

비만과 기능성 위장관질환

이광재

아주대학교 의과대학 내과학교실

Obesity and Functional Gastrointestinal Disorders

Kwang Jae Lee

Department of Internal Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Obesity is prevalent in Korea. An increase in food intake and a decrease in energy expenditure are responsible for obesity. Gut hormones play a role in controlling food intake. Obesity is suggested to be linked to common gastrointestinal functional disorders. Obesity is associated with an increased risk of gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. Epidemiologic studies indicate that obesity is associated with chronic gastrointestinal symptoms. This association suggests the possibility that obesity and functional gastrointestinal disorders may be pathophysiologically linked. However, data on the relationship between obesity and functional gastrointestinal disorders are inconsistent. In this paper, we review the role of gastrointestinal hormones in food intake and the relationship between obesity and functional gastrointestinal disorders. (Korean J Gastroenterol 2012;59:1-7)

Key Words: Functional gastrointestinal disorders; Gut hormones; Obesity

서론

과거에 우리나라는 비만(obesity or adiposity)이 건강에 있어 중요한 문제가 되지 않았으나 경제적으로 풍요로워지면서 비만 인구가 빠르게 증가하는 추세이고, 비만과 관련되어 발생하는 여러 질환들도 늘어나고 있다. 사회적으로 체중을 줄이고자 하는 노력들이 많아지고, 다이어트와 운동 등에도 관심이 늘고 있는 것은 그만큼 비만 인구가 증가하였음을 의미한다. 비만은 단순히 몸무게가 많이 나간다는 것만을 의미하지는 않는다. 비만은 에너지 섭취가 에너지 소비보다 많은 에너지 불균형의 결과로, 소비되지 않고 남은 과잉 에너지가 지방조직으로 축적되어 체지방이 과다해진 상태를 말한다. 우리 몸을 구성하는 요소들 중 체지방이 과다한 경우를 비만이라고 하지만 자신의 비만 여부를 알기 위해 체성분 측정기로 체지방의 비율을 스스로 측정하기가 어려우므로 간단하게 신

장과 체중을 이용한 체질량지수(BMI)를 계산해서 비만도를 평가하게 된다. 일반적으로 BMI가 25-29.9 kg/m²까지일 때 과다체중, 30 kg/m² 이상을 비만이라고 정의하고 있다.

산업화가 되고 개발도상국에서 선진국을 향해 발전해가면서 비만과 당뇨, 혈관질환, 암의 유병률이 증가하고 있으며, 위식도역류질환, 기능성 소화불량증, 과민성 장증후군 등과 같이 명확한 원인을 알기 어려운 기능성 위장관질환들이 또한 늘고 있다. 비만과 기능성 위장관질환이 모두 증가하고 있기 때문에 비만과 기능성 위장관질환과의 연관성이 제시되고 있다. 비만은 식이의 섭취, 위장관의 소화 및 운동기능과 관련이 많으며, 여러 위장관 호르몬들이 식욕과 식사의 양을 조절하는 데 중요한 역할을 하고 있다. 이에 비만과 기능성 위장관질환의 연관성에 대해 알아보려고 한다.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 이광재, 443-721, 수원시 영통구 월드컵로 164, 아주대학교 의과대학 아주대학병원 내과

Correspondence to: Kwang Jae Lee, Department of Internal Medicine, Ajou University Hospital, Ajou University School of Medicine, 164 Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea. Tel: +82-31-219-5102, Fax: +82-31-219-5999, E-mail: kjeemd@hotmail.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

비만과 위장관 호르몬

비만한 부모의 아이들이 비만일 확률이 높고, 일란성 쌍둥이에서 비만의 일치율이 높다는 것은 유전적인 요인이 관련되어 있음을 시사한다. 따라서 유전적으로 취약한 사람이 사회적, 문화적, 환경적인 요인에 의해서 육체 활동이 줄고 음식 섭취량이 증가하면, 체내 지방이 과다해져서 비만이 유발된다 (Fig. 1). 음식을 섭취하는 행위와 신체 에너지 균형 조절에는 여러가지 호르몬과 신경전달물질이 관련되어 있다. 위장관에서 발생하는 배고픔과 포만감의 신호들과 지방조직이나 췌장에서 지방의 양에 의해서 만들어지는 신호들은, 각각 위장관-뇌 축과 지방조직-뇌 축을 통해서 중추와 연결되어 음식을 섭취하는 행위와 대사율에 영향을 주어서 에너지 균형을 조절하

