

위식도역류질환의 표현형과 렙틴은 상관성이 있는가?

경북대학교 의학전문대학원 내과학교실, 첨단 진단예측 의료기술 연구소*, 대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실[†]

전성우 · 정민규 · 이명훈* · 권중구[†]

Is There a Relationship between Leptin and the Phenotype of Gastroesophageal Reflux Disease?

Seong Woo Jeon, M.D., Ph.D., Min Kyu Jung, M.D., Ph.D., Myung Hoon Lee, Ph.D.*,
and Joong Goo Kwon, M.D., Ph.D.[†]

Department of Internal Medicine, The Advanced Medical Technology Cluster Center for Diagnosis and Prediction*,
Kyungpook National University School of Medicine, Internal Medicine,
Catholic University of Daegu School of Medicine[†], Daegu, Korea

Background/Aims: Obesity is associated with gastroesophageal reflux disease (GERD). Leptin is a hormone which controls appetite and energy homeostasis. Alterations of its level in humans have been linked with obesity and related carcinogenesis. We postulated that the leptin level in plasma or tissues might be different according to the phenotype of GERD. We evaluated this hormone in patients with non-erosive reflux disease (NERD) and reflux esophagitis (RE) with demographic characteristics to confirm the postulation. **Methods:** The patients with typical GERD symptoms such as acid regurgitation and heartburn were prospectively enrolled and evaluated. The demographic data included body mass index, waist circumference, smoking, and the consumption of coffee. Rapid urease test was done to evaluate the status of *Helicobacter pylori* infection. We measured plasma leptin level along with the tissue level, which was obtained from the fundus of stomach. **Results:** A total of 44 patients were evaluated (RE 20 cases, NERD 24 cases). No demographic data was different between the two groups, except waist circumference (mean 88.6 cm in RE, 80.9 cm in NERD, $p=0.006$), smoking (45% in RE, 12.5% in NERD, $p=0.021$) and coffee consumption (85% in RE, 50% in NERD, $p=0.025$). The level of plasma leptin was not different between the two groups. The level of tissue leptin was also not different between the two groups with an increasing tendency in RE (mean 32.5 ng/mL vs. 28.0 ng/mL in NERD). **Conclusions:** We could not find any association between plasma and tissue leptin levels and the phenotype of GERD. However, increasing tendency in RE could afford to further studies in near future. (Korean J Gastroenterol 2010;56:15-19)

Key Words: Leptin; Gastroesophageal reflux disease; Obesity

접수: 2010년 1월 25일, 승인: 2010년 4월 10일
연락처: 권중구, 705-718, 대구시 남구 대명4동 3056-6
대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (053) 650-4215, Fax: (053) 628-4005
E-mail: kwonjg@cu.ac.kr

Correspondence to: Joong Goo Kwon, M.D.
Department of Internal Medicine, Catholic University of
Daegu School of Medicine, 3056-6, Daemyung 4-dong,
Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
Tel: +82-53-650-4215, Fax: +82-53-628-4005
E-mail: kwonjg@cu.ac.kr

서론

위식도역류질환은 최근 그 빈도가 빠르게 증가하여 미국에서는 인구의 20%가 이환되어 있으며,¹ 아시아 지역에서도 유병률이 증가하는 질환으로 관심을 받고 있다.^{2,3} 상부위장관내시경을 받는 환자에서 미란식도염의 유병률은 6-15%로 보고되어 있고, 바렛식도의 유병률은 8-19%로 보고되고 있다.^{4,7} 위식도역류질환과 이로 인한 합병증의 증가는 식생활의 변화나 음주, 흡연 등이 원인으로 생각된다. 최근 위식도역류를 유발하는 위험인자로서 비만에 대한 연구가 활발하게 진행되었다.⁸⁻¹⁰

위식도역류질환에서 비만이 하나의 위험인자가 될 수 있다는 연구가 많으나 모든 연구에서 상관관계를 가지지 않아 비만과의 연관성에 대해서는 아직 이견이 존재한다.¹¹ 위식도역류질환이나 바렛식도에서 허리둘레의 증가가 위험인자라는 연구결과는 복부지방의 중요성을 보여 준다.¹² 비만 또는 허리둘레의 증가는 복압을 상승시키고 위식도괄약근의 이완을 촉진시킨다.

