



**Проф. А.Г. Опарін, доц. Ю. Г. Федченко,
доц. А.В. Благовещенська,
доц. Л.О. Хоменко, доц. А.Є. Новохатня,
доц. Т.М. Опаріна, асп. О.М. Каширцева,
асист. І.П. Кореновський**

Харківський національний медичний університет
Кафедра терапії, гастроентерології та дієтології

Патофізіологічні та біохімічно-молекулярні концепції коморбідного перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та ожиріння в осіб молодого віку

Ожиріння становить серйозну загрозу людству на планеті і вже давно набуло характеру пандемії [14]. Згідно доктрин ВООЗ, ожиріння — це аномальне або надмірне накопичення жиру, причиною якого є енергетичний дисбаланс між споживаними та витраченими калоріями [155]. Спрогнозовано, що до 2030 року, 50% дорослого населення страждатиме від ожиріння, тоді як кожен 4-й матиме ожиріння високого ступеня [191]. Якщо нинішня тенденція збережеться, в недалекому майбутньому в 33 з 53 країн Європи поширеність цієї патології становитиме 20% і навіть більше [142]. На сьогодні статистичні дані невтішні: понад 1,9 мільярда дорослих мають надлишкову вагу, а понад 600 мільйонів страждають ожирінням

За останніми свідченнями дослідників збільшення вісцерального жиру пов'язане з підвищеним ризиком ГЕРХ та ерозивного езофагіту не тільки серед суб'єктів з надмірною вагою, а й серед осіб з ІМТ <25 кг/м² [82]. Крім цього, абдомінальне ожиріння має прогностично несприятливіше значення для розвитку ЕЕ, СБ, аденокарциноми стравоходу порівняно з зростанням ІМТ [71, 195].

Гостро постає проблематика діагностування, контролю над перебігом та прогресуванням коморбідної патології, тому спільні патогенетичні механізми ГЕРХ та ожиріння представляють інтерес серед наукової спільноти [76]. Згідно наукових даних від 36 до 46% людей з ожирінням мають симптоми ГЕРХ. Крім цього, поширеність патології пропорційна тяжкості ожиріння: в осіб з індексом маси тіла (ІМТ) <25 кг/м² захворюваність ГЕРХ становить

23%, при ІМТ від 25 до 30 кг/м² — 27%, якщо ІМТ >30 кг/м² — 50% [176].

Чимало досліджень показали стійкий зв'язок між вираженістю симптомів та надмірною вагою. S.-K. Park, T. Lee, H.-J. et al. провели ретроспективне дослідження з 15 тис. учасниками, в результаті якого було встановлено, що серед суб'єктів із загальним ожирінням (ІМТ ≥25 кг/м²) і зниженням ІМТ ≥2 кг/м² скоригований коефіцієнт шансів (OR) покращення симптомів ГЕРХ становив 2,34 (95% ДІ, 1,70–2,83) [82]. Серед суб'єктів з абдомінальним ожирінням (об'єм талії ≥90 см), яким вдалося зменшити об'єм талії ≥5 см, відповідно OR становив 2,16 (95% ДІ 1,56–2,90). Тобто зниження ваги та об'єму талії достовірно пов'язане з позитивною динамікою перебігу ГЕРХ [40]. Велике перспективне когортне дослідження в рамках програми зниження ваги в Канзасі, США, показало, що після 6 місяців зниження ваги в середньому на 13 ± 7,7 кг, 81% учасників відзначили зменшення печії та регургітації, з них 65% повністю позбулися симптомів, а 15% спостерігало часткове полегшення рефлюксу [168]. Група вчених, Valentini DF Jr, Fernandes et al, підтвердили позитивний зв'язок між втратою ваги та зменшенням симптомів, виміряним за шкалою ГЕРХ-HRQL ($r = 0,49$; $p < 0,001$) [184].

Накопичено достатньо наукових праць щодо моторно-евакуаторних розладів шлунково-стравохідної зони на тлі ожиріння, що мають різноманітне патофізіологічне походження. Однією з причин виникнення рефлюксу являються кили стравохідного отвору діафрагми — анатомічні дефекти, спри-

чинені погіршенням фіксації кардії діафрагмальною мембраною стравоходу, ослабленням або розривом діафрагмально-стравохідної зв'язки [36, 47].

Ожиріння асоціюється з підвищенням внутрішньочеревного тиску, що призводить до збільшення градієнту трансдіафрагмального тиску і стає фактором розвитку ГЕРХ [34].

Ключову роль відіграють порушення функціонування нижнього стравохідного сфінктера [4], а саме зниження тиску та збільшення частоти епізодів спонтанного розслаблення НСС [63]. Координація м'язової діяльності НСС забезпечується іннервацією блукаючого нерва, який походить від дорсального рухового ядра в стовбурі мозку і сполучається з мієнтеріальним нервовим сплетінням у стравоході. У нервово-м'язовому з'єднанні вивільняються збуджуючі нейротрансмітери, такі як ацетилхолін, і гальмівні нейромедіатори, такі як оксид азоту, що викликає скорочення або розслаблення м'язів і стимулює перистальтичні рухи [174]. При розтягненні шлунка спостерігається активація вагусних аферентних волокон гастро-езофагеальної зони та передача нервового імпульсу до ядра солітарного тракту. Далі нервові імпульси досягають дорсального моторного ядра блукаючого нерва, прямують вздовж еферентних волокон блукаючого нерва до НСС і ніжок діафрагми, спричиняючи розслаблення НСС, скорочення стравоходу та зниження напруги стравохідного отвору діафрагми. Порушення однієї з ланок передачі нервового сигналу значним чином впливає на функціонування антирефлюксного бар'єру та сприяє ГЕРХ [112, 210].

У здорових суб'єктів тиск у LES перевищує тиск у шлунку, і під час споживання їжі LES зазнає тимчасового фізіологічного розслаблення, щоб полегшити проходження їжі в шлунок. Проте у осіб із ГЕРХ та супутнім ожирінням можуть спостерігатися спонтанні мінущі розслаблення LES, які не пов'язані з ковтанням. Як наслідок, відбувається надмірне підвищення внутрішньошлункового тиску, що перевищує тиск у LES, створюючи сприятливі умови для закиду шлункового вмісту в стравохід. Також у осіб із ожирінням спостерігається збільшення часу проходження їжі через стравохід порівняно з суб'єктами з нормальним ІМТ, що ймовірно пояснюється підвищеним опором шлунка та шлунково-стравохідного переходу [20], зниження швидкості спорожнення шлунка та тиску в НСС разом із збільшенням частоти тимчасових розслаблень НСС, пов'язаних з вивільненням холецистокініну [11] та гіпоперфузією стінки стравоходу [149].

Серед наукової літератури є дані про причинно-наслідковий зв'язок стійких повздожних скорочень стравоходу та появи некардіального болю в грудній клітці й печії. В основі цих дискоординованих спазмів м'язової стінки стравоходу лежать порушення мікросудинного кровотоку у довгастому мозку у вигляді ішемії ядер блукаючого нерва під впливом гіперсекреції ацетилхоліну. Як наслідок виникає транзиторна ішемія стравоходу та порушення перистальтики. Наступний імовірний меха-

нізм полягає в потовщенні м'язової оболонки стравоходу. Серед фармакологічних засобів з перемінним успіхом призначають ІПП, блокатори кальцієвих каналів, нітрати та інгібітори фосфодіестерази. Ендоскопічні методи терапії з використанням ботулінічного токсину або пневматичної дилатації продемонстрували суперечливі результати, тому потребують додаткових спостережень [33, 113, 137, 146, 147].

Важливим антирефлюксним механізмом є кут Гіса — кут між дном шлунка і стравоходом, анатомічно в ділянці переходу стравоходу в кардіальну частину шлунка. Надлишкове відкладення жирової тканини, в цій зоні збільшує кут і трансформує його з гострого в тупий (від 900 до 1800), сприяючи виникненню рефлюксу [185].

На початку 21-го сторіччя було висунуто гіпотезу про етіологічну роль у розвитку ГЕРХ кислотної кишені, специфічної ділянки в проксимальному відділі шлунка, яка формується поверх прийнятої їжі та унікає буферного ефекту їжі. Зокрема, вищезгадана концепція стосується пацієнтів з ожирінням та діафрагмальною кілою, і пояснює механізм виникнення постпрандіальних рефлюксів [108, 173, 111].