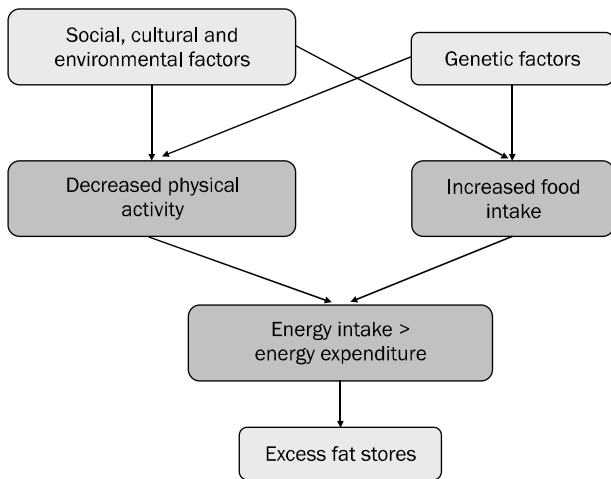


Fig. 1. Pathogenetic mechanisms of obesity.

고 있다.¹

지방조직-뇌 축에서 중요한 호르몬들은 렙틴(leptin), 인슐린(insulin), 아밀린(amylin)이며, 이들 호르몬들은 시상하부에서 식욕을 촉진하는 펩타이드의 분비를 억제하고, 식욕감퇴를 유발하는 펩타이드인 thyrotropin-releasing hormone (TRH), 옥시토신(oxytocin), corticotrophin-releasing hormone (CRH)의 분비를 증가시키고, 식욕을 촉진시키는 펩타이드인 오렉신(orexin)과 melanin-concentrating hormone (MRH)의 생산을 감소시킨다. 즉 adiposity 신호들이 시상하부로 전달이 되면 식욕감퇴가 발생하게 되고, 중추 내에 이런 신호들이 약해지면 식욕이 증가하게 된다. 이렇게 체내 지방의 정도, 즉 비만의 정도는 식욕을 촉진 혹은 억제하는 데 중요한 영향을 미친다.¹ 위장관-뇌 축에서 중요한 호르몬들은 cholecystokinin (CCK), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), peptide YY, oxyntomodulin, ghrelin이다. 위장 내로 들어온 영양분들은 CCK, GLP-1, peptide YY와 oxyntomodulin 분비를 자극하게 되며 이들 호르몬들은 뇌간으로 가는 구심성 신경인 미주신경을 활성화시키고, 시상하부에서 식욕을 억제하는 펩타이드의 분비를 증가시키며, 식욕감퇴를 유발하는 펩타이드인 TRH, 옥시토신, CRH의 분비를 촉진하고, 식욕을 촉진시키는 펩타이드인 orexin과 MRH의 생산을 감소시킨다. 즉 위장관에서 나오는 포만 신호들이 미주신경을 통해서 시상하부로 전달이 되면 식욕감퇴가 발생하게 된다(Fig. 2).¹

음식을 섭취하는 행위와 에너지 균형에 관련된 펩타이드에는 지방조직과 췌장에서 만들어지는 펩타이드, 위장관에서 만들어지는 펩타이드, 중추에 존재하는 펩타이드 등이 있다. 이중 위에서 분비되는 것이 ghrelin, gastric inhibitory peptide 이고, 소장에서 분비되는 것은 CCK, 소장과 대장에서 분비되

