



In-depth review

비만의 소화관 생리변화

¹예수병원 소화기내과, ²울산대학교 의과대학 강릉아산병원 소화기내과, ³단국대학교 의과대학 내과학교실

윤소희¹ · 박종규² · 신정은³ · 대한소화기기능성질환운동학회 식이비만대사연구회

Changes in Gastrointestinal Physiology in Obese Patients

So Hee Yun¹, Jong Kyu Park², Jeong Eun Shin³, and Diet, Obesity, and Metabolism Research Group of Korean Society of Neurogastroenterology and Motility

¹Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Presbyterian Medical Center, Jeonju;

²Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung;

³Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Obesity is a prevalent disease with significant morbidity and mortality. It is a state of chronic low-grade inflammation due to excess body fat. Weight homeostasis is maintained through changes in various gastrointestinal hormones caused by dietary intake. However, being overweight or obese breaks the balance of these appetite-related gastrointestinal hormones and creates resistance to the actions of these hormones. The sensitivity of vagal afferent neurons to peripheral signals becomes blunted. Cytokines produced by excessive fat tissue damage our normal immune system, making us vulnerable to infection. In addition, various changes in gastrointestinal motility occur. Therefore, this review focuses on the various changes in gastrointestinal hormones, the immune state, the vagus nerve, and gastrointestinal movement in obese patients. (Korean J Med 2019;94:403-409)

Keywords: Obesity; Hormones; Immunity; Vagus nerve; Gastrointestinal motility

서 론

비만은 지방 조직이 체내에 과잉으로 축적된 상태를 말하며, 최근 들어 전반적인 신체 활동의 감소, 에너지 섭취 증가 등의 영향으로 비만 인구가 늘고 있다. 현재 가장 널리 사용

되는 비만도 측정법은 체질량지수(body mass index, BMI)이며, 세계보건기구(World Health Organization)에서는 BMI 30 kg/m² 이상을 비만으로 정의하며 우리나라는 아시아-태평양 지역의 기준에 따라 23 kg/m² 이상을 과체중으로 25 kg/m² 이상을 비만으로 정의한다[1]. 2017년도 우리나라 통계청 발표에 따

Received: 2019. 9. 14

Revised: 2019. 9. 18

Accepted: 2019. 9. 18

Correspondence to Jeong Eun Shin, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, 201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea
Tel: +82-41-556-3052, Fax: +82-41-556-3256, E-mail: dreun@dankook.ac.kr

Copyright © 2019 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

르면 우리나라 만 19세 이상의 비만과 과체중 유병률은 34.1%로 아시아 국가 중 일본 25.4% (2016년 기준)보다 높다. 이러한 비만인구의 증가는 당뇨병, 심뇌혈관계 질환, 암, 이상지질혈증, 골관절염, 고요산혈증 등과 같은 다양한 질병의 발생률 증가와 관련이 있다[2-4]. 본고에서는 비만과 관련된 위장관의 호르몬, 면역, 미주신경의 변화와 그에 따른 소화관 운동 변화에 대하여 살펴보고자 한다.

본 론

비만과 위장관 호르몬(gut hormones in obesity)

시상하부(hypothalamus)는 섭식과 대사 조절을 통한 에너지 항상성 유지의 중추 기관으로서, 시상하부의 궁상핵(arcuate nucleus)은 식욕과 체중 조절의 중심적인 역할을 담당한다. 시상하부 궁상핵에는 2가지의 다른 기능을 하고 있는 뉴런이 존재하는데, 음식 섭취를 촉진하는 neuropeptide Y (NPY) 및 agouti-related peptide (AgRP) 뉴런과 음식 섭취를 억제하는 pro-opiomelanocortin (POMC) 뉴런이다. 이러한 궁상핵의 뉴런은 말초로부터 신호전달을 받는 1단계 뉴런이며 시상하부의 뇌실결핵(paraventricular nucleus)에 존재하는 2단계 뉴런에 신호전달을 하며 순차적으로 더 상위 수준의 뇌, 교감신경에 신호전달을 하고 갑상선 축을 조절하며 뇌간의 nucleus tractus solitarius에 존재하는 뉴런과 상호작용을 통하여 섭취량을 조절한다[5,6].

