



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Διατροφή και Γαστροοισοφαγική Παλινδρομική Νόσος
(Γ.Ο.Π.Ν.)**

Θεοδώρου Αικατερίνη

Διαιτολόγος - Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κατωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Τσιόπουλος Φώτιος ... MD, PhD Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Οικονόμου Κωνσταντίνος MD, PhD ... Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2019



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



**DIET AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE
(GERD)**

Περιεχόμενα

Κατάλογος Εικόνων	5
Κατάλογος Πινάκων.....	5
Περίληψη.....	6
Abstract	7
Εισαγωγή.....	8
Κεφάλαιο 1: Γαστροοισοφαγική Παλινδρομική Νόσος: Ορισμοί και γενικά χαρακτηριστικά.....	10
1.1. Ο ορισμός της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης	10
1.2. Η συχνότητα εμφάνισης της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου στο γενικό πληθυσμό (επιπολασμός).....	11
1.3. Οι μηχανισμοί πρόκλησης και οι παράγοντες κινδύνου της Γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου.....	12
1.4 Ο ρόλος της διαφραγματοκήλης στην ΓΟΠΝ.....	13
Κεφάλαιο 2: Κλινικές εκδηλώσεις και επιπλοκές της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης	15
2.1 Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΓΟΠΝ (οισοφαγικές - εξωοισοφαγικές)	15
2.2 Οι επιπλοκές της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης	16
2.2.1 Θωρακικός πόνος μη καρδιολογικής αιτιολογίας	17
2.2.2 Οδοντικές διαβρώσεις	17
2.2.3 Αναπνευστικά προβλήματα.....	18
2.2.4 Λαρυγγίτιδα.....	18
2.2.5. Οισοφαγικό αδενοκαρκίνωμα	19
2.2.6 Πεπτική στένωση	20
2.2.7. Ο Οισοφάγος Barrett (OB).....	21

2.2.7.1. Η επίδραση του οισοφάγου Barrett στον ασθενή	22
2.2.7.2. Ο κίνδυνος και ο έλεγχος του οισοφάγου Barrett	23
2.2.7.3. Ο ρόλος της ενδοσκοπικής θεραπείας σε ασθενείς με οισοφάγο του Barret.....	23
2.3. Οι μέθοδοι διάγνωσης της ΓΟΠΝ	24
2.3.1. Κλινική διαχείριση (διαγνωστικές εξετάσεις).....	24
2.3.2. Εμπειρική θεραπεία.....	25
2.3.3. Ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού	25
2.3.4. Ενδοσκοπική διάγνωση οισοφαγίτιδος	26
2.3.5. Ιστολογία	26
2.3.6 Οισοφαγογράφημα με βάριο	27
2.3.7. Η περιπατητικής παρακολούθησης του pH για διάγνωση της ΓΟΠΝ	27
2.3.8. Η πεχαμετρία με το σύστημα Bravo στη διάγνωση της ΓΟΠΝ	28
2.3.9 Η σπινθηρογραφική μέθοδος στη διάγνωση της ΓΟΠΝ	29
2.4. Οι επιπτώσεις στις καθημερινές δραστηριότητες του ατόμου που νοσεί από την ΓΟΠΝ	30
Κεφάλαιο 3: Θεραπευτικές επιλογές.....	30
3.1 Μη φαρμακευτική (ο ρόλος της διατροφής στην εξέλιξη της νόσου και η μεταβολή του τρόπου ζωής).....	30
3.1.1 Η Διατροφική παρέμβαση στην αντιμετώπιση της νόσου	33
3.1.2 Παχυσαρκία και ΓΟΠΝ.....	37
3.2. Φαρμακευτική	38
3.3.Χειρουργική	42
Κεφάλαιο 4: Μεθοδολογία της έρευνας.....	44
4.1. Ερευνητικός σκοπός, μεθοδολογία και ερευνητικά ερωτήματα	44
4.2. Περιορισμοί της έρευνας – Προτάσεις μελλοντικής έρευνας	45
Βιβλιογραφία.....	48

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Ανατομικά στοιχεία οισοφάγου.....	11
Εικόνα 2: Διαφραγματοκήλη	14

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων του τρόπου ζωής για ΓΟΠΝ.....	37
---	----

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

ΓΟΠΝ= Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος

ΔΜΣ= Δείκτης μάζας σώματος

ΚΟΣ = Κατώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας

ΟΑ= Αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου

ΟΒ=Νόσος Barrett's

ΧΑΠ=Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Περίληψη

Η παρούσα εργασία έχει ως αντικείμενο τη μελέτη της σχέσεως μεταξύ της διατροφής και της Γαστροοισοφαγικής Παλινδρομικής Νόσου (Γ.Ο.Π.Ν¹). Ειδικότερα, η κείμενη μελέτη επιχείρησε να παρουσιάσει μία, κατά το δυνατόν, περιεκτική ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας που προσέγγισε τη συμβολή και το ρόλο της διατροφής στην εξέλιξη και διαχείριση της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου, όπως επίσης και το βαθμό επιρροής συγκεκριμένων τροφών και διατροφικών συνηθειών στην αύξηση των συμπτωμάτων της νόσου.

Στόχος της παρούσας εργασίας, είναι αφενός να εξεταστεί ο βαθμός στον οποίο η τροποποίηση της διατροφικής συμπεριφοράς του ατόμου μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου, και αφετέρου να προσδιοριστούν οι τρόποι αντιμετώπισης της διαταραχής από μη φαρμακευτική θεραπεία. Η προσέγγιση των προαναφερθέντων ερευνητικών στόχων της μελέτης, επιτυγχάνεται με τη μεθοδολογία της βιβλιογραφικής ανασκόπησης, σε ξένες μελέτες, που περιλαμβάνει κυρίως επιστημονικά βιβλία και άρθρα και δημοσιεύσεις σε επιστημονικά περιοδικά.

Την κατακλείδα της μελέτης θα δομήσουν βασικά συμπεράσματα, όπως αυτά θα προκύψουν από την βιβλιογραφική ανασκόπηση των σχετικών με το θέμα επιστημονικών μελετών, μέσα από μια συλλογική κριτική διαδικασία.

Λέξεις κλειδιά: Γ.Ο.Π.Ν, Οπισθοστερνικός καύσος, Οισοφαγικές, Εξωοισοφαγικές, Οισοφάγος Barrett, Διατροφή.

¹ Γ.Ο.Π.Ν = Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος

Abstract

The present study aims to study the relationship between diet and gastroesophageal reflux disease. In particular, this paper presents a comprehensive review of the contribution and role of nutrition in the progression and management of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD), taking into account the latest scientific evidence of the past decade regarding the role of specific foods and nutritional habits in increasing the symptoms of GERD.

Our aim in this context is to investigate the extent to which the modification of an individual's eating habits can reduce the symptoms of gastroesophageal reflux disease and to determine the rates of treatment of the disorder from non-medication therapy.

The approach of the above mentioned research objectives is achieved by the methodology of bibliographic review, in foreign thesis, which includes mainly scientific books and articles, publications in scientific journals.

The conclusion of the study will be structured on the basis of the basic conclusions, as will be derived from the bibliographic review of relevant scientific studies through a collective critical process.

Keywords: GERD, Backstroke, Oesophageal, Oesophageal, Barrett's Esophagus, Diet.

Εισαγωγή

Η Γαστροοισοφαγική Παλινδρομική Νόσος (Γ.Ο.Π.Ν.) είναι η πιο συνηθισμένη γαστρεντερική διαταραχή και αποτελεί μία χρόνια και υποτροπιάζουσα νόσο που συνοδεύεται από συμπτώματα παλινδρόμησης, με ή χωρίς βλεννογονικές αλλοιώσεις στον οισοφάγο, με συνέπεια να προκαλεί ανεπιθύμητες επιπλοκές στην ποιότητα ζωής του ατόμου, που πάσχει από τη συγκεκριμένη νόσο. Κύριο σύμπτωμά της είναι η οπισθοστερνική καυσαλγία που ξεκινά από τον στόμαχο, ή χαμηλά του θώρακα, και επεκτείνεται στον τράχηλο. Επιπλέον, η έννοια της Γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης συνδέεται με ένα ευρύ φάσμα επιπλοκών που προκαλούνται από την παλινδρόμηση του γαστρικού οξέος στον οισοφάγο. Οι ασθενείς με Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, με ή χωρίς οισοφαγίτιδα, παρουσιάζουν συνήθως παρόμοιας μορφής συμπτώματα. Κύριο και συχνότερο αυτών, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, είναι η «οπισθοστερνική καυσαλγία», μη καρδιολογικής αιτίας, με συνηθέστερη συχνότητα εμφάνισης μία με δύο φορές την εβδομάδα. Οι οισοφαγικές επιπλοκές προκαλούν στον ασθενή συμπτώματα που συμπεριλαμβάνουν την καούρα, την όξινη παλινδρόμηση, τη δυσφαγία (ή τη δυσκολία κατάποσης) και τον πόνο στο στήθος καθώς και εξωοισοφαγικές εκδηλώσεις όπως ναυτία, ο χρόνιος βήχας, άσθμα και η βραχνάδα.

Η Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, μέσω των συμπτωμάτων της, επηρεάζει ανεπιθύμητα την καθημερινότητα και την ποιότητα ζωής του πάσχοντος. Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής αποτελούν την πρώτη γραμμής θεραπεία για τους ασθενείς της εν λόγω νόσου. Μηχανισμοί που κινούνται αποτρεπτικά στην εκδήλωση της νόσου είναι η φυσιολογική κινητικότητα του στομάχου, η μικρή διάρκεια των παροδικών χαλάσεων του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα, καθώς και η αντίσταση του οισοφαγικού βλεννογόνου σε ανεπιθύμητους παράγοντες, όπως το οξύ. Ωστόσο, συνήθειες, όπως το κάπνισμα, το αλκοόλ, ορισμένες τροφές (όπως τα εσπεριδοειδή, η σοκολάτα και τα πικάντικα φαγητά), φάρμακα καθώς και άλλοι παράγοντες κινδύνου όπως ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος (που αποτελεί ένδειξη παχυσαρκίας), επιδεινώνουν την όλη κατάσταση. Η αντιμετώπιση της νόσου της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, διαδικασία εξαιρετικής σημασίας, είναι δυνατό να επιτευχθεί με συγκεκριμένες αλλαγές τόσο του τρόπου ζωής όσο και της διατροφικής συμπεριφοράς του ασθενούς. Η αποτελεσματική τροποποίηση της διατροφικής συμπεριφοράς του πάσχοντος και ο περιορισμός -και όχι ο αποκλεισμός- συγκεκριμένων τροφών, κατέχουν πρωταγωνιστικό ρόλο στη

βελτίωση και πρόληψη της νόσου της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Μολαταύτα, η θεραπεία του νοσήματος δεν επικεντρώνεται μόνο στις διατροφικές αλλαγές και στον τρόπο ζωής που θα ακολουθήσει ο ασθενής, μιας και ως κύρια θεραπεία ορίζεται η φαρμακευτική αγωγή, η οποία ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου διακρίνεται σε δύο είδη: στη θεραπεία οξείας φάσης και στην μακροχρόνια θεραπεία. Παρ' όλα αυτά, είναι δυνατό να επιλεγεί και η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου σε περιπτώσεις που κάτι τέτοιο κρίνεται απολύτως αναγκαίο. Επειδή έχει διαπιστωθεί ότι η μακροχρόνια χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής για την εξουδετέρωση του οξέος προκαλεί βλάβες στον οργανισμό το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας στρέφεται και εξετάζει την υιοθέτηση μη φαρμακολογικών μεθόδων για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της Γ.Ο.Π.Ν. Γι' αυτόν τον λόγο η παρούσα εργασία θέτει ως απώτερο σκοπό της την, κατά το δυνατό, ενδελεχή βιβλιογραφική ανασκόπηση των πλέον προσφάτων μελετών που προσεγγίζουν ερευνητικά την σχέση της διατροφικής συμπεριφοράς με την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, που εκδηλώνεται στον ενήλικο πληθυσμό. Παράλληλα, δίνεται έμφαση στη σημασία που κατέχει η ορθή διατροφική συμπεριφορά του ασθενούς για τη διαχείριση της νόσου και την αντιμετώπιση της έχοντας ως γνώμονα βασικά ερευνητικά ερωτήματα που θα βοηθήσουν στην εξαγωγή βασικών συμπερασμάτων.

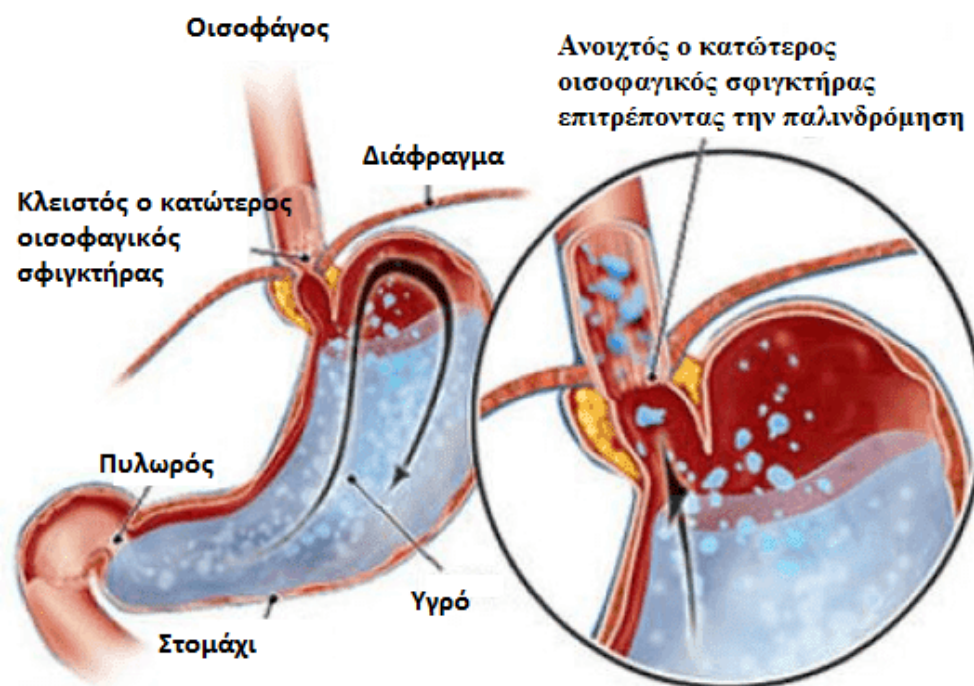
Κεφάλαιο 1: Γαστροοισοφαγική Παλινδρομική Νόσος: Ορισμοί και γενικά χαρακτηριστικά

1.1. Ο ορισμός της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης

Ως Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση καλείται η παλινδρόμηση του γαστροδωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στον οισοφάγο. Το γαστροδωδεκαδακτυλικό περιεχόμενο ή παλινδρομούν υγρό μπορεί να είναι αλκαλικό αν προέρχεται από το δωδεκαδάκτυλο ή όξινο αν προέρχεται από τον στόμαχο. Συνήθως η Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση είναι όξινη. Κάτω από φυσιολογικές καταστάσεις παρατηρείται βαθμός γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, ο οποίος δεν προκαλεί συμπτώματα και δεν έχει παθολογικές επιπτώσεις. Ως Γαστροοισοφαγική Παλινδρομική Νόσος ορίζεται η παλινδρόμηση γαστροδωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στον οισοφάγο η οποία συνοδεύεται από συμπτώματα και / ή επιπλοκές [1].

Πιο συγκεκριμένα ο οισοφάγος είναι ο σωλήνας που μεταφέρει την τροφή από το στόμα στο στομάχι. [2]. Φυσιολογικά, ο κατώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας (ΚΟΣ) ανοίγει για να επιτρέψει στις τροφές να εισέλθουν στον στόμαχο και κλείνει για να αποτρέψει το φαγητό και τα υγρά του στομάχου να επιστρέψουν στον οισοφάγο. Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση εμφανίζεται όταν ο ΚΟΣ επιτρέπει στο περιεχόμενο του στομάχου να επιστρέφει προς τον οισοφάγο [3].

Η σοβαρότητα της ΓΟΠΝ εξαρτάται από τη δυσλειτουργία του ΚΟΣ, καθώς και από τον τύπο αλλά και την ποσότητα του υγρού που αναδύεται από το στόμαχο όσο και από την εξουδετερωτική επίδραση του σάλιου [3]. Πολλοί άνθρωποι αντιμετωπίζουν παλινδρόμηση κατά διαστήματα, ενώ ο βαθμός σοβαρότητας της διακρίνεται σε ήπια, μέτρια ή σοβαρή ανάλογα με την συχνότητα εμφάνισής. Πιο συγκεκριμένα, ως *ήπια Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση* μπορεί να θεωρηθεί η παλινδρόμηση που εμφανίζεται τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα, ενώ ως *μέτρια έως σοβαρή παλινδρόμηση* εκείνη που εμφανίζεται τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα [4].



Εικόνα 1: Ανατομικά στοιχεία οισοφάγου

Πηγή εικόνας: <http://fanpagenews.com/perioriste-ta-simptomata-tis-palindromisis/>

1.2. Η συχνότητα εμφάνισης της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου στο γενικό πληθυσμό (επιπολασμός)

Η ΓΟΠΝ αποτελεί σήμερα μια νόσο παγκόσμιας κλίμακας, ο επιπολασμός της οποίας αυξάνεται διαρκώς. Η έννοια του επιπολασμού χρησιμοποιείται από την επιστημονική ιατρική κοινότητα για να ορίσει την συχνότητα εμφάνισης της νόσου στον γενικό πληθυσμό. Διάφορες μελέτες κατά καιρούς έχουν καταδείξει ότι οι αιτίες που προκαλούν τη νόσο εμφανίζουν σημαντική γεωγραφική διαφοροποίηση. Ο βασικός λόγος της διαφοροποίησης έγκειται στην πολυπαραγοντική φύση της νόσου και ως εκ τούτου οι κλινικές εκδηλώσεις της σε αρκετές χώρες δεν προσδιορίζουν απευθείας την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Η συνύπαρξη της ΓΟΠΝ με άλλες νόσους, όπως για παράδειγμα το άσθμα, μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα της ή αντιθέτως να μην καταδείξει αμέσως την διάγνωση της νόσου. [5].

Κατά κύριο λόγο οι επιδημιολογικές μελέτες [6], [7] της ΓΟΠΝ είναι βασισμένες στη μελέτη των συμπτωμάτων που εμφανίζει η νόσος στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές εκδήλωσης. Τα επιδημιολογικά δεδομένα των συμπτωμάτων της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης που λαμβάνονται υπόψη στις εν λόγω μελέτες ενδέχεται να μην ανταποκρίνονται απόλυτα στην πραγματικότητα επειδή η περιγραφή και η ονοματολογία αυτών ποικίλλει μεταξύ των περιοχών. Για

παράδειγμα τα *δυσπεπτικά ενοχλήματα* (καούρα, ναυτία, εμετός κ.α.) που αποτελούν τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα της ΓΟΠΝ [8] έχει παρατηρηθεί ότι περιγράφονται από ασθενείς που ταυτόχρονα πάσχουν από μια ποικιλία άλλων διαταραχών του πεπτικού συστήματος [5]. Το συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι παρόλο που δεν υπάρχει κοινή και ξεκάθαρη ονοματολογία των συμπτωμάτων αυτών ανά περιοχή έχει επικρατήσει η έννοια των «δυσπεπτικών συμπτωμάτων» είτε αυτά αφορούν τη ΓΟΠΝ είτε άλλα νοσήματα του πεπτικού συστήματος όπως το πεπτικό έλκος. [9].

Ο συνολικός επιπολασμός της ΓΟΠΝ στον Δυτικό κόσμο φαίνεται ότι υπερβαίνει το 5% και της οισοφαγίτιδος που αποτελεί κύρια βλάβη της ΓΟΠΝ κυμαίνεται από 2% έως 5% [10]. Ωστόσο, περίπου το 50% των ατόμων με ΓΟΠΝ, εμφανίζουν οπισθοστερνικό καύσο, ενώ η θνησιμότητα της νόσου φαίνεται ότι είναι εξαιρετικά χαμηλή [11].