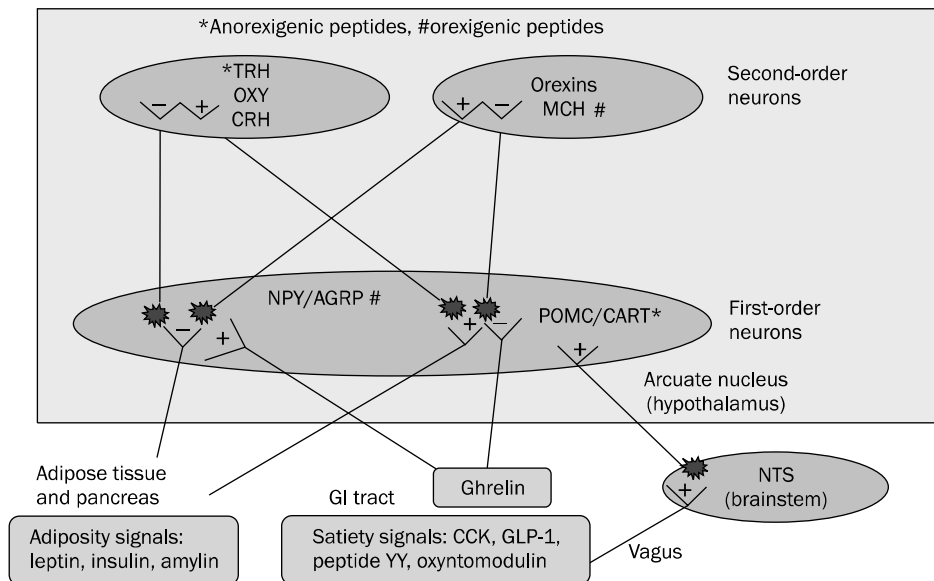


Fig. 2. A schematic representation of the complex pathways involved in the regulation of food intake (modified from reference 1). NTS, nucleus of the solitary tract; CCK, cholecystokinin; GLP-1, glucagon-like peptide 1; NPY, neuropeptide Y; AGRP, Agouti-related peptide; POMC, pro-opiomelanocortin; CART, cocaine- and amphetamine-regulated transcript; CRH, corticotropin-releasing hormone; TRH, thyrotropin-releasing hormone; OXY, oxytocin; MCH, melanin-concentrating hormone.

는 것은 peptide YY, oxyntomodulin, GLP-1, 췌장에서 분비되는 것이 insulin, amylin, pancreatic polypeptide이다.^{2,3}

Ghrelin은 강력하게 식욕을 촉진하는 위장관 펩타이드로 중추신경계에 작용해서 식욕을 촉진시키는 신경세포들을 활성화시키고, 뇌하수체에서 성장호르몬 분비를 촉진시키며, 위의 운동과 위산분비를 증가시키고, 심장기능, 혈당 유지 및 지방대사에 영향을 준다.^{4,5} 마른 사람과 비만한 사람에서 ghrelin의 24시간 혈장 농도를 비교해보면 비만한 사람들에서 ghrelin 농도가 상대적으로 낮은 소견을 보이고 있다.⁶ 마른 사람은 식전 공복 시와 수면을 취하는 공복 시에 ghrelin 혈중치가 증가하지만 비만한 사람은 이런 증가가 뚜렷하지 않다. Ghrelin의 혈중 농도는 주로 에너지 균형 상태에 의해서 조절되므로 에너지 과잉 상태인 비만 환자에서는 ghrelin 분비가 억제되는 것으로 보인다. Ghrelin이 작용하는 성장호르몬 분비 수용체에 대한 길항제는 식욕을 촉진하는 펩타이드의 분비를 억제하고, 식욕을 억제하는 펩타이드의 분비를 항진시켜서 음식 섭취량과 체중을 감소시킬 수 있다.⁷

지방조직에서 분비되는 leptin은 ghrelin과 반대로 중추신경계에서 식욕을 촉진하는 펩타이드를 분비하는 신경세포를 억제하여 체중을 감소시킨다.⁸ 비만한 사람들은 마른 사람들에 비해 leptin의 혈중치가 증가되어 있는데 이는 ghrelin 혈중치 감소와 마찬가지로 에너지 과잉에 대한 생리적 반응일 수 있다.⁹ 그렇지만 대부분의 비만 환자에서 leptin이 증가되어 있는데도 체중과 체지방이 줄지 않는 것이 leptin에 대한 내성 때문인지는 좀 더 규명이 필요하다. 체중과 체지방이 증가하면 췌장에서 분비되는 인슐린에 대한 내성이 증가한다. 그러면 인슐린의 분비가 증가하며, 인슐린의 혈중 농도에 비례해서 뇌로 들어간 인슐린은 식욕을 촉진하는 펩타이드를 분비하는 신경세포를 억제하고 식욕을 억제하는 펩타이드를 분비하는 신경세포를 활성화시켜서 음식 섭취량을 줄이고 체중을 감소시킨다.¹⁰ 췌장의 베타세포에서 인슐린과 같이 분비되는 amylin은 식욕을 떨어뜨리고, 포만감을 증가시키므로 음식 섭취량을 줄인다.¹¹ Amylin 유사체를 비만한 사람들에게 투여하면 체중이 줄고, leptin에 대한 반응이 회복된다.¹² 췌장의 섬세포에서 분비되는 pancreatic polypeptide는 담낭을 이완시키고, 췌장액 분비를 억제하며 식욕을 감소시킨다.¹³ 뇌간과 시상하부에 있는 Y4 수용체에 작용을 하는데 혈중에서 빠르게 분해되므로 임상에서 사용되기 위해서는 장시간 작용하는 작용제의 개발이 필요하다. CCK는 식후에 십이지장과 공장 I 세포에서 분비되며 담낭을 수축시키고, 오디 괄약근을 이완시키며 췌장액 분비를 자극한다. 그리고 미주신경, 뇌간, 시상하부의 arcuate nucleus를 통해서 포만감을 유발해서 음식 섭취량을 감소시킨다.^{14,15} 그렇지만 CCK-1 수용체 작용제는 비만한 환자들에서 체중을 줄이는 데 실패하였고, 위

