dal lume esofageo¹²⁵. Dopo l'attivazione questi recettori trasmettono al sistema nervoso centrale tramite le vie afferenti viscerali spinali e le vie afferenti vagali. Nonostante entrambe le vie siano presenti sembra che le vie afferenti spinali siano maggiormente responsabili per la nocicezione¹²⁶. Questi recettori periferici, in risposta a ad una stimolazione eccessiva, possono essere sensibilizzati dal rilascio di mediatori infiammatori che riducono la soglia di trasduzione¹²⁵, questa sensibilizzazione primaria porta ad una ipersensibilità della zona danneggiata.

In un esofago sano i nocicettori periferici sono separati dalle sostanze nocive da una barriera di epitelio squamoso. La percezione del contenuto luminale nei pazienti con esofagite è comprensibile dal momento che c'è una breccia nella barriera sul sito dell'erosione che permette all'acido ed alle altre componenti del reflusso di raggiungere i nocicettori nella lamina propria. I pazienti con NERD hanno una mucosa intatta

macroscopicamente ma alcuni studi hanno mostrato la presenza di anomalie microscopiche che suggeriscono la presenza di una breccia nella barriera che potrebbe permettere la percezione del contenuto luminale nei pazienti con NERD. Infatti Tobey e al hanno dimostrato per primi la presenza di spazi intercellulari dilatati (DIS) nella mucosa dei pazienti con NERD¹²⁷. La formazione di questi DIS può essere indotta in volontari sani perfondendo l'esofago con acido ed è stato dimostrato che questa alterazione microscopica si verifica anche nella mucosa che non è direttamente esposta all'acido¹²⁸. Nei pazienti con MRGE, oltre alla presenza dei DIS, è stata riscontrata un'aumentata permeabilità transepiteliale rispetto ai controlli¹²⁹, suggerendo un danneggiamento delle funzioni della barriera come un più lento recupero dagli insulti acidi¹³⁰.

Un ulteriore meccanismo proposto come mediatore della pirosi è la presenza di contrazioni esofagee prolungate. Queste sono contrazioni della muscolatura longitudinale che causano intermittenti ispessimenti della parete esofagea. Studi condotti su pazienti con MRGE hanno mostrato che la maggior parte degli episodi di pirosi retrosternale, sia associati alla risalita di acido che non, sono associati alla presenza di contrazioni esofagee prolungate¹³¹. Queste contrazioni possono impedire il flusso sanguigno attraverso la parete esofagea, suggerendo che un'ischemia transitoria della parete esofagea potrebbe essere la causa della pirosi¹³².

Anche lo stress gioca un suo ruolo essendo riconosciuto come una causa scatenante i sintomi dal 60% dei pazienti con pirosi¹³³. Esperimenti in vitro sui topi hanno dimostrato che lo stress aumenta la permeabilità transepiteliale della mucosa esofagea facilitando il contatto tra acido e nocicettori¹³².

Studi epidemiologici suggeriscono una componente genetica nella MRGE in quanto i sintomi da reflusso sono presenti frequentemente nei membri familiari dei pazienti con MRGE^{134, 135} e studi sui gemelli hanno mostrato un'aumentata incidenza nei gemelli omozigoti rispetto ai dizigoti¹³⁶.

Oltre a questi fattori, anche le caratteristiche del reflusso stesso possono contribuire con la sua percezione:

- *Acidità*: la gravità del reflusso acido, espresso come il numero degli episodi di reflusso o del tempo di esposizione ad un $\text{pH} < 4$, è un importante fattore predisponente allo sviluppo dei sintomi. Inoltre studi hanno dimostrato che c'è una forte correlazione tra

l'acidità stessa ed il tempo di percezione dei sintomi con i reflussi più acidi che vengono percepiti più rapidamente¹³⁷. Comunque è stato dimostrato che anche reflussi debolmente acidi (pH>4) vengono percepiti e causano sintomi nella metà dei soggetti¹³⁷.

- *Reflusso duodenogastroesofageo*: il reflusso duodenogastroesofageo contiene altri agenti dannosi come la bile ed i succhi pancreatici che sono capaci di provocare danni alla mucosa esofagea¹³⁸ e giocano un ruolo nella generazione dei sintomi, soprattutto nei pazienti che hanno sintomi refrattari ai PPI¹³⁹

- *Reflusso gassoso*: un episodio di reflusso viene percepito più facilmente se, oltre al liquido, è presente gas¹⁴⁰. Questo è importante nei pazienti con MRGE refrattaria ai PPI in quanto è stato dimostrato che questi pazienti ingurgitano durante i pasti grandi quantità di aria che postprandialmente genera un reflusso misto liquido e gassoso¹⁴¹. Questo può essere spiegato col fatto che il gas comporta una distensione del lume esofageo che stimola i meccanocettori della parete.

- *Estensione prossimale*: la proporzione di reflussi sintomatici aumenta con l'estensione prossimale degli stessi, indipendentemente dall'acidità dell'evento stesso¹⁴². Un altro studio ha dimostrato che l'aumentata percezione dei reflussi prossimali potrebbe essere dovuta ad un'aumentata sensibilità all'acido della mucosa esofagea prossimale¹⁴³

5. Diagnosi

La prima descrizione delle lesioni indotte dal reflusso di contenuto gastrico nell'esofago fu fatta da Allison negli anni 40¹⁴⁴. Venne però presto riconosciuto che i sintomi suggestivi per MRGE potevano essere causati dalla risalita di materiale gastrico in esofago senza che ci fosse un'evidente danno mucosale rilevabile durante l'endoscopia, perciò nel corso degli anni sono state sviluppate diverse tecniche diagnostiche per dimostrare la presenza di reflusso indipendentemente dalla presenza o meno di lesioni esofagee.

L'esame di primo livello resta comunque l'endoscopia: la gastroesofagoduodenoscopia (EGDS) analizza in tempo reale le alterazioni strutturali della mucosa. L'EGDS risulta giustificata in pazienti con più di 50 anni, con familiarità positiva o che presentano sintomi di allarme (dimagrimento, disfagia, odinofagia, ematemesi, anemia non giustificata) perché potrebbero presentare complicanze della MRGE od altri aspetti¹⁴⁵. Questa procedura è utile per fare diagnosi differenziale con altre patologie come l'esofagite eosinofila, infezioni, lesioni da pillole; inoltre l'evidenza di un'esofagite da reflusso conferma la diagnosi di MRGE. La gravità dell'esofagite da reflusso è calcolata con la classificazione endoscopica di Los Angeles²⁵ che evidenzia quattro gradi (A: una o più erosioni di dimensioni massime di 5 mm, B: almeno una lesione >5 mm ma le lesioni non sono confluenti tra loro, C: lesioni confluenti tra loro e si ha coinvolgimento < 75% della circonferenza esofagea, D: le lesioni interessano >75% della circonferenza esofagea). Ci sono nuovi studi che documentano che fino al 70% dei pazienti con sintomi esofagei non ha alcuna alterazione all'endoscopia esofagea¹⁴⁶. Pertanto l'endoscopia rappresenta un test con alta specificità ma bassa sensibilità per la MRGE.

Negli ultimi anni, nei soggetti <50 anni, senza familiarità e senza sintomi di allarme (perdita di peso, disfagia, anemia...), è possibile effettuare un test empirico basato sulla somministrazione di inibitori di pompa protonica (PPI test)¹⁴⁷ in alternativa all'endoscopia. In caso di riduzione della gravità della sintomatologia di almeno il 50% si può confermare la diagnosi e evitando così ulteriori indagini diagnostiche strumentali. Questo test conferma la diagnosi di MRGE con una sensibilità del 75-92% ed una specificità del 55-90%^{148, 149 150}.

In caso di mancata risposta a PPI, così come nel caso in cui si voglia trattare chirurgicamente una MRGE, si rendono necessari esami di secondo livello come la manometria e lo studio pH-metrico dell'esofago.

La manometria esofagea non è indicata specificamente per la diagnosi di MRGE perché la disfunzione motoria associata al reflusso non è specifica, l'indicazione maggiore è per accertare la corretta posizionamento degli elettrodi nella pHmetria e di escludere gravi patologie di dismotilità esofagea come l'acalasia e l'assenza di peristalsi¹⁵¹. La diagnosi differenziale con altre patologie è importante perché i pazienti con acalasia possono presentare pirosi e rigurgito che possono portare ad un'erronea diagnosi di malattia da reflusso gastroesofageo¹⁵².

La pH-metria esofagea nelle 24 ore consente di evidenziare la presenza di episodi di reflusso, la loro durata, l'entità e quindi di quantificare l'esposizione acida dell'esofago e di porla in relazione con la sintomatologia accusata. Viene effettuata tramite il posizionamento transnasale di un catetere con un sensore di pH posto a 5 cm dal LES connesso ad un rilevatore portatile. Ogni volta che si ha reflusso si registra una caduta di pH. Queste misurazioni vengono effettuate per 24 durante le quali il paziente svolge le normali attività quotidiane. In alternativa può essere utilizzato un dispositivo wireless¹⁵³ costituito da una capsula trasmittente adesa alla parete esofagea a 6 cm dal LES. Il vantaggio di questa tecnica è quello di rendere più compliant il paziente e di rendere possibile un prolungamento della durata delle misurazioni.

Il test permette di misurare l'esposizione acida esofagea e di comprendere se ci sia o meno una relazione temporale tra i sintomi e gli eventi di reflusso¹⁵⁴. Il suo limite più importante è che non rileva gli episodi di reflusso non acido.

Un successivo miglioramento della tecnica ha portato all'utilizzo della pHimpedenzometria in cui si aggiunge un circuito ad impedenza che permette la valutazione del reflusso indipendentemente dal suo pH. Questa tecnica utilizza un catetere con elettrodi circolari posizionati a 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16 e 18 cm che misurano l'impedenza elettrica dell'esofago ed un sensore di pH a 5 cm dal LES. Viene fatto sia un monitoraggio

del pH sia dell'impedenza e viene fatta una distinzione tra reflusso acido ($\text{pH} < 4$), debolmente acido ($\text{pH} 4-7$) e alcalino ($\text{pH} > 7$)¹⁵⁵.

Obesità

1. Definizione

Sovrappeso e l'obesità sono definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come condizioni di anormale o eccessivo accumulo di tessuto adiposo corporeo, correlate con una maggiore mortalità e morbilità¹⁵⁶.

Bisogna distinguere tra obesità addominale ed obesità di tipo ginoide. La prima infatti è caratterizzata da una distribuzione del tessuto adiposo a livello viscerale o addominale mentre la seconda a livello sottocutaneo o periferico. L'obesità viscerale è caratterizzata da un'evoluzione verso l'insulino-resistenza e verso la sindrome metabolica portando quindi ad un aumentato rischio di mortalità rispetto all'obesità periferica¹⁵⁷.

L'obesità di tipo viscerale infatti risulta metabolicamente attiva ed è stata associata alla produzione di elevati livelli di adipocitochine come interleuchina 6 ed il fattore di necrosi tumorale α che può svolgere un ruolo nello sviluppo di molte patologie e nella conseguente cancerogenesi¹⁵⁸. In un recente studio la presenza di una grande quantità di grasso viscerale rispetto al grasso sottocutaneo è stata dimostrata come un fattore di rischio per lo sviluppo dell'esofago di Barrett¹⁵⁹.