Συμπερασματικά μπορεί να ειπωθεί ότι ο επιπολασμός της ΓΟΠΝ φαίνεται ότι χαρακτηρίζεται από χαμηλά ποσοστά εμφάνισης. Εντούτοις, το συμπέρασμα δεν μπορεί να είναι ασφαλές, καθώς η δυσκολία εξαγωγής ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την συχνότητα εμφάνισης της νόσου, στο γενικό πληθυσμό, εξαρτάται, όπως είδαμε, από ποικίλους παράγοντες. Ακόμη, η πολυπαραγοντική φύση της νόσου σε συνδυασμό με την διαφορετική ονοματολογία, όπως και το χάσμα μεταξύ δυτικού κόσμου και αναπτυσσόμενων χωρών στη κλινική διάγνωση, δυσχεραίνει την προσπάθεια της επιστημονικής κοινότητας να αποτυπώσει τον επιπολασμό της ΓΟΠΝ για το σύνολο του πληθυσμού σε παγκόσμια κλίμακα.

1.3. Οι μηχανισμοί πρόκλησης και οι παράγοντες κινδύνου της Γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση είναι μια διαταραχή που σχετίζεται με την δυσλειτουργία του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα ή και με αλλαγές στη φυσιολογική λειτουργία του στομάχου. Ως αλλαγές στη φυσιολογική λειτουργία του στομάχου μπορούν να αναφερθούν η αυξημένη ενδογαστρική πίεση, η αυξημένη κλίση της κοιλιακής θωρακικής πίεσης ή πολύ σπάνια η υπερέκκριση γαστρικού οξέος [12].

Στα κύρια αίτια πρόκλησης της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης ανήκει και το αυξημένο σωματικό βάρος. Σε άτομα με παχυσαρκία παρατηρείται αύξηση των συμπτωμάτων ΓΟΠΝ. Ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, ενώ η υψηλή πρόσληψη διαιτητικού λίπους συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΓΟΠΝ και διαβρωτικής οισοφαγίτιδας [12]. Τα ανθρακούχα ποτά αποτελούν επίσης παράγοντες πρόκλησης οπισθοστερνικού καύσου κυρίως κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Από την άλλη πλευρά, ο ρόλος του καφέ στην εμφάνιση ΓΟΠΝ είναι ασαφής. Αν και ο καφές γενικότερα μπορεί να αυξήσει την καυσalgία σε μερικούς ασθενείς με

γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ο μηχανισμός πρόκλησης είναι άγνωστος και το σύμπτωμα του οπισθοστερνικού καύσου μπορεί να οφείλεται στην καφεΐνη [13].

Εξίσου ασαφής είναι και ο ρόλος τόσο του αλκοόλ όσο και του καπνίσματος ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Επιπλέον, η πρόσληψη ορισμένων φάρμακων (π.χ., διφωσφονικά, αντιβιοτικά, συμπληρώματα καλίου) είναι δυνατόν να προκαλέσουν την ΓΟΠΝ [13], [14].

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση μπορεί να προκληθεί από ποικίλους παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται τόσο με ανωμαλίες στην λειτουργία του στομάχου όσο και με τη δυσλειτουργία του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα ή να σχετίζεται και με την αύξηση του σωματικού βάρους. Ο σύγχρονός τρόπος ζωής, δεδομένης της αυξημένης ποσότητας των θερμίδων που προσλαμβάνονται καθημερινά, της έλλειψης άσκησης και της πρόσληψης φαρμάκων μπορεί να ενισχύσουν την δυσλειτουργία του ΚΟΣ η οποία εν τέλει, είναι δυνατό να οδηγήσει στη ΓΟΠΝ. Εξού και η περαιτέρω διερεύνηση της σύνδεσης των επιπτώσεων του σωματικού βάρους με την εμφάνιση της ΓΟΠΝ αποτελεί πρόκληση για την επιστημονική ιατρική κοινότητα και βασικό ερευνητικό προβληματισμό της παρούσας εργασίας.

1.4 Ο ρόλος της διαφραγματοκήλης στην ΓΟΠΝ

Ο ρόλος της διαφραγματοκήλης αποτελεί μια ιδιαίτερη και ξεχωριστή περίπτωση μηχανισμού πρόκλησης της ΓΟΠΝ. Η ιδιαιτερότητα του εν λόγω μηχανισμού έγκειται στην ανατομία της και στο γεγονός ότι μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Πιο συγκεκριμένα η διαφραγματοκήλη αποτελεί μια παθολογική κατάσταση η οποία προκαλείται όταν από μία βίαιη αίτια (π.χ. έντονος βήχας) το άνω μέρος του στομάχου διέρχεται μέσω του διαφράγματος προς την θωρακική κοιλότητα.² [15].

² Το διάφραγμα είναι η ινομυώδης μεμβράνη που χωρίζει την κοιλιακή κοιλότητα από τον θώρακα.



Εικόνα 2: Διαφραγματοκήλη

Πηγή εικόνας : <https://www.iator.gr/2014/08/25/diafragmatokili/>

Ο βήχας, ο εμετός, ο τραυματισμός ή η έντονη σωματική άσκηση μπορεί να προκαλέσουν αυξημένη πίεση στην κοιλιακή χώρα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση της διαφραγματοκήλης. Η παχυσαρκία και η εγκυμοσύνη μπορεί να συμβάλλουν επίσης. Παρόλο που θεωρείται μια κατάσταση μέσης ηλικίας³, οι διαφραγματοκήλη εμφανίζεται σε άτομα όλων των ηλικιών [15].

Η διαφραγματοκήλη συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία. Ωστόσο σε περιπτώσεις κατά τις οποίες εμφανίζονται πολύπλοκες επιπλοκές γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης ή/και οισοφαγίτιδα, τότε ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση προκειμένου να μειώσει το μέγεθος της διαφραγματοκήλης [4].

³ Πολλά άτομα, ηλικίας 50 ετών και άνω, έχουν διαφραγματοκήλη.

Κεφάλαιο 2: Κλινικές εκδηλώσεις και επιπλοκές της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης

2.1 Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΓΟΠΝ (οισοφαγικές - εξωοισοφαγικές)

Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων που αποδίδονται την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση έχει επεκταθεί από τα τυπικά οισοφαγικά συμπτώματα του οπισθοστερνικού καύσου και της αναγωγής, σε μια ποικιλία εξωοισοφαγικών εκδηλώσεων συμπεριλαμβανομένων των αναπνευστικών και λαρυγγικών συμπτωμάτων. Οι εξωοισοφαγικές εκδηλώσεις της ΓΟΠΝ είναι πολυπαραγοντικές με αποτέλεσμα να είναι συχνά δύσκολο να αποδώσουμε τα αίτια εμφάνισής τους στη νόσο [5]. Ωστόσο, οι ασθενείς που φέρουν *εξωοισοφαγικά* συμπτώματα όπως βήχα, άσθμα, βρόγχο φωνής, χρόνια λαρυγγίτιδα, θωρακικό άλγος, δυσπεψία, ναυτία είναι δυνατόν να ταυτιστούν με τη νόσο εφόσον ανταποκριθούν σε θεραπεία ΓΟΠΝ (π.χ. με τη χορήγηση ενός PPI). Ο οπισθοστερνικός καύσος ή αλλιώς πύρωση (η γνωστή καούρα) και οι αναγωγές συγκαταλέγονται στα *οισοφαγικά συμπτώματα* γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου, που αποτελούν βασική απόδειξη ύπαρξης της νόσου [15].

Ο *καύσος* περιγράφει την αίσθηση δυσφορίας ή καψίματος στο μέσο του στήθους και πίσω από το οστό του στέρνου, ενώ επιδεινώνεται μετά τα γεύματα, και καλυτερεύει με τη χρήση αντιόξινων· ακόμη, είναι αποτέλεσμα της παλινδρόμησης του όξινου περιεχομένου του στομάχου προς τον οισοφάγο. Προκαλείται λοιπόν, από την έκθεση, στο όξινο γαστρικό υγρό, ευαίσθητων νευρικών υποδοχέων (οι οποίοι εντοπίζονται εντός του οισοφαγικού επιθηλίου, στον μεσοκυττάριο χώρο), εξαιτίας της χαλάρωσης του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα που επιτρέπει την επιστροφή του οξέος στον οισοφάγο προκαλώντας πύρωση [16].

Ως *αναγωγή* ορίζεται η δυσάρεστη αντίληψη της ροής του γαστρικού περιεχομένου μέσα στο στόμα ή στον υποφάρυγγα που έχει ως αποτέλεσμα τη δυσάρεστη αίσθηση στις περιοχές αυτές [1]. Ένα συχνό σύμπτωμά της είναι και η δυσκαταποσία περιγράφοντας έτσι το αίσθημα της δυσκολίας στην κατάποση⁴. Πιο συγκεκριμένα, η δυσκαταποσία θεωρείται σύμπτωμα συναγερμού, ένα προειδοποιητικό σημάδι για επιπλοκές που οφείλονται στη ΓΟΠΝ [3].

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση δε συνοδεύεται πάντα από τα τυπικά συμπτώματα που αναφέρθηκαν ανωτέρω. Έτσι, ακόμη και για τον πιο έμπειρο κλινικό ιατρό η εκτίμηση των συμπτωμάτων δεν είναι πάντα εύκολη. Η διαγνωστική προσέγγιση της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου, στους ασθενείς με εξωοισοφαγικές εκδηλώσεις, μπορεί να έχει αρκετές δυσκολίες, εξού και αποτελεί αντικείμενο μελετών και διχογνωμίας στη διεθνή βιβλιογραφία. Η γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος είναι πολύ πιθανό να συνδέεται με ένα ευρύ φάσμα επιπλοκών και ως εκ τούτου, ο ασθενής να εκδηλώνει κάποια από τα συμπτώματα αυτών των

4 Πρόκειται για ακόμη ένα οισοφαγικό σύμπτωμα το οποίο ωστόσο, δε θεωρείται τυπικό.

επιπλοκών τα οποία να οφείλονται στη ΓΟΠΝ. Έτσι, αναπνευστικές επιπλοκές όπως άσθμα, ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και χρόνιος βήχας μπορεί να συνδέονται με τη γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο [8].

Υπάρχει η άποψη ότι τα δυσπεπτικά συμπτώματα, ο πόνος στο στήθος, οι μη καρδιακές και οδοντιατρικές διαβρώσεις είναι πολύ συχνές επιπλοκές της ΓΟΠΝ [1], όπως επίσης, και οι διαταραχές ύπνου, ο επίμονος λόξυγκας, η χρόνια βραχνάδα και η απώλεια βάρους πολλές φορές οφείλονται στη ΓΟΠΝ [17].⁵ Τα διαθέσιμα σήμερα διαγνωστικά εργαλεία για την εξέταση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, ως αιτία των εξωοισοφαγικών συμπτωμάτων, έχουν σοβαρούς περιορισμούς δυσκολεύοντας την προσπάθεια των πρόσφατων ελεγχόμενων δοκιμών να αποδείξουν σαφές θεραπευτικό όφελος από τους PPI στην αντιμετώπιση όλων των ασθενών με εξωοισοφαγικά συμπτώματα. Επομένως, οι ασθενείς με άσθμα, χρόνια βήχα ή λαρυγγίτιδα θα πρέπει να χαρακτηρίζονται από προσεκτική αξιολόγηση για αιτίες που δεν σχετίζονται με τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Η ΓΟΠΝ πρέπει να θεωρείται ως ένας πιθανός παράγοντας που συμβάλλει στην εμφάνιση των παραπάνω κλινικών εκδηλώσεων που παρουσιάζονται σε ορισμένους από τους ασθενείς αυτούς [8], [9], [18].

2.2 Οι επιπλοκές της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης

Στο παρόν κεφάλαιο θα επιχειρηθεί μια αναφορά στις πολυάριθμες επιπλοκές, που σχετίζονται με τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Οι κύριες επιπλοκές όπως προκύπτουν από την βιβλιογραφική ανασκόπηση συνοψίζονται στις εξής:

1. Θωρακικός πόνος μη καρδιολογικής αιτιολογίας
2. Οδοντικές διαβρώσεις
3. Αναπνευστικά προβλήματα
4. Λαρυγγίτιδα
5. Οισοφάγικο αδενοκαρκίνωμα
6. Πεπτική στένωση
7. Οισοφάγος Barrett.

⁵ Ωστόσο, πρέπει να υπογραμμιστεί ότι αρκετές μελέτες έχουν συνδέσει τους ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο με ψυχολογική δυσφορία (Shirai et al, 2015).

2.2.1 Θωρακικός πόνος μη καρδιολογικής αιτιολογίας

Καθώς ο θωρακικός πόνος μπορεί να σχετίζεται και με καρδιολογική πάθηση μεγάλη μερίδα ασθενών υποβάλλεται, λανθασμένα, σε καρδιολογικές εξετάσεις. Αυτό συμβαίνει γιατί ο πόνος στο στήθος, ο οποίος μοιάζει κατά πολύ με αυτόν της καρδιακής νόσου, μπορεί να είναι ακόμη μια εξωοισοφαγική επιπλοκή της ΓΟΠΝ και επομένως, να μην σχετίζεται με καρδιακή αιτιολογία. Συνεπώς, αυτοί οι ασθενείς ταξινομούνται ως έχοντες «μη καρδιολογικό» ή «ανεξήγητο πόνο» στο στήθος [18].

Θωρακικός πόνος μη καρδιακής αιτιολογίας ή διαφορετικά, «θωρακικός πόνος ακαθόριστης αιτιολογίας» μπορεί να παρατηρηθεί σε περιπτώσεις ΓΟΠΝ και σε κινητικές διαταραχές του οισοφάγου (αχαλασία). Παρόλα αυτά, από μόνη της αυτή η επιπλοκή δεν είναι ικανή να βοηθήσει ώστε να γίνει η διάγνωση της ΓΟΠΝ χωρίς πρώτα να διερευνηθούν τα αίτια του συμπτώματος και κατ'επέκταση ο συσχετισμός του πόνου με καρδιακό ή μη νόσημα [3].

2.2.2 Οδοντικές διαβρώσεις

Η οδοντική διάβρωση είναι η απώλεια του οδοντικού σκληρού ιστού που προκαλείται από τη δράση ενός οξέος χωρίς τη συμμετοχή των βακτηρίων. Η προέλευση αυτού του οξέος μπορεί να είναι είτε από το γαστρικό οξύ, είτε από κάποιο οξύ το οποίο προέρχεται από τη διατροφή ή και οξύ από ένα βιομηχανικό περιβάλλον. Με εξαίρεση την τρίτη περίπτωση, το οξύ στις δύο πρώτες περιπτώσεις φτάνει στο στόμα είτε μέσω της πρόσληψης τροφίμων και ποτών είτε μέσω του εμετού είτε μέσω της παλινδρόμησης [2] χαρακτηρίζοντας έτσι τη ΓΟΠΝ ως ενδογενή παράγοντα οδοντικής διάβρωσης.

Το οξύ κατά την παλινδρόμηση έχει ένα PH περίπου 1 με 2 και μπορεί να διαλύσει και να διαβρώσει το σμάλτο των δοντιών. Η άμεση επαφή του αναμασημένου γαστρικού οξέος με το σμάλτο των δοντιών θεωρείται ότι είναι ο κύριος μηχανισμός της οδοντικής διάβρωσης σε ασθενείς με ΓΟΠΝ. Οι οδοντιατρικές διαβρώσεις είναι εξωοισοφαγικές εκδηλώσεις της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου. Σε ασθενείς με ΓΟΠΝ, οι οδοντιατρικές διαβρώσεις είναι πιο συχνές στις περιπτώσεις εκείνων με συμπτώματα του αναπνευστικού συστήματος από ό,τι στους ασθενείς χωρίς αναπνευστικά συμπτώματα. Συγκεκριμένα, ο λαρυγγικός φάρυγγας αποτελεί κρίσιμο σημείο που χρησιμεύει ως δίοδος για τα τρόφιμα και τον αέρα, και συνδέεται με τον οισοφάγο, την τραχεία, τη στοματική κοιλότητα και τη ρινική κοιλότητα. Έτσι, όταν η παλινδρόμηση φτάνει σε αυτή τη θέση, θα έχει την ευκαιρία να μεταφερθεί κάτω στην τραχεία και τους πνεύμονες και να προκαλέσει άσθμα, βήχα και αναπνευστικά συμπτώματα ή να μεταφερθεί υψηλότερα προς τη στοματική κοιλότητα προκαλώντας οδοντική διάβρωση. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς με συμπτώματα ΓΟΠΝ στην αναπνευστική οδό μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης οδοντικής διάβρωσης [20].

2.2.3 Αναπνευστικά προβλήματα

Ο βήχας είναι ένα πολύ συχνό αναπνευστικό σύμπτωμα που χαρακτηρίζει πολλές παθήσεις και εκδηλώνεται με επαναλαμβανόμενη εισπνοή και βίαιη εκπνοή, με πίεση του αέρα. Στους ασθματικούς ασθενείς νοείται ως ένα σύμπτωμα που αποτελεί τροχοπέδη στις καθημερινές τους δραστηριότητες. Θεωρείται επίσης, από τους γιατρούς ως ένα πολύ σημαντικό σύμπτωμα που καθορίζει τον έλεγχο του άσθματος, αν και σε μικρότερο βαθμό συγκριτικά με τη δύσπνοια και το συριγμό. Στην χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), ο χρόνιος βήχας και η παραγωγή πτυέλων είναι παρόντα σε ένα υποσύνολο των ασθενών και έχουν σχέση με την εξέλιξη της νόσου [21].

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση είναι μία από τις πιο κοινές αιτίες του χρόνιου βήχα και συχνά συνυπάρχει με άσθμα ή ΧΑΠ. Δεν προκαλεί μόνο βήχα στο άσθμα και στη ΧΑΠ, αλλά επίσης επηρεάζει και την κατάσταση των νόσων αυτών, για τις οποίες ο βήχας είναι ένα κοινό σύμπτωμα από μόνος του. Καθώς η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση χαρακτηρίζεται από την επιστροφή υγρών, και περιεχομένου από το στομάχι, πίσω προς τον οισοφάγο, είναι δυνατό, μέσω αυτής της διαδικασίας, να προκαλέσει στον ασθενή ξηρό βήχα [1].

Οι Shirai et al, έθεσαν ως αντικείμενο της έρευνάς τους τη σχέση μεταξύ της ΓΟΠΝ και του ελέγχου του άσθματος διαπιστώνοντας ότι οι ασθενείς με ΓΟΠΝ είτε είχαν μικρότερο έλεγχο του άσθματος, από εκείνους που δεν είχαν ΓΟΠΝ, είτε δεν ήλεγχαν καθόλου το άσθμα που αντιμετώπιζαν. Αποδείχτηκε έτσι, ότι η νόσος υποβαθμίζει την ποιότητα ζωής στις περιπτώσεις ασθενών που νοσούν από ΓΟΠΝ ή που φέρουν συνδυασμό αυτής με ΧΑΠ, επηρεάζοντας όλους τους τομείς της υγείας [21].

2.2.4 Λαρυγγίτιδα

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης σε ασθενείς με συμπτώματα λαρυγγοφαρυγγικά είναι πολύ μεγάλη και ως εκ τούτου πλέον είναι γνωστό και αποδεκτό ότι η ΓΟΠΝ εμπλέκεται, και πολλές φορές ευθύνεται για ένα μεγάλο αριθμό λαρυγγοφαρυγγικών διαταραχών [9]. Υπολογίζεται ότι το 4% - 10% των περιπτώσεων που προσέρχονται σε γιατρούς ωτορινολαρυγγολόγους σχετίζονται με ΓΟΠΝ [13]. Αυτή η μορφή της ΓΟΠΝ ονομάζεται «*λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση*» [22].