렙틴은 주로 지방세포에서 만들어져 식욕의 조절과 에너지 항상성에 기여하는 호르몬이다.¹³ 렙틴을 주입시에 식도 선암의 성장을 촉진시켜, 이상 성장에 관여를 하는 것으로 보인다.^{14,15} 또한 식도 점막의 염증 및 화생에 렙틴 수용체의 발현이 관여한다는 보고도 있다.¹⁶

저자들은 비만의 정도 및 렙틴의 발현이 위식도역류질환에서 나타나는 다양한 형태적 변화, 즉 비미란역류질환, 미란식도염 및 바렛식도에서 각각 다를 것이며 바렛식도로 갈수록 높을 것으로 가정을 하였다. 이 연구의 목적은 위식도역류질환 중 비미란역류질환과 미란식도염에서 혈액과 위 조직의 렙틴 발현에 차이가 있는지 알아보고 비만 및 복부 비만과의 관계를 규명하는 것이다.

대상 및 방법

1. 위식도역류질환의 진단 및 비만 정도 평가

이 연구는 2008년 7월부터 2009년 4월까지 경북대학교병원과 대구가톨릭의료원에 내원하여 위식도역류질환이 의심되는 사람들 중 연구방법 및 목적에 대해 설명한 후 동의서를 작성한 환자를 대상으로 하였다. 환자들은 8시간 이상의 금식 후 상부위장관 내시경을 받았다. 내시경 시행 전에 위식도역류질환의 증상에 대한 설문지를 작성하고 키 및 몸무게를 측정하여 체질량지수(body mass index, BMI)를 구하고 혈액을 채취하였다. 위식도역류질환은 흉골 뒤쪽 가슴부위에 타는 듯한 또는 쓰린 증상을 내원 전 1개월 동안 주 2회 이상 가진 것으로 정의하였으며 18세에서 75세까지의 환자

를 등록하였다. 상부위장관내시경에서 동반된 암이 있거나 위장수술의 과거력, 스테로이드나 면역억제제를 복용하는 경우, 복부 지방 흡입술의 과거력이 있는 경우 및 식도운동 질환이 있는 경우는 제외하였다. 허리둘레는 미국 국립보건원의 권유에 따라 장골능(iliac crest)의 가장 높은 부위에서 정상 호흡 중에 측정하였다. BMI가 25 kg/m² 미만일 경우 정상, 25-29.9 kg/m²일 경우 과체중, 30 kg/m² 이상일 경우 비만으로 정의하였다.¹⁷ 내시경에서 식도염의 정도는 LA 분류법¹⁸을 사용하였으며 증상이 없는 경우는 제외하였다. 유문부와 원위 체부에서 각각 하나의 조직을 얻어서 신속요소 분해검사를 시행하여 헬리코박터균의 유무를 판정하였다. 비미란역류질환은 최근 한 달 간 주 2회 이상의 가슴쓰림이나 산역류 등의 전형적인 위식도역류 증상은 있으나 내시경에서 음성인 경우로 정의하였으며 미세변화(minimal change)는 포함하지 않았다.¹⁹ 이 연구는 각 연구센터의 윤리위원회 승인 하에 이루어졌다.