장관 부작용이 위약보다 많았다.¹⁶

후장 호르몬인 GLP-1은 회장과 대장의 L 세포에서 분비되며 미주신경의 GLP-1 수용체에 작용해서 시상하부의 arcuate nucleus에서 식욕을 억제하는 신경세포들을 활성화시킨다.¹⁷ 그리고 GLP-1은 2형 당뇨 환자에서 식후 혈당 조절을 향상시키는 효과를 보인다. 식후에 혈장수치가 빠르게 증가하지만 분해 효소로 인해 반감기는 1-3분으로 짧다. 실제로 GLP-1을 주입하면 비만한 사람들에서 음식 섭취량이 줄지만 반감기가 짧다는 문제가 있다. 그래서 작용시간이 긴 GLP-1 유사체들이 개발되고 있다. Exenatide는 2형 당뇨 환자에서 체중을 줄이고 혈당조절을 향상시키는 효과가 있으며, 당뇨가 없는 비만 환자에서도 체중을 줄이는 효과가 있음이 보고되었다.¹⁸ Oxyntomodulin도 식후에 회장과 대장의 L 세포에서 분비되며, 시상하부의 arcuate nucleus에서 GLP-1 수용체에 작용을 해서 식욕을 억제하는 신경세포들을 활성화시킨다.¹⁹ 그래서 비만한 환자들에서 음식 섭취량을 줄이고, 에너지 소모를 증가시켜서 체중을 줄일 수 있다.²⁰ GLP-1에 비해 인슐린 분비 작용은 약하고 포만감을 유발하는 효과는 비슷해서 당뇨가 없는 비만 환자들의 치료제로 바람직할 것으로 보인다. Peptide YY는 GLP-1과 oxyntomodulin과 같이 식후에 회장과 대장의 L 세포에서 분비된다. PYY3-36이 주요 형인테 미주신경, nucleus tractus solitarius, 시상하부의 arcuate nucleus의 Y2 수용체에 작용을 해서 포만감 및 에너지 소모를 증가시켜서 음식 섭취량과 체중을 줄인다.²¹ 강력한 PYY3-36 작용제나 GLP-1과 PYY3-36의 복합제가 유의하게 체중을 줄일 수 있음이 보고되어 있다.²²

비만과 위식도역류질환

위식도역류질환은 과거에는 우리나라에서 유병률이 낮은 것으로 간주되었으나 최근에 급격히 증가되어 일반 인구에서의 유병률이 7-8.5% 정도로 보고되고 있다.^{23,24} 즉 비만과 위식도역류질환 모두 우리나라에서 유병률이 증가하고 있다는 공통점을 가지고 있으며, 역학연구들에서 비만과 위식도역류질환 간에 유의한 관련이 있음이 보고되어 있다. 실제로 비만한 사람들이 비만하지 않은 사람들보다 위식도역류질환의 유병률이 높고, 위식도역류 증상의 발생이 체질량지수에 비례해서 증가한다고 알려져 있다.^{25,26} 비만한 사람(BMI >30 kg/m²)의 53%가 위식도역류 증상을 호소하고, 61%가 24시간 식도산도검사에서 비정상적인 식도산도출을 보인다는 보고가 있다.²⁷ 비만한 사람들에서 위식도역류질환의 교차비(odds ratio)는 2.6으로 높게 보고되고 있다.²⁸ 최근에는 체질량지수보다 허리-엉덩이 비율로 측정되는 복부 비만이 더 관련이 많은 것으로 제시되고 있다. 복부 비만은 위내압을 증가시켜서 역류