L'indice di massa corporea (BMI) è un semplice indice comunemente usato per classificare il sovrappeso e l'obesità negli adulti. È dato dal rapporto tra il peso in kilogrammi diviso il quadrato dell'altezza. La definizione WHO è: se il BMI>25 il paziente è sovrappeso, se il BMI>30 il paziente è obeso. Un ulteriore strumento è la misurazione della circonferenza vita in quanto l'obesità di tipo addominale è maggiormente associata alle complicanze dell'obesità rispetto all'obesità di tipo ginoide, i valori sono diversi per gli uomini (>102 cm) e le donne (>88 cm).

B.M.I.	Classe di peso	Circonferenza vita	
		uomini < 102 cm donne < 88 cm	uomini > 102 cm donne > 88 cm
		Rischio relativo	
< 18,5	Sottopeso		
18,5 - 24,9	Normopeso		aumentato
25,0 - 29,9	Sovrappeso	aumentato	alto
30,0 - 34,9	Obesità 1° grado	alto	molto alto
35,0 - 39,9	Obesità 2° grado	molto alto	molto alto
> 39,9	Obesità 3° grado	altissimo	altissimo

Questo indice fornisce un utile strumento per misurare il sovrappeso ed obesità nello stesso modo per entrambi i sessi e senza distinzioni di età comunque deve essere considerato come un indicatore grossolano poiché allo stesso valore di BMI non corrisponde uno stesso grado di adiposità nei diversi individui. Infatti l'indice sovrastima la quantità di tessuto adiposo di un individuo con una cospicua massa muscolare magra e sottostima la quantità di tessuto adiposo in un individuo con una scarsa massa muscolare magra, nello stesso modo, con l'avanzare dell'età, la quantità di grasso corporea aumenta naturalmente a scapito della massa magra. Ulteriori limiti dell'indice sono le differenze etniche in altezza, massa muscolare e tessuto adiposo: per esempio le popolazioni asiatiche e del pacifico hanno un aumentato rischio delle complicanze correlate all'obesità ad un BMI di 23 mentre per le popolazioni caucasiche il rischio aumenta ad un BMI di 25¹⁶⁰.

2. Epidemiologia

L'obesità nell'arco di qualche decennio è passata da essere un'eccezione nella sanità dei paesi sviluppati ad una priorità da affrontare urgentemente. Sia nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo la prevalenza del sovrappeso e dell'obesità stanno aumentando. Negli ultimi 20 anni il tasso di obesità è triplicato nei paesi in via di sviluppo in quanto questi hanno adottato uno stile di vita occidentale con un aumentato introito calorico ed una vita più sedentaria. Questi paesi mentre continuano ad affrontare problemi legati alle malattie infettive ed alla malnutrizione stanno sperimentando un rapido incremento di fattori di rischio non trasmissibili come il sovrappeso e l'obesità, soprattutto nelle popolazioni urbane. Non è raro trovare soggetti affetti da malnutrizione ed obesità fianco a fianco nello stesso nucleo familiare¹⁵⁶.

La prevalenza dell'obesità nel mondo è monitorata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità attraverso il Global Database on BMI. Secondo gli ultimi dati 1,5 bilioni di adulti sono sovrappeso comprendenti 200 milioni di uomini e 300 milioni di donne clinicamente obese. Inoltre più di 155 milioni di bambini sono sovrappeso od obesi e di questi 42 milioni hanno meno di 5 anni¹⁶¹.

Negli Stati Uniti e nel resto del mondo l'incidenza dell'obesità è aumentata drammaticamente a partire dagli anni 80. Tra il 1980 e il 2004 la prevalenza dell'obesità è aumentata dal 15% al 33% tra gli adulti e la prevalenza di sovrappeso nei bambini è aumentata dal 6% al 19% negli Stati Uniti^{162, 163}.

Le aree del mondo con il più grosso rischio dovuto al drammatico incremento della prevalenza sono il Medio Oriente, le isole del Pacifico (Tonga, Micronesia, Nauru e le Isole Cook) e la Cina¹⁶¹. Ci sono quindi ampie differenze nel mondo, andando da paesi come il Vietnam con un'incidenza dell'1% della popolazione a zone come le isole del Pacifico che arrivano a percentuali della popolazione obesa che raggiungono l'80%¹⁵⁶

Le proiezioni per i prossimi dieci anni per alcuni paesi europei ed extraeuropei, riferite alla popolazione adulta, indicano due modalità di evoluzione del fenomeno, che si basano sui trend recentemente osservati. In Australia, Canada, Inghilterra e Stati Uniti, paesi considerati storicamente ad alta prevalenza di obesità, è previsto un ulteriore incremento della diffusione, con valori di sovrappeso che invece si manterranno stabili o in lento

declino. In paesi in cui l'obesità è meno diffusa, come Austria, Francia, Italia e Spagna, si prevede che i tassi cresceranno più lentamente, mentre più importante sarà la crescita del sovrappeso¹⁶⁴. Le ricerche indicano che nei paesi a basso reddito vi è un'associazione positiva tra ricchezza ed obesità; questo trend si appiattisce in quelli a medio reddito, per trasformarsi in un'associazione negativa nei paesi più ricchi, dove il rischio di obesità è maggiore nei gruppi socio-economici più svantaggiati. Inoltre, all'interno dei soggetti di più basso livello socio-economico, la prevalenza di obesità tende ad essere più alta nelle donne rispetto agli uomini¹⁶⁵

Per quanto riguarda i bambini e gli adolescenti, l'International Obesity Task Force (IOTF), mette in evidenza un costante e progressivo aumento dell'obesità infantile ed adolescenziale in tutti i paesi europei. Questo è preoccupante se si considera che l'obesità infantile è uno dei principali fattori di rischio per l'obesità in età adulta.

3. Obesità e MRGE

Il contemporaneo verificarsi di un'incrementata incidenza dell'obesità e della MRGE e delle sue complicanze (esofagite erosiva, esofago di Barrett, adenocarcinoma esofageo) nella popolazione generale ha suscitato un grande interesse riguardo l'associazione tra queste due condizioni ed i potenziali meccanismi responsabili di questa connessione. Diversi studi si sono concentrati su questa relazione ed i risultati di questi hanno mostrato che l'obesità è associata ad un aumentato rischio sia dei sintomi da MRGE che delle complicanze come esofagite erosiva, esofago di Barrett ed adenocarcinoma esofageo rispetto alla popolazione con BMI normale¹⁶⁶. È stato notato un certo grado di relazione dose-dipendente tra il BMI e le patologie legate alla MRGE e, inoltre, uno studio recente concentratosi su una ampia coorte di donne adulte ha riportato un possibile incremento del rischio di MRGE all'aumentare del BMI, sebbene all'interno dei range di normalità¹⁶⁷.

Sono stati proposti svariati meccanismi per cui l'obesità possa causare la malattia da reflusso:

- *fattori meccanici*: Studi recenti effettuati su campioni di 80000 persone hanno mostrato che il diametro addominale (una misura di rimpiazzo per il grasso viscerale) piuttosto che il valore del BMI era associato ad un'incrementata frequenza di sintomi da MRGE¹⁶⁸. Basandoci sulle misurazioni della quantità di grasso addominale effettuate con scansioni TC, due studi hanno trovato un'associazione significativa tra esofagite erosiva e grasso viscerale^{169, 170}. La vicinanza degli accumuli di tessuto adiposo addominale alla giunzione gastroesofagea potrebbe in parte spiegare la prevalenza della MRGE nell'obesità.

Inoltre l'obesità di tipo addominale comporta un incremento della pressione intragastrica e del gradiente pressorio gastroesofageo, un aumentato rischio di sviluppare ernia iatale, un'aumentata frequenza di episodi di TLESRs indotti dallo stiramento, una riduzione della pressione intrinseca del LES.

- *fattori umorali*: l'obesità addominale è fortemente associata ad un aumentato rilascio di citochine proinfiammatorie (adipocitochine come interleuchina 6 ed il fattore di

necrosi tumorale α).

Inoltre risulta associata a livelli sierici più bassi di adiponectina. Quest'ultimo ormone, secreto esclusivamente dal tessuto adiposo, è presente a livelli significativamente bassi nei soggetti obesi e possiede proprietà antiaterogene (modulazione della risposta infiammatoria dell'endotelio, un effetto diretto mediante inibizione dell'adesione monocitaria, della trasformazione macrofagica e della proliferazione di cellule muscolari lisce), antinfiammatorie (soppressione della produzione di citochine infiammatorie, come TNF- α e IL-6, proteina C e fattori di crescita, la modulazione dell'espressione della citochina antinfiammatoria IL-10 nei monociti e macrofagi), antiangiogenici (inibizione della proliferazione delle cellule endoteliali e la promozione dell'apoptosi con conseguente effetto antitumorale); perciò la diminuzione di adiponectina (antinfiammatoria) e l'aumento di leptine ed altre citochine pro-infiammatorie potrebbero contribuire a spiegare la più alta prevalenza di esofagite erosiva ed esofago di Barrett nei soggetti obesi¹⁷¹.

- *fattori ormonali*: due studi suggeriscono che l'associazione tra obesità e MRGE sia mediata dall'effetto degli estrogeni circolanti^{11, 172}. Il primo studio riporta un'associazione significativa tra obesità ed esofagite nelle donne e l'utilizzo di estrogeni nelle donne sovrappeso in postmenopausa sembra potenziare questo effetto. Il secondo studio, comprendente una ampia coorte basata sulla popolazione, ha trovato che le donne obese hanno un rischio più alto rispetto agli uomini obesi di sviluppare i sintomi da MRGE; inoltre lo stesso studio ha evidenziato che il rischio era più alto tra le donne in premenopausa e postmenopausa sotto terapia estrogenica. Comunque, la dimostrazione di uno specifico incremento della MRGE nelle donne se paragonate agli uomini obesi è scarsa: gli estrogeni secreti dal tessuto adiposo potrebbero essere la spiegazione di questa mancanza di differenze nei due sessi. Inoltre la teoria estrogenica non spiega le differenze di incidenza di MRGE in base alla razza.

- *fattori infettivi*: L'epidemiologico sviluppo di obesità nei paesi sviluppati corre in parallelo con una diminuzione impressionante delle infezioni da *Helicobacter pylori* (si è passati da una prevalenza maggiore all'80% ad una attuale corrispondente a meno del 20%¹⁷³). L'infezione da HP può portare alla gastrite antrale e ad un incremento della secrezione acida, ma anche ad una pangastrite con atrofia della mucosa e conseguente ipocloridria.

Questa evoluzione verso la pangastrite è ancor più favorita dall'utilizzo di farmaci inibitori di pompa protonica. L'eradicazione di HP riporterebbe, in questi casi, ad una secrezione acida di livello normale. Quindi se il paziente presenta condizioni locali o generali favorevoli al reflusso gastroesofageo, la probabilità di sviluppare la MRGE aumenta dopo l'eradicazione di HP. I dati sono comunque contrastanti in quanto alcuni autori sostengono che la presenza del batterio sia protettiva verso i sintomi da reflusso¹⁷⁴, mentre altri sostengono che in alcune regioni del mondo (per esempio la Malaysia) una bassissima prevalenza di infezioni da HP risulta associata con una bassissima diffusione dell'adenocarcinoma esofageo¹⁷⁵.