Вплив секреторної активності адипоцитів жирової тканини на розвиток ГЕРХ. Вісцеральна жирова тканина містить адипоцити, вбудовані у колагеновий скелет, субпопуляцію стовбурових клітин, преадипоцити, фібробласти, лейкоцити, макрофаги та ендотеліальні клітини [52]. Жирова тканина слугує не тільки енергетичним резервуаром, модулятором ангиогенезу [210], захисним шаром для внутрішніх органів, а й являється динамічним ендокринним та імуногенним органом, оскільки завдяки гіпертрофованам та проліферованим адипоцитам, макрофагам М1 синтезуються біологічно активні адіпокіни, такі як інтерлейкін (IL)-1, IL-6, IL-8, інтерферон- γ , TNF- α , лептин апелін, резистин, тощо. [13, 51, 134]. Додатково, у гіпертрофованій жировій тканині збільшується концентрація тучних клітин, дендритних клітин, CD4+, Th1, Th17, CD8+, цитотоксичних Т-лімфоцитів. Таким чином на тлі ожиріння виникає стан системного низькодиференційованого запалення. Рецептори PPAR γ , що присутні в адипоцитах, окрім процесів активації та проліферації адипоцитів, беруть участь у запальній реакції та інгібуванні запалення [59].

Все частіше увагу дослідників привертає лептин — пептидний гормон, який синтезується адипоцитами вісцеральної та підшкірної жирової тканини, і виділяється безпосередньо в кров. В наукових джерелах є дані, що лептин також виробляється плацентою, яєчниками, скелетними м'язами та шлунком [116]. Адипоцити синтезують лептин повільно конститутивним ендокринним способом, а слизова оболонка шлунка — швидко регульованим екзокринним способом у шлунковий сік [99]. Лептин за властивостями прирівнюється до гострофазових маркерів, оскільки збільшує продукцію запальних цитокінів IL-6, IL-12 і TNF- α . В той же час, TNF- α та IL-1 посилюють експресію лептину в жировій тканині та

кров'яному руслі. Виникає петля зворотного зв'язку, що пояснює виникнення стану хронічного запалення [128, 162].

За фізіологічних умов концентрація лептину в плазмі крові корелює з відсотком жирової тканини в тілі та зменшується при схудненні та низьковуглеводній дієті. Експресія та секреція лептину змінюється під дією багатьох чинників. Інсулін, глюкокортикостероїди, TNF- α та естрогени стимулюють секрецію та вивільнення лептину, а вільні жирні кислоти, гормоном росту та андрогени — інгібують [81, 69]. Ключовою роллю лептину вважається підтримка енергетичного балансу [179], шляхом підсилення анорексигенних пептидів: проопіомеланокортину/кокаїну та амфетамін-регульованого транскрипту, й інгібування орексигенних пептидів — нейропептиду Y/агутіпептиду, в дугоподібному ядрі гіпоталамуса або «центрі насичення», в результаті відбувається зниження апетиту після прийому їжі та стимулювання енерговитрат [44]. Припускається, що надмірна вага пов'язана зі зменшенням транспорту лептину через гематоенцефалічний бар'єр до гіпоталамуса, і як наслідок, гіперфагії. Висока концентрація циркулюючого лептину при ожирінні стимулює транскрипцію SOCS3 (супресор передачі сигналів цитокінів) та руйнує нейронні каскади внутрішньоклітинної передачі сигналів [16]. В свою чергу, центральна лептинорезистентність, спричинена порушенням транспортування лептину, сигналізації лептину та нейронних ланцюгів-мішеней лептину, вважається основними ланками патогенезу ожиріння [31,45]. Інший патологічний шлях лептинорезистентності включає мутації в генах рецептора лептину (LEPR), лептину (LEP), POMC або в гені рецептора меланокортину — MC4R (MC4R), що спричиняють порушення їх експресії, обумовлюють нестачу білків, збільшують споживання їжі і призводять до ожиріння.

Ожиріння провокує збільшення утворення ендоканабіноїдів в головному мозку та в гіпертрофованій жировій тканині. Ендоканабіноїди через рецептори CB1 підсилюють апетит, таки чином формуючи «хибне» коло. В результаті чого орексигенний ефект панує над анорексигенною дією лептину. Завдяки стимуляції рецепторів CB1 відбувається затримка спорожнення шлунка і збільшення секреції шлункової кислоти [21].

Чимало досліджень продемонстрували прямий зв'язок між підвищеними рівнями лептину та розвитком СБ, аденокарциноми стравоходу [24, 119, 196]. Через посилення інфільтрації стравоходу CD3+ лімфоцитами внаслідок гіперлептинемії, погіршується перебіг рефлюкс-езофагіту [111]. Варто зазначити, надмірна експресія лептину та фосфорильованого ObR негативно впливає на слизову оболонку шлунка [68] й асоціюється з раком шлунка [26]. Крім того, лептин стимулює клітинну проліферацію та пригнічує апоптоз у клітинах ОАС через позаклітинну сигнал-регульовану кіназу (ERK), p38 мітоген-активовану протеїнкіназу (MAPK), фосфоінозитид-3-кіназу (PI3K)/Akt та JAK2-залежну

активацію циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і простагландину E2 (PGE2), що потенційно може призводити до швидкого прогресування неерозивної форми ГЕРХ в ерозивний рефлюкс-езофагіт.

Група вчених Garcia et al. в ході експерименту виявили значне перевищення рівнів лептину у пацієнтів з СБ, порівняно з контрольною групою здорових осіб, який не залежав від статі, раси та абдомінального ожиріння, що свідчить про роль лептину у виникненні СБ [50].

Окрім вісцеральної тканини, лептин також продукується і виділяється головними клітинами корпусу шлунка. Тому можливе виявлення цього адипокіну в шлунковому соку. Роль люмінального лептину не встановлена, однак існує гіпотеза про регуляторну активність в процесах збереження цілісності слизової оболонки та всмоктування поживних речовин. Недостатньо висвітленим є питання впливу лептину на клінічний перебіг та ендоскопічну тяжкість ГЕРХ як у пацієнтів з ожирінням, так і у осіб з нормальною вагою. Науковці припустили, що лептин може викликати зниження моторики стравоходу, затримку спорожнення шлунка та порушення механізмів розслаблення пілоричного відділу шлунка, зокрема при ожирінні [117, 201].

Вкрай важливо продовжувати дослідження спільних механізмів, що лежать в основі впливу вісцерального ожиріння та індукованого адипокінами запалення на цілісність епітеліального бар'єру стравоходу, очевидно, виправдано. Такі дослідження можуть визначити цілі для лікування, яке могло б покращити цілісність бар'єру і таким чином запобігти ускладненням ГЕРХ.

Питання ролі та місця ендотеліальної дисфункції у патогенезі ГЕРХ із супутнім ожирінням. Одним з провідних механізмів порушення моторики та тону гладкої мускулатури ШКТ являється ендотеліальна дисфункція, елементом якої є NO — гальмівний неадренергічний, нехолінергічний нейромедіатор, який окрім регуляції секреції, значним чином впливає на релаксацію та моторику гладкої мускулатури ШКТ. Більшість ефектів цього нейромедіатора забезпечується NO-GC, а потім трансдукується цГМФ-залежними механізмами [58].

Продукція ендогенного NO здійснюється з амінокислоти L-аргініну та O₂ під дією 3 ізоформ NO — синтаз: ендотеліальної (e-NOS або NOS III), нейрональної (nNOS або NOS I), індукцйбельної (iNOS або NOS II), що експресуються різними типами клітин [32,55,56]. Всі три ізоформи NOS та їх варіанти сплайсингу експресуються в клітинах шлунково-кишкового тракту, однак у регуляції перистальтики основну роль грає NO, що індукується ізоформою nNOS. Встановлено, що дефіцит нейронів, пов'язаних з експресією NOS, сприяє захворюванню, що супроводжується порушеннями рухової активності шлунка та стравоходу [66]. В експерименті Groneberg et al. поєднана блокада гальмівної нервово-м'язової передачі метиловим ефіром LN^G -нітроаргініну (L-NAME) та апаміном (блокаторами NOS та SK каналів відповідно) призво-

дила до порушення перистальтики та нерегулярних скорочень кругового м'яза, що додатково свідчить про важливість NO в регуляції моторики [58].

Екзогенний NO утворюється в просвіті верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в результаті відновлення нітриту слини до NO в реакції з кислотним рефлюксантом, при чому у осіб з ГЕРХ генерація NO з нітратів через нітрит слини була максимальною у гастро-езофагеальній зоні [85].

Моторно-евакуаторна функція шлунка забезпечується балансом між нервово-збуджуючими (переважно холінергічними) і гальмівними впливами [102]. Критично важливою умовою для підтримки фізіологічного функціонування травної системи є синтез NO в оптимальному діапазоні, оскільки NO здатний виконувати як цитопротекторну, так і цитотоксичну функцію в залежності від концентрації [67].

NO патогенетично пов'язаний з акомодациєю шлунка — зниженням тону проксимального відділу шлунка у відповідь на розтягнення стінок шлунка їжею [158]. Також NO відіграє провідну роль у управлінні транзитом хімусу зі шлунка в дванадцятипалу кишку, уповільнюючи спорожнення шлунка та розслаблюючи сфінктер пілоричного відділу, в якому знаходиться велика кількість нітрергічних нервів у структурі [110,171].