를 조장할 수 있고, 내장 지방은 여러가지 사이토카인들을 만들어서 식도와 위의 운동기능에 영향을 줄 것으로 추정된다. 또한 체질량지수의 증가와 비정상적인 식도산노출 간의 연관성이 허리 둘레의 변화와 관련이 있다는 주장이 있다.²⁹ 비만은 역류성 식도염, 바렛식도, 식도선암의 유병률 증가와도 관련이 있다.^{25,30-33}

비만한 사람에서 위식도역류질환이 증가하는 기전은 명확히 밝혀져 있지 않다. 비만한 군이 그렇지 않은 군에 비해 하부식도괄약근압이 감소되어 있고, 비만한 사람들 중에서도 위식도역류질환이 동반된 군은 동반되지 않은 군에 비해 하부식도괄약근압이 유의하게 감소되어 있어서 하부식도괄약근압의 감소가 한 가지 기전으로 제시될 수 있다.³⁴ 과체중군과 비만군이 정상 체중군에 비해 식후 2시간 동안의 일과성 하부식도괄약근 이완의 빈도, 산노출이 동반된 일과성 하부식도괄약근 이완의 비율과 식도의 산노출시간이 유의하게 증가되어 있고, 이런 증가들이 체질량지수와 직접적으로 연관되어 있어서 일과성 하부식도괄약근 이완에 대한 영향이 또 다른 기전으로 설명되고 있다.³⁵ 체질량지수가 증가하면 위식도접합부위의 압력의 분포가 변화해서 틈새탈장(hiatal hernia)이 잘 발생할 것으로 추정되고 있으며,³⁶ 실제로 비만 환자들에서 틈새탈장의 유병률이 높다.³⁴ 또한 비만한 사람들에서 식도 체부의 운동 이상들이 많이 나타나고,^{37,38} 비만한 위식도역류질환 환자들은 비만하지 않은 위식도역류질환 환자들에 비해 식도의 청소율이 더 감소되어 있는 특징을 보인다.³⁹

체중이 늘면 위식도역류질환의 증상이 발생할 가능성이 높아진다는 문헌 근거들은 비교적 일치된 결과를 보이지만 체중이 감소하면 위식도역류질환의 증상이 호전되는지에 대해서는 기존 보고 결과들이 일정하지 않다. 즉, 위식도역류질환이 동반된 비만한 환자들에서 체중이 감소되어도 역류의 지표와 역류증상에 호전을 보이지 않았다는 보고들이 있는 반면에,^{40,41} 체중 감소가 역류증상의 감소와 관련이 있고, 체중이 감소된 환자들은 증상이 악화된 환자들에 없었는다고 보고가 있다.⁴² 그렇지만 이런 연구들이 객관적이고 엄격한 방법과 디자인을 사용한 것이 아니어서 향후에 많은 환자들을 대상으로 체중 감소의 판정법, 대조군, 식이, 약물의 사용, 틈새탈장, 생

활요인 등의 여러 변수들을 고려한 잘 디자인된 연구가 필요하다. 비만 수술로 체중이 감소되었을 때 위식도역류질환의 증상은 일반적으로 호전되지만 수술 방법에 따라서는 역류증상을 유발, 혹은 악화시키는 경우도 있으므로 비만 수술법을 선택하는데 심한 위식도역류질환 동반 여부를 고려할 필요가 있다.^{43,44}

비만과 기능성 위장관질환

비만과 위식도역류질환의 관련성은 잘 알려져 있으나 비만이 과민성 장증후군과 소화불량증 같은 다른 기능성 위장관질환과 관련이 있는지는 명확하지 않고, 보고마다 결과가 일정하지 않다. 체질량지수가 위식도역류질환 증상과 관련이 있지만 기능성 위장관질환 증상과는 관련이 없다는 보고가 있는 반면에,⁴⁵ 하복부 통증, 변비, 혹은 구역과는 관련이 없으나 상복부통, 팽만감, 설사와는 유의한 관련이 있다는 보고가 있다.⁴⁶ 다른 보고들에서는 체질량지수의 증가가 하복부통, 변비 증상과 관련이 없다는 결과를 보여주고 있어서^{47,48} 과민성 장증후군 환자들에 호소하는 개개의 증상들을 고려할 때 설사 증상 이외에는 과민성 장증후군과 비만이 관련되어 있다는 증거는 아직 부족하다. 상복부통과 팽만감은 비만과 관련되어 있을 가능성이 있으나 구역은 비만과의 관련성이 아직 불명확하다(Table 1).