- *fattori alimentari*: I pazienti obesi generalmente consumano un numero maggiore di cibi grassi. Questa abitudine alimentare può condurre da sola alla comparsa della sintomatologia da reflusso e allo sviluppo di esofagite erosiva, mentre il consumo di elevate quantità di fibre riduce la comparsa dei sintomi¹¹⁵. Fox e al hanno mostrato, registrando con una capsula wireless le variazioni del pH esofageo durante quattro giorni, che un'alimentazione con alto contenuto di grassi aumenta la frequenza dei sintomi da reflusso gastroesofageo, rispetto ad un'alimentazione a basso contenuto di grassi, e questo effetto era indipendente dell'introito calorico del pasto¹¹⁶. È stato mostrato che il grasso rallenta lo svuotamento gastrico, abbassa la pressione della GEJ, incrementa la frequenza dei TLESRs mediante il rilascio di colecistochinina¹¹⁷ ed aumenta la sensibilità viscerale¹¹⁸: questi differenti fattori spiegano perché il consumo di cibi grassi dovrebbe essere ridotto nei pazienti obesi con sintomi o complicanze legate alla MRGE.

I risultati del monitoraggio tramite pHmetria hanno mostrato che l'obesità è associata ad un significativo aumento nel numero degli episodi di reflusso, così come degli episodi di reflusso di lunga durata ed del tempo in cui il pH<4, specialmente nei periodi postprandiali¹⁷⁶. Queste conclusioni sono state confermate, in uno studio più recente mediante un monitoraggio pHimpedenzometrico: anche il numero dei reflussi non acidi aumenta sensibilmente a BMI elevati¹⁷⁷.

Il percorso patogenetico più comunemente suggerito è il fatto che l'aumentata pressione addominale determini un rilasciamento del LES, esponendo così la mucosa

esofagea al contenuto gastrico^{178, 179}.

Un recente studio finalizzato a valutare la funzionalità e la pressione della GEJ usando la manometria ad alta risoluzione ha riportato che, a causa dell'obesità, il gradiente di pressione gastroesofagea risulta alterato in modo da favorire il reflusso di contenuto gastrico in esofago. Analizzando i dati, sia la pressione intragastrica che il gradiente gastroesofageo risultavano chiaramente correlati sia con il BMI che con la circonferenza vita ma, se analizzati simultaneamente usando un modello di regressione, soltanto la circonferenza vita risultava indipendentemente associata con i differenti gradienti pressori mentre la relazione tra BMI e pressione risultava insignificante o notevolmente ridotta rispetto alle attese.

C'è dunque una correlazione significativa tra il BMI, la circonferenza vita e la separazione assiale dello sfintere intrinseco del LES dal diaframma crurale, probabilmente legata ad una manifestazione dello stress pressorio dovuto all'aumento della pressione intragastrica¹⁸⁰.

In accordo con questi risultati, in uno studio retrospettivo che valutava la relazione tra BMI e l'incidenza di esofagite ed ernia iatale, è stata rilevata una forte associazione tra obesità (valutata tramite BMI) e la presenza di ernia iatale ed esofagite¹⁸¹.

Recentemente è stato valutato lo schema di reflusso dopo un pasto standard nei pazienti sovrappeso ed obesi utilizzando una combinazione di pHmetria e manometria per due ore dopo il pranzo¹⁸². I risultati di questo studio mostrano che, durante il periodo post prandiale, sia i pazienti sovrappeso che i pazienti obesi presentano un incremento sostanziale della frequenza dei TLESRs e della percentuale dei TLESRs con reflusso acido rispetto ai pazienti con BMI normale. Sia il BMI che la circonferenza vita hanno mostrato un'importante correlazione positiva con i TLESRs ed è stata notata una relazione dose-effetto. Di conseguenza sembra che un'aumentata pressione intragastrica postprandiale possa essere responsabile di una stimolazione più intensa dei meccanocettori da tensione e stiramento dello stomaco prossimale, con conseguente aumento dei TLESRs postprandiali.

Oltre all'aumento del gradiente pressorio la manometria ha rivelato che l'obesità è associata ad un'aumentata incidenza di ernia iatale. L'ernia iatale è definita dalla classificazione di Chicago basata sulla manometria ad alta risoluzione come una

separazione delle zone pressorie corrispondenti al diaframma ed al LES maggiore di 3cm. L'aumentata prevalenza di ernia iatale nei soggetti obesi è stata chiaramente dimostrata da anni, con un rischio aumentato di 2,5 volte rispetto ai soggetti di peso normale ¹⁸¹.

Studio clinico

1. Scopo della tesi

Basandoci sulla relazione tra obesità e MRGE, è ragionevole pensare che la perdita di peso potrebbe svolgere un ruolo clinicamente importante nei pazienti con reflusso. Nonostante questo, i dati su questo rapporto sono estremamente limitati e contraddittori in letteratura medica^{183, 184}. Pertanto questo studio si propone di valutare gli effetti della perdita di peso sul controllo dei sintomi da reflusso, in un gruppo di pazienti sovrappeso/obesi con diagnosi di MRGE. In secondo luogo, lo studio si propone di valutare i benefici della perdita di peso in termini di riduzione di PPI.

2. Pazienti e metodi

In questo studio prospettivo aperto, condotto fra Giugno 2012 e Giugno 2013, sono stati arruolati pazienti sovrappeso od obesi (BMI>25) che presentavano sintomi tipici (pirosi e rigurgito) ed eventualmente atipici (dolore toracico non-cardiaco ed eruttazioni) di MRGE che duravano da più di 6 mesi e che si manifestavano almeno 3 volte a settimana. Inoltre, a tutti i pazienti doveva essere stata fatta una diagnosi oggettiva di MRGE basata sulla presenza di esofagite erosiva all'endoscopia del tratto gastrointestinale superiore.

I criteri di esclusione erano: gravidanza, allattamento al seno, disturbi alimentari, storia di malattia pneumologica, chirurgia esofagea o gastrica, malattia psichiatrica sottostante, utilizzo di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e aspirina, ulcera peptica evidenziata all'endoscopia. Tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato per prendere parte allo studio. Lo studio è stato progettato e realizzato in accordo con la dichiarazione di Helsinki (sesta revisione, Seoul 2008).

Protocollo di studio

Tutti i soggetti che hanno accettato di partecipare al nostro studio sono stati sottoposti ad un'accurata anamnesi (che includeva la valutazione dei sintomi da reflusso gastroesofageo, la definizione del sintomo predominante, le terapie farmacologiche in atto, peso ed altezza, fumo di sigaretta, consumo di alcol e caffè), ad un esame fisico ed

un'endoscopia del tratto gastrointestinale superiore per valutare la presenza di lesioni mucosali. Per l'arruolamento nello studio, la piroisi retrosternale doveva necessariamente essere il sintomo predominante. I sintomi associati al reflusso sono stati valutati utilizzando questionari validati per determinare la frequenza (Scala di Likert) e l'intensità (visual analogue scale, VAS).

Tutte le endoscopie del tratto superiore sono state effettuate dallo stesso operatore esperto nel settore. La presenza di alterazioni della mucosa è stata classificata in quattro gradi di esofagite (dalla A alla D), in accordo con la classificazione di Los Angeles²⁵. Durante le gastroscopie del tratto superiore sono state effettuate biopsie nell'antro gastrico per evidenziare la presenza o meno di *Helicobacter Pylori*.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazioni antropometriche (con calcolo della circonferenza di fianchi e vita) e dietetiche. La dieta è stata assegnata utilizzando un questionario semi-quantitativo validato chiamato food frequency questionnaire (FFQ)¹⁸⁵. Il questionario FFQ raccoglie informazioni sulla frequenza e sulle dimensioni delle porzioni di 184 cibi comunemente consumati nell'ultimo anno. È stata registrata, con l'utilizzo di supporti visivi, la misura delle porzioni standard (cucchiaino, mestolo, scodella) e la frequenza (quotidianamente, settimanalmente, mensilmente, annualmente/mai). Seguendo la valutazione di base, a tutti i pazienti selezionati è stata data la possibilità di scegliere a quale dei due differenti gruppi far parte. Al primo gruppo (gruppo A) è stato assegnato esomeprazolo o pantoprazolo 40 mg una volta al giorno ed un programma dietetico personalizzato assieme ad un programma di esercizio fisico aerobico per ottenere una riduzione del peso corporeo di almeno il 10% in 6 mesi. Al secondo gruppo (gruppo B) è stata assegnata una terapia con esomeprazolo o pantoprazolo 40 mg una volta al giorno con l'indicazione di seguire un programma dietetico standard senza alcun cambiamento nell'introito calorico giornaliero evitando il consumo di cibi che scatenano i sintomi da reflusso (ad es. cioccolato, menta, vino, pomodoro, spezie).

Per ogni paziente del gruppo A è stato preparato un programma dietetico personalizzato, composto da colazione, uno spuntino a metà mattina, pranzo, uno spuntino pomeridiano a base di frutta e cena. Lo schema seguito era quello della dieta mediterranea con un introito calorico giornaliero di 1500-1800 Kcal per gli uomini e 1200-1500 Kcal per le donne. Questa dieta aveva l'obiettivo di ridurre l'introito calorico totale da valori medi di 2000-2500 a 1500-2000. La riduzione dell'introito calorico è stata ottenuta principalmente

con una globale riduzione dei grassi e zuccheri semplici, in particolare del consumo di dolci (monosaccaridi) che sono capaci di incrementare il tempo di esposizione acida dell'esofago^{116, 186}. Inoltre ai pazienti è stato chiesto di evitare cibo non sano o snack, come i grassi animali (burro e lardo) che sono stati rimpiazzati con grassi vegetali (olio d'oliva) e di aumentare il consumo di cereali integrali (pasta e pane). La composizione bromatologica della dieta era: 60% carboidrati, 25% grassi, 15% proteine.

Il gruppo A era indirizzato a seguire dettagliati aspetti principali come il bilancio energetico, la piramide alimentare, la misura delle porzioni e alimentazione regolare, il calcolo delle calorie, l'etichetta degli alimenti. Le strategie e terapie cognitivo-comportamentali includevano: l'automonitoraggio dell'assunzione di cibo, energia e peso corporeo; strategie di controllo dello stimolo (in particolare come ridurre lo stimolo alimentare a casa); risoluzione dei problemi; ristrutturazione cognitiva dei pensieri disfunzionali che ostacolano la perdita di peso ed il mantenimento della perdita di peso; prevenzione delle ricadute. La dieta ipocalorica veniva completata entro 6 mesi e considerata efficace se il paziente otteneva una riduzione del peso corporeo di almeno il 10%. Tutti i pazienti del gruppo A dovevano svolgere esercizio aerobico quotidiano e sono stati equipaggiati con un contapassi che teneva conto dell'attività fisica svolta (conto del numero di passi fatti al giorno). La camminata quotidiana era autovalutata e veniva considerata efficace se il numero dei passi era maggiore di 10.000.

Ciascun paziente dei due gruppi veniva sottoposto ad un follow up mensile. Il dosaggio di PPI è stato diminuito (dimezzato dopo 8 settimane e sospeso del tutto dopo 16 settimane) solo nel caso in cui i pazienti avessero notato un completo miglioramento dei sintomi tipici della MRGE (bruciore retrosternale e rigurgito) mediante risposte ad un questionario; altrimenti, se i sintomi persistevano, la terapia veniva mantenuta allo stesso dosaggio.