Захисна функція NO полягає в збереженні цілісності слизової оболонки шлунку за допомогою стимуляції секреції слизу й бікарбонату та збільшення резистентності епітеліальних клітин до пошкоджень [87]. Натомість легка стимуляція слизового шару шлунка здатна активувати NOS задля збільшення місцевої експресії NO і трансформації кислого середовища шлунка в більш лужну сторону. У реакціях запалення активно беруть участь тромбоцити. NO пригнічує активацію кров'яних пластинок, інгібуючи агрегаційну й адгезивну функції, посередством підвищення рівня циклічного гуанозин-3',5'-монофосфату в тромбоцитах. Імунорегуляторна

функція NO включає в себе також пригнічення вивільнення метіаторів опасистими клітинами. В свою чергу, опасисті клітини синтезують NO, який автоматично модулює вихід в кровотік інших запальних агентів [96].

Безліч патофізіологічних процесів в організмі протікають за синергічної взаємодії NO з лептином. Лептин впливає на експресію iNOS і COX-2 у макрофагах і хондроцитах, тим самим збільшуючи IFN- γ -індуковану продукцію NO та посилюючи запальну відповідь. Лептин стимулює iNOS у жировій тканині, внаслідок чого підсилюється синтез та секреція тенасцину C, глікопротеїну, який за рахунок своїх профіброгенних та прозапальних властивостей викликає запалення жирової тканини й фіброз, і опосередковано призводить до ожиріння. Спільно з IL-1 лептин стимулює активність iNOS, сприяючи запаленню [176]. Лептин здатний активізувати протеїнкіназу A і мітоген-активовану протеїнкіназу і з їхньою допомогою модулювати синтез NO у жировій тканині, що пояснює пряму залежність концентрації нітритів у плазмі крові від кількості надлишкової ваги [161].

В ході проведених експериментів вивлено, що специфічна абляція гена *Lepr* в ділянці гіпоталамуса, який задіяний в процесах експресії nNOS, спричиняла гіперфагію, гіперглікемію, ожиріння та гіподинамію. Можна зробити висновок, гальмування лептином утворення NO в мозку — одна з патогенетичних ланцюгів центральної регуляції харчової поведінки [93].

Добре відомо, що порушення моторно-евакуаторної функції лежить в основі виникнення ГЕРХ, а гальмівний нейромедіатор NO відіграє значну роль в процесах релаксації й підтримки тону гладенької мускулатури ШКТ. Однак питання значимості NO та його порогових рівнів у механізмах розвитку й прогресування ГЕРХ недостатньо висвітлене у науковій спільноті потребує вивчення.

Список використаної літератури

1. Antunes C, Aleem A, Curtis SA. Gastroesophageal Reflux Disease. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
2. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 May;15(5):288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
3. Bocian-Jastrzębska A, Malczewska-Herman A, Kos-Kudła B. Role of Leptin and Adiponectin in Carcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 2023 Aug 24;15(17):4250. doi: 10.3390/cancers15174250.
4. Booth A., Magnuson A., Fouts J., Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: Role in cancer promotion. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2015;21:57–74. doi: 10.1515/hmbci-2014-0037.
5. Boulton KHA, Dettmar PW. A narrative review of the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Ann Esophagus* 2022;5:7.
6. Caballero-Mateos AM, López-Hidalgo JL, Torres-Parejo U, Hernández-González JM, Quintero-Fuentes MD, Caballero-Plasencia AM, Redondo-Cerezo E. Risk factors for functional dyspepsia, erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease: A cross-sectional study. *Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug-Sep;46(7):542-552. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2022.12.005.
7. Cabrera Charleston M, Oscura Paredes DG, Alfaro Mendez G, Cabrera Tello JM. Development of Gastric Polyps: 15 Years of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Cureus*. 2024 May 21;16(5):e60814. doi: 10.7759/cureus.60814.
8. Camilleri M, El-Omar EM. Ten reasons gastroenterologists and hepatologists should be treating obesity. *Gut*. 2023 Jun;72(6):1033-1038. doi: 10.1136/gutjnl-2023-329639.
9. Camilleri M. Cannabinoids and gastrointestinal motility: Pharmacology, clinical effects, and potential therapeutics in humans. *Neurogastroenterol Motil*. 2018 Sep;30(9):e13370. doi: 10.1111/nmo.13370.
10. Carmel M, Cohen DL, Hijazi B, Azzam N, Khoury T, Pagliaro M, Pesce M, Mari A. Chicago Classification Version 4.0 Improves Stratification of Ineffective Esophageal Motility

- Patients into Clinically Meaningful Subtypes: A Two-Center International Study. *Dysphagia*. 2024 Jun;39(3):444-451. doi: 10.1007/s00455-023-10628-4.
11. Cesario S, Scida S, Miraglia C, Barchi A, Nouvenne A, Leandro G, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F. Diagnosis of GERD in typical and atypical manifestations. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17;89(8-S):33-39. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7963.
 12. Chandar AK, Devanna S, Lu C, Singh S, Greer K, Chak A, Iyer PG. Association of Serum Levels of Adipokines and Insulin With Risk of Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Dec;13(13):2241-55.e1-4; quiz e179. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.041
 13. Chandran S, Mohiuddin A, Cash E, Albert C, Kehdy F. The Inclusion of Voice Assessments to Aid Diagnostic and Surgical Decision Making for Patients With Laryngopharyngeal Reflux. *J Voice*. 2022 May 7:S0892-1997(22)00082-0. doi: 10.1016/j.jvoice.2022.03.016.
 14. Chang ML, Yang Z, Yang SS. Roles of Adipokines in Digestive Diseases: Markers of Inflammation, Metabolic Alteration and Disease Progression. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 5;21(21):8308. doi: 10.3390/ijms21218308.
 15. Chapelle N, Ben Ghezala I, Barkun A, Bardou M. The pharmacotherapeutic management of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Feb;22(2):219-227. doi: 10.1080/14656566.2020.1817385.
 16. Choi JM, Yang JI, Kang SJ, Han YM, Lee J, Lee C, Chung SJ, Yoon DH, Park B, Kim YS. Association Between Anxiety and Depression and Gastroesophageal Reflux Disease: Results From a Large Cross-sectional Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018 Oct 1;24(4):593-602. doi: 10.5056/jnm18069.
 17. Ciprandi G, Passali D, Damiani V, Mezzedimi C, Bellussi LM, Passali GC; Laryngopharyngeal Reflux Study Group; R. Albera, M. De Vincentiis, C.A. Leone, N. Lombardo, A. Marzetti, G. Motta, G. Panetti, M. Piemonte, P. Ruscito, F. Scasso. Laryngopharyngeal reflux management in clinical practice. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2021 Jan-Feb;35(1 Suppl. 2):55-59. doi: 10.23812/21-1suppl2-11.
 18. Côté-Daigneault J, Leclerc P, Joubert J, Bouin M. High prevalence of esophageal dysmotility in asymptomatic obese patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun;28(6):311-4. doi: 10.1155/2014/960520.
 19. Côté-Daigneault J, Poitras P, Rabasa-Lhoret R, Bouin M. Plasma leptin concentrations and esophageal hypomotility in obese patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(1):49-51.
 20. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020 Apr;36(2):307-321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.
 21. de Bortoli N, Gyawali PC, Roman S, Tolone S, Sifrim D, Tutuian R, Penagini R, Pandolfino JE, Savarino EV. Hypercontractile Esophagus From Pathophysiology to Management: Proceedings of the Pisa Symposium. *Am J Gastroenterol*. 2021 Feb 1;116(2):263-273. doi: 10.14309/ajg.0000000000001061.
 22. de Mello Del Grande L, Herbella FAM, Katayama RC, Lima WG, Patti MG. Transdiaphragmatic Pressure Gradient (TPG) Has a Central Role in the Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in the Obese and it Correlates with Abdominal Circumference but Not with Body Mass Index (BMI). *Obes Surg*. 2020 Apr;30(4):1424-1428. doi: 10.1007/s11695-019-04345-x.
 23. Delshad SD, Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology*. 2020 Apr;158(5):1250-1261.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.014.
 24. DeMeester TR. Etiology and Natural History of Gastroesophageal Reflux Disease and Predictors of progressive Disease. In: Yeo CJ, DeMeester SR, McFadden DW. editors. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2019;204-20.
 25. Dirks RC, McKinley SK, et al. SAGES guidelines for the surgical treatment of gastroesophageal reflux (GERD). *Surg Endosc*. 2021;35(9):4903-4917.
 26. Domingues G, Moraes-Filho JPP. Gastroesophageal reflux disease: a practical approach. *Arq Gastroenterol*. 2021 Oct-Dec;58(4):525-533. doi: 10.1590/S0004-2803.202100000-94.
 27. Elhence A, Ghoshal UC. Sleep Position and Reflux: Do Not Lose Sleep Over It. *Am J Gastroenterol*. 2022 Sep 1;117(9):1539. doi: 10.14309/ajg.0000000000001798.
 28. Emerenziani S, Guarino MPL, Trillo Asensio LM, Altomare A, Ribolsi M, Balestrieri P, Cicala M. Role of Overweight and Obesity in Gastrointestinal Disease. *Nutrients*. 2019 Dec 31;12(1):111. doi: 10.3390/nu12010111.
 29. Emilsson ÖI, Al Yasiry H, Theorell-Haglöw J, Ljunggren M, Lindberg E. Insufficient sleep and new onset of nocturnal gastroesophageal reflux among women: a longitudinal cohort study. *J Clin Sleep Med*. 2022 Jul 1;18(7):1731-1737. doi: 10.5664/jcsm.9928.
 30. Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiol Rev*. 2020 Apr 1;100(2):573-602. doi: 10.1152/physrev.00016.2019. Epub 2019 Oct 31.
 31. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018 Mar;67(3):430-440. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589.
 32. Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, Ashrafzadeh M, Talebi M, Shakibaei M, Samarghandian S. An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases. *Molecules*. 2020 Nov 9;25(21):5218. doi: 10.3390/molecules25215218.
 33. Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, Ruiz-Fernández C, Mera A, Gonzalez-Gay MA, Gómez R, Gualillo O. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. *Front Physiol*. 2018 Jun 1;9:640. doi: 10.3389/fphys.2018.00640.
 34. Fuchs KH, Lee AM, Breithaupt W, Varga G, Babic B, Horgan S. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease-which factors are important? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct 25;6:53. doi: 10.21037/tgh.2020.02.12.
 35. Fuchs KH, Musial F, Eypasch E, Meining A. Gastrointestinal Quality of Life in Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Digestion*. 2022;103(4):253-260. doi: 10.1159/000524766.
 36. Fujiwara Y, Okuyama M, Nagami Y, Taira K, Ishizu H, Takaishi O, Sato H, Watanabe T. Heartburn, Functional Dyspepsia, Anxiety/Depression, and Sleep Disturbances Are Associated With Clinically Significant Belching. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021 Oct 30;27(4):581-587. doi: 10.5056/jnm20225.
 37. Fulton S, Décarie-Spain L, Fioramonti X, Guiard B, Nakajima S. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends Endocrinol Metab*. 2022 Jan;33(1):18-35. doi: 10.1016/j.tem.2021.10.005.
 38. Garcia JM, Splenser AE, Kramer J, Alsarraj A, Fitzgerald S, Ramsey D, El-Serag HB. Circulating inflammatory cytokines and adipokines are associated with increased risk of Barrett's esophagus: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb;12(2):229-238.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.038. Epub 2013 Aug 15. Erratum in: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun;12(6):1056.
 39. García-Sánchez A, Gámez-Nava JI, Díaz-de la Cruz EN, Cardona-Muñoz EG, Becerra-Alvarado IN, Aceves-Aceves