Κατά τη λαρυγγοφαρυγγική αναρροή η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση φτάνει σε δομές ανώτερες από το επίπεδο του άνω οισοφαγικού σφιγκτήρα (δηλ. διαφεύγει από τον οισοφάγο και εισέρχεται στον παραπάνω λαρυγγοφάρυγγα) [23]. Η λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση είναι γνωστό ότι προκαλεί λαρυγγίτιδα, μια κατάσταση η οποία οφείλεται στο χρόνια ερεθισμό του λάρυγγα που μπορεί να υφίσταται με συμπτώματα του λάρυγγα, όπως πόνος στο λαιμό, συχνό καθάρισμα του λαιμού, και δυσφωνία [11].

Ενδοσκοπική εξέταση του λάρυγγα και δοκιμές ανίχνευσης του pH χρησιμοποιούνται για να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση αυτής της κατάστασης. Ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι πολλές φορές είναι περιττές και άσκοπες ακριβώς γιατί αν και ο ασθενής έχει κληθεί να υποβληθεί σε όλες αυτές τις επεμβατικές τεχνικές εντούτοις, η παθολογική του κατάσταση ενδέχεται να παραμένει αδιάγνωστη. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να μην έχουν πτώση του οισοφαγικού pH και είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι ένας μεγάλος αριθμός ασθενών με λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση, ακόμη και εκείνοι με πιο έντονα ευρήματα του λάρυγγα, δεν έχουν οισοφαγίτιδα ή άλλα σημεία της ΓΟΠΝ στον πεπτικό σωλήνα τους [9].

Κάποια σημάδια του λάρυγγα ή συμπτώματα, όπως ο βράγχος φωνής, το χρόνιο καθάρισμα του λαιμού, ο πονόλαιμος, η αίσθηση κόμπου στο λαιμό και ο χρόνιος βήχας, θα μπορούσαν να είναι βοηθητικά στη διάγνωση λαρυγγοφαρυγγικής παλινδρόμησης (αν και τα συμπτώματα αυτά μπορεί να σχετίζονται με οποιοδήποτε άλλο λαρυγγικό πρόβλημα). Η ύπαρξη των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ, σε συνδυασμό με τα συμπτώματα του λάρυγγα, θα καθιστούσαν πιο έγκυρη τη διάγνωση της κατάστασης αυτής. Παρ' όλα αυτά, σε πολλούς από αυτούς τους ασθενείς τα τυπικά αυτά συμπτώματα της ΓΟΠΝ απουσιάζουν, και ο ασθενής με λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση έχει ασαφή συμπτώματα, όπως δυσκολία στην κατάποση [22].

Η χορήγηση θεραπείας με τους PPIs σε ασθενείς με χρόνια λαρυγγίτιδα έχει αποδειχθεί πολλές φορές επωφελής [13]. Ωστόσο, είναι απαραίτητη η στενή συνεργασία μεταξύ του ωτορινολαρυγγολόγου και του γαστρεντερολόγου έτσι ώστε να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής και η υγεία των ασθενών με συμπτώματα του λάρυγγα που προκαλούνται από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση· και αυτό, γιατί κάθε ανθρώπινο όργανο είναι διαφορετικό, έχει τη δική του περιγραφή και τη δική του κλίμακα βαθμολόγησης της σοβαρότητας [23].

2.2.5. Οισοφαγικό αδενοκαρκίνωμα

Τα τελευταία περίπου 40 χρόνια (από τη δεκαετία του 1970 και εξής) η συχνότητα εμφάνισης αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου (ΟΑ) έχει αυξηθεί δραματικά, με ρυθμό ταχύτερο από οποιοδήποτε άλλο είδος καρκίνου⁶. Αν και τα βαθύτερα αίτια της συνεχιζόμενης αύξησης κρουσμάτων δεν έχουν οριστικοποιηθεί, οι μέχρι τώρα δοθείσες εξηγήσεις υπογραμμίζουν την αύξηση του επιπολασμού των παραγόντων κινδύνου, όπως το κάπνισμα και η παχυσαρκία [11].

Ένας κύριος αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη ΟΑ είναι η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Συγκεκριμένα, το γαστρικό υγρό της αναρροής, το οποίο περιέχει επίσης τα χολικά οξέα και τα ένζυμα από το έντερο, είναι δυνατό να προκαλέσει νόσο Barrett, που θεωρείται ο πιο

⁶ Ειδικά στις ανεπτυγμένες περιοχές, όπως οι ΗΠΑ και χώρες της δυτικής Ευρώπης, η συχνότητα εμφάνισης της κατάστασης έχει πάρει δραματικές διαστάσεις.

αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη του οισοφαγικού αδενοκαρκινώματος⁷, η ύπαρξη του οποίου προμηνύει αυξημένο κίνδυνο. Η συχνότητα εμφάνισης του ΟΑ σε ασθενείς με νόσο Barrett είναι 30-100 φορές μεγαλύτερη από ό,τι στον υγιή πληθυσμό. Δεδομένης της σημαντικής νοσηρότητας, και θνησιμότητας, που επιφέρει το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου είναι ζωτικής σημασίας ο έγκαιρος εντοπισμός του κινδύνου για τον Οισοφάγο Barrett (OB)⁸, και για το οισοφαγικό αδενοκαρκίνωμα, ώστε να επιτευχθεί η άμεση λήψη μέτρων προς αποφυγή τέτοιων καταστάσεων (θνησιμότητα) και ως εκ τούτου η βέλτιστη αντιμετώπιση της νοσηρής κατάστασης [24].

2.2.6 Πεπτική στένωση

Άλλη μια επιπλοκή η οποία μπορεί να είναι αποτέλεσμα της μακροχρόνιας ΓΟΠΝ είναι η ανάπτυξη στένωσης στον κατώτερο οισοφάγο. Οι πεπτικές στενώσεις προκύπτουν από την ανάπτυξη ουλώδους ιστού ως αποτέλεσμα της χρόνιας φλεγμονής. Τα πεπτικά στενώματα έχουν πια καταστεί ένα σπάνιο πρόβλημα λόγω της ευρείας χρήσης των αναστολέων αντλίας πρωτονίων, καθώς τα περισσότερα από αυτά προσεγγίζονται και εξετάζονται με λεπτά εύκαμπτα ενδοσκόπια. Οι στενώσεις οι οποίες προσεγγίζονται ενδοσκοπικά μπορούν να αντιμετωπιστούν με την τεχνική της διαστολής που αποτελεί και τη θεραπεία τους. Η βασική αρχή λειτουργίας των διαστολών είναι η προοδευτική διάταση του ουλώδους ιστού με μια σειρά από διαστολές οι οποίες εισάγονται στον εστενωμένο αυλό. Συστήματα διαστολής που μπορούν να χρησιμοποιηθούν (και είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία της καλοήθους πεπτικής στένωσης) είναι είτε οι υδροστατικοί διαστολείς⁹ (μέσω μικρής διαμέτρου) είτε οι διαστολείς ώθησης (τύπου Savary). Σε σπάνιες περιπτώσεις, οι πεπτικές στενώσεις μπορεί να είναι ανθεκτικές σε απλή τεχνική διαστολής. Οι ασθενείς σε αυτές τις περιπτώσεις μπορούν να επωφεληθούν από ενδοσκοπική στεροειδή έγχυση, από τοποθέτηση στεντ¹⁰ ή χειρουργική επέμβαση κατά της παλινδρόμησης [13].¹¹

⁷ Ο OB θεωρείται πως είναι η πρόδρομη κατάσταση του ΟΑ [29].

⁸ Βασική για τη διάγνωση του OB είναι η παρουσία εντερικής μεταπλασίας σε βιοψίες που λαμβάνονται από τον οισοφάγο. Από την στιγμή που ένας ασθενής διαγνωστεί με οισοφάγο Barrett's, χωρίς δυσπλασία, παρακολουθείται με ενδοσκόπηση με σκοπό να ανευρεθεί η δυσπλασία ή ο καρκίνος σε πρώιμο στάδιο. Η πρώιμη ενδοσκοπική αναγνώριση του OB, και η μετέπειτα επιτήρηση για δυσπλασία, μπορεί να οδηγήσει σε πιο έγκαιρη ανίχνευση του οισοφαγικού αδενοκαρκινώματος, και ως εκ τούτου σε πιθανά καλύτερη πρόγνωση και αυξημένη επιβίωση [30].

⁹ Δηλαδή, «μπαλόνια».

¹⁰ Πρόκειται για έναν σωλήνα που τοποθετείται ενδοσκοπικά και ανοίγει σταδιακά, ώστε να αποκατασταθεί ο πεπτικός σωλήνας

¹¹ Οι πεπτικές διαταραχές (όπως ο πόνος στο στομάχι, η καυσalgία, το ρέψιμο, ο τυμπανισμός) αφορούν στη δυσλειτουργία του πεπτικού συστήματος και μπορεί να προκληθούν από ποικίλους παράγοντες όπως η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών. Η αντιμετώπιση των διαταραχών αυτών μπορεί να επιτευχθεί μέσω της υιοθέτησης φαρμακευτικής και μη θεραπείας. Σε ό,τι αφορά στη σύνδεση των πεπτικών διαταραχών με τη διάγνωση της ΓΟΠΝ αυτή μπορεί να γίνει με την εφαρμογή της αντιεκκριτικής θεραπείας (PPI). Πιο συγκεκριμένα, η θετική ανταπόκριση ασθενούς με πεπτικές διαταραχές στα PPIs μπορεί να υποδείξει την ύπαρξη ΓΟΠΝ [23].

2.2.7. Ο Οισοφάγος Barrett (OB)

Επιχειρώντας να ερμηνεύσουμε το περιεχόμενο της έννοιας του οισοφάγου Barrett, τον ορίζουμε ως την κατάσταση στην οποία οποιαδήποτε έκταση του μεταπλαστικού επιθήλιου, που προδιαθέτει την ανάπτυξη του καρκίνου, αντικαθιστά το στρωματοποιημένο πλακώδες επιθήλιο που κανονικά κατευθύνει τον οισοφάγο. Επί του παρόντος, απαιτείται εντερική μεταπλασία για τη διάγνωση του οισοφάγου Barrett, επειδή η εντερική μεταπλασία είναι ο μόνος τύπος οισοφαγικού επιθήλιου που σαφώς προδιαθέτει σε κακοήθεια [25].

Η διάγνωση του OB μπορεί να ξεκινήσει με την υποψία όταν, κατά την ενδοσκοπική εξέταση, το κοιλικό επιθήλιο παρατηρείται να εκτείνεται πάνω από τη γαστροοισοφαγική ένωση (GEJ) στον σωληνοειδή οισοφάγο. Εάν ο οισοφάγος του Barrett πρέπει να θεωρηθεί ιατρική κατάσταση, και όχι απλώς ανατομική περιέργεια, τότε πρέπει να έχει κλινική σημασία. Ο οισοφάγος που φέρει πλακώδη κύτταρα, λεπτά και επίπεδα κύτταρα έχει κλινική σημασία κυρίως επειδή προδιαθέτει σε καρκίνο του οισοφάγου. Ως εκ τούτου, το επιθήλιο του εντερικού τύπου στον οισοφάγο είναι σαφώς ανώμαλο και μεταπλακτικό έχοντας προδιάθεση για ανάπτυξη καρκίνου. Επομένως, ένα δείγμα οισοφαγικής βιοψίας που παρουσιάζει επιθήλιο του εντερικού τύπου πάνω από την γαστροοισοφαγική ένωση καθιερώνει τη διάγνωση του οισοφάγου Barrett [25].

Το βασικό αναπάντητο κλινικό ερώτημα για ασθενείς με επιθήλιο στον απομακρυσμένο οισοφάγο είναι το «ποιός είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του οισοφάγου». Η μεγάλη πλειοψηφία των μελετών σχετικά με τον κίνδυνο καρκίνου οισοφάγου Barrett συμπεριέλαβε ασθενείς με οισοφαγική, εντερική μεταπλασία είτε πρωτίστως είτε αποκλειστικά. Αν και το επιθήλιο μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για κακοήθεια, το μέγεθος αυτού του κινδύνου παραμένει ασαφές [26]. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη λήψη ουσιαστικών συστάσεων σχετικά με τη διαχείριση ασθενών που έχουν μόνο επιθήλιο στον οισοφάγο · εξού και δε συνιστούμε τη χρήση του όρου «οισοφάγος του Barret» γι' αυτούς τους ασθενείς. Λαμβάνοντας υπόψη την έλλειψη των προαναφερθέντων δεδομένων, είναι δικαιολογημένο να μην πραγματοποιείται ενδοσκοπική παρακολούθηση για ασθενείς μόνο με επιθήλιο στον οισοφάγο [27].

Μπορεί να υπάρχει κλινική αξία στη μέτρηση και την καταγραφή της έκτασης της μεταπλασίας του Barrett που απεικονίζεται κατά την ενδοσκοπική εξέταση. Η πιθανότητα εύρεσης εντερικής μεταπλασίας στον οισοφάγο, η σοβαρότητα της υποκείμενης ΓΟΠΝ και το μέγεθος του κινδύνου για καρκίνο φαίνεται να ποικίλλουν ανάλογα με την έκτασή της. Συνεπώς, συνηγορούμε υπέρ της συστηματικής καταγραφής της περιφερικής έκτασης και της μέγιστης έκτασης της μεταπλασίας σε ενδοσκοπικές αναφορές χρησιμοποιώντας μια μεθοδολογία όπως το σύστημα C Prague (περιφερειακή έκταση σε εκατοστά) και M (μέγιστη έκταση σε εκατοστά) [28].

Κλείνοντας, ο οισοφάγος του Barrett είναι η μόνη επιπλοκή της ΓΟΠΝ με κακοήθες δυναμικό. Η νόσος Barrett's μπορεί να βρεθεί σε 5% έως 15% των ασθενών με συμπτώματα γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Η δυσκολία στη διαστρωμάτωση του κινδύνου τονίζεται από το γεγονός ότι το 25% των ασθενών με Barrett είναι γυναίκες ηλικίας κάτω των 50 ετών. Παρά τους καλά τεκμηριωμένους παράγοντες επιδημιολογικού κινδύνου, δεν υπάρχει σαφές προφίλ που να επιβάλλει τον έλεγχο [29].

2.2.7.1. Η επίδραση του οισοφάγου Barrett στον ασθενή

Ο κίνδυνος καρκίνου του οισοφάγου, ή ο θάνατος, από τον οισοφάγο του Barrett είναι μεγάλος για τους ασθενείς με ΓΟΠΝ [35]. Η ετήσια συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του οισοφάγου για τον γενικό πληθυσμό ασθενών με οισοφάγο του Barrett είναι περίπου 0,5% ετησίως. Αν και οι θάνατοι από το οισοφαγικό αδενοκαρκίνωμα εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με οισοφάγο Barrett, σε αναλογιστική βάση ο αντίκτυπος στο συνολικό προσδόκιμο ζωής τους είναι χαμηλός. Αξίζει να αναφέρουμε ότι η θνησιμότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με οισοφάγο του Barrett, ίσως επειδή και οι δύο σχετίζονται με την παχυσαρκία. Η παχυσαρκία έχει αποδειχθεί ότι είναι παράγοντας κινδύνου για τα συμπτώματα της οισοφάγου Barrett's (esophagus) και του αδενοκαρκινώματος. Χωρίς αμφιβολία οι ασθενείς με οισοφάγο του Barrett αναφέρουν χειρότερη ποιότητα ζωής συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Δεν είναι ωστόσο σαφές εάν αυτό οφείλεται στο ψυχολογικό στρες που προκαλεί σε πολλούς ασθενείς η διάγνωση του οισοφάγου Barrett, στη δυσφορία λόγω των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ ή άλλων παραγόντων [30].

Αν και οι πρώτες μελέτες του οισοφάγου Barrett έτειναν να υπερεκτιμούν τον κίνδυνο καρκίνου πιο πρόσφατες και μεγάλες μετα-αναλύσεις ανέφεραν κινδύνους 0,5% ετησίως. Έτσι, 1 στους 200 ασθενείς με οισοφάγο Barrett θα αναπτύξει καρκίνο του οισοφάγου κάθε χρόνο με τον κίνδυνο εμφάνισης αυτού να είναι μεγαλύτερος στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες [31].

Η επίδραση του οισοφαγικού αδενοκαρκινώματος σε ένα άτομο με νόσο Barrett είναι ζωτικής σημασίας καθώς οι τρέχουσες επιλογές θεραπείας είναι περιορισμένες και συνεπώς, οι πιθανότητες επιβίωσης χαμηλές. Ο αυξημένος κίνδυνος θανάτου μπορεί ωστόσο, να προέλθει από καρδιαγγειακά αίτια λόγω της συσχέτισης τόσο της καρδιακής νόσου όσο και του οισοφάγου του Barrett με την παχυσαρκία [31].

Επομένως, οι ασθενείς με οισοφάγο του Barrett, ειδικά εκείνοι με δυσπλασία, δικαιολογημένα αντιμετωπίζουν αυξημένο επίπεδο άγχους και συναισθηματικής επιβάρυνσης. Σε ό,τι αφορά στον πληθυσμό Barrett όμως, η διάγνωση μόνο του OB έχει μικρή επίδραση στο συνολικό προσδόκιμο ζωής αυτού, επειδή ο κίνδυνος ανάπτυξης οισοφαγικού καρκίνου, είναι χαμηλός σε αναλογιστική βάση.

2.2.7.2. Ο κίνδυνος και ο έλεγχος του οισοφάγου Barrett

Ο ενδοσκοπικός έλεγχος για τον οισοφάγο του Barrett ενδείκνυται για ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζουν κινδύνους από πολλαπλούς παράγοντες. Ωστόσο το οφέλος της ενδοσκοπικής εξέτασης για τον έλεγχο του οισοφάγου Barrett στους ασθενείς με ΓΟΠΝ, που δεν έχουν άλλους παράγοντες κινδύνου, δεν έχει αποδειχθεί ακόμη πλήρως [32].

Ο κίνδυνος εξέλιξης από δυσπλασία χαμηλού βαθμού στον οισοφάγο του Barrett είτε σε υψηλό βαθμό δυσπλασίας είτε σε αδενοκαρκίνωμα παραμένει αμφισβητούμενος. Η αμφισβήτηση αυτή έγκειται στη δυσκολία διάκρισης του ακριβή βαθμού δυσπλασίας, ως αποτέλεσμα του οισοφάγου Barrett. Η διάκριση της δυσπλασίας χαμηλού βαθμού, από τον οισοφάγο Barrett (ειδικά αν υφίσταται οισοφαγική φλεγμονή), και της δυσπλασίας υψηλού βαθμού βασίζονται κυρίως κυτταρική παρέκκλιση. Επειδή η δυσπλασία προχωρεί σε καρκίνο, με τρόπο που δεν έχει οριστικούς δείκτες εξέλιξης, δεν υπάρχουν καλά καθορισμένα σημεία αποκοπής που να διαχωρίζουν τη χαμηλή από την υψηλή βαθμίδα δυσπλασίας αυτή τη στιγμή [32].

Η δυσπλασία χαμηλής βαθμίδας τείνει να αυξάνεται ειδικά κατά τη διάρκεια μιας αρχικής ενδοσκοπικής εξέτασης όπου μπορεί να υπάρχει οισοφαγική φλεγμονή. Αυτή η κατάσταση επιβεβαιώθηκε όταν κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων δοκιμών, παθολόγοι, με εκτεταμένη εμπειρία στην ιστολογία του οισοφάγου Barrett, εξέτασαν δείγματα βιοψίας που ελήφθησαν από ασθενείς [33].

2.2.7.3. Ο ρόλος της ενδοσκοπικής θεραπείας σε ασθενείς με οισοφάγο του Barret

Πρωταρχικός στόχος της ενδοσκοπικής θεραπείας είναι η εξάλειψη του επιθηλίου του Barrett για την πρόληψη της νεοπλασματικής εξέλιξης. Επόμενος στόχος της θεραπείας «εξάλειψης» είναι να επιτύχει την επαναφορά του πλακώδους επιθηλίου, σε φυσιολογικά επίπεδα, σε ολόκληρο το μήκος του οισοφάγου χωρίς νησίδες εντερικής μεταπλασίας.