Valutazione dei sintomi

Tutti i pazienti sono stati valutati clinicamente al momento della registrazione e dopo 6 mesi per valutare la gravità e frequenza dei sintomi utilizzando una scala di punteggio validata (Likert-scale) secondo un precedente studio di Frazzoni e al.¹⁸⁷. In base alle risposte ai pazienti veniva assegnato un punteggio come segue: 0: nessun sintomo; 1: sintomi occasionali; 2: sintomi lievi almeno due volte a settimana, spesso ignorati e solo

menzionati quando specificamente richiesto; 3: sintomi moderati, meno di tre volte alla settimana, non ignorati ma che non hanno influenza sull'attività quotidiana; 4: sintomi moderati, tre/quattro volte a settimana; 5: sintomi intensi, cinque/sei volte a settimana senza influenzare l'attività quotidiana; 6: sintomi gravi e frequenti che influenzano l'attività quotidiana.

Ai pazienti è stato fatto compilare un questionario circa il loro livello di soddisfazione nel controllo dei sintomi, basato su una scala VAS che va da 0 (nessun miglioramento sintomatologico) a 100 (remissione completa dei sintomi). La scala VAS è stata usata come uno strumento di autovalutazione per la misurazione dei sintomi ed è stata adottata in molti altri studi per la valutazione dei sintomi viscerali^{188, 189}. Nel gruppo A il programma dietetico pianificato è stato seguito per 6 mesi e per essere considerato efficace doveva essere ottenuta una perdita di peso almeno del 10% rispetto al peso iniziale. Al termine dei sei mesi, è stata ripetuta la valutazione antropometrica per tutti i pazienti dei due gruppi.

Analisi statistica

I dati sono stati riportati come media \pm deviazione standard. L'analisi statistica è stata condotta secondo il principio per-protocol. Il t-test di Student per i dati appaiati, è stato utilizzato per valutare la differenza, prima e dopo il trattamento terapeutico, della percezione dei sintomi (usando la Likert-scale e la VAS), il BMI, il peso e le circonferenze vita e fianchi. Sono state eseguite le analisi intention-to-treat (ITT) e per-protocol (PP). Le differenze sono state considerate significative quando P era < 0.05 . Le analisi sono state condotte con SAS per Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

3. Risultati

Caratteristiche demografiche

Il diagramma di flusso in Figura 1 rappresenta il modello complessivo dello studio. Dei 130 pazienti valutati, l'87,1% ha soddisfatto i criteri per l'inclusione ed è entrato a far parte dello studio: 61 pazienti sono entrati nel gruppo A e 55 nel gruppo B. Il periodo di follow up non è stato completato rispettivamente dal 18% e 7,3% dei pazienti del gruppo A e B. Questi pazienti hanno abbandonato lo studio per il presentarsi di malattie concomitanti o per l'incapacità di raggiungere una perdita di peso di almeno il 10%. L'analisi PP è stata eseguita considerando i pazienti che hanno completato lo studio.

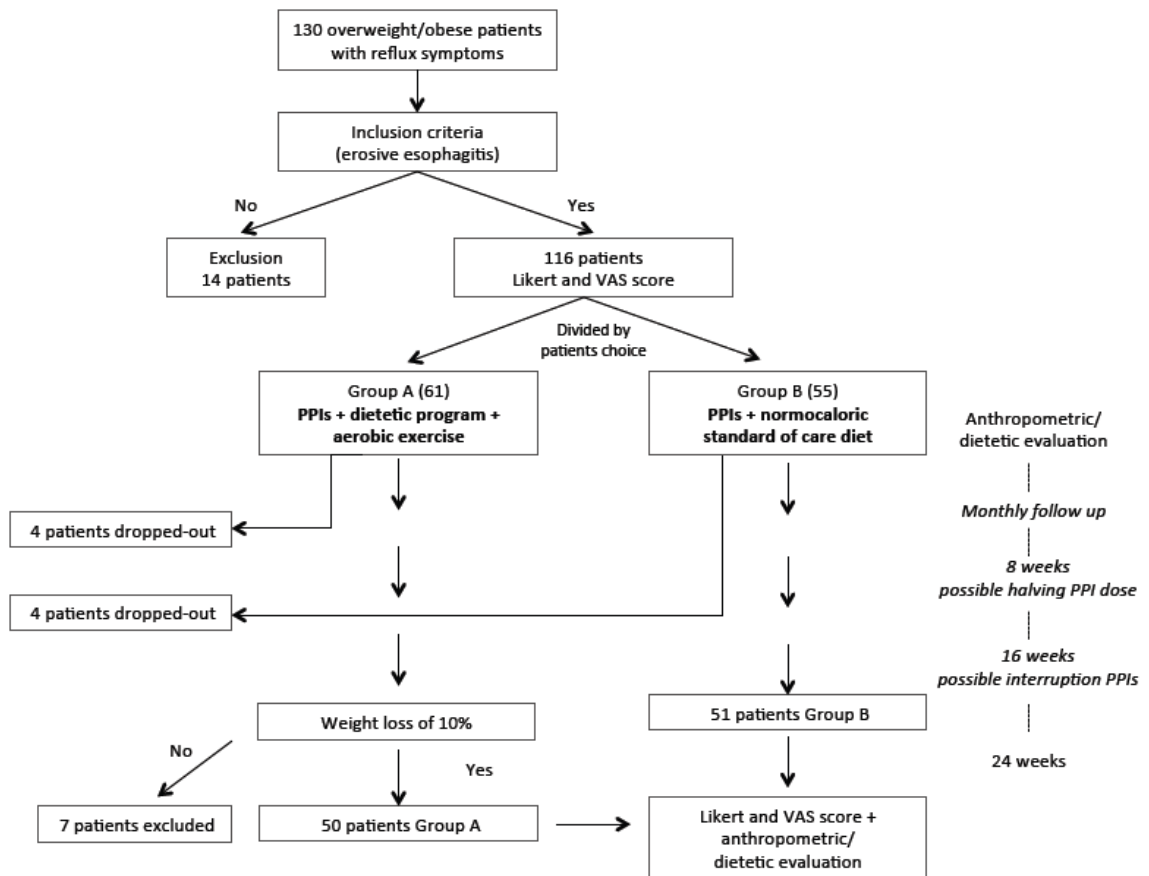


Figura 1

Non è stata riscontrata una differenza statisticamente rilevante tra i due gruppi per quanto riguardava età media, sesso ed abitudini voluttuarie. All'endoscopia del tratto

gastrointestinale superiore, tutti i pazienti presentavano un grado ed una prevalenza simile di esofagite erosiva. Dettagli sulle caratteristiche generali sono riassunti nella Tabella 1. Nel gruppo A in 38/50 (76%) dei pazienti è stata riscontrata la presenza di ernia iatale mentre nel gruppo B in 41/51 (80,4%) ($P = 0,636$). L'infezione da *Helicobacter pylori* era presente in 5/50 (10%) dei pazienti del gruppo A e 4/51 (7,8%) dei pazienti del gruppo B ($P = 0,998$).

	Gruppo A	Gruppo B	<i>P</i>
Uomini/donne	22/28	24/27	0,842
Età media (\pm ds)	49,3 (\pm 11,8)	47,4 (\pm 13,2)	0,934
Sovrappeso/obesi	27/23	29/22	0,842
Fumatori	5	6	0,999
Caffè (una tazza/ giorno)	37	34	0,514
Alcool (1-2 unità/giorno)	20	18	0,683
Esofagite erosiva (Classificazione di Los Angeles)			
• Grado A	28 (56%)	30 (58,8%)	0,956
• Grado B	11 (22%)	10 (19,6%)	
• Grado C	7 (14%)	8 (15,7%)	
• Grado D	4 (8%)	3 (5,9%)	

Tabella 1: Caratteristiche epidemiologiche, abitudini voluttuarie e rilevamenti endoscopici (prevalenza di esofagite erosiva) nei due gruppi.

Dati clinici

Gli effetti del programma dietetico sono stati evidenti solo nel gruppo A, nel quale il BMI medio, il peso medio, la circonferenza vita e fianchi media sono diminuiti dopo il periodo di 6 mesi di follow up ($P < 0,05$) (Tabella 2). I pazienti del gruppo A riferirono un aumento dell'esercizio fisico giornaliero e, valutando i contapassi, 41/50 pazienti (82%) hanno effettuato più di 10000 passi al giorno, con un'attività quotidiana media di 11343 ± 1080 passi.

	Basale	Post-terapia (%)	<i>P</i>
BMI (\pm ds) gruppo A	30,3 (\pm 4,1)	25,7 (\pm 3,2)	<0,0001
BMI (\pm ds) gruppo B	30,6 (\pm 3,9)	30,4 (\pm 3,8)	0,7157
Peso (\pm ds) gruppo A	82,1 (\pm 16,5)	69,9 (\pm 14,4)	<0,0001
Peso (\pm ds) gruppo B	83,2 (\pm 15,6)	82,9 (\pm 14,9)	0,8862
Circonferenza vita (\pm ds) gruppo A	110,9 (\pm 6,7)	97,3 (\pm 5,1)	<0,0001
Circonferenza vita (\pm ds) gruppo B	108,7 (\pm 7,2)	108,1 (\pm 6,9)	0,5374
Circonferenza fianchi (\pm ds) gruppo A	107,3 (\pm 5,8)	104,6 (\pm 4,3)	0,0019
Circonferenza fianchi (\pm ds) gruppo B	108,4 (\pm 6,7)	107,8 (\pm 6,2)	0,4927

Tabella 2: Caratteristiche fisiche nei gruppi A e B al momento dell'iscrizione e dopo 6 mesi

La percezione complessiva dei sintomi è diminuita sia secondo la scala Likert che secondo la scala VAS ($P = 0,05$) in tutti i pazienti dei due gruppi. È degno di nota il fatto che i pazienti del gruppo A che hanno ottenuto la perdita di peso con il programma dietetico riferivano un miglior controllo della piroisi e rigurgito rispetto ai pazienti del gruppo B (Tabella 3 e 4).

	Pre-trattamento		
	Gruppo A	Gruppo B	<i>P</i>
Piroisi retrosternale	4,11 \pm 3,9	3,83 \pm 4,01	0,7229
Rigurgiti	3,88 \pm 4,51	4,17 \pm 5,03	0,7611
NCCP	2,84 \pm 3,90	3,15 \pm 3,14	0,6606
Eruttazioni	3,84 \pm 3,11	3,57 \pm 2,97	0,6564
	Post-trattamento		
	Gruppo A	Gruppo B	<i>P</i>
Piroisi retrosternale	0,24 \pm 0,31	0,44 \pm 0,53	0,0230
Rigurgiti	0,46 \pm 0,4	0,85 \pm 1,29	0,0437
NCCP	0,64 \pm 0,81	0,82 \pm 0,94	0,3055
Eruttazioni	0,4 \pm 0,56	0,51 \pm 0,48	0,2915

Tabella 3: Differenze nella percezione dei sintomi prima e dopo il trattamento (scala Likert) in entrambi i gruppi (A e B)

	Pre-trattamento		
	Gruppo A	Gruppo B	<i>P</i>
Pirosi retrosternale	5,8 ± 4,31	6,09 ± 4,83	0,7510
Rigurgiti	4,52 ± 3,78	4,1 ± 3,63	0,5702
NCCP	3,88 ± 2,69	3,8 ± 2,61	0,8797
Eruttazioni	3,1 ± 2,88	3,3 ± 2,93	0,7302
	Post-trattamento		
	Gruppo A	Gruppo B	<i>P</i>
Pirosi retrosternale	0,28 ± 0,19	0,53 ± 0,67	0,0126
Rigurgiti	0,16 ± 0,39	0,55 ± 1,1	0,0200
NCCP	0,34 ± 0,62	0,44 ± 0,68	0,4420
Eruttazioni	0,36 ± 0,53	0,41 ± 0,65	0,6731

Tabella 4: Differenze nella percezione dei sintomi prima e dopo il trattamento (scala VAS) in entrambi i gruppi (A e B)

Nel gruppo A 27/50 pazienti (54%) hanno interrotto completamente la terapia con PPI e 16/50 pazienti (32%) hanno dimezzato i dosaggi. Solo 7/50 pazienti (14%) hanno mantenuto lo stesso dosaggio di PPI. Dall'altra parte, nel gruppo B, 22/51 pazienti (43,1%) hanno dimezzato il dosaggio della terapia e 29/51 pazienti (56,9%) hanno mantenuto il dosaggio pieno mentre nessuno è stato capace di interrompere la terapia a causa della frequente ricorrenza dei sintomi ($P = 0,003$). L'effetto della riduzione del peso sul BMI, sulla percezione della piroso retrosternale e sull'interruzione della terapia con PPI ha mostrato la stessa efficacia nelle analisi ITT e PP. Questi risultati sono riportati in Tabella 5.