- JA, Sánchez-Rodríguez EN, Miranda-Díaz AG. The Effect of Visceral Abdominal Fat Volume on Oxidative Stress and Proinflammatory Cytokines in Subjects with Normal Weight, Overweight and Obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Apr 8;13:1077-1087. doi: 10.2147/DMSO.S245494.
40. Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019 Apr;20(4):242-258. doi: 10.1038/s41580-018-0093-z.
 41. Glasinovic E, Wynter E, Arguero J, Ooi J, Nakagawa K, Yazaki E, Hajek P, Psych CC, Woodland P, Sifrim D. Treatment of supragastric belching with cognitive behavioral therapy improves quality of life and reduces acid gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 2018 Apr;113(4):539-547. doi: 10.1038/ajg.2018.15.
 42. Goelen N, Jones M, Huang IH, Carbone F, Janssen P, Tack J. Do prokinetic agents provide symptom relief through acceleration of gastric emptying? An update and revision of the existing evidence. *United European Gastroenterol J*. 2023 Mar;11(2):146-162. doi: 10.1002/ueg2.12362.
 43. Gonzalez AM, Townsend JR, Pinzone AG, Hoffman JR. Supplementation with Nitric Oxide Precursors for Strength Performance: A Review of the Current Literature. *Nutrients*. 2023 Jan 28;15(3):660. doi: 10.3390/nu15030660
 44. Goshi E, Zhou G, He Q. Nitric oxide detection methods in vitro and in vivo. *Med Gas Res*. 2019 Oct-Dec;9(4):192-207. doi: 10.4103/2045-9912.273957.
 45. Greenberg JA, Palacardo F, Edelmuth RCL, Egan CE, Lee YJ, Schnoll-Sussman FH, Katz PO, Finnerty BM, Fahey TJ 3rd, Zarnegar R. Comparative Outcomes of Anti-Reflux Surgery in Obese Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *J Gastrointest Surg*. 2023 Mar;27(3):502-510. doi: 10.1007/s11605-022-05455-1. Epub 2022 Oct 27.
 46. Groneberg D, Voussen B, Friebe A. Integrative Control of Gastrointestinal Motility by Nitric Oxide. *Curr Med Chem*. 2016;23(24):2715-2735. doi: 10.2174/0929867323666160812150907.
 47. Guo X, Cheng L, Yang S, Che H. Pro-inflammatory immunological effects of adipose tissue and risk of food allergy in obesity: Focus on immunological mechanisms. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020 May-Jun;48(3):306-312. doi: 10.1016/j.aller.2019.06.004.
 48. Harada A, Kurahara K, Moriyama T, Tanaka T, Nagata Y, Kawasaki K, Yaita H, Maehata Y, Umeno J, Oshiro Y, Fuchigami T, Kitazono T, Esaki M, Matsumoto T. Risk factors for reflux esophagitis after eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol*. 2019 Oct;54(10):1183-1188. doi: 10.1080/00365521.2019.1671487.
 49. Hartono JL, Mahadeva S, Goh KL. Anxiety and depression in various functional gastrointestinal disorders: do differences exist? *J Dig Dis*. 2012 May;13(5):252-7. doi: 10.1111/j.1751-2980.2012.00581.x. PMID: 22500787.
 50. He M, Wang Q, Yao D, Li J, Bai G. Association Between Psychosocial Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022 Apr 30;28(2):212-221. doi: 10.5056/jnm21044.
 51. Herszényi L. Reflux Symptoms — Functional and Structural Diseases: The Approach from the General Practitioner. *Dig Dis*. 2021;39(6):585-589. doi: 10.1159/000515116.
 52. Hickman RJ, Khambaty T, Stewart JC. C-reactive protein is elevated in atypical but not nonatypical depression: data from the National Health and Nutrition Examination survey (NHANES) 1999-2004. *J Behav Med*. 2014 Aug;37(4):621-9. doi: 10.1007/s10865-013-9510-0.
 53. Hosseini M, Salari R, Shariatmaghani S, Birjandi B, Salari M. Gastrointestinal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease, and their relapses after treatment with proton pump inhibitors: A systematic review. *Electron Physician*. 2017 Jun 25;9(6):4597-4605. doi: 10.19082/4597.
 54. Idrizaj E, Traini C, Vannucchi MG, Baccari MC. Nitric Oxide: From Gastric Motility to Gastric Dysmotility. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 16;22(18):9990. doi: 10.3390/ijms22189990.
 55. Iijima K, Shimosegawa T. Involvement of luminal nitric oxide in the pathogenesis of the gastroesophageal reflux disease spectrum. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 May;29(5):898-905. doi: 10.1111/jgh.12548.
 56. Inagaki-Ohara K. Gastric Leptin and Tumorigenesis: Beyond Obesity. *Int J Mol Sci*. 2019 May 28;20(11):2622. doi: 10.3390/ijms20112622.
 57. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients*. 2019 Nov 8;11(11):2704. doi: 10.3390/nu11112704.
 58. Jansson C, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K. Stressful psychosocial factors and symptoms of gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Norway. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(1):21-9. doi: 10.3109/00365520903401967.
 59. Kambhampati S, Tieu AH, Luber B, Wang H, Meltzer SJ. Risk Factors for Progression of Barrett's Esophagus to High Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2020 Mar 17;10(1):4899. doi: 10.1038/s41598-020-61874-7
 60. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jan 1;117(1):27-56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538.
 61. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;18(4):767-776. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.015.
 62. Keefer L, Ballou SK, Drossman DA, Ringstrom G, Elsenbruch S, Ljótsson B. A Rome Working Team Report on Brain-Gut Behavior Therapies for Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2022 Jan;162(1):300-315. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.015.
 63. Kessing BF, Bredenoord AJ, Saleh CM, Smout AJ. Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jun;13(6):1089-95. e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.034.
 64. Khallouf J, Gaspar Figueiredo S, Demartines N, Schoepfer A, Schäfer M, Mantziari S. Reflux gastro-œsophagien chez le patient obèse ; prise en charge actuelle [Gastroesophageal reflux disease in obese patients ; current management]. *Rev Med Suisse*. 2020 Jul 1;16(699):1287-1291.
 65. Khan A, Kim A, Sanossian C, Francois F. Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28;22(4):1627-38. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1627.
 66. Kim SY, Jung HK, Lim J, Kim TO, Choe AR, Tae CH, Shim KN, Moon CM, Kim SE, Jung SA. Gender Specific Differences in Prevalence and Risk Factors for Gastro-Esophageal Reflux Disease. *J Korean Med Sci*. 2019;34(21):158.
 67. Kim SY, Kim HJ, Lim H, Kong IG, Kim M, Choi HG. Bidirectional association between gastroesophageal reflux disease and depression: Two different nested case-control studies using a national sample cohort. *Sci Rep*. 2018 Aug 6;8(1):11748. doi: 10.1038/s41598-018-29629-7.
 68. Klausen KM, Bomme Høgh M, David M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Hansen JM. How dyspepsia, gastroesophageal reflux symptoms, and overlapping symptoms affect quality

