



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Β' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΡΕΤΑΙΕΙΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΝΟΥΣΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΥΛΑΚΗΣ

**«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ
ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ»**

ΑΠΟ ΤΗΝ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΑΡΓΥΡΟΥ

ΙΑΤΡΟ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2020



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Β' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΡΕΤΑΙΕΙΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΝΟΥΣΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΥΛΑΚΗΣ

**«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ
ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ»**

ΑΠΟ ΤΗΝ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΑΡΓΥΡΟΥ

ΙΑΤΡΟ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2020

ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία αιτήσεως εκπόνησης διδακτορικής διατριβής: 19/05/2016

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής: 22/07/2016

Ημερομηνία ορισμού θέματος διδακτορικής διατριβής: 17/10/2016

Ημερομηνία καταθέσεως διδακτορικής διατριβής: 04/03/2020

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων: Γκιόκας Γεώργιος, Αν. Καθηγητής Χειρουργικής Εντατικής Θεραπείας ΕΚΠΑ

Μέλος: Παπακωνσταντίνου Ιωάννης, Αν. Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ

Μέλος: Καραμανώλης Γεώργιος, Αν. Καθηγητής Γαστρεντερολογίας ΕΚΠΑ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΕΤΡΟΣ Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δεληβελιώτης Χαράλαμπος, Καθηγητής Ουρολογίας ΕΚΠΑ

Θεοδοσόπουλος Θεοδόσιος, Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ

Γκιόκας Γεώργιος, Αν. Καθηγητής Χειρουργικής Εντατικής Θεραπείας ΕΚΠΑ

Παπακωνσταντίνου Ιωάννης, Αν. Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ

Καραμανώλης Γεώργιος, Αν. Καθηγητής Γαστρεντερολογίας ΕΚΠΑ

Δάφνιος Νικόλαος, Αν. Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ

Γαζούλη Μαρία, Αν. Καθηγήτρια Μοριακής Βιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: ΑΡΙΣΤΑ

Στην οικογένεια μου...








ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	ΣΕΛΙΔΑ
ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ(ΑΡΧΑΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ)	8
ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ (ΝΕΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ)	9
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	10
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	15
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ	17
Περίληψη	20
Abstract	22
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	24
1. <i>Οισοφάγος</i>	25
1.1 Ανατομία Οισοφάγου	25
1.2 Αγγείωση οισοφάγου	28
1.3 Νεύρωση οισοφάγου	30
1.4 Λεμφική αποχέτευση οισοφάγου	31
2. <i>Νόσος της Γαστροοισοφαγικής Παλινδρόμησης</i>	32
2.1 Ορισμός-Ταξινόμηση των εκδηλώσεων της ΓΟΠΝ	32
2.2 Επιδημιολογικά στοιχεία	33
2.3 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στη ΓΟΠΝ	33
2.3.1 Διαταραχές κινητικότητας του οισοφάγου	34
2.3.2 Ανατομικές παραλλαγές- Διαφραγματοκήλη	35
2.3.3 Μειωμένη ιστική αντίσταση οισοφαγικού βλεννογόνου	36
2.3.4 Γαστρικός θύλακας οξέος (acid pocket)	37
2.4 Παράγοντες κινδύνου για ΓΟΠΝ	38
2.4.1 Τρόπος ζωής- Διατροφικές συνήθειες	38
2.4.2 Φάρμακα	39
2.4.3 Γενετικοί παράγοντες	39
	5

2.4.4	Εγκυμοσύνη	39
2.4.5	Άλλοι παράγοντες κινδύνου	40
2.5	Σύνδρομα της ΓΟΠΝ	42
2.5.1	Οισοφαγικά σύνδρομα	42
2.5.2	Εξω-οισοφαγικά σύνδρομα	45
2.6	Διαγνωστική προσπέλαση της ΓΟΠΝ	47
2.6.1	Εμπειρική θεραπεία συμπτωμάτων	47
2.6.2	Ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού	47
2.6.3	Μέτρηση οισοφαγικού pH	49
2.6.4	Εμπέδηση (Αντιστασιομετρία)	49
2.6.5	Βαριούχος οισοφαγογραφία	50
2.6.6	Οισοφαγική μανομετρία	50
2.7	Αντιμετώπιση/Θεραπεία της ΓΟΠΝ	51
2.7.1	Παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής	51
2.7.1.1	Απώλεια βάρους	51
2.7.1.2	Διακοπή του καπνίσματος	52
2.7.1.3	Διαιτητικές Παρεμβάσεις	52
2.7.1.1	Ανύψωση κεφαλής κλίνης	53
2.7.2	Φαρμακευτική Αγωγή	53
2.7.2.1	Αντιόξινα και Αλγινικά	53
2.7.2.2	Ανταγωνιστές υποδοχέων ισταμίνης-2(H2RA)	54
2.7.2.3	Αναστολείς αντλίας πρωτονίων	54
2.7.2.4	Φαρμακευτική θεραπεία στην εγκυμοσύνη	55
2.7.3	Ενδοσκοπική Θεραπεία	57
2.7.4	Χειρουργική Αντιμετώπιση	57
3.	Γενετικοί παράγοντες στη ΓΟΠΝ	60

3.1	Γενετική επίδραση στην εμφάνιση διαφραγματοκήλης- Υποψία για κληρονομικότητα της ΓΟΠΝ (Μελέτες οικογενειών)	61
3.2	Γενετική επίδραση στην εμφάνιση Οισοφάγου Barrett και Αδενοκαρκινώματος Οισοφάγου-Υποψία για κληρονομικότητα της ΓΟΠΝ (Μελέτες οικογενειών)	62
3.3	Γενετική επίδραση στην εμφάνιση ΓΟΠΝ	63
3.3.1	Μελέτες διδύμων και οικογενειών	63
3.3.2	Μελέτες αναγνώρισης γενετικών τόπων κινδύνου για ΓΟΠΝ	65
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		73
1.	<i>Εισαγωγή</i>	74
2.	<i>Μέθοδος και Υλικό</i>	75
2.1	Μελέτη πληθυσμού	75
2.2	Γονοτυπική Ανάλυση	76
2.3	Στατιστική Ανάλυση	77
3.	<i>Αποτελέσματα</i>	78
3.1	Μελέτη πληθυσμού και δημογραφικά στοιχεία	78
3.2	Δεδομένα γονοτυπικής ανάλυσης	81
4.	<i>Συζήτηση</i>	82
5.	<i>Συμπεράσματα</i>	86
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ		87
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ		111
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ		112

ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ (ΑΡΧΑΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ)

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΜΛΛΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ἩΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΜ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΛΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ.  ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὍΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΪΟΝ ΔΩΣΩ.  ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.  ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.  Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ.  ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.



ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ (ΝΕΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ)

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή. Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνό του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο. Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη. Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης. Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά. Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο: Αλεξάνδρα Αργυρού
Όνομα Πατρός: Διονύσιος
E-mail Address: argyalex89@gmail.com
Ημερομηνία Γέννησης: 24 Απριλίου 1989
Ειδικότητα/Κλάδος: Στρατιωτικός Ιατρός/ Πολεμική Αεροπορία
Μέλος Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Σεπτ. 2016-σήμερα Ιατρός Υγειονομικής Υπηρεσίας, 124ΠΒΕ, Τρίπολη

Ιουλ. 2017 Ιατρός Αεροδιακομιδών, Αεροπορικό Απόσπασμα Ρόδου

Οκτ. 2015- Αυγ. 2016 Ασκούμενος Ιατρός, Κέντρο Εκπαίδευσης Υγειονομικού Προσωπικού Αεροπορίας (ΚΕΥΠΙΑ), 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας

Φεβ -Αυγ 2016 Ιατρός δομής φιλοξενίας προσφύγων, RC Σχιστού Αττικής

ΣΠΟΥΔΕΣ

2009-2015 Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

2009-2015 Στρατιωτική Σχολή Αξιωματικών Σωμάτων (ΣΣΑΣ), Θεσσαλονίκη

Φεβ-Μαρ 2016 Σχολείο Αεροπορικής Ιατρικής, Κέντρο Αεροπορικής Ιατρικής (ΚΑΙ), Αθήνα

Ιουλ 2016-σήμερα Υποψήφια Διδάκτωρ Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΕΙΣ

Νοε 2015	Colorectal Laparoscopic Surgical Skills Courses “ Colorectal Cancer and Metastatic Disease”, Νοσοκομείο « Υγεία», Αθήνα
Ιαν 2016	PHTLS Provider Course (Pre Hospital Trauma Life Support), ΚΕΥΠΑ, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα
Μαρ 2016	Πτυχίο HELO DUNKER, Σχολείο Προσομοιωτή Διαφυγής από Βυθιζόμενο Ελικόπτερο, Σχολή Ελικοπτέρων Ναυτικού.
Απρ 2016	Σεμινάριο Βασικής Καρδιοπνευμονικής Αναζωογόνησης, ΚΕΥΠΑ, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα.
Απρ 2016	Σεμινάριο Προχωρημένης Καρδιοπνευμονικής Αναζωογόνησης (Π-ΚΑΡΠΑ), ΚΕΥΠΑ, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα.
Ιουν 2016	ALS Provider Course (Advanced Life Support), Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία, Αθήνα
Ιουλ 2016	Πρόγραμμα επιμόρφωσης τριάντα (30) ωρών για Θέματα Επαγγελματικής Υγείας από το Ελληνικό Ινστιτούτο Υγιεινής και Ασφάλειας της Εργασίας, Αθήνα
Φεβρ 2018	ATLS Provider Course (Advanced Trauma Life Support), ΚΕΥΠΑ, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα

ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ

Πτυχίο “Certificate of Proficiency in English”

Πτυχίο “Zertifikat Deutsch (B1)”

Γνώση και χρήση Η/Υ (Microsoft Word, Excel, Power Point)

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Grigoropoulos P, Kalles V, Papapanagiotou I, Mekras A, **Argyrou A**, Papageorgiou K, Derian A. Early and late complications of stapled haemorrhoidopexy: a 6-year experience from a single surgical clinic. *TechColoproctol*.2011;15(1):97-81.
[PubMed.(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912950>).]
[DOI.(<https://doi.org/10.1007/s10151-011-0739-8>).]
2. Ioannidis A, Koutserimpas C, Papatsoris A, **Argyrou A**, Deliveliotis H, Velimezis G, Dimopoulos AM. Monophasic synovial sarcoma as a cause of obstructive ileus: A case report.*MolClinOncol*.2019;10(1):185-187.
[PubMed.(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30655996>).]
[DOI.(<https://doi.org/10.3892/mco.2018.1768>).]

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. 30^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ «Ποιότητα και Ασφάλεια στη Χειρουργική», Αθήνα 9-12/11/2016. Αποστολάκης Σ, Παπαγεωργίου Κ, Αβραμίδης Χ, **Αργυρού Α**, Παπαγεωργίου Α, Αργυρός Δ, Βελιμέζης Γ. Λιποδυστροφία Μεσεντερίου ως τυχαίο εύρημα σε λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή.
2. 30^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ «Ποιότητα και Ασφάλεια στη Χειρουργική», Αθήνα 9-12/11/2016. Καρανίκας Ι, Φακάλου Μ, Σιαπέρας Π, Σκάρπας Α, Μενοίκου Φ, Θεανού Α, Αποστολάκης Σ, **Αργυρού Α**, Βελιμέζης Γ. GIST στομάχου. Η εξωαυλική επέκταση αποτελεί αιτία καθυστερημένης διάγνωσης.
3. 30^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ «Ποιότητα και Ασφάλεια στη Χειρουργική», Αθήνα 9-12/11/2016. Σκάρπας Α, **Αργυρού Α**, Αποστολάκης Σ, Ζώικας Α, Αβραμίδης Χ, Βελιμέζης Γ. Μεταστατικός καρκίνος λεπτού εντέρου από καρκίνο ενδομητρίου.
4. 30^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ «Ποιότητα και Ασφάλεια στη Χειρουργική», Αθήνα 9-12/11/2016. Φακάλου Μ, Νικητάκης Ν, Αβραμίδης Χ, Ιωαννίδης Α, Αποστολάκης Σ, **Αργυρού Α**, Παπαγεωργίου Α, Αργυρός Δ, Παπαχρήστου Ε, Βελιμέζης Γ. Καλοήγη νεοπλάσματα σκωληκοειδούς: Η εμπειρία μας.
5. 30^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ «Ποιότητα και Ασφάλεια στη Χειρουργική», Αθήνα 9-12/11/2016. Βελιμέζης Γ, Φακάλου Μ, Αβραμίδης Χ, Ιωαννίδης Α, **Αργυρού Α**, Αργυρός Δ, Καραντάνος Π, Παπαχρήστου Ε.

Αιματοχεσία: Η συνδυασμένη διαχείριση ενός δύσκολου περιστατικού από διαφορετικές ειδικότητες.

6. 34^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 4-6/12/2014. Ε. Γαβαλάς, Δ. Ταραμπουλός, Β. Ηλιοπούλου, **Α. Αργυρού**, Α. Τσιμπερίδης, Ν. Γραμματικός, Ο. Γιουλεμέ. Μελέτη συσχέτισης της συχνότητας της Η. pylori λοίμωξης στα έλκη ανώτερου πεπτικού σε σχέση με την χρονική περίοδο διάγνωσης.
7. 29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ 2014, Αθήνα 12-15/11/2014. Ιωαννίδης Α, Αλεξίου Κ, Δρίκος Ι, Καρανίκας Ι, Φωτόπουλος Α, **Αργυρού Α**, Χόρτη Μ, Οικονόμου Ν. Αδενοκαρκίνωμα σκωληκοειδούς απόφυσης σε νέο άνθρωπο με οξεία σκωληκοειδίτιδα.
8. 29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ 2014, Αθήνα 12-15/11/2014. Μπεθάνη Δ, Καρανίκας Ι, Μπαλάσκα Β, Λυγεράκης Κ, **Αργυρού Α**, Σκάρπας Α, Οικονόμου Ν. Παραστομιακή κήλη-Παρουσίαση περιστατικού.
9. 29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ 2014, Αθήνα 12-15/11/2014. Αργυρός Δ, Νικητάκης Ν, Εμμανουηλίδης Μ, **Αργυρού Α**, Βελιμέζης Γ. Σπάνια ανατομική θέση σκωληκοειδούς απόφυσης
10. 27^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ 2010, Αθήνα 24-27/11/2010. Αλεξάνδρου Κ, Σαρρής Ι, Καρέτσος Χ, Μουστάκη Μ, Παπαγεωργίου Κ, **Αργυρού Α**, Δημητρίου Α, Ντεριάν Α. Έκτοπος μαζικός αδένας μασχάλης-Παρουσίαση περίπτωσης.
11. 27^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ 2010, Αθήνα 24-27/11/2010. Αλεξάνδρου Κ, Αβραμίδης Χ, Φακάλου Μ, Ζαρζάλη Α, Μουστάκη Μ, Μπάλλας Ε, **Αργυρού Α**, Αργυρός Δ. Ολική θυρεοειδεκτομή-Αναδρομική μελέτη 107 περιπτώσεων.
12. 27^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ 2010, Αθήνα 24-27/11/2010. Αλεξάνδρου Κ, Ζαρζάλη Α, Τρέπτο Μ, Καρέτσος Χ, Αβραμίδης Χ, Πετρούλια Μ, **Αργυρού Α**, Ντεριάν Α. Σπάνια περίπτωση αδενοκαρκινοειδούς σκωληκοειδούς απόφυσης.
13. 27^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ 2010, Αθήνα 24-27/11/2010. Γρηγορόπουλος Π, Πετρούλια Μ, **Αργυρού Α**, Παπαγεωργίου Κ, Ντεριάν Α. Αφαίρεση μη ψηλαφητών βλαβών του μαστού με την τοποθέτηση συρμάτινου οδηγού.

**ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΚΠΙΝΟΝΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ
ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

1. Argyrou A, Legaki E, Koutserimpas C, Gazouli M, Papaconstantinou I, Gkiokas G, Karamanolis G. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *WorldJClinCases* 2018;6:176-182.
[PubMed.(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6107529>).]
2. Argyrou A, Legaki E, Koutserimpas C, Gazouli M, Papaconstantinou I, Gkiokas G, Karamanolis G. Polymorphisms of the BARX1 and ADAMTS17 Locus Genes in Individuals With Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019 Jul 1;25(3):436-441. [PubMed.(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31048564>).]
[DOI.(<https://doi.org/10.5056/jnm18183>).]

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η διατριβή αυτή εκπονήθηκε στην Β' Χειρουργική Κλινική του Αρεταίειου Νοσοκομείου του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, υπό την επίβλεψη της τριμελούς επιτροπής καθηγητών, των κ.κ. Αν. Καθηγητή Χειρουργικής Εντατικής Θεραπείας Γεώργιο Γκιόκα, Αν. Καθηγητή Χειρουργικής Ιωάννη Παπακωνσταντίνου και Αν. Καθηγητή Γαστρεντερολογίας Γεώργιο Καραμανώλη. Ευχαριστώ θερμά την τριμελή επιτροπή καθηγητών για την εμπιστοσύνη τους και την καθοδήγησή τους καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης της ερευνητικής μελέτης και εν γένει της διδακτορικής διατριβής. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω ειλικρινά την Αν. Καθηγήτρια Μοριακής Βιολογίας Μαρία Γαζούλη για την καθοδήγησή της και τις επιστημονικές της επισημάνσεις ως προς το θέμα της διδακτορικής διατριβής, της διεκπεραίωσης της ερευνητικής μελέτης μέσω συνεργασίας με το Τμήμα Μοριακής Βιολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ και των δημοσιεύσεων που προέκυψαν κατά τη διάρκεια της διδακτορικής διατριβής. Αποτελεί μεγάλη τιμή για εμένα που οι εν λόγω καθηγητές μου έδωσαν την ευκαιρία να συνεργαστώ μαζί τους και να αποκομίσω πολλές και εξειδικευμένες γνώσεις δίπλα τους.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου προς τον Καθηγητή Ουρολογίας ΕΚΠΑ και Διευθυντή Β' Πανεπιστημιακής Ουρολογικής Κλινικής κ. Χαράλαμπο Δεληβελιώτη και προς τον Επ. Καθηγητή Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής Θωρακοχειρουργό κ. Νικόλαο Θαλασσινό για τις επιστημονικές τους υποδείξεις και επισημάνσεις στη Διδακτορική Διατριβή.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τη Γαστρεντερολογική Κλινική του 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας, ιδίως τους κ.κ Υποδιοικητή 251 ΓΝΑ Ταξίαρχο (ΥΙ) Γαστρεντερολόγο Κωστόπουλο Παναγιώτη, το Διευθυντή Γαστρεντερολογικής Κλινικής Σμήναρχο (ΥΙ) Παντέ Αθανάσιο, και το Διευθυντή της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του ΓΝΑ Σισμανογλείου κ. Παναγιώτη Καραντάνο, που με εμπιστεύτηκαν και δέχτηκαν να συνεργαστούν μαζί μου για τη συλλογή δείγματος ασθενών και υλικού προς διεκπεραίωση της ερευνητικής μου μελέτης.

Ευχαριστώ θερμά τους συναδέλφους Λεγάκη Ευαγγελία, Κουτσερίμπα Χρήστο και Κοτοπούλη Χρήστο για την ουσιαστική τους βοήθεια στην επεξεργασία των δεδομένων και τη συγγραφή της ερευνητικής μελέτης.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον Προϊστάμενο Υγειονομικής Υπηρεσίας 124ΠΒΕ Τρίπολης Σμχο (ΥΟ) Σώτηρα Γεώργιο και τους συναδέλφους και καλούς μου φίλους Κούλη Μαρία, Γκόρα Αγγελική, Μπαγιώκου Ελευθερία, Κοπελά Χρυσάφη για την αμέριστη συμπαράσταση και κατανόηση τους.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά την επιστήθια φίλη μου Ελισάβετ Σιδέρη για την αμέριστη συμπαράσταση και βοήθειά της.

Τέλος, ευχαριστώ βαθύτατα τους γονείς μου, Διονύσιο Αργυρό Διευθυντή-Γενικό Χειρουργό ΕΣΥ ΓΝΑ Σισμανογλείου και Κυριακούλα Μπιρλιράκη Αναισθησιολόγο-Εντατικολόγο και τις αδερφές μου, Γεωργία και Βασιλική, για την αμέριστη αγάπης τους και στήριξη σε κάθε βήμα της ζωής μου και πρόσφατα στη διεξαγωγή της Διδακτορικής Διατριβής μου.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΓΟΠΝ: νόσος της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης/γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος

ΓΟΠ: γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

ΑΟΣ: ανώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας

ΚΟΣ: κατώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας

ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος

ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

ΑΑΠ: αναστολείς αντλίας πρωτονίων

chr: χρωμόσωμα

NERD: ενδοσκοπικός αρνητική παλινδρομική νόσος

BE: οισοφάγος Barrett

EA: αδenoκαρκίνωμα οισοφάγου

TLESRs: παροδική χάλαση του ΚΟΣ

HRQL: Ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής σχετιζόμενο με την υγεία

GERD- HQRL: ΓΟΠΝ- Ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής σχετιζόμενο με την υγεία

SNPs: μονο-νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί

GWAS: μελέτες γενετικής συσχέτισης σε γονιδιωματική κλίμακα

LPRD: λαρυγγοφαρυγγική παλινδρομική νόσος

AET: χρόνος έκθεσης στο οξύ

H2RA: ανταγωνιστές των υποδοχέων ισταμίνης-2

FDA: Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων

ARMS: αντιπαλινδρομική βλεννογονεκτομή

TIF: ενδοσκοπική θολοπλαστική

DNA: Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ

MZ: μονοζυγωτικά δίδυμα

DZ: διζυγωτικά δίδυμα

H.pylori: Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

eQTL: γενετικοί τόποι ποσοτικών χαρακτηριστικών που σχετίζονται με την έκφραση

MHC: Μείζον Σύστημα Ιστοσυμβατότητας

HLA: σύμπλεγμα αντιγόνων των ανθρώπινων λευκοκυττάρων

TGF-β: Transforming growth factor beta

FOXF1: Forkhead Box F1

CCND1: Cyclin D1

PRRX1: Paired related homeobox 1

IL-1B: interleukin 1 beta

IL1RN: interleukin-1 receptor antagonist

IL-10: interleukin 10

COX-2: cyclooxygenase-2

GSTP1: Glutathione S-Transferase Pi 1

XRCC1: X-ray repair cross-complementing protein 1

hMLH1: human mutL homolog 1

A61G: polymorphism of the epidermal growth factor (EGF)

ADRB2: Adrenoceptor Beta 2

GNB3: G Protein Subunit Beta 3

CRTC1: CREB Regulated Transcription Coactivator 1

BARX1: BARX Homeobox 1

SLC9C1: Solute Carrier Family 9 Member C1

SLC3A1: Solute Carrier Family 3 Member 1

ABHD10: Abhydrolase Domain Containing 10

RNF7: Ring Finger Protein 7

RASGRF2: Ras Protein Specific Guanine Nucleotide Releasing Factor 2

BTF3P7: Basic Transcription Factor 3 Pseudogene 7

C8orf4: transcriptional and immune response regulator

GLDC: Glycine Decarboxylase

ADAMTS17: ADAM Metallopeptidase With Thrombospondin Type 1 Motif 17

ADAM10: ADAM Metallopeptidase Domain 10

Περίληψη

Η γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος (ΓΟΠΝ) αντιπροσωπεύει μια συχνή διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος που έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών και στο υγειονομικό σύστημα. Ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται έως 20% στο δυτικό κόσμο και <5% στην Ασία.

Διάφοροι παράγοντες κινδύνου της ΓΟΠΝ έχουν εντοπιστεί και αξιολογηθεί με την πάροδο των ετών, συμπεριλαμβανομένου ενός σημαντικού αριθμού γενετικών παραγόντων. Η γενετική συμβολή φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της ΓΟΠΝ και των διαταραχών που σχετίζονται με τη νόσο, όπως ο ΒΕ και το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου. Οι μελέτες διδύμων και οικογενειών έχουν αποκαλύψει περίπου 31% κληρονομικότητα της νόσου. Πολυάριθμοι μονό-νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) σε διάφορα γονίδια, όπως τα γονίδια FOXF1, MHC, CCND1, των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών και τα γονίδια επιδιόρθωσης DNA, έχουν συσχετισθεί έντονα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΓΟΠΝ. Η ΓΟΠΝ, ο ΒΕ και το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου μοιράζονται αρκετούς γενετικούς τόπους. Παρά την πολυγενετική βάση της ΓΟΠΝ, συγκεκριμένοι γενετικοί τόποι, όπως το rs10419226 στο χρωμόσωμα 19, το rs2687201 στο χρωμόσωμα 3, το rs10852151 στο χρωμόσωμα 15 και το rs520525 στο γονίδιο PRRX1, έχουν αναφερθεί ως δυνητικοί παράγοντες κινδύνου. Σύμφωνα με πολλές διεθνείς μελέτες, τα γονίδια BARX1 και ADAMTS17 έχουν προταθεί ως γενετικοί τόποι κινδύνου για την ανάπτυξη της ΓΟΠΝ και των επιπλοκών της.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ της ΓΟΠΝ και των πολυμορφισμών των BARX1 και ADAMTS17 στον Ελληνικό πληθυσμό. Συλλέχθηκαν δείγματα ολικού περιφερικού αίματος από 160 ασθενείς με διάγνωση ΓΟΠΝ και από 180 υγιείς μάρτυρες. Εφαρμόστηκε η μέθοδος Ειδικής Αλυσιδωτής Αντίδρασης Πολυμεράσης (PCR) για την ταυτοποίηση των δύο πολυμορφισμών των BARX1 και ADAMTS17 (rs11789015 και rs4965272 αντίστοιχα) και διερευνήθηκε η πιθανή τους συσχέτιση με τη ΓΟΠΝ. Από την ανάλυση των δεδομένων, αναγνωρίστηκε αυξημένη εμφάνιση των γονοτύπων rs11789015 AG και GG, καθώς επίσης και του αλληλόμορφου G, σε ασθενείς με ΓΟΠΝ. Όσον αφορά τον πολυμορφισμό rs4965272, μόνο ο γονότυπος GG συνδέθηκε σημαντικά με τη ΓΟΠΝ.

Καταδεικνύεται, συνεπώς, μια σημαντική σχέση μεταξύ των δύο πολυμορφισμών και της νόσου. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η οισοφαγική διαφοροποίηση ή η διαφοροποιημένη ρύθμιση των μικροϊνιδίων στο κυτταρικό περιβάλλον θα μπορούσαν να εμπλέκονται ως πιθανοί

μηχανισμοί στην παθογένεση της ΓΟΠΝ. Η περαιτέρω διερεύνηση της ακριβούς λειτουργίας και του ρόλου των δύο αυτών γονιδίων στη νόσο θα μπορούσε να τα αναδείξει ως βιοδείκτες για τη διάγνωση της νόσου και την επιλογή ασθενών υψηλού κινδύνου. Επιπλέον, θα μπορούσαν να προταθούν νέες γονιδιακές/γενετικές θεραπείες σε αυτή την ολόένα και συχνότερη ασθένεια.

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) represents a common gastrointestinal disorder, having a substantial impact on the patients' quality of life, as well as the health system. The prevalence of the disease is estimated up to 20% in the Western World and <5% in Asia.

Various GERD risk factors have been identified and evaluated over the years, including a significant number of genetic factors. Genetic contribution appears to play an important role in the occurrence of GERD and GERD-related disorders such as Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Twin and family studies have revealed about 31% heredity of the disease. Numerous single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in various genes, such as the FOXF1, MHC, CCND1, anti-inflammatory cytokine genes and DNA repair genes have been strongly associated with an increased risk of GERD. GERD, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma share several genetic loci. Despite the polygenic basis of GERD, specific genetic loci, such as rs10419226 on chromosome 19, rs2687201 on chromosome 3, rs10852151 on chromosome 15 and rs520525 on the PRRX1 gene, have been reported as potential risk factors. According to many studies, the BARX1 and ADAMTS17 genes have been suggested as genetic risk loci for the development of GERD and its complications.

The purpose of this study is to investigate the potential association between the disease and BARX1 and ADAMTS17 polymorphisms in the Greek population. Total peripheral blood samples were collected from 160 GERD patients with and from 180 healthy control subjects. The Polymerase Chain Reaction (PCR) method was used to identify the two polymorphisms of BARX1 and ADAMTS17 (rs11789015 and rs4965272 respectively) and their possible association with GERD was investigated. From the data analysis, the rs11789015 AG and GG genotypes, as well as the G allele, were found to be significantly associated with GERD. Concerning the rs4965272 polymorphism, only the GG genotype was significantly associated with GERD.

Consequently, a significant correlation between both polymorphisms and the disease is demonstrated. These findings suggest that esophageal differentiation or altered regulation on microfibrils in the cell environment could be implicated as possible mechanisms in the pathogenesis of GERD. Further evaluation of the precise function and role of these two genes in the disease could suggest them as biomarkers, for the diagnosis of GERD and the selection of

high risk patients. In addition, new gene / genetic therapies could be proposed in this increasingly common disease.

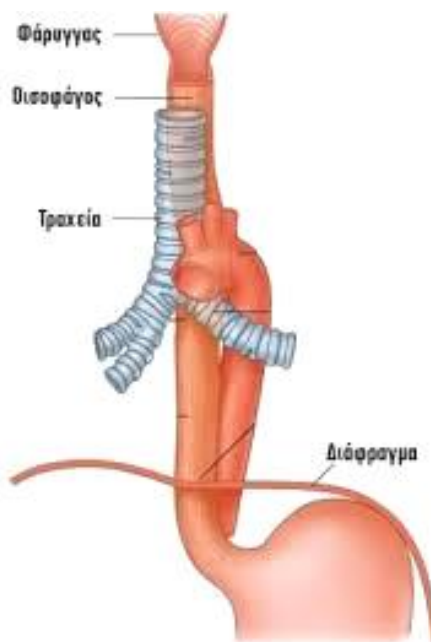
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Οισοφάγος

1.1 Ανατομία Οισοφάγου

Ο οισοφάγος είναι ένας μυϊκός σωλήνας μήκους περίπου 25 εκατοστών, ο οποίος ξεκινά στο ύψος του 6^{ου} αυχενικού σπονδύλου και φτάνει ως τον 11^ο θωρακικό σπόνδυλο, περνώντας μέσα από το διάφραγμα, όπου και συνδέεται με το στομάχο (γαστροοισοφαγική συμβολή) (1).

(Εικόνα 1)



Εικόνα 1. Τοπογραφικές σχέσεις οισοφάγου. (ανακτήθηκε και τροποποιήθηκε από Netter HF. (2014) Atlas of Human Anatomy. 6th edition, Elsevier (2))

Ο οισοφάγος διακρίνεται σε 3 μέρη: τραχηλική, θωρακική και κοιλιακή μοίρα (3). Ο τραχηλικός οισοφάγος βρίσκεται ακριβώς αριστερά από τη μέση γραμμή, πίσω από τον λάρυγγα και την τραχεία (4). Οι μύες του φάρυγγα σχηματίζουν τον άνω, μέσο και κάτω φαρυγγικό σφιγκτήρα. Το κατώτερο σημείο του κάτω φαρυγγικού σφιγκτήρα (θυρεοφαρυγγικός μυς) αποτελεί τον ανώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα (ΑΟΣ) και αναγνωρίζεται από την εγκάρσια κατεύθυνση των ινών. Η μετάβαση μεταξύ των πλάγιων ινών του θυρεοφαρυγγικού μύος και των εγκάρσιων μυών του κρικοφαρυγγικού μύος σχηματίζει ένα ευένδοτο σημείο στο

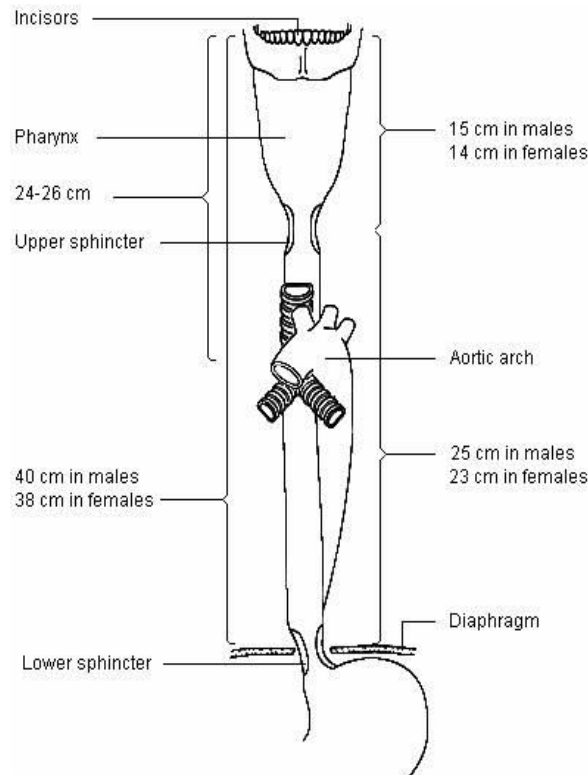
φαρυγγοοισοφαγικό τμήμα (σημείο φαρυγγοοισοφαγικού εκκολπώματος και σύνηθες σημείο διάτρησης κατά την οισοφαγοσκόπηση). Ο ΑΟΣ είναι ο μοναδικός σφιγκτήρας στον γαστρεντερικό σωλήνα, ο οποίος δεν αποτελείται από κυκλοτερή μυϊκό δακτύλιο, αλλά αποτελεί ένα τόξο που συνδέει τις δύο πλάγιες πλευρές του κρικοειδούς χόνδρου (1, 5-7).