대표적으로 식욕을 억제하는 호르몬은 장에서 분비되는 peptide YY (PYY), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), oxyntomodulin, cholecystokinin (CCK)과 췌장에서 분비되는 pancreatic polypeptide, amylin이 있다[7]. 식욕을 촉진하는 호르몬으로 주로 위에서 분비되는 ghrelin은 궁상핵의 NPY와 AgRP 뉴런에 작용하여 음식 섭취를 촉진하며 금식 상태에서 혈중 농도가 증가하고 식후에 감소한다[8,9]. 렙틴(leptin)은 지방세포(adipocyte)의 중성 지방량에 비례하여 지방조직에서 생성되는 호르몬으로 시상하부 궁상핵에 존재하는 렙틴 수용체와 결합하여 POMC 뉴런을 활성화시키고 NPY와 AgRP 뉴런을 억제하여 식이 섭취를 억제하고 에너지 소모를 촉진시킨다[10] (Fig. 1).

비만한 사람의 대부분은 혈중 렙틴 농도가 상승되어 있고 렙틴의 부족보다는 저항성이 문제가 된다[11]. 렙틴의 세포 내 신호전달은 Janus kinase/signal transducer and activator of tran-

scription (JAK/STAT)을 통하여 이루어진다. 렙틴 관련 유전자 중 suppressor of cytokine signaling (SOCS-3)는 JAK/STAT의 음의 피드백(negative feedback)을 일으킨다. 비만에서 증가된 혈중 렙틴 농도는 JAK/STAT를 통하여 SOCS-3의 전사를 활성화시켜 음의 피드백을 강화시킴으로써 렙틴 저항성을 초래하게 된다[12,13].

임상에서 위장관 및 지방조직에서 분비되는 호르몬과 비만의 관계를 유추해 볼 수 있다. 고도비만의 수술적 치료로 흔히 시행되는 Roux-en-Y-gastric bypass와 sleeve gastrectomy 수술 후 호르몬 변화를 보면 식욕 억제 호르몬인 PYY, GLP-1과 CCK가 상승하고 식욕 촉진 호르몬인 ghrelin은 감소하며 비만 환자에서 높아져 있던 렙틴의 농도는 감소하여 렙틴의 저항성이 개선되어 체중 감소가 이루어지는 것을 알 수 있어서 위장관에서 이러한 식욕 촉진과 억제 호르몬이 체

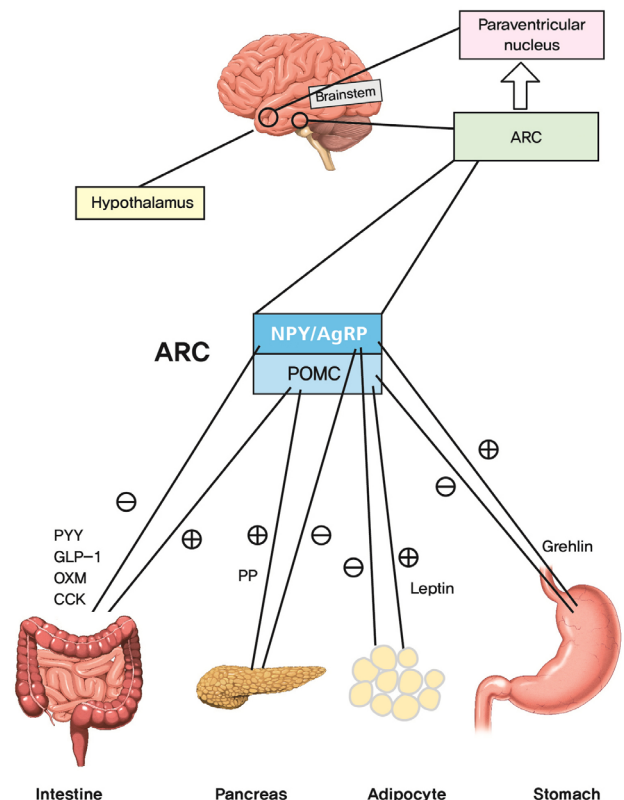


Figure 1. Pathways of gut hormones regulating food intake PYY, GLP-1, OXM, CCK, PP, and leptin inhibit appetite by activating POMC neurons in the arcuate nucleus, and ghrelin activates NPY/AgRP neurons in the arcuate nucleus to promote appetite. PYY, polypeptide YY; GLP-1, glucagon like peptide-1; OXM, oxyntomodulin; CCK, cholecystokinin; PP, pancreatic polypeptide; NPY, neuropeptide Y; AgRP, agouti-related protein; POMC, pro-opiomelanocortin; ARC, arcuate nucleus.