- of life, use of health care, and medication — a long-term population based cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2021 Jul;56(7):753-760. doi: 10.1080/00365521.2021.1929448.
69. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients.* 2020 May 3;12(5):1305. doi: 10.3390/nu12051305.
 70. Koo JE, Chang HS, Park HW, Park S, Bae I, Lee JY, Choe J. High Visceral-To-Subcutaneous Fat Ratio Is Associated with an Increased Risk of Gastroesophageal Reflux Disease in Nonobese Adults. *Dig Dis.* 2023;41(4):666-676. doi: 10.1159/000529814.
 71. Kristo I, Paireder M, Jomrich G, Felsenreich DM, Nikolic M, Langer FB, Prager G, Schoppmann SF. Modern Esophageal Function Testing and Gastroesophageal Reflux Disease in Morbidly Obese Patients. *Obes Surg.* 2019 Nov;29(11):3536-3541. doi: 10.1007/s11695-019-04020-1.
 72. Kurin M, Shibli F, Kitayama Y, Kim Y, Fass R. Sorting out the Relationship between Gastroesophageal Reflux Disease and Sleep. *Curr Gastroenterol Rep.* 2021 Aug 2;23(9):15. doi: 10.1007/s11894-021-00815-4.
 73. Kusaka G, Uno K, Iijima K, Shimosegawa T. Role of nitric oxide in the pathogenesis of Barrett's-associated carcinogenesis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2016 Feb 15;7(1):131-7. doi: 10.4291/wjgp.v7.i1.131.
 74. Lakhtakia S, Singh AP, Singla N, Memon SF, Reddy DN. Efficacy and safety of pantoprazole and itopride in patients with overlap of gastroesophageal reflux disease and dyspepsia: A prospective, open-label, single-arm pilot study. *JGH Open.* 2024 Feb 2;8(2):e12988. doi: 10.1002/jgh3.12988.
 75. Lanar A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract. *Arthritis Res Ther.* 2008;10 Suppl 2(Suppl 2):S4. doi: 10.1186/ar2465.
 76. Larsson SC, Burgess S. Appraising the causal role of smoking in multiple diseases: A systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. *EBioMedicine.* 2022 Aug;82:104154. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104154.
 77. Larsson SC, Burgess S. Causal role of high body mass index in multiple chronic diseases: a systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. *BMC Med.* 2021 Dec 15;19(1):320. doi: 10.1186/s12916-021-02188-x.
 78. Layne SJ, Lorsch ZS, Patel A. Novel Diagnostic Techniques in the Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Dig Dis Sci.* 2023 Jun;68(6):2226-2236. doi: 10.1007/s10620-023-07901-9.
 79. Lee SW, Chang CS. Impact of Overlapping Functional Gastrointestinal Disorders on the Quality of Life in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021 Apr 30;27(2):176-184. doi: 10.5056/jnm19006.
 80. Lei WY, Yi CH, Liu TT, Hung JS, Wong MW, Chen CL. Esophageal motor abnormalities in gastroesophageal reflux disorders. *Tzu Chi Med J.* 2024 Mar 26;36(2):120-126. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_209_23.
 81. Leshan RL, Greenwald-Yarnell M, Patterson CM, Gonzalez IE, Myers MG Jr. Leptin action through hypothalamic nitric oxide synthase-1-expressing neurons controls energy balance. *Nat Med.* 2012 May;18(5):820-3. doi: 10.1038/nm.2724.
 82. Li X, Ding F, Luo P, Yang J, Liu Z, Liu J, Zhang Y, Leng A, Wu K. Study on the Therapeutic Effects of Drug and Cognitive-Behavioral Therapy on Non-Erosive Reflux Disease Patients With Emotional Disorders. *Front Psychiatry.* 2018 May 9;9:115. doi: 10.3389/fpsy.2018.00115. PMID: 29867593; PMCID: PMC5954135.
 83. Li X, Lin S, Wang Z, Zhang H, Sun X, Li J, Wu D, Ke M, Fang X. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough: A possible mechanism elucidated by ambulatory pH-impedance-pressure monitoring. *Neurogastroenterol Motil.* 2019 Dec;31(12):e13707. doi: 10.1111/nmo.13707. Epub 2019 Sep 3.
 84. Liang TY, Deng RM, Li X, Xu X, Chen G. The role of nitric oxide in peptic ulcer: a narrative review. *Med Gas Res.* 2021 Jan-Mar;11(1):42-45. doi: 10.4103/2045-9912.310059
 85. Lin J.C. Effects and Safety of Antidepressants in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. Fuzhou: Fujian Medical University; 2015;2:121-129.
 86. Lin S, Li H, Fang X. Esophageal Motor Dysfunctions in Gastroesophageal Reflux Disease and Therapeutic Perspectives. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019 Oct 30;25(4):499-507. doi: 10.5056/jnm19081.
 87. Lin TC, Hsiao M. Leptin and Cancer: Updated Functional Roles in Carcinogenesis, Therapeutic Niches, and Developments. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 11;22(6):2870. doi: 10.3390/ijms22062870
 88. Li L, Cao Z, Zhang C, Pan W. Risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus using proton pump inhibitors: a systematic review with meta-analysis and sequential trial analysis. *Transl Cancer Res.* 2021 Apr;10(4):1620-1627. doi: 10.21037/tcr-20-3362.
 89. Losa M, Manz SM, Schindler V, Savarino E, Pohl D. Increased visceral sensitivity, elevated anxiety, and depression levels in patients with functional esophageal disorders and non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2021 Sep;33(9):e14177. doi: 10.1111/nmo.14177
 90. Lundberg JO, Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell.* 2022 Aug 4;185(16):2853-2878. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.010.
 91. Luo G, Li Y, Yao C, Li M, Li J, Zhang X. Prevalence of overweight and obesity in patients with major depressive disorder with anxiety: Mediating role of thyroid hormones and metabolic parameters. *J Affect Disord.* 2023 Aug 15;335:298-304. doi: 10.1016/j.jad.2023.05.008.
 92. Lynch, K.L. and Falk, G.W. (2021). *Helicobacter pylori* and GERD. In *The Esophagus* (eds J.E. Richter, D.O. Castell, D.A. Katzka, P.O. Katz, A. Smout, S. Spechler and M.F. Vaezi). <https://doi.org/10.1002/9781119599692.ch24>
 93. Mantero P, Matus GS, Corti RE, Cabanne AM, Zerbetto de Palma GG, Marchesi Olid L, Piskorz MM, Zubillaga MB, Janjetic MA, Goldman CG. *Helicobacter pylori* and corpus gastric pathology are associated with lower serum ghrelin. *World J Gastroenterol.* 2018 Jan 21;24(3):397-407. doi: 10.3748/wjg.v24.i3.397.
 94. Masood M, Low D, Deal SB, Kozarek RA. Gastroesophageal Reflux Disease in Obesity: Bariatric Surgery as Both the Cause and the Cure in the Morbidly Obese Population. *J Clin Med.* 2023 Aug 25;12(17):5543. doi: 10.3390/jcm12175543.
 95. Matthies M, Rosenstand K, Nissen I, Muijtens S, Riber LP, De Mey JGR, Bloksgaard M. Nitric oxide (NO) synthase but not NO, HNO or H₂ O₂ mediates endothelium-dependent relaxation of resistance arteries from patients with cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2022 Mar;179(5):1049-1064. doi: 10.1111/bph.15712.
 96. McColl KEL. The Gastric Acid Pocket (or Coat) and Its Attenuation in *Helicobacter pylori*-infected Subjects. *J Clin Gastroenterol.* 2018 Jan;52(1):1-5. doi: 10.1097/MCG.0000000000000939.
 97. Milanese Y, Lamers F, Bot M, Drent ML, Penninx BW. Leptin Dysregulation Is Specifically Associated With Major Depression With Atypical Features: Evidence for a Mechanism Connecting Obesity and Depression. *Biol Psychiatry.* 2017 May 1;81(9):807-814. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.10.023.