Οι ενδοσκοπικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται συνηθέστερα για την εξάλειψη του οισοφάγου Barrett περιλαμβάνουν:

- RFA
- Κρυοθεραπεία
- EMR.

Η RFA είναι δυνατό να επιτύχει την επαναφορά αυτή σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών και σε οποιοδήποτε στάδιο του οισοφάγου Barrett. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα δείχνουν ότι η αναστροφή στο πλακώδες επιθήλιο, σε φυσιολογικά επίπεδα, μπορεί να παραμείνει για έως και 5 χρόνια [34]. Από την άλλη πλευρά, το EMR είναι μια πολύτιμη διαδικασία διάγνωσης / σταδιοποίησης, και

ενδεχομένως μία θεραπευτική διαδικασία, που πρέπει να διεξάγεται σε ασθενείς με δυσπλασία που σχετίζεται με ορατές ανωμαλίες του βλεννογόνου στο οισοφάγο του Barrett [34]. Ωστόσο, για συγκεκριμένες περιπτώσεις ατόμων με οισοφάγο Barrett, που χαρακτηρίζονται από αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε δυσπλασία υψηλού βαθμού ή καρκίνο ή για ασθενείς με επιβεβαιωμένη δυσπλασία χαμηλής ποιότητας, ως θεραπευτική επιλογή προτείνεται το RFA, με ή χωρίς EMR [33]. Πρέπει ωστόσο, να υπογραμμίσουμε ότι δεν πρέπει υπάρχει μία κοινή κατευθυντήρια γραμμή αντιμετώπισης των περιπτώσεων δυσπλασίας, καθώς κάθε περίπτωση ασθενούς είναι μοναδική και πρέπει να εξετάζεται εξατομικευμένα από την πλευρά του θεράποντος ιατρού [35].

Από την πρόσφατη βιβλιογραφία δε φαίνεται να αποδεικνύονται επαρκώς τα οφέλη της κρυοθεραπείας σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη δυσπλασία, χαμηλού ή υψηλού βαθμού, στον οισοφάγο του Barrett. Απαιτούνται λοιπόν, περαιτέρω ερευνητικά εγχειρήματα για να εκτιμηθεί εάν η αναστροφή στο φυσιολογικό πλακώδες επιθήλιο μπορεί να παραμείνει μακροπρόθεσμα μετά από θεραπεία [35]. Η δήλωση σχετικά με την «επιβεβαιωμένη» δυσπλασία, χαμηλής ή υψηλής ποιότητας, αναφέρεται σε ασθενείς στους οποίους η διάγνωση επιβεβαιώνεται από τουλάχιστον δύο ιατρούς (εκ των οποίων τουλάχιστον ο ένας, ιδανικά, πρέπει να είναι ειδικός στην ιστοπαθολογία του οισοφάγου). Συνιστάται λοιπόν, η επιβεβαίωση της διάγνωσης της δυσπλασίας, με τον προαναφερθέντα τρόπο, πριν από την έναρξη της ενδοσκοπικής θεραπείας εξάλειψης, για οποιοδήποτε στάδιο δυσπλασίας [34].

2.3. Οι μέθοδοι διάγνωσης της ΓΟΠΝ

2.3.1. Κλινική διαχείριση (διαγνωστικές εξετάσεις)

Η διάγνωση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης προκύπτει συνήθως κατόπιν συνδυασμού κλινικών συμπτωμάτων, απόκρισης στην καταστολή οξέων, καθώς και αντικειμενικών εξετάσεων με ανώτερη ενδοσκόπηση και παρακολούθηση του οισοφαγικού pH. Για παράδειγμα, ο συνδυασμός μέτριων έως σοβαρών τυπικών συμπτωμάτων και ενδοσκοπικών μεταβολών (διαβρωτική οισοφαγία ή οισοφάγος του Barrett) επιβεβαιώνει σχεδόν σε απόλυτο βαθμό (97%) την ύπαρξη γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου. Αδιαμφισβήτητα, ένα καλά καταγεγραμμένο ιατρικό ιστορικό μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα πολύτιμο για τη διάγνωση, ειδικά στη ρύθμιση της καούρας και της παλινδρόμησης οξέων, μιας και τα ποσοστά των τελευταίων (89% και 95% αντίστοιχα) μπορούν να επιβεβαιώσουν την ύπαρξη γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, επιτρέποντας στον ιατρό να προβεί σε μία άμεση και τεκμηριωμένη διάγνωση που θα οδηγήσει στη συνέχεια στην κατάλληλη εμπειρική θεραπεία. Ωστόσο, δεν αποκλείεται να απαιτούνται πρόσθετες δοκιμές για εκείνους που δεν ανταποκρίνονται στην καταστολή οξέων κι εκείνους που έχουν συμπτώματα όπως, δυσφαγία,

οιδιοφαγία, αναιμία λόγω έλλειψης σιδήρου, απώλεια βάρους κλπ.. Συνεπώς, η λογική για τη διεξαγωγή πρόσθετων δοκιμών περιλαμβάνει επιβεβαίωση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, καθώς και αξιολόγηση των επιπλοκών που σχετίζονται με ΓΟΠΝ ή εναλλακτικών διαγνώσεων οι οποίες θα παρατεθούν πιο κάτω [36].

2.3.2. Εμπειρική θεραπεία

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στις περιπτώσεις ασθενών που φέρουν ιστορικό που υποδηλώνει ΓΟΠΝ, με τυπικά συμπτώματα καούρας και / ή παλινδρόμησης, μπορεί να ακολουθηθεί εμπειρική θεραπεία. Τα τυπικά συμπτώματα, που ανταποκρίνονται στην καταστολή οξέων, προσφέρουν επιπλέον στοιχεία για την έκθεση σε παθολογοανατομικό οξύ και είναι συνεπώς, λογικό να γίνει εμπειρική διάγνωση της ΓΟΠΝ σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στην κατάλληλη θεραπεία. Από την άλλη πλευρά, τα τυπικά συμπτώματα που δεν βελτιώνονται με την καταστολή οξέων δικαιολογούν περαιτέρω αξιολόγηση, ώστε να αποδείξουν την ύπαρξη της ΓΟΠΝ και να αξιολογήσουν την εναλλακτική διάγνωση. Ομοίως, οι ασθενείς με άτυπα συμπτώματα ή αναφορά έντονου, μη καρδιακού, πόνου στο στήθος, θα πρέπει επίσης να εξεταστούν και να τεθούν σε περαιτέρω διαγνωστική αξιολόγηση πριν από την εμπειρική θεραπεία. Σε αυτό το σημείο, πρέπει να σημειωθεί ότι μια μειοψηφία ασθενών με αναστολή, ακόμη και υψηλής δόσης, αντλίας πρωτονίων θα συνεχίσει να έχει αντικειμενικές ενδείξεις έκθεσης παθολογικού οισοφαγικού οξέος, πιθανότατα ως αποτέλεσμα μη συμμόρφωσης με φαρμακευτική αγωγή ή ανθεκτικότητας σε PPI [37].

2.3.3 Ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού

Από τις σημαντικότερες μεθόδους διάγνωσης είναι η *ενδοσκόπηση*, καθώς αξιολογείται η ύπαρξη και ο βαθμός της βλεννογονικής βλάβης σε περιπτώσεις γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Αποτελεί σημαντική προϋπόθεση για τη διάγνωση της οισοφαγίτιδος, του οισοφάγου Barrett, αλλά και άλλων ανατομικών ανωμαλιών, όπως η διαφραγματοκήλη και οι στενώσεις ή οι βλάβες του στομάχου. Πρόκειται για μια ευρέως διαθέσιμη μέθοδο, ασφαλή και με ελάχιστα μειονεκτήματα. Συνίσταται ειδικότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε ασθενείς με χρόνια ή ανθεκτικά συμπτώματα, καθώς επίσης και σε ασθενείς με οδυνοφαγία [38].

Η μέθοδος της ενδοσκόπησης συνήθως θέτει τη διάγνωση ακριβή με ποσοστό 90-95%. Η λήψη βιοψιών θεωρείται απαραίτητη, καθώς βοηθά στη διαφορική διάγνωση και καταδεικνύει τον τύπο και την έκταση των βλεννογονικών βλαβών [38]. Η σταδιοποίηση της οισοφαγίτιδας με την ενδοσκόπηση αποτελεί χρήσιμο οδηγό για τον χειρισμό των ασθενών. Πρέπει να τονιστεί ότι σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς με ΓΟΠΝ, κατά την ενδοσκόπηση δε διαπιστώνονται μακροσκοπικές βλεννογονικές βλάβες (μη διαβρωτική ΓΟΠΝ). Παρόλο που η αρνητική ενδοσκόπηση δεν υποστηρίζει την διάγνωση της ΓΟΠΝ, βοηθά στον καθορισμό της θεραπείας και αποκλείει άλλες

σημαντικές αιτίες πεπτικής νόσου που μπορούν να εκδηλωθούν με παρόμοια συμπτώματα. Η ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού θα πρέπει να διενεργείται σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ύφεση των συμπτωμάτων, μετά από την αρχική εμπειρική θεραπεία, καθώς και σε ασθενείς που παρουσιάζουν άτυπα μακροχρόνια (>5 χρόνια) συμπτώματα που υποδηλώνουν ΓΟΠΝ [39].

2.3.4. Ενδοσκοπική διάγνωση οισοφαγίτιδος

Η μακροσκοπική κατάταξη της οισοφαγίτιδος σε βαθμούς έχει πολύ μεγάλη πρακτική σημασία, καθώς αποτελεί την καλύτερη μέθοδο εκτίμησης άλλα και τον καλύτερο δείκτη όσον αφορά στο αποτέλεσμα της εφαρμοζόμενης θεραπείας. Υπάρχουν αρκετές ενδοσκοπικές κατατάξεις της οισοφαγίτιδος · όλες όμως παρουσιάζουν σημαντικά πρακτικά προβλήματα. Η πλέον διαδεδομένη κατάταξη είναι η «Los Angeles Classification». Η κατάταξη γίνεται σε 4 βαθμούς ανάλογα με τον αριθμό, και την επαφή των ελκώσεων στις πτυχές του οισοφάγου [40]. Στις περιπτώσεις ασθενών με συμπτωματική γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση εμφανίζεται οισοφαγίτιδα LA βαθμού A ή B. Οι βαθμοί C και D της LA ανήκουν στην τελευταία κλίμακα επικινδυνότητας και συνεπώς, έχουν το χαμηλότερο ρυθμό επούλωσης με PPI (αναστολείς της αντλίας πρωτονίων). Αξίζει να σημειωθεί ότι η σοβαρή διαβρωτική οισοφαγίτιδα (βαθμοί C και D) είναι πιο συχνή στους ηλικιωμένους και γενικά θα υποτροπιάσει εάν δεν έχει τεθεί σε εφαρμογή η θεραπεία [3].

Όλες οι ενδοσκοπικές κατατάξεις της οισοφαγίτιδας αποσκοπούν στην περιγραφή της έκτασης και του βαθμού της βλεννογονικής καταστροφής με ιδιαίτερη έμφαση στην κατάταξη του βαθμού της βλάβης, η οποία αποτελεί και δείκτη πλέον σοβαρής οισοφαγίτιδος. Εφόσον διαπιστωθεί στένωση του οισοφάγου η βαρύτητα της οισοφαγίτιδος θα πρέπει να ελέγχεται με λεπτό ενδοσκόπιο. Η απουσία οισοφαγίτιδος, πάνω από την στένωση, μπορεί να υποδεικνύει είτε φαρμακευτική είτε νεοπλασματική αιτία (η τελευταία θα πρέπει να αποκλείεται με την λήψη βιοψιών) [40]. Σε ορισμένο ποσοστό ασθενών, με βαριές αλλοιώσεις οισοφαγίτιδος από παλινδρόμηση, τα έλκη του οισοφάγου μπορεί να μοιάζουν με βαθιά χρόνια γαστρικά έλκη. Τέτοια έλκη ανευρίσκονται σε περιπτώσεις ασθενών με οισοφάγο Barrett στο σημείο της συμβολής του κυλινδρικού επιθηλίου ή/και μέσα στο κυλινδρικό επιθήλιο. Τα έλκη αυτά μπορεί τέλος, να προκαλέσουν διάτρηση στους περιβάλλοντες ιστούς ή στους πνεύμονες, ενώ η εξέλιξή τους μπορεί να έχει δραματικές επιπτώσεις [40].

2.3.5. Ιστολογία

Η βαρύτητα των ιστολογικών αλλοιώσεων της πεπτικής οισοφαγίτιδας ποικίλλει. Συγκεκριμένα, μπορεί να υπάρχει μόνο μικροσκοπική εικόνα οισοφαγίτιδος σε ποσοστό ασθενών με συμπτωματολογία συμβατή με παλινδρόμηση, που κυμαίνεται από 20% έως 50%, ή μακροσκοπικές βλάβες με πλήρη απογύμνωση του πλακώδους επιθηλίου. Όπως έχει αναφερθεί, η έκταση της

βλεννογονικής βλάβης συνδέεται ευθέως με το βαθμό και τη βαρύτητα της έκθεσης του βλεννογόνου του οισοφάγου στην επίδραση του γαστρικού οξέος [41].

2.3.6 Οισοφαγογράφημα με βάριο

Το βαριούχο γέυμα αποτελεί την καλύτερη αρχική εργαστηριακή μέθοδο διάγνωσης του ασθενούς με ΓΟΠΝ και δυσφαγία επειδή καταδεικνύει οργανικές ανατομικές βλάβες, όπως διαφραγματοκήλη, οισοφαγικές στενώσεις και διαταραχές κινητικότητας του οισοφάγου. Είναι απαραίτητο ωστόσο, να σημειωθεί ότι έχει περιορισμένη δυνατότητα κατάδειξης βλεννογονικών ανωμαλιών. Παρά το γεγονός ότι το οισοφαγογράφημα διπλής αντίθεσης με βάριο αδυνατεί να ανιχνεύσει τις περισσότερες περιπτώσεις οισοφαγίτιδας (χαμηλού και μετρίου βαθμού) ή τον οισοφάγο Barrett δεν καταργείται η ανάγκη για ενδοσκοπική εξέταση [1].

2.3.7. Η περιπατητικής παρακολούθησης του pH για διάγνωση της ΓΟΠΝ

Η φορητή οισοφαγική πεχαμετρία είναι η διαγνωστική μέθοδος που έχει την ικανότητα να προσδιορίζει ποσοτικά την παρουσία όξινου περιεχομένου στον οισοφάγο. Η εξέταση αυτή επιτρέπει επίσης, τη συσχέτιση των επεισοδίων παλινδρόμησης με τα συμπτώματα της νόσου. Κατά την εφαρμογή της χρησιμοποιείται καθετήρας συνδεδεμένος με συσκευή συνεχούς μέτρησης του οισοφαγικού pH, που επιτρέπει τη μετακίνηση του ασθενούς [42]. Αυτή η δοκιμή γίνεται συνήθως μετά από ολονύκτια νηστεία, ενώ πρέπει να δίνονται οδηγίες και για την παύση λήψης φάρμακων (τα οποία επηρεάζουν τη γαστρική έκκριση) για τουλάχιστον 7 ημέρες πριν από τη εφαρμογή της μεθόδου. Αυτό, διότι θα είναι δύσκολο, και κάποιες φορές εξαιρετικά απίθανο, να προσδιοριστεί με ακρίβεια το όξινο περιεχόμενο στον οισοφάγο, εφόσον στον ασθενή χορηγείται κάποια φαρμακευτική αγωγή που παρεμβαίνει επηρεάζοντας την ποσότητά του και το τελικό αποτέλεσμα [29].

Ο τρόπος εισαγωγής του πεχαμετρικού καθετήρα στον οισοφάγο είναι μέσω της μύτης. Η άκρη του καθετήρα τοποθετείται 5 cm πάνω από τον ΚΟΣ. Στη συνέχεια, ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς συνδέεται στο ανώτερο στήθος και ο ανιχνευτής pH συνδέεται με μια φορητή ψηφιακή συσκευή εγγραφής. Ο ανιχνευτής είναι σε θέση να λάβει μετρήσεις pH κάθε λίγα δευτερόλεπτα για 24 ώρες, ενώ τα δεδομένα συλλέγονται από τη συσκευή την οποία φέρει μαζί του ο ασθενής. Οι ασθενείς λαμβάνουν οδηγίες να κρατήσουν ένα ημερολόγιο και να καταγράφουν τα γεύματα που καταναλώνονται, τα συμπτώματα που βιώνουν, καθώς και το χρονικό διάστημα που αυτά διαρκούν. Ακόμη, ενθαρρύνονται να συνεχίσουν τις καθημερινές δραστηριότητές τους και τη συνήθη διατροφή τους, καθώς η καταγραφή που θα πραγματοποιήσουν βοηθά στη συσχέτιση των συμπτωμάτων και των συνηθειών τους με το pH που καταγράφεται από τη συσκευή. Μετά από ένα 24ωρο ο ασθενής επανέρχεται στο εργαστήριο, όπου αφαιρείται ο καθετήρας, και αποσυνδέεται από τη φορητή συσκευή καταγραφής, ώστε να μεταφερθούν τα δεδομένα στον υπολογιστή για ανάλυση και

εκτύπωση [42]. Το όριο pH κάτω από δείκτη 4 έχει επιλεγεί σαν παθολογικό γιατί σε αυτή την οξύτητα οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα (επεισόδιο αναρροής), ενώ το οξύ σε αυτές τις τιμές pH καθίσταται βλαπτικό [15], [24]. Οι ανιχνευτές του pH όμως, μετρούν μόνο το οξύ και επομένως, δε μπορούν να ανιχνεύσουν παλινδρόμηση μη όξινη. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η περιπατητική παρακολούθηση του οισοφαγικού pH για 24 ώρες δεν είναι διαθέσιμη σε όλα τα νοσοκομεία και χαρακτηρίζεται από υψηλό χρηματικό κόστος. Αυτή η δοκιμή συνήθως, προορίζεται για ασθενείς για τους οποίους υπάρχει σημαντική διαγνωστική αβεβαιότητα ή που εξετάζονται για τη χειρουργική επέμβαση κατά της παλινδρόμησης [12].

2.3.8. Η πεχαμετρία με το σύστημα Bravo στη διάγνωση της ΓΟΠΝ

Η μέθοδος της παρακολούθησης του pH εκτελείται όπως προαναφέρθηκε με καθετήρα διαρινικά μπορεί όμως, να πραγματοποιηθεί και με τη χρήση μίας κάψουλας η οποία συνδέεται με τον οισοφαγικό βλεννογόνο και πραγματοποιεί καταγραφή του pH. Η παρακολούθηση με τη χρήση κάψουλας χαρακτηρίζεται από αυξημένη ανεκτικότητα του ασθενούς και τη δυνατότητα αυτής να παρατείνει την περίοδο παρακολούθησης έως και 48 ώρες, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις έως και 96 ώρες [3]. Πριν από τη δοκιμή, τα φάρμακα, όπως οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs) και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂-ισταμίνης, θα πρέπει να διακοπούν για 14 ημέρες και τουλάχιστον 3 ημέρες αντίστοιχα, ενώ τα αντιόξινα θα πρέπει να διακοπούν για 24 ώρες πριν από την εξέταση [15].