중 변화에 중요한 역할을 한다는 것을 간접적으로 알 수 있다[14,15].

비만과 면역(immune in obesity)

비만은 위장관 호르몬의 대사 장애뿐만 아니라 저등급 (low-grade)의 만성 염증 상태를 특징으로 하며 이러한 만성 염증 상태로 알려진 비만이 면역체계와 어떻게 상호작용하는지에 대해서는 명확히 밝혀지지 않는다고[16]. 하지만 인구통계학적으로 비만의 경우 실제로 감염에 취약한 것으로 알려져 있다.

비만에서 증가된 지방세포에서 유래된 adipokines에는 렙틴, adiponectin과 염증 사이토카인인 tumor necrosis factor- α , interleukin-6와 interleukin-1 β 등이 있다. 비만에서 adiponectin은 감소하고 이에 따라 natural killer cell의 세포 독성과 myeloid cell에서 사이토카인의 생산이 변화하고 면역세포들이 지방세포에서 생산된 염증 사이토카인에 만성적으로 노출되는데, 실제로 감염이 발생하였을 때 면역세포의 염증반응을 저해하게 된다[17]. 또한 렙틴은 선천 면역(innate immunity)에 관여하는 natural killer cell, 단핵구와 중성구의 증식, 분화와 사이토카인 생산에 관여할 뿐만 아니라 T-cell의 분화, 증식과 기능에도 신호역할을 하고 있으며 비만에서 leptin의 저항성은 이러한 면역세포의 기능을 감소시켜 감염에 취약하게 한다[18,19]. 임상적으로 호흡기계 감염과 비만과의 관계를 보여주는 연구 결과는 많으나 소화기계 감염과 비만과의 관계를 보여주는 연구는 드물며 대부분이 비만과 *Helicobacter pylori* 감염과의 관계를 연구한 것으로 일관되지 못한 연구 결과를 보여주고 있다. 향후 정상 체중과 비교하여 비만과 당뇨가 있는 환자에서 *Helicobacter pylori* 감염의 유의성에 대한 전향적 연구와 매타분석이 필요할 것으로 생각된다[20-22]. 또한 비만이 *Clostridium difficile* 감염의 위험인자임을 보여준 연구 결과도 있으나 반대로 궤양성 대장염 환자에서 비만과 *Clostridium difficile*의 감염이 관련성이 없음을 보여준 연구 결과도 있어서 비만에서 장내 미생물 무리의 변화와 함께 향후 이에 대한 더 많은 연구가 필요하며 명확한 기전을 밝히는 연구가 필요할 것으로 생각된다[23,24].

비만과 미주신경(alteration of vagal functions in obesity)

미주신경은 뇌-장축(brain-gut axis)의 연결고리로서 위장

관 대사의 중심축을 담당하고 있다. 미주신경의 구심성 섬유는 식사량 조절에 있어 음식의 피드백 신호를 보내는 역할을 하는데, 주로 위의 myenteric plexus를 통한 위 팽만, 위 내 압력, 위 점막의 산도와 장 내분비세포(enteroendocrine cell)에서 분비되는 호르몬의 반응에 따라 달라진다[25,26]. 위장관 호르몬 중 대표적으로 ghrelin은 위 팽만에 대한 미주신경의 반응을 감소시켜 식사량을 증가시킨다[27]. 원심성 미주신경의 세포체는 등측핵(dorsal motor nucleus)에 존재하고 뇌로부터 위장관에 신호 정보를 전달하며 신경말단에서 아세틸콜린을 분비하여 음식의 소화, 흡수와 위장관 운동을 조절한다[28,29] (Fig. 2).

따라서 미주신경절단술(vagotomy)을 시행한 경우, 위 저부의 탄력이 증가하고 전정부의 운동은 감소하여 고체성분은 위 내 정체되고 액체성분은 십이지장으로 급속히 내려가게 된다[30]. 미주신경은 단순히 위장관의 정보를 뇌에 전달