	Intention-to-treat	Per-protocol
	Gruppo A (61) – Gruppo B (55)	Gruppo A (50) – Gruppo B (51)
BMI medio Gruppo A Gruppo B <i>P</i>	26,9 ± 3,6 31,1 ± 3,9 < 0,001	25,7 ± 3,2 30,4 ± 3,8 < 0,001
Pirosi retrosternale Gruppo A Gruppo B <i>P</i>	0,31 ± 0,29 0,55 ± 0,72 0,0181	0,28 ± 0,19 0,53 ± 0,67 0,0126
Interruzione dei PPI Gruppo A Gruppo B <i>P</i>	27/61 0/55 <0,0001	27/50 0/51 <0,0001

Tabella 5: Analisi intention-to-treat e per-protocol tra il gruppo A e B

4. Discussione

Questo studio comparativo ha valutato l'efficacia di una dieta ipocalorica associata ad esercizio fisico contro un programma dietetico standard senza alcun cambiamento dell'introito calorico quotidiano, in pazienti con sintomatologia da reflusso e con un'esofagite da reflusso dimostrata endoscopicamente. Abbiamo mostrato che la perdita di peso, ottenuta attraverso un programma dietetico personalizzato e attraverso l'incremento dell'attività fisica aerobica (gruppo A), era: associata ad una riduzione del BMI, della circonferenza vita e fianchi; associata ad una maggior riduzione dei sintomi tipici dovuti alla MRGE; capace di ottenere un'interruzione/riduzione del dosaggio dei PPI. Nel complesso, le nostre conclusioni suggeriscono un collegamento eziologico tra la MRGE e l'obesità. In particolare, l'obesità sembra essere rilevante per l'insorgenza o, perlomeno, per il peggioramento dei sintomi da MRGE. Perciò, una dieta ipocalorica volta alla riduzione del peso corporeo, dovrebbe essere il primo approccio terapeutico nei pazienti con MRGE.

Abbiamo scelto per il gruppo A una strategia dietetica a limitato introito calorico, con pochi grassi e molti carboidrati, per ottenere la perdita di peso poiché questo è l'approccio dietetico raccomandato per il trattamento dell'obesità, in particolare perché facilita la restrizione energetica¹⁹⁰. In aggiunta, se la perdita di peso è l'obiettivo più importante di un programma dietetico, è stato mostrato che non ci sono differenze tra una dieta ipocalorica ad alto contenuto di carboidrati o ad alto contenuto di proteine¹⁹¹. D'altronde, la quantità di proteine o carboidrati non influenza la perdita di peso in pazienti obesi se la quantità di grassi e l'energia vengono mantenuti costanti¹⁹¹.

La parallela crescita della prevalenza dell'obesità e della MRGE suggerisce la presenza di una relazione tra queste due condizioni e, infatti, numerosi studi riportano un'associazione tra queste. Una recente meta-analisi riporta un'associazione positiva tra l'aumento del BMI e la presenza di MRGE negli Stati Uniti¹⁹², e numerosi studi hanno riscontrato un incremento delle esofagiti erosive nei pazienti sovrappeso^{12, 193}. Inoltre, uno studio condotto da El-Serag e Johanson¹⁹⁴ ha dimostrato che l'obesità era un fattore di rischio per lo sviluppo di un'esofagite grave con o senza ernia iatale, e risultati analoghi sono stati osservati da Savarino e al.¹⁹⁵ in un gruppo di pazienti con esofagite erosiva o con NERD con un tempo alterato di esposizione acida esofagea.

A tal riguardo, una dieta poco sana è considerata un fattore di rischio comune sia per lo sviluppo di obesità che di MRGE, infatti alcuni tipi di alimenti sono stati precedentemente associati ad un aumentato rischio di MRGE¹⁹⁶. Inoltre, è riconosciuto che il volume del contenuto dei grassi di una dieta influisca sul tempo di esposizione acida esofagea¹⁸⁶. È stato inoltre dimostrato che le diete ipercaloriche aumentino il tempo di esposizione esofagea all'acido¹¹⁶. Perciò risulta probabile che le stesse abitudini alimentari promuovano entrambe le condizioni. Coerentemente, da molto tempo la perdita di peso è stata considerata parte delle misure conservative capaci di migliorare la percezione dei sintomi nei pazienti con MRGE. Infatti, prima dell'avvento di farmaci acido soppressori efficaci, la perdita di peso era fortemente raccomandata: era considerato un intervento utile nella malattia da reflusso di qualsiasi entità e solitamente veniva associata a farmaci antiacidi ed all'elevazione della testata del letto. L'adesione diffusa a questa misura era dovuta ad idee ipotetiche riguardo la fisiopatologia piuttosto che a dati concreti poiché erano stati effettuati pochi studi per dimostrarne l'efficacia¹⁹⁷.

Nel nostro studio abbiamo incluso pazienti sovrappeso ed obesi con sintomi tipici ed atipici da reflusso e con un'esofagite erosiva dimostrata endoscopicamente. Abbiamo esaminato pazienti con esofagite erosiva perché hanno un'evidenza obiettiva di malattia da reflusso, per la quale è necessaria una terapia con inibitori di pompa protonica.

Nel gruppo A, dopo la dieta ipocalorica, tutti i parametri medici si sono ridotti. La percezione della piroisi retrosternale è scesa da 3,68 a 1,9 nella scala Likert e da 5,7 a 0,6 nella scala VAS. Inoltre, la terapia con PPI è stata completamente interrotta in 27/50 pazienti ed i dosaggi sono stati dimezzati in 16/50 pazienti. D'altra parte, nel gruppo B, sono stati ottenuti risultati simili per quanto concerne la percezione dei sintomi ma nessuno è stato in grado di ridurre i dosaggi o interrompere la terapia con PPI, probabilmente a causa del fatto che non hanno modificato il proprio peso corporeo/BMI o le proprie abitudini alimentari. La maggioranza dei pazienti nel gruppo B (29/51; 56,9%) ha dovuto continuare l'assunzione di PPI a dosaggio pieno a causa della rapida ricomparsa dei sintomi durante il periodo di follow up.

I nostri dati evidenziano l'importante ruolo svolto della perdita di peso nel trattamento dei pazienti con MRGE. Infatti Lagergren¹⁰ afferma che, nonostante la mancanza di studi clinici pubblicati, la perdita di peso è comunemente raccomandata come parte del trattamento di prima linea della MRGE. Diversamente da altri fattori di rischio non

modificabili come età, sesso e razza, il sovrappeso è potenzialmente modificabile agendo sullo stile di vita e sulle abitudini alimentari dei pazienti, che sono due fattori importanti nello sviluppo dei sintomi della MRGE¹⁰.

Recentemente, nel Nord-Trøndelag Health Study (HUNT Study), Ness-Jensen ha descritto che la perdita di peso era associata in maniera dose-dipendente con una riduzione dei sintomi della MRGE e con un esito migliore della terapia antireflusso, specialmente nei pazienti nei quali la riduzione del BMI > 3,5¹⁹⁸. Uno studio prospettico non controllato, effettuato su 34 pazienti con sintomi fastidiosi da MRGE e con gastroscopia del tratto gastrointestinale superiore nella norma o con esofagite lieve, ha riscontrato un miglioramento nella percezione (valutato attraverso uno score) dei sintomi dovuti alla malattia da reflusso dopo 6 settimane di dieta conseguenti in un calo del BMI medio di 1,7¹⁸⁴. Analogamente, nel Nurses' Health Study, è stata riscontrata una riduzione del 36% della percezione settimanale della sintomatologia da reflusso nelle donne che avevano raggiunto una riduzione del BMI di almeno 3,5¹⁶⁷.

Il nostro studio ha mostrato anche il ruolo positivo svolto dall'esercizio aerobico quotidiano. I nostri ben motivati pazienti hanno compiuto una media di 11342,8 passi al giorno, misurati mediante un contapassi. Questo esercizio veniva registrato quotidianamente in un diario che il paziente portava ad ogni visita. L'esercizio aerobico è fortemente raccomandato come una delle modificazioni dello stile di vita nei pazienti con MRGE¹⁹⁹. Le persone obese con più alta prevalenza di MRGE in particolare svolgono meno frequentemente esercizio fisico²⁰⁰. Jozkow e al.²⁰¹ hanno dimostrato che l'esercizio fisico scatena i sintomi da reflusso attraverso lo stesso meccanismo dell'obesità, specialmente se l'esercizio è intenso ed anaerobico. D'altra parte, è importante osservare che l'esercizio aerobico ha molti effetti positivi sulla salute in generale ed alcuni dati indicano che potrebbe anche prevenire la MRGE nel lungo termine, perché l'esercizio potrebbe rinforzare la muscolatura striata della crura diaframmatica, rinforzando in tal modo la barriera antireflusso^{202, 203}. Due studi basati sulla popolazione^{120, 204} hanno infatti valutato l'associazione tra esercizio fisico ed il reflusso: questi due studi hanno indicato che l'esercizio aerobico diminuisce il rischio di MRGE²⁰⁴. Djarv e al.²⁰⁰ hanno suggerito che un esercizio a frequenza intermedia è associato ad una minore presenza di MRGE nei pazienti obesi. Pertanto l'esercizio sembra esser un fattore importante, assieme con le abitudini dietetiche, per il trattamento dell'obesità.

La decisione di una perdita di peso del 10%, come primo obiettivo, era basata su numerosi studi clinici e sulle recenti linee guida europee per il trattamento del sovrappeso e dell'obesità negli individui adulti^{191, 205 206}. Solamente pochi pazienti coinvolti inizialmente nello studio lo hanno abbandonato o non sono riusciti a ridurre l'introito calorico durante i 6 mesi di follow up. È importante tener presente che la decisione di effettuare visite mensili è stata rilevante per ottenere un'alta percentuale di aderenza al nostro protocollo ed è stata una forte motivazione per i pazienti a terminare lo studio.

