



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η επίδραση του αλκοόλ στη Γαστροοισοφαγική Παλινδρομική Νόσο

Βούνου Γεωργία

Διαιτολόγος - Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Μανωλάκης Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας), Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2022



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE



DIPLOMA THESIS

The impact of alcohol on the Gastroesophageal Reflux Disease

Larissa, 2022

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ:

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	σελ.4
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	σελ.5
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	σελ.6
ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ABSTRACT)	σελ.7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	σελ.8
ΣΚΟΠΟΣ.....	σελ.14
Ο ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	σελ.15
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	σελ.16
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	σελ.16
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	σελ.37
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	σελ.39

ΠΡΟΛΟΓΟΣ:

Η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία μου ανατέθηκε από τον κύριο Καψωριτάκη Ανδρέα και αποτελεί το τελευταίο στάδιο για την ολοκλήρωση του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Η διατροφή στην υγεία και στη νόσο», που τελεί υπό την αιγίδα του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου της Θεσσαλίας. Η επιλογή του θέματος μου φάνηκε από την αρχή ελκυστική και ενδιαφέρουσα διότι πολλοί ασθενείς επισκέπτονται το γραφείο μου μετά που διαγιγνώσκονται με (ΓΟΠ) αλλά και επειδή τα τελευταία χρόνια η εξάρτηση από το αλκοόλ αποτελεί μια οδυνηρή πραγματικότητα για εκατομμύρια ανθρώπους σε όλον τον κόσμο, προκαλώντας τόσο στους ίδιους όσο και στις οικογένειές τους σοβαρά ψυχοσωματικά, κοινωνικά και οικονομικά προβλήματα. Ιδιαίτερα μάλιστα σε ό,τι αφορά τους ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, οι τελευταίες μελέτες δείχνουν ξεκάθαρα πως η υπέρμετρη κατανάλωση αλκοολούχων ποτών δρα πολύ επιβαρυντικά στην εξέλιξη και στην πρόγνωση της νόσου.

Η παρούσα διπλωματική εργασία επιχειρεί να προσεγγίσει όσο πιο ολοκληρωμένα γίνεται, και με τεκμηριωμένη πρόσφατη διεθνή βιβλιογραφία, το θέμα της επίδρασης του αλκοόλ στους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Ανδρέα Καψωριτάκη, όλους τους καθηγητές για τις γνώσεις που μας μετέδωσαν, καθώς και τους γονείς μου Κωνσταντίνο και Ευτυχία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ:

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση (ΓΟΠ) είναι μια χρόνια πάθηση του ανώτερου πεπτικού συστήματος, που επηρεάζει το 10-20% του γενικού πληθυσμού στις δυτικού τύπου κοινωνίες, και χαρακτηρίζεται από παλινδρόμηση του γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο λόγω ιδιοπαθών δομικών ανωμαλιών ή λειτουργικών διαταραχών που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα. Πρόκειται για μια πάθηση που συνδέεται στενά με τον τρόπο ζωής, και για τον λόγο αυτόν, συνήθειες όπως η εξάρτηση από το αλκοόλ μπορεί να επιδεινώσουν σημαντικά την κλινική εικόνα της νόσου, μειώνοντας την πρόγνωση.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας, ήταν η ανασκόπηση της πιο πρόσφατης διεθνούς βιβλιογραφίας, με θέμα την επίδραση της υπερκατανάλωσης αλκοολούχων ποτών στην πορεία νόσου και στην πρόγνωση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Έγινε αναζήτηση των πιο πρόσφατων (από το 2000 και μετά) άρθρων δημοσιευμένων στις βάσεις δεδομένων *PubMed Database*, *NCBI Database*, *ResearchGate Database*, *MedlinePlus Database* και *Scopus*. Τα κριτήρια εισόδου συμπεριλάμβαναν: τη συγγραφή στην αγγλική γλώσσα, το έτος δημοσίευσης από το 2000 και μετά, και την ανταπόκριση στις απαιτήσεις της συγκεκριμένης θεματικής. Αντίθετα, τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν: τη συγγραφή σε οποιαδήποτε άλλη γλώσσα εκτός από την αγγλική, το έτος δημοσίευσης πριν από το 2000, και την θεματική εστίαση οποιοδήποτε άλλο ζήτημα πλην της επίδρασης του αλκοόλ στη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η τακτική και υπέρμετρη κατανάλωση αλκοολούχων ποτών από ασθενείς που πάσχουν από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση επιβαρύνει σημαντικά την πορεία νόσου και δυσχεραίνει την πρόγνωση. Απαιτείται περισσότερη έρευνα στο κομμάτι της επίπτωσης της υπερκατανάλωσης αλκοόλ στις περιπτώσεις των ασθενών που ήδη λαμβάνουν γαστροπροστατευτική φαρμακευτική αγωγή ή που έχουν υποβληθεί σε διορθωτική χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης στον οισοφάγο.