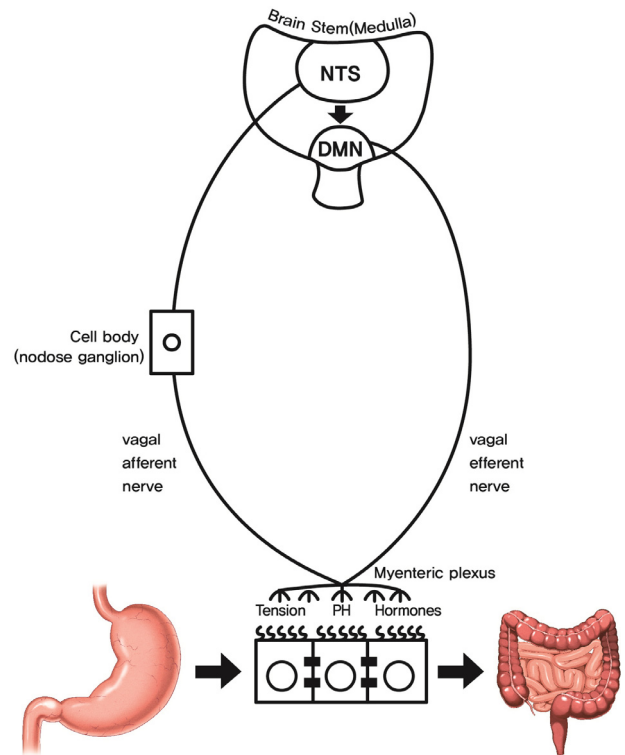


Figure 2. Role of the vagus nerve in gut-brain signaling. The afferent vagus nerve senses tension, acidity, and hormonal changes in the gastrointestinal tract, which signals the NTS of the brain stem. The efferent vagus nerve transmits signals from the brain to the peripheral gastrointestinal tract to regulate digestion, absorption, and gastrointestinal motility. NTS, nucleus tractus solitarius; DMN, dorsal motor nucleus; PH, potential of hydrogen.

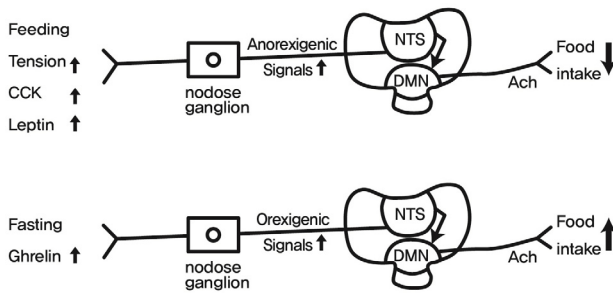


Figure 3. Nerve plasticity in vagal afferent neurons. The neurons express two different phenotypes that reflect nutrient status. Feeding, CCK, and leptin promote vagal afferent neuronal expression of receptors and neuropeptides associated with the inhibition of food intake (anorexigenic signals), whereas fasting and ghrelin promote orexigenic signals associated with the stimulation of food intake. NTS, nucleus tractus solitarius; DMN, dorsal motor nucleus; Ach, acetylcholine; CCK, cholecystokinin.

하는 역할만 하는 것이 아니라 영양상태에 따라 음식 섭취를 증가시키거나 감소시킬 수 있는 신경 가소성(plasticity)이 있어 음식 섭취 및 공복 상태에 따라 음식 섭취와 관련된 수용체와 신경 펩타이드의 합성을 증가시키거나 감소시킬 수 있다. 대표적인 것이 포만감과 관련된 위장관 호르몬인 CCK로 음식 섭취 상태에서 CCK의 분비가 증가하고 그에 따라 미주신경은 식욕을 억제하는 방향의 표현형을 나타내게 된다[31] (Fig 3). 비만은 음식 섭취와 공복 상태에 따라 말초에서 전달되는 위 팽만이나 위장관 호르몬의 변화에 대한 미주신경의 민감도가 감소되고[32,33], 렙틴 농도가 초기부터 상승하여 미주신경이 렙틴에 대한 저항성을 나타냄으로써 체중 증가에도 불구하고 식욕항진이 지속된다[34]. 이러한 식이 섭취에 따른 위장관의 압력과 호르몬 변화에 대한 미주신경의 민감도 감소와 저항성의 결과로 포만감은 감소하고 지속적으로 식이 섭취가 증가하여 비만이 유지되고 악화된다. 따라서 비만을 치료하는 한 방법으로써 미주신경 자극(vagal nerve stimulation)을 통하여 민감도가 감소된 미주신경을 활성화하고자 하는 방법이 시도되고 있다[35]. 향후 미주신경 변화와 관련된 비만의 생리 변화에 대한 더 많은 연구가 필요하며 그에 따라 비만 치료에 있어 신경과 생리 화학적인 접근법이 치료에 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

비만과 위장관 운동(gastrointestinal motility in obesity)