Abbiamo riconosciuto alcune limitazioni al presente studio: non è uno studio randomizzato, perciò non dovrebbe essere esclusa una limitazione potenziale dovuta ai bias di selezione relativi ai criteri di inclusione dei pazienti in due gruppi di trattamento differenti senza aver programmato una lista casuale. D'altra parte, è stato evidenziato che non ci sono differenze per quanto riguarda l'aderenza a lungo termine ed i risultati tra studi randomizzati e trattamenti di preferenza (PREFER Study)²⁰⁷; un follow up di 6 mesi è un periodo breve e potrebbe essere associato ad un rischio elevato di recidiva per quanto riguarda l'incremento ponderale, ma 6 mesi è il periodo di tempo indicato dalle linee guida internazionali per il trattamento di sovrappeso ed obesità al fine di ottenere un il miglior compromesso tra aderenza ed abbandoni²⁰⁵. A questo studio mancano dati fisiopatologici (per es. manometria e pH-metria nelle 24 ore) che dimostrino una riduzione obiettiva dell'esposizione acida esofagea dopo la dieta. Comunque, è stato registrato un miglioramento sintomatico in tutti i pazienti trattati con malattia da reflusso dimostrata endoscopicamente.

5. Conclusioni

In conclusione, sottolineiamo che la particolare importanza di questo studio è dovuta al fatto che valuta direttamente la relazione tra la perdita di peso e sintomi correlati al reflusso in due gruppi di pazienti che, apparentemente, ben rappresentano la popolazione adulta generale. La seconda importante caratteristica di questo studio è collegata agli effetti della perdita di peso sul sollievo dato ai sintomi e sulla terapia antisecretiva. Infatti, i pazienti che hanno perso peso hanno registrato un notevole miglioramento della sintomatologia tipica legata alla MRGE e sono stati capaci di ridurre od interrompere la terapia farmacologica senza registrare una ricorrenza della sintomatologia. Per quanto riguarda il trattamento medico a lungo termine, è ragionevole sostenere che i costi del trattamento farmacologico verrebbero vantaggiosamente ridotti dalla perdita di peso. Pertanto, la perdita di peso dovrebbe essere proposta per tutti i pazienti sovrappeso od obesi con la sintomatologia di MRGE.

Bibliografia

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus G. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *The American journal of gastroenterology* 2006; **101**(8): 1900-20; quiz 43.
2. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; **54**(5): 710-7.
3. El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2007; **5**(1): 17-26.
4. El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Digestive diseases and sciences* 2008; **53**(9): 2307-12.
5. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *Journal of gastroenterology* 2012; **47**(2): 159-68.
6. Donini LM, Savina C, Gennaro E, et al. A systematic review of the literature concerning the relationship between obesity and mortality in the elderly. *The journal of nutrition, health & aging* 2012; **16**(1): 89-98.
7. Ayazi S, Hagen JA, Chan LS, et al. Obesity and gastroesophageal reflux: quantifying the association between body mass index, esophageal acid exposure, and lower esophageal sphincter status in a large series of patients with reflux symptoms. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2009; **13**(8): 1440-7.
8. Savarino E, Pohl D, Zentilin P, et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut* 2009; **58**(9): 1185-91.
9. Savarino E, Tutuian R, Zentilin P, et al. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy. *The American journal of gastroenterology* 2010; **105**(5): 1053-61.
10. Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders. *Nature*

reviews Gastroenterology & hepatology 2011; **8**(6): 340-7.

11. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *Jama* 2003; **290**(1): 66-72.
12. Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, et al. Association of body mass index with heartburn, regurgitation and esophagitis: results of the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease study. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2007; **22**(11): 1728-31.
13. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2013; **10**(6): 371-80.
14. Savarino E, Zentilin P, Mastracci L, et al. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *Journal of gastroenterology* 2013; **48**(4): 473-82.
15. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *The American journal of gastroenterology* 2009; **104**(5): 1278-95; quiz 96.
16. Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. *Digestive diseases* 2004; **22**(2): 108-14.
17. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; **83**(10): 2049-53.
18. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *The New England journal of medicine* 1999; **340**(11): 825-31.
19. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012; **143**(5): 1179-87 e1-3.
20. Revicki DA, Wood M, Maton PN, Sorensen S. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *The American journal of medicine* 1998; **104**(3): 252-8.
21. Talley NJ, Fullerton S, Junghard O, Wiklund I. Quality of life in patients with endoscopy-negative heartburn: reliability and sensitivity of disease-specific instruments. *The American journal of gastroenterology* 2001; **96**(7): 1998-2004.
22. Fiocca R, Mastracci L, Riddell R, et al. Development of consensus guidelines for the histologic recognition of microscopic esophagitis in patients with gastroesophageal

- reflux disease: the Esohisto project. *Human pathology* 2010; **41**(2): 223-31.
23. Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G. Reproducibility and validity of a postal questionnaire. The abdominal symptom study. *Scandinavian journal of primary health care* 1993; **11**(4): 252-62.
24. Goh KL, Chang CS, Fock KM, Ke M, Park HJ, Lam SK. Gastro-oesophageal reflux disease in Asia. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2000; **15**(3): 230-8.
25. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; **45**(2): 172-80.
26. Sharma P, Wani S, Romero Y, Johnson D, Hamilton F. Racial and geographic issues in gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2008; **103**(11): 2669-80.
27. Spechler SJ, Jain SK, Tendler DA, Parker RA. Racial differences in the frequency of symptoms and complications of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2002; **16**(10): 1795-800.
28. Wu JC. Gastroesophageal reflux disease: an Asian perspective. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2008; **23**(12): 1785-93.
29. Ashktorab H, Entezari O, Nourai M, et al. Helicobacter pylori protection against reflux esophagitis. *Digestive diseases and sciences* 2012; **57**(11): 2924-8.
30. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; **61**(5): 646-64.
31. Saad AM, Choudhary A, Bechtold ML. Effect of Helicobacter pylori treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2012; **47**(2): 129-35.
32. Jung HK. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia: a systematic review. *Journal of neurogastroenterology and motility* 2011; **17**(1): 14-27.
33. Gentili A, Saggese D, Lima M, et al. Removal of an unexpected tracheal foreign body after five months. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A* 2005; **15**(3): 342-5.
34. Wong WM, Lai KC, Lam KF, et al. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-oesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003; **18**(6): 595-604.

35. Stanghellini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement* 1999; **231**: 29-37.
36. Bhatia SJ, Reddy DN, Ghoshal UC, et al. Epidemiology and symptom profile of gastroesophageal reflux in the Indian population: report of the Indian Society of Gastroenterology Task Force. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology* 2011; **30**(3): 118-27.
37. Rokonzaman SM, Bhuian MR, Ali MH, Paul GK, Khan MR, Mamun AA. Epidemiological study of gastro-esophageal reflux disease in rural population. *Mymensingh medical journal : MMJ* 2011; **20**(3): 463-71.
38. Moshkowitz M, Horowitz N, Halpern Z, Santo E. Gastroesophageal reflux disease symptoms: prevalence, sociodemographics and treatment patterns in the adult Israeli population. *World journal of gastroenterology : WJG* 2011; **17**(10): 1332-5.
39. Mungan Z. Prevalence and demographic determinants of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the Turkish general population: a population-based cross-sectional study. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology* 2012; **23**(4): 323-32.
40. Dacoll C, Umpierre V, Tomasso G, et al. [Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Uruguay]. *Gastroenterologia y hepatologia* 2012; **35**(7): 460-7.
41. Chiocca JC, Olmos JA, Salis GB, et al. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux in Argentina: a nationwide population-based study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005; **22**(4): 331-42.
42. Cela L, Kraja B, Hoti K, et al. Lifestyle characteristics and gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Albania. *Gastroenterology research and practice* 2013; **2013**: 936792.
43. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008; **57**(10): 1354-9.
44. FriedenberG FK, Makipour K, Palit A, Shah S, Vanar V, Richter JE. Population-based assessment of heartburn in urban Black Americans. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE* 2013;

26(6): 561-9.

45. El-Serag HB, Petersen NJ, Carter J, et al. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. *Gastroenterology* 2004; **126**(7): 1692-9.
46. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2005; **40**(3): 275-85.
47. Zou D, He J, Ma X, et al. Epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease and reflux esophagitis: the systematic investigation of gastrointestinal diseases in China (SILC). *Scandinavian journal of gastroenterology* 2011; **46**(2): 133-41.
48. Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, et al. Valid symptom reporting at upper endoscopy in a random sample of the Swedish adult general population: the Kalixanda study. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2004; **39**(12): 1280-8.
49. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population--the Kalixanda study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006; **23**(12): 1725-33.
50. Dent J, Becher A, Sung J, Zou D, Agreus L, Bazzoli F. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2012; **10**(8): 863-73 e3.
51. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005; **129**(6): 1825-31.
52. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Changes in prevalence, incidence and spontaneous loss of gastro-oesophageal reflux symptoms: a prospective population-based cohort study, the HUNT study. *Gut* 2012; **61**(10): 1390-7.
53. Miyamoto M, Haruma K, Kuwabara M, Nagano M, Okamoto T, Tanaka M. High incidence of newly-developed gastroesophageal reflux disease in the Japanese community: a 6-year follow-up study. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2008; **23**(3): 393-7.
54. Wong WM, Lai KC, Lam KF, et al. Onset and disappearance of reflux symptoms in a Chinese population: a 1-year follow-up study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004; **20**(7): 803-12.
55. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux:

incidence and precipitating factors. *The American journal of digestive diseases* 1976; **21**(11): 953-6.

56. Goldman A, Chen HD, Roesly HB, et al. Characterization of squamous esophageal cells resistant to bile acids at acidic pH: implication for Barrett's esophagus pathogenesis. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2011; **300**(2): G292-302.

57. Hayward J. The lower end of the oesophagus. *Thorax* 1961; **16**: 36-41.

58. Robertson EV, Derakhshan MH, Wirz AA, et al. Central obesity in asymptomatic volunteers is associated with increased intrasphincteric acid reflux and lengthening of the cardiac mucosa. *Gastroenterology* 2013; **145**(4): 730-9.

59. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *The New England journal of medicine* 1997; **336**(13): 924-32.

60. Boeckxstaens GE. The lower oesophageal sphincter. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2005; **17 Suppl 1**: 13-21.

61. Heine KJ, Dent J, Mittal RK. Anatomical relationship between crural diaphragm and lower oesophageal sphincter: an electrophysiological study. *Neurogastroenterology & Motility* 1993; **5**(2): 89-95.

62. Delattre JF, Palot JP, Ducasse A, Flament JB, Hureau J. The crura of the diaphragm and diaphragmatic passage. Applications to gastroesophageal reflux, its investigation and treatment. *Anatomia clinica* 1985; **7**(4): 271-83.

63. Kwok H, Marriz Y, Al-Ali S, Windsor JA. Phrenoesophageal ligament re-visited. *Clinical anatomy* 1999; **12**(3): 164-70.

64. Thor KB, Hill LD, Mercer DD, Kozarek RD. Reappraisal of the flap valve mechanism in the gastroesophageal junction. A study of a new valvuloplasty procedure in cadavers. *Acta chirurgica Scandinavica* 1987; **153**(1): 25-8.

65. Hill LD, Kozarek RA, Kraemer SJ, et al. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations. *Gastrointestinal endoscopy* 1996; **44**(5): 541-7.

66. Goyal RK, Rattan S. Genesis of basal sphincter pressure: effect of tetrodotoxin on lower esophageal sphincter pressure in opossum in vivo. *Gastroenterology* 1976; **71**(1): 62-7.