Προς τα πίσω, ο οισοφάγος έρχεται σε επαφή με την προσπονδυλική περιτονία, ενώ εκατέρωθεν αυτού φέρονται τα καρωτιδικά έλυτρα και οι λοβοί του θυρεοειδούς αδένου, και τα παλίνδρομα λαρυγγικά νεύρα φέρονται αμφότερα στην τραχειοοισοφαγική αύλακα (1, 5).

Ο θωρακικός οισοφάγος εισέρχεται στο οπίσθιο μεσοθωράκιο, περνά πίσω από το αορτικό τόξο και τα μεγάλα αγγεία και στρέφεται αριστερά της τραχείας, πίσω από τον αριστερό κύριο βρόγχο. Στη συνέχεια, κατευθύνεται δεξιά για μερικά εκατοστά, στην υποτροπιδική περιοχή και έπειτα επανέρχεται αριστερά της μέσης γραμμής, μπροστά από την θωρακική αορτή και το περικάρδιο. Κατόπιν, ο οισοφάγος παρεκκλίνει προς τα εμπρός και αριστερά και εισέρχεται στο οισοφαγικό τμήμα του διαφράγματος, στο ύψος του 10^{ου} θωρακικού σπονδύλου. Στα πλάγια, ο θωρακικός οισοφάγος έρχεται σε επαφή με το δεξί και αριστερό πέταλο του τοιχωματικού υπεζωκότα. Ο κατώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας (ΚΟΣ) ξεκινά 37-38 εκ. από τους τομείς. Το οισοφαγικό τμήμα εντοπίζεται 1 εκ. κάτω από αυτό το σημείο και η καρδιακή μοίρα του στομάχου βρίσκεται ακόμα πιο χαμηλά. Το διαφραγματικό οισοφαγικό τμήμα σχηματίζεται από τις έσω μυϊκές δεσμίδες του δεξιού έσω σκέλους (1, 5).

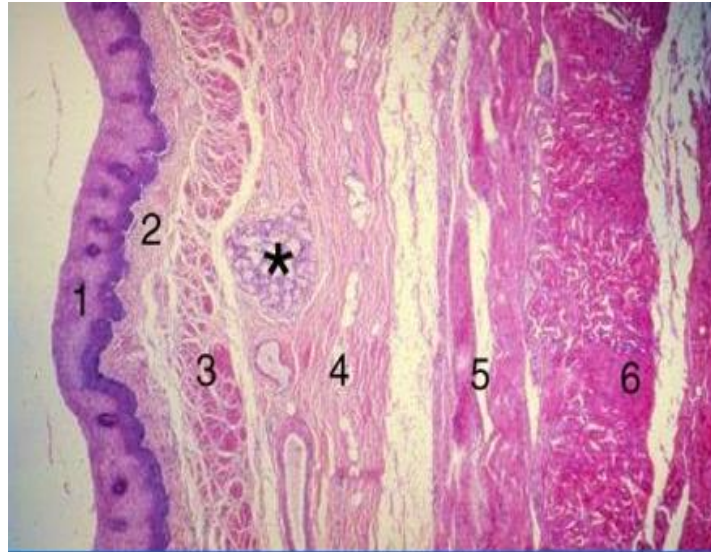
Ο κοιλιακός οισοφάγος εκτείνεται από το οισοφαγικό τμήμα μέχρι την συμβολή του οισοφάγου με το στομάχο (γαστροοισοφαγική συμβολή) και έχει μήκος περίπου 1-2 εκατοστά (1, 5).

Ο οισοφάγος διαθέτει 3 περιοχές ανατομικών στενωμάτων. Το αυχενικό στένωμα βρίσκεται στο ύψος του κρικοφαρυγγικού σφιγκτήρα και είναι το στενότερο σημείο του γαστρεντερικού σωλήνα (14 χιλιοστά). Το βρογχοαορτικό στένωμα (15-17 χιλιοστά) βρίσκεται στο ύψος του 4^{ου} θωρακικού σπονδύλου, πίσω από το διχασμό της τραχείας, όπου ο αριστερός κύριος βρόγχος και το αορτικό τόξο διασταυρώνονται με τον οισοφάγο. Η διαφραγματική στένωση (16-19 χιλιοστά) βρίσκεται στο σημείο όπου ο οισοφάγος περνάει μέσα από το διάφραγμα (1, 5). (Εικόνα 2)



Εικόνα 2. Ανατομία οισοφάγου. [Ανακτήθηκε και τροποποιήθηκε από Μονάδα Χειρουργικής
Ανώτερου Πεπτικού (2019) Ανατομία Οισοφάγου (Online) Διαθέσιμο στο:
<https://www.esophagus.gr> (8)]

Ο οισοφάγος αποτελείται από 3 χιτώνες: βλεννογόνος, υποβλεννογόνιος, μυϊκός χιτώνας. Ο οισοφάγος δεν καλύπτεται εξωτερικά από ορογόνο, αλλά περιβάλλεται από μία στιβάδα χαλαρού ινώδους ιστού. Ο οισοφαγικός βλεννογόνος αποτελείται από πλακώδες επιθήλιο, εκτός από τα άνω 1-2 εκατοστά που καλύπτονται από μεταβατικό κυλινδρικό επιθήλιο. Ο υποβλεννογόνιος χιτώνας είναι ένας λιπώδης και σχετικά παχύς συνδετικός ιστός, ο οποίος διευκολύνει την κινητικότητα του βλεννογόνου του οισοφάγου. Περιέχει βλεννογόνους αδένες, αιμοφόρα αγγεία, το νευρικό πλέγμα του Meissner και εκτενές δίκτυο λεμφαγγείων. Ο μυϊκός χιτώνας αποτελείται από μία εξωτερική επιμήκη μυϊκή στιβάδα και από μία εσωτερική κυκλοτερή μυϊκή στιβάδα. Μεταξύ των δύο στιβάδων υπάρχει ένα λεπτό ενδομυϊκό διάφραγμα από συνδετικό ιστό, το οποίο περιέχει λεπτά αιμοφόρα αγγεία και το πλέγμα του Auerbach. Και οι δύο μυϊκές στιβάδες (επιμήκης και κυκλοτερής) στο άνω τριτημόριο του οισοφάγου αποτελούνται από γραμμωτές ίνες, ενώ στο μέσο και κάτω τριτημόριο αποτελούνται από λείες μυϊκές ίνες. Εξωτερικά υπάρχει χαλαρός συνδετικο-λιπώδης ιστός (1, 5-7). (Εικόνα 3)



Εικόνα 3. Ιστολογικά χαρακτηριστικά οισοφάγου: (1) επιθήλιο, (2) βασική μεμβράνη, (3) βλεννογόνιος-μυϊκή στιβάδα, (4) υποβλεννογόνια μυϊκή με οισοφαγικούς αδένες (*), (5) κυκλοτερής μυϊκή στιβάδα, (6) επιμήκης μυϊκή στιβάδα.

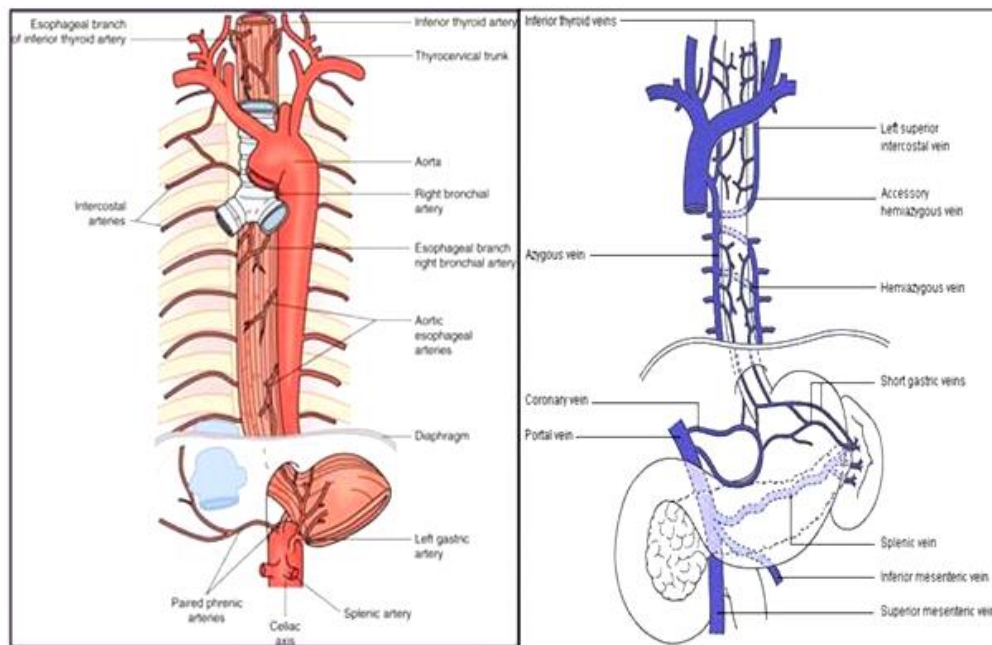
(Ανακτήθηκε και τροποποιήθηκε από Ovalle W, Nahirney P (2013) Netter's Essential Istology. 2nd edition, Elsevier (9))

1.2 Αγγείωση οισοφάγου

Ο οισοφάγος τρέφεται από πολυάριθμες τμηματικές τροφοφόρες αρτηρίες. Ο αυχενικός οισοφάγος αιματώνεται από την άνω θυρεοειδική αρτηρία, αλλά και από την κάτω θυρεοειδική αρτηρία (κλάδος του θυρεοαυχενικού στελέχους). Μεταξύ των δύο αρτηριών υπάρχει δίκτυο αναστομωτικών αγγείων. Ο θωρακικός οισοφάγος αιματώνεται από 4 έως 6 οισοφαγικές αρτηρίες, κλάδους της θωρακικής αορτής, οι οποίες συμπληρώνονται με παράλληλα αγγεία από την κάτω θυρεοειδική αρτηρία, τις μεσοπλεύριες, την βρογχική, την κάτω φρενική και την αριστερή γαστρική αρτηρία (1, 5, 10). (Εικόνα 4)

Η φλεβική παροχέτευση του οισοφάγου ξεκινά με μικρά βοηθητικά φλεβίδια που αδειάζουν στις άζυγους και ημιάζυγους φλέβες. Η παροχέτευση ξεκινά σε ένα υποβλεννογόνιο φλεβικό πλέγμα, το οποίο πορεύεται εξωτερικά προς την επιφάνεια του οισοφάγου. Φλεβίδια από το αυχενικό περιοισοφαγικό φλεβικό πλέγμα παροχετεύονται στην κάτω θυρεοειδική φλέβα, η οποία με τη σειρά της παροχετεύεται στη δεξιά ή στην αριστερή βραχιονοκεφαλική (ανώνυμη) φλέβα ή και στις δύο. Στη δεξιά πλευρά, φλεβίδια από το θωρακικό περιοισοφαγικό πλέγμα συνδέονται με

την άζυγο, τη δεξιά βραχιονοκεφαλική και ενίοτε με τη σπονδυλική φλέβα. Στην αριστερή πλευρά ενώνονται με την ημιάζυγο, την επικουρική ημιάζυγο, την αριστερή βραχιονοκεφαλική και ενίοτε με τη σπονδυλική φλέβα. Φλεβίδια από τη βραχεία κοιλιακή μοίρα του οισοφάγου παροχετεύονται στην αριστερή γαστρική (στεφανιαία) φλέβα του στομάχου. Άλλα φλεβίδια βρίσκονται εν συνεχεία των βραχέων γαστρικών, της σπληνικής και της αριστερής γαστροεπιπλοϊκής φλέβας. Επίσης, μπορεί να παροχετεύονται σε κλάδους της αριστερής κάτω φρενικής φλέβας και να ενώνονται άμεσα με την κάτω κοίλη φλέβα ή με την επινεφριδιακή φλέβα προτού αυτή εισέλθει στη νεφρική φλέβα (11-13). (Εικόνα 4)

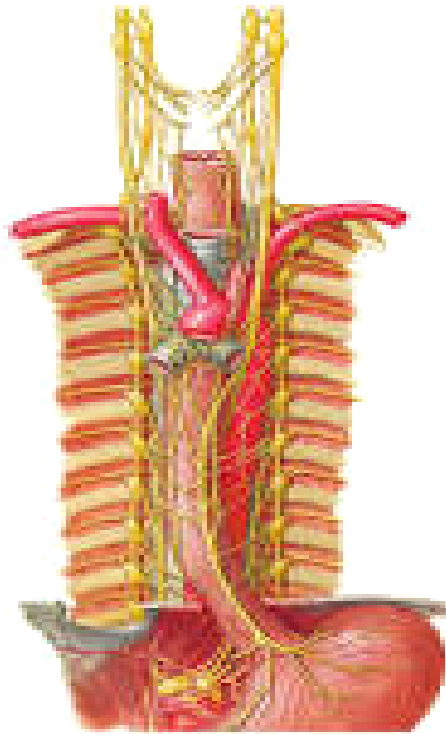


Εικόνα 4. Αιμάτωση (δεξιά) και φλεβική παροχέτευση (αριστερά) οισοφάγου.[Ανακτήθηκε και τροποποιήθηκε από Μονάδα Χειρουργικής Ανώτερου Πεπτικού (2019) Ανατομία Οισοφάγου (Online) Διαθέσιμο στο: <https://www.esophagus.gr> (8)]

1.3 Νεύρωση οισοφάγου

Η νεύρωση του οισοφάγου προέρχεται από το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα. Στον τράχηλο, οι κλάδοι του πνευμονογαστρικού, τα άνω λαρυγγικά νεύρα, νευρώνουν αυτή τη μοίρα του οισοφάγου. Οι κλάδοι του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου παρέχουν παρασυμπαθητική νεύρωση στην αυχενική μοίρα του οισοφάγου, ενώ η συμπαθητική νεύρωση του προέρχεται από τα άνω και κάτω συμπαθητικά γάγγλια. Οι γραμμωτές μυϊκές ίνες του θωρακικού οισοφάγου νευρώνονται από το πνευμονογαστρικό νεύρο, ενώ οι λείες μυϊκές ίνες του οισοφάγου νευρώνονται από τις προγαγγλιακές παρασυμπαθητικές ίνες (1, 5).

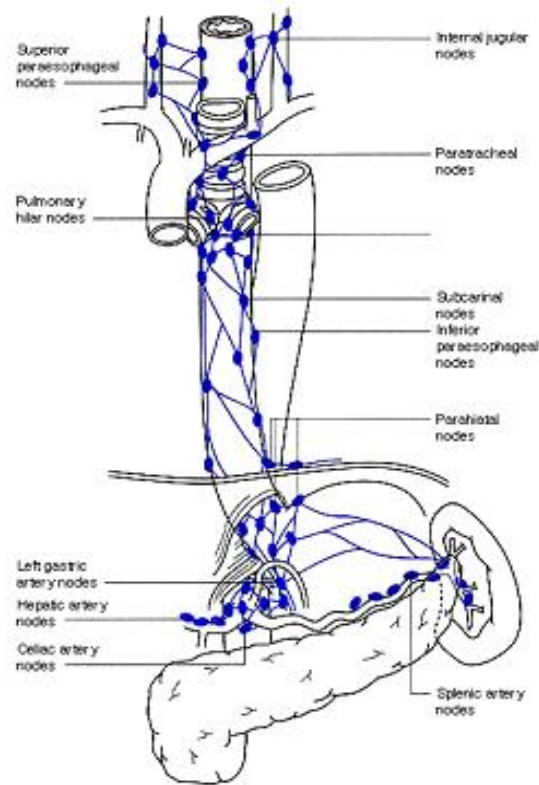
(Εικόνα 5)



Εικόνα 5. Νεύρωση οισοφάγου. (Ανακτήθηκε και τροποποιήθηκε από Netter HF. (2014) Atlas of Human Anatomy. 6th edition, Elsevier (2))

1.4 Λεμφική αποχέτευση οισοφάγου

Ο οισοφάγος έχει ένα εκτενές λεμφικό δίκτυο. Έχει δύο λεμφικά πλέγματα, ένα στον βλεννογόνο και ένα στο μυϊκό χιτώνα. Η λεμφική ροή τείνει να είναι ανοδική στα δύο άνω τριτημόρια του οισοφάγου, ενώ στο κάτω τριτημόριο τείνει να είναι καθοδική (1, 5). (Εικόνα 6)



Εικόνα 6. Λεμφική αποχέτευση οισοφάγου. [Ανακτήθηκε και τροποποιήθηκε από Μονάδα Χειρουργικής Ανώτερου Πεπτικού (2019) Ανατομία Οισοφάγου (Online) Διαθέσιμο στο: <https://www.esophagus.gr> (8)]

2. Νόσος της Γαστροοισοφαγικής Παλινδρόμησης

2.1 Ορισμός-Ταξινόμηση της ΓΟΠΝ

Σύμφωνα με τον ορισμό και το σύστημα ταξινόμησης του Μόντρεαλ, η ΓΟΠΝ αντιπροσωπεύει μια κατάσταση που αναπτύσσεται όταν η αναγωγή του περιεχομένου του στομάχου προκαλεί ένα ευρύ φάσμα ενοχλητικών συμπτωμάτων ή / και επιπλοκές. Ανεξάρτητα από τη συχνότητα των συμπτωμάτων, αυτά θεωρούνται «ενοχλητικά» όταν επηρεάζουν την καθημερινότητα του ασθενή και μειώνουν την ποιότητα ζωής του (14).

Για την ταξινόμηση των εκδηλώσεων της νόσου χρησιμοποιείται ο όρος «σύνδρομο» και η νόσος ορίζεται ως «σύνολο συνδρόμων». Σύμφωνα με αυτή, οι εκδηλώσεις της ΓΟΠΝ χωρίζονται σε οισοφαγικά σύνδρομα (συμπτωματικά σύνδρομα, σύνδρομα με οισοφαγική βλάβη) και εξω-οισοφαγικά σύνδρομα, όπου τα τελευταία διαχωρίζονται περαιτέρω σε σύνδρομα με επιβεβαιωμένη συσχέτιση με τη νόσο και σύνδρομα με πιθανή συσχέτιση με τη νόσο (14). Τα σύνδρομα της ΓΟΠΝ περιγράφονται αναλυτικά στην ενότητα 2.5.

Σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης του Montreal, ο όρος *διαβρωτική οισοφαγίτιδα/ διαβρωτική παλινδρομική νόσος (Erosive reflux disease, ERD)* αντικαθίσταται από τον όρο *οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση (οισοφαγικά σύνδρομα με οισοφαγική βλάβη)*, καθώς η αντίχρευση οισοφαγικών διαβρώσεων εξαρτάται από τα τεχνολογικά μέσα που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση (ενδοσκόπηση, χρωμοενδοσκόπηση) (14) . Επίσης, ο όρος *μη διαβρωτική παλινδρομική νόσος/ ενδοσκοπικώς αρνητική παλινδρομική νόσος (non erosive reflux disease, NERD/ endoscopy negative reflux disease, ENRD)* δεν χρησιμοποιείται στην ταξινόμηση της ΓΟΠΝ, καθώς βασίζεται στη διενέργεια ενδοσκόπησης, διαγνωστική μέθοδος η οποία δεν εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς με ΓΟΠΝ (14). Ο όρος αυτός εμπίπτει στην κατηγορία του τυπικού συνδρόμου παλινδρόμησης χωρίς οισοφαγικές βλάβες και αφορά > 50% των ασθενών με συμπτώματα παλινδρόμησης (14).

2.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Η ΓΟΠΝ είναι μια χρόνια, συχνά συναντώμενη ασθένεια τόσο στην πρωτοβάθμια, όσο και στην τριτοβάθμια νοσοκομειακή περίθαλψη, που επιφέρει σημαντική οικονομική επιβάρυνση στο υγειονομικό σύστημα, με την αξιολόγηση και τη διαχείρισή της εκτιμώμενη σε περισσότερο από 10 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως (15). Η νόσος είναι γνωστό ότι επηρεάζει και τα δύο φύλα, όλες τις ηλικιακές ομάδες και όλες τις φυλές (16-17). Ο επιπολασμός της νόσου στο δυτικό κόσμο εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 10% έως 25%, ενώ στην Ασία κυμαίνεται <5% (18-20). Ο επιπολασμός των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ είχε αυξηθεί κατά 50% περίπου μέχρι το 1995, αλλά από τότε παρέμεινε σταθερός (21). Τα λευκά και τα μαύρα άτομα έχουν παρόμοια υψηλή συχνότητα συμπτωματολογίας ΓΟΠΝ, ωστόσο η μαύρη φυλή παρουσίασε χαμηλότερο επιπολασμό οισοφαγίτιδας για την ίδια συχνότητα συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ (22). Επιπλέον, η συσχέτιση της ηλικίας με την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση είναι ασαφής (23-25). Τυπικά θεωρείται νόσος μεσηλικών και ηλικιωμένων, ωστόσο, κατά την τελευταία δεκαετία, υπήρξε σημαντική αύξηση του ποσοστού των νεότερων ασθενών ηλικίας 30-39 ετών (26). Εβδομαδιαία συμπτώματα σχετιζόμενα με ΓΟΠ αναφέρονται σε ποσοστό έως και 20-28% των ασθενών, με κλινικά ενοχλητική συμπτωματολογία να παρατηρείται στο 6% του πληθυσμού (27-29). Αυτό μπορεί να διαστρωματωθεί περαιτέρω, με ποσοστό 8-54% των ασθενών που πάσχουν από τη νόσο να αναφέρουν συμπτώματα εντοπιζόμενα στην άνω κοιλιακή χώρα και 21-59% των ασθενών να αναφέρουν αίσθημα καύσους ή/και αναγωγές (30). Οι συμπτωματικοί ασθενείς αναφέρουν σε ερωτηματολόγια (Health Related Quality of Life Questionnaire, HRQL) σημαντικά περισσότερα προβλήματα σχετιζόμενα με τον τρόπο ζωής και μειωμένη ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, συμπεριλαμβανομένων των ημερών εκτός εργασίας, τη μείωση των δραστηριοτήτων χαλάρωσης, την αυξημένη δυσκολία στις οικιακές δραστηριότητες και τη διαταραχή του ύπνου (29, 31). Αν και η συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων ΓΟΠΝ (79,2%) θεωρείται απλή και μη επιπλεγμένη, μία μελέτη ανέφερε ότι ποσοστό έως και 20,8% των ασθενών με ΓΟΠΝ είχαν επιπλοκές που σχετιζόνταν με τη νόσο (32).

2.3 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στη ΓΟΠΝ

Η ΓΟΠΝ θεωρείται ότι αναπτύσσεται όταν παράγοντες που είναι επιβλαβείς για τον οισοφάγο υπερνικήσουν πολλούς από τους προστατευτικούς μηχανισμούς - ο φραγμός της γαστροοισοφαγικής συμβολής, η ικανότητα οισοφαγικής κάθαρσης των οξέων και η ιστική

αντίσταση του οισοφαγικού βλεννογόνου. Όταν αυτοί οι μηχανισμοί υπερνικηθούν, το περιεχόμενο του στομάχου (που αποτελείται από οξύ και πεψίνη), το περιεχόμενο του δωδεκαδακτύλου και τα παγκρεατικά ένζυμα παλινδρομούν και προκαλούν άμεση βλάβη στον οισοφαγικό βλεννογόνο (17, 33-35). Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται άμεσα στην παθογένεια της ΓΟΠΝ περιλαμβάνουν: (1) διαταραχές κινητικότητας του οισοφάγου, (2) ανατομικές παραλλαγές, όπως η διαφραγματοκήλη, (3) τη μειωμένη ιστική αντίσταση του οισοφαγικού βλεννογόνου και (4) το γαστρικό θύλακα οξέος (acid pocket).

2.3.1 Διαταραχές κινητικότητας του οισοφάγου

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται: (α) η εξασθένιση του τόνου ηρεμίας του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (ΚΟΣ), (β) η αυξημένη συχνότητα / διάρκεια της παροδικής χάλασης του ΚΟΣ (transient lower esophageal sphincter relaxations, TLESRs) , (γ) η μειωμένη οισοφαγική κάθαρση οξέος και (δ) η καθυστερημένη γαστρική κένωση (18, 33, 36-38).

Ένας μηχανισμός βαλβίδας υπάρχει μεταξύ του οισοφάγου και του στομάχου, αυτός που δημιουργείται από τον ΚΟΣ και τις παρακείμενες ανατομικές δομές, συμπεριλαμβανομένου του καρδιακού στομίου του στομάχου και των σκελών του διαφράγματος (39). Ο κύριος ρόλος αυτού του μηχανισμού βαλβίδας σε συνθήκες ηρεμίας είναι η δημιουργία μιας ζώνης υψηλής πίεσης (15-30 mmHg πάνω από την ενδογαστρική πίεση), αποτρέποντας την παλινδρόμηση του γαστρικού περιεχομένου. Ένα μικρό ποσοστό ασθενών με ΓΟΠΝ εμφανίζει εξαιρετικά χαμηλή πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ (<6 mmHg), συνεπώς κάθε φορά που η γαστρική πίεση υπερβαίνει την πίεση του ΚΟΣ, συμβαίνει αναγωγή. Ο *μειωμένος τόνος ηρεμίας του ΚΟΣ* σχετίζεται συνήθως με σοβαρό βαθμό οισοφαγίτιδας και / ή παρουσία επιπλοκών της ΓΟΠΝ, συμπεριλαμβανομένων της πεπτικής στένωσης και του οισοφάγου Barrett.

Ωστόσο, στην πλειονότητα των ασθενών με ΓΟΠΝ, η *αυξημένη συχνότητα των παροδικών χαλάσεων του ΚΟΣ* είναι η αιτία της μη φυσιολογικής γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (33). Οι TLESRs είναι αυτόματες χαλάσεις του ΚΟΣ, διάρκειας 10-60 δευτερολέπτων, οι οποίες δεν σχετίζονται με την κατάποση (40-41). Η γαστρική διάταση, μέσω της διέγερσης των εγγύς γαστρικών τασεοϋποδοχέων, θεωρείται ο κύριος συντελεστής στην παραγωγή των TLESRs. Αν και οι TLESRs εμφανίζονται σε υγιή άτομα με συχνότητα παρόμοια με τους ασθενείς με ΓΟΠΝ, ένας μεγαλύτερος αριθμός TLESRs σχετίζεται με τις αναγωγές σε ασθενείς με ΓΟΠΝ (33, 36, 42-45). Αντίστοιχα με την πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ, η συχνότητα των TLESRs επηρεάζεται από ενδογενείς ορμόνες (χολοκυστοκινίνη, προγεστερόνη κλπ.) (46), φάρμακα (αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, νιτρικά άλατα, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά φάρμακα, βενζοδιαζεπίνη,

αντιχολινεργικά φάρμακα, θεοφυλλίνη κλπ.) (47), συγκεκριμένα τρόφιμα (λιπαρά, σοκολάτα κ.λπ.) (48) και καθημερινές συνήθειες (αλκοόλ, καφεΐνη, κάπνισμα) (49).

Η μη αποτελεσματική οισοφαγική κινητικότητα, σε συνδυασμό με την αυξημένη συχνότητα / διάρκεια της παροδικής χάλασης του ΚΟΣ, αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα στην εμφάνιση της ΓΟΠ, καθώς οδηγεί σε *διαταραχή της οισοφαγικής κάθαρσης οξέος* (50). Η οισοφαγική κάθαρση οξέος είναι μια κρίσιμη προστατευτική διαδικασία που περιλαμβάνει την πρωτογενή και δευτερογενή περισταλτική κίνηση, καθώς και την κατάποση σιαλικών διττανθρακικών. Η πρωτογενής περίσταλη συμβαίνει περίπου 60 φορές την ώρα, αμέσως μετά από κάθε κατάποση, ενώ η δευτερογενής περίσταλη παρατηρείται σε απουσία κατάποσης, ως αποτέλεσμα της οισοφαγικής διαστολής ή της παρουσίας όξινων περιεχομένων στον οισοφαγικό σωλήνα. Η κατάποση της σιέλου (pH 7,8-8,0) είναι ζωτικής σημασίας για την επίτευξη της οισοφαγικής κάθαρσης οξέος και για την αποκατάσταση του οισοφαγικού pH. Τα στοιχεία δείχνουν ότι οι ασθενείς με ΓΟΠΝ εμφανίζουν 2-3 φορές μεγαλύτερο χρόνο κάθαρσης οξέος σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα, φαινόμενο που παρατηρείται κυρίως όταν συνυπάρχουν ασθένειες όπως το σκληρόδερμα (33, 35). Όσο πιο αργή είναι η οισοφαγική κάθαρση, τόσο περισσότερο το παλινδρομούν περιεχόμενο έρχεται σε επαφή με τον οισοφαγικό βλεννογόνο. Έτσι, η διαταραχή της οισοφαγικής κινητικότητας οδηγεί σε πιο σοβαρή ΓΟΠ, τόσο ως προς τα συμπτώματα, όσο και ως προς τις βλάβες του βλεννογόνου (36).

Η *καθυστερημένη γαστρική κένωση* μπορεί να συμβάλει στη ΓΟΠ σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών και παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ) (33, 36). Η γαστρική διάταση οδηγεί σε αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης, με αποτέλεσμα την παλινδρόμηση μεγάλης ποσότητας γαστρικού περιεχομένου. Επιπλέον, η γαστρική διάταση συμβάλει στην αύξηση του ρυθμού των μεταγευματικών TLESRs (33).

2.3.2 Ανατομικές παραλλαγές- Διαφραγματοκήλη

Η διαφραγματοκήλη συχνά απαντάται σε ασθενείς με ΓΟΠ με επιπολασμό 0,8% έως και 43,0% (51). Δημιουργείται με τη μετατόπιση του εγγύς στομάχου στο θώρακα, με αποτέλεσμα το σκέλος του διαφράγματος να διαχωρίζεται από τον ΚΟΣ. Συνεπώς, εξασθενεί ο τόνος ηρεμίας του ΚΟΣ και αυξάνει η συχνότητα των TLESRs. Επιπλέον, έρευνες αναφέρουν ότι η παρουσία διαφραγματοκήλης μειώνει την οισοφαγική κάθαρση και ενισχύει τις αναγωγές, ενεργώντας ως δεξαμενή γαστρικού οξέος που παγιδεύεται στον κηλικό σάκο (52-53). Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαφραγματοκήλης περιλαμβάνουν: (α) δραστηριότητες που μπορούν να

αυξήσουν την ενδοκοιλιακή πίεση (π.χ. ανύψωση βάρους, επαναλαμβανόμενος έντονος βήχας), (β) την παχυσαρκία και (γ) την προχωρημένη ηλικία (54). Σε ασθενείς με σοβαρή οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση και σε ασθενείς με επιπλοκές της ΓΟΠΝ, στις περισσότερες περιπτώσεις υπάρχει διαφραγματοκήλη (54). Επίσης, σε μια πρόσφατη μελέτη από τους Schlottmann et al., αναφέρεται η εμφάνιση ΒΕ σε ποσοστό ασθενών άνω του 50%, με μέγεθος διαφραγματοκήλης άνω των 5 cm (54). Προκύπτει, έτσι, μια γραμμική σχέση μεταξύ του μεγέθους της κήλης και της σοβαρότητας της νόσου (54).

2.3.3 Μειωμένη ιστική αντίσταση οισοφαγικού βλεννογόνου

Ο οισοφάγος περιέχει πολλά δομικά και λειτουργικά στοιχεία για την παροχή προστατευτικής άμυνας από το γαστρικό περιεχόμενο, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών προ-επιθηλιακών και των ισχυρών επιθηλιακών αμυντικών μηχανισμών (33). Η προ-επιθηλιακή άμυνα αποτελείται από ένα μικρό στρώμα ύδατος με περιορισμένη ρυθμιστική ικανότητα, πιθανώς λόγω της παρουσίας διττανθρακικών προερχόμενων από την κατάποση σιαλικών εκκρίσεων, και από εκκρίσεις των οισοφαγικών υποβλεννογόνιων αδένων (55). Η ρυθμιστική ικανότητα του είναι περιορισμένη, αλλά φαίνεται επαρκής για να διατηρήσει τις τιμές του επιφανειακού pH σε τέτοιο εύρος, ώστε να αποφεύγεται η ενεργοποίηση της πεψίνης. Όταν ο μηχανισμός αυτός αποτύχει, η κύρια άμυνα του επιθηλίου βασίζεται στο ίδιο το επιθήλιο. Η επιθηλιακή άμυνα αποτελείται από τρία βασικά συστατικά: 1) τις κυτταρικές μεμβράνες και τη διακυτταρική συγκολλητική ουσία, τα οποία περιορίζουν τον ρυθμό διεξόδου ιόντων υδρογόνου στο διακυτταρικό ή στον ενδοκυττάριο χώρο, 2) την παρουσία κυτταρικών και διακυτταρικών ρυθμιστικών διαλυμάτων (διττανθρακικά, πρωτεΐνες, φωσφορικά) που εξουδετερώνουν τη διάχυση ενδοαυλικού οξέος, και 3) την παρουσία μεταφορέων ιόντων στην κυτταρική μεμβράνη, που χρησιμεύουν για την εξωκυττάρια διάχυση οξέος, όταν το ενδοκυτταρικό pH πέφτει σε όξινα επίπεδα (55).