2. 렙틴의 측정

혈청 렙틴의 측정은 혈액을 채취하여 원심분리를 한 후 혈청을 추출해서 -80°C에 보관한 후에 실험실로 보내어 ELISA 방법(R&D systems, Minneapolis, MN, USA)으로 측정하였다. 먼저 소형판(microplate)의 각 방(well)에 분석 희석액(assay diluents) 100 μ L를 첨가한 후 표준화된 대조 샘플과 실험하려는 샘플에 번호를 매겨 넣었다. 상온에서 2시간 동안 반응시킨 후 버퍼로 세척을 시행하였다. 렙틴 접합체(conjugate) 200 μ L를 각 방에 첨가한 후 상온에서 1시간 동안 반응을 시켰다. 다시 버퍼로 세척한 후 기질 용액(substrate solution) 200 μ L를 각 방에 넣고 30분간 반응시킨 후 정지용액(stop solution) 50 μ L를 각 방에 첨가하였다. 마지막으로 색깔 변화를 유도하여 ELISA 분석기를 이용하여 450 nm 파장에서 흡광도를 측정하였다. 조직의 렙틴치를 알기 위하여 내시경검사 시 위 기저부에서 두 개의 조직을 겸자로 채취하여(각각 6 mm³) phosphate buffered saline (PBS) 버퍼로 씻은 후에 튜브에 냉동 보관한 후 실험실로 보내 균질화(homogenize)한 후 같은 방법으로 농도를 측정하였다. 혈청과 조직에서 측정은 각각 세 번 시행하였으며 중간값을 최종값으로 사용하였다.

3. 통계분석

미란식도염, 비미란역류질환의 두 군으로 나누어 통계분석을 시행하였다. 연속변수인 혈청과 조직의 렙틴치, 체질량지수, 허리둘레, 나이 등은 Mann-Whitney U 방법을 이용하여 비교하였다. 계측변수는 chi-square test를 이용하였다. 통계프로그램은 SPSS ver 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. p-value가 0.05 이하인 경우 유의한 것으로

Table 1. Clinical Characteristics of the Study Patients according to the Presence of Esophageal Mucosal Break

Characteristics	RE (n=20)	NERD (n=24)	p-value
Mean age (years) (SD)	50 (13)	50 (14)	0.80
Sex (Male/Female)	11/9	9/15	0.36
Mean BMI (kg/m ²) (SD)	24.0 (3.7)	21.6 (2.7)	0.13
BMI ≤ 25	12	20	
25 < BMI ≤ 30	7	4	
BMI > 30	1	0	
Waist circumference (cm) (SD)	88.6 (8.7)	80.9 (8.7)	0.006
<i>H. pylori</i> positive (%)	8 (40)	10 (41.7)	1.0
Current smoker (%)	9 (45)	3 (12.5)	0.021
Consumption of coffee (yes, %)	17 (85)	12 (50)	0.025

RE, reflux esophagitis; NERD, nonerosive reflux disease; BMI, body mass index.

Table 2. Mean Plasma and Fundic Leptin Levels of the Study Patients according to the Presence of Esophageal Mucosal Break

Leptin	RE (n=20)	NERD (n=24)	p-value
Plasma (ng/mL) (SD)	72.3 (78.3)	55.8 (52.9)	0.41
Fundus (ng/mL) (SD)	32.5 (13.4)	28.0 (8.9)	0.19

RE, reflux esophagitis; NERD, nonerosive reflux disease; SD, standard deviation.

Table 3. Mean Plasma and Fundic Leptin Levels in *H. pylori* Negative Patients according to the Presence of Esophageal Mucosal Break

Leptin	RE (n=12)	NERD (n=14)	p-value
Plasma (ng/mL) (SD)	87.2 (95.3)	52.7 (45.6)	0.24
Fundus (ng/mL) (SD)	31.5 (12.3)	28.6 (9.9)	0.50

RE, reflux esophagitis; NERD, nonerosive reflux disease; SD, standard deviation.

판단하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상 특성

모두 44명의 환자가 등록되었다. 미란식도염이 20명이었으며 비미란역류질환이 24명이었다. 미란식도염에서 LA 분류 B는 4명이었으며, 나머지는 LA 분류 A였다. 양 군간 환자의 나이 및 성별에는 차이가 없었으며 체질량지수도 유의한 차이는 없었다. 허리둘레는 미란식도염환자에서 유의하게 높았으며 흡연자나 커피를 마시는 경우도 미란식도염에서 의미있게 많았다(Table 1). 다변량 분석을 하였으나 대상환자 수가 적어 의미있는 변수를 찾을 수는 없었다.