비만은 식욕과 관련된 호르몬, 미주신경과 미생물 무리 변

화의 결과로 위장관 운동의 변화를 초래한다. 이러한 위장관 운동의 변화는 식욕과 포만감의 변화를 초래하는데, 한 가지 예로 BMI의 증가에 따라 구토, 상복부 통증, 팽만감과 설사 등의 위장관 증상이 증가함을 보고하고 있다[36]. 비만과 위장관 질환과의 관계에서 가장 많이 연구된 것은 위식도역류 질환으로 비만과 과체중에서 위식도역류 질환의 유병률이 정상 체중보다 높았다. 이는 증가된 식도-위 압력차이, 위 내 압력의 증가, 식도열공 탈장으로 진행되는 하부 식도의 구조적 변화와 일과성 하부식도조임근 이완(transient lower esophageal sphincter relaxation)의 증가로 설명되고 있고[37-40], 그 외에 남성과 달리 비만 여성의 지방조직에서 생산되는 에스트로겐의 증가가 위식도역류 질환의 증가와 관련이 있었다[41,42]. 비만에서 식도 운동을 연구한 결과에 따르면 비만 수술 환자의 약 50%에서 하부식도조임근의 압력 저하, 식도 경련(diffuse esophageal spasm), 호두까기 식도(nutcracker esophagus), 비특이성 식도 운동 장애(nonspecific motility disorder) 등의 식도 내압 검사의 이상 소견을 보였으며, 전체적으로 비만에서 무증상 식도 운동 이상의 유병률이 높았다[43,44].

비만에서 위 운동과 관련된 연구는 주로 위의 배출시간과 위 적응과 관련된 것으로 식이의 형태와 지방함량에 따라 다양한 결과를 보고하고 있다. 식이의 형태 중 액체 성분의 위 배출은 기하급수적인 형태(exponential fashion)로 일어나고 고체 성분은 약 30분의 유도기(lag phase)를 거친 후 위 배출이 일어난다[45]. 위 배출과 위 적응은 위장관 호르몬과 미주신경의 반응에 따라 달라진다. CCK, PYY, 렙틴은 식욕을 억제하고 위 배출을 지연시키며 GLP-1은 위 적응을 증가시키고 ghrelin은 식욕과 위 배출을 촉진시킨다[45,46]. 특히 음식에 포함된 지방산 성분이 CCK와 PYY호르몬의 분비를 촉진시켜서 위 위문 압력을 증가시키고 위 배출을 지연시켜서 식욕을 억제하는 역할을 한다[47]. 비만에서는 고지방 식이에 따른 ghrelin의 억제와 PYY 자극이 둔감해져 있고 CCK에 대한 미주신경의 민감도가 감소하여 위 배출이 빨라진다[48-51]. 고지방의 서양식을 투여받은 쥐에서 위 전정부의 렙틴과 glial cell line derived neurotrophic factor가 증가되는 연구 결과는 비만에서 위 배출 속도가 빨라질 수 있음을 보여준다[52].

소장은 식후와 공복 상태에 따라 다른 운동 패턴을 보이며 공복 상태에서는 독특한 주기적 패턴을 보이는데 수축이 거의 일어나지 않는 phase 1, 간헐적 수축파가 불규칙적으로 반복되는 phase 2, 하행 방향으로 길게 전달되어 내려가는 강한 수축파인 phase 3로 나뉘며 이러한 주기적 패턴을 통하여

Table 1. Gastrointestinal motility in obesity

	Esophagus	Stomach	Small intestine	Colon
Mechanisms	Increased gastroesophageal pressure gradient, Hiatal hernia, Increased estrogen Increased TLESR	Vagus nerve insensitivity and resistance to gastrointestinal hormones (CCK, PYY, leptin)	Interdigestive motor cycles; increased phase 1 and 3, Leptin resistance, Increased jejunal response to CCK	Decreased availability of serotonin, Alterations of microbiota
Alterations of motility	GERD, Abnormal esophageal motility	Increased gastric emptying	Decreased proximal transit time	Increased constipation, or Increased diarrhea

TLESR, transient lower esophageal sphincter relaxation; GERD, gastroesophageal reflux disease; CCK, cholecystokinin; PYY, peptide YY.