비만한 사람들은 흡수가 잘 되지 않는 당을 과다하게 섭취하는 경향이 있어서 삼투성 설사가 유발이 잘 될 것으로 추정되며, 특히 과당 섭취가 과다한 것으로 보고되고 있다.⁴⁹ 비만한 사람들은 위식도역류질환이 잘 동반되기 때문에 프로토펜프역제제를 사용하는 경우가 많으며, 프로토펜프역제제는 위산분비를 감소시켜서 장내세균의 증식을 유도하고, 따라서 복통, 팽만감, 설사 등의 증상이 발생할 수 있을 것으로 추정된다. 비만한 사람들은 흔히 폭식을 하는 경향이 있으며, 폭식은 위장관 증상들을 유발하는 요인이 될 수 있다. 또한 지방 섭취가 많기 때문에 위배출지연을 유발할 수 있어서, 복부 팽만, 구역, 구토의 증상들이 발생할 수 있다. 실제로 비만한 사람들의 위배출이 비만하지 않은 사람들에 비해 지연되어 있다는

Table 1. Studies on the Relationship between Obesity and Gastrointestinal Symptoms

Study	UAP	Nausea	Bloating	LAP	Constipation	Diarrhea
van Oijen et al. ⁴⁵	-	-	-	-	-	-
Delgado-Aros et al. ⁴⁶	+	-	+	-	-	+
Talley et al. ⁴⁷	+	-	+	-	-	+
Talley et al. ⁴⁸	+	+	Not tested	-	-	+
Aro et al. ⁴⁹	+	+	Not tested	+	Not tested	+

UAP, upper abdominal pain; LAP, lower abdominal pain.

보고들이 있다.^{50,51} 그렇지만 위배출의 지연이 증상으로 이어지는지는 아직 불확실하다.

비만한 사람들은 정상 체중인 사람에 비해 혈중 ghrelin치가 낮으며, 비만한 사람들이 체중이 줄게 되면 혈중 ghrelin치가 증가하게 된다.^{52,53} Ghrelin은 위의 운동을 항진시키고, 위 배출을 촉진하며, 위산 분비를 증가시킨다. 따라서 ghrelin 수치가 증가하면 위의 운동과 배출을 증가시키기 때문에 기능성 위장관 질환의 증상이 호전될 것으로 추정된다. 반대로 체중이 증가하면 혈중 ghrelin치를 감소시켜서 소화불량증 등의 증상들이 유발되기 쉬울 것으로 보인다. 실제로 혈중 ghrelin치가 비정상적으로 낮은 기능성 소화불량증 환자들은 위배출이 지연된 경우가 많았다.⁵⁴

비만인 환자가 호소하는 기능성 위장관질환과 관련된 증상들이 체중이 감소하였을 때 호전된다면 비만과 위장관 증상과의 연관성을 시사하는 소견이 될 수 있다. 그렇지만 이에 관한 연구들은 일정한 결과를 보이고 있지 않다. 일반 인구 집단을 대상으로 위장관 증상을 조사하고 평균 10년 후에 다시 추적 조사를 한 연구에서 연구기간 동안 체중이 증가한 사람들에서 운동이상형 소화불량증이 발생한 경우가 많았지만 처음에 소화불량증이 있었던 사람들에서 체중이 감소해도 소화불량증이 호전되거나 없어지는 않아서 비만과 소화불량증의 관계를 명확히 규명하지 못하였다.⁵⁵ 고도비만 환자들을 대상으로 비만 수술을 받기 전에 위장관 증상들을 조사하였을 때 정상 체중군에 비해 복통과 과민성 장증후군 증상들이 유의하게 많았고, 이어서 체질량지수가 유의하게 감소된 수술 6개월 후에 재조사를 하였을 때 복부 팽만감, 대변 긴박감, 설사와 변비 증상들이 유의하게 호전된 결과를 보고하였다.⁵⁶ 그러나 수술 후에 동반된 식이 습관의 변화가 증상 호전에 관련되어 있을 수 있고, 수술 후 정신적 요인의 호전이 또한 위장관 증상들을 감소시키는 효과를 나타낼 수 있어서, 실제로 위장관 증상의 호전이 체중의 감소나 수술 후의 신경전달 물질이나 호르몬의 변화로 인한 것인지는 더 규명이 필요하다.