Ωστόσο, αυτοί οι αμυντικοί μηχανισμοί έχουν τα όριά τους, τα οποία μπορούν να υπερνικηθούν είτε από αναγωγές υψηλής οξύτητας είτε από κατάποση ουσιών με υψηλή περιεκτικότητα σε αλκοόλ, θερμότητα, οσμωτικότητα ή σε χημικές ουσίες που προέρχονται από τον καπνό. Όταν οι επιθετικοί παράγοντες υπερτερούν της οισοφαγικής άμυνας, εμφανίζεται τραυματισμός του βλεννογόνου. Το οξύ και η πεψίνη αρχικά προσβάλλουν και βλάπτουν τους διακυτταρικούς συνδέσμους, οδηγώντας έτσι σε αύξηση της παρακυτταρικής διαπερατότητας, η οποία αντανakλάται μορφολογικά από την παρουσία διασταλμένων διακυτταρικών χώρων. Αυτό το χαρακτηριστικό ανευρίσκεται στο οισοφαγικό επιθήλιο τόσο των ασθενών με οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση όσο και αυτών με τυπικό σύνδρομο παλινδρόμησης χωρίς οισοφαγικές βλάβες

και μπορεί να βοηθήσει στην εξήγηση των συμπτωμάτων (οπισθοστερνικό καύσος) και των σημείων (διάβρωση) της ΓΟΠΝ (56). Τα συμπτώματα εξηγούνται από την παρουσία αισθητήριων νευρώνων εντός των διακυτταρικών χώρων που μπορούν να δημιουργήσουν κύματα για κεντρική μετάδοση. Τα σημεία (διάβρωση) εξηγούνται από τη διάχυση ενδοαυλικού οξέος σε επαρκείς ποσότητες για οξέωση του διακυτταρικού χώρου. Αυτό, με τη σειρά του, έχει σαν αποτέλεσμα την ενδοκυτταρική οξέωση και, τελικά, το οίδημα των κυττάρων και τη νέκρωση (33). Επιπλέον, η επιθηλιακή αποκατάσταση είναι ένας επιπλέον μηχανισμός άμυνας που εμποδίζει την εξέλιξη της διάβρωσης σε νέκρωση. Αυτή η διαδικασία εξαρτάται από την παρουσία του σιαλικού επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, ο οποίος φαίνεται να είναι μειωμένος στους ασθενείς με οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση, με αποτέλεσμα την ελαττωματική αποκατάσταση (57).

Επιπλέον, σε πρόσφατες μελέτες υποστηρίχθηκε ότι η εξασθενημένη ακεραιότητα του οισοφαγικού βλεννογόνου εξηγεί μόνο εν μέρει την υπερευαισθησία του οισοφάγου. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας είναι η περιφερικά/κεντρικά -διαμεσολαβούμενη σπλαχνική ευαισθησία (56, 58). Η περιφερική ευαισθητοποίηση είναι η μείωση του ορίου μεταγωγής των περιφερικών οξέο-υποδοχέων, ως απόκριση στην απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών από τον υπερβολικά διεγερμένο ιστό. Η κεντρική ευαισθητοποίηση είναι η ενισχυμένη απόκριση των νωτιαίων νευρώνων σε ένα ερέθισμα, μετά από προηγούμενη επαναλαμβανόμενη πυροδότηση των περιφερικών νεύρων (59).

2.3.4 Γαστρικός θύλακας οξέος (acid pocket)

Ο γαστρικός θύλακας οξέος (acid pocket) αποτελεί μια περιοχή με συσσωρευμένο όξινο γαστρικό υγρό, που δημιουργείται στον εγγύς στομάχο (κοντά στη γαστροοισοφαγική συμβολή) 15 λεπτά μετά από τα γεύματα και χρησιμεύει ως δεξαμενή για την παλινδρόμηση οξέος σε υγιή άτομα και ασθενείς με ΓΟΠΝ (60). Ο όρος περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Fletcher et al. (61), που ανακάλυψαν, με ηλεκτρόδιο μέτρησης pH, μια περιοχή χαμηλού pH περιφερικότερα της καρδίας του στομάχου. Το pH σε αυτό το σημείο ήταν 1.6, χαμηλότερο από το ενδογαστρικό pH (≈ 4.4), υποδεικνύοντας ότι αυτός ο γαστρικός θύλακας οξέος διέφυγε του ρυθμιστικού αποτελέσματος του γεύματος. Συνεπώς, διαπιστώθηκε ότι μεταγευματικά συσσωρεύεται όξινος γαστρικός χυμός ως στρώμα οξέος πάνω από το γαστρικό περιεχόμενο (61).

Υπάρχουν διαφοροποιητικά χαρακτηριστικά μεταξύ των υγιών ατόμων και των ασθενών με ΓΟΠΝ στο μέγεθος και τη θέση του θύλακα οξέος (60, 62). Οι ασθενείς με ΓΟΠΝ έχουν προδιάθεση για ανοδική μετατόπιση του εγγύς τμήματος του πάνω στον οισοφαγικό βλεννογόνο,

ιδιαίτερα όταν είναι σε ύπτια θέση. Αυτή η ανοδική μετατόπιση του οξέος, που μερικές φορές αναφέρεται ως «όξινη μεμβράνη», συμβάλλει πιθανότατα στη βλάβη του βλεννογόνου στην περιοχή της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Περαιτέρω, σε περίπτωση παρουσίας διαφραγματοκήλης, η κίνηση του ίδιου του θύλακα οξέως σε μια υπερδιαφραγματική θέση αυξάνει την τάση για παλινδρόμηση οξέος (60, 62).

2.4 Παράγοντες κινδύνου για ΓΟΠΝ

Η εμφάνιση και η εξέλιξη της νόσου της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως γενετικούς, κληρονομικούς και περιβαλλοντικούς. (*Πίνακας 1*)

2.4.1 Τρόπος ζωής- Διατροφικές συνήθειες

Παχυσαρκία: θεωρείται βασικός παράγοντας κινδύνου της ΓΟΠΝ. Τα ποσοστά αύξησης της παχυσαρκίας [35,5% για τους άνδρες και 35,8% για τις γυναίκες, τα οποία εκτιμήθηκαν από την Εθνική Έρευνα Εξέτασης για την Υγεία και τη Διατροφή (National Health and Nutrition Examination Survey) για τα έτη 2005-2009] (63) συνδέονται με την πρόωμη έναρξη της ΓΟΠΝ, ως ανεξάρτητος παράγοντας (περίπου 50% σε νοσογόνο παχυσαρκία) (64). Μεταξύ των πιθανών μηχανισμών με τους οποίους η παχυσαρκία προάγει την εμφάνιση ΓΟΠ, συγκαταλέγονται η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, η καθυστερημένη γαστρική κένωση, η αυξημένη συχνότητα των TLESRs και η μειωμένη πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ (23, 65-66). Η συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων της νόσου αυξάνεται σταδιακά με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Είναι ευρέως αποδεκτό ότι ακόμη και η βραχυπρόθεσμη αύξηση του σωματικού βάρους συνδέεται με τριπλάσιο έως τετραπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων ΓΟΠ (65, 67-68).

Κάπνισμα: συνδέεται με τη ΓΟΠΝ με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο (38, 49). Ο κίνδυνος θεωρείται ότι είναι περίπου 37% στις γυναίκες και 53% στους άνδρες. Οι χρόνιοι καπνιστές έχουν σημαντικά χαμηλότερη πίεση ΚΟΣ σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Επιπλέον, το ενεργό κάπνισμα αυξάνει έντονα τη συχνότητα επεισοδίων παλινδρόμησης οξέος μέσω παροδικής χάλασης του ΚΟΣ και απότομης αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης, η οποία προκύπτει δευτερογενώς κατά τη βαθιά εισπνοή ή το βήχα (69).

Διατροφικές συνήθειες: Ορισμένα τρόφιμα έχουν συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα παλινδρόμησης οξέος, συμπεριλαμβανομένων των ποτών που περιέχουν καφεΐνη, των πικάντικων τροφίμων, των λιπαρών τροφίμων, της μπίρα, της σοκολάτα κλπ. (70-71)

Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τη μελέτη των Zheng et al., η πρόσληψη καφέ θεωρήθηκε προστατευτικός παράγοντας για τη ΓΟΠΝ στους άντρες, αντίθετα με τις γυναίκες, πιθανώς λόγω διαφορετικών μεταβολικών μονοπατιών της καφεΐνης (49). Οι παθογενετικοί μηχανισμοί είναι η μείωση της πίεσης του ΚΟΣ και / ή αλλαγή στην οισοφαγική κινητικότητα (71). Ωστόσο, οι μελέτες έχουν δείξει μεταβλητά αποτελέσματα ως προς τα αν τα τρόφιμα αυτά μπορούν πραγματικά να οδηγήσουν σε ΓΟΠΝ. (Πίνακας 1)

2.4.2 Φάρμακα

Διάφορες κατηγορίες φαρμάκων πιστεύεται ότι προκαλούν συμπτώματα σχετιζόμενα με ΓΟΠΝ, συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) (ιδιαίτερα όταν συνδυάζονται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ), τη θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων, τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (CCB), τα νιτρώδη, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά φάρμακα (ιδιαίτερα αμιτριπτυλίνη και κλομιπραμίνη), τα υπνωτικά και η βενζοδιαζεπίνη, τα αντιχολινεργικά φάρμακα και η θεοφυλλίνη. Αυτά τα φάρμακα φαίνεται να βλάπτουν τον οισοφαγικό βλεννογόνο, να μειώνουν τον τόνο του ΚΟΣ και / ή να επηρεάζουν την κινητικότητα του οισοφάγου, με αποτέλεσμα την αυξημένη τάση για αναγωγές (38, 47, 72-73). (Πίνακας 1)

2.4.3 Γενετικοί παράγοντες

Ο ρόλος της γενετικής στην παθογένεια της ΓΟΠΝ, καθώς και στην παθογένεση των επιπλοκών-ΒΕ και ΕΑ-, καταδεικνύεται με βάση 3 παρατηρήσεις: (1) συμφωνία σε μονοζυγωτικά και διζυγωτικά δίδυμα, (2) αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό και, πρόσφατα, (3) ο προσδιορισμός των πολυμορφισμών μονών νουκλεοτιδίων (SNPs) που σχετίζονται με εμφάνιση της ΓΟΠΝ και των επιπλοκών της, σε μελέτες γενετικής συσχέτισης σε γονιδιωματική κλίμακα (GWAS) (18, 38). Οι γενετικοί παράγοντες στη ΓΟΠΝ περιγράφονται αναλυτικά στην Ενότητα 3 του Γενικού Μέρους.

2.4.4 Εγκυμοσύνη

Το αίσθημα οπισθοστερνικού καύσους είναι συχνό σύμπτωμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με συχνότητα εμφάνισης που κυμαίνεται από 30% έως και 80% σε ορισμένους πληθυσμούς (74-76). Πολλές εγκυμονούσες γυναίκες παρουσιάζουν νεοεμφανιζόμενη ΓΟΠΝ ή επιδείνωση της προϋπάρχουσας νόσου (75). Οι περισσότερες γυναίκες βιώνουν παλινδρομικά συμπτώματα στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, με συχνότερο τις αναγωγές και όχι τον οπισθοστερνικό καύσο. Τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν μετά τον τοκετό (76). Πιθανοί μηχανισμοί εμφάνισης ΓΟΠΝ κατά την εγκυμοσύνη θεωρούνται η μειωμένη πίεση του ΚΟΣ

λόγω επίδρασης των οιστρογόνων και της προγεστερόνης καθώς και η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση (75-77).

2.4.5 Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για ΓΟΠΝ είναι η *έκκριση γαστρικού οξέος στις μεσογευματικές περιόδους*. Όπως υποδεικνύουν οι Feldman και Richardson σε μια μελέτη σε 8 ασθενείς με νόσο δωδεκαδακτυλικού έλκους έναντι 7 φυσιολογικών ατόμων, οι πιθανοί μηχανισμοί είναι: (1) η αυξημένη ευαισθησία των οξυντικών αδένων (γαστρικοί αδένες του θόλου και στου σώματος του στομάχου), (2) η υπερπλασία των τοιχωματικών κυττάρων, που υπερ-ανταποκρίνονται στην παρασυμπαθητική απελευθέρωση της γαστρίνης, και (3) η φλοιο-διεγερόμενη έκκριση μέσω μεθόδων εκμάθησης και μνήμης, για παράδειγμα ο συνδυασμός της πρόσληψης τροφής με συγκεκριμένους ήχους και συναισθήματα (78).

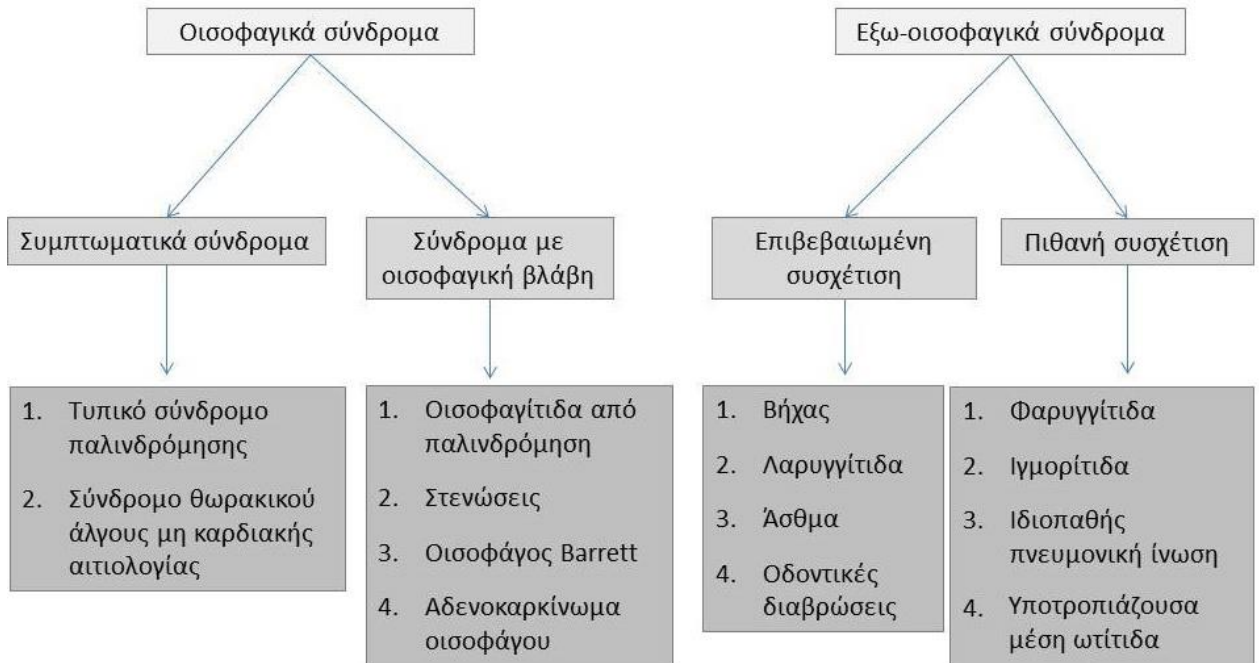
Επιπλέον, *το μεταβολικό σύνδρομο ή οι συνιστώσες του* - και ιδιαίτερα η υπερτριγλυκεριδαιμία - έχουν συσχετιστεί με την οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση ή με συμπτώματα παλινδρόμησης αντίστοιχα (79). Επίσης, οι Zheng et al. αναφέρουν στη μελέτη τους ότι η άσκηση στην εργασία προάγει την εμφάνιση συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ, ενώ η άσκηση αναψυχής είναι προστατευτική για την ασθένεια (49).

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για τη γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ
Παχυσαρκία Κάπνισμα Γεύμα προ κατάκλισης Κατάκλιση σε ύπτια θέση Άρση βάρους
ΔΙΑΤΡΟΦΗ
Καφεΐνη Σοκολάτα Μέντα Αλκοόλ (κόκκινο κρασί pH=3,25) Ανθρακούχα ποτά Χυμός εσπεριδοειδών (χυμός πορτοκαλιού pH=3,25) Προϊόντα τομάτας (χυμός τομάτας pH=3,25) Κρεμμύδι Ξύδι (pH=3,00) Λιπαρές τροφές
ΦΑΡΜΑΚΑ
<i>Μειώνουν την πίεση του ΚΟΣ</i> β-αδρενεργικοί αγωνιστές (συμπεριλαμβάνονται και τα εισπνεόμενα) α-αδρενεργικοί ανταγωνιστές Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου Διαζεπάμη Οιστρογόνα Ναρκωτικά Προγεστερόνη Θεοφυλλίνη Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
<i>Προκαλούν άμεση βλεννογονική βλάβη</i> Ασπιρίνη Άλατα σιδήρου ΜΣΑΦ Τετρακυκλίνη Άλενδρονικό οξύ Χλωριούχο κάλιο Κινιδίνη
ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

2.5 Σύνδρομο της ΓΟΠΝ

Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Montreal, οι εκδηλώσεις της ΓΟΠΝ χωρίζονται σε οισοφαγικά και εξω-οισοφαγικά σύνδρομα (14). (Εικόνα 7)



Εικόνα 7. Σύνδρομο της ΓΟΠΝ. (Ανακτήθηκε και τροποποιήθηκε από Vakil N et al.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol. 2006 Aug;101(8):1900-20; quiz 1943)

2.5.1 Οισοφαγικά σύνδρομα

Τα οισοφαγικά σύνδρομα διαχωρίζονται σε *συμπτωματικά σύνδρομα*, που περιλαμβάνουν το τυπικό σύνδρομο παλινδρόμησης και το σύνδρομο θωρακικού άλγους μη καρδιακής αιτιολογίας, και σε *σύνδρομα με οισοφαγική βλάβη*, που περιλαμβάνουν την οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση, τη στένωση, τον οισοφάγο Barrett (BE) και το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου (EA) (14).

Τυπικό σύνδρομο παλινδρόμησης: ορίζεται από την παρουσία ενοχλητικού αισθήματος καύσους και / ή αναγωγών. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να εμφανίσουν άλλα συμπτώματα, όπως επιγαστρικό άλγος ή διαταραχή του ύπνου (14). Σε ότι αφορά τον επιπολασμό του τυπικού

συνδρόμου παλινδρόμησης από διάφορες μελέτες αυτός φτάνει περίπου το 50% των ασθενών (14, 80). Για τη διάγνωση του συνδρόμου αρκούν μόνο τα χαρακτηριστικά συμπτώματα και δεν χρειάζονται επιπλέον διαγνωστικές δοκιμασίες. Ο καύσος ορίζεται ως αίσθημα καψίματος οπισθοστερνικά, εμφανίζεται μεταγευματικά και επιδεινώνεται σε ύπτια θέση ή σε θέση κάμψης. Το αίσθημα καύσους κατά τις νυχτερινές ώρες, μπορεί να προκαλέσει δυσκολίες στον ύπνο και να επηρεάσει τη λειτουργικότητα του ατόμου την επόμενη ημέρα (14, 81). Η συχνότητα και η σοβαρότητα του καύσους δεν συσχετίζονται με τον βαθμό της οισοφαγικής βλάβης. Οι αναγωγές ορίζονται ως η αίσθηση παλινδρόμησης του γαστρικού περιεχομένου στη στοματική κοιλότητα ή στον υποφάρυγγα (14). Μεταξύ των ασθενών με καθημερινές αναγωγές, το συνηθέστερο αίτιο είναι η χαμηλή πίεση του ΚΟΣ. Ωστόσο, κάποιοι ασθενείς έχουν συνοδό γαστροπάρεση (οπότε η οισοφαγίτιδα είναι σύνηθες εύρημα), καθιστώντας αυτό το σύμπτωμα δυσκολότερο να θεραπευτεί σε σχέση με το αίσθημα καύσους (82). Ο επιπολασμός του οπισθοστερνικού καύσους και των αναγωγών υπολογίζεται σε 75-98% και 48-91% αντίστοιχα.

Σύνδρομο θωρακικού άλγους μη καρδιακής αιτιολογίας: Η ΓΟΠΝ μπορεί να προκαλέσει επεισόδια θωρακικού άλγους που μοιάζουν με ισχαιμικό καρδιακό άλγος, χωρίς την ταυτόχρονη παρουσία αισθήματος καύσους ή αναγωγών (14). Ορισμένες μελέτες αναφέρουν επιπολασμό του συμπτώματος αυτού στη ΓΟΠΝ έως 25% (83-85).

Οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση: χαρακτηρίζεται από διάβρωση και έλκη του οισοφαγικού βλεννογόνου. Στην κλινική πράξη, η οισοφαγίτιδα παρατηρείται σε λιγότερο από το 50% των ασθενών με τυπικά συμπτώματα ΓΟΠΝ (86-89). Επομένως, η οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση, αντιπροσωπεύει την πιο κοινή συνέπεια της βλάβης του οισοφάγου και όχι την κύρια εκδήλωση της ΓΟΠΝ. Το πλεονέκτημα του όρου *οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση* είναι ότι μπορεί να τεκμηριωθεί εύκολα κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης και παρέχει ένα αντικειμενικό κριτήριο διάγνωσης. Ωστόσο, μικροσκοπικές μεταβολές του οισοφαγικού βλεννογόνου μπορεί να είναι παρούσες και σε ασθενείς που δεν έχουν ενδοσκοπικά ορατή οισοφαγίτιδα (90). Η ενδοσκοπική εμφάνιση και η σοβαρότητα της οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση αξιολογείται από το σύστημα ταξινόμησης του Los Angeles για τη ΓΟΠΝ (91). (Πίνακας 2)

Πίνακας 2. Ταξινόμηση οισοφαγίτιδας κατά Los Angeles.

Βαθμός 0	Φυσιολογικός βλεννογόνος
Βαθμός A-I	Τουλάχιστον μια λύση του βλεννογόνου μικρότερη από 5mm σε μήκος.
Βαθμός B-II	Τουλάχιστον μια λύση του βλεννογόνου μεγαλύτερη από 5mm σε μήκος.
Βαθμός C-III	Τουλάχιστον μια λύση του βλεννογόνου που επεκτείνεται σε δύο ή περισσότερες βλεννογονικές πτυχές, αλλά δεν καταλαμβάνει την περιφέρεια του οισοφάγου.
Βαθμός D-IV	Λύση του βλεννογόνου που καταλαμβάνει την περιφέρεια του οισοφάγου.

Στένωση: Οι οισοφαγικές στενώσεις οφείλονται σε ουλές του οισοφάγου λόγω του χρόνιο όξινου ερεθισμού και της διαταραγμένης επούλωσης. Οι περισσότερες στενώσεις που οφείλονται στη ΓΟΠΝ εμφανίζονται στη γαστροοισοφαγική συμβολή. Οι ασθενείς συνήθως παραπονούνται για ενοχλητική δυσφαγία στερεής ή υγρής τροφής στον οισοφάγο (14, 27).

Οισοφάγος Barrett και Αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου: Ο οισοφάγος Barrett θεωρείται αντίδραση στην ιστική βλάβη του οισοφάγου από το παλινδρομούν οξύ και ορίζεται ως η παρουσία εξειδικευμένου εντερικού τύπου κυλινδρικού επιθηλίου (μεταπλαστικό επιθήλιο) εντός του οισοφάγου, ανεξάρτητα από το μήκος του μεταπλαστικού επιθηλίου (92). Πρόκειται για προκακοήθη βλάβη που μπορεί να οδηγήσει σε ΕΑ. Τα στοιχεία από την ιατρική βιβλιογραφία σχετικά με τη φυσική ιστορία αυτής της ασθένειας είναι ελάχιστα και κυρίως αναδρομικά, οπότε η ερμηνεία τους είναι πολύ δύσκολη. Ωστόσο, φαίνεται να υποδηλώνουν ότι τόσο το τυπικό σύνδρομο παλινδρόμησης χωρίς οισοφαγικές βλάβες όσο και η ήπια οισοφαγίτιδα τείνουν να παραμένουν αμετάβλητα κατά τη διάρκεια του χρόνου και η εξέλιξη του τυπικού συνδρόμου παλινδρόμησης χωρίς οισοφαγικές βλάβες σε οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση, της ήπια οισοφαγίτιδας σε σοβαρή οισοφαγίτιδα, και της οισοφαγίτιδας σε οισοφάγο Barrett μπορεί να εμφανιστεί μόνο σε μικρό αριθμό περιπτώσεων που κυμαίνονται από 0 % έως 30%, 10-22% και 1-13%, αντίστοιχα (93). Το 5-10% των ασθενών με BE και δυσπλασία, 20-15 χρόνια μετά το σχηματισμό του, θα αναπτύξει ΕΑ (94).

2.5.2 Εξω-οισοφαγικά σύνδρομα

Τα εξω-οισοφαγικά σύνδρομα διαχωρίζονται σε *σύνδρομα με επιβεβαιωμένη συσχέτιση με τη νόσο*, που περιλαμβάνουν το χρόνιο βήχα, τη λαρυγγίτιδα, το άσθμα και τις οδοντικές διαβρώσεις από παλινδρόμηση και σε *πιθανώς σχετιζόμενα με τη νόσο σύνδρομα*, που περιλαμβάνουν τη φαρυγγίτιδα, την ιγμορίτιδα, την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και την υποτροπιάζουσα μέση ωτίτιδα (14).

Βρογχικό Άσθμα: Η ΓΟΠΝ αναφέρεται συχνά σε ασθματικούς ασθενείς (95-96). Μία μελέτη αναφέρει ποσοστό συννοσηρότητας περίπου 77% (95). Οι Havemann et al. σε μια συστηματική ανασκόπηση 28 μελετών αναφέρουν ότι ο επιπολασμός των συμπτωμάτων ΓΟΠΝ σε ασθενείς με άσθμα ήταν 59,2%, σε σύγκριση με 38,1% στους μάρτυρες (97). Η χορήγηση αντιπαλινδρομικής φαρμακευτικής αγωγής φαίνεται να βελτιώνει τα συμπτώματα που σχετίζονται με το άσθμα (π.χ. συριγμός, βήχας, δύσπνοια, σφίξιμο στο θώρακα) σε περίπου 70% των ασθενών (95, 98). Η παλινδρόμηση οξέος προκαλεί βρογχοσυστολή με τρεις πιθανούς μηχανισμούς: αυξημένη βρογχική αντιδραστικότητα, μικρο-εισρόφηση οξέος και άλλων γαστρικών περιεχομένων στους ανώτερους αεραγωγούς και αυξημένη βαγοτονικότητα (95, 97, 99-100). Για εκείνους με συνυπάρχοντα συμπτώματα άσθματος και παλινδρόμησης, ιδιαίτερα μέτριου-σοβαρού άσθματος, προτείνεται μια εμπειρική δοκιμή θεραπείας με ΑΑΠ δύο φορές ημερησίως (97, 101).

Χρόνιος βήχας: Σε ασθενείς με κύριο πρόβλημα χρόνιου βήχα (ο οποίος ορίζεται ως επίμονος βήχας για περισσότερες από οκτώ εβδομάδες), η ΓΟΠΝ αναφέρεται ως η τρίτη κύρια αιτία, ακολουθώντας το άσθμα και τις οπισθορινικές εκκρίσεις (102-103). Ενώ πολλοί ασθενείς εμφανίζουν τα τυπικά συμπτώματα της ΓΟΠΝ (αίσθημα καύσους, ξινή γεύση κ.λπ.), περισσότερο από το 40% των ασθενών μπορεί να μην παρουσιάσουν τα προφανή συμπτώματα, εκτός από το χρόνιο βήχα (102, 104-105). Συνεπώς, η κλινική υποψία για ΓΟΠΝ πρέπει να είναι υψηλή σε ασθενείς με σύνδρομο βήχα των ανώτερων αεραγωγών. Η ΓΟΠΝ μπορεί να προκαλέσει βήχα μέσω διαφόρων μηχανισμών, που περιλαμβάνουν εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου, διέγερση υποδοχέων στην άνω αναπνευστική οδό ή πυροδότηση του οισοφαγικού-τραχειοβρογχικού αντανακλαστικού του βήχα από την παρουσία οξέος στο άνω τριτημόριο του οισοφάγου (104, 106-108).

Λαρυγγίτιδα: Η λαρυγγίτιδα και το βράγχος φωνής είναι λιγότερο συχνές εξω-οισοφαγικές εκδηλώσεις της ΓΟΠΝ. Η λαρυγγίτιδα ή η φλεγμονή του λάρυγγα μπορεί να προκύψει από όξινο ερεθισμό. Αναφέρεται συχνά επίσης ως λαρυγγοφαρυγγική παλινδρομική νόσος

(laryngopharyngeal reflux disease, LPRD), παρόλο που η LPRD μπορεί να αποτελεί μια ξεχωριστή και διακριτή οντότητα που εμπλέκει τον ανώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα εν απουσία ΓΟΠΝ (109-110). Η LPRD παρουσιάζεται με βράγχος φωνής, ήπια δυσφαγία, αίσθημα ξένου σώματος στο φάρυγγα και μη αποτελεσματική κάθαρση του φάρυγγα (109-110). Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι μόνο το 35% των ασθενών με επιβεβαιωμένη LPRD αναφέρουν αίσθημα καύσους (111). Θεωρείται ότι η ΓΟΠΝ προκαλεί λαρυγγίτιδα μέσω ενός άμεσου ή έμμεσου μηχανισμού. Κατά τον άμεσο μηχανισμό, ο λάρυγγας ερεθίζεται από την παλινδρόμηση του γαστρικού περιεχομένου (110). Κατά τον έμμεσο μηχανισμό, η παλινδρόμηση οξέος στον οισοφάγο ενεργοποιεί λαρυγγικά αντανακλαστικά, που στη συνέχεια οδηγούν στην ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος (π.χ. χρόνια βρογχοσυστολή) (110). Όπως και στα τυπικά συμπτώματα της ΓΟΠΝ, η θεραπεία με ΑΑΠ συνιστάται για όσους εμφανίζουν λαρυγγικά συμπτώματα προκαλούμενα από ΓΟΠΝ (112).

Οδοντικές διαβρώσεις: Ο επιπολασμός των οδοντικών διαβρώσεων, ειδικά στις γλωσσικές και υπερώιες οδοντικές επιφάνειες, αυξάνεται σε ασθενείς με ΓΟΠΝ. Στη μελέτη των Munoz et al. αναφέρεται σημαντικά υψηλότερο ποσοστό οδοντικών διαβρώσεων σε ασθενείς με ΓΟΠΝ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (47,5% vs 12% αντίστοιχα) και, επιπλέον, επισημαίνεται αύξηση στον αριθμό και στη σοβαρότητα των οδοντικών διαβρώσεων στους ασθενείς με ΓΟΠΝ (113). Αντίστοιχα αποτελέσματα αναφέρουν οι Bohmer et al. (114) και οι Schroeder et al. (115) στις μελέτες τους.