98. Min YW, Hong YS, Ko EJ, Lee JY, Ahn KD, Bae JM, Rhee PL. Nitroergic Pathway Is the Main Contributing Mechanism in the Human Gastric Fundus Relaxation: An In Vitro Study. *PLoS One*. 2016 Sep 2;11(9):e0162146. doi: 10.1371/journal.pone.0162146.
99. Miron I, Dumitrascu DL. Gastrointestinal motility disorders in obesity. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019 Oct-Dec;15(4):497-504. doi: 10.4183/aeb.2019.497.
100. Mittal R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease. *N Engl J Med*. 2020 Nov 12;383(20):1961-1972. doi: 10.1056/NEJMra2000328.
101. Mittal RK, Ledgerwood M, Caplin M, Xu P, Marquez-Lavencant W, Zifan A. Impaired sliding between the lower esophageal sphincter and crural diaphragm (esophageal hiatus) in patients with achalasia esophagus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2023 Oct 1;325(4):G368-G378. doi: 10.1152/ajpgi.00117.2023.
102. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, Leong D, Anand SS, Störk S, Branch KRH, Bhatt DL, Verhamme PB, O'Donnell M, Maggioni AP, Lonn EM, Piegas LS, Ertl G, Keltai M, Bruns NC, Muehlhofer E, Dagenais GR, Kim JH, Hori M, Steg PG, Hart RG, Diaz R, Alings M, Widimsky P, Avezum A, Probstfield J, Zhu J, Liang Y, Lopez-Jaramillo P, Kakkar AK, Parkhomenko AN, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Vinereanu D, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Metsarinne KP, Fox KAA, Yusuf S; COMPASS Investigators. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. 2019 Sep;157(3):682-691.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.05.056.
103. Mungan Z, Pınarbaşı Şimşek B. Which drugs are risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease? *Turk J Gastroenterol*. 2017 Dec;28(Suppl 1):S38-S43. doi: 10.5152/tjg.2017.11.
104. Münzberg H, Singh P, Heymsfield SB, Yu S, Morrison CD. Recent advances in understanding the role of leptin in energy homeostasis. *F1000Res*. 2020 May 27;9:F1000 Faculty Rev-451. doi: 10.12688/f1000research.24260.1.
105. Murata T, Asanuma K, Ara N, Iijima K, Hatta W, Hamada S, Asano N, Koike T, Imatani A, Masamune A, Shimosegawa T. Leptin Aggravates Reflux Esophagitis by Increasing Tissue Levels of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Rats. *Tohoku J Exp Med*. 2018 May;245(1):45-53. doi: 10.1620/tjem.245.45.
106. Naik RD, Meyers MH, Vaezi MF. Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2020 Apr;16(4):196-205.
107. Nam SY, Kim YW, Park BJ, Ryu KH, Choi JJ, Nam BH, Kim HB. Effect of abdominal visceral fat on the development of new erosive esophagitis: a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;29(4):388-395. doi: 10.1097/MEG.0000000000000799.
108. Ness-Jensen E, Lagergren J. Tobacco smoking, alcohol consumption and gastro-oesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017 Oct;31(5):501-508. doi: 10.1016/j.bpg.2017.09.004.
109. Neto RML, Herbella FAM, Zugman A, Velanovich V, Montera B, Schlottmann F, Patti MG. Minor psychiatric disorders and objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2019 Dec;33(12):4116-4121. doi: 10.1007/s00464-019-06716-y.
110. Nikaki K, Woodland P, Lee C, Ghisa M, Marinelli C, Savarino E, Sifrim D. Esophageal mucosal innervation in functional heartburn: Closer to healthy asymptomatic subjects than to non-erosive reflux disease patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2019 Sep;31(9):e13667. doi: 10.1111/nmo.13667.
111. Niklasson A, Denison H, Rydén A. Gender differences in symptoms in partial responders to proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease. *United European Gastroenterol J*. 2015 Oct;3(5):443-52. doi: 10.1177/2050640614558343.
112. Niknam R, Lankarani KB, Moghadami M, Taghavi SA, Zahiri L, Fallahi MJ. The association between helicobacter pylori infection and erosive gastroesophageal reflux disease; a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2022 Mar 19;22(1):267. doi: 10.1186/s12879-022-07278-6.
113. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, Conway BR, Ghori MU. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Apr 2;10(1):5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1.
114. Nogueira MADS, de Assis BDS, Ferreira CCD, Franco-Sena Siqueira AB, Leão LSCS, de Aquino LA. Is level of anxiety associated with overweight and obesity risk in university students? The NUTSAU Study. *Nutr Hosp*. 2021 Jun 10;38(3):488-494. English. doi: 10.20960/nh.03376.
115. Nweneka CV, Prentice AM. Helicobacter pylori infection and circulating ghrelin levels — a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2011 January 26;11:7.
116. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, Gojobori T, Isenovic ER. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 18;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887.
117. Okamoto T, Ito A. The Association between Smoking Exposure and Reflux Esophagitis: A Cross-sectional Study among Men Conducted as a Part of Health Screening. *Intern Med*. 2023 Dec 15;62(24):3571-3577. doi: 10.2169/internalmedicine.0451-22.
118. Oor JE, Koetje JH, Roks DJ, Nieuwenhuijs VB, Hazebroek EJ. Laparoscopic Hiatal Hernia Repair in the Elderly Patient. *World J Surg*. 2016 Jun;40(6):1404-11. doi: 10.1007/s00268-016-3428-y.
119. Opel N, Thalamuthu A, Milaneschi Y, Grotegerd D, Flint C, Leenings R, Goltermann J, Richter M, Hahn T, Woditsch G, Berger K, Hermesdorf M, McIntosh A, Whalley HC, Harris MA, MacMaster FP, Walter H, Veer IM, Frodl T, Carballado A, Krug A, Nenadic I, Kircher T, Aleman A, Groenewold NA, Stein DJ, Soares JC, Zunta-Soares GB, Mwangi B, Wu MJ, Walter M, Li M, Harrison BJ, Davey CG, Cullen KR, Klimes-Dougan B, Mueller BA, Sämann PG, Penninx B, Nawijn L, Veltman DJ, Aftanas L, Brak IV, Filimonova EA, Osipov EA, Reneman L, Schranter A, Grabe HJ, Van der Auwera S, Wittfeld K, Hosten N, Völzke H, Sim K, Gotlib IH, Sacchet MD, Lagopoulos J, Hatton SN, Hickie I, Pozzi E, Thompson PM, Jahanshad N, Schmaal L, Baune BT, Dannlowski U. Brain structural abnormalities in obesity: relation to age, genetic risk, and common psychiatric disorders : Evidence through univariate and multivariate mega-analysis including 6420 participants from the ENIGMA MDD working group. *Mol Psychiatry*. 2021 Sep;26(9):4839-4852. doi: 10.1038/s41380-020-0774-9.
120. Oshima T, Miwa H. Potent potassium-competitive acid blockers: a new era for the treatment of acid-related diseases. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(3):334-344.
121. Paris S, Ekeanyanwu R, Jiang Y, Davis D, Spechler SJ, Souza RF. Obesity and its effects on the esophageal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021 Sep 1;321(3):G335-G343. doi: 10.1152/ajpgi.00199.2021.
122. Parrillo L, Spinelli R, Longo M, Zatterale F, Santamaria G, Leone A, Campitelli M, Raciti GA, Beguinot F. The