2. 혈액 및 조직의 랩틴치

대상환자에서 측정한 혈액 및 조직의 랩틴치는 양 군간에서 유의한 차이가 없었다. 미란식도염 군에서 랩틴치가 비미란역류질환군에 비하여 높은 경향을 보였으나 통계적인 차이는 없었다(Table 2).

3. 헬리코박터균 음성환자에서의 랩틴치

헬리코박터균은 위식도역류질환과 음의 상관 관계를 가지며 위의 랩틴 생성에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있어 헬리코박터균 음성인 환자를 대상으로 하여 랩틴치를 비교 분석하였다. 그러나, 양 군 간에 통계적인 차이를 볼 수는 없었다(Table 3).

고 찰

과거에는 위식도역류질환을 분류하는데 있어 비미란역류질환에서 미란식도염을 거쳐 바렛식도로 진행되는 일련의 스펙트럼 개념이 일반적이었던²⁰ 이미 발생단계에서부터 표현형이 달라서 각각의 질환으로 나타나며 질병 간에 이동은 거의 없다는 것이 최근의 견해이다.²¹ 이 연구는 랩틴이 위식도역류질환의 다양한 표현형에 관여를 할 것이라는 가정 하에 진행하였다.

랩틴 수용체는 위장관의 전 영역에 걸쳐 분포하며 식도에 서도 발현된다.²² 랩틴은 식도상피 배양을 통한 실험에서 성장을 촉진하는 것으로 알려져 있어 생체 내에서도 이런 작용을 할 것으로 생각한다.¹⁵ 혈중의 랩틴은 지방의 체내 축적 정도를 반영한다.²³ 이 연구에서 양 군 간에 체질량지수의 차이는 없었고 대부분은 정상 체질량지수를 가졌으며 혈

중 랩틴도 차이가 없었다. 그러나, 혈중 랩틴치가 미란식도염 군에서 비미란역류질환군보다 약간 높은 경향을 보여서 랩틴이 체질량지수에 상관없이 식도의 미란과 상관관계가 있을 수 있음을 짐작해 볼 수 있으나 대상환자수가 적어 통계적 의의를 얻지는 못했다.

조직에서 랩틴이 식도상피의 표현형을 조절할 수 있는 지를 보기 위하여 위저부에서 조직을 얻어 랩틴치를 측정하였다. 양군간의 비만도에 차이가 없어 미란식도염에서 조직의 랩틴치가 높을 경우 상피의 재생을 돕기 위해서 국소적으로 랩틴이 많이 분비되는 것이라고 가정을 하였으나 결과적으로 약간 높은 경향을 보이나 차이는 없었다. 헬리코박터 양성인 군에서는 위식도 역류질환과 음의 상관성을 가질 수 있고 조직의 랩틴치를 상승시킬 수 있으므로²⁴ 이를 제외하고 검증을 하였으나 역시 결과는 마찬가지였다. 바렛식도를 포함하여 분석한 다른 연구에서는 대상 군 간에 체질량지수가 동일하였음에도 바렛식도에서 위저부의 랩틴치가 의미 있게 높게 나와 위장의 랩틴이 숙주인자와 상호작용하여 식도점막의 치유와 화생에 관여하였다.¹⁶ 이번 연구에서도 바렛식도를 포함하여 진행하였으나 국내에는 증상을 가진 바렛식도환자가 적고 서양에 비하여 그 정도가 심하지 않아 대상 환자군을 많이 모을 수 없어서 분석을 하지 못하였다. 바렛식도를 대상으로 한 다른 연구에서는 남자에서 혈청의 랩틴이 바렛식도를 일으키는 위험인자이며 이는 체질량지수나 위식도역류 증상을 보정하더라도 의미 있는 것으로서 그 기전에 대하여 연구가 필요하다.²⁵ 대규모 연구를 통하여 비만과 독립적으로 랩틴이 바렛식도의 위험인자라는 것이 입증되면 식도선암의 조기검진에 이용될 수 있으므로 그 임상적 의미가 크겠다.