2.6 Διαγνωστική προσέλαση της ΓΟΠΝ

2.6.1 Εμπειρική θεραπεία συμπτωμάτων

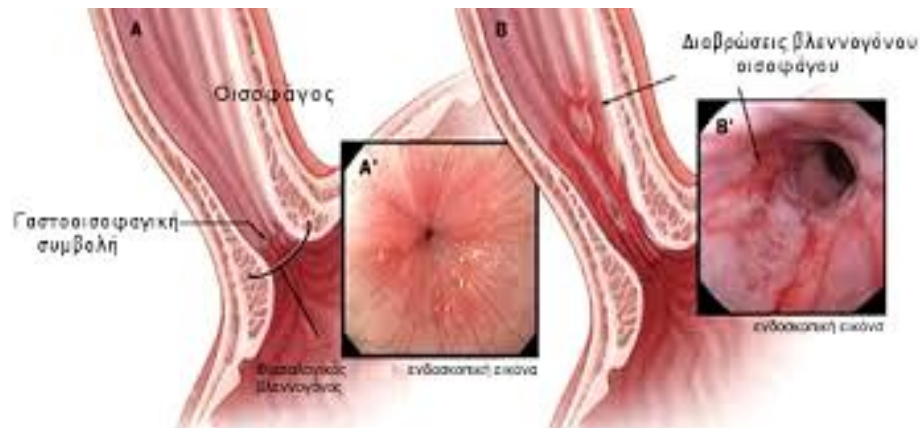
Η ΓΟΠΝ είναι πρωτίστως κλινική διάγνωση. Τα δύο κλινικά συμπτώματα που ορίζουν τη νόσο είναι το αίσθημα καύσους και οι αναγωγές. Ο συνδυασμός των δύο αυτών συμπτωμάτων είναι αρκετός για να προκύψει η διάγνωση της ΓΟΠΝ (14). Αν δεν υπάρχουν ύποπτα συμπτώματα επιπλεγμένης ΓΟΠΝ (π.χ. δυσφαγία, απώλεια βάρους, αναιμία, γαστρεντερική αιμορραγία), η άμεση έναρξη εμπειρικής φαρμακευτικής θεραπείας με ΑΑΠ είναι αρκετή και τα αποτελέσματά της μπορούν να βοηθήσουν κλινικά, επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση της νόσου (27). Δυστυχώς, η ευαισθησία των συμπτωμάτων καύσους και αναγωγών για την πρόβλεψη της παρουσίας οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση κυμαίνεται μόνο από 30% έως 76% και η ειδικότητα κυμαίνεται από 62% έως 96% (116). Η μετα-ανάλυση των Numans et al. κατέδειξε ότι η απάντηση στην εμπειρική θεραπεία με ΑΑΠ, ως ένα διαγνωστικό εργαλείο για τη ΓΟΠΝ, έχει ευαισθησία 78% και ειδικότητα 54% και επισήμανε ότι ακόμη και η επιτυχημένη βραχυπρόθεσμη θεραπεία της ΓΟΠΝ με φυσιολογικής/υψηλής δόσης ΑΑΠ για 1-4 εβδομάδες, δεν επιβεβαιώνει τη διάγνωση της ΓΟΠΝ (117). Παρόλα αυτά, η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού δεν είναι απαραίτητη, εάν τα συμπτώματα της ΓΟΠΝ είναι τυπικά, αν απουσιάζουν ύποπτα συμπτώματα επιπλεγμένης ΓΟΠΝ και αν ο ασθενής δεν διατρέχει υψηλό κίνδυνο επιπλοκών, όπως ΒΕ (72).

Μέσω συστηματικών ερευνών έχουν δημιουργηθεί τυποποιημένα ερωτηματολόγια που βοηθούν στη διάγνωση της ΓΟΠΝ και περιλαμβάνουν το ερωτηματολόγιο «Reflux Disease Questionnaire» και την κλίμακα συμπτωμάτων «ReQuest». Τα εργαλεία αυτά συντελούν επικουρικά στην εκτίμηση των συμπτωμάτων των ασθενών, ωστόσο έχουν μέτριες ευαισθησίες και ειδικότητες και έχουν αποδειχθεί περιορισμένα στις διαγνωστικές τους τιμές (118-120).

2.6.2 Ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού

Η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού είναι η προτιμώμενη μέθοδος αρχικής αξιολόγησης της ΓΟΠΝ σε περιπτώσεις: (1) αποτυχίας της αρχικής θεραπείας με ΑΑΠ, (2) αν ο ασθενής έχει ύποπτα συμπτώματα επιπλεγμένης ΓΟΠΝ, (3) αν τα συμπτώματα είναι μακροχρόνια (4) αν υπάρχουν συχνά και έντονα ημερήσια και νυχτερινά συμπτώματα, ή (5) αν υπάρχει υψηλός κίνδυνος για επιπλοκές (καυκάσια φυλή, άρρεν φύλο, παχυσαρκία, ηλικία >50 ετών) (121). Η ενδοσκόπηση έχει μεγάλη ειδικότητα για τη διάγνωση της ΓΟΠΝ (90-95%), αλλά χαμηλή ευαισθησία (≈50%) (122). Ενώ οι πεπτικές στενώσεις και η υψηλού βαθμού οισοφαγίτιδα

θεωρούνται διαγνωστικά και ειδικά για τη νόσο, τα ευρήματα αυτά ανιχνεύονται μόνο σε περίπου 30% των ασθενών που δεν έλαβαν εμπειρική θεραπεία ΑΑΠ και σε λιγότερο από το 10% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν ΑΑΠ (123-124). Περίπου 5-15% των ασθενών με χρόνια συμπτώματα ΓΟΠΝ έχουν ενδοσκοπικά ευρήματα που υποδηλώνουν ΒΕ, με ιστολογική επιβεβαίωση μόνο στους μισούς από αυτούς τους ασθενείς (17, 125-127). Τα κριτήρια διάγνωσης της ΓΟΠΝ κατά τη διενέργεια της ενδοσκόπησης είναι πολύ ειδικά: παρουσία υψηλού βαθμού οισοφαγίτιδας (ταξινόμηση Los Angeles C ή D) (Πίνακας 2), πεπτικές στενώσεις, ιστολογικά αποδεδειγμένος ΒΕ μεγαλύτερος του 1 cm (17, 27, 128) (Εικόνα 8). Οι βιοψίες από φυσιολογικό βλεννογόνο οισοφάγου δεν απαιτούνται για τη διάγνωση της ΓΟΠΝ.



Εικόνα 8. Ενδοσκοπική εικόνα φυσιολογικού οισοφάγου (A) και οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση (B) [Ανακτήθηκε και τροποποιήθηκε από Μονάδα Χειρουργικής Ανώτερου Πεπτικού (2019) Ανατομία Οισοφάγου (Online) Διαθέσιμο στο: <https://www.esophagus.gr> (8)]

2.6.3 Μέτρηση οισοφαγικού pH

Η μέτρηση του οισοφαγικού pH εφαρμόζεται όταν η διάγνωση της ΓΟΠΝ παραμένει υπό αμφισβήτηση και συγκεκριμένα ενδείκνυται σε: (1) ασθενείς με επίμονα συμπτώματα παλινδρόμησης παρά τη βέλτιστη θεραπεία, (2) ασθενείς με άτυπα συμπτώματα ΓΟΠΝ που δεν ανταποκρίνονται στην αντιπαλινδρομική φαρμακευτική αγωγή (άσθμα, χρόνιος βήχας, θωρακικό άλγος μη καρδιακής αιτιολογίας), (3) προεγχειρητική αξιολόγηση ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπαλινδρομική χειρουργική επέμβαση, και (4) ασθενείς με επίμονα ή υποτροπιάζοντα συμπτώματα μετά από αντιπαλινδρομική χειρουργική επέμβαση (17, 27, 128-130). Η pHμετρία του οισοφάγου συμβάλλει στην ανάδειξη της ΓΟΠΝ, μέσω της ανίχνευσης του χρόνου έκθεσης στο οξύ (acid exposure time, AET). Καταγράφονται η χρονική στιγμή, η διάρκεια και ο αριθμός των επεισοδίων παλινδρόμησης και ελέγχεται η συσχέτιση των επεισοδίων παλινδρόμησης με τα συμπτώματα της νόσου (17). Η επέκταση του χρόνου καταγραφής σε 48 ή 96 ώρες με το Bravo ασύρματο σύστημα παρακολούθησης του pH αυξάνει τη διαγνωστική απόδοση και την επαναληψιμότητα της δοκιμασίας και είναι ιδιαίτερα χρήσιμο όταν ένας διαρινικός καθετήρας δεν ήταν ανεκτός ή όταν προκύπτει αρνητικό αποτέλεσμα παρά την μεγάλη υποψία για ΓΟΠΝ (17, 131). Η ασύρματη παρακολούθηση του pH είναι δαπανηρή, περιορίζοντας έτσι τη διαθεσιμότητά της (17). Η «Lyon Consensus» προτείνει για τη διάγνωση της ΓΟΠΝ τα εξής: ο AET μικρότερος από 4% να θεωρείται οπωσδήποτε φυσιολογικός και ο AET μεγαλύτερος του 6% να θεωρείται παθολογικός και να τίθεται η διάγνωση της ΓΟΠΝ (17).

2.6.4 Εμπέδηση (Αντιστασιομετρία)

Η εμπέδηση μετρά τη μεταβολή της αντίστασης εναλλασσόμενου ρεύματος μεταξύ 2 ηλεκτροδίων, που παράγεται από την ανοδική ή καθοδική κίνηση υγρού ή αέριου περιεχομένου μέσα στον οισοφαγικό σωλήνα (72). Ανιχνεύει τον αριθμό των επεισοδίων παλινδρόμησης (όξινο, ασθενώς όξινο ή ασθενώς αλκαλικό), και αποτελεί την εξέταση εκλογής σε ασθενείς με ανθεκτική στους ΑΑΠ ΓΟΠΝ. Η «Lyon Consensus» προτείνει για τη διάγνωση της ΓΟΠΝ: επεισόδια παλινδρόμησης > 80 ανά 24ωρο θεωρούνται σίγουρα παθολογικά, επεισόδια παλινδρόμησης <40 ανά 24ωρο θεωρούνται φυσιολογικά, ενώ οι ενδιάμεσες τιμές δεν αξιολογούνται (17, 128). Η μελέτη του αριθμού των επεισοδίων έχει ένδειξη μόνο όταν ο AET δεν είναι διαγνωστικός (τιμές μεταξύ 4% έως 6%).

2.6.5 Βαριούχος οισοφαγογραφία

Η βαριούχος οισοφαγογραφία χρησιμοποιείται μόνο για την ανίχνευση ανατομικών ανωμαλιών του γαστρεντερικού συστήματος και δεν αποτελεί διαγνωστικό εργαλείο για τη ΓΟΠΝ. Η χρήση της μεθόδου περιορίζεται στην αξιολόγηση της δυσφαγίας, στην εντόπιση συνυπάρχουσας διαφραγματοκήλης, δακτυλίου Schatzki ή/και οισοφαγικής στένωσης (27, 132). Η μελέτη των Bello et al. αναφέρει ότι η κατάποση βαρίου δεν έχει αξία στη διάγνωση της ΓΟΠΝ, καθώς 53% των ασθενών με παθολογική παλινδρόμηση είχαν φυσιολογικά ακτινολογικά ευρήματα (132).

2.6.6 Οισοφαγική μανομετρία

Η οισοφαγική μανομετρία δεν αποτελεί διαγνωστικό εργαλείο για τη ΓΟΠΝ, αλλά εφαρμόζεται: (1) στη διαφοροδιάγνωση παθήσεων που μιμούνται συμπτώματα ΓΟΠΝ, (2) ως προεγχειρητικός έλεγχος σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπαλινδρομικές χειρουργικές επεμβάσεις, και (3) σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης στη φαρμακευτική θεραπεία της ΓΟΠΝ (17, 27, 118). Η εξέταση χρησιμοποιείται κυρίως για την αξιολόγηση διαταραχών κινητικότητας του οισοφάγου, όπως η αχαλασία και το σκληρόδερμα, που μπορούν εσφαλμένα να διαγνωσθούν ως ΓΟΠΝ (27, 118).

2.7 Αντιμετώπιση/Θεραπεία της ΓΟΠΝ

Ο στόχος της θεραπείας της ΓΟΠΝ είναι η βελτίωση τόσο των συμπτωμάτων όσο και της βλάβης του οισοφαγικού βλεννογόνου. Υπάρχουν τέσσερις διαφορετικές προσεγγίσεις στη θεραπεία της νόσου: (1) παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, (2) φαρμακευτική αγωγή, (3) ενδοσκοπική παρέμβαση και (4) χειρουργική επέμβαση. (Εικόνα 9)

2.7.1 Παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής

Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής περιλαμβάνουν την αποφυγή τροφών που μπορούν να προκαλέσουν αναγωγές και αίσθημα καύσους (π.χ. καφές, αλκοόλ, σοκολάτα, μέντα, εσπεριδοειδή, ανθρακούχα ποτά και πικάντικα τρόφιμα) και τις αλλαγές στις καθημερινές συνήθειες και στη συμπεριφορά, με απώλεια βάρους, διακοπή καπνίσματος, ανύψωση της κεφαλής της κλίνης, αποφυγή των μεγάλων γευμάτων, αποφυγή κατάκλισης μετά από τα γεύματα ή αποφυγή γευμάτων πριν από τη βραδινή κατάκλιση (133-134). Οι μελέτες δείχνουν ότι η απώλεια βάρους, η ανύψωση της κεφαλής της κλίνης και η αριστερή πλάγια θέση κατά την κατάκλιση είναι αποτελεσματικές για τον έλεγχο της παλινδρόμησης. Επιπλέον, η διακοπή του καπνίσματος βελτιώνει σημαντικά τα συμπτώματα της ΓΟΠΝ σε ασθενείς με φυσιολογικό ΔΜΣ (135-136).

2.7.1.1 Απώλεια βάρους

Σε τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκε ότι παχύσαρκα άτομα, στα οποία εφαρμόστηκε μέθοδος τοποθέτησης γαστρικού μπαλονιού σε συνδυασμό με διατροφική καθοδήγηση, σωματική άσκηση και συμπεριφορική θεραπεία προς απώλεια βάρους, παρουσίασαν μείωση του ΑΕΤ ($\text{pH}<4$) κατά την 24-ωρη pHμετρία του οισοφάγου (137-139). Επιπλέον, ανευρέθηκε μεγάλη συσχέτιση της μείωσης της περιφέρειας της μέσης με τον ΑΕΤ (139). Ταυτόχρονα, παρατηρήθηκε ότι ο επιπολασμός των συμπτωμάτων παλινδρόμησης μειώθηκε (από 37% σε 15%, $p<0.01$) και η βαθμολογία των συμπτωμάτων βελτιώθηκε (σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο για τη νόσο «Reflux Disease Questionnaire», $p<0.01$) μετά από 6 μήνες απώλειας βάρους (μέσος ΔΜΣ μειώθηκε από 34,7 στο 30,2) με δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες (140-142). Επισημάνθηκε έτσι μια αναλογική σχέση μεταξύ της απώλειας βάρους και της μείωσης του κινδύνου εμφάνισης συμπτωμάτων ΓΟΠΝ, καθώς και αύξηση της θεραπευτικής επιτυχίας με αντιπαλινδρομική φαρμακευτική αγωγή στο γενικό πληθυσμό (143-144).

2.7.1.2 Διακοπή του καπνίσματος

Σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη πληθυσμού, η διακοπή του καπνίσματος συσχετίστηκε με μείωση των σοβαρών συμπτωμάτων ΓΟΠΝ σε άτομα με φυσιολογικό βάρος υπό φαρμακευτική αγωγή, σε σύγκριση με εκείνους που συνέχισαν να καπνίζουν καθημερινά. Ωστόσο, δεν υπήρξε παρόμοια συσχέτιση σε άτομα υπέρβαρα (ΔΜΣ, 25,0-29,9) ή παχύσαρκα (ΔΜΣ, 30,0) (136). Μια πιθανή ερμηνεία αυτών των ευρημάτων υπαγορεύει ότι η παθοφυσιολογία της ΓΟΠΝ στα παχύσαρκα άτομα καθορίζεται έντονα από το σωματικό βάρος, ενώ το κάπνισμα διαδραματίζει δευτερεύοντα ρόλο (133).

2.7.1.3 Διαιτητικές Παρεμβάσεις

Οι ασθενείς προτείνεται να αποφεύγουν τα λιπαρά γεύματα, λόγω πιθανής συσχέτισής του με το αίσθημα καύσου (145), ωστόσο σε διάφορες μελέτες αμφισβητείται η επίδραση του λίπους στη μείωση της πίεσης του ΚΟΣ ή στην αλλαγή της ποσότητας του παλινδρομούτος περιεχομένου στον οισοφάγο μεταγευματικά (146-148). Επίσης, συστήνεται η αποφυγή των γλυκισμάτων, καθώς προκαλούν επεισόδια παλινδρόμησης, λόγω της υψηλής οσμωτικότητας τους και της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε λιπαρά. Σε δύο μελέτες, η σοκολάτα αναφέρεται ως παράγοντας κινδύνου για ΓΟΠ, μέσω μηχανισμού μείωσης της πίεσης του ΚΟΣ. Καθότι, όμως, τα δείγματα πληθυσμών των μελετών αυτών ήταν πολύ μικρά για οριστικά συμπεράσματα και δεν υπάρχουν δεδομένα από άλλες έρευνες που να επιβεβαιώνουν την επίδραση της σοκολάτας στη ΓΟΠΝ, διατηρείται επιφύλαξη ως προς τη γενίκευση των συμπερασμάτων (149-150). Ανάλογα είναι τα συμπεράσματα για τα ωμά κρεμμύδια, που θεωρούνται σημαντικό αίτιο παλινδρόμησης (151). Όσον αφορά τις τροφές υγρής μορφής, πρέπει να αναφερθεί ότι τα ανθρακούχα ποτά γενικά φαίνεται να επιδρούν αρνητικά στους μηχανισμούς παλινδρόμησης, πιθανώς λόγω αύξησης των TLESRs ή μείωση της πίεσης του ΚΟΣ (152-153). Η μελέτη των Hamoui et al., κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι αλλαγές στον ΚΟΣ οφείλονται στο αέριο που περιέχουν τα ποτά αυτά και όχι σε άλλες ιδιότητες, όπως τα επίπεδα καφεΐνης ή το pH (153). Αντιθέτως προς τις προαναφερόμενες έρευνες, οι Johnson et al., σε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αναφέρουν ότι δεν υπάρχει άμεση απόδειξη ότι τα ανθρακούχα ποτά προάγουν ή επιδεινώνουν τη ΓΟΠΝ (154). Σχετικά με την επίδραση της καφεΐνης στην εμφάνιση ΓΟΠΝ, οι Pehl et al. αναφέρουν ότι ο καφές (ένα ρόφημα που συχνά αναφέρεται ότι προκαλεί αίσθημα καύσου) χωρίς καφεΐνη μπορεί να μειώσει τα επεισόδια ΓΟΠ (155). Οι χυμοί και, ιδίως, οι χυμοί από εσπεριδοειδή, βρέθηκαν ότι προκαλούν συμπτώματα παλινδρόμησης σε περίπου 1/3 των 400 πασχόντων από αίσθημα καύσου, στην έρευνα που πραγματοποίησαν οι

Feldman και Barnett. Οι συγγραφείς εξήγησαν αυτό το εύρημα μέσω σημαντικής συσχέτισης της οξύτητας των χυμών με το βαθμό οπισθοστερνικού καύσους. Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι οι χυμοί εσπεριδοειδών θα πρέπει να αποφεύγονται σε ορισμένους ασθενείς με ΓΟΠΝ (156). Επιπλέον, σε μια μικρή μη τυχαιοποιημένη μελέτη, αποτελούμενη από 8 σοβαρά παχύσαρκους ασθενείς, απεδείχθη ότι η διαίτα χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες φαίνεται να μειώνει τον ΑΕΤ (μέτρηση pH<4) και τα συμπτώματα της ΓΟΠΝ (141). Διαφαίνεται, επίσης, ότι η κατάκλιση σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά το βραδινό γεύμα, αυξάνει τα επεισόδια παλινδρόμησης και τα επίπεδα pH στον οισοφάγο (157). Τέλος, σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των DiSilvestro et al., συμπέραναν ότι οι ασθενείς με αίσθημα καύσους θα ωφελούνταν ως προς το σύμπτωμά τους με τη χρήση σκευάσματος φυτικών ινών (158).

2.7.1.1 Ανύψωση κεφαλής κλίνης

Έχει αναφερθεί από ετών, ότι οι ασθενείς με τυπικά συμπτώματα ΓΟΠΝ πρέπει να κοιμούνται με ανυψωμένη την κεφαλή και να αποφεύγουν την κατακεκλιμένη θέση για 3 ώρες μεταγευματικά (159). Η ανύψωση της κεφαλής της κλίνης εξασφαλίζει μικρότερη διάρκεια παραμονής οισοφαγικού pH κάτω από 4, σε σύγκριση με την επίπεδη θέση κατάκλισης (160).

2.7.2 Φαρμακευτική Αγωγή

Ανάλογα με τη σοβαρότητα της ΓΟΠΝ, η φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει τα αντιόξινα, τους ανταγωνιστές των υποδοχέων ισταμίνης-2 (Histamine-2 Receptor Antagonists, H2RA) και τους αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ). Οι H2RA και οι ΑΑΠ έχουν αποτελέσει τη βάση της θεραπείας τα τελευταία 20 χρόνια, επιτυγχάνοντας το θεραπευτικό στόχο σε περίπου 60% των ασθενών (161). Σήμερα, οι ΑΑΠ προτιμώνται σε σχέση με τα H2RA, επειδή είναι πιο αποτελεσματικά στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στην επούλωση της οισοφαγίτιδας (161-162).

2.7.2.1 Αντιόξινα και Αλγινικά

Τα αντιόξινα είναι ενώσεις βάσεων που χρησιμοποιούνται κυρίως για την αντιμετώπιση των παροδικών συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ. Δρουν εξουδετερώνοντας το οξύ στον οισοφάγο (163), παρέχουν ταχεία, αλλά παροδική ανακούφιση των συμπτωμάτων και δεν συμβάλλουν στην επούλωση της οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση (61). Η σύστασή τους αποτελείται από διττανθρακικό νάτριο, υδροξείδιο του αργιλίου, υδροξείδιο του μαγνησίου και ανθρακικό

ασβέστιο. Επίσης, τα αντιόξινα φαίνεται να είναι ευεργετικά στην αντιμετώπιση του αισθήματος καύσους στην εγκυμοσύνη (164). Οι αλγινικές συνθέσεις χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του αισθήματος καύσους. Μετά τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής με βάση το αλγινικό, δημιουργείται μια αφρώδης επιφάνεια πάνω από το γαστρικό θύλακα οξέος, λειτουργώντας έτσι ως αντιπαλινδρομικός φραγμός (165).

2.7.2.2 Ανταγωνιστές υποδοχέων ισταμίνης-2(H2RA)

Οι ανταγωνιστές υποδοχέων ισταμίνης-2(H2RA) περιλαμβάνουν τις εξής δραστικές ουσίες: ρανιτιδίνη, φαμοτιδίνη, νιζατιδίνη και σιμετιδίνη. Προκαλούν μείωση του γαστρικού οξέος, αναστέλλοντας τη σύνδεση της ισταμίνης στους H2 υποδοχείς στα τοιχωματικά κύτταρα και μειώνοντας την παραγωγή της πεψίνης (166). Με τον τρόπο αυτό, αυξάνουν γρήγορα το μεταγευματικό γαστρικό pH και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την προφύλαξη έναντι της παλινδρόμησης οξέος. Ωστόσο, η ταχυφυλαξία μπορεί να επισυμβεί σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας με H2RA, γεγονός που περιορίζει την τακτική χρήση τους στη διαχείριση της ΓΟΠΝ (167). Για τη ΓΟΠΝ κατά την εγκυμοσύνη, η μόνο η ρανιτιδίνη παρουσιάζει τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα στον έλεγχο των συμπτωμάτων της νόσου (168).

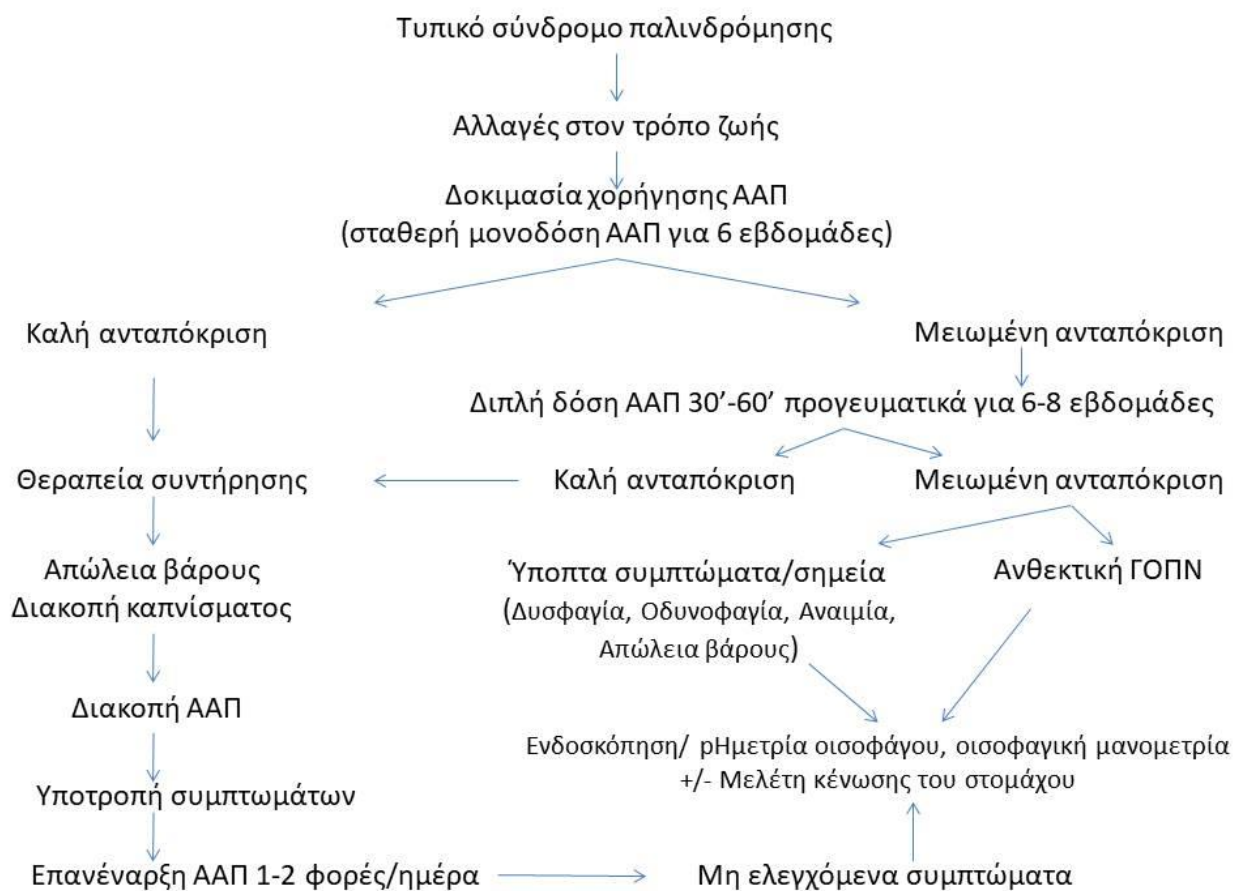
2.7.2.3 Αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Υπάρχουν έξι διαθέσιμοι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ) στην Ελλάδα- λανσοπραζόλη, ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, ομεπραζόλη-διττανθρακικό νάτριο, παντοπραζόλη και ραμπεπραζόλη. Οι ΑΑΠ αποτελούν ισχυρούς αντιεκκριτικούς παράγοντες, αναστέλλοντας τη δράση του ενζύμου $H^+ K^+ -ATP$ άση, που βρίσκεται στη μεμβράνη των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου. Το ένζυμο αυτό θεωρείται «αντλία οξέος» ή «αντλία πρωτονίων», από όπου προκύπτει και η ονομασία της κατηγορίας των φαρμάκων. Η αντλία πρωτονίων αποτελεί το τελικό στάδιο στην έκκριση του υδροχλωρικού οξέος (169). Αποτελούν τα πιο αποτελεσματικά φαρμακευτικά σκευάσματα για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ, προάγοντας την επούλωση του βλεννογόνου και παρέχοντας καλύτερα αποτελέσματα (επίπεδα αποτελεσματικότητας 56%-100%) σε σύγκριση με τα H2RA (162, 170-171). Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των διαφόρων ΑΑΠ. Από την τρέχουσα βιβλιογραφία, προκύπτει ότι οι ΑΑΠ ελέγχουν τα συμπτώματα σε περίπου 57%-80% των ασθενών με οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση και περίπου 50% των ασθενών με NERD. Επιπλέον, η επούλωση της οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση (όλων των βαθμών) μπορεί να επιτευχθεί σε περισσότερο από το 85% των ασθενών με ΓΟΠΝ που υποβάλλονται σε θεραπεία με σταθερή δόση ΑΑΠ (171). Οι ΑΑΠ πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από

τα γεύματα, εκτός από τους νεώτερους ΑΑΠ (για παράδειγμα ομεπραζόλη- διττανθρακικό νάτριο) που μπορούν να χορηγηθούν ανεξάρτητα από τα γεύματα. Η θεραπεία με PPI θα πρέπει να ξεκινά με μία δόση ημερησίως, πριν από το πρώτο γεύμα της ημέρας για διάστημα 6-8 εβδομάδες. Σε ασθενείς με μερική ανταπόκριση στη μονο-δόση ΑΑΠ ημερησίως, θα πρέπει να προσαρμόζεται το χρονοδιάγραμμα χορήγησης ή αύξηση της δόσης σε δύο φορές ημερησίως ή αλλαγή σκευάσματος ΑΑΠ. Όσοι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με ΑΑΠ, θα πρέπει να παραπέμπονται για περαιτέρω διερεύνηση. Επιπρόσθετα, οι ΑΑΠ θα πρέπει να χορηγούνται ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με ΓΟΠΝ που συνεχίζουν να εμφανίζουν συμπτώματα μετά τη διακοπή του ΑΑΠ, καθώς και σε ασθενείς με επιπλοκές της νόσου, όπως ο οισοφάγος Barrett. Σε ασθενείς που απαιτείται μακροχρόνια θεραπεία με ΑΑΠ, θα πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, ώστε να αποφεύγονται πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αυτών- οστεοπόρωση, πνευμονία της κοινότητας, λοίμωξη από *Clostridium difficile*, αλληλεπίδραση με κλοπιδογρέλη κ.ά (27, 170). (Εικόνα 10) Διάφοροι παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την ανταπόκριση στη θεραπεία (αποτελεσματικότητα), όπως η ανεπαρκής συμμόρφωση του ασθενούς και η λανθασμένη διάγνωση (171).

2.7.2.4 Φαρμακευτική θεραπεία στην εγκυμοσύνη

Η θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης βασίζεται στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Στους περισσότερους ασθενείς τα συμπτώματα υφίστανται με τις τροποποιήσεις του τρόπου ζωής και τα αντιόξινα φάρμακα. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις, όμως, πρέπει να προστίθενται στο θεραπευτικό σχήμα τα Η2RA. Οι ΑΑΠ πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με συμπτώματα που δεν ανταποκρίνονται στις πρότερες θεραπείες. Οι περισσότερα ΑΑΠ ταξινομούνται από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA, Food and Drug Administration) ως φάρμακα κατηγορίας Β (μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης). Η ομεπραζόλη εξακολουθεί να θεωρείται ως φάρμακο κατηγορίας C, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν οριστικές μελέτες σε ζώα ή σε ανθρώπους σχετικά με την ασφάλειά του (172).



Εικόνα 9. Αλγόριθμος αρχικής διαχείρισης της ΓΟΠΝ. ΓΟΠΝ; γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος, ΑΑΠ; Αναστολείς αντλίας πρωτονίων. (Ανακτήθηκε και τροποποιήθηκε από Chen J, Brady P. Gastroesophageal Reflux Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. Gastroenterol Nurs. 2019;42(1):20-28) (173))

2.7.3 Ενδοσκοπική Θεραπεία

Τα τελευταία 20 χρόνια, έχουν χρησιμοποιηθεί πολλοί διαφορετικοί τύποι ενδοσκοπικών συσκευών για τη θεραπεία της ΓΟΠΝ, αλλά οι περισσότεροι από αυτούς έχουν απομακρυνθεί από την αγορά, εξαιτίας της έλλειψης ασφάλειας ή μη αποτελεσματικότητας. Επί του παρόντος, εφαρμόζονται μόνο η αντιπαλινδρομική βλεννογονεκτομή (antireflux mucosectomy, ARMS) με εκτομή του ΚΟΣ με ραδιοσυχνότητα και η ενδοσκοπική θολοπλαστική (transoral incisionless fundoplication, TIF). Οι διαδικασίες απαιτούν προσεκτική επιλογή ασθενών, εξαιρουμένων των ασθενών με διαφραγματοκήλη μεγαλύτερη των 2 cm, με οισοφαγική δυσκινησία, με οισοφάγο Barrett, με οισοφαγίτιδα βαθμού C ή D (σύμφωνα με ταξινόμηση Los Angeles), με οισοφαγική στένωση και με ΔΜΣ μεγαλύτερο του 35 (174).

Είναι ενδιαφέρον ότι η Αμερικάνικη Εταιρεία Γαστρεντερολόγων και Ενδοσκόπων Χειρουργών (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons) υποστηρίζει τη χρήση αυτών των τεχνικών (175), ενώ το Αμερικανικό Κολλέγιο Γαστρεντερολογίας (American College of Gastroenterology) ανέφερε με σαφήνεια στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες ότι η σημερινή ενδοσκοπική θεραπεία δεν θα πρέπει να θεωρηθεί ως εναλλακτική θεραπεία της φαρμακευτικής θεραπείας ή της χειρουργικής επέμβασης (27). Στην παρούσα φάση, φαίνεται ότι δεν υπάρχει αποτελεσματική ενδοσκοπική θεραπεία, συνεπώς οι ΑΑΠ και η χειρουργική επέμβαση αποτελούν τις δύο θεραπευτικές επιλογές για τη ΓΟΠΝ (176).