67. Holloway RH. The anti-reflux barrier and mechanisms of gastro-oesophageal

- reflux. *Bailliere's best practice & research Clinical gastroenterology* 2000; **14**(5): 681-99.
68. Shi G, Pandolfino JE, Joehl RJ, Brasseur JG, Kahrilas PJ. Distinct patterns of oesophageal shortening during primary peristalsis, secondary peristalsis and transient lower oesophageal sphincter relaxation. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2002; **14**(5): 505-12.
69. Lee YY, Seenan JP, Whiting JG, et al. Development and validation of a probe allowing accurate and continuous monitoring of location of squamo-columnar junction. *Medical engineering & physics* 2012; **34**(3): 279-89.
70. Lee YY, Whiting JG, Robertson EV, et al. Kinetics of transient hiatus hernia during transient lower esophageal sphincter relaxations and swallows in healthy subjects. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2012; **24**(11): 990-e539.
71. Lee YY, Whiting JG, Robertson EV, Derakhshan MH, Smith D, McColl KE. Measuring movement and location of the gastroesophageal junction: research and clinical implications. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2013; **48**(4): 401-11.
72. Kwiatek MA, Nicodeme F, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Pressure morphology of the relaxed lower esophageal sphincter: the formation and collapse of the phrenic ampulla. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2012; **302**(3): G389-96.
73. Lin S, Brasseur JG, Pouderoux P, Kahrilas PJ. The phrenic ampulla: distal esophagus or potential hiatal hernia? *The American journal of physiology* 1995; **268**(2 Pt 1): G320-7.
74. Wyman JB, Dent J, Heddle R, Dodds WJ, Toouli J, Downton J. Control of belching by the lower oesophageal sphincter. *Gut* 1990; **31**(6): 639-46.
75. Kuribayashi S, Massey BT, Hafeezullah M, et al. Terminating motor events for TLESR are influenced by the presence and distribution of refluxate. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2009; **297**(1): G71-5.
76. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *The Journal of clinical investigation* 1980; **65**(2): 256-67.
77. Schoeman MN, Holloway RH. Integrity and characteristics of secondary oesophageal peristalsis in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1995; **36**(4):

499-504.

78. Holloway RH. Esophageal body motor response to reflux events: secondary peristalsis. *The American journal of medicine* 2000; **108 Suppl 4a**: 20S-6S.
79. Sarosiek J, Scheurich CJ, Marcinkiewicz M, McCallum RW. Enhancement of salivary esophagoprotection: rationale for a physiological approach to gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; **110**(3): 675-81.
80. Sarosiek J, McCallum RW. Mechanisms of oesophageal mucosal defence. *Bailliere's best practice & research Clinical gastroenterology* 2000; **14**(5): 701-17.
81. Dickman R, Bautista JM, Wong WM, et al. Comparison of esophageal acid exposure distribution along the esophagus among the different gastroesophageal reflux disease (GERD) groups. *The American journal of gastroenterology* 2006; **101**(11): 2463-9.
82. Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988; **29**(8): 1020-8.
83. Trudgill NJ, Riley SA. Transient lower esophageal sphincter relaxations are no more frequent in patients with gastroesophageal reflux disease than in asymptomatic volunteers. *The American journal of gastroenterology* 2001; **96**(9): 2569-74.
84. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995; **109**(2): 601-10.
85. van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology* 2000; **119**(6): 1439-46.
86. Kahrilas PJ, Kim HC, Pandolfino JE. Approaches to the diagnosis and grading of hiatal hernia. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2008; **22**(4): 601-16.
87. Curci JA, Melman LM, Thompson RW, Soper NJ, Matthews BD. Elastic fiber depletion in the supporting ligaments of the gastroesophageal junction: a structural basis for the development of hiatal hernia. *Journal of the American College of Surgeons* 2008; **207**(2): 191-6.
88. Sloan S, Kahrilas PJ. Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. *Gastroenterology* 1991; **100**(3): 596-605.
89. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manka M. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut* 1999; **44**(4): 476-82.

90. Pandolfino JE, Shi G, Trueworthy B, Kahrilas PJ. Esophagogastric junction opening during relaxation distinguishes nonhernia reflux patients, hernia patients, and normal subjects. *Gastroenterology* 2003; **125**(4): 1018-24.
91. Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000; **118**(4): 688-95.
92. Bredenoord AJ, Weusten BL, Carmagnola S, Smout AJ. Double-peaked high-pressure zone at the esophagogastric junction in controls and in patients with a hiatal hernia: a study using high-resolution manometry. *Digestive diseases and sciences* 2004; **49**(7-8): 1128-35.
93. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Intermittent spatial separation of diaphragm and lower esophageal sphincter favors acidic and weakly acidic reflux. *Gastroenterology* 2006; **130**(2): 334-40.
94. Oberg S, Peters JH, DeMeester TR, et al. Endoscopic grading of the gastroesophageal valve in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surgical endoscopy* 1999; **13**(12): 1184-8.
95. Kim GH, Kang DH, Song GA, et al. Gastroesophageal flap valve is associated with gastroesophageal and gastropharyngeal reflux. *Journal of gastroenterology* 2006; **41**(7): 654-61.
96. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *The New England journal of medicine* 1982; **307**(25): 1547-52.
97. McLauchlan G, Fullarton GM, Crean GP, McColl KE. Comparison of gastric body and antral pH: a 24 hour ambulatory study in healthy volunteers. *Gut* 1989; **30**(5): 573-8.
98. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001; **121**(4): 775-83.
99. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckxstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut* 2010; **59**(4): 441-51.
100. Pandolfino JE, Zhang Q, Ghosh SK, Post J, Kwiatek M, Kahrilas PJ. Acidity surrounding the squamocolumnar junction in GERD patients: "acid pocket" versus "acid

film". *The American journal of gastroenterology* 2007; **102**(12): 2633-41.

101. Rohof WO, Bennink RJ, de Ruigh AA, Hirsch DP, Zwinderman AH, Boeckxstaens GE. Effect of azithromycin on acid reflux, hiatus hernia and proximal acid pocket in the postprandial period. *Gut* 2012; **61**(12): 1670-7.

102. McColl KE, Clarke A, Seenan J. Acid pocket, hiatus hernia and acid reflux. *Gut* 2010; **59**(4): 430-1.

103. FriedenberG FK, Xanthopoulos M, Foster GD, Richter JE. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *The American journal of gastroenterology* 2008; **103**(8): 2111-22.

104. Menon S, Trudgill N. Risk factors in the aetiology of hiatus hernia: a meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2011; **23**(2): 133-8.

105. Cadiot G, Bruhat A, Rigaud D, et al. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut* 1997; **40**(2): 167-74.

106. McColl KE. Review article: Helicobacter pylori and gastro-oesophageal reflux disease--the European perspective. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004; **20 Suppl 8**: 36-9.

107. Kim DH, Kim GH, Kim JY, et al. Endoscopic grading of atrophic gastritis is inversely associated with gastroesophageal reflux and gastropharyngeal reflux. *The Korean journal of internal medicine* 2007; **22**(4): 231-6.

108. Penagini R, Bravi I. The role of delayed gastric emptying and impaired oesophageal body motility. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2010; **24**(6): 831-45.

109. Lundell L, Myers JC, Jamieson GG. Is motility impaired in the entire upper gastrointestinal tract in patients with gastro-oesophageal reflux disease? *Scandinavian journal of gastroenterology* 1996; **31**(2): 131-5.

110. Stacher G, Lenglinger J, Bergmann H, et al. Gastric emptying: a contributory factor in gastro-oesophageal reflux activity? *Gut* 2000; **47**(5): 661-6.

111. Fujiwara Y, Machida A, Watanabe Y, et al. Association between dinner-to-bed time and gastro-oesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2005; **100**(12): 2633-6.

112. Yamamichi N, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, et al. Lifestyle factors affecting gastroesophageal reflux disease symptoms: a cross-sectional study of healthy 19864 adults using FSSG scores. *BMC medicine* 2012; **10**: 45.

113. Nebel OT, Castell DO. Lower esophageal sphincter pressure changes after food ingestion. *Gastroenterology* 1972; **63**(5): 778-83.
114. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Archives of internal medicine* 2006; **166**(9): 965-71.
115. El-Serag HB, Satia JA, Rabeneck L. Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. *Gut* 2005; **54**(1): 11-7.
116. Fox M, Barr C, Nolan S, Lomer M, Anggiansah A, Wong T. The effects of dietary fat and calorie density on esophageal acid exposure and reflux symptoms. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2007; **5**(4): 439-44.
117. Hirsch DP, Mathus-Vliegen EM, Holloway RH, Fakhry N, D'Amato M, Boeckxstaens GE. Role of CCK(A) receptors in postprandial lower esophageal sphincter function in morbidly obese subjects. *Digestive diseases and sciences* 2002; **47**(11): 2531-7.
118. Castell DO, Murray JA, Tutuian R, Orlando RC, Arnold R. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease - oesophageal manifestations. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004; **20 Suppl 9**: 14-25.
119. Kim J, Oh SW, Myung SK, et al. Association between coffee intake and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE* 2014; **27**(4): 311-7.
120. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004; **53**(12): 1730-5.
121. Pregon I, Bakucz T, Banai J, et al. Gastroesophageal reflux disease: work-related disease? *Digestive diseases* 2009; **27**(1): 38-44.
122. Orr WC. Review article: sleep-related gastro-oesophageal reflux as a distinct clinical entity. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010; **31**(1): 47-56.
123. Galmiche JP, Clouse RE, Balint A, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2006; **130**(5): 1459-65.
124. Stein HJ, Hoefl S, DeMeester TR. Functional foregut abnormalities in Barrett's esophagus. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1993; **105**(1): 107-11.
125. Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut*

2008; **57**(5): 674-83.

126. Qin C, Farber JP, Foreman RD. Intraesophageal chemicals enhance responsiveness of upper thoracic spinal neurons to mechanical stimulation of esophagus in rats. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2008; **294**(3): G708-16.

127. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux--damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996; **111**(5): 1200-5.

128. Farre R, van Malenstein H, De Vos R, et al. Short exposure of oesophageal mucosa to bile acids, both in acidic and weakly acidic conditions, can impair mucosal integrity and provoke dilated intercellular spaces. *Gut* 2008; **57**(10): 1366-74.

129. Jovov B, Que J, Tobey NA, Djukic Z, Hogan BL, Orlando RC. Role of E-cadherin in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2011; **106**(6): 1039-47.

130. Woodland P, Al-Zinaty M, Yazaki E, Sifrim D. In vivo evaluation of acid-induced changes in oesophageal mucosa integrity and sensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut* 2013; **62**(9): 1256-61.

131. Pehlivanov N, Liu J, Mittal RK. Sustained esophageal contraction: a motor correlate of heartburn symptom. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2001; **281**(3): G743-51.

132. Mittal RK, Bhargava V, Lal H, Jiang Y. Effect of esophageal contraction on esophageal wall blood perfusion. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2011; **301**(6): G1093-8.

133. Johnston BT, Lewis SA, Love AH. Psychological factors in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1995; **36**(4): 481-2.

134. Romero Y, Cameron AJ, Locke GR, 3rd, et al. Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1997; **113**(5): 1449-56.

135. Trudgill NJ, Kapur KC, Riley SA. Familial clustering of reflux symptoms. *The American journal of gastroenterology* 1999; **94**(5): 1172-8.

136. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut* 2003; **52**(8): 1085-9.

137. Smith JL, Opekun AR, Larkai E, Graham DY. Sensitivity of the esophageal mucosa

to pH in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1989; **96**(3): 683-9.

138. Chen X, Oshima T, Shan J, Fukui H, Watari J, Miwa H. Bile salts disrupt human esophageal squamous epithelial barrier function by modulating tight junction proteins. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2012; **303**(2): G199-208.

139. Kunsch S, Neesse A, Linhart T, Nell C, Gress TM, Ellenrieder V. Prospective evaluation of duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Digestion* 2012; **86**(4): 315-22.

140. Emerenziani S, Sifrim D, Habib FI, et al. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut* 2008; **57**(4): 443-7.

141. Bravi I, Woodland P, Gill RS, Al-Zinaty M, Bredenoord AJ, Sifrim D. Increased prandial air swallowing and postprandial gas-liquid reflux among patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013; **11**(7): 784-9.

142. Emerenziani S, Ribolsi M, Sifrim D, Blondeau K, Cicala M. Regional oesophageal sensitivity to acid and weakly acidic reflux in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2009; **21**(3): 253-8.

143. Niemantsverdriet EC, Timmer R, Breumelhof R, Smout AJ. The roles of excessive gastro-oesophageal reflux, disordered oesophageal motility and decreased mucosal sensitivity in the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *European journal of gastroenterology & hepatology* 1997; **9**(5): 515-9.

144. Allison PR. Peptic ulcer of the esophagus. *The Journal of thoracic surgery* 1946; **15**: 308-17.

145. DeVault KR, Castell DO, American College of G. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2005; **100**(1): 190-200.

146. Tack J, Fass R. Review article: approaches to endoscopic-negative reflux disease: part of the GERD spectrum or a unique acid-related disorder? *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004; **19 Suppl 1**: 28-34.

147. Hirano I, Richter JE, Practice Parameters Committee of the American College of G. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *The American journal of gastroenterology* 2007; **102**(3): 668-85.
148. Bautista J, Fullerton H, Briseno M, Cui H, Fass R. The effect of an empirical trial of high-dose lansoprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain--a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004; **19**(10): 1123-30.
149. Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ, et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1998; **115**(1): 42-9.
150. Dickman R, Emmons S, Cui H, et al. The effect of a therapeutic trial of high-dose rabeprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005; **22**(6): 547-55.
151. Pandolfino JE, Kahrilas PJ, American Gastroenterological A. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005; **128**(1): 209-24.
152. Kessing BF, Bredenoord AJ, Smout AJ. Erroneous diagnosis of gastroesophageal reflux disease in achalasia. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2011; **9**(12): 1020-4.
153. Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, Guardino JM, Chapman J, Kahrilas PJ. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *The American journal of gastroenterology* 2003; **98**(4): 740-9.
154. Bredenoord AJ, Weusten BL, Smout AJ. Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring. *Gut* 2005; **54**(12): 1810-7.
155. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004; **53**(7): 1024-31.
156. World Health Organization. WHO: obesity and overweight. 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Accessed 1 Sept 2013.
157. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the*

Study of Obesity 2010; **11**(1): 11-8.

158. Oda E. The metabolic syndrome as a concept of adipose tissue disease. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2008; **31**(7): 1283-91.

159. El-Serag HB, Hashmi A, Garcia J, et al. Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: a case-control study. *Gut* 2014; **63**(2): 220-9.

160. Lara-Esqueda A, Aguilar-Salinas CA, Velazquez-Monroy O, et al. The body mass index is a less-sensitive tool for detecting cases with obesity-associated co-morbidities in short stature subjects. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 2004; **28**(11): 1443-50.

161. Hossain P, Kowar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *The New England journal of medicine* 2007; **356**(3): 213-5.

162. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *Jama* 2006; **295**(13): 1549-55.

163. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. Epidemiologic trends in overweight and obesity. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2003; **32**(4): 741-60, vii.

164. Sassi F, Rusticelli E, Devaux M, Cecchini M. Development O-OfECa. The Obesity Epidemic: Analysis of Past and Projected Future Trends in Selected OECD Countries. OECD Health Working Paper 2009. 2009.

165. YM K. Focusing on obesity through a health equity lens. 2010.

166. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Annals of internal medicine* 2005; **143**(3): 199-211.

167. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA, Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *The New England journal of medicine* 2006; **354**(22): 2340-8.

168. Corley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity, ethnicity and gastro-oesophageal reflux symptoms. *Gut* 2007; **56**(6): 756-62.

169. Lee HL, Eun CS, Lee OY, et al. Association between erosive esophagitis and visceral fat accumulation quantified by abdominal CT scan. *Journal of clinical*

gastroenterology 2009; **43**(3): 240-3.

170. Nam SY, Choi IJ, Ryu KH, Park BJ, Kim HB, Nam BH. Abdominal visceral adipose tissue volume is associated with increased risk of erosive esophagitis in men and women. *Gastroenterology* 2010; **139**(6): 1902-11 e2.

171. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature reviews Immunology* 2006; **6**(10): 772-83.

172. Nilsson M, Lundegardh G, Carling L, Ye W, Lagergren J. Body mass and reflux oesophagitis: an oestrogen-dependent association? *Scandinavian journal of gastroenterology* 2002; **37**(6): 626-30.

173. Graham DY. The changing epidemiology of GERD: geography and *Helicobacter pylori*. *The American journal of gastroenterology* 2003; **98**(7): 1462-70.

174. Breckan RK, Paulssen EJ, Asfeldt AM, Mortensen L, Straume B, Florholmen J. The impact of body mass index and *Helicobacter pylori* infection on gastro-oesophageal reflux symptoms: a population-based study in Northern Norway. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2009; **44**(9): 1060-6.

175. Lee YY, Raj SM, Sharif SE, Salleh R, Ayub MC, Graham DY. Incidence of esophageal carcinoma among Malays in North-Eastern Peninsular Malaysia: an area with an exceptionally low prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Digestive diseases and sciences* 2011; **56**(5): 1438-43.

176. El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut* 2007; **56**(6): 749-55.

177. Hajar N, Castell DO, Ghomrawi H, Rackett R, Hila A. Impedance pH confirms the relationship between GERD and BMI. *Digestive diseases and sciences* 2012; **57**(7): 1875-9.

178. El-Serag HB, Tran T, Richardson P, Ergun G. Anthropometric correlates of intragastric pressure. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2006; **41**(8): 887-91.

179. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006; **130**(3): 639-49.

180. Pandolfino JE, Kim H, Ghosh SK, Clarke JO, Zhang Q, Kahrilas PJ. High-resolution manometry of the EGJ: an analysis of crural diaphragm function in GERD. *The American journal of gastroenterology* 2007; **102**(5): 1056-63.

181. Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and

- esophagitis. *The American journal of gastroenterology* 1999; **94**(10): 2840-4.
182. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, Chan Y, Sung JJ. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2007; **132**(3): 883-9.
183. Kjellin A, Ramel S, Rossner S, Thor K. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1996; **31**(11): 1047-51.
184. Fraser-Moodie CA, Norton B, Gornall C, Magnago S, Weale AR, Holmes GK. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1999; **34**(4): 337-40.
185. Bowen L, Bharathi AV, Kinra S, Destavola B, Ness A, Ebrahim S. Development and evaluation of a semi-quantitative food frequency questionnaire for use in urban and rural India. *Asia Pacific journal of clinical nutrition* 2012; **21**(3): 355-60.
186. Iwakiri K, Kobayashi M, Kotoyori M, Yamada H, Sugiura T, Nakagawa Y. Relationship between postprandial esophageal acid exposure and meal volume and fat content. *Digestive diseases and sciences* 1996; **41**(5): 926-30.
187. Frazzoni M, Grisendi A, Lanzani A, Melotti G, De Micheli E. Laparoscopic fundoplication versus lansoprazole for gastro-oesophageal reflux disease. A pH-metric comparison. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2002; **34**(2): 99-104.
188. de Bortoli N, Nacci A, Savarino E, et al. How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngoscopy are gastroesophageal reflux disease-related? *World journal of gastroenterology : WJG* 2012; **18**(32): 4363-70.
189. Savarino E, de Bortoli N, Zentilin P, et al. Alginate controls heartburn in patients with erosive and nonerosive reflux disease. *World journal of gastroenterology : WJG* 2012; **18**(32): 4371-8.
190. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *The American journal of clinical nutrition* 1998; **68**(4): 899-917.

191. Dalle Grave R, Calugi S, Gavasso I, El Ghoch M, Marchesini G. A randomized trial of energy-restricted high-protein versus high-carbohydrate, low-fat diet in morbid obesity. *Obesity* 2013; **21**(9): 1774-81.
192. Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology* 2006; **101**(11): 2619-28.
193. Fujiwara Y, Higuchi K, Shiba M, et al. Differences in clinical characteristics between patients with endoscopy-negative reflux disease and erosive esophagitis in Japan. *The American journal of gastroenterology* 2005; **100**(4): 754-8.
194. El-Serag HB, Johanson JF. Risk factors for the severity of erosive esophagitis in Helicobacter pylori-negative patients with gastroesophageal reflux disease. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2002; **37**(8): 899-904.
195. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, et al. Overweight is a risk factor for both erosive and non-erosive reflux disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2011; **43**(12): 940-5.
196. el-Serag HB. The epidemic of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology clinics of North America* 2002; **31**(2): 421-40, viii.
197. Anand G, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and obesity. *Gastroenterology clinics of North America* 2010; **39**(1): 39-46.
198. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study. *The American journal of gastroenterology* 2013; **108**(3): 376-82.
199. Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E, et al. Optimal treatment of laryngopharyngeal reflux disease. *Therapeutic advances in chronic disease* 2013; **4**(6): 287-301.
200. Djarv T, Wikman A, Nordenstedt H, Johar A, Lagergren J, Lagergren P. Physical activity, obesity and gastroesophageal reflux disease in the general population. *World journal of gastroenterology : WJG* 2012; **18**(28): 3710-4.
201. Jozkow P, Wasko-Czopnik D, Medras M, Paradowski L. Gastroesophageal reflux disease and physical activity. *Sports medicine* 2006; **36**(5): 385-91.
202. Pandolfino JE, Bianchi LK, Lee TJ, Hirano I, Kahrilas PJ. Esophagogastric junction

morphology predicts susceptibility to exercise-induced reflux. *The American journal of gastroenterology* 2004; **99**(8): 1430-6.

203. Clark CS, Kraus BB, Sinclair J, Castell DO. Gastroesophageal reflux induced by exercise in healthy volunteers. *Jama* 1989; **261**(24): 3599-601.

204. Zheng Z, Nordenstedt H, Pedersen NL, Lagergren J, Ye W. Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. *Gastroenterology* 2007; **132**(1): 87-95.

205. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obesity facts* 2008; **1**(2): 106-16.

206. Dalle Grave R, Calugi S, Centis E, El Ghoch M, Marchesini G. Cognitive-Behavioral Strategies to Increase the Adherence to Exercise in the Management of Obesity. *Journal of obesity* 2011; **2011**: 348293.

207. Burke LE, Choo J, Music E, et al. PREFER study: a randomized clinical trial testing treatment preference and two dietary options in behavioral weight management--rationale, design and baseline characteristics. *Contemporary clinical trials* 2006; **27**(1): 34-48.