이번 연구에서 랩틴과 위식도역류질환과의 상관성을 얻지 못했지만 양 군간에 체질량지수가 동일함에도 허리둘레나 흡연, 커피 섭취 유무가 차이가 있었다. 복부비만이 단순 체질량지수보다 위식도역류에 더 중요한 인자라는 사실은 최근 연구에서 많이 밝혀졌다.^{8,26} 물리적 원인에 의한 위식도역류가 주요한 기전으로 생각되지만, 복부지방에서 다양하게 분비되는 염증물질에 의해서도 식도나 위의 운동에 영향을 미치며 식도에 염증을 유발하고 장상피화생을 거쳐 압으로 진행되는 일련의 과정을 거칠 것으로 생각한다. 인종적 차이가 존재하지만 국내에서 이루어진 연구^{27,28}에서도 미란식도염과 복부비만의 상관관계가 많음을 입증하였다. 건강검진자를 대상으로 미란식도염과 비만과의 연관성을 본 결과 체질량지수와도 상관관이 있지만 허리둘레/엉덩이 둘레의 비가 클수록 위험성이 증가하는 것으로 나타났다.²⁸ 이는 이번 연구 결과와도 일치하는 것으로 복부비만이 위식도역류를 일으키는 주요한 원인임을 알 수 있다.

이번 연구는 위식도역류질환과 랩틴의 상관성에 관하여

규명을 하고자 시도하였으나 대상환자수가 적어서 통계적인 의의를 얻지 못했다. 또한, 위식도역류질환이 없는 건강대조군과 비교하였다면 대조군과 위식도역류환자군의 랩틴 차이를 알 수 있었을 것이다.

결론으로 이 연구에서 랩틴과 위식도역류질환의 상관관계를 입증하지 못했다. 그러나, 랩틴의 국소작용이 위식도역류질환의 표현형에 영향을 미친다는 서양 연구가 있으므로 충분한 환자를 대상으로 하는 연구가 필요하다.

요 약

목적: 비만과 위식도역류질환이 관계가 있다는 것이 많은 연구를 통하여 밝혀졌다. 랩틴은 식욕과 에너지 항상성을 조절하는 호르몬으로 비만과 연관이 많다. 이 연구는 위식도역류질환의 표현형과 랩틴이 상관관계가 있을 것이라는 가정을 검증하기 위하여 시행되었다. **대상 및 방법:** 전형적인 위식도역류질환의 증상을 가지는 환자를 전향적으로 모집하였다. 인구통계로서 환자의 기본정보와 함께 체질량지수, 허리둘레, 흡연력 및 커피를 마시는지 등에 대하여 설문조사를 함께 시행하였다. 헬리코박터균이 있는지 보기 위하여 신속요소분해검사를 내시경 시에 같이 시행하였다. 위장의 기저부에서 두 개의 조직을 얻고 혈액을 얻어서 각각 랩틴치를 구하였다. **결과:** 총 44명의 환자가 모집되었으며(미란식도염 20명, 비미란역류질환 24명), 두 군 간에 인구 특성상 차이는 없었다. 혈청과 조직의 랩틴치는 양 군간에서 차이가 없었으나 미란식도염환자군에서 조금 더 높은 경향을 보였다. 미란식도염 군에서 허리둘레가 더 컸고($p=0.006$), 흡연자가 많고($p=0.021$) 커피를 마시는 경우가 많았다($p=0.025$). **결론:** 위식도역류질환의 표현형과 랩틴 사이의 연관성은 없는 것으로 보인다. 그러나, 미란식도염에서 상승하는 경향을 보여서 더 많은 환자 군을 대상으로 한 연구가 필요하다.