2.7.4 Χειρουργική Αντιμετώπιση

Η αντιπαλινδρομική χειρουργική επέμβαση θεωρείται αποτελεσματική επιλογή θεραπείας για τη νόσο και διενεργείται ευρέως στις δυτικές χώρες. Σύμφωνα με πολλές κλινικές δοκιμές που σύγκριναν τη αντιπαλινδρομική χειρουργική επέμβαση με τη χορήγηση ΑΑΠ για την αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ, σε διάστημα 5ετούς παρακολούθησης, φάνηκε ότι η χειρουργική προσέγγιση είναι εξίσου ή περισσότερο αποτελεσματική από τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής ως προς τον έλεγχο των συμπτωμάτων της νόσου και πιθανώς οικονομικά αποδοτικότερη (73, 177-185). Από τα μέσα της δεκαετίας του 2000, οι κλινικές μελέτες σύγκρισης της αντιπαλινδρομικής λαπαροσκοπικής χειρουργικής με τους ΑΑΠ ανέφεραν παρόμοια αποτελέσματα με αυτά της ανοιχτής προσέγγισης (73, 180-181, 183-184, 186-187). Σε ασθενείς με ΓΟΠΝ συνιστάται κυρίως η *λαπαροσκοπική θολοπλαστική* ή η *βαριατρική χειρουργική επέμβαση* στους παχύσαρκους ασθενείς (27, 188). Ενδείξεις για αντιπαλινδρομική επέμβαση αποτελούν: 1) ανάγκη μακροχρόνιας συντηρητικής αγωγής, 2) νόσος μέσης και

μεγάλης βαρύτητας (νεαρή ηλικία, παρουσία διαφραγματοκήλης, επιπολικές παλινδρόμησης, συμπτώματα από το αναπνευστικό λόγω αναγωγών), 3) μη υποχώρηση οισοφαγίτιδας υπό αγωγή με ΑΑΠ, 4) επιθυμία του ασθενή και 5) αδυναμία συμμόρφωσης στην φαρμακευτική αγωγή.

Η επιλογή του ασθενούς είναι ζωτικής σημασίας για την επίτευξη καλού αποτελέσματος. Οι Campos et al. έδειξαν ότι οι καλύτεροι προγνωστικοί παράγοντες μιας επιτυχούς θολοπλαστικής είναι η παρουσία τυπικών συμπτωμάτων όπως καύσος, θετικό αποτέλεσμα 24-ωρης pHμετρίας και καλή ανταπόκριση στη θεραπεία με ΑΑΠ (189). Το 2013 ομάδα ειδικών γαστρεντερολόγων και χειρουργών εξέτασε τον αναγκαίο διαγνωστικό αλγόριθμο πριν από τη χειρουργική επέμβαση (190). Σε κάθε ασθενή που πρόκειται να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να πραγματοποιείται βαριούχος οισοφαγογραφία, ενδοσκόπηση, μανομετρία και παρακολούθηση του pH (190).

Υπάρχουν 2 τύποι *θολοπλαστικής*, η ολική ή η μερική (πρόσθια ή οπίσθια). Στις Ηνωμένες Πολιτείες, βασιζόμενοι κυρίως σε αναδρομικές μελέτες, η ολική θολοπλαστική είναι η διαδικασία επιλογής, διότι θεωρείται ότι προσφέρει καλύτερο έλεγχο της παλινδρόμησης σε σύγκριση με τη μερική θολοπλαστική (191-192). Ωστόσο, πολλές προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες και μεταanalύσεις έδειξαν ότι η ολική θολοπλαστική και είτε η μερική οπίσθια είτε η μερική πρόσθια θολοπλαστική, επιφέρουν παρόμοιο έλεγχο της μη φυσιολογικής παλινδρόμησης, ανεξάρτητα από την ποιότητα της περισταλτικότητας. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν με μακροχρόνια παρακολούθηση (193-196). Συνεπώς, η επιλογή της κατάλληλης χειρουργικής μεθόδου έγκειται στην κατάρτιση και την εμπειρία του ειδικού Χειρουργού. Δεκαετής παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της λαπαροσκοπικής θολοπλαστικής έδειξε ότι αυτή ελέγχει τα συμπτώματα σε περίπου 90% των ασθενών (197). Μετεγχειρητικά, μερικοί ασθενείς λαμβάνουν ΑΑΠ λόγω υποτροπιάζοντων συμπτωμάτων, αλλά μόνο στο 1/3 αυτών ανευρίσκεται υποτροπιάζουσα παλινδρόμηση κατά τον έλεγχο με 24-ωρη pHμετρία (198-199). Τα βασικά αίτια αποτυχίας ελέγχου των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ μετά τη διενέργεια λαπαροσκοπικής θολοπλαστικής είναι τα ακόλουθα: λαθεμένη ένδειξη, λαθεμένος προεγχειρητικός έλεγχος ή αποτυχία εκτέλεσης των κατάλληλων τεχνικών βημάτων (199).

Πρόσφατα, το σύστημα *LINX*, έχει προταθεί ως εναλλακτική μέθοδος (27, 200). Οι ασθενείς με μεγάλη διαφραγματοκήλη και οι ασθενείς με μη φυσιολογικό περισταλτισμό του οισοφάγου δεν θεωρούνται υποψήφιοι για αυτή τη μέθοδο. Αυτή η συσκευή αποτελείται από ένα δακτύλιο από σφαιρίδια τιτανίου που τοποθετείται λαπαροσκοπικά γύρω από τη γαστροοισοφαγική συμβολή, που διαστέλλεται κατά τη διάρκεια της διόδου βλωμού τροφής και στη συνέχεια επιστρέφει σε

κατάσταση συστολής, παρέχοντας αύξηση της πίεσης του ΚΟΣ. Η τοποθέτηση του δακτυλίου είναι απλή και η τεχνική επαναλαμβάνεται εύκολα. Οι Ganz et al. αξιολόγησαν προοπτικά αυτή τη συσκευή σε 100 ασθενείς με ΓΟΠΝ (201). Το θεραπευτικό αποτέλεσμα της μεθόδου (φυσιολογικός χρόνος έκθεσης του οισοφάγου σε οξύ ή μείωση της έκθεσης κατά 50% σε 1 έτος) επιτεύχθηκε στο 64% των ασθενών. Δεν υπήρξαν τεκμηριωμένες περιπτώσεις διάβρωσης της συσκευής στον οισοφάγο ή στο στομάχο. Για την επιβεβαίωση του ρόλου αυτής της συσκευής στον αλγόριθμο θεραπείας της ΓΟΠΝ απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός ασθενών και μεγαλύτερη παρακολούθηση (201).

Στους παθολογικά παχύσαρκους ασθενείς, όπου συνυπάρχει ΓΟΠΝ, και δεν επιτυγχάνουν στην προσπάθεια μείωσης του σωματικού βάρους με αλλαγές στον τρόπο ζωής, προκύπτει δίλημμα ως προς την επιλογή της χειρουργικής επέμβασης ως θεραπευτικό μέτρο. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η παθοφυσιολογία της ΓΟΠΝ είναι διαφορετική σε αυτούς τους ασθενείς και η αυξημένη κλίση μεταξύ του στομάχου και του οισοφάγου παίζει σημαντικό ρόλο. Για αυτόν τον πληθυσμό ασθενών, οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι η λαπαροσκοπική θολοπλαστική σχετίζεται με ένα υψηλό ποσοστό αποτυχίας και ότι η *γαστρική παράκαμψη Roux-en-Y* είναι η μέθοδος εκλογής για τους ακόλουθους λόγους: (1) μπορεί να γίνει λαπαροσκοπικά, (2) είναι καλή επιλογή αντιπαλινδρομικής χειρουργικής επέμβασης, επειδή ο μικρός γαστρικός θύλακας έχει μειωμένα τοιχωματικά κύτταρα και το Roux σκέλος αποτρέπει την παλινδρόμηση της χολής και (3) οδηγεί σε μεγάλη απώλεια βάρους (202-203).

3. Γενετικοί παράγοντες στη ΓΟΠΝ

Πληθυσμιακές μελέτες συσχέτισης σε μονοζυγωτικά και διζυγωτικά δίδυμα (twin studies), καθώς και μελέτες συσχέτισης οικογενειών, επαλήθευσαν τον ρόλο των γονιδίων στην ανάπτυξη της ΓΟΠΝ και των διαταραχών που σχετίζονται με τη νόσο (BE και EA) (38). (Πίνακας 3)

Τα τελευταία χρόνια, μέσω μελετών γενετικής συσχέτισης σε γονιδιωματική κλίμακα (GWAS), έχουν προταθεί πολυάριθμοι μονο-νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) ως πιθανοί γενετικοί παράγοντες στην εμφάνιση της ΓΟΠΝ. Οι GWAS αποτελούν μελέτες παρατήρησης γενετικών παραλλαγών σε διαφορετικά άτομα για να διαπιστωθεί αν κάποια παραλλαγή σχετίζεται με ένα χαρακτηριστικό-ασθένεια. Διερευνούν ολόκληρο το γονιδίωμα, και εντοπίζουν SNPs και άλλες παραλλαγές στο DNA που σχετίζονται με μια ασθένεια, αλλά δεν μπορούν από μόνες τους να προσδιορίσουν ποια γονίδια έχουν αιτιακή σχέση με το χαρακτηριστικό-ασθένεια (204-205). Τα SNPs αποτελούν παραλλαγή της αλληλουχίας του DNA που εμφανίζεται σε ένα μόνο νουκλεοτίδιο, σε μια συγκεκριμένη θέση του γονιδιώματος και αντιπροσωπεύουν τον πιο κοινό τύπο παραλλαγής στο ανθρώπινο γονιδίωμα (220). (Πίνακας 3)

Η υποψία για την κληρονομικότητα της ΓΟΠΝ τέθηκε πριν από σχεδόν εξήντα χρόνια, σε μελέτες που διεξήχθησαν σε επίπεδο οικογενειών, με κριτήριο διάγνωσης την εύρεση διαφραγματοκήλης μεταξύ των μελών μιας οικογένειας. Τις επόμενες δεκαετίες, αρκετές δημοσιεύσεις αναφέρουν οικογενειακό επιπολασμό της ΓΟΠΝ, με κριτήρια διάγνωσης της νόσου αρχικά την εμφάνιση BE και αδenoκαρκινώματος του οισοφάγου και μετέπειτα των συμπτωμάτων ΓΟΠΝ ή των ευρημάτων οισοφαγίτιδας μεταξύ των μελών της οικογένειας.

3.1 Γενετική επίδραση στην εμφάνιση διαφραγματοκήλης- Υποψία για κληρονομικότητα της ΓΟΠΝ (Μελέτες οικογενειών)

Μία από τις πρώτες δημοσιεύσεις σχετικά με την επίδραση της γενετικής στον επιπολασμό της διαφραγματοκήλης ήταν μια «αρνητική» επιδημιολογική έκθεση. Το 1964, ο Kim E. ανέφερε χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης διαφραγματοκήλης στην Κορέα (1,4% των 1000 φθοριοσκοπήσεων) σε σύγκριση με τα δυτικά βιβλιογραφικά δεδομένα (2,3% -50%) (206). Η σημασία αυτού του ευρήματος είναι αβέβαιη. Υπάρχει μια τεράστια μεταβλητότητα στη συχνότητα με την οποία η διαφραγματοκήλη αναγνωρίζεται σε φθοριοσκοπικές μελέτες, η οποία πιθανότατα εξαρτάται περισσότερο από την ακτινοσκοπική τεχνική και την υποκειμενικότητα του ακτινολόγου παρά από το γενετικό υπόβαθρο του πληθυσμού. Το 1965, ο Carre I. πραγματοποίησε την πρώτη δημοσίευση σχετικά με τον οικογενειακό επιπολασμό της διαφραγματοκήλης (την οποία ονόμαζε "partial thoracic stomach") σε μια μεγάλη ομάδα παιδιών με ΓΟΠΝ (207). Το διαγνωστικό εργαλείο του Carre για τη διαφραγματοκήλη ήταν η ακτινογραφία, γεγονός που, στην εποχή μας, καθιστά τα αποτελέσματά του δύσκολα στην ερμηνεία, όταν τα διαγνωστικά πρότυπα είναι τόσο διαφορετικά. Σε αυτή τη μελέτη εξέτασε τους συγγενείς των παιδιών με ΓΟΠ και διαφραγματοκήλη προς εντόπιση αυτών των διαταραχών. Τα αδέρφια εξετάστηκαν ακτινοσκοπικά, ανεξάρτητα από την παρουσία ή την απουσία συμπτωμάτων, και εξετάστηκαν και λοιποί συγγενείς (γονείς, παππούδες, θείοι, θείες και ξαδέρφια) ως προς τα συμπτώματα. Εντοπίστηκαν 31 οικογένειες, στις οποίες πολλά μέλη της ίδιας οικογένειας είχαν διαφραγματοκήλη. Το 1970 περιγράφει, επίσης, μια οικογένεια στην οποία ταυτοποιήθηκε η διαφραγματοκήλη σε 8 άτομα τριών γενεών της ίδιας οικογένειας (208). Είκοσι ένα χρόνια αργότερα, οι Carre I. και Thomas P. αξιολόγησαν τα νεώτερα αδέρφια 465 ασθενών με διαφραγματοκήλη (209). Αρχικά αξιολόγησαν την παρουσία συμπτωμάτων ΓΟΠΝ, όπου ανευρέθηκαν σε ποσοστό 15%. Επιβεβαίωσαν την παρουσία διαφραγματοκήλης σε ποσοστό 3% με φθοριοσκόπηση, αποτέλεσμα συγκρίσιμο με την -αναφερόμενη από το Kim E. (206) -συχνότητα εμφάνισης διαφραγματοκήλης, θεωρώντας έτσι ότι υποστηρίζει τον οικογενειακό επιπολασμό της διαφραγματοκήλης. Ποσοστό 14% εμφάνισαν ΓΟΠ κατά τη διάρκεια της φθοριοσκόπησης, το οποίο είναι πιθανώς εντός της αναμενόμενης επίπτωσης για τα φυσιολογικά παιδιά κατά τη διάρκεια της εξέτασης.

Έχουν δημοσιευθεί αρκετές άλλες μικρές έρευνες σχετικά με την παρουσία διαφραγματοκήλης σε επίπεδο οικογένειας. Το 1966, οι Sidd et al., περιέγραψαν τέσσερα αδέρφια, συμπεριλαμβανομένου ενός ζευγαριού δίδυμων, με ολισθαίνουσα διαφραγματοκήλη (210). Το

1968, ο Chaiken B. περιέγραψε τέσσερις οικογένειες με αρκετές περιπτώσεις διαφραγματοκήλης (211). Το επόμενο έτος, οι Goodman et al. στην έρευνα τους συμπεριέλαβαν άτομα από τέσσερις γενεές μιας οικογένειας, από τα οποία, 6 άτομα διαγνώστηκαν με διαφραγματοκήλη και 7 άτομα με σακχαρώδη διαβήτη) (212).

3.2 Γενετική επίδραση στην εμφάνιση Οισοφάγου Barrett και Αδενοκαρκινώματος Οισοφάγου-Υποψία για κληρονομικότητα της ΓΟΠΝ (Μελέτες οικογενειών)

Καθώς η ενδοσκόπηση άρχισε να αντικαθιστά την ακτινοσκόπηση ως η κύρια διαγνωστική μέθοδος για την αξιολόγηση της ΓΟΠΝ, κατέστη σαφές ότι η παρουσία διαφραγματοκήλης δεν ήταν μια πολύ ευαίσθητη ή ειδική μέθοδος για την ανίχνευση των βλεννογονικών βλαβών της ΓΟΠΝ. Οι μελέτες άρχισαν να επικεντρώνονται στην εμφάνιση ΒΕ και ΕΑ για την εκτίμηση του οικογενειακού επιπολασμού της ΓΟΠΝ. Η πρώτη σχετική δημοσίευση από τον Lehman το 1979, περιέγραψε τον ΒΕ και τη ΓΟΠΝ σε πέντε παιδιά, των οποίων ο πατέρας είχε ΒΕ και η μητέρα διαφραγματοκήλη (213). Τέσσερα χρόνια αργότερα, οι Everhart et al. περιγράφουν έναν πατέρα και δύο γιους, ηλικίας 14 και 16, με ΒΕ (214). Στη δεκαετία του '80 δύο δημοσιεύσεις περιγράφουν δύο ζεύγη αδελφών (το ένα ζεύγος δίδυμα) που εμφάνισαν ΒΕ στην έβδομη δεκαετία (215-216). Μεταξύ 1985 και 1993, υπάρχουν τέσσερις ακόμη αναφορές για οικογένειες με εμφάνιση ΒΕ σε πολλά μέλη τους (217-220). Τρεις από αυτές προσδιόρισαν δύο- τρεις γενεές οικογενειών, όπου υπήρχαν τέσσερα έως επτά μέλη με ΒΕ, συμπεριλαμβανομένου ενός αριθμού περιπτώσεων που είχαν εξελιχθεί σε ΕΑ (217-219). Το τέταρτο άρθρο ανέφερε τέσσερις οικογένειες με συνολικά 10 άτομα που διαγνώστηκαν με ΒΕ (16). Τα δεδομένα αυτών των τεσσάρων ερευνών χρησιμοποιήθηκαν σε μετανάλυση των Romero και Locke, που διαπίστωσαν ότι από τα 88 συνολικά άτομα, ποσοστό 28% είχε ΒΕ και 42% είχε οισοφαγίτιδα ή αίσθημα καύσους (17). Το 1996 μια ακόμα δημοσίευση περιγράφει τρεις οικογένειες με έξι άτομα που είχαν είτε ΒΕ είτε ΕΑ (18). Σε μια μελέτη από τη Mayo Clinic (221) χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο για την αξιολόγηση του επιπολασμού των συμπτωμάτων παλινδρόμησης, στους συγγενείς 55 ασθενών με οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση, 40 ασθενών με ΒΕ και 27 ασθενών με ΕΑ (221). Οι συγγραφείς αξιολόγησαν τα συμπτώματα παλινδρόμησης σε συνολικά 243 γονείς και αδέρφια. Η ομάδα ελέγχου αποτελούταν από τους συζύγους των ασθενών και τους γονείς και τα αδέρφια των συζύγων. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι τα συμπτώματα παλινδρόμησης εμφανίστηκαν με παρόμοια συχνότητα μεταξύ των συγγενών πρώτου βαθμού

(33%) και των συγγενών των συζύγων (29%), που έπασχαν από οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση. Ωστόσο, ο επιπολασμός των συμπτωμάτων παλινδρόμησης ήταν μεγαλύτερος στους συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με BE σε σύγκριση με τους συγγενείς των συζύγων (46% έναντι 27%, $p=0,013$, OR 2,23). Παρόμοιες διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων παλινδρόμησης εντοπίστηκαν μεταξύ των συγγενών πρώτου βαθμού και των συγγενών των συζύγων με EA (43% έναντι 23%, $p=0.034$, OR 2.80). Εκτός από τις γενετικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του ανδρικού φύλου, οι συγγραφείς εντόπισαν συσχέτιση της ΓΟΠΝ με την παχυσαρκία, το κάπνισμα και το φύλο, προσαρμόζοντας τους παράγοντες αυτούς στην ανάλυση τους (221).

3.3 Γενετική επίδραση στην εμφάνιση ΓΟΠΝ

3.3.1 Μελέτες διδύμων και οικογενειών

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τον οικογενειακό επιπολασμό της ΓΟΠΝ χρησιμοποιώντας ως κριτήρια τα συμπτώματα ΓΟΠΝ ή την οισοφαγίτιδα μεταξύ των μελών μιας οικογένειας, αντί την εμφάνιση διαφραγματοκήλης ή BE.

Δύο αρχικές μελέτες περιορίστηκαν στην απλή περιγραφή των συμπτωμάτων ή της οισοφαγίτιδας, σε ζεύγη αδελφών ή δίδυμα, η μια εκ των οποίων περιελάμβανε παιδιατρικό πληθυσμό (222-223). (Πίνακας 3)

Δύο επακόλουθες μελέτες διερεύνησαν τον επιπολασμό των συμπτωμάτων της παλινδρόμησης σε μέλη της ίδιας οικογένειας. Οι Locke et al. (224), από τη Mayo Clinic, επέκτειναν τα αποτελέσματα προηγούμενης εργασίας τους, σχετικά με τα συμπτώματα της παλινδρόμησης των συγγενών των ασθενών με BE και EA (221) και εξέτασαν, επίσης, τη συσχέτιση των παραγόντων κινδύνου με τα συμπτώματα παλινδρόμησης. Χρησιμοποίησαν ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ, που ταχυδρομήθηκε στους κατοίκους του Olmsted County. Τα στατιστικά αποτελέσματα αποκάλυψαν σημαντική υπεροχή του αισθήματος καύσους και αυξημένο επιπολασμό της ΓΟΠΝ μεταξύ των μελών της οικογένειας ατόμων που ανέφεραν συμπτώματα παλινδρόμησης τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα. Όπως και στην προηγούμενη μελέτη τους, αναγνώρισαν και πάλι την παχυσαρκία και το κάπνισμα ως παράγοντες κινδύνου για συμπτώματα παλινδρόμησης. Πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου ήταν η κατανάλωση αλκοόλ πάνω από επτά φορές την εβδομάδα και η αύξηση των βαθμολογιών του πίνακα ελέγχου των ψυχοσωματικών συμπτωμάτων (224). Οι Trudgill et al. (225) χρησιμοποίησαν ένα ερωτηματολόγιο για να εξετάσουν τη συχνότητα των συμπτωμάτων παλινδρόμησης και τη

χρήση αντιρετροϊκών φαρμάκων, σε συγγενείς πρώτου βαθμού έξι ίσων ομάδων ασθενών (30 χωρίς συμπτώματα παλινδρόμησης, 30 με συμπτώματα παλινδρόμησης αλλά χωρίς αντικειμενικές ενδείξεις για αυξημένη έκθεση του οισοφάγου σε οξύ, 30 με συμπτώματα παλινδρόμησης και παθολογική μελέτη μέτρησης pH και φυσιολογική πίεση ΚΟΣ, 30 με συμπτώματα παλινδρόμησης και παθολογική μελέτη μέτρησης pH και πίεση ΚΟΣ<10 mm Hg, 30 με ΒΕ, 30 με οισοφαγικές στενώσεις). Απαντήσεις λήφθηκαν από 418 (78%) πρώτου βαθμού συγγενείς αυτών των 180 ασθενών. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν μια σημαντική αύξηση εμφάνισης συμπτωμάτων και χρήσης φαρμάκων στους συγγενείς των δύο ομάδων με αντικειμενικές ενδείξεις ΓΟΠΝ και σε αυτούς με ΒΕ. Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκε αύξηση επιπολασμού συμπτωμάτων ή χρήσης φαρμάκων στους συγγενείς αυτών με συμπτωματική παλινδρόμηση, αλλά με φυσιολογική μελέτη μέτρησης pH ή ενδοσκόπηση, και σε εκείνους με στενώσεις (225). (Πίνακας 3)

Το 2001, οι Zaman et al., ερεύνησαν τη συμπτωματική παλινδρόμηση σε μεγάλες ομάδες διδύμων. Αξιολόγησαν 3000 τυχαία επιλεγμένα ζευγάρια διδύμων από τα περίπου 8000 ζευγάρια δίδυμων, καταγεγραμμένα στο μητρώο γεννήσεων της Minnesota με ημερομηνίες γεννήσεως μεταξύ 1936 και 1963, χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο για τα συμπτώματα. Αυτή η μελέτη καθόρισε τη ΓΟΠΝ ως παρουσία αισθήματος καύσους ή αναγωγών περισσότερες από μία φορές την εβδομάδα. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ΓΟΠΝ στο 14% των 498 μονοζυγωτικών διδύμων (MZ) και σε 517 διζυγωτικών διδύμων (DZ) (λόγος MZ: DZ 0,96). Ο επιπολασμός ήταν 19% στα MZ και 4% στα DZ ($p=0.0011$), ο οποίος παρέμεινε στατιστικά σημαντικός και μετά τον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου παχυσαρκίας ή καπνίσματος (226). (Πίνακας 3)

Το 2002, οι Cameron et al. εξέτασαν 8411 ζευγάρια δίδυμων (2178 ζευγάρια MZ και 6233 DZ) και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η γενετική επίδραση στη ΓΟΠΝ έφτασε σε ποσοστό 31% (95% CI 0.23-0.38). Αφού έλαβαν υπόψη πολλούς παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο και οι καθημερινές συνήθειες, διαπιστώθηκε ότι η ΓΟΠΝ ανευρίσκεται έντονα σε MZ (227). (Πίνακας 3)

Ένα χρόνο αργότερα, οι Mohammed et al. εξέτασαν 4480 ζευγάρια δίδυμων, όπου ανευρέθηκε 30% κληρονομικότητα της ΓΟΠΝ, ενώ τα ίδια συμπτώματα σε MZ υπερέβησαν αυτά σε DZ (228). (Πίνακας 3)

Το 2017, οι Reding-Bernal A et al. σε μελέτη 585 ατόμων που αφορούσαν 32 οικογένειες που ζούσαν στο Μεξικό, ανέδειξαν, μεταξύ των μελών της ίδιας οικογένειας, αυξημένη βαρύτητα συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ, εμφάνιση συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου και αυξημένους

φλεγμονώδεις δείκτες. Τα ευρήματα αυτά αποδόθηκαν στο κοινό γενετικό τους υπόβαθρο (229). (Πίνακας 3)

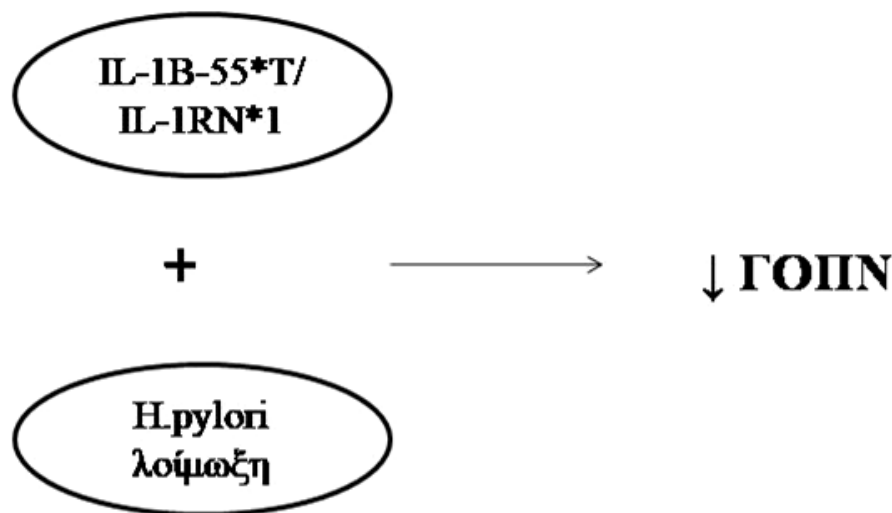
3.3.2 Μελέτες αναγνώρισης γενετικών τόπων κινδύνου για ΓΟΠΝ

Η γενετική βάση της ΓΟΠΝ διερευνείται σε διάφορες ηλικιακές ομάδες, σε ενήλικες και σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΓΟΠΝ. Παρόλο που είναι γνωστές διαφορετικές γενετικές προδιαθέσεις για τις φαινοτυπικές εκδηλώσεις της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των εκδηλώσεων της ΓΟΠΝ στις διαφορετικές ηλικιακές ομάδες, αξίζει να επεξεργαστούμε τα δεδομένα των ερευνών σαν ολότητα, λαμβάνοντας υπόψη ότι στην ίδια οικογένεια μπορεί να ανευρεθούν βρέφη και ενήλικες με ΓΟΠΝ.

Το 2000, οι Hu et al. (230) εντόπισαν ένα γενετικό τόπο στο χρωμόσωμα 13, συνδεδεμένο με τη «σοβαρή παιδιατρική ΓΟΠΝ», όπως ονόμασαν τον φαινότυπο της ΓΟΠΝ. Ερευνήθηκαν περισσότερα από 1000 μέλη μιας μεγάλης ομάδας γονέων για τη ΓΟΠΝ και έλαβαν αποτελέσματα από 80 οικογένειες. Εντοπίστηκαν έτσι 20 οικογένειες με ιστορικό ΓΟΠΝ σε μέλη πολλών γενεών τους και επέλεξαν πέντε οικογένειες με 26 μέλη για μελέτη. Εφαρμόζοντας ανάλυση γενετικής σύνδεσης, βρήκαν μια περιοχή 21-centiMorgan (cM) του χρωμοσώματος 13 που συνδεόταν σημαντικά με τον φαινότυπο της ΓΟΠΝ (230). Σε επόμενη μελέτη τους (231), προσπάθησαν να ταυτοποιήσουν συγκεκριμένο γονίδιο σχετιζόμενο με τη ΓΟΠΝ. Αξιολόγησαν τη συσχέτιση του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα 2A της 5A-υδροξυτρυπταμίνης (HTR2A) με το φαινότυπο της ΓΟΠΝ. Αυτό το γονίδιο, που βρίσκεται στον 21-cM γενετικό τόπο του χρωμοσώματος 13, κωδικοποιεί έναν υποδοχέα σεροτονίνης, που επηρεάζει τη λειτουργία των λειών μυών και τη μυογένεση. Η ανάλυση σύνδεσης απέκλεισε αυτό το υποψήφιο γονίδιο στις πέντε οικογένειες της μελέτης (231). (Πίνακας 3)

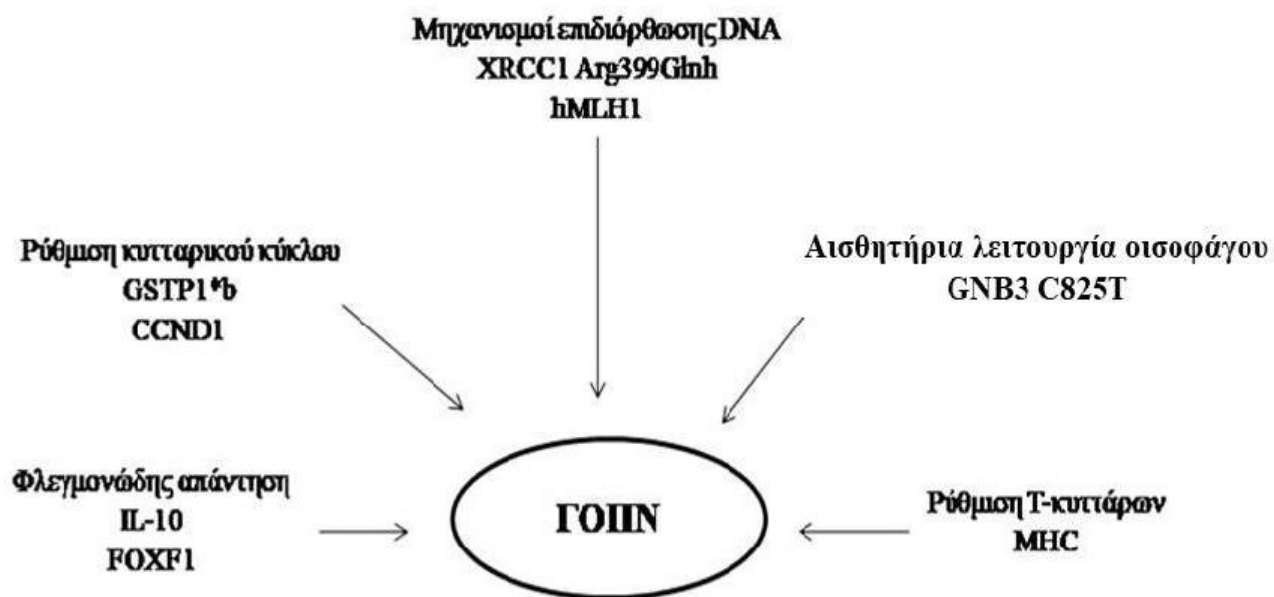
Το 2002, οι Orenstein S. et al., πραγματοποίησαν ανάλυση γενετικής σύνδεσης σε πέντε οικογένειες με αυτοσωμικό κυρίαρχο μοτίβο ΓΟΠΝ σε παιδιά (βρέφη ηλικίας < 5 μηνών). Η διάγνωση της ΓΟΠΝ στα παιδιά επιβεβαιώθηκε με ιστολογικά τεκμηριωμένη οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση και με διαγνωστικό ερωτηματολόγιο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, απέκλεισαν τη γενετική σύνδεση στην περιοχή 13q14, που από τους Hu et al. είχε εντοπιστεί ως υπεύθυνη για μια αυτοσωμική κυρίαρχη μορφή ΓΟΠΝ σε παιδιά (232). Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα υποδηλώνουν γενετική ετερογένεια της νόσου στα παιδιά, πιθανόν αντίστοιχη με τη φαινοτυπική ετερογένεια της ΓΟΠΝ. (Πίνακας 3)