결 론

우리 몸의 에너지 균형과 음식 섭취는 위장관에서 나오는 포만감 호르몬들과 지방조직에서 나오는 호르몬들이 중추신경의 펩타이드들에 영향을 주어서 조절된다. 비만은 위식도역류질환의 발생과 밀접하게 관련되어 있으며, 상복부통, 팽만감, 설사와도 연관되어 있다. 따라서 이런 환자들은 체중감소를 통해서 증상이 호전될 수도 있다. 그렇지만 구역, 하복부통, 변비 증상과의 관련성은 불분명하다. 향후에 기능성 위장관 질환의 증상들과 비만과의 관련성에 대해서는 더 많은 연구들이 필요하고, 특히 병태생리적인 연관성 여부를 규명하려

는 노력이 요구된다.

REFERENCES

1. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:158-168.
2. Neary MT, Batterham RL. Gut hormones: implications for the treatment of obesity. *Pharmacol Ther* 2009;124:44-56.
3. Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC, Bloom SR. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J* 2010;57:359-372.
4. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5992.
5. Levin F, Edholm T, Schmidt PT, et al. Ghrelin stimulates gastric emptying and hunger in normal-weight humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3296-3302.
6. Monti V, Carlson JJ, Hunt SC, Adams TD. Relationship of ghrelin and leptin hormones with body mass index and waist circumference in a random sample of adults. *J Am Diet Assoc* 2006;106:822-828.
7. Lawrence CB, Snape AC, Baudoin FM, Luckman SM. Acute central ghrelin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centers. *Endocrinology* 2002;143:155-162.
8. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:379-388.
9. Munzberg H. Leptin-signaling pathways and leptin resistance. *Forum Nutr* 2010;63:123-132.
10. Air EL, Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC. Insulin and leptin combine additively to reduce food intake and body weight in rats. *Endocrinology* 2002;143:2449-2452.
11. Lutz TA. Amylinergic control of food intake. *Physiol Behav* 2006;89:465-471.
12. Hollander PA, Levy P, Fineman MS, et al. Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26:784-790.
13. Ueno N, Inui A, Iwamoto M, et al. Decreased food intake and body weight in pancreatic polypeptide-overexpressing mice. *Gastroenterology* 1999;117:1427-1432.
14. Lieveerse RJ, Masclee AA, Jansen JB, Rovati LC, Lamers CB. Satiety effects of the type A CCK receptor antagonist lorcigliumide in lean and obese women. *Biol Psychiatry* 1995;37:331-335.
15. Lieveerse RJ, Jansen JB, Masclee AA, Lamers CB. Satiety effects of a physiological dose of cholecystokinin in humans. *Gut* 1995;36:176-179.
16. Jordan J, Greenway FL, Leiter LA, et al. Stimulation of cholecystokinin-A receptors with GI181771X does not cause weight loss in overweight or obese patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:281-287.
17. Abbott CR, Monteiro M, Small CJ, et al. The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of