색인단어: 랩틴, 위식도역류질환, 비만

참고문헌

1. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-1456.
2. Goh KL. Changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease in the Asian-Pacific region: an overview. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(suppl 3):S22-S25.
3. Kim N, Lee SW, Cho SI, et al. The prevalence of and risk factors for erosive oesophagitis and non-erosive reflux dis-

- ease: a nationwide multicentre prospective study in Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:173-185.
4. Okamoto K, Iwakiri R, Mori M, et al. Clinical symptoms in endoscopic reflux esophagitis: evaluation in 8031 adult subjects. *Dig Dis Sci* 2003;48:2237-2241.
 5. Wai CT, Yeoh KG, Ho KY, Kang JY, Lim SG. Diagnostic yield of upper endoscopy in Asian patients presenting with dyspepsia. *Gastrointest Endosc* 2002;56:548-551.
 6. Rajendra S, Kutty K, Karim N. Ethnic differences in the prevalence of endoscopic esophagitis and Barrett's esophagus: the long and short of it all. *Dig Dis Sci* 2004;49:237-242.
 7. Gerson LB, Edson R, Lavori PW, Triadafilopoulos G. Use of a simple symptom questionnaire to predict Barrett's esophagus in patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2005-2012.
 8. El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut* 2007;56:749-755.
 9. Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007;133:34-41.
 10. Gerson LB, Ullah N, Fass R, Green C, Shetler K, Singh G. Does body mass index differ between patients with Barrett's oesophagus and patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1079-1086.
 11. Lagergren J, Bergstrom R, Nyrén O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut* 2000;47:26-29.
 12. El-Serag HB, Kvapil P, Hacken-Bitar J, Kramer JR. Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2151-2156.
 13. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
 14. Ogunwobi O, Mutungi G, Beales IL. Leptin stimulates proliferation and inhibits apoptosis in Barrett's esophageal adenocarcinoma cells by cyclooxygenase-2-dependent, prostaglandin-E2-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor and c-Jun NH2-terminal kinase activation. *Endocrinology* 2006;147:4505-4516.
 15. Somasundar P, Riggs D, Jackson B, Vona-Davis L, McFadden DW. Leptin stimulates esophageal adenocarcinoma growth by nonapoptotic mechanisms. *Am J Surg* 2003;186:575-578.
 16. Francois F, Roper J, Goodman AJ, et al. The association of gastric leptin with oesophageal inflammation and metaplasia. *Gut* 2008;57:16-24.
 17. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157-163.
 18. DiBaise JK. The LA classification for esophagitis: a call for standardization. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3403-3404.
 19. DeVault KR, Castell DO; American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
 20. Pace F, Bianchi Porro G. Gastroesophageal reflux disease: a typical spectrum disease (a new conceptual framework is not needed). *Am J Gastroenterol* 2004;99:946-949.
 21. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease--should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002;97:1901-1909.
 22. Aparicio T, Kermorgant S, Darmoul D, et al. Leptin and Ob-Rb receptor isoform in the human digestive tract during fetal development. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6177-6184.
 23. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-295.
 24. Azuma T, Suto H, Ito Y, et al. Gastric leptin and Helicobacter pylori infection. *Gut* 2001;49:324-329.
 25. Kendall BJ, Macdonald GA, Hayward NK, et al. Leptin and the risk of Barrett's oesophagus. *Gut* 2008;57:448-454.
 26. Corley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity, ethnicity and gastro-oesophageal reflux symptoms. *Gut* 2007;56:756-762.
 27. Kang MS, Park DI, Oh SY, et al. Abdominal obesity is an independent risk factor for erosive esophagitis in a Korean population. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1656-1661.
 28. Lee HL, Eun CS, Lee OY, et al. Association between GERD-related erosive esophagitis and obesity. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:672-675.