Οι Ghoshal και Chourasia προσπάθησαν να απαριθμήσουν τους γενετικούς παράγοντες του ξενιστή, που ευθύνονται για τη ΓΟΠΝ και να εξηγήσουν το ρόλο τους στην παθογένεση της νόσου, καθώς και στις επιπλοκές της. Η παρουσία των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών ιντερλευκίνη-1βήτα (IL-1B) και IL1RN (γονίδιο που κωδικοποιεί μη-σηματοδοτικό μόριο για τον ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1) (IL-1B-511*T/IL-1RN*1) σε συνδυασμό με λοίμωξη από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (H.pylori), έχει προστατευτικό αποτέλεσμα κατά της ανάπτυξης της ΓΟΠΝ. Η παρουσία τους οδηγεί σε εκτεταμένη γαστρίτιδα και στην καταστροφή των γαστρικών τοιχωματικών κυττάρων, οδηγώντας σε υπογλωρυδρία και μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο για ΓΟΠΝ (233). (Εικόνα 10)



Εικόνα 10. Η παρουσία των γονιδίων IL-1B και IL-1RN σε συνδυασμό με λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σχετίζεται με υπογλωρυδρία και συνεπώς μειώνεται ο κίνδυνος για ΓΟΠΝ (Δημιουργία από συγγραφέα)

Αντίθετα, η διαφοροποιημένη έκφραση της κυκλοξυγενάσης-2 (COX-2) (ένζυμο για τη βιοσύνθεση της προσταγλανδίνης), της IL 10 (αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη), τις γλουταθειονικές-S-τρανσφεράσες (ιδιαίτερα η GSTP1*b) και τα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA (XRCC1, hMLH1) έχουν συσχετιστεί με υψηλό κίνδυνο για ΓΟΠΝ, ΒΕ ή ΕΑ. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι η ομόζυγη γενετική παραλλαγή G/G του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (A61G) και ο γενετικός πολυμορφισμός C825T της GNB3 (πρωτεΐνη G) συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο τέτοιων καταστάσεων (233). (Εικόνα 11) (Πίνακας 3)



Εικόνα 11. Γονίδια σχετιζόμενα με κίνδυνο εμφάνισης ΓΟΠΝ. Η αυξημένη ή μειωμένη (γονίδια επιδιόρθωσης DNA) έκφρασή τους επηρεάζει διαφορετικά βιολογικά μονοπάτια (Δημιουργία από συγγραφέα)

Το 2014, οι Liu et al. (234) σε μελέτη 182 ασθενών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο πολυμορφισμός FOXF1 (αλληλίο C στο FOXF1 rs9936833) (95% CI:1,1-3,0, $p=0,02$) και ο MHC πολυμορφισμός (A αλληλόμορφο στο MHC rs9257809) (95% CI:2.9-3.0, $p<0,001$) παρουσίασαν έντονη συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο ΓΟΠΝ σε ασθενείς με συμπτώματα παλινδρόμησης. Το γονίδιο FOXF1 μπορεί να διαδραματίσει κάποιο ρόλο στη ρύθμιση της συστολής του ΚΟΣ, λόγω της συμμετοχής του στην ανάπτυξη του γαστρεντερικού λείου μυός. Επιπλέον, η πιθανότητα ότι τα γονίδια MHC σχετίζονται με τα αλληλόμορφα HLA- οπότε θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη δραστηριότητα των T-κυττάρων- αποκαλύπτει την εμπλοκή των T-κυττάρων στην οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση (234). (Εικόνα 11) (Πίνακας 3)

Όπως διαφαίνεται από τα παραπάνω, αρκετές μελέτες έχουν προτείνει την επίδραση γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη των ΓΟΠΝ, ΒΕ και ΕΑ. Έως το 2015, οι μελέτες GWAS είχαν εντοπίσει τέσσερις γενετικούς τόπους που σχετίζονταν με την εμφάνιση του ΒΕ και τέσσερις επιπλέον τόπους που σχετίζονταν με την εμφάνιση και του ΒΕ και του ΕΑ (235-237). Ωστόσο, οι μελέτες GWAS δεν είχαν εντοπίσει γενετικούς τόπους με στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη ΓΟΠΝ. Αρκετοί ερευνητές, όπως προαναφέρθηκε και στην αρχή της ενότητας, συνάγουν υπέρ

μιας κοινής γενετικής βάσης μεταξύ των ΓΟΠΝ, του ΒΕ και του ΕΑ, επειδή ο κίνδυνος για αυτές τις ασθένειες σε ένα άτομο αυξάνεται, όταν ένας συγγενής επηρεάζεται από οποιαδήποτε από αυτές τις τρεις ασθένειες. Βασιζόμενοι σε αυτή τη θεωρία, οι Ek et al. (238) με τη χρήση SNPs συστοιχιών, εντόπισαν σημαντική γενετική επικάλυψη μεταξύ ΒΕ και ΕΑ, αλλά όχι μεταξύ της ΓΟΠΝ και ΒΕ ή ΕΑ. Επιπλέον, ενώ η μελέτη αυτή ανέφερε σημαντική συμβολή κοινών παραλλαγών στον ΒΕ και στο ΕΑ (κληρονομικότητα συστοιχιών 35% και 25% αντιστοίχως), η συμβολή των κοινών γενετικών παραλλαγών στον κίνδυνο εμφάνισης ΓΟΠΝ δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ωστόσο, ο περιορισμός αυτής της μελέτης ήταν ο μικρός αριθμός ασθενών με ΓΟΠΝ, γεγονός που μπορεί να οδήγησε σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα όσον αφορά τη γενετική συμβολή στη ΓΟΠΝ και την αλληλεπικάλυψη της ΓΟΠΝ με ΒΕ / ΕΑ (238).

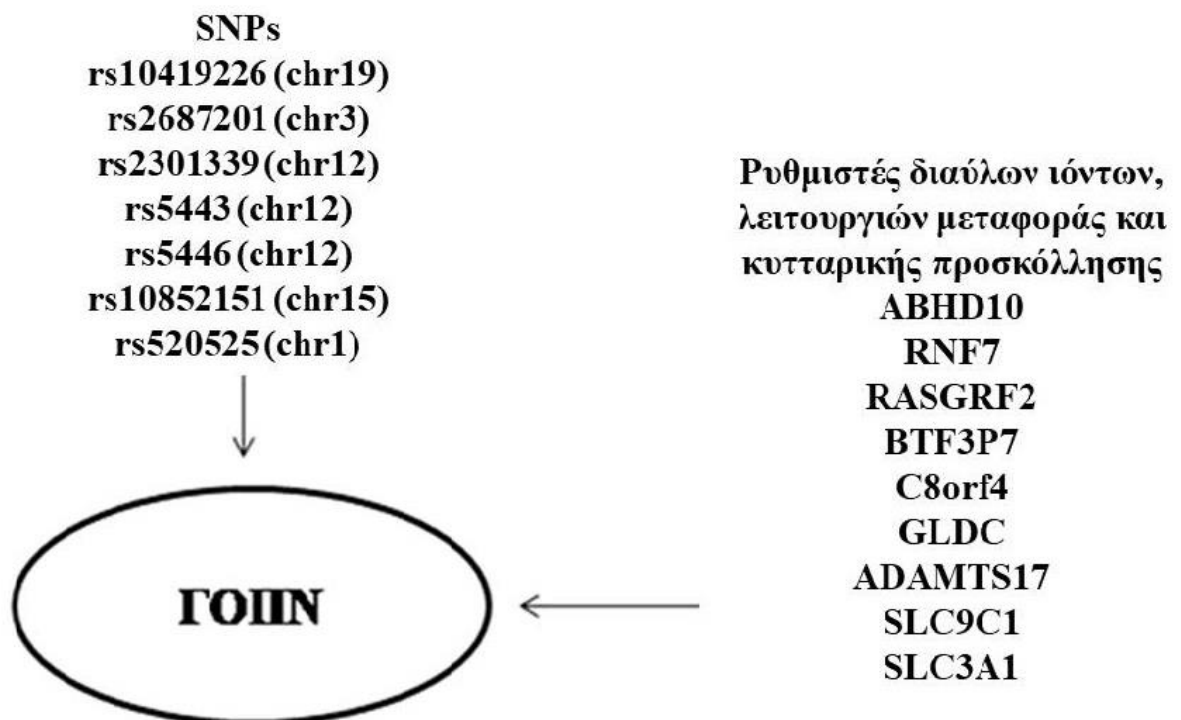
Για το λόγο αυτό, οι Gharahkhani et al. (239) στόχευσαν να διερευνήσουν τη συμβολή των γενετικών παραλλαγών στον κίνδυνο ΓΟΠΝ και τη γενετική συσχέτιση της ΓΟΠΝ με ΒΕ ή ΕΑ. Σε μετανάλυση των δεδομένων GWAS των ομάδων «23andME ΓΟΠΝ» και «BEACON», εξέτασαν την αλληλοεπικάλυψη των συνηθέστερων γενετικών τόπων του ΒΕ / ΕΑ και της ΓΟΠΝ, ερεύνησαν νέους κοινούς γενετικούς τόπους αυτών των ασθενειών και ερεύνησαν νέους γενετικούς τόπους που σχετίζονται μόνο με τη ΓΟΠΝ. Πρώτον, απέδειξαν ότι η ΓΟΠΝ έχει πολυγονιδιακό υπόβαθρο, καθώς το κυριότερο 1% των SNPs που αναφέρονταν στην ομάδα ασθενών «23andME ΓΟΠΝ», προέβλεψε σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης της ΓΟΠΝ στην ομάδα ασθενών «BEACON». Παρόλα αυτά, απέτυχαν να προσδιορίσουν (σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα σε γονιδιωματική κλίμακα) συγκεκριμένα SNPs που να σχετίζονται με ΓΟΠΝ. Ωστόσο, υπολόγισαν, με μέθοδο εκτίμησης του βαθμού απόκλισης της συχνότητας ανασυνδυασμού (LD score regression approach), συνολική φαινοτυπική διακύμανση 7% στη ΓΟΠΝ από το αθροιστικό αποτέλεσμα όλων των SNPs της μελέτης. Δεύτερον, αποκάλυψαν ότι η ΓΟΠΝ έχει σημαντική γενετική επικάλυψη με ΒΕ και ΕΑ. Η επικάλυψη φαίνεται να περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό γενετικών τόπων με μικρή συνεισφορά ο καθένας. Τρίτον, πρότειναν, μέσω ανάλυσης πολυμεταβλητής GWAS, δύο συγκεκριμένους γενετικούς τόπους ως παράγοντες κινδύνου για ΓΟΠΝ: τον rs10419226 στο χρωμόσωμα 19 (95% CI:1,00-1,07, p=.038) και τον rs2687201 στο χρωμόσωμα 3 (95% CI:1,01-1,09, p=.025). Τέλος, συμπέραναν, μέσω ανάλυσης συνδυασμένων μονοπατιών, ότι οι αλλαγές στην έκφραση του αυξητικού παράγοντα μεταμόρφωσης β (TGF-β) και των μεσολαβητών σηματοδότησής του αποτελούν ένα κοινό μονοπάτι στην ανάπτυξη ΓΟΠΝ και ΒΕ και στην εξέλιξη σε ΕΑ. Αυτό το μονοπάτι περιλαμβάνει ενεργοποίηση του TGF-β και μετάδοση σήματος για μεταγενέστερες καταλυτικές δραστηριότητες εντός των κυττάρων (239).

(Εικόνα 12) (Πίνακας 3)

Οι Patel et al. (240) μελέτησαν τη συσχέτιση συγκεκριμένων SNPs των γονιδίων GNB3 και ADRB2 με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ, τους φαινοτύπους της ΓΟΠΝ στη μελέτη μέτρησης pH και την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΓΟΠΝ. Η υπόθεσή τους βασίστηκε σε βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι οι γενετικοί πολυμορφισμοί στο GNB3 γονίδιο και στο ADRB2 γονίδιο σχετίζονται με βαρύτερη συμπτωματολογία σε λειτουργικές παθήσεις του ανώτερου πεπτικού. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι τα υπολειπόμενα αλληλόμορφα τριών GNB3 SNPs (rs2301339, rs5443 και rs5446) συσχετίστηκαν με σοβαρότερα συμπτώματα ΓΟΠΝ ($p=.011$), επιβαρυνόμενη ψυχική υγεία ($p = .03$) και υψηλότερες βαθμολογίες σε ερωτηματολόγια αξιολόγησης κατάθλιψης ($p = .005$). Αντίθετα, τα SNPs εντός του ADRB2 ήταν παρόμοια μεταξύ των ατόμων της μελέτης και της ομάδας ελέγχου ($p>.09$). Συνεπώς, η γενετική μεταβλητότητα στο GNB3 σχετίζεται με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων ΓΟΠΝ, αλλά όχι με την ποσότητα παλινδρομούντος οξέος στον οισοφάγο ή με τη συσχέτιση των συμπτωμάτων με επεισόδια παλινδρόμησης (240). (Εικόνα 12) (Πίνακας 3)

Οι Bonfiglio et al. (241) πραγματοποίησαν πρόσφατα μια μετανάλυση GWAS τριών ανεξάρτητων μελετών πληθυσμού από τη Σουηδία, το Ηνωμένο Βασίλειο (TwinsUK) και τη Βόρεια Φινλανδία (NFBC1966), προκειμένου να διασαφηνιστεί η παθογένεια της ΓΟΠΝ. Συνολικά εντοπίστηκαν 30 ευαίσθητοι γενετικοί τόποι κινδύνου για ΓΟΠΝ ($p<0,5\times 10^{-5}$), με ισχυρότερα στοιχεία για το SNP rs10852151 στο χρωμόσωμα 15 ($p=2,3\times 10^{-7}$) και το rs520525 στο PRRX1 γονίδιο ($p=.011$). Αξιολογήθηκε, επίσης, το λειτουργικό αποτέλεσμα αυτών των γενετικών τόπων κινδύνου στην έκφραση των γονιδίων σε σχετικούς ιστούς, όπως η γαστροοισοφαγική συμβολή, η οισοφαγική μυϊκή στιβάδα, ο οισοφαγικός βλεννογόνο και ο στόμαχος. Τα γονίδια κινδύνου για ΓΟΠΝ επηρεάζουν τη ρύθμιση πολλών βιολογικών μονοπατιών, συμπεριλαμβανομένων των διαύλων ιόντων, των λειτουργιών μεταφοράς και της κυτταρικής προσκόλλησης. Αυτές οι τρεις λειτουργίες είναι σημαντικές όσον αφορά τη διατήρηση της επιθηλιακής ακεραιότητας του βλεννογόνου. Συγκεκριμένα, η ρύθμιση των διαύλων ιόντων έχει σημασία όσον αφορά τη θεραπεία με ΑΑΠ, δεδομένου ότι τα ΑΑΠ δρουν μέσω της αναστολής των αντλιών H^+ , K^+ + ΑΤΡάσης. Με υπολογιστική ανάλυση εμπλουτισμού φαρμάκου-στόχου αποκαλύφθηκε ότι οι προσδιορισμένοι τόποι κινδύνου της ΓΟΠΝ περιείχαν σημαντικά εμπλουτισμένους στόχους ομεπραζόλης. Επιπλέον, οι αναλύσεις γενετικών τόπων ποσοτικών χαρακτηριστικών που σχετίζονται με την έκφραση (eQTL) αποκάλυψαν ότι αυτοί οι γενετικοί τόποι εμπλουτίστηκαν με σημαντικά eQTLs από τους ιστούς που σχετίζονται με τη ΓΟΠΝ. Τα ακόλουθα επτά γονίδια: ABHD10, RNF7, RASGRF2, BTF3P7, C8orf4, GLDC και ADAMTS17 συσχετίστηκαν με eQTLs από την οισοφαγική μυϊκή στιβάδα. Επιπρόσθετα,

επεσήμαναν δύο ακόμη γονίδια διαύλων ιόντων, το γονίδιο SLC9C1 (εναλλάκτη Na^+/H^+) που σχετίζεται με τα eQTLs στη γαστροοισοφαγική συμβολή και το SLC3A1 (μεταφορέας αμινοξέων) που σχετίζεται με τα eQTLs στον οισοφαγικό βλεννογόνο, που παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον στη θεραπεία με τα ΑΑΠ. Ακόμα, οι συγγραφείς πρότειναν ότι τα γονίδια κινδύνου ADAMTS17 (rs4965272) και ADAM10 θα πρέπει να διερευνηθούν στο μέλλον, δεδομένου ότι το ADAMTS17 συμμετέχει σε πολυάριθμες βιολογικές διεργασίες και το ADAM10 ελέγχει την πρωτεολυτική διάσπαση της ε-καντχερίνης (e-cadherin) σε ασθενείς με ΓΟΠΝ. Τέλος, προσπάθησαν να επισημάνουν φάρμακα ικανά να επηρεάσουν την έκφραση του μεγαλύτερου αριθμού γονιδίων κινδύνου της ΓΟΠΝ, ανεξαρτήτως του ολικού «θεραπευτικού» αποτελέσματος τους, χρησιμοποιώντας υπολογιστική ανάλυση «Connectivity Map». Ενδιαφέροντα αποτελέσματα προέκυψαν για την ομεπραζόλη (ΑΑΠ) ($p=0.032$), το φλουδροξυκορτικοειδές (αντιφλεγμονώδες) ($p=1.04 \times 10^{-4}$) και την κατηγορία JO4A (φάρμακα κατά της φυματίωσης) ($p<0.033$). (241). (Εικόνα 12) (Πίνακας 3)



Εικόνα 12. Γενετικοί τόποι κινδύνου εμφάνισης ΓΟΠΝ (Δημιουργία από συγγραφέα)

Οι γενετικοί παράγοντες εξηγούν ουσιαστικά τη φαινοτυπική διακύμανση της ΓΟΠΝ και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της και αυξάνουν τις γνώσεις μας για την αιτιολογία της νόσου. Οι μελλοντικές γενετικές μελέτες θα πρέπει να επικεντρωθούν στην ταυτοποίηση γενετικών τόπων σχετιζόμενων με εμφάνιση της ΓΟΠΝ, ώστε να δημιουργηθούν έτσι βιοδείκτες για την πρόληψη της ΓΟΠΝ, καθώς και γενετικές/γονιδιακές θεραπείες για την αντιμετώπιση της νόσου. Η γενετική αλληλεπικάλυψη των ΓΟΠΝ, ΒΕ και ΕΑ μπορεί να είναι χρήσιμη σε μελλοντικές θεραπείες, με στόχο κοινά μοριακά μονοπάτια που εμπλέκονται στην παθογένεια αυτών των ασθενειών. Επιπλέον, ο ορισμός γενετικών δεικτών για τη νόσο θα συντελέσει στην ταυτοποίηση ατόμων με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών της νόσου, δηλαδή των ασθενών με ΓΟΠΝ που θα εμφανίσουν ΒΕ και πιθανώς ΕΑ, ώστε να επιτευχθεί πιο έγκαιρη και αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση σε αυτή την ομάδα ασθενών (242-244).

Πίνακας 3. Μελέτες για προσδιορισμό κληρονομικότητας της ΓΟΠΝ και γενετικής συσχέτισης με τη νόσο.

ΜΕΛΕΤΕΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Μελέτες διδύμων και οικογενειών	
Schulze-Delrieu K, Anuras S. (1983)	Σοβαρή οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση και ↑ συμπτωμάτων σε 2 αδερφές και μέλη της οικογένειάς τους
Iacono G et al. (1992)	↑ συμπτωμάτων σε 2 ζεύγη διδύμων
Locke R et al. (1999)	↑ συμπτωμάτων σε μέλη της ίδιας οικογένειας
Trudgill J et al. (1999)	↑ συμπτωμάτων σε συγγενείς 1 ^{ου} βαθμού πασχόντων από ΓΟΠΝ ή ΒΕ
Zaman S et al. (2001)	↑ συμπτωμάτων σε MZ
Cameron J et al. (2002)	↑ κληρονομικότητας της ΓΟΠΝ, ↑ συμπτωμάτων σε MZ
Mohammed I et al. (2003)	↑ κληρονομικότητας της ΓΟΠΝ, ↑ συμπτωμάτων σε MZ
Reding-Bernal A et al. (2017)	↑ βαρύτητας συμπτωμάτων ΓΟΠΝ σε μέλη οικογενειών στο Μεξικό
Μελέτες γενετικής συσχέτισης με ΓΟΠΝ	
Hu Z et al. (2000)	Γενετικός τόπος στο chr3: συσχέτιση με «σοβαρή παιδιατρική ΓΟΠΝ»
Orenstein S et al. (2002)	Γενετική ετερογένεια της ΓΟΠΝ στα παιδιά
Ghosal C, Chourasia D (2010)	>10 γονίδια, +/- ρύθμιση της ΓΟΠΝ
Liu WF et al. (2014)	C αλληλόμορφο σε FOX1 rs9936833, A αλληλόμορφο σε MHC rs9257809: ↑ συμπτωμάτων παλινδρόμησης
Gharahkhani P et al. (2016)	rs10419226 (chr19), rs2687201 (chr3): ↑ συμπτωμάτων ΓΟΠΝ
Bonfiglio F et al. (2017)	> 30 γενετικούς τόπους ύποπτους για ΓΟΠΝ

ΓΟΠΝ; γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος, ΒΕ; οισοφάγος Barrett, MZ; μονοζυγωτικά δίδυμα, chr;chromosome.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Η νόσος της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠΝ) αντιπροσωπεύει μια κοινή πάθηση του γαστρεντερικού συστήματος με αυξανόμενο επιπολασμό παγκοσμίως και σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς και στο σύστημα υγείας. Σύμφωνα το σύστημα ταξινόμησης του Montreal, η ΓΟΠΝ αναπτύσσεται όταν η αναγωγή του γαστρικού περιεχομένου προκαλεί ένα ευρύ φάσμα ενοχλητικών συμπτωμάτων ή / και επιπλοκές (14). Οι εκδηλώσεις της ΓΟΠΝ χωρίζονται σε οισοφαγικά σύνδρομα (συμπτωματικά σύνδρομα, σύνδρομα με οισοφαγική βλάβη) και σε εξω-οισοφαγικά σύνδρομα (χρόνιος βήχας, βρογχικό άσθμα, λαρυγγίτιδα κ.ά) (14). Στα συμπτωματικά σύνδρομα περιλαμβάνονται το τυπικό σύνδρομο παλινδρόμησης (αίσθημα καύσους, αναγωγές) και το σύνδρομο θωρακικού άλγους μη καρδιακής αιτιολογίας (14). Στα σύνδρομα με οισοφαγική βλάβη περιλαμβάνονται η οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση, η πεπτική στένωση, ο οισοφάγος Barrett και το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου. Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών δεν παρουσιάζει ενδοσκοπικά ορατή βλάβη του οισοφαγικού βλεννογόνου, παρά την παρουσία συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ. Αυτή η κατάσταση αναφέρεται ως τυπικό σύνδρομο παλινδρόμησης χωρίς οισοφαγικές βλάβες ή ενδοσκοπικώς αρνητική παλινδρομική νόσος (NERD) (14).

Η ΓΟΠΝ, σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία, αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο. Διάφοροι παράγοντες, όπως κυτταρικοί, μοριακοί και γενετικοί, μπορεί να επηρεάσουν την σοβαρότητα της νόσου. Λίγες, μικρές μελέτες έχουν δείξει ότι οι γενετικοί παράγοντες του ξενιστή μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη της ΓΟΠΝ, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων που διαμορφώνουν: (α) την έκκριση του γαστρικού οξέος (προ- και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες και εκείνοι που εμπλέκονται στην οδό έκκρισης οξέος), (β) το μονοπάτι επιδιόρθωσης του DNA, (γ) το καρκινογόνο μονοπάτι απομάκρυνσης τοξινών, (δ) το μονοπάτι ρύθμισης του κυτταρικού κύκλου και (ε) τη σπλαχνική υπερευαισθησία κατά τη διάρκεια της παλινδρόμησης οξέος στον οισοφάγο (245). Ο ρόλος της γενετικής στην παθογένεση της ΓΟΠΝ, καθώς και των επιπλοκών που σχετίζονται με την νόσο (BE, EA), έχει αποδειχθεί από μελέτες διδύμων (επιπολασμός νόσου και συμπτωμάτων της σε MZ), από μελέτες σε επίπεδο οικογενειών (αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό) και από μελέτες γενετικής συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος (GWAS), που προσδιόρισαν πρόσφατα μονο-νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) που σχετίζονται με τη νόσο και τις επιπλοκές της. Σύμφωνα με μελέτες, τα γονίδια BARX1 και ADAMTS17 έχουν

προταθεί ως γενετικοί τόποι κινδύνου εμφάνισης της ΓΟΠΝ και των επιπλοκών της (235, 241, 246-247).

Σκοπός της μελέτης είναι να εκτιμηθεί κατά πόσο οι πολυμορφισμοί BARX1 και ADAMTS17 (rs11789015 και rs4965272, αντίστοιχα) σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης ΓΟΠΝ στον καλά καθορισμένο μας Ελληνικό πληθυσμό. Οποιαδήποτε αρνητική ή θετική συσχέτιση των SNPs με τη νόσο, αντιπροσωπεύει μια νέα εικόνα στην παθογένεση της νόσου.

2. Μέθοδος και Υλικό

2.1 Μελέτη πληθυσμού

Η μελέτη μας περιελάμβανε 160 ασθενείς με ΓΟΠΝ και 180 υγιείς μάρτυρες, όλοι ελληνικής καταγωγής. Οι 2 ομάδες ήταν σύμφωνες σε φύλο και σε ηλικία. Οι ασθενείς προήλθαν από τρία νοσοκομεία: (1) το Τμήμα Γαστρεντερολογίας της 2^{ης} Πανεπιστημιακής Χειρουργικής Κλινικής, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, (2) το Τμήμα Γαστρεντερολογίας, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, και (3) το Τμήμα Γαστρεντερολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Σισμανόγλειο-Αμαλία Φλέμινγκ». Η ομάδα υγιών μαρτύρων ήταν ενήλικες χωρίς συμπτώματα ΓΟΠΝ, χωρίς γνωστή διάγνωση οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση ή ΒΕ, χωρίς ιστορικό οισοφαγικού ή άλλου γαστρεντερικού καρκίνου. Η ομάδα ασθενών αποτελούταν από άτομα με συμπτωματικά σύνδρομα της ΓΟΠΝ (τυπικό σύνδρομο παλινδρόμησης, σύνδρομο θωρακικού άλγους μη καρδιακής αιτιολογίας) (14). Οι ασθενείς απάντησαν στο ερωτηματολόγιο «GERD-Health Related Quality of Life Questionnaire» (GERD- HRQL) (248), μεταφρασμένο στην ελληνική γλώσσα για την αξιολόγηση της βαρύτητας και της συχνότητας των τυπικών συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ: (1) αίσθημα οπισθοστερνικού καύσους, (2) αναγωγές, και (3) θωρακικό άλγος μη καρδιακής αιτιολογίας. Ο οπισθοστερνικός καύσος περιγράφηκε ως αίσθημα καψίματος οπισθοστερνικά, που εμφανιζόταν κυρίως μεταγευματικά, επιδεινωνόταν στην ύπτια θέση και προκαλούσε διαταραχές του ύπνου. Οι αναγωγές περιγράφηκαν ως αίσθηση παλινδρόμησης του γαστρικού περιεχομένου στη στοματική κοιλότητα ή στον υποφάρυγγα. Το θωρακικό άλγος περιγράφηκε ως συμπιεστικός πόνος πίσω από το στέρνο, δυσδιάκριτο από το ισχαιμικό καρδιακό άλγος, χωρίς συνοδά συμπτώματα καύσους ή αναγωγών. Προς επαλήθευση της ΓΟΠΝ ως αίτιο

θωρακικού άλγους, διενεργήθηκε καρδιολογικός έλεγχος με ηλεκτροκαρδιογράφημα και ανά περίπτωση υπερηχογράφημα καρδιάς, προς αποκλεισμό ισχαιμικού καρδιακού άλγους. Οι ασθενείς ανέφεραν ότι η παρουσία των συμπτωμάτων επηρέαζε τις καθημερινές τους δραστηριότητες και μείωνε την ποιότητα ζωής τους. Αρκετοί από αυτούς, ανέφεραν διατροφικές αλλαγές στην προσπάθειά τους να βελτιώσουν τα συμπτώματα και να μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισής τους. Στη μελέτη μας, δεν διερευνήθηκαν τα εξω-οισοφαγικά σύνδρομα της ΓΟΠΝ, καθώς η επιλογή των ασθενών βασίστηκε στην ταυτοποίηση τυπικών συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ προς διάγνωση της νόσου. Επιπλέον, σε όλους τους ασθενείς διενεργήθηκε ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού, όπου τα ευρήματα οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση αξιολογήθηκαν σύμφωνα με σύστημα ταξινόμησης κατά Los Angeles για τη ΓΟΠΝ (91), ενώ οι ασθενείς που δεν παρουσίασαν ενδοσκοπικές βλάβες του οισοφάγου ταξινομήθηκαν στην κατηγορία «τυπικό σύνδρομο παλινδρόμησης χωρίς οισοφαγικές βλάβες/NERD». Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η παρουσία προηγούμενης χειρουργικής επέμβασης στον πεπτικό σωλήνα, ο ΒΕ, το καλόηθες γαστρικό έλκος, το δωδεκαδακτυλικό έλκος, οι γαστροδωδεκαδακτυλικές κακοήθειες και όσοι ασθενείς ακολουθούσαν αντιπαλινδρομική φαρμακευτική αγωγή. Όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν γραπτή συγκατάθεση πριν από την έναρξη της μελέτης. Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τη Δήλωση του Ελσίνκι (Declaration of Helsinki) και εγκρίθηκε από τις επιτροπές δεοντολογίας των νοσοκομείων.

2.2 Γονοτυπική Ανάλυση

Το γονιδιωματικό DNA εξήχθη από ολικό περιφερικό αίμα, με τη χρήση του Nucleospin Blood Kit (MACHEREY-NAGEL GmbH & Co. KG, Düren, Germany), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Εφαρμόστηκε η μέθοδος Ειδικής Αλυσιδωτής Αντίδρασης Πολυμεράσης (PCR) για την ταυτοποίηση των δύο πολυμορφισμών, rs11789015(A/G) και rs4965272(G/T), όπου διεξήχθησαν δύο διαφορετικές αντιδράσεις PCR με τον έναν ή τον άλλο ειδικό εκκινητή για το κάθε αλληλόμορφο. Για το rs11789015 οι χρησιμοποιούμενοι εκκινητές ήταν ένας κοινός πρόσθιος 5'GGTCCTAAGAAGATGGCGTTTG'3 και ένας ανάστροφος 5'-GATGGGGAAGCGTCTGAAAAC-3' για το αλληλόμορφο G, και ένας για το αλληλόμορφο A 5'-GATGGGGAAGCGTCTGAAAAT-3', οι οποίοι παρήγαγαν θραύσμα 222bp DNA. Για τον πολυμορφισμό rs4965272, διεξήχθη ειδική-για-το-αλληλόμορφο PCR, με χρήση των ακόλουθων sense εκκινητών: αλληλόμορφο rs4965272G 5'-GAGTATATCTTTGTTGCTTCG-3',

αλληλόμορφο rs4965272T 5'- GAGTATATCTTTGTTGCTTCG-3' με τον κοινό ανάστροφο εκκινητή rs4965272R: 5'- ATTCACAGTGTTCAGGTA-3', όπου δημιουργήθηκε ένα προϊόν DNA 229 bp.

2.3 Στατιστική Ανάλυση

Οι συχνότητες γονότυπου συγκρίθηκαν με τη δοκιμή χ^2 με διόρθωση για συνέχεια κατά Yates (Yate's correction) χρησιμοποιώντας S-Plus (v.6.2 Insightful, Seattle, WA, Ηνωμένες Πολιτείες). Η τιμή του λόγου πιθανοτήτων (OR) και το διάστημα εμπιστοσύνης 95% (95%CI) μετρήθηκαν με χρήση του GraphPad (v.300, GraphPad Software, San Diego, CA, Ηνωμένες Πολιτείες). Η ισορροπία Hardy-Weinberg επαληθεύθηκε με υπολογισμό των αναμενόμενων συχνοτήτων και αριθμών και εξετάστηκε χωριστά για την ομάδα ασθενών και για την ομάδα μαρτύρων, χρησιμοποιώντας δοκιμή χ^2 καλής προσαρμογής (goodness-of-fit χ^2). Οι τιμές σημαντικότητας (p-value) είναι όλες διπλής κατεύθυνσης. Οι τιμές $P < 0.05$ θεωρήθηκαν σημαντικές.