Για την πραγματοποίηση της εξέτασης χρησιμοποιείται ένας πολύ λεπτός καθετήρας που στο περιφερικό του άκρο φέρει την ασύρματη κάψουλα. Ο καθετήρας αυτός εισέρχεται από το στόμα του ασθενούς και προωθείται στον οισοφάγο. Όταν φτάσουμε στο επιθυμητό σημείο τοποθέτησης της κάψουλας, δηλαδή 5 cm πάνω από τον κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα, με τη βοήθεια ενός μηχανήματος αναρρόφησης, η κάψουλα προσκολλάται στον βλεννογόνο του οισοφάγου και παραμένει εκεί, ενώ ο καθετήρας απομακρύνεται. Όσο η κάψουλα παραμένει στο σημείο αυτό δεδομένα pH μεταδίδονται σε ένα εξωτερικό ασύρματο δέκτη μέσω ενός σήματος ραδιοσυχνότητας τον οποίο κατέχει ο ασθενής. Το εν λόγω ασύρματο σύστημα παρακολούθησης του pH, που υπερέρχει της παρακολούθησης του pH διαρρινικά, έχει σχεδιαστεί ώστε να είναι φιλικό προς το χρήστη και αναπτύχθηκε αποκλείοντας τυχόν περιορισμούς.

Η παρακολούθηση του pH με το σύστημα Bravo είναι μια ασφαλής, άμεσα διαθέσιμη και επικυρωμένη εναλλακτική μέθοδος που θα μπορούσε να βοηθήσει στο να ξεπεραστούν ορισμένα από τα μειονεκτήματα της παραδοσιακής προσέγγισης (διαρινικά) για την παρακολούθηση του pH. Αξίζει να σημειωθεί, πως καθώς η κάψουλα δε συνδέεται με εξωτερικό καθετήρα, αλλά είναι ασύρματη, ο ασθενής δεν αντιμετωπίζει δυσφορία στην μύτη ή τον λαιμό. Αποτελεί έτσι, τη διαγνωστική εξέταση

που ενδείκνυται για ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν την παραδοσιακή τοποθέτηση καθετήρα του pH και για εκείνους που η περίπτωσή τους απαιτεί μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης του pH. Σαράντα οκτώ ώρες εγγραφής αυξάνουν τη διαγνωστική ακρίβεια του προσδιορισμού ασθενών με παλινδρόμηση οξέως. Στους περιορισμούς της εξέτασης συμπεριλαμβάνονται το κόστος της κάψουλας και η ικανότητα μέτρησης μόνο της παλινδρόμησης, ενώ στις επιπλοκές μία έντονη ενόχληση στο στήθος [1].

Το ασύρματο σύστημα θα μπορούσε να είναι μια σημαντική πρόοδος στη διάγνωση της ασθένειας, γιατί είναι καλύτερα ανεκτή από τη συμβατική παρακολούθηση του pH, αν και οι περισσότεροι ασθενείς έχουν βιώσει μια ήπια αίσθηση ξένου σώματος [12]. Τα δεδομένα που λαμβάνονται από την κάψουλα καταγράφονται και υποβάλλονται σε επεξεργασία από το παρεχόμενο λογισμικό. Οι παράμετροι που μετρούνται είναι:

- το ποσοστό % του συνολικού χρόνου όπου το pH είναι <4,
- ο συνολικός αριθμός των επεισοδίων παλινδρόμησης (τόσο σε όρθια όσο και σε ύπτια θέση),
- η διάρκεια των επεισοδίων παλινδρόμησης,
- ο αριθμός των επεισοδίων παλινδρόμησης (τα οποία διαρκούν περισσότερο από 5 λεπτά),
- η βαθμολογία συμπτωμάτων

2.3.9 Η σπινθηρογραφική μέθοδος στη διάγνωση της ΓΟΠΝ

Το γαστροοισοφαγικό σπινθηρογράφημα χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1972 και αποτελείται από μια σειρά διαδικασιών, χαμηλού κόστους, που είναι εύκολο να εκτελεστούν και είναι ευρέως διαθέσιμες.¹² Ένας βλωμός θειούχου κολλοειδούς με τεχνητό ^{99m} οδηγείται στο στόμαχο και με τη βοήθεια γ-κάμερας καταγράφονται τα επεισόδια της παλινδρόμησης. Παρακολουθείται ο οισοφάγος και δίνονται εικόνες σχετικά με όλα τα τμήματα του οισοφάγου ταυτόχρονα. Επειδή πολλά από τα γεγονότα συμβαίνουν σε σύντομο χρονικό διάστημα, οι εικόνες θα πρέπει να αποκτηθούν πολύ γρήγορα (4-10 εικόνες ανά δευτερόλεπτο για 60s).

Παρέχει ποσοτικά δεδομένα για την καλύτερη αξιολόγηση και για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Παρέχει ακόμη, σημαντικές πληροφορίες τόσο για τη στοματοφαρυγγική όσο και για την οισοφαγική φάση της κατάποσης, αντιπροσωπεύοντας έτσι, ένα χρήσιμο συμπλήρωμα, ή ακόμα και μια έγκυρη εναλλακτική λύση, για τις συμβατικές επεμβατικές εξετάσεις (όπως η μανομετρία οισοφάγου) κατά την αξιολόγηση ανωμαλιών. Τα δεδομένα μπορούν να

¹² Το γαστροοισοφαγικό σπινθηρογράφημα πρέπει να γίνεται μετά από νηστεία τουλάχιστον 3 ώρων, και ιδανικά κατόπιν ολονύκτιας νηστείας.

συνοριστούν, εάν είναι απαραίτητο, αλλά η υψηλή χρονική ανάλυση είναι αναγκαία για την αναγνώριση σύντομων επεισοδίων παλινδρόμησης.

Ως εξέταση χαρακτηρίζεται, από χαμηλή επιβάρυνση ακτινοβολίας, αντικατοπτρίζει την φυσιολογία της οδού που αξιολογείται κατά την πορεία της γ-κάμερας, είναι καλά ανεκτή και απαιτεί ελάχιστη συνεργασία από τους ασθενείς, οι οποίοι κατά τη διάρκεια αυτής, κάθονται κατά προτίμηση σε όρθια θέση. Αυτού του είδους οι μέθοδοι έχουν δείξει εξαιρετική διαγνωστική απόδοση σε πολλές διαταραχές εκ των οποίων πολλές αφορούν στην κινητικότητα του ανώτερου πεπτικού σωλήνα [43].

2.4. Οι επιπτώσεις στις καθημερινές δραστηριότητες του ατόμου που νοσεί από την ΓΟΠΝ

Όλα αυτά τα επίμονα συμπτώματα και οι επιπλοκές της ΓΟΠΝ, τα οποία αναφέρθηκαν παραπάνω, επηρεάζουν το άτομο σε όλες τις πτυχές της ζωής του. Η συχνότητα και η σοβαρότητα της ΓΟΠΝ σχετίζεται άμεσα με τη λειτουργία του ασθενούς και την ευημερία του. Η παλινδρομική νόσος φαίνεται να σχετίζεται θετικά με την ύπαρξη ψυχολογικής συμπτωματολογίας, καθώς οι ασθενείς με ΓΟΠΝ φαίνεται να παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα ψυχολογικής ευεξίας, κοινωνικής λειτουργίας, σωματικής λειτουργίας και ζωτικότητας, αλλά και υψηλά επίπεδα αγχωδών διαταραχών [44], [45]. Κατά τη διάρκεια της νόσου υπάρχει υψηλό φορτίο συμπτωμάτων το οποίο επιδρά σημαντικά στην καθημερινότητα του ατόμου μειώνοντας την ποιότητα ζωής του και την παραγωγικότητα του στην εργασία. Η ψυχική και σωματική εξασθένηση, ειδικά σε ασθενείς οι οποίοι φέρουν σοβαρά συμπτώματα και επιπλοκές της κατάστασης αυτής (π.χ. δυσκολία στην κατάποση, αναπνευστικές διαταραχές, ΟΒ) είναι συχνά αρκετά έντονη [4]. Η έκπτωση σε όλες τις πτυχές της ζωής φάνηκε να είναι υψηλότερη και εντονότερη σε εκείνους τους ασθενείς με μεγαλύτερο και σοβαρότερο φορτίο συμπτωμάτων ΓΟΠΝ [4].¹³

Κεφάλαιο 3: Θεραπευτικές επιλογές

3.1 Μη φαρμακευτική (ο ρόλος της διατροφής στην εξέλιξη της νόσου και η μεταβολή του τρόπου ζωής)

Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής αποτελούν μέρος της θεραπείας για την αντιμετώπιση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Συχνά, παρέχονται συμβουλές που αφορούν σε αλλαγές συνηθειών τις οποίες μπορεί να υιοθετήσει ο ασθενής προκειμένου να βελτιώσει το βιοτικό του επίπεδο. Συγκεκριμένα, οι συμβουλές αυτές αφορούν :

¹³ Έχουν αναφερθεί, περιπτώσεις ασθενών με ΓΟΠΝ, που απουσιάζουν συχνά από την εργασία τους.

- στην απώλεια βάρους,
- στην ανύψωση του προσκέφαλου του κρεβατιού,
- στην διακοπή του καπνίσματος και του αλκοόλ,
- στην αποφυγή των γευμάτων αργά το βράδυ
- στην διακοπή των τροφών που μπορεί να επιδεινώσουν τα συμπτώματα γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, όπως της καφεΐνης, του καφέ, της σοκολάτας, των όξινων τροφίμων (όπως πορτοκάλια και ντομάτες), πικάντικων και τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα λιπαρών [23].

Παρέμβαση στον τρόπο ζωής	Επίδραση της παρέμβασης στις παραμέτρους ΓΟΠΝ	Πηγές δεδομένων	Σύσταση
Απώλεια βάρους	Βελτίωση των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ και του pH του οισοφάγου	Case-Control	Ισχυρή σύσταση για ασθενείς με BMI> 25 ή ασθενείς με πρόσφατη αύξηση βάρους
Ανύψωση προσκέφαλου κρεβατιού	Βελτιωμένο pH του οισοφάγου και συμπτώματα	Τυχαία ελεγχόμενη δοκιμή	Ανύψωση του κρεβατιού με αφρώδη σφήνα σε ασθενείς με νυκτερινή ΓΟΠΝ
Αποφυγή βραδινών γευμάτων	Βελτιωμένη νυκτερινή γαστρική οξύτητα αλλά όχι συμπτώματα	Case-Control	Αποφύγετε την κατανάλωση γευμάτων με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά μέσα σε 2-3 ώρες απόκλισης
Διακοπή καπνού και οιοπνεύματος	Καμία αλλαγή στα συμπτώματα ή στο pH του οισοφάγου	Case-Control	Δεν συνιστάται η βελτίωση των συμπτωμάτων ΓΟΠΝ
Αποφυγή σοκολάτας, καφεΐνης, πικάντικων τροφίμων, εσπεριδοειδών, ανθρακούχων ποτών	Δεν έγιναν μελέτες	Καμία απόδειξη	Δεν συνιστάται συστηματικά ασθενείς με ΓΟΠΝ. Η εκλεκτική εξάλειψη θα μπορούσε να εξεταστεί οι ασθενείς παρατηρήσουν συσχετισμό με τα συμπτώματα ΓΟΠΝ, βελτίωση με εξάλειψη

Πίνακας 1. Αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων του τρόπου ζωής για την ΓΟΠΝ

Μια συστηματική ανασκόπηση αξιολόγησε την επίδραση διατροφικών και άλλων τροποποιήσεων του τρόπου ζωής, στην πίεση του κάτω οισοφαγικού σφιγκτήρα, στο pH του οισοφάγου και στα συμπτώματα της ΓΟΠΝ [23]. Η κατανάλωση καπνού (12 δοκιμές), η σοκολάτα (2 δοκιμές), τα ανθρακούχα αναψυκτικά (2 δοκιμές) και η δεξιά πλευρική θέση (3 δοκιμές) αποδείχθηκαν ότι προκαλούν χαμηλότερη πίεση του κάτω οισοφαγικού σφιγκτήρα (ΚΟΣ).

Αντιθέτως, η καφεΐνη (14 δοκιμές), τα πικάντικα τρόφιμα (2 δοκιμές), τα εσπεριδοειδή (3 δοκιμές) και τα λιπαρά τρόφιμα (9 δοκιμές) αποδείχθηκε ότι δεν είχαν καμία επίδραση. Από την άλλη πλευρά, υπήρξε αύξηση των χρόνων έκθεσης του οισοφαγικού οξέος με την κατανάλωση καπνού και οινοπνεύματος, όχι όμως με την κατανάλωση σοκολάτας και λιπαρών τροφών · ούτε όμως και η διακοπή του καπνού και του οινοπνεύματος (4 δοκιμές) έδειξε ότι αυξάνει ή βελτιώνει το pH του οισοφάγου ή βελτιώνει τα συμπτώματα της ΓΟΠΝ. Είναι γεγονός ότι παρά τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα μελέτες δεν έχει αποδειχθεί η κλινική βελτίωση, στα συμπτώματα της ΓΟΠΝ, ως αποτέλεσμα της διακοπής του καφέ, τη σοκολάτα, τα πικάντικα τρόφιμα, τα εσπεριδοειδή, τα ανθρακούχα ποτά, τα λιπαρά τρόφιμα ή τη μέντα [23].

Σε ό,τι αφορά στην αύξηση του σωματικού βάρους, ακόμη και σε άτομα με φυσιολογικό ΔΜΣ (Δείκτης Μάζας Σώματος) έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με νέα εμφάνιση συμπτωμάτων ΓΟΠΝ [13]. Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει μείωση των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ κατόπιν απώλειας βάρους, αφού το υπερβολικό βάρος αυξάνει τον κίνδυνο για τα συμπτώματα της νόσου, λόγω της αύξησης της κλίσης του ΚΟΣ, της αύξησης της εμφάνισης διαφραγματοκοίλης, της αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης και της παραγωγής χολής και παγκρεατικών ενζύμων [46]. Για κάθε μονάδα αύξησης του ΔΜΣ, παρατηρείται περίπου 10% αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης και αυτό πιθανόν οφείλεται στην αύξηση του όγκου του κοιλιακού λίπους το οποίο ασκεί μηχανική πίεση στο στομάχι. Η συχνότητα και η σοβαρότητα της καούρας και της παλινδρόμησης στα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα είναι πιο έντονη από ότι στα άτομα με φυσιολογικό βάρος. Η γαστρική παράκαμψη Roux-en-Y, έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στη μείωση των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ σε περιπτώσεις νοσογόνου παχυσαρκίας. Μια μεγάλη μελέτη περίπτωσης-ελέγχου βασισμένη στο NHS Health Cohort κατέδειξε μείωση κατά 40% των συχνών συμπτωμάτων ΓΟΠΝ για τις γυναίκες που μείωσαν τον ΔΜΣ τους κατά 3,5 μονάδες ή περισσότερο [13].

Επιπροσθέτως, και η μη ανύψωση του προσκέφαλου του κρεβατιού έχει συνδεθεί με την επιδείνωση των τιμών του οισοφαγικού pH και των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ. Τρεις τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έχουν δείξει βελτίωση στα συμπτώματα της νόσου και στις τιμές του οισοφαγικού pH με την ανύψωση της κεφαλής με τη χρήση σφηνών αφρού [13].

3.1.1 Η Διατροφική παρέμβαση στην αντιμετώπιση της νόσου

Τα αυξανόμενα ποσοστά εμφάνισης ΓΟΠΝ, μαζί με τον αυξανόμενο επιπολασμό της στον γενικό πληθυσμό, ενθάρρυναν την εξέταση των διατροφικών συνηθειών που φέρονται να συμβάλλουν στην ανάπτυξη συμπτωμάτων της παλινδρόμησης. Όπως θα δούμε παρακάτω, η κατανάλωση λιπαρών και τηγανητών τροφών, τα όξινα φρούτα, καθώς και τα πικάντικα τρόφιμα αποτελούν κατηγορίες τροφών που φαίνεται επίσης, να προκαλούν συμπτώματα παλινδρόμησης, αλλά και να επιδεινώνουν την οπισθοστερνική καυσιαλγία [47].

▪ Εσπεριδοειδή

Τα εσπεριδοειδή, και άλλα όξινα τρόφιμα (όπως οι ντομάτες), θεωρούνται τροφές επικίνδυνες που προκαλούν συμπτώματα παλινδρόμησης κυρίως λόγω της οξύτητάς τους [47]. Τα φρούτα που ανήκουν στην οικογένεια των εσπεριδοειδών¹⁴, καθώς και οι χυμοί φρούτων, εξαιτίας του χαμηλού pH προκαλούν τη διέγερση των μηχανικών υποδοχέων στον οισοφάγο με αποτέλεσμα να προκαλούνται δυσάρεστα συμπτώματα, ειδικότερα, εάν παρουσιάζεται φλεγμονή στον οισοφαγικό βλεννογόνο [48]. Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών που πάσχουν από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση δηλώνουν έντονη καούρα μετά από την κατανάλωση πορτοκαλιού και χυμό γκρέιπφρουτ.

Προς το παρόν καμία μελέτη δε συστήνει αποκλεισμό της κατανάλωσης των εσπεριδοειδών από τις διατροφικές συνήθειες ασθενών με ΓΟΠΝ, καθώς δεν έχει παρατηρηθεί σε όλες τις περιπτώσεις δυσλειτουργία του ΚΟΣ. Έτσι, στη μερίδα ατόμων που έχει σημειωθεί το σύμπτωμα της καούρας και η μεγάλου βαθμού παλινδρόμηση, ως αποτέλεσμα κατανάλωσης όξινων χυμών πορτοκαλιού, συστήνεται απλώς η αντικατάστασή τους από χυμούς φρούτων με μικρότερη οξύτητα [16].

▪ Πικάντικα

Μερίδα ασθενών που νοσούν από την ΓΟΠΝ αναφέρουν συμπτώματα καούρας μετά από την κατανάλωση πικάντικων τροφών. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να υποδεικνύουν την επιδείνωση της παλινδρόμησης μετά από την κατανάλωση τους. Σύμφωνα με μία μελέτη, μετά από την πρόσληψη κρεμμυδιού φάνηκε ότι αυξήθηκε ο αριθμός επεισοδίων της παλινδρόμησης και της έκθεσης του οισοφάγου στο οξύ, αλλά τα αποτελέσματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες. Σε κάθε περίπτωση, οι ασθενείς που παραπονιούνται πως οι πικάντικες τροφές επιδεινώνουν τα συμπτώματα της νόσου είναι ορθό να αποφεύγουν την κατανάλωση τους [16].

¹⁴ Σημειώνεται ότι τα εσπεριδοειδή επιδεινώνουν τα συμπτώματα της καυσιαλγίας.

▪ **Υδατάνθρακες**

Μία διατροφή που περιλαμβάνει χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες οδηγεί στην μείωση των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ, καθώς μειώνει την έκθεση του οισοφάγου στο οξύ λόγω του χαμηλού θερμιδικού φορτίου [49], [50]. Η γνώση που έχουμε είναι ότι η πρόσληψη ολιγοσακχαριτών και δισακχαριτών αυξάνουν τα συμπτώματα της παλινδρόμησης στο 24ωρο, καθώς με την πρόσληψή τους οδηγούν σε χαλάρωση του ΚΟΣ. Επίσης, οι διαιτητικές ζάχαρες επηρεάζουν τη λειτουργία του ΚΟΣ ερεθίζοντας τις πεπτιδικές ορμόνες, όπως την γαστρίνη, προκαλώντας την επιστροφή των γαστρικών υγρών στον οισοφάγο. Άλλα πεπτικά στομάχου, όπως η χολοκυστοκίνη (CCK) και η γλουκαγόνη, φαίνεται επίσης, να ερεθίζουν το πεπτικό σύστημα. Παρόλα αυτά, υπάρχει η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα για να διευκρινιστεί ο μηχανισμός λειτουργίας των υδατανθράκων με την σχέση της ΓΟΠΝ [51].

▪ **Λιπαρές τροφές**

Η σύνθεση των γευμάτων, επηρεάζει τα συμπτώματα της παλινδρόμησης καθώς και την έκθεση του οισοφάγου στο οξύ. Στους ασθενείς που παρουσιάζουν οισοφαγικά συμπτώματα συστήνεται η αποφυγή κατανάλωσης λιπαρών τροφών. Η άποψη αυτή στηρίζεται στην απόδειξη πως σε άτομα με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση έχει σημειωθεί έντονη εμφάνιση των συμπτωμάτων μετά από την κατανάλωση τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα λιπαρών. Είναι συνεπώς, εμφανής η άμεση σχέση ανάμεσα στα συμπτώματα της ΓΟΠΝ και στην υψηλή πρόσληψη λίπους¹⁵ που έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκθεσης του οισοφάγου σε οξύ [52].

Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, τα γεύματα που περιέχουν αρκετό λίπος μπορούν να μειώσουν την πίεση του οισοφαγικού σφιγκτήρα σε αντίθεση με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη και ίδιας θερμιδικής αξίας. Ακόμη, οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος μπορεί να αποτελούν κίνδυνο για την ανάπτυξη του οισοφάγου Barrett [53]. Σημαντικό ρόλο έχει επίσης, και το μέγεθος του γεύματος διότι ένα μικτό και μεγάλο γεύμα φαίνεται να προκαλεί περισσότερα επεισόδια αναρροής απ' ό,τι τα μικρά γεύματα, μιας κι έτσι επηρεάζεται ο ρυθμός γαστρικής κένωσης, άρα και η σοβαρότητα της παλινδρόμησης. Υποστηρίζεται πάντως, πως είναι σημαντικότερο να περιοριστεί το υψηλό θερμιδικό φορτίο των γευμάτων παρά η περιεκτικότητα του γεύματος σε λίπος [52].

▪ **Κονσερβοποιημένα τρόφιμα**

Η χρήση κονσερβοποιημένων τροφών έχει συσχετιστεί με λειτουργική δυσπεψία. Τα συμπτώματα της νόσου από την κατανάλωση κονσερβοποιημένων τροφίμων μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη

¹⁵ Το λίπος μειώνει την πίεση του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (ΚΟΣ) , αυξάνει το ρυθμό της παροδικής χαλάρωσης του ΚΟΣ και αυξάνει την καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης

καρκίνου στομάχου λόγω των υψηλών συγκεντρώσεων σε νιτρικά άλατα. Έχει παρατηρηθεί πως ο κίνδυνος της παλινδρόμησης αυξάνεται στα άτομα που καταναλώνουν κονσερβοποιημένα τρόφιμα (που φέρουν μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε αλάτι) σε σύγκριση με τα άτομα που αποφεύγουν τυποποιημένες τροφές. Προτείνεται λοιπόν, στα άτομα που παρατηρούν προβλήματα από τα κονσερβοποιημένα τρόφιμα να τα αποφεύγουν [53].

▪ **Σοκολάτα**

Η σοκολάτα συχνά εμπλέκεται στην επιδείνωση των συμπτωμάτων παλινδρόμησης, καθώς με τη κατανάλωση της, έχει φανεί ότι μειώνεται η πίεση του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα και αυξάνεται ο χρόνος έκθεσης του οισοφαγικού βλεννογόνου σε οξύ. Αξίζει να αναφέρουμε όμως ότι καμία μελέτη δεν αξιολόγησε το όφελος της απουσίας της σοκολάτας από το διατροφολόγιο των ασθενών [11].

▪ **Ο ρόλος της μεσογειακής διατροφής**

Διάφορα σχήματα διατροφής έχουν μελετηθεί για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ, ειδικά σε ασθενείς με άλλες συνυπάρχουσες παθήσεις. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου σημειώθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων παλινδρόμησης μετά την έναρξη της δίαιτας, στα πρότυπα της μεσογειακής διατροφής, μέσω της πρόσληψης λαχανικών, όσπριων, φρούτων, δημητριακών ολικής αλέσεως, και ψαριών, ελαιόλαδο, μέτριες ποσότητες αλκοόλ και γαλακτοκομικών προϊόντων και χαμηλές ποσότητες κόκκινου ή μεταποιημένου κρέατος [16], [54].

Πρόσφατη μελέτη, με δείγμα 817 συμμετέχοντες, διαπίστωσε ότι η υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής μείωσε αισθητά τον κίνδυνο ανάπτυξης συμπτωμάτων ΓΟΠΝ σε συνδυασμό με την τακτικότητα των γευμάτων, τον ήπιο ρυθμό κατανάλωσης της τροφής, καθώς και τη μεγάλη χρονική απόσταση μεταξύ τελευταίου γεύματος και ύπνου [55]. Συμπερασματικά, η υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής μαζί με την συνολική αλλαγή της διατροφικής συμπεριφοράς φαίνεται να έχει μόνο θετικό αντίκτυπο στα συμπτώματα της ΓΟΠΝ.

▪ **Φυτικές ίνες**

Η λήψη φυτικών (διαιτητικών) ινών φαίνεται να οδηγεί στην αύξηση του ΚΟΣ, καθώς συμβάλει στην καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην καταπολέμηση της καούρας. Η λήψη λοιπόν, των φυτικών ινών δρα προστατευτικά για τους ασθενείς με ΓΟΠΝ αφού όλα δείχνουν πως τα συμπτώματα της νόσου είναι ελεγχόμενα. Τα άτομα που πρόσθεσαν περισσότερη φυτική ίνα στις διατροφικές του συνήθειες μείωσαν σε μεγάλο βαθμό τον κίνδυνο των συμπτωμάτων της νόσου, σε αντίθεση με τους ασθενείς που δεν τροποποίησαν την διατροφική συμπεριφορά τους συνεχίζοντας την κατανάλωση προϊόντων με χαμηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες. Άρα, όσον

αφορά στη θετική σχέση ανάμεσα στην παλινδρόμηση και την πρόσληψη μεγάλης περιεκτικότητας σε διαιτητική ίνα μπορούν να γίνουν μόνο υποθέσεις για τον μηχανισμό λειτουργίας των φυτικών ινών σε σχέση με την ΓΟΠΝ. Για παράδειγμα, θεωρείται ότι τα νιτρικά οξείδια στο περιβάλλον του στομάχου παράγουν μη ενζυμικά νιτρόδη και προκαλούν τη χαλάρωση του κατώτερου οισοφαγικού σφικτήρα οδηγώντας με αυτό τον τρόπο στην αναρροή. Οι διαιτητικές ίνες στη συνέχεια, απομακρύνουν τα νιτρόδη από τον στόμαχο αποτρέποντας τη διαθεσιμότητα του υποστρώματος για τη σύνθεση μη ενζυματικού νιτρικού οξειδίου [56].

❖ Γεύμα ελαφρύ το βράδυ

Η λήψη των γευμάτων σε διαφορετικούς χρόνους έχει ανόμοιες επιδράσεις στο ενδογαστρικό pH. Τα γεύματα είναι ο παράγοντας που προσδιορίζουν τις αλλαγές στο pH. Μετά το τελευταίο γεύμα, προκαλείται πτώση του pH σε χαμηλές τιμές, ενώ στη συνέχεια μετά τα μεσάνυκτα αυξάνεται. Όταν το τελευταίο γεύμα της ημέρας γίνεται σε απογευματινή ώρα τότε μετά τα μεσάνυκτα το pH είναι υψηλότερο. Αντιθέτως, εάν το τελευταίο γεύμα γινόταν στις 9μμ το pH δεν θα είχε αυξηθεί. Συνεπώς, το δείπνο προκαλεί μία αύξηση μικρής διάρκειας των τιμών του pH. Στη συνέχεια, το pH μέσα σε διάστημα τριών έως τεσσάρων ωρών μειώνεται και αυξάνεται κατά το υπόλοιπο της νύχτας [57].

Το pH φαίνεται επίσης να μειώνεται πριν την κατανάλωση του πρωινού γεύματος. Σε αντίθεση, το μεσημεριανό αυξάνει το pH αρκετά σε σχέση με τα επίπεδα των πρώτων πρωινών ωρών. Οι συγκεντρώσεις γαστρίνης συνδέονται άμεσα με την λήψη των γευμάτων. Υπάρχουν υψηλά αποθέματα γαστρίνης μετά από κάθε γεύμα και χαμηλά μέσα στη διάρκεια της νύχτας. Ένα βραδινό γεύμα που λαμβάνεται νωρίς παρατείνει τη φάση κατά την οποία τη νύχτα το pH είναι υψηλότερο, ενώ το βραδινό που λαμβάνεται αργά δημιουργεί υψηλά οξέα στομάχου μέσα στην νύχτα. Επίσης, δεν υπάρχουν μεγάλες διαφορές ανάμεσα στο pH κατά τις απογευματινές ώρες ή μετά το πρωινό με τα επίπεδα pH που υφίστανται κατά τη λήψη γεύματος νωρίς ή αργά το βράδυ. Είναι γεγονός ότι ο ερεθισμός του στομάχου από το γεύμα για να προκαλέσει την έκκριση των οξέων σταματάει περίπου 7 ώρες μετά το γεύμα. Αυτό έχει αποδειχτεί παρατηρώντας ότι 4-8 ώρες μετά το γεύμα το ενδογαστρικό pH αρχίζει να αυξάνεται από τις χαμηλές τιμές που ήταν πριν. Οι βραδινές τιμές του pH μετά από ένα βραδινό γεύμα που έχει ληφθεί νωρίς μας αποδεικνύει ότι τα οξέα του στομάχου σταματάνε ακριβώς την ώρα που αρχίζει η αύξηση του pH για να μην το εμποδίσουν, ενώ η καθυστερημένη κατανάλωση δείπνου συμπίπτει με τη νυχτερινή αύξηση του pH και παρεμβαίνει σε αυτή και έτσι αποτρέπει την νυκτερινή αύξηση του pH [58], [59].

Η γαστρική κένωση είναι επίσης πιο αργή σε ένα γεύμα που λαμβάνεται αργά την νύχτα παρά σε ένα γεύμα που λαμβάνεται νωρίς [58]. Μετά από την κατανάλωση ενός γεύματος αργά το βράδυ υπάρχουν αυξημένα επεισόδια αναρροής σε σύγκριση με την κατανάλωση γεύματος νωρίς. Σοβαρά

και περισσότερα επεισόδια παλινδρόμησης σημειώνονται μετά την κατανάλωση γεύματος αργά το βράδυ σε υπέρβαρα άτομα. Συγκεκριμένα, ασθενείς με ΓΟΠΝ, οι οποίοι λαμβάνουν μέχρι αργά το βράδυ γεύμα, έχουν μεγαλύτερη παλινδρόμηση οξέος σε σύγκριση με εκείνους που το καταναλώνουν νωρίς, ιδιαίτερα σε άτομα υπέρβαρα και με οισοφαγίτιδα. Όσο νωρίτερα λαμβάνεται λοιπόν, το τελευταίο γεύμα τόσο λιγότερα επεισόδια παλινδρόμησης παρατηρούνται [60].

3.1.2 Παχυσαρκία και ΓΟΠΝ

Η παχυσαρκία αυξάνεται σε όλο τον κόσμο με ταχύτατο ρυθμό, λαμβάνοντας διαστάσεις επιδημίας [61].¹⁶ Πρόσφατη έρευνα του WHO αναφέρει πως το 2008 1,5 δισεκατομμύρια άνθρωποι, άνω των 20 ετών, βρέθηκαν υπέρβαρα. Στο δείγμα αυτό, 200 εκατομμύρια άνδρες και σχεδόν 300 εκατομμύρια γυναίκες κρίθηκαν ως παχύσαρκοι [62]. Η παρατήρηση μιας ταυτόχρονης αύξησης της συχνότητας της παχυσαρκίας και της ΓΟΠΝ προτείνει μια πιθανή παθογενετική σύνδεση μεταξύ αυτών των δύο καταστάσεων. Μελέτες έχουν δείξει ότι το αυξημένο βάρος και η παχυσαρκία σχετίστηκαν με συμπτώματα ΓΟΠΝ, διαβρωτική οισοφαγίτιδα και αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου [63]. Έτσι, οι παχύσαρκοι άνθρωποι βιώνουν αυτή την κατάσταση, περισσότερο από τον γενικό πληθυσμό. Πιο συγκεκριμένα, το ποσοστό επικράτησης των συμπτωμάτων ΓΟΠΝ είναι 23% σε άτομα με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) $30 \text{ kg} / \text{m}^2$ φανερώνοντας πως όχι μόνο η παρουσία αλλά και η σοβαρότητα της ΓΟΠΝ συνδέεται με το ΔΜΣ του ασθενούς [46], [63]. Οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, οι οποίοι ευθύνονται για αυτή τη σύνδεση ανάμεσα στο αυξημένο βάρος και στη ΓΟΠΝ, δεν έχουν προσδιοριστεί πλήρως, παρά έχουν τεθεί κάποιες υποθέσεις. Το βέβαιο είναι πως το αυξημένο βάρος και η ΓΟΠΝ συνδέονται αφού όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, το υπερβολικό βάρος αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων ΓΟΠΝ, λόγω της αύξησης της κλίσης του οισοφαγικού σφιγκτήρα, της αύξησης της εμφάνισης διαφραγματοκοιλίας, της αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης και της παραγωγής χολής και των παγκρεατικών ενζύμων [46], [16], [6].

Από την άλλη πλευρά, ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός, ο οποίος εκφράζεται από την αυξημένη περίμετρο της μέσης, θα μπορούσε να συσχετιστεί με αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση που αυξάνεται στα παχύσαρκα άτομα και συσχετίζεται άμεσα με το ΔΜΣ, και την περίμετρο της μέσης [63]. Για κάθε μονάδα αύξησης του ΔΜΣ, παρατηρείται περίπου 10% αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης και αυτό πιθανόν οφείλεται στην αύξηση του όγκου του κοιλιακού λίπους το οποίο ασκεί μηχανική πίεση στο στομάχι [63].

Οι βariatρικές εγχειρήσεις βελτιώνουν τα συμπτώματα ΓΟΠΝ κατά κύριο λόγο γιατί μειώνουν την κοιλιακή πίεση και δευτερευόντως γιατί μειώνεται το βάρος [46]. Είναι γνωστό ότι η διαφραγματοκοιλία συνήθως συνδέεται με συμπτωματική ΓΟΠΝ και οι ασθενείς με μη φυσιολογική

¹⁶ Πιο συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει διπλασιαστεί τα τελευταία 20 χρόνια.

έκθεση του οισοφάγου σε οξύ έχουν σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό σε διαφραγματοκήλη. Στους ασθενείς αυτούς, η οισοφαγίτιδα και το χαμηλό οισοφαγικό pH είναι πιο συχνά σε σχέση με τους μη νοσούντες [63]. Ακόμη κι αν το 85% των ασθενών με ΓΟΠΝ έχει έναν ελαττωματικό ΚΟΣ, μια κανονική πίεση αυτού δεν αποκλείει ΓΟΠΝ, επειδή η παθοφυσιολογία μπορεί να συνδέεται με μη φυσιολογική χαλάρωση του ΚΟΣ ή αύξηση της θωρακοκοιλιακής κλίσης. Τα παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν υψηλό επιπολασμό του ελαττωματικού ΚΟΣ πιθανώς λόγω της αυξημένης παρουσίας διαφραγματοκήλης [46], [63]. Ο πιο σημαντικός μηχανισμός αντιρροής στα άτομα αυτά φαίνεται να είναι οι παροδικές χαλαρώσεις του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα, ενώ βρέθηκε ότι εμφανίζουν και μειωμένη εμφάνιση υποτασικού ΚΟΣ σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογικό βάρος.

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός ο οποίος συνδέει την παχυσαρκία με την ύπαρξη της ΓΟΠΝ είναι η βραδύτερη κάθαρση του οισοφάγου από το οξύ. Τα παχύσαρκα άτομα με ΓΟΠΝ φαίνεται να έχουν αλλαγμένη κινητικότητα του οισοφάγου και επίσης, μειωμένη κάθαρση του οισοφάγου από το οξύ [63]. Η κάθαρση του οισοφάγου από την αναρροή γίνεται με τη δράση του σάλιου και της περισταλτικής κίνησης του οισοφάγου. Ελαττωματικότητα στην περισταλτική κίνηση του οισοφάγου παρατηρείται στο 40-50% των ασθενών με ΓΟΠΝ και συνδέεται με τη σοβαρότητα της βλάβης του βλεννογόνου και των συμπτωμάτων της νόσου. Ως αποτέλεσμα, τα παχύσαρκα άτομα λόγω της μειωμένης παραγωγής σάλιου, και της μειωμένης κινητικότητας του οισοφάγου, αντιμετωπίζουν δυσκολία στην οισοφαγική κάθαρση [46].

Συμπερασματικά, αποτελεί αδιαμφισβήτητο γεγονός η σχέση ανάμεσα στην αύξηση του σωματικού βάρους και στην αύξηση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ΓΟΠΝ, καθώς επίσης και η σχέση μεταξύ της μείωσης του βάρους και της μείωσης των συμπτωμάτων της ασθένειας, αποδεικνύοντας έτσι, τη στενή σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και της ΓΟΠΝ. Έτσι, ένα δομημένο πρόγραμμα απώλειας βάρους μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων αυτής, καθώς η απώλεια σπλαχνικού λίπους σχετίζεται με βελτίωση όλων των παραμέτρων της νόσου. Επιπροσθέτως, η χαμηλών θερμίδων διαίτα σε συνδυασμό με την απώλεια βάρους, σχετίζεται με μείωση των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ, μείωση του βήχα, καλύτερευση του οισοφαγικού pH και αύξηση της ανταπόκρισης στη φαρμακολογική θεραπεία [46],[60],[64],[65]. Τέλος, η αύξηση του βάρους, ακόμη και σε άτομα με φυσιολογικό ΔΜΣ, έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση των συμπτωμάτων ΓΟΠΝ [3].

3.2. Φαρμακευτική

Οι φαρμακευτικές επιλογές για τους ασθενείς που αποτυγχάνουν στις ριζικές παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής τους περιλαμβάνουν τα αντιόξινα, τους ανταγωνιστές υποδοχέα ισταμίνης (H2RA) και τη θεραπεία με PPI. Πιο αναλυτικά:

- **Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPI)**

Η θεραπεία με τους αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPI) χορηγείται για την αντιμετώπιση του οξέος σε παθήσεις του άνω πεπτικού, συμπεριλαμβανομένης και της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, και έχει συσχετισθεί με την καλύτερη επούλωση και τα μειωμένα ποσοστά υποτροπής, λόγω της κατασταλτικής επίδρασής τους στην έκκριση υδροχλωρικού οξέος. Υπάρχουν επί του παρόντος εφτά διαθέσιμες PPI, συμπεριλαμβανομένων τριών που μπορούν να ληφθούν χωρίς ιατρική συνταγή που είναι η ομεπραζόλη, το όξινο ανθρακικό νάτριο ομεπραζόλης, η λανσοπραζόλη, ενώ οι υπόλοιπες τέσσερις είναι διαθέσιμες μόνο με συνταγή και είναι η ραβεπραζόλη, η παντοπραζόλη, η εσομεπραζόλη και η δεξαλανσοπραζόλη. Ωστόσο, οι μετα-αναλύσεις δε δείχνουν σημαντική υπεροχή μίας αντλίας πρωτονίων, έναντι των υπολοίπων, στην καταπολέμηση των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ [34].

Μία μετα-ανάλυση κατέδειξε υψηλότερους ρυθμούς επούλωσης για όλους τους βαθμούς διαβρωτικής οισοφαγίτιδας με τη χρήση θεραπείας με PPI, καθώς παρείχαν ταχύτερη και περισσότερο αποτελεσματική ανακούφιση από την καούρα. Οι PPI (όπως η ομεπραζόλη, η λανσοπραζόλη και η παντοπραζόλη) επιφέρουν καλύτερη ανακούφιση στα συμπτώματα των ασθενών με διαβρωτική οισοφαγίτιδα περίπου 70-80% σε σύγκριση με ασθενείς με μη διαβρωτική οισοφαγίτιδα [24]. Όμως, σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση, συγκριτικά με τα Η2ΑΕ και τα προκινητικά, τα PPI είναι κατάλληλα και για την ανακούφιση της καούρας στους ασθενείς με μη-διαβρωτική γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση [34]. Άλλη μετα-ανάλυση εξετάζοντας την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με PPI εσομεπραζόλη, για την επούλωση της διαβρωτικής οισοφαγίτιδας, στις 4 εβδομάδες σημειώθηκε σχετική αύξηση της πιθανότητας ανακούφισης των συμπτωμάτων ΓΟΠΝ της τάξεως του 8%, αποδίδοντας μία μείωση του κινδύνου υποτροπιασμού της τάξεως του 5%, ενώ στις 8 εβδομάδες αγωγής έδειξε να υπάρχει σχετική βελτίωση της επούλωσης της διαβρωτικής οισοφαγίτιδας, [33].