- Transcription Factor HOXA5: Novel Insights into Metabolic Diseases and Adipose Tissue Dysfunction. *Cells*. 2023 Aug 18;12(16):2090. doi: 10.3390/cells12162090.
123. Pasricha TS, Kochar B. Vaping-associated esophagitis. *BMC Gastroenterol*. 2021 Mar 5;21(1):106. doi: 10.1186/s12876-021-01695-8.
 124. Patcharatrakul T, Linlawan S, Plaidum S, Gonlachanvit S. The Effect of Rice vs. Wheat Ingestion on Postprandial Gastroesophageal Reflux (GER) Symptoms in Patients with Overlapping GERD-Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Foods*. 2021 Dec 23;11(1):26. doi: 10.3390/foods11010026.
 125. Patel DA, Yadlapati R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders: Current Approach to Diagnostics and Therapeutics. *Gastroenterology*. 2022 May;162(6):1617-1634. doi: 10.1053/j.gastro.2021.12.289.
 126. Pavić I, Navratil M, Bosanac M, Fureš JS, Jureković II, Hojsak I. The Role of Combined Multichannel Intraluminal Impedance-pH Monitoring in Infants with Brief, Resolved, Unexplained Events. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2021 May;24(3):256-264. doi: 10.5223/pghn.2021.24.3.256.
 127. Paul S, Abbas MS, Nassar ST, Tasha T, Desai A, Bajgain A, Ali A, Dutta C, Pasha K, Khan S. Correlation of Anxiety and Depression to the Development of Gastroesophageal Disease in the Younger Population. *Cureus*. 2022 Dec 19;14(12):e32712. doi: 10.7759/cureus.32712.
 128. Pelzner K, Fuchs C, Petersen M, Maus M, Bruns CJ, Leers JM. Sex- and gender-specific differences in symptoms and health-related quality of life among patients with gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2024 Feb 29;37(3):doad064. doi: 10.1093/dote/doad064.
 129. Peterli R., Wölnerhanssen B.K., Peters T., Vetter D., Kröll D., Borbély Y., Schultes B., Beglinger C., Drewe J., Schiesser M., et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss in Patients with Morbid Obesity: The SM-BOSS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319:255–265. doi: 10.1001/jama.2017.20897.
 130. Pineda E, Sanchez-Romero LM, Brown M, Jaccard A, Jewell J, Galea G, Webber L, Breda J. Forecasting Future Trends in Obesity across Europe: The Value of Improving Surveillance. *Obes Facts*. 2018;11(5):360-371. doi:10.1159/000492115.
 131. Protopapas AA, Papagiouvanni I, Protopapas AN, Goulis I. Helicobacter pylori infection diagnosis and management: current practices of Greek gastroenterologists. *Ann Gastroenterol*. 2024 Jan-Feb;37(1):15-21. doi: 10.20524/aog.2024.0844.
 132. Qumsiyeh Y, Ponniah S.A., Estores D., Yang D., Johnson-Mann C.N., Friedmann J., Ayzengart A., Draganov P.V. Barrett's esophagus after sleeve gastrectomy: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest. Endosc*. 2021;93:343–352.e2. doi: 10.1016/j.gie.2020.08.008.
 133. Rehman K, Akash MSH, Alina Z. Leptin: A new therapeutic target for treatment of diabetes mellitus. *J Cell Biochem*. 2018 Jul;119(7):5016-5027. doi: 10.1002/jcb.26580.
 134. Ribolsi M, Ghisa M, Savarino E. Nonachalasic esophageal motor disorders, from diagnosis to therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;16(3):205-216. doi: 10.1080/17474124.2022.2047648.
 135. Ribolsi M, Guarino MPL, Tullio A, Cicala M. Post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and mean nocturnal baseline impedance predict PPI response in GERD patients with extra esophageal symptoms. *Dig Liver Dis*. 2020 Feb;52(2):173-177. doi: 10.1016/j.dld.2019.09.011.
 136. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):267-276. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.045.
 137. Rinsma NF, Farré R, Troost FJ, Elizalde M, Keszthelyi D, Helyes Z, Masclee AA, Conchillo JM. Exploration of the Esophageal Mucosal Barrier in Non-Erosive Reflux Disease. *Int J Mol Sci*. 2017 May 19;18(5):1091. doi: 10.3390/ijms18051091.
 138. Riviére P, Vauquelin B, Rolland E, Melchior C, Roman S, Bruley des Varannes S, Mion F, Gourcerol G, Sacher-Huvelin S, Zerbib F. Low FODMAPs diet or usual dietary advice for the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease: An open-labeled randomized trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2021 Sep;33(9):e14181. doi: 10.1111/nmo.14181.
 139. Rubenstein JH, Morgenstern H, McConell D, et al. Associations of diabetes mellitus, insulin, leptin and ghrelin with gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2013;145 (6):1237–1244.
 140. Ruigomez A, Johansson S, Wernersson B, et al. Gastroesophageal reflux disease in primary care: Using changes in proton pump inhibitor therapy as an indicator of partial response. *Scand J Gastroenterol*. 2012; 47: 751–761.
 141. Rushton S, Carman MJ. Chest Pain: If It Is Not the Heart, What Is It? *Nurs Clin North Am*. 2018 Sep;53(3):421-431. doi: 10.1016/j.cnur.2018.04.009.
 142. Sadafi S, Azizi A, Pasdar Y, Shakiba E, Darbandi M. Risk factors for gastroesophageal reflux disease: a population-based study. *BMC Gastroenterol*. 2024 Feb 5;24(1):64. doi: 10.1186/s12876-024-03143-9.
 143. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med*. 2021 Sep;136:104754. doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104754.
 144. Samara A, Murphy T, Strain J, Rutlin J, Sun P, Neyman O, Sreevalsan N, Shimony JS, Ances BM, Song SK, Hershey T, Eisenstein SA. Neuroinflammation and White Matter Alterations in Obesity Assessed by Diffusion Basis Spectrum Imaging. *Front Hum Neurosci*. 2020 Jan 14;13:464. doi: 10.3389/fnhum.2019.00464.
 145. Sami SS, Ragunath K. The Los Angeles Classification of Gastroesophageal Reflux Disease, Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy. 2013;1(1):103-104. doi: 10.1016/S2212-0971(13)70046-3.
 146. Sanders KM, Ward SM. Nitric oxide and its role as a non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory neurotransmitter in the gastrointestinal tract. *Br J Pharmacol*. 2019 Jan;176(2):212-227. doi: 10.1111/bph.14459.
 147. Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, Sampaio MM, Marques HS, Oliveira E Silva N, de Magalhães Queiroz DM, de Melo FF. Helicobacter pylori infection: Beyond gastric manifestations. *World J Gastroenterol*. 2020 Jul 28;26(28):4076-4093. doi: 10.3748/wjg.v26.i28.4076.
 148. Savarino E, Marabotto E, Savarino V. Recent insights on functional heartburn and reflux hypersensitivity. *Curr Opin Gastroenterol*. 2022 Jul 1;38(4):417-422. doi: 10.1097/MOG.0000000000000846.
 149. Schinzari, F.; Tesaro, M.; Rovella, V.; Di Daniele, N.; Mores, N.; Veneziani, A.; Cardillo, C. Leptin Stimulates Both Endothelin-1 and Nitric Oxide Activity in Lean Subjects But Not in Patients With Obesity-Related Metabolic Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013, 98, 1235–1241.
 150. Schlottmann F, Dreifuss NH, Patti MG. Obesity and esophageal cancer: GERD, Barrett's esophagus, and molecular carcinogenic pathways. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;14(6):425-433. doi: 10.1080/17474124.2020.1764348.
 151. Schnoll-Sussman F, Niec R, Katz PO. Proton Pump Inhibitors: The Good, Bad, and Ugly. *Gastrointest Endosc Clin N Am*.