3. Αποτελέσματα

3.1 Μελέτη πληθυσμού και δημογραφικά στοιχεία

Συνολικά εξετάστηκαν 160 ασθενείς με ΓΟΠΝ και 180 υγιείς μάρτυρες. Καταγράφηκαν αναλυτικά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων, όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Η ομάδα μελέτης περιελάμβανε 83 άνδρες (51,8%) και 77 γυναίκες (48,2%), με μέση ηλικία 51 ± 35 έτη (εύρος: 19-86 έτη). Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 92 άνδρες (51,2%) και 88 γυναίκες (48,8%) υγιή άτομα, με μέση ηλικία $61,7 \pm 22,3$. Το φύλο, η ηλικία και το κάπνισμα θεωρήθηκαν ανεξάρτητοι κλινικο-δημογραφικοί παράγοντες. Ο μέσος όρος ΔΜΣ σε ασθενείς με ΓΟΠΝ υπολογίστηκε $27,8 \pm 3,3$ kg/m². Το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα που περιγράφηκε από το 98,1% των ασθενών με ΓΟΠΝ ήταν οι αναγωγές. Ο οπισθοστερνικός καύσος αναφέρθηκε από το 91,3% των ασθενών, ενώ το θωρακικό άλγος μη καρδιακής αιτιολογίας αναφέρθηκε σε ποσοστό 41,3% των ασθενών. Όσον αφορά τα ενδοσκοπικά ευρήματα, οισοφαγίτιδα βαθμού C ή D, σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης κατά Los Angeles, παρατηρήθηκε σε 14% των ασθενών. Σε 46,9% των ασθενών δεν ευρέθησαν ενδοσκοπικά ορατές βλάβες στον οισοφάγο. Διαφραγματοκήλη παρατηρήθηκε σε 47,5% των ασθενών, ιδίως σε άνδρες.

Πίνακας 4. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών.

Μεταβλητές	Μάρτυρες	Ασθενείς με ΓΟΠΝ	p-value
Φύλο			.888
Άνδρες	92 (51,1)	83 (51,9)	
Γυναίκες	88 (48,9)	77 (48,1)	
Ηλικία (έτη)	61,7 ±18,5	58,1 ±24,1	.116
Κάπνισμα (%)			.079
Ποτέ	72 (40)	66 (41,3)	
Πρώην καπνιστής	76 (42,2)	53 (33,1)	
Καπνιστής	32 (17,8)	41(25,6)	
ΔΜΣ	25,6 ±4,3	27,9 ±3,3	<.001
Αίσθημα καύσους			
Ναι	0	146	
Όχι	180	14	
Θωρακικό άλγος μη καρδιακής αιτιολογίας			
Ναι	0	66	
Όχι	180	94	
Αναγωγές			<.001
Ποτέ		3	
Σποραδικά		40	
Μερικές φορές		51	
Συχνά		42	
Πάντα		24	

Μεταβλητές	Μάρτυρες	Ασθενείς με ΓΟΠΝ	p-value
Ενδοσκοπικά ευρήματα			
<i>Τυπικό σύνδρομο παλινδρόμησης χωρίς οισοφαγικές βλάβες</i>			<.001
Ναι		75	
Όχι		85	
<i>Οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση (ταξινόμηση LA)</i>			<.001
A		26	
B		37	
C		16	
D		6	
Διαφραγματοκήλη	61	76	.011
Άνδρες	29	52	
Γυναίκες	32	24	

ΓΟΠΝ: γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, LA: ταξινόμηση οισοφαγίτιδας κατά Los Angeles

Οι τιμές παρουσιάζονται ως n (%) ή mean±SD

3.2 Δεδομένα γονοτυπικής ανάλυσης

Η κατανομή και οι συχνότητες των γονοτύπων για την ομάδα μελέτης και την ομάδα ελέγχου παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Δεν υπήρξαν σημαντικές αποκλίσεις από την ισορροπία Hardy-Weinberg για κάθε πολυμορφισμό σε οποιαδήποτε από τις δύο ομάδες. Όσον αφορά τον πολυμορφισμό rs11789015, τόσο οι συχνότητες AG και GG γονότυπων ($p = .032$ και $p = .033$ αντίστοιχα), όσο και το έλασσον αλληλίο G ($p = .007$) αυξήθηκαν σημαντικά σε ασθενείς με ΓΟΠΝ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, παρουσιάζοντας συσχέτιση με τη νόσο. Για το GG γονότυπο του πολυμορφισμού rs4965272 παρατηρήθηκε αυξημένη παρουσία του σε ασθενείς με ΓΟΠΝ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες ($p = .035$). Αντιθέτως, είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι ο γονότυπος TG και το αλληλόμορφο G του πολυμορφισμού rs4965272 δεν παρουσίασαν στατιστική διαφορά στη συχνότητα μεταξύ των δύο ομάδων. ($p = .54$ και $p = .068$ αντίστοιχα).

Πίνακας 5. Συχνότητες των rs11789015 και rs4965272 γονοτύπων και κίνδυνος για ΓΟΠΝ.

Πολυμορφισμός	Μάρτυρες (n=180)	ΓΟΠΝ (n=160)	p-value; OR (95% CI)
rs11789015 (A/G)			
AA	102	68	1,000 (αναφορά)
AG	71	78	0,032; 1,65 (1,06-2,57)
GG	7	14	0,033; 3 (1,15-7,82)
A αλληλόμορφο	275	214	1,000 (αναφορά)
G αλληλόμορφο	85	106	0,007; 1,603 (1,14-2,24)
rs4965272 (T/G)			
TT	128	103	1,000 (αναφορά)
TG	48	46	0,540; 1,91 (0,74-1,93)
GG	4	11	0,035; 3,42 (1,06-11,05)
T αλληλόμορφο	304	252	1,000 (αναφορά)
G αλληλόμορφο	56	68	0,068; 1,46 (0,99-2,16)

4. Συζήτηση

Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, η ΓΟΠΝ αποτελεί μια πολυπαραγοντικοί νόσο και η γενετική ποικιλομορφία θα μπορούσε να εξηγήσει την παθογένεση της ΓΟΠΝ, τη φαινοτυπική της διακύμανση, τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της νόσου και τις επιπλοκές της (BE και EA) (38). Σε πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, έχει αναφερθεί πιθανή συσχέτιση του πολυμορφισμού του BARX1 γονιδίου (rs11789015) και του πολυμορφισμού του ADAMTS17 γονιδίου (rs4965272) με τον κινδύνου εμφάνισης ΓΟΠΝ.

Το γονίδιο BARX1, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9q22 προτάθηκε από τους Levine et al. (235) ως ύποπτο για την ανάπτυξη του BE και EA, ενώ ο πολυμορφισμός rs4965272 του ADAMTS17 υποδείχθηκε από τη μετανάλυση των Bonfiglio et al. (241) ως πιθανός παθογενετικός παράγοντας για τη ΓΟΠΝ. Οι λειτουργίες των γονιδίων BARX αφορούν κυρίως τον γονιδιακό έλεγχο και τις διεργασίες που εμπλέκονται στη μυογονική διαφοροποίηση. Πρώιμα στην ανάπτυξη του γαστρεντερικού συστήματος, η έκφραση του γονιδίου BARX1 περιορίζεται στο μεσέγχυμα του στομάχου. Το BARX1 ρυθμίζει κυρίως την έκφραση των sFRP1 και sFRP2, γονιδια που μειώνουν τη δραστικότητα του Wnt's (Wingless related integration site). Αυτά τα σήματα δρουν στο ενδόδερμα για να διαφοροποιήσουν το επιθήλιο του στομάχου (246, 249). Ειδικότερα, ο τόπος rs11789015, ο οποίος βρίσκεται στο ιντρόνιο 3 του γονιδίου της homeobox πρωτεΐνης BarH-1b (BARX1) στο 9q22 χρωμόσωμα, κωδικοποιεί έναν παράγοντα μεταγραφής σημαντικό για την οισοφαγική διαφοροποίηση (250). Βρέθηκε ότι η δυσλειτουργία αυτού του γονιδίου είναι ευαίσθητη στην ανάπτυξη του BE και του EA, πιθανώς με τη μείωση των ανατομικών αντιπαλινδρομικών μηχανισμών (235, 246-247). Το γονίδιο ADAMTS17 κωδικοποιεί ένα μέλος της οικογένειας πρωτεϊνών ADAMTS (μια δισιντεγκρίνη και μεταλλοπρωτεϊνάση με μοτίβα θρομβοσπονδίνης), το οποίο περιλαμβάνει 19 εκκρινόμενες πρωτεάσες, σχετιζόμενες κυρίως με την εξωκυττάρια ουσία, οι οποίες εμπλέκονται σε ένα ευρύ φάσμα ανθρώπινων βιολογικών διαδικασιών, με πιθανό ρόλο στην αρθρίτιδα, στον καρκίνο, στην αγγειογένεση, στην αθηροσκλήρωση, στις διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος και στη γονιμότητα (251-252). Το ADAMTS17 εκφράζεται ευρέως στους ανθρώπινους ιστούς, αλλά η λειτουργία αυτής της πρωτεΐνης δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί. Οι μεταλλάξεις στο ADAMTS17 έχουν αναγνωριστεί ως αιτία του αυτοσωματικού υπολειπόμενου συνδρόμου Weill-Marchesani (253). Αυτό το γονίδιο μπορεί να εκφραστεί σε διαφορετικά επίπεδα σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων και να προκαλέσει διαφορετικές ρυθμιστικές επιδράσεις στα

μικροϊνίδια στο κυτταρικό περιβάλλον (254). Από μια πρόσφατα δημοσιευμένη μετανάλυση GWAS, αποκαλύπτεται ότι το ADAMTS17 και ειδικά το SNP rs4465272 συνδέεται στενά με την παθογένεση της ΓΟΠΝ (241).

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας ανέδειξαν συσχέτιση του πολυμορφισμού rs11789015 και του πολυμορφισμού rs4965272 με τη ΓΟΠΝ στον ελληνικό πληθυσμό, καθιστώντας τα ως πιθανούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που έφεραν τον ετερόζυγο AG γονότυπο ή τον ομόζυγο GG γονότυπο του rs11789015 πολυμορφισμού του γονιδίου BARX1, παρουσίασαν αυξημένες πιθανότητες ($p = .030$ έκαστος) εμφάνισης ΓΟΠΝ. Επίσης, παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα του αλληλόμορφου G σε ασθενείς με ΓΟΠΝ με μικρή όμως διεισδυτικότητα για τη νόσο (95% CI: 1,14-2,24, $p = .007$). Συνεπώς, η κατανομή του αλληλόμορφου G στον πληθυσμό των ασθενών της μελέτης είναι ενδεικτική συσχέτισης με το φαινότυπο της νόσου, ωστόσο απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός ατόμων στο δείγμα για την εξαγωγή σημαντικής γενετικής συσχέτισης με τη νόσο. Αυτά τα ευρήματα είναι σύμφωνα με τις μελέτες που αναφέρθηκαν, συσχετίζοντας τον πολυμορφισμό με την εμφάνιση της ΓΟΠΝ και των επιπλοκών της. Επιπλέον, δείξαμε ότι οι φορείς του ομόζυγου GG γονότυπου του πολυμορφισμού ADAMTS17 (rs4965272) έχουν 3.42 φορές αυξημένη πιθανότητα για ΓΟΠΝ σε σύγκριση με αυτούς που φέρουν τον γονότυπο TT, ενώ η παρουσία του υπολειπόμενου αλληλόμορφου G δεν είναι αρκετή για να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου (95% CI: 0,99-2,16, $p = .068$).

Εξετάζοντας τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών της μελέτης μας, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση του φύλου ή της ηλικίας των ασθενών με τη νόσο, επιβεβαιώνοντας, έτσι, τα αποτελέσματα προηγούμενων συστηματικών μελετών (16, 255-256). Επιπλέον, είναι ευρέως αποδεκτό ότι η συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων ΓΟΠΝ αυξάνεται σταδιακά με τον αυξανόμενο δείκτη μάζας σώματος. Ο ΔΜΣ μετρήθηκε και στις δύο ομάδες (υγιείς μάρτυρες και ασθενείς με ΓΟΠΝ). Στους ασθενείς με ΓΟΠΝ μετρήθηκε μέσος όρος ΔΜΣ $27,82 \pm 3,28 \text{ kg/m}^2$, διαπιστώνοντας, έτσι, εμφάνιση της ΓΟΠΝ κυρίως στους υπέρβαρους ασθενείς, η οποία είναι σύμφωνη με προηγούμενες μελέτες (38). Όσον αφορά το κάπνισμα, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με τη νόσο. Συλλέξαμε δεδομένα μόνο ως προς το εάν οι ασθενείς ήταν τρέχοντες καπνιστές ή μη καπνιστές και δεν υπολογίσαμε αριθμητικά την έκθεση στον καπνό κατά τη διάρκεια ζωής (smoking pack years) στους ασθενείς. Οι Zheng et al., αντιθέτως, αναφέρουν ότι το δοσο-εξαρτώμενο κάπνισμα συνδέεται με την εμφάνιση της ΓΟΠΝ (257).

Κατά την ενδοσκοπική εξέταση των ασθενών που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη μας, ανευρέθηκε διαφραγματοκήλη σε ποσοστό 47,50%, ιδίως σε άνδρες, παρουσιάζοντας σημαντική συσχέτιση με τη ΓΟΠΝ ($p=0.011$). Η ανατομική αυτή παραλλαγή συγκαταλέγεται στους παθογενετικούς μηχανισμούς της ΓΟΠΝ, με επιπολασμό έως 43%. Σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία, δεν αναφέρεται συσχέτιση του φύλου με την εμφάνιση διαφραγματοκήλης (256, 258). Ωστόσο, οι Atachi et al. παρατήρησαν συσχέτιση του μεγάλου μεγέθους της διαφραγματοκήλης με την εμφάνιση οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση σε Ιάπωνες άνδρες ασθενείς, σε αντίθεση με τα ευρήματα για το γυναικείο φύλο (259). Επιπρόσθετα, η ύπαρξη διαφραγματοκήλης σχετίζεται με την παχυσαρκία, τη προχωρημένη ηλικία, την αύξηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων παλινδρόμησης και με εμφάνιση σοβαρής οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση (54). Στη μελέτη μας, δεν διερευνήθηκε ξεχωριστά η συσχέτιση της διαφραγματοκήλης με τα ανωτέρω.

Η πλειονότητα των ασθενών παρουσίασε ενδοσκοπικά ευρήματα οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση και σε 14% αυτών ο βαθμός οισοφαγίτιδας χαρακτηρίστηκε ως C ή D σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης κατά LA. Αντιθέτως, σε ποσοστό 46,9% των ασθενών δεν ευρέθησαν ενδοσκοπικά ορατές βλάβες στον οισοφάγο, παρά την παρουσία τυπικών συμπτωμάτων της νόσου. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν τις φαινοτυπικές διακυμάνσεις της ΓΟΠΝ, όπως αναφέρεται και σε πρόσφατες μελέτες (14, 260-261). Όπως προκύπτει και από τα βιβλιογραφικά δεδομένα, οισοφαγικές βλάβες κατά την ενδοσκόπηση ασθενών με τυπικά συμπτώματα ΓΟΠΝ, παρατηρείται σε ποσοστό <50% ασθενών και η εντόπιση τους εξαρτάται από τα τεχνολογικά μέσα που χρησιμοποιούνται. Για παράδειγμα, οι διαβρώσεις του οισοφάγου μπορεί να μην εντοπιστούν με την απλή ενδοσκόπηση, αλλά να αποκαλυφθούν με τη χρωμοενδοσκόπηση (14). Επίσης, σε ασθενείς χωρίς οισοφαγικές βλάβες κατά την ενδοσκόπηση, μπορεί να ανευρεθούν διεσταλμένοι ενδοκυττάριοι χώροι του οισοφαγικού επιθηλίου κατά την εξέταση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (14, 262-263). Οι οισοφαγικές διαβρώσεις (οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση) αντιπροσωπεύουν την πιο κοινή συνέπεια της οισοφαγικής έκθεσης στο οξύ, παρά την κύρια εκδήλωση της ΓΟΠΝ (14). Ωστόσο, δεν ελέγχθηκε ξεχωριστά η συσχέτιση των δύο φαινοτυπικών εκδηλώσεων της νόσου με τους δύο πολυμορφισμούς.

Όσον αφορά τα συμπτώματα της ΓΟΠΝ, οι αναγωγές και το αίσθημα καύσους ήταν τα κύρια συμπτώματα των ασθενών, που σύμφωνα με τον ορισμό του Montreal, αποτελούν το τυπικό σύνδρομο παλινδρόμησης. Οι αναγωγές αναφέρθηκαν σε ποσοστό 98,1% των ασθενών, το

αίσθημα καύσους αναφέρθηκε σε 91,3% των ασθενών και το θωρακικό άλγος μη καρδιακής αιτιολογίας αναφέρθηκε σε ποσοστό 41,3% των ασθενών. Διάφορες μελέτες ασθενών με ΓΟΠΝ αναφέρουν επιπολασμό του οπισθοστερνικού καύσους 75-98% και των αναγωγών 48-91%. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με την αιτιολογία και την αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ, αποκαλύπτει ότι τα δύο αυτά τυπικά συμπτώματα της νόσου συνήθως αναφέρονται μαζί ως «οπισθοστερνικό καύσος ή/και αναγωγές» και όχι ξεχωριστά, γεγονός που αποκαλύπτει ότι και τα δύο σχετίζονται ισάξια και ανεξάρτητα με τη νόσο (14, 264-265).

Υπάρχουν περιορισμοί σε αυτή τη μελέτη. Πρώτον, ο πληθυσμός της μελέτης είναι ένα μικρό δείγμα που ελήφθη από 3 νοσοκομεία και δεν αντιπροσωπεύει απαραίτητως τον γενικό πληθυσμό. Δεύτερον, περιοριστήκαμε στο συσχετισμό των rs11789015BAPX1 SNP και rs4965272ADAMTS17 SNP με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της ΓΟΠΝ και δεν ελέγξαμε πιθανή συσχέτιση αυτών με τη βαρύτητα των τυπικών συμπτωμάτων της νόσου. Μελέτες αναφέρουν ότι οι διάφοροι γενετικοί τόποι με αυξημένο κίνδυνο για ΓΟΠΝ επηρεάζουν όχι μόνο τις φαινοτυπικές εκδηλώσεις της νόσου, αλλά και τη διακύμανση της βαρύτητας των συμπτωμάτων (234, 239). Τρίτον, δεν ελέγχθηκε πιθανός συσχετισμός των δύο πολυμορφισμών με τα κλινικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, καθώς, επίσης, δεν υπολογίστηκαν τα διατροφικά πρότυπα, η σωματική δραστηριότητα, τα πρόσθετα φάρμακα που επηρεάζουν την οισοφαγική και τη γαστρική κινητικότητα, άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες ή η συσχέτιση των παραπάνω με τους δύο πολυμορφισμούς.

5. Συμπεράσματα

Η ΓΟΠΝ αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσος με σοβαρές επιπλοκές που επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών καθώς και το σύστημα υγείας. Αρκετές μελέτες αναφέρουν συσχέτιση γενετικών παραγόντων με την εμφάνιση της ΓΟΠΝ, χωρίς ωστόσο να έχουν καθιερωθεί συγκεκριμένοι γενετικοί τόποι με βεβαιότητα. Αυτή η μελέτη παρέχει στοιχεία για τη συσχέτιση της παρουσίας της ΓΟΠΝ με τους πολυμορφισμούς BARX1 (rs11789015) και ADAMTS17 (rs4965272) στον ελληνικό πληθυσμό. Η σχέση με το γονίδιο BARX1 μπορεί να σχετίζεται με το ρόλο του στην οισοφαγική διαφοροποίηση. Το γονίδιο ADAMTS17 μπορεί να συσχετιστεί με την επίδρασή του στα μικροϊνίδια στο κυτταρικό περιβάλλον, καθώς ο ακριβής ρόλος του δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί. Για την επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων απαιτείται περαιτέρω έρευνα σε μεγαλύτερες ομάδες πληθυσμού και σε διαφορετικές εθνικότητες, προκειμένου να αποσαφηνιστεί η ακριβής λειτουργία και ο ρόλος των πολυμορφισμών αυτών, ώστε να χρησιμοποιηθούν πιθανώς ως εργαλεία διαλογής ή βιοδείκτες, με στόχο νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις σε αυτή την ολοένα και συχνότερη ασθένεια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Floch M. *Netter's Gastroenterology 3rd Edition*. s.l. : Elsevier, 2019.
2. Netter HF. *Atlas of Human Anatomy. 6th edition*. s.l. : Elsevier, 2014.
3. Βώρος Δ. *Χειρουργική. 2η έκδοση. Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε. 2014. 20: 350-351. ISBN: 978-960-394-976-3*.
4. Gavaghan M. Anatomy and physiology of the esophagus. *AORN J*. 1999 Feb;69(2):372-86; quiz 387-9, 392, 393-4.
5. Kuo B, Urma D. Esophagus - anatomy and development. *GI Motility online* (2006).
6. Gelberg HB. Comparative anatomy, physiology, and mechanisms of disease production of the esophagus, stomach, and small intestine. *Toxicol Pathol*. 2014 Jan;42(1):54-66.
7. Hur MS. Muscular architecture of the abdominal part of the esophagus and the stomach. *Clin Anat*. 2019 Jul 13.
8. Μονάδα Χειρουργικής Ανώτερου Πεπτικού. <https://www.esophagus.gr>. [Ηλεκτρονικό]
9. Ovalle W, Nahirney P. *Netter's Essential Istology, 2nd edition*. s.l. : Elsevier, 2013.
10. Hayasaka K, Ishida H, Kimura R, Nishimaki T. A new anatomical classification of the bronchial arteries based on the spatial relationships to the esophagus and the tracheobronchus. *Surg Today*. 2017 Jul;47(7):883-890.
11. Gray H, Bannister LH, Berry MM, Williams PL, eds. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Medicine and Surgery*. Churchill Livingstone; 1995.
12. Netter FH, Som MX, Wolf BS. . *Diseases of the esophagus*. In: *The Netter Collection of Medical Illustrations. Vol 3. Digestive System, I: Upper Digestive Tract*. Netter FH, Ernst Oppenheimer, eds, with collaborators W.H. Bachrach, N.A. Michels, G.A.G. Mitchell, R. Nissen, M.L. Som, B.S.
13. Peters JH, DeMeester TR. *Esophagus and diaphragmatic hernia*. In: *Schwartz SI, Shires TG, Spencer FC, eds. Principles of Surgery. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1999: 1081-1179*.
14. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. *The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus*. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900-20; quiz 1943.

15. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, Gangarosa LM, Ringel Y, Thiny MT, Russo MW, Sandler RS. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *Am J Gastroenterol*. 2006 Sep;101(9):2128-38.
16. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63:871–880.
17. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, Vaezi M, Sifrim D, Fox MR, Vela MF, Tutuian R, Tack J, Bredenoord AJ, Pandolfino J, Roman S. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018 Jul;67(7):1351-1362.
18. Chatila AT, Nguyen MTT, Krill T, Roark R, Bilal M, Reep G. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Dis Mon*. 2019 Feb 22. pii: S0011-5029(19)30028-8.
19. Jung KW, Talley NJ, Romero Y, Katzka DA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Dunagan KT, Lutzke LS, Wu TT, Wang KK, Frederickson M, Geno DM, Locke GR, Prasad GA. Epidemiology and natural history of intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction and Barrett's esophagus: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2011 Aug;106(8):1447-55; quiz 1456.
20. Wong WM, Lai KC, Lam KF, Hui WM, Hu WH, Lam CL, Xia HH, Huang JQ, Chan CK, Lam SK, Wong BC. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-oesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Sep 15;18(6):595-604.
21. Rubenstein JH, Chen JW. Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 2014;43(1):1–14.
22. El-Serag HB, Petersen NJ, Carter J, Graham DY, Richardson P, Genta RM, Rabeneck L. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. *Gastroenterology*. 2004 Jun;126(7):1692-9.
23. Shaheen N, Provenzale D. The epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci*. 2003;326:264–273. .
24. Stanghellini V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1999;231:20-8.

25. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA*. 2003 Jul 2;290(1):66-72.
26. Yamasaki T, Hemond C, Eisa M, Ganocy S, Fass R. The Changing Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease: Are Patients Getting Younger? *J Neurogastroenterol Motil*. 2018 Oct 1;24(4):559-569.
27. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:308–328; quiz 329.
28. Mikami DJ, Murayama KM. Physiology and pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Surg Clin North Am*. 2015 Jun;95(3):515-25.
29. Camilleri M, Dubois D, Coulie B, Jones M, Kahrilas PJ, Rentz AM, Sonnenberg A, Stanghellini V, Stewart WF, Tack J, Talley NJ, Whitehead W, Revicki DA. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jun;3(6):543-52.
30. Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1999;231:3-8.
31. Gong EJ, Choi KD, Jung HK, Youn YH, Min BH, Song KH, Huh KC. Quality of life, patient satisfaction, and disease burden in patients with gastroesophageal reflux disease with or without laryngopharyngeal reflux symptoms. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jul;32(7):1336-1340.
32. Daniele DO, Oh GT, O'Donnell FL, Clark LL. Incidence of gastroesophageal reflux disease (GERD), active component, U.S. Armed Forces, 2005-2014. *MSMR*. 2015 Jul;22(7):14-7.
33. De Giorgi F, Palmiero M, Esposito I, Mosca F, Cuomo R. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006;26:241–246.
34. Soumekh A, Schnoll-Sussman FH, Katz PO. Reflux and acid peptic diseases in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2014 Feb;30(1):29-41.
35. Penagini R, Carmagnola S, Cantu P. Review article: gastro-oesophageal reflux disease--pathophysiological issues of clinical relevance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Jul;16 Suppl 4:65-71.
36. Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastroenterol*. 2010;16:3745–3749.

37. Böhmer AC, Schumacher J. Insights into the genetics of gastroesophageal reflux disease (GERD) and GERD-related disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29.
38. Argyrou A, Legaki E, Koutserimpas C, Gazouli M, Papaconstantinou I, Gkiokas G, Karamanolis G. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World J Clin Cases* 2018;6:176-182. .
39. Nadaletto BF, Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment. *Surgery.* 2016;159:475–486.
40. Boeckxstaens GE. The lower oesophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17 Suppl 1:13–21.
41. Spechler SJ, Castell DO. . Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut.* 2001;49:145–151.
42. Richter J. Do we know the cause of reflux disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11 Suppl 1:S3–S9.
43. Liakakos T, Karamanolis G, Patapis P, Misiakos EP. Gastroesophageal reflux disease: medical or surgical treatment? *Gastroenterol Res Pract.* 2009;2009:371580.
44. Karamanolis G, Sifrim D. Developments in pathogenesis and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007;23:428–433.
45. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, Oberg S, Crookes PF, Mason RJ. The pattern of esophageal acid exposure in gastroesophageal reflux disease influences the severity of the disease. *Arch Surg.* 1999;134:882–887; discussion 887-888.
46. Castell DO, Harris LD. Hormonal control of gastroesophageal-sphincter strength. *N Engl J Med.* 1970;282:886–889.
47. Mungan Z, Pınarbaşı Şimşek B. Which drugs are risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease? *Turk J Gastroenterol.* 2017;28:S38–S43.
48. Nebel OT, Castell DO. Inhibition of the lower oesophageal sphincter by fat: a mechanism for fatty food intolerance. *Gut.* 1973;14:270–274.
49. Zheng Z, Nordenstedt H, Pedersen NL, Lagergren J, Ye W. . Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. *Gastroenterology.* 2007;132:87–95. .

50. Martinucci I, de Bortoli N, Giacchino M, Bodini G, Marabotto E, Marchi S, Savarino V, Savarino E. . Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014;5:86–96.
51. Dent J, Becher A, Sung J, Zou D, Agréus L, Bazzoli F. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:863–873.e3.
52. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manka M. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut.* 1999;44:476–482.
53. Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology.* 2000;118:688–695.
54. Schlottmann F, Andolfi C, Herbella FA, Rebecchi F, Allaix ME, Patti MG. GERD: Presence and Size of Hiatal Hernia Influence Clinical Presentation, Esophageal Function, Reflux Profile, and Degree of Mucosal Injury. *Am Surg.* 2018 Jun 1;84(6):978-982.
55. Orlando RC. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: offensive factors and tissue resistance. In: Orlando RC, editor. *Gastroesophageal Reflux Disease.* New York: Marcel Dekker; 2000. p. 165-92.
56. Weijenborg PW, Smout AJ, Verseijden C, van Veen HA, Verheij J, de Jonge WJ, Bredenoord AJ. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014 Aug 1;307(3):G323-9.
57. Rourk RM, Namiot Z, Edmunds MC, Sarosiek J, Yu Z, McCallum RW. Diminished luminal release of esophageal epidermal growth factor in patients with reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1177-84. .
58. Knowles CH, Aziz Q. . Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut* 2008;57: 674 –683.
59. Sarkar S, Aziz Q, Woolf CJ, Hobson AR, Thompson DG. Contribution of central sensitisation to the development of non-cardiac chest pain. *Lancet* 2000;356: 1154 –1159.
60. Kahrilas PJ, McColl K, Fox M, O'Rourke L, Sifrim D, Smout AJ, Boeckxstaens G. *The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? Am J Gastroenterol.* 2013 Jul;108(7):1058-64.

61. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology*. 2001 Oct;121(4):775-83.
62. Mitchell DR, Derakhshan MH, Robertson EV, McColl KE. The Role of the Acid Pocket in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Feb;50(2):111-9.
63. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012;307:491–497.
64. Doulami G, Triantafyllou S, Natoudi M, Albanopoulos K, Leandros E, Zografos G, Theodorou D. . GERD-Related Questionnaires and Obese Population: Can They Really Reflect the Severity of the Disease and the Impact of GERD on Quality of Patients' Life? *Obes Surg*. 2015;25:1882–1885. .
65. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005 Aug 2;143(3):199-211.
66. Stenard F, Iannelli A. . Laparoscopic sleeve gastrectomy and gastroesophageal reflux. *World J Gastroenterol*. 2015;21:10348–10357. .
67. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. . Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med*. 2006;354:2340–2348.
68. Rey E, Moreno-Elola-Olaso C, Artalejo FR, Locke GR 3rd, Diaz-Rubio M. Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:229–233.
69. Kahrilas PJ, Gupta RR. Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. *Gut*. 1990 Jan; 31(1): 4–10.
70. Lohsiriwat S, Puengna N, Leelakusolvong S. Effect of caffeine on lower esophageal sphincter pressure in Thai healthy volunteers. *Dis Esophagus*. 2006;19(3):183-8.
71. Surdea-Blaga T, Negrutiu DE, Palage M, Dumitrascu DL. Food and Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Med Chem*. 2017 May 15. doi: 10.2174/0929867324666170515123807. .
72. Kellerman R, Kintanar T. Gastroesophageal Reflux Disease. *Prim Care*. 2017 Dec;44(4):561-573.
73. Anvari M, Allen C, Marshall J, Armstrong D, Goeree R, Ungar W, et al. . A randomized controlled trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus proton pump inhibitors for the

treatment of patients with chronic gastroesophageal reflux disease (GERD): 3-year outcomes. *Surg Endosc.* 2011;25:2547–2554.

74. Vazquez JC. Constipation, haemorrhoids, and heartburn in pregnancy. *BMJ Clin Evid.* 2010; 2010: 1411.

75. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003 Mar;32(1):235-61.

76. Ramya RS, Jayanthi N, Alexander PC, Vijaya S, Jayanthi V. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy: a longitudinal study. *Trop Gastroenterol.* 2014 Jul-Sep;35(3):168-72.

77. Ramu B, Mohan P, Rajasekaran MS, Jayanthi V. Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux in pregnancy. *Indian J Gastroenterol.* 2011 May;30(3):144-7.

78. Feldman M, Richardson CT. Total 24-hour gastric acid secretion in patients with duodenal ulcer. Comparison with normal subjects and effects of cimetidine and parietal cell vagotomy. *Gastroenterology.* 1986;90:540–544.

79. Li CH, Hsieh TC, Hsiao TH, Wang PC, Tseng TC, Lin HH, Wang CC. Different risk factors between reflux symptoms and mucosal injury in gastroesophageal reflux disease. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31:320–327. .

80. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2018 Jan;154(2):267-276.

81. Johnson DA, Orr WC, Crawley JA, Traxler B, McCullough J, Brown KA, Roth T. Effect of esomeprazole on nighttime heartburn and sleep quality in patients with GERD: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2005 Sep;100(9):1914-22.

82. Kahrilas PJ, Jonsson A, Denison H, Wernersson B, Hughes N, Howden CW. . Regurgitation is less responsive to acid suppression than heartburn in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(6):612-619.

83. Richards H, McConnachie A, Morrison C, Murray K, Watt G. Social and gender variation in the prevalence, presentation and general practitioner provisional diagnosis of chest pain. *J Epidemiol Community Health.* 2000 Sep; 54(9): 714–718. .

84. 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 May;112(5):1448-56.