소장 내장을 비운 상태로 유지하는 역할을 한다. 식후에 영양소가 소장 점막에 접촉하게 되면 미주신경 반사와 CCK, GLP-1과 같은 소화관 호르몬에 의하여 공복 상태에서 보였던 주기적인 소장 수축은 사라지고 짧은 구역의 불규칙한 패턴의 소장 수축을 보여 영양소를 소화액과 섞이도록 하여 최대한 흡수할 수 있도록 한다[53]. 비만 쥐를 이용한 연구에 따르면 근위부 소장에서 phase 2는 감소되어 있는 반면, phase 1과 phase 3가 증가되었다[54]. 비만 환자의 수술 동안 얻어진 근위부 소장 조직을 이용한 연구에서 비만 환자가 정상 체중 환자와 비교하여 carbachol에 의한 소장 내장 근육의 수축이 증가되어 있는 것을 보여 비만이 근위부 소장의 운동 속도를 빠르게 함을 설명하였다[55]. 포만감과 관련된 호르몬인 CCK는 소장의 운동을 촉진하는 기능을 한다[56]. 동위원소를 이용한 연구에 따르면 비만에서 근위부 소장의 흡수는 증가되어 있고 장내 이동 속도는 더 빨라서 포만감과 관련된 신호가 감소되고 그에 따라 소장의 운동 속도가 변화될 것으로 생각된다[57]. 랩틴 결핍 쥐를 이용한 연구에서 근위부 소장의 이동 속도는 증가되어 있는데, 이는 랩틴 결핍에 따른 CCK의 근위부 소장 민감도 증가와 관련이 있음을 보여 주고 있다[58]. 또한 고지방식이를 한 쥐의 장내 세로토닌의 농도가 높고 이로 인하여 비만에서 소장의 운동이 증가되어 있음을 설명한 연구도 있다[59]. 비만에서 대장의 운동과 관련된 연구 결과를 보면 고지방식이를 투여받은 비만 쥐에서 세로토닌의 이용이 감소되어 있어서 변비가 되었다[60], 반면 비만에서 대장의 운동 속도가 더 빠르고 설사의 유병률이 증가되어 있음을 보고한 연구도 있어서[36,61,62] 비만과 대장 운동의 연관성은 일관되지 못한 결과를 보고하였다. 최근 영양 상태와 식이 종류에 따른 장내 미생물 무리의 변화에 의한 대장의 운동 변화에 대한 연구가 이루어지고 있어서 향후 비만과 관련하여 변화되는 대장 운동에 대한 더 많은 기전을 알게 될 것으로 생각된다(Table 1).

결론

비만은 당뇨병, 심혈관 질환, 지방간 질환, 근골격계 질환과 각종 암의 발병 위험을 높이고 사회경제적 부담을 가중시키는 질환으로 비만 치료를 위한 내과적 약물치료, 수술 및 내시경적 치료와 각종 식이요법이 관심의 대상이 되고 있다. 하지만 비만은 다양한 위장관 호르몬의 변화, 신경 및 면역의 변화, 위장관 운동의 변화와 미생물 무리의 변화가 복합적으로 작용하는 질환으로 안전하고 효과적으로 체중을 감량할 수 있는 방법을 찾는 데 어려움이 있다. 향후 비만 치료에서 변화된 위장관 호르몬과 면역을 정상화시키는 방향, 감소된 신경의 민감도를 증가시키는 방향, 비만에 효율적인 미생물 무리의 발견과 이를 활용한 치료 등의 분야에 더 많은 연구가 이루어져 비만에서 변화된 신경 생리 화학적인 항상성을 회복시키는 방향으로 비만 치료가 이루어지기를 기대한다.

중심 단어: 비만; 호르몬; 면역; 미주신경; 위장관 운동

감사의 글

자료 수집과 주제 논의에 도움을 주신 대한소화기기능성 질환운동학회의 식이비만대사 위원회 위원님들께 깊은 감사를 드립니다.

REFERENCES

1. World Health Organization. The Asia – Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Sydney: Health Communications, 2000.
2. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, et al. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007;132:2087-2102.

3. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625-1638.
4. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol* 1996;23:1221-1226.
5. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature* 2006;444:854-859.
6. Chaudhri OB, Field BC, Bloom SR. Gastrointestinal satiety signals. *Int J Obes (Lond)* 2008;32 Suppl 7:28-31.
7. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology* 2003;124:1325-1336.
8. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005;85:495-522.
9. Monteiro MP, Batterham RL. The importance of the gastrointestinal tract in controlling food intake and regulating energy balance. *Gastroenterology* 2017;152:1707-1717.
10. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol* 2003;24:225-253.
11. Myers MG Jr, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:643-651.
12. Bjørbaek C, El-Haschimi K, Frantz JD, Flier JS. The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *J Biol Chem* 1999;274:30059-30065.
13. Bjørbaek C, Elmquist JK, Frantz JD, Shoelson SE, Flier JS. Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol Cell* 1998;1:619-625.
14. Casimiro I, Sam S, Brady MJ. Endocrine implications of bariatric surgery: a review on the intersection between incretins, bone, and sex hormones. *Physiol Rep* 2019;7:e14111.
15. Mulla CM, Middelbeek RJW, Patti ME. Mechanisms of weight loss and improved metabolism following bariatric surgery. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1411:53-64.
16. Bulló M, García-Lorda P, Megias I, Salas-Salvadó J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res* 2003;11:525-531.
17. Kim KY, Kim JK, Han SH, et al. Adiponectin is a negative regulator of NK cell cytotoxicity. *J Immunol* 2006;176:5958-5964.
18. Zhao Y, Sun R, You L, Gao C, Tian Z. Expression of leptin receptors and response to leptin stimulation of human natural killer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300:247-252.
19. Martín-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Sánchez-Margalet V. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. *Cell Immunol* 2000;199:15-24.
20. Arslan E, Atilgan H, Yavaşoğlu I. The prevalence of *Helicobacter pylori* in obese subjects. *Eur J Intern Med* 2009; 20:695-697.
21. den Hollander WJ, Broer L, Schurmann C, et al. *Helicobacter pylori* colonization and obesity - a Mendelian randomization study. *Sci Rep* 2017;7:14467.
22. Perdicizzi G, Bottari M, Pallio S, Fera MT, Carbone M, Barresi G. Gastric infection by *Helicobacter pylori* and antral gastritis in hyperglycemic obese and in diabetic subjects. *New Microbiol* 1996;19:149-154.
23. Bishara J, Farah R, Mograbi J, et al. Obesity as a risk factor for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2013;57: 489-493.
24. Chandradas S, Khalili H, Ananthkrishnan A, et al. Does obesity influence the risk of *Clostridium difficile* infection among patients with ulcerative colitis? *Dig Dis Sci* 2018; 63:2445-2450.
25. Berthoud HR. Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiety to satisfaction. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 Suppl 1:64-72.
26. Clarke GD, Davison JS. Mucosal receptors in the gastric antrum and small intestine of the rat with afferent fibres in the cervical vagus. *J Physiol* 1978;284:55-67.
27. Kentish S, Li H, Philp LK, et al. Diet-induced adaptation of vagal afferent function. *J Physiol* 2012;590:209-221.
28. Norgren R, Smith GP. Central distribution of subdiaphragmatic vagal branches in the rat. *J Comp Neurol* 1988;273:207-223.
29. de Lartigue G. Role of the vagus nerve in the development and treatment of diet-induced obesity. *J Physiol* 2016;594: 5791-5815.
30. Takahashi T, Owyang C. Characterization of vagal pathways mediating gastric accommodation reflex in rats. *J Physiol* 1997;504:479-488.
31. Burdyga G, Varro A, Dimaline R, Thompson DG, Dockray GJ. Feeding-dependent depression of melanin-concentrating hormone and melanin-concentrating hormone receptor-1 expression in vagal afferent neurones. *Neuroscience* 2006; 137:1405-1415.
32. Covasa M, Ritter RC. Rats maintained on high-fat diets exhibit reduced satiety in response to CCK and bombesin. *Peptides* 1998;19:1407-1415.
33. Covasa M, Ritter RC. Adaptation to high-fat diet reduces inhibition of gastric emptying by CCK and intestinal oleate. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:R166-R170.
34. de Lartigue G, Barbier de la Serre C, Espero E, Lee J, Raybould HE. Diet-induced obesity leads to the development of leptin resistance in vagal afferent neurons. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301:E187-E195.
35. Ogbonnaya S, Kaliaperumal C. Vagal nerve stimulator: evolving trends. *J Nat Sci Biol Med* 2013;4:8-13.