Όλοι οι PPI, με εξαίρεση τη διττανθρακική ομεπραζόλη-νάτριο και τη δεξαλανσοπραζόλη, θα πρέπει να χορηγούνται 30-60 λεπτά πριν από τα γεύματα, ώστε να εξασφαλιστεί η μέγιστη αποτελεσματικότητα. Το διττανθρακικό νάτριο οξυπραζόλης, ένα PPI άμεσης αποδέσμευσης, έχει αποδειχθεί ότι ελέγχει πιο αποτελεσματικά το νυκτερινό γαστρικό pH κατά τις πρώτες 4 ώρες ύπνου σε σύγκριση με άλλους PPI. Το εάν αυτό το αποτέλεσμα οδηγεί σε οποιοσδήποτε ανώτερες κλινικές εκβάσεις, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου των συμπτωμάτων, απαιτεί αντικείμενο περαιτέρω έρευνας. Η δεξαλανσοπραζόλη είναι ένα διπλό PPI καθυστερημένης αποδέσμευσης που κυκλοφόρησε το 2009 οι συγκριτικές δοκιμές της οποίας, σε σύγκριση μόνο με λανσοπραζόλη 30 mg, έδειξαν πως η πρώτη όχι μόνο έχει ανώτερο έλεγχο στις τιμές του οισοφαγικού pH, σε μία δοκιμή, αλλά και την ευκολία να μπορεί να χορηγηθεί οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας, ανεξάρτητα από την πρόσληψη

τροφής. Η υπεροχή της λανσοπραζόλης φαίνεται ωστόσο, στην επούλωση της διαβρωτικής οισοφαγίτιδας [33].

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αναμένεται ότι πλήρη ανακούφιση στη θεραπεία με PPI θα επιδείξει το 70-80% των ασθενών, με διαβρωτική οισοφαγίτιδα, και το 60% ασθενών με ΓΟΠΝ, χωρίς διαβρωτική οισοφαγίτιδα. Η μερική ανακούφιση από τα συμπτώματα της ΓΟΠΝ, μετά από μια τυπική πορεία θεραπείας με PPI 8 εβδομάδων, βρέθηκε στο 30-40% των ασθενών και δε διαφέρει από τις περιπτώσεις ασθενών που λαμβάνουν PPI σταθερά μία ή δύο φορές την ημέρα [38]. Οι PPI με καθυστερημένη απελευθέρωση είναι πιο αποτελεσματικοί στον έλεγχο του ενδογαστρικού pH όταν λαμβάνονται πριν από το γεύμα και λιγότερο αποτελεσματικοί όταν λαμβάνονται κατά την κατάκλιση. Εξαιρέση από αυτόν τον κανόνα φαίνεται να αποτελεί η χορήγηση της δεξλανσοπραζόλης, η οποία φαίνεται ότι έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα στον έλεγχο του pH, ανεξάρτητα από το χρόνο γεύματος, αλλά και το όξινο ανθρακικό νάτριο ομεπραζόλης, το οποίο μπορεί να ελέγχει το νυκτερινό pH όταν χορηγείται κατά την κατάκλιση [18]. Τα δεδομένα από μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη κατέδειξαν ότι στις περιπτώσεις ασθενών με ΓΟΠΝ, που λαμβάνουν λανσοπραζόλη μία φορά την ημέρα, η αλλαγή της θεραπείας τους με εσομεπραζόλη, άπαξ ημερησίως, ήταν εξίσου αποτελεσματική με την αύξηση της λανσοπραζόλης δύο φορές την ημέρα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την εναλλαγή των δοσολογιών περισσότερες από μία φορές σε μερικούς ή μη ανταποκριτές, ώστε να ελέγχεται το νυκτερινό pH όταν χορηγούνται την ώρα του ύπνου [18].

Η θεραπεία με PPI θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ΓΟΠΝ που επιμένουν να εμφανίζουν συμπτώματα ακόμη και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, αλλά και σε ασθενείς με επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της διαβρωτικής οισοφαγίτιδας και της νόσου Barrett. Στους ασθενείς που διαπιστώθηκε ότι έχουν οποιοδήποτε μήκος BE, μελέτες έχουν υποδείξει πως με τη λήψη PPI ο κίνδυνος δυσπλασίας είναι μικρός. Ακόμη, ότι οι ασθενείς που δεν έχουν διαβρωτική οισοφαγίτιδα, αλλά έχουν ήπια συμπτώματα ΓΟΠΝ, μπορούν να ακολουθήσουν με επιτυχία τη θεραπεία με PPI. Σε κάθε περίπτωση, η θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων θεωρείται ασφαλής, καθώς τα φάρμακα αυτά επιφέρουν σπάνιες παρενέργειες, οι πιο κοινές από τις οποίες μπορούν να είναι η ναυτία, η διάρροια, η κεφαλαλγία, η αϋπνία και η αναφυλαξία [5].

▪ **Ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂ της ισταμίνης (H₂RA)**

Η καταστολή της έκκρισης γαστρικού οξέος είναι δυνατό να επιτυγχάνεται και με χορήγηση H₂RA, οι οποίοι αναστέλλουν την παραγωγή οξέος, καθώς ανταγωνίζονται την ισταμίνη αντιστρεπτά για τους H₂-υποδοχείς, στη μεμβράνη των τοιχωματικών κυττάρων. Στη συνέχεια, μειώνουν τη δράση

της πρωτεϊνικής κινάσης, οπότε μειώνεται και η λειτουργία της αντλίας πρωτονίων. Έτσι, επιτυγχάνεται μείωση της έκκρισης οξέος στο στομάχι.

Η λήψη τους σχετίζεται με τον έλεγχο του ολονυκτίου pH, όταν δοσολογείται ως αναγκαία βάση σε ασθενείς με προκλητικά νυκτερινά συμπτώματα, αφού χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση από τα συμπτώματα της ΓΟΠΝ και κυρίως για εκείνα που εμφανίζονται κατά τις νυκτερινές ώρες. Έτσι, οι H2RA μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τα PPI για διάστημα περίπου μιας εβδομάδας μόνο, κι αυτό, διότι η μακροχρόνια λήψη τους μπορεί να προκαλέσει ταχυφυλαξία¹⁷ στον ασθενή [27]. Ωστόσο, η χρήση των H2RA είναι περιορισμένη στην εποχή μας, καθώς θεωρούνται λιγότερο αποτελεσματικοί σε σύγκριση με τα PPI.

▪ Προκινικά

Η προκινητική θεραπεία με την μετοκλοπραμίδη, είναι μια άλλη επιλογή που εξετάζεται συχνά για αυτούς τους ασθενείς. Η μετοκλοπραμίδη έχει δείξει ότι αυξάνει τον τόνο του οισοφαγικού σφιγκτήρα, ενισχύει την περιτονία του οισοφάγου και αυξάνει την γαστρική εκκένωση (και σε αυτή την περίπτωση μπορούν να χορηγηθούν σε συνδυασμό με PPI). Παρόλα αυτά, άλλα κλινικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού των θεραπειών μετοκλοπραμιδης και PPI δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Ο λόγος έγκειται στο γεγονός ότι η χρήση της μετοκλοπραμιδης περιορίστηκε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως υπνηλία, διέγερση, ευερεθιστότητα, κατάθλιψη, δυστονικές αντιδράσεις και όψιμη δυσκινησία σε <1% των ασθενών.

Για τον μικρό αριθμό ασθενών που μπορούν να ωφεληθούν από μια προκινητική θεραπεία, μια άλλη επιλογή είναι η χρήση δομπεριδόνης (ένας περιφερειακά ενεργός αγωνιστής ντοπαμίνης, που μπορεί να ληφθεί μέσω αίτησης για άδεια έρευνας χρήσης φαρμάκων από τον FDA, καθώς δεν έχει έγκριση για χρήση ΓΟΠΝ) που έχει αποδειχθεί εξίσου αποτελεσματική με τη μετοκλοπραμιδης για την εκκένωση του γαστρικού συστήματος [27].

▪ Βακλοφαίνη

Η χρήση του βακλοφενίου είναι μια άλλη εναλλακτική λύση για τους ασθενείς με ανερέθιστη ΓΟΠΝ. Το Baclofen, είναι ένας αγωνιστής GABA που έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικός απέναντι στη νόσο μέσω της ικανότητάς του να μειώνει τις παροδικές χαλαρώσεις του ΚΟΣ και τα επεισόδια αναρροής. Η βακλοφαίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει τη νυκτερινή δραστηριότητα παλινδρόμησης και τα επεισόδια καψίματος. Λόγω των περιορισμένων θεραπευτικών επιλογών για τα συμπτώματα ΓΟΠΝ, που είναι περισσότερο ανθεκτικά στους PPIs, μπορεί να εξεταστεί η δοκιμασία

¹⁷ Δηλαδή, ταχεία εξασθένιση της δραστηριότητας του φαρμάκου μετά από επανειλημμένη χορήγηση του

βακλοφενίου σε δόση 5-20 mg, τρεις φορές την ημέρα, σε ασθενείς με συνεχιζόμενη συμπτωματική παλινδρόμηση. Παρόλα αυτά, δεν έχουν δημοσιευτεί δεδομένα σχετικά με τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της βακλοφαίνης στη ΓΟΠΝ. Πρέπει ωστόσο, να επισημάνουμε πως η χρήση της χαρακτηρίζεται από παρενέργειες όπως είναι η ζάλη, η υπνηλία και η δυσκοιλιότητα [30].

▪ Αντιόξινα

Τα διαθέσιμα αντιόξινα είναι το όξινο ανθρακικό νάτριο, το ανθρακικό ασβέστιο, το υδροξείδιο του μαγνησίου και το υδροξείδιο του αργιλίου. Η χρήση τους συμβάλει στον έλεγχο των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ, όπως της καύσου. Ωστόσο, έχει φανεί ότι παρέχουν γρήγορη, αλλά εφήμερη, ανακούφιση από ένα υπάρχον επεισόδιο της καύσου, γιατί παρόλο που αυξάνουν το pH του οισοφάγου δεν αυξάνουν σημαντικά το γαστρικό pH. Επομένως, εφόσον δεν αυξάνουν σημαντικά το γαστρικό pH, δεν εμποδίζουν τα επόμενα επεισόδια παλινδρόμησης με αποτέλεσμα, από την επανειλημμένη έκθεση του οισοφάγου στο γαστρικό οξύ να προκαλείται καύσος ξανά σε μικρό χρονικό διάστημα. Επίσης, όλα δείχνουν πως τα αντιόξινα δε βοηθούν στην επούλωση της διαβρωτικής οισοφαγίτιδας [5].

▪ Αλγινικά

Τα αλγινικά καταστέλλουν γρήγορα την παλινδρόμηση των οξέων, αποτρέποντας έτσι τον πόνο και την αδιαθεσία. Αποτελεί σε γενικές γραμμές, ένα ασφαλές προϊόν χωρίς συστηματικές επιπλοκές και ως εκ τούτου, μπορεί να θεωρηθεί ως μια εναλλακτική επιλογή για τη θεραπεία της μη διαβρωτικής ΓΟΠΝ. Είναι πολύ αποτελεσματικά στον έλεγχο ή στη μείωση της καύσου σε ασθενείς με ΓΟΠΝ ελέγχοντας παράλληλα, τον αριθμό των επεισοδίων της παλινδρόμησης των οξέων [5].

3.3.Χειρουργική

Οι πιθανές χειρουργικές επιλογές που συνιστούνται για την θεραπεία της ΓΟΠΝ περιλαμβάνουν τη λαπαροσκοπική, τη ρομποτική και την βαριατρική χειρουργική επέμβαση στην περίπτωση των παχύσαρκων. Οι λόγοι για τους οποίους οι ασθενείς με ΓΟΠΝ καταλήγουν στην επιλογή της χειρουργικής επέμβασης μπορεί να είναι [15].

- η επιθυμία διακοπής της ιατρικής φαρμακευτικής θεραπείας ή η μη συμμόρφωση σε αυτήν,
- οι παρενέργειες που συνδέονται με την ιατρική φαρμακευτική θεραπεία,
- η παρουσία μεγάλης διαφραγματοκήλης,
- η οισοφαγίτιδα ανθεκτική στην ιατρική φαρμακευτική θεραπεία ή τα επίμονα συμπτώματα.

Με την εισαγωγή της παρακολούθησης της οισοφαγικής αντίστασης του pH, οι ασθενείς που διαπιστώθηκε ότι έχουν φυσιολογικές ποσότητες οξείας παλινδρόμησης στη θεραπεία με PPI, με καλή

συσχέτιση των συμπτωμάτων της ασθένειας, μπορούν να εξεταστούν για χειρουργική επέμβαση. Σε αυτή την ομάδα ασθενών, τα ποσοστά επιτυχίας της χειρουργικής επέμβασης μπορεί να είναι ανώτερα από την φαρμακευτική θεραπεία αν και συχνά οι ασθενείς φοβούνται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση καταφεύγοντας στη φαρμακευτική θεραπεία. Συγκεκριμένα, μελέτη έδειξε ότι το 92% των ασθενών χρησιμοποίησε φαρμακευτική θεραπεία σε σύγκριση με το 62% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση παρά τα υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας της δεύτερης έναντι της πρώτης [8].

Επισκόπηση του Cochrane, συμπεριέλαβε τέσσερις μελέτες που χρησιμοποίησαν συνολικά από 1.200 άτομα στα οποία χορηγήθηκε με τυχαία επιλογή η φαρμακευτική ή η χειρουργική θεραπεία. Και οι τέσσερις μελέτες ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής σε ό,τι αφορά στη ΓΟΠΝ, μετά από χειρουργική επέμβαση, σε σύγκριση με την φαρμακευτική θεραπεία. Συγκεκριμένα, υπήρξαν ενδείξεις που υποδήλωσαν ότι τα συμπτώματα της καούρας και το φούσκωμα βελτιώθηκαν περισσότερο μετά από χειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με την φαρμακευτική θεραπεία. Ένα μικρό ποσοστό των συμμετεχόντων ωστόσο, ανέφερε επίμονη μετεγχειρητική δυσφαγία. Τα συνολικά ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών ήταν χαμηλά, αλλά η κεφαλαλγία σχετίζεται με πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων μετεγχειρητικών αποτελεσμάτων [8]. Ωστόσο, οι ασθενείς που επιλέγουν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ ενδέχεται να αντιμετωπίσουν ορισμένους πρόσθετους κινδύνους, συμπεριλαμβανομένου και του αυξημένου κινδύνου θνησιμότητας. Τα πιο συνηθισμένα ανεπιθύμητα συμπτώματα περιλαμβάνουν το σύνδρομο αερόβιας κατάποσης σε 15-20% των ασθενών.

Σε ασθενείς που συμμετείχαν σε άλλη μελέτη, δεν προέκυψαν σημαντικές μεταβολές στις δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας μετά από ένα χρόνο χειρουργικής επέμβασης, ακόμη και σε ασθενείς με μη φυσιολογικές βασικές δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας. Μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή της σιμετιδίνης¹⁸ έναντι της κεφαλαλγίας, για συμπτώματα άσθματος, έδειξε ισοδύναμη αποτελεσματικότητα για φαρμακευτική και χειρουργική θεραπεία, αλλά καμία σημαντική αλλαγή στη μέτρηση αναπνευστικής λειτουργίας με το FEV1 σε 6 μήνες. Σε επισκόπηση του Cochrane το 2003, η φαρμακευτική ή η χειρουργική θεραπεία αντιρευματοποίησης δε συσχετίστηκαν με βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας ή των συμπτωμάτων άσθματος. Αν και η χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι αποτελεσματική σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς, με εξωγενή ή άτυπα συμπτώματα, τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι χαμηλότερα από ό,τι σε ασθενείς με καούρα [13].

Από την άλλη πλευρά, σε ό,τι αφορά στον αυξανόμενο επιπολασμό της παχυσαρκίας (όπως στις ΗΠΑ), η γαστρική παράκαμψη αποτελεί τη συνηθέστερη χειρουργική μέθοδο αυτής [49]. Σε μελέτες

¹⁸ Δραστική ουσία όπου ελαττώνει την παραγωγή πεψίνης.

που αξιολόγησαν την επέμβαση γαστρικής παράκαμψης Roux-en-Y, τα συμπτώματα της ΓΟΠΝ βελτιώθηκαν όταν αξιολογήθηκαν μετεγχειρητικά μέσω ερωτηματολογίου και το Roux-en-Y ήταν πιο αποτελεσματικό σε σύγκριση με τη γαστρική ταινία [49]. Από τις μελέτες που αξιολογούν την κατακόρυφη κλιμάκωση της γαστροπροπλαστικής, μόνο μία απέδειξε βελτίωση στα συμπτώματα ΓΟΠΝ με τις υπόλοιπες να μην παρουσιάζουν καμία αλλαγή ή αύξηση των συμπτωμάτων παλινδρόμησης [13].

Αναφορικά με τις ενδοσκοπικές θεραπείες για την ΓΟΠΝ πρέπει να τονιστεί ότι αποτελούν εναλλακτική επιλογή θεραπείας χωρίς όμως, να έχουν αποδείξει μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα. Περιλαμβάνουν την αύξηση της ραδιοσυχνότητας στον κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα, την ένεση σιλικόνης στον κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα και την ενδοσκοπική ραφή του ΚΟΣ. Καμία όμως, από αυτές τις θεραπείες δεν απέδειξε μακροπρόθεσμη βελτίωση στα επίπεδα του οισοφαγικού pH ή την ικανότητα των ασθενών να σταματήσουν τη θεραπεία αντιρευματοποίησης [43].¹⁹

Παρόλα αυτά, αξίζει να γίνει αναφορά σε πρόσφατη μελέτη που έδειξε ότι στους 36 μήνες παρακολούθησης, η αύξηση του σφιγκτήρα, χρησιμοποιώντας το σύστημα LINX Reflux, έχει δείξει αποτελεσματικότητα έως και 4 χρόνια στη μείωση της έκθεσης παθολογικού οισοφαγικού οξέος σε μικρό όμως αριθμό ατόμων. Η μελέτη αυτή διαπίστωσε ότι η απόδοση του LINX είχε ως αποτέλεσμα συνεπή ανακούφιση των συμπτωμάτων και έλεγχο του pH με σημαντικά λιγότερες παρενέργειες από ότι οι παραδοσιακοί λαπαροσκοπικοί ερεθισμοί· απαιτούνται ωστόσο, περισσότερα δεδομένα για να μπορέσει να γίνει ευρεία χρήση της μεθόδου [43].

Κεφάλαιο 4: Μεθοδολογία της έρευνας.