85. Brattberg G, Parker MG, Thorslund M. A longitudinal study of pain: reported pain from middle age to old age. *Clin J Pain*. 1997 Jun;13(2):144-9.
86. Dent J, Brun J, Fendrick A, Fennerty M, Janssens J, Kahrilas P, Lauritsen K, Reynolds J, Shaw M, Talley N. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report. *Gut*. 1999 Apr; 44(Suppl 2): S1–S16.
87. Sonnenberg A, El-Serag HB. Clinical epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Yale J Biol Med*. 1999 Mar-Jun;72(2-3):81-92.
88. El-Serag HB, Sonnenberg A. Associations between different forms of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 1997 Nov;41(5):594-9.
89. Thomson AB, Barkun AN, Armstrong D, Chiba N, White RJ, Daniels S, Escobedo S, Chakraborty B, Sinclair P, Van Zanten SJ. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment - Prompt Endoscopy (CADET-PE) study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jun 15;17(12):1481-91.
90. Nandurkar S, Talley NJ, Martin CJ, et al. Esophageal histology does not provide additional useful information over clinical assessment in identifying reflux patients presenting for esophagogastroduodenoscopy. *Dig Dis Sci* 2000;45:217–24.
91. Sami SS, Ragnath K. The Los Angeles Classification of Gastroesophageal Reflux Disease. *Elsevier GmbH* 2013;1(1):103-104.
92. Hamilton SR. Reflux esophagitis and Barrett esophagus. *Monogr Pathol* 1990;31:11. .
93. Savarino E, Marabotto E, Bodini G, Pellegatta G, Coppo C, Giambruno E, Brunacci M, Zentilin P, Savarino V. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017 Sep;63(3):175-183.
94. Schoofs N, Bisschops R, Prenen H. Progression of Barrett’s esophagus toward esophageal adenocarcinoma: an overview. *Ann Gastroenterol*. 2017; 30(1): 1–6.
95. Harding SM. Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005 Feb;25(1):131-48.
96. Menon S, Nightingale P, Trudgill N. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Esophagitis, Barrett Esophagus, and Esophageal Adenocarcinoma: A Primary Care Case-Control Study. *J Clin Gastroenterol*. 2019 Apr 17. doi: 10.1097/MCG.0000000000001215.

97. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut*. 2007 Dec;56(12):1654-64.
98. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux?: a critical review of the literature. *Chest*. 1998 Jul;114(1):275-83.
99. Karbasi A, Ardestani ME, Ghanei M, Harandi AA. The association between reflux esophagitis and airway hyper-reactivity in patients with gastro-esophageal reflux. *J Res Med Sci*. 2013 Jun; 18(6): 473–476.
100. Ricciardolo FL, Rado V, Fabbri LM, Sterk PJ, Di Maria GU, Geppetti P. Bronchoconstriction induced by citric acid inhalation in guinea pigs: role of tachykinins, bradykinin, and nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Feb;159(2):557-62.
101. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med*. 1996 Apr;100(4):395-405.
102. Kastelik JA, Aziz I, Ojoo JC, Thompson RH, Redington AE, Morice AH. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *Eur Respir J*. 2005 Feb;25(2):235-43.
103. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, Brown KK, Canning BJ, Chang AB, Diczpinigaitis PV, Eccles R, Glomb WB, Goldstein LB, Graham LM, Hargreave FE, Kvale PA, Lewis SZ, McCool FD, McCrory DC, Prakash UBS, Pratter MR, Rosen MJ. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006 Jan;129(1 Suppl):1S-23S.
104. Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest*. 1993 Nov;104(5):1511-7.
105. Smyrniotis NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Chest*. 1995 Oct;108(4):991-7.
106. Fontana GA, Pistolesi M. Cough. 3: chronic cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax*. 2003 Dec;58(12):1092-5.

107. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Jan;149(1):160-7.
108. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, Field SK, Harding SM, Lane AP, Lim K, McGarvey L, Smith J, Irwin RS; CHEST Expert Cough Panel. Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Dec;150(6):1341-1360.
109. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose Throat J*. 2002 Sep;81(9 Suppl 2):7-9.
110. Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA*. 2005 Sep 28;294(12):1534-40.
111. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Jul;127(1):32-5.
112. Powell J, O'Hara J, Wilson JA. Are persistent throat symptoms atypical features of gastric reflux and should they be treated with proton pump inhibitors? *BMJ* 2014;349:g5813.
113. Muñoz JV1, Herreros B, Sanchiz V et al. Dental and periodontal lesions in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis*. 2003 Jul;35(7):461-7.
114. Böhmer CJ, Klinkenberg-Knol EC, Niezen-de Boer MC, Meuwissen SG. Gastroesophageal reflux disease in intellectually disabled individuals: how often, how serious, how manageable? *Am J Gastroenterol*. 2000 Aug;95(8):1868-72.
115. Schroeder PL, Filler SJ, Ramirez B, Lazarchik DA, Vaezi MF, Richter JE. Dental erosion and acid reflux disease. *Ann Intern Med*. 1995 Jun 1;122(11):809-15.
116. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, et al. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA* 2006;295:1566–76.
117. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med*. 2004 Apr 6;140(7):518-27.
118. Fisichella PM, Andolfi C, Orthopoulos G. Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease. *World J Surg*. 2017 Jul;41(7):1672-1677.

119. Shaw M, Dent J, Beebe T, Junghard O, Wiklund I, Lind T, Johnsson F. The Reflux Disease Questionnaire: a measure for assessment of treatment response in clinical trials. *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 6: 31.
120. Ducrotté P, Zerbib F. ReQuest: a new questionnaire for the simultaneous evaluation of symptoms and well-being in patients with gastro-oesophageal reflux. *Digestion*. 2007;75 Suppl 1:79-86.
121. ASGE Standards of Practice Committee, Muthusamy VR, Lightdale JR, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Eloubeidi MA, Fanelli RD, Fonkalsrud L, Faulx AL, Khashab MA, Saltzman JR, Shaikat A, Wang A, Cash B, DeWitt JM. The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(6):1305-10. .
122. Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, Chou R, Qaseem A, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2012 Dec 4;157(11):808-16.
123. Savarino E, Pohl D, Zentilin P, Dulbecco P, Sammito G, Sconfienza L, Vigneri S, Camerini G, Tutuian R, Savarino V. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut*. 2009 Sep;58(9):1185-91.
124. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelck N, Mohler J, Wendel CS, Fass R. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc*. 2010 Jan;71(1):28-34.
125. Rex DK, Cummings OW, Shaw M, Cumings MD, Wong RK, Vasudeva RS, Dunne D, Rahmani EY, Helper DJ. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*. 2003 Dec;125(6):1670-7.
126. Johansson J, Håkansson HO, Mellblom L, Kempas A, Johansson KE, Granath F, Nyrén O. Prevalence of precancerous and other metaplasia in the distal oesophagus and gastro-oesophageal junction. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Aug;40(8):893-902.
127. Sharma P. Review article: prevalence of Barrett's oesophagus and metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Oct;20 Suppl 5:48-54; discussion 61-2.

128. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, Yadlapati R, Zerbib F, Wu J, Vela M, Tutuian R, Tatum R, Sifrim D, Keller J, Fox M, Pandolfino JE, Bredenoord AJ; GERD consensus group. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 Oct;29(10):1-15.
129. Gawron AJ, Pandolfino JE. Ambulatory reflux monitoring in GERD – Which test should be performed and should therapy be stopped? *Curr Gastroenterol Rep.* 2013 Apr; 15(4): 316.
130. Pandolfino JE, Vela MF. Esophageal-reflux monitoring. *Gastrointest Endosc.* 2009 Apr;69(4):917-30, 930.e1.
131. Sweis R, Fox M, Anggiansah A, Wong T. Prolonged, wireless pH-studies have a high diagnostic yield in patients with reflux symptoms and negative 24-h catheter-based pH-studies. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 May;23(5):419-26.
132. Bello B, Zoccali M, Gullo R, Allaix ME, Herbella FA, Gasparaitis A, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease and antireflux surgery-what is the proper preoperative work-up? *J Gastrointest Surg.* 2013 Jan;17(1):14-20.
133. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Feb;14(2):175-82.e1-3.
134. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, Johnson SP, Allen J, Brill JV; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008 Oct;135(4):1383-1391, 1391.e1-5.
135. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med.* 2006 May 8;166(9):965-71.
136. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: a prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol.* 2014 Feb;109(2):171-7.
137. Mathus-Vliegen LM, Tytgat GN. Twenty-four-hour pH measurements in morbid obesity: effects of massive overweight, weight loss and gastric distension. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996 Jul;8(7):635-40.

138. Mathus-Vliegen EM, Tygat GN. Gastro-oesophageal reflux in obese subjects: influence of overweight, weight loss and chronic gastric balloon distension. *Scand J Gastroenterol.* 2002 Nov;37(11):1246-52.
139. Mathus-Vliegen EM, van Weeren M, van Eerten PV. Los function and obesity: the impact of untreated obesity, weight loss, and chronic gastric balloon distension. *Digestion.* 2003;68(2-3):161-8.
140. 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.
141. Austin GL, Thiny MT, Westman EC, Yancy WS Jr, Shaheen NJ. A very low-carbohydrate diet improves gastroesophageal reflux and its symptoms. *Dig Dis Sci.* 2006 Aug;51(8):1307-12.
142. Fraser-Moodie CA, Norton B, Gornall C, Magnago S, Weale AR, Holmes GK. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol.* 1999 Apr;34(4):337-40.
143. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med.* 2006 Jun 1;354(22):2340-8.
144. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol.* 2013 Mar;108(3):376-82.
145. Richter JE, Castell DO. Drugs, foods, and other substances in the cause and treatment of reflux esophagitis. *Med Clin North Am.* 1981 Nov;65(6):1223-34.
146. Becker DJ, Sinclair J, Castell DO, Wu WC. A comparison of high and low fat meals on postprandial esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol.* 1989 Jul;84(7):782-6.
147. Pehl C, Waizenhoefer A, Wendl B, Schmidt T, Schepp W, Pfeiffer A. Effect of low and high fat meals on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in healthy subjects. *Am J Gastroenterol.* 1999 May;94(5):1192-6.
148. Penagini R, Mangano M, Bianchi PA. Effect of increasing the fat content but not the energy load of a meal on gastro-oesophageal reflux and lower oesophageal sphincter motor function. *Gut.* 1998 Mar;42(3):330-3.

149. Wright LE, Castell DO. The adverse effect of chocolate on lower esophageal sphincter pressure. *Am J Dig Dis*. 1975 Aug;20(8):703-7.
150. Murphy DW, Castell DO. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. *Am J Gastroenterol*. 1988 Jun;83(6):633-6.
151. Allen ML, Mellow MH, Robinson MG, Orr WC. The effect of raw onions on acid reflux and reflux symptoms. *Am J Gastroenterol*. 1990 Apr;85(4):377-80.
152. Dent J. Gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion*. 1998 Aug;59(5):433-45.
153. Hamoui N, Lord RV, Hagen JA, Theisen J, Demeester TR, Crookes PF. Response of the lower esophageal sphincter to gastric distention by carbonated beverages. *J Gastrointest Surg*. 2006 Jun;10(6):870-7.
154. Johnson T, Gerson L, Hershcovici T, Stave C, Fass R. Systematic review: the effects of carbonated beverages on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Mar;31(6):607-14. .
155. Pehl C, Pfeiffer A, Wendl B, Kaess H. The effect of decaffeination of coffee on gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997 Jun;11(3):483-6.
156. Feldman M, Barnett C. Relationship between the acidity and osmolality of popular beverages and reported postprandial heartburn. *Gastroenterology* 1995;108:125–31.
157. Piesman M, Hwang I, Maydonovitch C, Wong RK. Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? *Am J Gastroenterol*. 2007 Oct;102(10):2128-34.
158. DiSilvestro RA, Verbruggen MA, Offutt EJ. Anti-heartburn effects of a fenugreek fiber product. *Phytother Res*. 2011 Jan;25(1):88-91.
159. Meining A, Classen M. The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2000 Oct;95(10):2692-7.
160. Hamilton JW, Boisen RJ, Yamamoto DT, Wagner JL, Reichelderfer M. Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid. *Dig Dis Sci*. 1988 May;33(5):518-22.
161. Labenz J, Malfertheiner P. Treatment of uncomplicated reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2005 Jul 28;11(28):4291-9.

162. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 1997 Jun;112(6):1798-810.
163. Collings KL, Rodriguez-Stanley S, Proskin HM, Robinson M, Miner PB Jr. Clinical effectiveness of a new antacid chewing gum on heartburn and oesophageal pH control. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Dec;16(12):2029-35.
164. Vazquez JC. Heartburn in pregnancy. *BMJ Clin Evid*. 2015; 2015: 1411.
165. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ, Thomas E, Boeckxstaens GE. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec;11(12):1585-91; quiz e90.
166. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*. 2008 Jun;134(7):1842-60.
167. McRorie JW, Kirby JA, Miner PB. Histamine₂-receptor antagonists: Rapid development of tachyphylaxis with repeat dosing. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014 May 6;5(2):57-62.
168. Richter JE. Review article: the management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Nov 1;22(9):749-57.
169. Zajac P, Holbrock A, Super ME, Vogt M. An overview: Current clinical guidelines for the evaluation, diagnosis, treatment, and management of dyspepsia. *Osteopathic Family Physician*. 2013;5(2):79–85.
170. Gyawali CP. Proton Pump Inhibitors in Gastroesophageal Reflux Disease: Friend or Foe. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017 Sep;19(9):46.
171. Sandhu DS, Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 2018 Jan 15;12(1):7-16. .
172. Gerson LB. Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease During Pregnancy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012 Nov; 8(11): 763–764.
173. Chen J, Brady P. Gastroesophageal Reflux Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Gastroenterol Nurs*. 2019;42(1):20-28.
174. Patti MG. An Evidence-Based Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA Surg*. 2016 Jan;151(1):73-8. .

175. Auyang ED, Carter P, Rauth T, Fanelli RD; SAGES Guidelines Committee. SAGES clinical spotlight review: endoluminal treatments for gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surg Endosc.* 2013 Aug;27(8):2658-72.
176. Pandolfino JE, Krishnan K. Do endoscopic antireflux procedures fit in the current treatment paradigm of gastroesophageal reflux disease? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Apr;12(4):544-54.
177. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Liedman B, Hatlebakk JG, et al. Continued (5-year) followup of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg.* 2001;192:172–179.
178. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Hatlebakk JG, Wallin L, Malm A, et al. . even-year follow-up of a randomized clinical trial comparing proton-pump inhibition with surgical therapy for reflux oesophagitis. *Br J Surg.* 2007;94:198–203.
179. Myrvold HE, Lundell L, Miettinen P, Pedersen SA, Liedman B, Hatlebakk J, et al. . The cost of long term therapy for gastro-oesophageal reflux disease: a randomised trial comparing omeprazole and open antireflux surgery. *Gut.* 2001;49:488–494.
180. Cookson R, Flood C, Koo B, Mahon D, Rhodes M. Short-term cost effectiveness and long-term cost analysis comparing laparoscopic Nissen fundoplication with proton-pump inhibitor maintenance for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg.* 2005;92:700–706.
181. Mehta S, Bennett J, Mahon D, Rhodes M. . Prospective trial of laparoscopic nissen fundoplication versus proton pump inhibitor therapy for gastroesophageal reflux disease: seven-year follow-up. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:1312–1316. .
182. Epstein D, Bojke L, Sculpher MJ REFLUX trial group. Laparoscopic fundoplication compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: cost effectiveness study. *BMJ.* 2009;339:b2576.
183. Grant AM, Boachie C, Cotton SC, Faria R, Bojke L, Epstein DM, et al. Clinical and economic evaluation of laparoscopic surgery compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: 5-year follow-up of multicentre randomised trial (the REFLUX trial) *Health Technol Assess.* 2013;17:1–167. .

184. Hatlebakk JG, Zerbib F, Bruley des Varannes S, Attwood SE, Ell C, Fiocca R, et al. . Gastroesophageal acid reflux control 5 years after antireflux surgery, compared with long-term esomeprazole therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:678–85.e3. .
185. Emken BG, Lundell LR, Wallin L, Myrvold HE, Engström C, Montgomery M, et al. . Effects of omeprazole or anti-reflux surgery on lower oesophageal sphincter characteristics and oesophageal acid exposure over 10 years. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:11–17. .
186. Mahon D, Rhodes M, Decadt B, Hindmarsh A, Lowndes R, Beckingham I, et al. . Randomized clinical trial of laparoscopic Nissen fundoplication compared with proton-pump inhibitors for treatment of chronic gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg*. 2005;92:695–699. .
187. Grant AM, Wileman SM, Ramsay CR, Mowat NA, Krukowski ZH, Heading RC, et al. . Minimal access surgery compared with medical management for chronic gastro-oesophageal reflux disease: UK collaborative randomised trial. *BMJ*. 2008;337(dec15 2):a2664. .
188. Seo HS, Choi m, Son SY, Kim MG,Han D, Lee HH. Evidence-Based Practice Guideline for Surgical Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease 2018.*J Gastric Cancer*. 2018 Dec; 18(4): 313–327.
189. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, Oberg S, Crookes PF, Tan S, DeMeester SR, Hagen JA, Bremner CG. Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication.*J Gastrointest Surg*. 1999 May-Jun;3(3):292-300.
190. Jobe BA, Richter JE, Hoppo T, Peters JH, Bell R, Dengler WC, DeVault K, Fass R, Gyawali CP, Kahrilas PJ, Lacy BE, Pandolfino JE, Patti MG, Swanstrom LL, Kurian AA, Vela MF, Vaezi M, DeMeester TR. Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: an evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel.*J Am Coll Surg*. 2013 Oct;217(4):586-97.
191. Oleynikov D, Eubanks TR, Oelschlager BK, Pellegrini CA. Total fundoplication is the operation of choice for patients with gastroesophageal reflux and defective peristalsis.*Surg Endosc*. 2002 Jun;16(6):909-13. .
192. Patti MG, Robinson T, Galvani C, Gorodner MV, Fisichella PM, Way LW. Total fundoplication is superior to partial fundoplication even when esophageal peristalsis is weak.*J Am Coll Surg*. 2004 Jun;198(6):863-9.

193. Booth MI, Stratford J, Jones L, Dehn TC. Randomized clinical trial of laparoscopic total (Nissen) versus posterior partial (Toupet) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease based on preoperative oesophageal manometry.Br J Surg. 2008 Jan;95(1):57-63.
194. Cai W, Watson DI, Lally CJ, Devitt PG, Game PA, Jamieson GG. Ten-year clinical outcome of a prospective randomized clinical trial of laparoscopic Nissen versus anterior 180(degrees) partial fundoplication.Br J Surg. 2008 Dec;95(12):1501-5. .
195. Shan CX, Zhang W, Zheng XM, Jiang DZ, Liu S, Qiu M. Evidence-based appraisal in laparoscopic Nissen and Toupet fundoplications for gastroesophageal reflux disease.World J Gastroenterol. 2010 Jun 28;16(24):3063-71.
196. Broeders JA, Roks DJ, Ahmed Ali U, Watson DI, Baigrie RJ, Cao Z, Hartmann J, Maddern GJ. Laparoscopic anterior 180-degree versus nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.Ann Surg. 2013 May;257(5):850-9. .
197. Dallemagne B, Weerts J, Markiewicz S, Dewandre JM, Wahlen C, Monami B, Jehaes C. Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years after surgery.Surg Endosc. 2006 Jan;20(1):159-65.
198. Galvani C, Fisichella PM, Gorodner MV, Perretta S, Patti MG. Symptoms are a poor indicator of reflux status after fundoplication for gastroesophageal reflux disease: role of esophageal functions tests.Arch Surg. 2003 May;138(5):514-8.
199. Patti MG, Allaix ME, Fisichella PM. Analysis of the Causes of Failed Antireflux Surgery and the Principles of Treatment: A Review.JAMA Surg. 2015 Jun;150(6):585-90. .
200. Bonavina L, DeMeester T, Fockens P, Dunn D, Saino G, Bona D, Lipham J, Bemelman W, Ganz RA. Laparoscopic sphincter augmentation device eliminates reflux symptoms and normalizes esophageal acid exposure: one- and 2-year results of a feasibility trial.Ann Surg. 2010 Nov;252(5):857-62.
201. Ganz RA, Peters JH, Horgan S, Bemelman WA, Dunst CM, Edmundowicz SA, Lipham JC, Luketich JD, Melvin WS, Oelschlager BK, Schlack-Haerer SC, Smith CD, Smith CC, Dunn D, Taiganides PA. Esophageal sphincter device for gastroesophageal reflux disease.N Engl J Med. 2013 Feb 21;368(8):719-27.

202. Madalosso CA, Gurski RR, Callegari-Jacques SM, Navarini D, Mazzini G, Pereira Mda S. The Impact of Gastric Bypass on Gastroesophageal Reflux Disease in Morbidly Obese Patients. *Ann Surg*. 2016 Jan;263(1):110-6.
203. Perez AR, Moncure AC, Rattner DW. Obesity adversely affects the outcome of antireflux operations. *Surg Endosc*. 2001 Sep;15(9):986-9.
204. Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med*. 2010 Jul 8;363(2):166-76.
205. Pearson TA, Manolio TA. How to interpret a genome-wide association study. *JAMA*. 2008 Mar 19;299(11):1335-44. .
206. Kim EH. Hiatus hernia and diverticulum of the colon. Their low incidence in Korea. *N Engl J Med*. 1964 Oct 8;271:764-8.
207. Carre I. Familial incidence of the partial thoracic stomach ('hiatus hernia') in children. In *International Congress of Pediatrics, 11th 1965*. Tokyo:University of Tokyo Press.
208. Carre IJ, Froggatt P. Oesophageal hiatus hernia in three generations of one family. *Gut* 1970;11:51-4.
209. Thomas PS, Carre IJ. Findings on barium swallow in younger siblings of children with hiatal hernia (partial thoracic stomach). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991;12:174-7.
210. Sidd JJ, Gilliam JJ, Bushueff BP. Sliding hiatus hernias in identical twins. *Br J Radiol*. 1966;39:703-4.
211. Chaiken BH. Familial occurrence of esophageal hiatus hernia (abstr). *Gastroenterology* 1968;54:1224.
212. Goodman RM, Wooley CF, Rupert RD, Freimanis AK. A possible genetic role in esophageal hiatus hernia. *J Hered*. 1969;60:71-4.
213. Lehman GA, Berke MA, Biegel AA, et al. Familial gastroesophageal reflux (GER) with Barrett's esophagus (abstr). *Gastroenterology* 1979;76: 1183.
214. Everhart CW, Holtzapple PG, Humphries TJ. . Barrett's esophagus: Inherited epithelium or inherited reflux? *J Clin Gastroenterol*. 1983;5:357-60.
215. Gelfand MD. Barrett esophagus in sexagenarian identical twins. *J Clin Gastroenterol*. 1983;5:251-3.

216. Prior A, Whorwell PJ. Familial Barrett's oesophagus? *Hepatogastroenterol.* 1986;33:86–7.
217. Crabb DW, Berk MA, Hall TR, et al. Familial gastroesophageal reflux and development of Barrett's esophagus. *Ann Int Med.* 1985;103:52–4.
218. Jochem VJ, Fuerst PA, Fromkes JJ. Familial Barrett's esophagus associated with adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1992;102:1400–2.
219. Eng C, Spechler SJ, Ruben R, et al. Familial Barrett esophagus and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1993;2:397–9.
220. Fahmy N, King JF. Barrett's esophagus: An acquired condition with genetic predisposition. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:1262–1265.
221. Romero Y, Cameron AJ, Locke GR III, et al. Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1997;113:1449–56.
222. Schulze-Delrieu K, Anuras S. Chronic esophagitis in two sisters. *Dig Dis Sci.* 1983;28:1101–5.
223. Iacono G, Carroccio A, Montalto G, et al. Gastroesophageal reflux: Clinical presentation in two pairs of twins. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;14:460–2.
224. Locke GRI, Talley NJ, Fett SL, et al. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med.* 1999;106:642–9.
225. Trudgill NJ, Kapur KC, Riley SA. Familial clustering of reflux symptoms. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1172–8.
226. Zaman MS, Hur C, Jones MP, et al. Concordance of reflux among monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology* 2001;120(5,Suppl):A418.
227. Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Locke GR 3rd, Pedersen NL. . Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology.* 2002;122:55–59.
228. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. . Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut.* 2003;52:1085–1089.
229. Reding-Bernal A, Sánchez-Pedraza V, Moreno-Macías H, Sobrino-Cossio S, Tejero-Barrera ME, Burguete-García AI et al. Heritability and genetic correlation between GERD symptoms

severity, metabolic syndrome, and inflammation markers in families living in Mexico City. *PLoS One*. 2017;12:e0178815.

230. Hu FZ, Preston RA, Post JC, et al. Mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux to chromosome 13q14. *JAMA* 2000;284: 325–34.

231. Hu FZ, Post JC, Johnson S, et al. Refined localization of a gene for pediatric gastroesophageal reflux makes HTR2A an unlikely candidate gene. *Hum Genet*. 2000;107:519–25.

232. Orenstein SR, Shalaby TM, Finch R, Pfuetzer RH, DeVandry S, Chensny LJ, Bannada MM, Whitcomb DC. Autosomal dominant infantile gastroesophageal reflux disease: exclusion of a 13q14 locus in five well characterized families. *Am J Gastroenterol*. 2002 Nov;97(11):2725-32.

233. Ghoshal UC, Chourasia D. Gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori*: what may be the relationship? *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:243-250. .

234. Liu WF, Lam C, Del Bel R, Chan K, Miller L, Brown C, Chen Z, Cheng D, Patel D, Xu W, et al. . Association between polymorphisms of the FOXF1 and MHC locus genes and gastroesophageal reflux disease (GERD) *J Clin Oncol*. 2014;32:Abstract 15.

235. Levine DM, Ek WE, Zhang R, Liu X, Onstad L, Sather C. A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. *Nat Genet*. 2013 Dec;45(12):1487-93.

236. Su Z, Gay LJ, Strange A, Palles C, Band G, Whiteman DC et al. Common variants at the MHC locus and at chromosome 16q24.1 predispose to Barrett's esophagus. *Nat Genet*. 2012 Oct;44(10):1131-6.

237. Palles C, Chegwidden L, Li X, Findlay JM, Farnham G, Castro Giner F et al. Polymorphisms near TBX5 and GDF7 are associated with increased risk for Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2015 Feb;148(2):367-78.

238. Ek WE1, Levine DM, D'Amato M, Pedersen NL, Magnusson PK, Bresso F et al. Germline genetic contributions to risk for esophageal adenocarcinoma, Barrett's esophagus, and gastroesophageal reflux. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Nov 20;105(22):1711-8.

239. Gharahkhani P, Fitzgerald RC, Vaughan TL, Palles C, Gockel I, Tomlinson I et al. *Genome-wide association studies in oesophageal adenocarcinoma and Barrett's oesophagus: a large-scale meta-analysis*. *Lancet Oncol*. 2016;17:1363–1373.

240. Patel A, Hasak S, Nix BD, Sayuk GS, Newberry RD, Gyawali CP. Genetic risk factors for perception of symptoms in GERD: an observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jan;47(2):289-297.
241. Bonfiglio F, Hysi PG, Ek W, Karhunen V, Rivera NV, Männikkö M, Nordenstedt H, Zucchelli M, Bresso F, Williams F, et al. . A meta-analysis of reflux genome-wide association studies in 6750 Northern Europeans from the general population. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29. .
242. Tischoff I, Tannapfel A. Barrett's esophagus: can biomarkers predict progression to malignancy? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008;2:653–663.
243. Ramzan Z, Nassri AB, Huerta S. he use of imaging and biomarkers in diagnosing Barrett's esophagus and predicting the risk of neoplastic progression. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014;14:575–591.
244. Zakko L, Wang KK. Genetically linking chronic gastroesophageal reflux disease: Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Ann Transl Med.* 2016;4:290.
245. Bredenoord AJ. Mechanisms of reflux perception in gastroesophageal reflux disease: a review. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jan;107(1):8-15.
246. Becker J, May A, Gerges C, et al. . Supportive evidence for FOXP1, BARX1, and FOXF1 as genetic risk loci for the development of esophageal adenocarcinoma. *Cancer Med* 2015;4:1700-1704.
247. Palles C, Findlay JM, Tomlinson I. . Common variants confer susceptibility to Barrett's esophagus: insights from the first genome-wide association studies. *Adv Exp Med Biol* 2016;908:265-290. .
248. Velanovich V. The development of the GERD-HRQL ymptom severity instrument. *Dis Esophagus.*2007;20(2):130-4.
249. Kim BM, Buchner G, Miletich I, Sharpe PT, Shivdasani RA. . The stomach mesenchymal transcription factor Barx1 specifies gastric epithelial identity through inhibition of transient Wnt signaling. *Dev Cell* 2005;8:611-622. .
250. Woo J, Miletich I, Kim BM, Sharpe PT, Shivdasani RA. . Barx1-mediated inhibition of Wnt signaling in the mouse thoracic foregut controls tracheo-esophageal septation and epithelial differentiation. *PLoS One* 2011;6:e22493. .

251. Kelwick R, Desanlis I, Wheeler GN, Edwards DR. . The ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs) family. *Genome Biol* 2015;16:113. .
252. Dubail J, Apte SS. . Insights on ADAMTS proteases and ADAMTS-like proteins from mammalian genetics. *Matrix Biol* 2015;44-46:24-37.
253. Morales J, Al-Sharif L, Khalil DS, et al. . Homozygous mutations in ADAMTS10 and ADAMTS17 cause lenticular myopia, ectopia lentis, glaucoma, spherophakia, and short stature. *Am J Hum Genet* 2009;85:558-568. .
254. Hubmacher D, Apte SS. . Genetic and functional linkage between ADAMTS superfamily proteins and fibrillin-1: a novel mechanism influencing microfibril assembly and function. *Cell Mol Life Sci* 2011;68:3137-3148.
255. Becher A, Dent J. Systematic review: ageing and gastro-oesophageal reflux disease symptoms, oesophageal function and reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Feb;33(4):442-54.
256. Labenz J, Jaspersen D, Kulig M, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Vieth M, Willich S, Malfertheiner P. Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol.* 2004 Sep;99(9):1652-6.
257. Zheng Z, Nordenstedt H, Pedersen NL, Lagergren J, Ye W. . Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. *Gastroenterology* 2007;132:87-95. .
258. Kim YS, Kim N, Kim GH. . Sex and gender differences in gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:575-588.
259. Adachi K, Mishiro T, Tanaka S, Hanada K, Kinoshita Y. Gender differences in the time-course changes of reflux esophagitis in Japanese patients. *Intern Med.* 2015;54(8):869-73.
260. Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol.* 2007 Feb;41(2):131-7.
261. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jun;10(6):371-80. .
262. Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol.* 2005 Mar;100(3):543-8.

263. Solcia E, Villani L, Luinetti O et al. Altered intercellular glycoconjugates and dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in reflux disease. *Virchows Arch.* 2000 Mar;436(3):207-16.
264. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms and the influence of age and sex. *Scand J Gastroenterol.* 2004 Nov;39(11):1040-5.
265. Kusano M. Review article: diagnosis and investigation of gastro-oesophageal reflux disease in Japanese patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Dec;20 Suppl 8:14-8.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για τη γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο.....	41
Πίνακας 2. Ταξινόμηση οισοφαγίτιδας κατά Los Angeles.	44
Πίνακας 3. Μελέτες για προσδιορισμό κληρονομικότητας της ΓΟΠΝ και γενετικής συσχέτισης με τη νόσο.....	72
Πίνακας 4. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών.....	79
Πίνακας 5. Συχνότητες των rs11789015 και rs4965272 γονοτύπων και κίνδυνος για ΓΟΠΝ.	81

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Τοπογραφικές σχέσεις οισοφάγου.	25
Εικόνα 2. Ανατομία οισοφάγου.	27
Εικόνα 3. Ιστολογικά χαρακτηριστικά οισοφάγου	28
Εικόνα 4. Αιμάτωση και φλεβική παροχέτευση οισοφάγου.	29
Εικόνα 5. Νεύρωση οισοφάγου.	30
Εικόνα 6. Λεμφική αποχέτευση οισοφάγου.	31
Εικόνα 7. Σύνδρομα της ΓΟΠΝ.....	42
Εικόνα 8. Ενδοσκοπική εικόνα φυσιολογικού οισοφάγου και οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση	48
Εικόνα 9. Αλγόριθμος αρχικής διαχείρισης της ΓΟΠΝ.....	56
Εικόνα 10. Η παρουσία των γονιδίων IL-1B και IL-1RN σε συνδυασμό με λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σχετίζεται με υπογλωρυδρία και συνεπώς μειώνεται ο κίνδυνος για ΓΟΠΝ	66
Εικόνα 11. Γονίδια σχετιζόμενα με κίνδυνο εμφάνισης ΓΟΠΝ. Η αυξημένη ή μειωμένη (γονίδια επιδιόρθωσης DNA) έκφρασή τους αλλάζει διαφορετικά βιολογικά μονοπάτια.....	67
Εικόνα 12. Γενετικοί τύποι κινδύνου εμφάνισης ΓΟΠΝ	70