- 2020 Apr;30(2):239-251. doi: 10.1016/j.jgiec.2019.12.005. Epub 2020 Jan 13.
152. Schuitemaker JM, van Dijk M, Oude Nijhuis RAB, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Associations Between Sleep Position and Nocturnal Gastroesophageal Reflux: A Study Using Concurrent Monitoring of Sleep Position and Esophageal pH and Impedance. *Am J Gastroenterol*. 2022 Feb 1;117(2):346-351. doi: 10.14309/ajg.0000000000001588.
 153. Scida S, Russo M, Miraglia C, Leandro G, Franzoni L, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and GERD. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17;89(8-S):40-43. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7918.
 154. Seo SI, You SC, Park CH, Kim TJ, Ko YS, Kim Y, Yoo JJ, Kim J, Shin WG. Comparative risk of *Clostridium difficile* infection between proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists: A 15-year hospital cohort study using a common data model. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;35(8):1325-1330. doi: 10.1111/jgh.14983.
 155. Shi HX, Wang ZF, Sun XH. [Characteristics of esophageal motility and clinical presentation in gastroesophageal reflux disease patients of different age groups]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2021 Apr 13;101(14):1015-1019. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200713-02110.
 156. Singh M, Lee J, Gupta N, Gaddam S, Smith BK, Wani SB, Sullivan DK, Rastogi A, Bansal A, Donnelly JE, Sharma P. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Feb;21(2):284-90. doi: 10.1002/oby.20279.
 157. Söderquist F, Syk M, Just D, Kurbalija Novicic Z, Rasmusson AJ, Hellström PM, Ramklint M, Cunningham JL. A cross-sectional study of gastrointestinal symptoms, depressive symptoms and trait anxiety in young adults. *BMC Psychiatry*. 2020 Nov 11;20(1):535. doi: 10.1186/s12888-020-02940-2.
 158. Song KY. Complications after antireflux surgery (ARS) and their management. *Foregut Surg*. 2022 Jan;2(1):1-7. <https://doi.org/10.51666/fs.2022.2.e2>.
 159. Stanek A, Gadowska-Cicha A, Gawron K, Wielkoszyński T, Adamek B, Cieślak G, Wiczowski A, Sieroń A. Role of nitric oxide in physiology and pathology of the gastrointestinal tract. *Mini Rev Med Chem*. 2008 Dec;8(14):1549-60. doi: 10.2174/138955708786786462.
 160. Sugimoto M, Murata M, Mizuno H, Iwata E, Nagata N, Itoi T, Kawai T. Endoscopic Reflux Esophagitis and Reflux-Related Symptoms after *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020 Sep 18;9(9):3007. doi: 10.3390/jcm9093007.
 161. Sumi S, Ishimura N, Mikami H, Okimoto E, Tamagawa Y, Mishiro T, Kinoshita Y, Ishihara S. Evaluations of Gastric Acid Pocket Using Novel Vertical 8-Channel pH Monitoring System and Effects of Acid Secretion Inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021 Jul 30;27(3):370-376. doi: 10.5056/jnm20115.
 162. Szomstein S, Cracco A, Melendez-Rosado J. Motility Disorders: Workup and Evaluation. *Benign Esophageal Disease [Internet]*. 2021;91-102. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-51489-1_9.
 163. Tai YT, Tong CV. The Perilous PPI: Proton Pump Inhibitor as a Cause of Clinically Significant Hypomagnesaemia. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2020;35(1):109-113. doi: 10.15605/jafes.035.01.18.
 164. Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin Sci (Lond)*. 2021 Mar 26;135(6):731-752. doi: 10.1042/CS20200895.
 165. Tenopoulou M, Doulias PT. Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism. *F1000Res*. 2020 Oct 1;9:F1000 Faculty Rev-1190. doi: 10.12688/f1000research.19998.1.
 166. Thomas SJ, Almers L, Schneider J, Graham JE, Havel PJ, Corley DA. Ghrelin and Leptin Have a Complex Relationship with Risk of Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci*. 2016 Jan;61(1):70-9. doi: 10.1007/s10620-015-3867-6. Epub 2015 Sep 22.
 167. Trinh T, Broxmeyer HE. Role for Leptin and Leptin Receptors in Stem Cells During Health and Diseases. *Stem Cell Rev Rep*. 2021;17:511-522. doi: 10.1007/s12015-021-10132-y.
 168. Tsirigotaki A, Dansercoer A, Verschueren KHG, Marković I, Pollmann C, Hafer M, Felix J, Birck C, Van Putte W, Catteeuw D, Tavernier J, Fernando Bazan J, Piehler J, Savvides SN, Verstraete K. Mechanism of receptor assembly via the pleiotropic adipokine Leptin. *Nat Struct Mol Biol*. 2023 Apr;30(4):551-563. doi: 10.1038/s41594-023-00941-9.
 169. Tustumi F, Bernardo WM, Mariano da Rocha JR, Szachnowicz S, Bernal da Costa Seguro FC, Bianchi ET, Takeda FR, Afonso de Miranda Neto A, Aissar Sallum RA, Cecconello I. Anti-reflux surgery for controlling respiratory symptoms of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*. 2021 Jan;44(1):2-10. doi: 10.1016/j.asjsur.2020.04.017.
 170. Vaezi MF, Shaheen NJ, Muthusamy VR. State of Evidence in Minimally Invasive Management of Gastroesophageal Reflux: Findings of a Scoping Review. *Gastroenterology*. 2020 Oct;159(4):1504-1525. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.097.
 171. Vakil N, Vieth M, Wernersson B, Wissmar J, Dent J. Diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease is enhanced by adding oesophageal histology and excluding epigastric pain. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 May;45(10):1350-1357. doi: 10.1111/apt.14028.
 172. Valentini DF Jr, Fernandes D, Campos VJ, Mazzini GS, Gurski RR. Dietary weight loss intervention provides improvement of gastroesophageal reflux disease symptoms-A randomized clinical trial. *Clin Obes*. 2023 Feb;13(1):e12556. doi: 10.1111/cob.12556.
 173. Valezi AC, Herbella FAM, Schlottmann F, Patti MG. Gastroesophageal Reflux Disease in Obese Patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018 Aug;28(8):949-952. doi: 10.1089/lap.2018.0395.
 174. Van den Houte K, Carbone F, Goelen N, Schol J, Masuy I, Arts J, Caenepeel P, Staessen D, Vergauwe P, Van Roey G, Latour P, Piessevaux H, Maldague P, Gerkens A, Wuestenberghs F, Vandenberghe A, Tack J. Effects of Rome IV Definitions of Functional Dyspepsia Subgroups in Secondary Care. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug;19(8):1620-1626. doi: 10.1016/j.cgh.2020.06.043.
 175. Vieth M, Mastracci L, Vakil N, Dent J, Wernersson B, Baldycheva I, Wissmar J, Ruth M, Fiocca R. Epithelial Thickness is a Marker of Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;14(11):1544-1551.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.06.018.
 176. Visaggi P, Mariani L, Svizzero FB, Tarducci L, Sostilio A, Frazzoni M, Tolone S, Penagini R, Frazzoni L, Ceccarelli L, Savarino V, Bellini M, Gyawali PC, Savarino EV, de Bortoli N. Clinical use of mean nocturnal baseline impedance and post-reflux swallow-induced peristaltic wave index for the diagnosis of gastro-esophageal reflux disease. *Esophagus*. 2022 Oct;19(4):525-534. doi: 10.1007/s10388-022-00933-6.
 177. Wang B, Sun Q, Du Y, Mu K, Jiao J. Diagnosis and Etiological Analysis of Gastroesophageal Reflux Disease by Gastric Filling Ultrasound and GerdQ Scale. *J Healthc Eng*. 2021 Nov 15;2021:5629067. doi: 10.1155/2021/5629067. Retraction in: *J Healthc Eng*. 2023 Oct 11;2023:9781637.

178. Wang R, Wang J, Hu S. Study on the relationship of depression, anxiety, lifestyle and eating habits with the severity of reflux esophagitis. *BMC Gastroenterol*. 2021 Mar 20;21(1):127. doi: 10.1186/s12876-021-01717-5.
179. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, Barrett JL, Giles CM, Flax C, Long MW, Gortmaker SL. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2440-2450. doi: 10.1056/NEJMsa1909301.
180. Wilson BF, Dang J, Masuda D, Cowler T. Esophageal Adenocarcinoma in an Active Duty Sailor: A Case Report. *Mil Med*. 2023 Jan 4;188(1-2):404-406. doi: 10.1093/milmed/usac096.
181. Wong MW, Liu TT, Yi CH, Lei WY, Hung JS, Omari T, Cock C, Liang SW, Gyawali CP, Chen CL. Analysis of contractile segment impedance during straight leg raise maneuver using high-resolution impedance manometry increases diagnostic yield in reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2022 Jan;34(1):e14135. doi: 10.1111/nmo.14135.
182. Wu J, Ma Y, Chen Y. GERD-related chronic cough: Possible mechanism, diagnosis and treatment. *Front Physiol*. 2022 Oct 20;13:1005404. doi: 10.3389/fphys.2022.1005404.
183. Xie M, Deng L, Fass R, Song G. Obesity is associated with higher prevalence of gastroesophageal reflux disease and reflux related complications: A global healthcare database study. *Neurogastroenterol Motil*. 2024 Apr;36(4):e14750. doi: 10.1111/nmo.14750.
181. Wong MW, Liu TT, Yi CH, Lei WY, Hung JS, Omari T, Cock C, Liang SW, Gyawali CP, Chen CL. Analysis of contractile

Патофізіологічні та біохімічно-молекулярні концепції коморбідного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ожиріння в осіб молодого віку

Проф. А.Г. Опарін, доц. Ю. Г. Федченко, доц. А.В. Благовещенська, доц. Л.О. Хоменко, доц. А.Є. Новохатня, доц. Т.М. Опаріна, асп. О.М. Каширцева, асист. І.П. Кореновський
Харківський національний медичний університет

У статті проаналізовано останні уявлення про патогенетичні механізми поєднаного формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ожиріння в осіб молодого віку. Особливу увагу приділено ролі у цьому процесі гормонів жирової тканини та оксиду азоту. Відзначено невирішені та спірні питання на сьогодні питання та проаналізовано перспективи подальших досліджень у цьому напрямі.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ожиріння, молодий вік, коморбідний перебіг, патогенез.

Pathophysiological and biochemical-molecular concepts of the comorbid course of gastroesophageal reflux disease and obesity in young people

Prof. A.G. Oparin, assoc. prof. Yu. G. Fedchenko, assoc. prof. A.V. Blagoveshchenska, assoc. prof. L.O. Khomenko, assoc. prof. A.E. Novohatnya, assoc. prof. T.M. Oparina, asst. O.M. Kashirtseva, asst. I.P. Korenovsky
Kharkiv National Medical University

The article analyzes the latest ideas about the pathogenetic mechanisms of the combined formation of gastroesophageal reflux disease and obesity in young people. Special attention is paid to the role of adipose tissue hormones and nitric oxide in this process. Unresolved and controversial issues to date are noted, and prospects for further research in this direction are analyzed.

Key words: gastroesophageal reflux disease, obesity, young age, comorbid course, pathogenesis.

Контактна інформація: Опарін Анатолій Георгійович —
доктор медичних наук, професор,
Харківський національний медичний університет,
Харків, 61057, по. Науки, 4.

Стаття надійшла до редакції 03.10.2024 р.