4.1. Ερευνητικός σκοπός, μεθοδολογία και ερευνητικά ερωτήματα

Ως ερευνητικός σκοπός της παρούσας μελέτης στάθηκε η προσέγγιση της νόσου της Γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης θέτοντας ως επιμέρους στόχο της τη διερεύνηση του ρόλου της διατροφής στην αντιμετώπιση αυτής. Προς επίτευξη του στόχου αυτού ακολουθήθηκε συστηματική και ενδεδειγμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση των πλέον πρόσφατων μελετών που προσεγγίζουν ερευνητικά την σχέση της διατροφικής συμπεριφοράς με τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, που εκδηλώνεται στον ενήλικο πληθυσμό. Πραγματοποιήθηκε κριτική ανάλυση των πρόσφατων

¹⁹ Πρόσφατες εναλλακτικές προσεγγίσεις περιλάμβαναν τη διασωματική τοποθέτηση χωρίς τομή, μια συσκευή συρραφής που σχεδιάστηκε για να δημιουργήσει μια γαστροοισοφαγική βαλβίδα πλήρους πάχους από το εσωτερικό του στομάχου

εξελίξεων γύρω από την εν λόγω θεματολογία έχοντας παράλληλα, ως γνώμονα βασικά ερευνητικά ερωτήματα που οδήγησαν στην εξαγωγή βασικών συμπερασμάτων. Τα ερωτήματα που αποτέλεσαν κατευθυντήρια γραμμή προς την επίτευξη του τελικού ερευνητικού στόχου συνοψίζονται στα ακόλουθα:

1. Είναι η εμφάνιση των παραγόντων κινδύνου (όπως η παχυσαρκία) η κύρια αιτία της εκδήλωσης των συμπτωμάτων της Γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου ή απλά συνυπάρχουν με το νόσημα ;
2. Είναι εφικτό ο ασθενής να βελτιώσει την ποιότητα ζωής του ακολουθώντας μη φαρμακευτική θεραπεία για την διαχείριση της ΓΟΠΝ ;
3. Πώς μπορεί η τροποποίηση της διατροφής, σε συνδυασμό με την περίθαλψη υγείας, να βελτιώσει την ποιότητα ζωής του ατόμου που πάσχει από την Γαστροοισοφαγική παλινδρομική ασθένεια ;

4.2. Περιορισμοί της έρευνας – Προτάσεις μελλοντικής έρευνας

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση, που επελέγη ως μεθοδολογικό εργαλείο της παρούσας μελέτης, εξασφάλισε σημαντικές πληροφορίες αναφορικά με το ρόλο της διατροφής στη διαχείριση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης που αντιμετωπίζει ο ενήλικος πληθυσμός. Ωστόσο, κατά τη διενέργεια αυτής παρατηρήθηκε ότι η διεθνής και εγχώρια βιβλιογραφία δίνει ιδιαίτερη βάση στην προσέγγιση του σημαντικού ρόλου των πρωτεϊνών, κατά αντιμετώπιση της νόσου, στον παιδιατρικό πληθυσμό. Ως αποτέλεσμα, τα στοιχεία που διαθέτουμε για τους ενήλικες ασθενείς είναι συγκριτικά λιγότερα δημιουργώντας έτσι την ανάγκη περαιτέρω έρευνας. Παράλληλα, δεν εντοπίστηκαν μελέτες που να εξετάζουν σε βάθος το ρόλο που διαδραματίζουν τα προβιοτικά κατά την ύπαρξη της νόσου.

Προτείνεται λοιπόν, η προσέγγιση της εν λόγω διάστασης προκειμένου να διαπιστωθεί με ποιόν τρόπο μπορούν τα προβιοτικά να επηρεάζουν την εξέλιξη της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης σε ενήλικο ασθενή σε τι βαθμό και για πόσο χρονικό διάστημα. Ακόμη, καθώς είδαμε πως η σοκολάτα σχετίζεται σε σημαντικό βαθμό με την επιδείνωση των συμπτωμάτων παλινδρόμησης κρίνεται απαραίτητη η διερεύνηση τους οφέλους της απουσίας αυτής από τις διατροφικές συνήθειες των ασθενών με ΓΟΠΝ.

Συμπεράσματα

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠΝ) αποτελεί μια διαταραχή που σχετίζεται με την εξασθένιση της λειτουργίας του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα ή και με αλλαγές στην φυσιολογική λειτουργία του. Η σοβαρότητά της εξαρτάται από τη δυσλειτουργία του οισοφαγικού σφιγκτήρα, από τον τύπο και την ποσότητα του υγρού που αναδύεται από το στομάχι, καθώς και από την εξουδετερωτική επίδραση του σιέλου. Μπορεί να εξαρτάται ακόμη, και από τη συχνότητα εμφάνισής της, βάσει της οποίας, διακρίνεται σε ήπια, μέτρια ή σοβαρή. Αρκετοί είναι εκείνοι που καλούνται συχνά να αντιμετωπίσουν τα συμπτώματά της. Αδιαμφισβήτητα, η ΓΟΠΝ έχει καταστεί παγκόσμια ασθένεια και τα στοιχεία δείχνουν ότι ο επιπολασμός της αυξάνεται, παρότι δεν μπορούμε να έχουμε σαφείς εκτιμήσεις της διαταραχής αυτής, καθώς η συμπτωματολογία και οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου σε αρκετές χώρες δεν προσδιορίζουν καθεαυτή την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.

Πολλά φαίνεται να είναι, από τη βιβλιογραφία, τα αίτια της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, που όχι μόνο συνυπάρχουν με τη νόσο, αλλά τη δυσχεραίνουν, αποτελώντας έτσι, τροχοπέδη στην ομαλή έκβαση της καθημερινότητας των ασθενών. Τα περισσότερα από τα αίτια αυτά έγκεινται σε τροποποιήσιμους παράγοντες, όπως το σωματικό βάρος, η διατροφή, ο τρόπος ζωής κλπ.. Η συμπτωματολογία είναι δυνατό να επεκτείνεται από τα τυπικά οισοφαγικά συμπτώματα της καούρας και της παλινδρόμησης, σε μια ποικιλία εξωοισοφαγικών εκδηλώσεων, συμπεριλαμβανομένων των αναπνευστικών και λαρυγγικών συμπτωμάτων · μπορεί όμως να αφορά και σε άτυπα συμπτώματα, εξωοισοφαγικά, όπως είναι ο βήχας, το άσθμα, ο βράγχος φωνής, η χρόνια λαρυγγίτιδα, το θωρακικό άλγος, η δυσπεψία και η ναυτία. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι εξωοισοφαγικές κλινικές εκδηλώσεις της ΓΟΠΝ μπορεί να είναι πολυπαραγοντικές και ενδεχομένως να είναι δύσκολο να αποδειχθεί ότι η παλινδρόμηση, ακόμα κι αν υπάρχει, είναι η πραγματική αιτία ύπαρξής τους.

Η διάγνωση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης γίνεται συνήθως με συνδυασμό κλινικών συμπτωμάτων, απόκρισης στην καταστολή οξέων, καθώς και αντικειμενικών εξετάσεων με ανώτερη ενδοσκόπηση και παρακολούθηση του οισοφαγικού pH. Ωστόσο, αξίζει να επικεντρωθούμε στα δεδομένα που αντλήθηκαν από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, αναφορικά με τις συνήθειες και τις πρακτικές που πρέπει να υιοθετήσει ο ασθενής με ΓΟΠΝ προκειμένου να αντιμετωπίσει τη συμπτωματολογία της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, τα δεδομένα των πρόσφατων μελετών, που έχουν κινηθεί ερευνητικά γύρω από το φάσμα της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, έδειξαν πως τα συμπτώματα που προκαλούνται από τη αυτή, επηρεάζουν την καθημερινότητα του ασθενούς σε όλες τις πτυχές της, γι' αυτό και κρίνεται απαραίτητο ο πάσχων να αναζητήσει άμεσα θεραπευτική αγωγή. Ως θεραπεία πρώτης γραμμής συνίσταται η αλλαγή του τρόπου ζωής του θέτοντας παράλληλα, ως άμεση προτεραιότητα τόσο την τροποποίηση της διατροφικής του συμπεριφοράς με μικρά και συχνά

γεύματα, αλλά και την λήψη του τελευταίου γεύματος νωρίς όσο και την απώλεια βάρους που έχει άμεση επίδραση στα συμπτώματα της παλινδρόμησης. Ο ασθενής θα πρέπει ακόμη, να προσέξει τη στάση του σώματος στον ύπνο με τέτοιον τρόπο ώστε ο θώρακας και ο οισοφάγος να είναι σε λοξή θέση για να αποτρέψουν την επιστροφή του γαστρικού υγρού από το στομάχι πίσω στον οισοφάγο. Αδιαμφισβήτητα, είναι απαραίτητο να περιοριστεί η πρόσληψη του κορεσμένου λίπους στους ασθενείς με ΓΟΠΝ, επειδή αυτό οδηγεί στη μείωση της πίεσης του ΚΟΣ και στην επιδείνωση των επεισοδίων της μεταγευματικής γοπν. Επιπρόσθετα, αξίζει να σημειωθεί πως στην περίπτωση των παχύσαρκων ασθενών είναι σημαντική η απώλεια βάρους, καθώς η παχυσαρκία αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την παλινδρόμηση λόγω της αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης.

Άλλες αλλαγές στον τρόπο ζωής θα πρέπει ωστόσο, να είναι εξατομικευμένες, καθώς η κάθε περίπτωση ασθενή είναι διαφορετική και απαιτεί μοναδικό τρόπο αντιμετώπισης. Σε ό,τι αφορά στις αλλαγές που πρέπει να γίνουν στις διατροφικές συνήθειες του ασθενούς δεν συνίσταται εξάλειψη τροφών αλλά πειραματισμός σε συνδυασμό με τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Ως αποτέλεσμα ο ασθενής θα βελτιώσει άμεσα το βιοτικό επίπεδο τόσο μέσω της διατροφικής τους συμμόρφωσης όσο και μέσω της πειθαρχημένης λήψης της αγωγής. Τα συμπτώματα της ασθένειας θα τεθούν υπό έλεγχο επαναφέροντας στον ασθενή τη ψυχική του ευεξία και σωματική του λειτουργία και ζωτικότητα που είχε απολέσει λόγω της έντονης συμπτωματολογίας της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.

Σε κάθε περίπτωση, αξίζει να δοθεί ιδιαίτερη βαρύτητα πρωταρχικώς στην τροποποίηση της καθημερινότητας του ατόμου με ΓΟΠΝ, σε σχέση με τα φάρμακα, μιας και η πρώτη, εφόσον υιοθετηθεί συνειδητά, και αποτελέσει μόνιμη συνήθεια του ατόμου, θα βελτιώσει εφόρου ζωής το βιοτικό επίπεδο του ασθενούς. Στον αντίποδα, η φαρμακευτική αγωγή είναι καλό να μη λαμβάνεται εσαεί λόγω των παρενεργειών που μπορούν επιφέρουν στον ασθενή δυσκολεύοντας τις καθημερινές δραστηριότητές του.

Βιβλιογραφία

1. Lacy BE, Weiser K, Chertoff J, Fass R, Pandolfino JE, Richter JE, Rothstein RI, Spangler C, Vaezi MF. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med.* 2010 123 (7): 583-92.
2. Gudmundsson K, Kristleifsson G, Theodors A, Holbrook WP. Tooth erosion, gastroesophageal reflux, and salivary buffer capacity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995 79 (2): 185-9.
3. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 108 (3): 308-28.
4. Bruley des Varannes S, Löfman HG, Karlsson M, Wahlqvist P, Ruth M, Furstnau ML, Despiégel N, Stålhammar NO. Cost and burden of gastroesophageal reflux disease among patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitor therapy: an observational study in France. *BMC Gastroenterology.* 2013 13: 39.
5. Alzubaidi M, Gabbard S. GERD: Diagnosing and treating the burn. *Cleve Clin J Med.* 2015 82(10):685-92
6. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med.* 1999 106(6): 642-649.
7. Neel Sh, Khek h. Risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroi Tumor.* 2016 3 (2): 103-108.
8. Gerson LB, Kahrilas PJ, Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 9 (10): 824-33.
9. Eckley CA, Rios Lda S, Rizzo LV. Salivary egf concentration in adults with reflux chronic laryngitis before and after treatment: preliminary results: *Braz J Otorhinolaryngology.* 2007 73(2):156-60.
10. Vaishnav B, Bamanikar A, Maske P, Reddy A, Dasgupta S. Gastroesophageal Reflux Disease and its Association with Body Mass Index: Clinical and Endoscopic Study. *J Clin Res.* 2017 11 (4): OC01-OC04
11. Yang CS, Chen X, Tu S. Etiology and Prevention of Esophageal Cancer. *Gastrointestinal Tumors.* 2016 3(1): 3-16
12. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *The Lancet.* 2016 (9528):365.

13. Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003 1 (5): 333-44.
14. Koop K. Medical Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease Beyond Proton Pump Inhibitors: Where Are We Heading?. *Visc Med*. 2018 34 (2): 110-115.
15. Wahlqvist P, Carlsson J, Stålhammar NO, Wiklund I. Validity of a Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for Patients with Symptoms of Gastro-Esophageal Reflux Disease (WPAI-GERD)—Results from a Cross-Sectional Study. *Value Health*. 2002 5 (2):106-13.
16. Kaltenbach T, Crockett S, GersoLB. Are Lifestyle Measures Effective in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*. 2006 166(9):965-63. Kang JH, Kang JY. Lifestyle measures in the management of gastroesophageal reflux disease: clinical and pathophysiological considerations. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015 6(2): 51-64.
17. Salvatore S, Vandenplas Y, Gastro-oesophageal reflux disease and motility disorders. *Best Pract Res ClinGastroenterol*. 2003 17 (2):163-79.
19. Fang J, Bjorkman D. A critical approach to noncardiac chest pain: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Am J Gastroenterol* 2001 96(4): 958-68.
20. Wang GR, Zhang H, Wang ZG, Jiang GS, Guo CH. Relationship between dental erosion and respiratory symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *J Dentistry*. 2010 38 (11): 892-8.
21. Shirai T, Mikamo M, Tsuchiya T, Shishido Y., Akita T, Morita S, Asada K, Fujii M, Suda T. Real-world effect of gastroesophageal reflux disease on cough-related quality of life and disease status in asthma and COPD. *Allergol Int*. 2015 64 (1): 79-83.
22. Khidr A, Noordzij JP, Desper E, Meek R, Reibel JF, Levine PA. Changes in the laryngeal signs of patients with reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blinded evaluation of omeprazole. *International Congress Series*, 2003 (1240): 843-851.
23. Rouev P, Chakarski I, Doskov D, Dimov G, Staykova, E. Laryngopharyngeal Symptoms and Gastroesophageal Reflux Disease. *J Voice*. 2005 19 (3): 476-80.

24. Xu E, Gu J, Hawk ET, Wang KK, Lai M, Huang M, Ajani J, Wu X. Genome-wide methylation analysis shows similar patterns in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis*. 2013 34 (12): 2750-6.
25. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. 2014 63(6): 871-80.
26. Rex DK, Cummings OW, Shaw M et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*. 2003 125 (6): 1670-7.
27. Shalauta MD, Saad R. Barrett's esophagus. *Am Fam Physician*. 2004 69 (9): 2113-2118.
28. Weusten B, Bisschops R, Coron E et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2017 49 (2):191-198.
29. Huerta-Iga F, Bielsa-Fernández MV, Remes-Troche JM, Valdovinos-Díaz MA, Tamayo-de la Cuesta JL. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease: recommendations of the Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016 81(4): 208-222.
30. Rubenstein JH. Risk factors for Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 30 (4): 408-14.
31. Yang JH, Kang HS, Lee SY et al. Recurrence of gastroesophageal reflux disease correlated with a short dinner-to-bedtime interval. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 29(4): 730-5.
32. Oberg S, DeMeester TR, Peters JH et al. The extent of Barrett's esophagus depends on the status of the lower esophageal sphincter and the degree of esophageal acid exposure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 117 (3): 572-80.
33. Steevens J, Schouten LJ, Driessen ALC et al. A prospective cohort study on overweight, smoking, alcohol consumption, and risk of Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 20 (2): 245-58.
34. Frazzoni M, Manno M, De Micheli E, Savarino V. Pathophysiological characteristics of the various forms of gastro-oesophageal reflux disease. Spectrum disease or distinct phenotypic presentations? *Dig Liver Dis*. 2006 38(9): 643-648.
35. Martinucci I, de Bortoli N, Giacchino M et al. Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014 5 (2): 86-96.

36. Weston AP, Badr AS, Topalovski M, Cherian R, Dixon A, Hassanein RS. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia, and Barrett's adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2000 95 (2): 387-94.
37. Lord RV, Frommer DJ, Inder S, Tran D, Ward RL. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in 160 patients with Barrett's oesophagus or Barrett's adenocarcinoma. *Aust N Z J Surg.* 2000 70(1): 26-33.
38. Iwakiri K, Sugiura T, Hayashi Y et al. Esophageal motility in Japanese patients with Barrett's esophagus. *J Gastroenterol.* 2003 38(11):1036-41.
39. Savarino E, Gemignani L, Pohl D et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastrooesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 34(4): 476-86.
40. Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007 133 (1): 34-41.
41. Ang D, Blondeau K, Sifrim D, Tack J. The spectrum of motor function abnormalities in gastrooesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Digestion.* 2009 79(3):158-68.
42. Shapiro M, Green C, Bautista JM, Dekel R, Risner-Adler S, Whitacre R, Graver E, Fass R. Assessment of dietary nutrients that influence perception of intra-oesophageal acid reflux events in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 25 (1): 93-101.
43. Mariani G, Boni G, Barreca M, Bellini M, Fattori B, AlSharif A, Grosso M, Stasi C, Costa F, Anselmino M, Marchi S, Rubello D, Strauss HW. Radionuclide gastrooesophageal motor studies. *J Nucl Med* 2004 45 (6): 1004-28.
44. Revicki DA, Wood M, Maton PN, Sorensen S. The impact of gastrooesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Am J Med.* 1998 104 (3): 252-8.
45. Vakil N1, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastrooesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006 101(8):1900-20
46. Nadaletto BF, Herbella FAM, Patti MG. Gastrooesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment. *Surgery.* 2016 159(2):475-486.

47. Chirila I, Morariu ID, Barboi OB, Drug VL. The role of diet in the overlap between gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia. *Turk J Gast* 2016 27 (1): 73-80.
48. Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. *J Gastroenterol Hepatol* 2009 24: 729-735.
49. Bansal, A, Kahrilas PJ. Treatment of GERD complications (Barrett's, peptic stricture) and extra-oesophageal syndromes. *Best Pract & Res Clin Gastroenterol*. 2010 24 (6): 961-968.
50. Austin GL1, Thiny MT, Westman EC, Yancy WS Jr, Shaheen NJ. A very low-carbohydrate diet improves gastroesophageal reflux and its symptoms. 2006 51 (8): 1307-12.
51. Pointer SD1, Rickstrew J2, Slaughter JC3, Vaezi MF1, Silver HJ. Dietary carbohydrate intake, insulin resistance and gastro-oesophageal reflux disease: a pilot study in European- and African-American obese women. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 44 (9): 976-988.
52. Fox M, Barr C, Nolan S, Lomer M, Anggiansah A, Wong T. The Effects of Dietary Fat and Calorie Density on Esophageal Acid Exposure and Reflux Symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 5(4): 439-44.
53. Ireland CJ, Thompson SK, Laws TA, Esterman A. Risk factors for Barrett's esophagus: a scoping review. *Cancer Causes Control*. 2016 27(3): 301-23.
55. Mone I, Kraja B, Bregu A et al. Adherence to a predominantly Mediterranean diet decreases the risk of gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study in a South Eastern European population. *Dis Esophagus*. 2016 29(7):794-800.
56. Morozov S1, Isakov V2, Konovalova M2. Fiber-enriched diet helps to control symptoms and improves esophageal motility in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2018 24 (21): 2291-2299.
58. Shuang Liu, Minpeng Xu, Jiajia Yang, Hongzhi Qi, Feng He, Xin Zhao, Peng Zhou, Lixin Zhang, and Dong Ming. Research on Gastroesophageal Reflux Disease Based on Dynamic Features of Ambulatory 24-Hour Esophageal pH Monitoring. *Comput Math Methods Med*. 2017 14 (10): 25-35.
60. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 14 (2):175-182.

61. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults 1999-2000. *JAMA*, 2002 288 (14): 1723-7.
62. World Health Organization. Obesity and overweight. 2011. Fact sheet No 311.
63. Asl SF, Mansour-Ghanaei F, Samadi H, Joukar F. Evaluations of life style factors and the severity of Gastroesophageal reflux disease; a case-control study. *Intl J of Mol Epidemiol Genet*. 2015 6(1) : 27–32.
64. Festi D, Scaiola E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Biase AR, Colecchia A. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World j Gastroenterol*, 15(14) 1690–1701.
65. Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut*. 2014 63(7): 1185-1193.