- the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain Res* 2005; 1044:127-131.
18. Kim D, MacConell L, Zhuang D, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1487-1493.
 19. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4696-4701.
 20. Wynne K, Park AJ, Small CJ, et al. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes* 2005; 54:2390-2395.
 21. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, et al. Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418: 650-654.
 22. Abbott CR, Small CJ, Kennedy AR, et al. Blockade of the neuropeptide YY2 receptor with the specific antagonist BIIIE0246 attenuates the effect of endogenous and exogenous peptide YY(3-36) on food intake. *Brain Res* 2005;1043:139-144.
 23. Yang SY, Lee OY, Bak YT, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease symptoms and uninvestigated dyspepsia in Korea: a population-based study. *Dig Dis Sci* 2008;53:188-193.
 24. Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, Cho SW. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion* 2009;79:196-201.
 25. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1243-1250.
 26. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006;354:2340-2348.
 27. Iovino P, Angrisani L, Galloro G, et al. Proximal stomach function in obesity with normal or abnormal oesophageal acid exposure. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:425-432.
 28. Nocon M, Labenz J, Willich SN. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux-a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:169-174.
 29. El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut* 2007;56:749-755.
 30. El-Serag HB, Kvavil P, Hacken-Bitar J, Kramer JR. Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2151-2156.
 31. Freeman HJ. Risk of gastrointestinal malignancies and mechanisms of cancer development with obesity and its treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:1167-1175.
 32. Veugelers PJ, Porter GA, Guernsey DL, Casson AG. Obesity and lifestyle risk factors for gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2006;19:321-328.
 33. Edelstein ZR, Farrow DC, Bronner MP, Rosen SN, Vaughan TL. Central adiposity and risk of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007;133:403-411.
 34. Iovino P, Angrisani L, Tremolaterra F, et al. Abnormal esophageal acid exposure is common in morbidly obese patients and improves after a successful Lap-band system implantation. *Surg Endosc* 2002;16:1631-1635.
 35. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, Chan Y, Sung JJ. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2007;132:883-889.
 36. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006;130:639-649.
 37. Koppman JS, Poggi L, Szomstein S, Ukleja A, Botoman A, Rosenthal R. Esophageal motility disorders in the morbidly obese population. *Surg Endosc* 2007;21:761-764.
 38. Suter M, Dorta G, Giusti V, Calmes JM. Gastro-esophageal reflux and esophageal motility disorders in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004;14:959-966.
 39. Quiroga E, Cuenca-Abente F, Flum D, Dellinger EP, Oelschlager BK. Impaired esophageal function in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease: evaluation with multi-channel intraluminal impedance. *Surg Endosc* 2006;20:739-743.
 40. Frederiksen SG, Johansson J, Johnsson F, Hedenbro J. Neither low-calorie diet nor vertical banded gastroplasty influence gastro-oesophageal reflux in morbidly obese patients. *Eur J Surg* 2000;166:296-300.
 41. Kjellin A, Ramel S, Rössner S, Thor K. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1047-1051.
 42. 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. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:337-340.
 43. Frezza EE, Ikramuddin S, Gourash W, et al. Symptomatic improvement in gastroesophageal reflux disease (GERD) following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc* 2002;16:1027-1031.
 44. Lara MD, Kothari SN, Sugerman HJ. Surgical management of obesity: a review of the evidence relating to the health benefits and risks. *Treat Endocrinol* 2005;4:55-64.
 45. van Oijen MG, Joseminders DF, Laheij RJ, van Rossum LG, Tan AC, Jansen JB. Gastrointestinal disorders and symptoms: does body mass index matter? *Neth J Med* 2006;64:45-49.
 46. Delgado-Aros S, Locke GR 3rd, Camilleri M, et al. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1801-1806.
 47. Talley NJ, Quan C, Jones MP, Horowitz M. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16: 413-419.
 48. Talley NJ, Howell S, Poulton R. Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults: a birth cohort study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1807-1814.
 49. Aro P, Ronkainen J, Talley NJ, Storskrubb T, Bolling-Sternevald E, Agréus L. Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms: an adult endoscopic population based

- study. *Gut* 2005;54:1377-1383.
50. Cardoso-Júnior A, Coelho LG, Savassi-Rocha PR, et al. Gastric emptying of solids and semi-solids in morbidly obese and non-obese subjects: an assessment using the ¹³C-octanoic acid and ¹³C-acetic acid breath tests. *Obes Surg* 2007;17:236-241.
 51. Jackson SJ, Leahy FE, McGowan AA, Bluck LJ, Coward WA, Jebb SA. Delayed gastric emptying in the obese: an assessment using the non-invasive (¹³C)-octanoic acid breath test. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:264-270.
 52. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623-1630.
 53. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:203-206.
 54. Lee KJ, Cha DY, Cheon SJ, Yeo M, Cho SW. Plasma ghrelin levels and their relationship with gastric emptying in patients with dysmotility-like functional dyspepsia. *Digestion* 2009;80:58-63.
 55. Cremonini F, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and changes in body weight in a population-based cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:987-994.
 56. Foster A, Laws HL, Gonzalez QH, Clements RH. Gastrointestinal symptomatic outcome after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *J Gastrointest Surg* 2003;7:750-753.