36. 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.
37. Schneider JM, Brücher BL, Küper M, Saemann K, Königsrainer A, Schneider JH. Multichannel intraluminal impedance measurement of gastroesophageal reflux in patients with different stages of morbid obesity. *Obes Surg* 2009; 19:1522-1529.
38. 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.
39. Kouklakis G, Moschos J, Kountouras J, Mpoumponaris A, Molyvas E, Minopoulos G. Relationship between obesity and gastroesophageal reflux disease as recorded by 3-hour esophageal pH monitoring. *Rom J Gastroenterol* 2005;14: 117-121.
40. 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.
41. Nilsson M, Lundegårdh G, Carling L, Ye W, Lagergren J. Body mass and reflux oesophagitis: an oestrogen-dependent association? *Scand J Gastroenterol* 2002;37:626-630.
42. Hautanen A. Synthesis and regulation of sex hormone-binding globulin in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 2:S64-S70.
43. Hong D, Khajanchee YS, Pereira N, Lockhart B, Patterson EJ, Swanstrom LL. Manometric abnormalities and gastroesophageal reflux disease in the morbidly obese. *Obes Surg* 2004;14:744-749.
44. Jaffin BW, Knoepfelmacher P, Greenstein R. High prevalence of asymptomatic esophageal motility disorders among morbidly obese patients. *Obes Surg* 1999;9:390-395.
45. Hellström PM, Grybäck P, Jacobsson H. The physiology of gastric emptying. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20:397-407.
46. Delgado-Aros S, Kim DY, Burton DD, et al. Effect of GLP-1 on gastric volume, emptying, maximum volume ingested, and postprandial symptoms in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G424-G431.
47. Little TJ, Russo A, Meyer JH, et al. Free fatty acids have more potent effects on gastric emptying, gut hormones, and appetite than triacylglycerides. *Gastroenterology* 2007;133: 1124-1131.
48. Zahorska-Markiewicz B, Jonderko K, Lelek A, Skrzypek D. Gastric emptying in obesity. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1986;40: 309-313.
49. Wright RA, Krinsky S, Fleeman C, Trujillo J, Teague E. Gastric emptying and obesity. *Gastroenterology* 1983;84: 747-751.
50. Brennan IM, Seimon RV, Luscombe-Marsh ND, Otto B, Horowitz M, Feinle-Bisset C. Effects of acute dietary restriction on gut motor, hormone and energy intake responses to duodenal fat in obese men. *Int J Obes (Lond)* 2011;35: 448-456.
51. Swartz TD, Duca FA, Covasa M. Differential feeding behavior and neuronal responses to CCK in obesity-prone and -resistant rats. *Brain Res* 2010;1308:79-86.
52. Baudry C, Reichardt F, Marchix J, et al. Diet-induced obesity has neuroprotective effects in murine gastric enteric nervous system: involvement of leptin and glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Physiol* 2012;590:533-544.
53. Kellow JE, Delvaux M, Azpiroz F, Camilleri M, Quigley EM, Thompson DG. Principles of applied neurogastroenterology: physiology/motility-sensation. *Gut* 1999;45 Suppl 2:II17-II24.
54. Hyland NP, Rybicka JM, Ho W, Pittman QJ, Macnaughton WK, Sharkey KA. Adaptation of intestinal secretomotor function and nutrient absorption in response to diet-induced obesity. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:602-e171.
55. Gallagher TK, Baird AW, Winter DC. Constitutive basal and stimulated human small bowel contractility is enhanced in obesity. *Ann Surg Innov Res* 2009;3:4.
56. Wang X, Soltesz V, Axelson J, Andersson R. Cholecystokinin increases small intestinal motility and reduces enteric bacterial overgrowth and translocation in rats with surgically induced acute liver failure. *Digestion* 1996;57:67-72.
57. Wisén O, Johansson C. Gastrointestinal function in obesity: motility, secretion, and absorption following a liquid test meal. *Metabolism* 1992;41:390-395.
58. Kiely JM, Noh JH, Graewin SJ, Pitt HA, Swartz-Basile DA. Altered intestinal motility in leptin-deficient obese mice. *J Surg Res* 2005;124:98-103.
59. Bertrand RL, Senadheera S, Markus I, et al. A Western diet increases serotonin availability in rat small intestine. *Endocrinology* 2011;152:36-47.
60. Bertrand RL, Senadheera S, Tanoto A, et al. Serotonin availability in rat colon is reduced during a Western diet model of obesity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;303: G424-G434.
61. Delgado-Aros S, Camilleri M, Garcia MA, Burton D, Busciglio I. High body mass alters colonic sensory-motor function and transit in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295:G382-G388.
62. Mushref MA, Srinivasan S. Effect of high fat-diet and obesity on gastrointestinal motility. *Ann Transl Med* 2013;1:14.