Λέξεις-κλειδιά: γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αλκοόλ, πορεία νόσου, πρόγνωση.

ABSTRACT:

INTRODUCTION

Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) is a chronic disorder of the upper digestive system, that affects 10-20% of the general population in the western world, and that is characterized by the reflux of the gastric content onto the esophagus, because of idiopathic structural abnormalities or functional disorders that have a heavy impact on the functionality of the lower esophageal sphincter. It is a disorder closely related to the lifestyle and, for that reason, habits such as alcohol dependence can significantly deteriorate the clinical picture of the disorder, as well as reduce its prognosis.

PURPOSE

The purpose of the current thesis was to review the most recently published international bibliography on the impact of alcohol overconsumption on the course the prognosis of Gastroesophageal Reflux Disease

METHODOLOGY

The main scientific databases searched were: *PubMed Database, NCBI Database, ResearchGate Database, MedlinePlus Database* and *Scopus*, for the most recent (published after 2000) publications. The inclusion criteria were: writing in the english language, publication year after 2000, and the covering of the current specific thematology. On the other hand the exclusion criteria included: writing in any other language than in english, publication year before 2000, and the thematic focusing on any other subject that is irrelevant to the impact of alcohol overconsumption on Gastroesophageal Reflux Disease.

RESULTS

The regular and excessive consumption of alcoholic beverages by patients that suffer from Gastroesophageal Reflux Disease, burdens significantly their course of disease, and deteriorates their prognosis. More research is needed on the impact of alcohol consumption on the cases of patients who are already on gastroprotective pharmacotherapy, or on patients that have been subjected to surgical management.

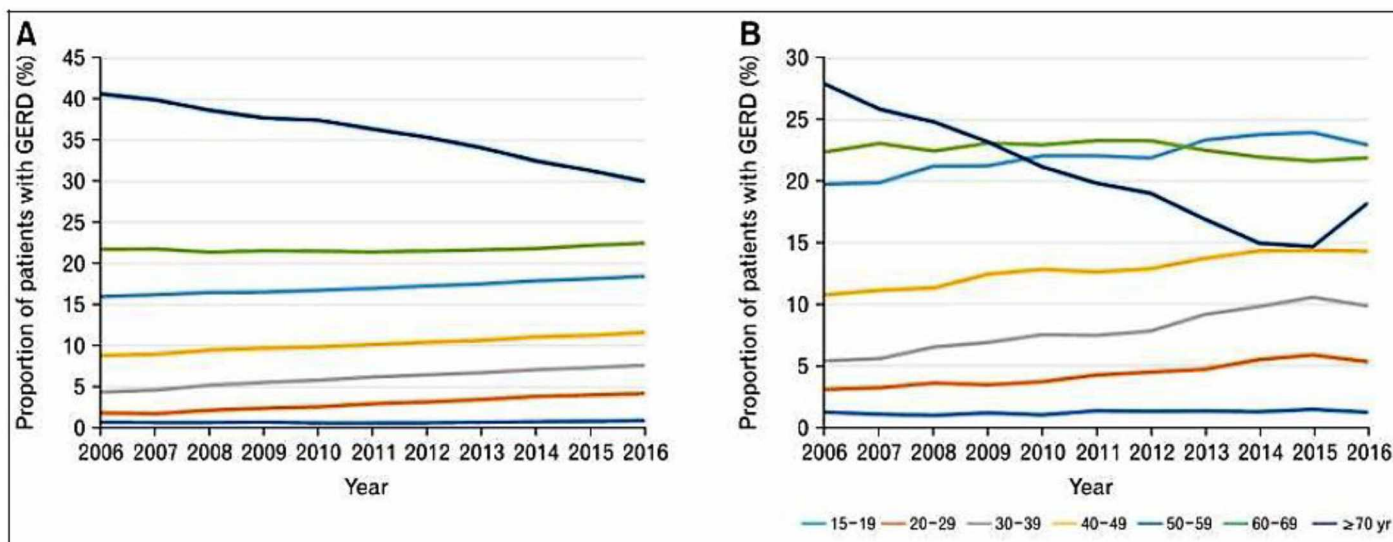
Key-words: gastroesophageal reflux disease, alcohol, course of disease, prognosis./>

ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Η *Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση (ΓΟΠ)* είναι μια χρόνια πάθηση του ανώτερου πεπτικού συστήματος, που χαρακτηρίζεται από παλινδρόμηση του γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο, και από 'κει, στον στοματοφάρυγγα ¹. Η παλινδρόμηση αυτή μπορεί να έχει τη μορφή της μη-διαβρωτικής παλινδρόμησης, της διαβρωτικής οισοφαγίτιδας ή του οισοφάγου Barrett, με την ανάλογη (ελαφριά, βαρύτερη ή πολύ βαρύτερη -αντίστοιχα) κλινική συμπτωματολογία ^{2,3}.

Η *επιδημιολογία* της νόσου αναφέρει την προσβολή του 10-20% του γενικού πληθυσμού των δυτικού τύπου κοινωνιών -για λόγους που φαίνεται να συνδέονται (μεταξύ άλλων) και με τον σύγχρονο τρόπο ζωής. Ειδικότερα, η αύξηση της επίπτωσης της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης τα τελευταία χρόνια, έχει αποδειχθεί με μελέτες ότι σχετίζεται άμεσα με τη χρόνια χρήση αναλγητικών φαρμάκων, το κάπνισμα, την ανθυγιεινή διατροφή, το αυξημένο ψυχοσωματικό stress, την παχυσαρκία και τη μειωμένη τακτική φυσική άσκηση. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για τη νόσο, που δεν συνδέονται όμως με τον τρόπο ζωής, έχει βρεθεί πως είναι η προχωρημένη ηλικία, το άρρεν φύλο, και το θετικό οικογενειακό ιστορικό ^{4,5,6,7}.

Να σημειωθεί επιπλέον, ότι μέσα στην τελευταία δεκαετία, η νόσος δείχνει να σημειώνει αύξηση των ποσοστών προσβολής πολύ νεότερων ανθρώπων, με ιδιαίτερη προτίμηση στους ασθενείς ηλικίας 30-



39 ετών ⁸(Εικόνα 1).

Εικόνα 1. Η επιδημιολογική πορεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης κατά τα έτη 2006-2016, ανά ηλικιακή κατηγορία ⁸.

Κλινικά, η νόσος εκδηλώνεται τυπικά με καούρες, οξύ αίσθημα καψίματος ή πόνου πίσω από το στέρνο, και αναγωγή όξινου γαστρικού περιεχομένου στη στοματική κοιλότητα (ξινή γεύση στο πίσω

μέρος της γλώσσας) -λίγη ώρα μετά από την παρέλευση του τελευταίου γεύματος, κατά την άρση βάρους ή κατά την εκτέλεση οποιασδήποτε δραστηριότητας μπορεί να επιφέρει αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης ⁹. Η κατανάλωση βαριών λιπαρών γευμάτων, καρυκευμάτων, καφέ, εσπεριδοειδών και σοκολάτας, καθώς και η κατάκλιση αμέσως μετά το φαγητό μπορεί επίσης να επιτείνουν την ένταση των συμπτωμάτων. Επιπλέον, είναι δυνατόν να συνυπάρχουν και εκσεσημασμένα μη-οισοφαγικά συμπτώματα, όπως είναι η αίσθηση της παρουσίας ξένου σώματος στο πίσω μέρος του λαιμού, η βραχνάδα της φωνής, ο τερηδονισμός των δοντιών, η χρόνια ναυτία και οι έμετοι, ο χρόνιος βήχας, η λαρυγγίτιδα και το άσθμα ^{10,11,12} (Εικόνα 2).

Table 1

Symptoms of gastroesophageal reflux disease

Typical Symptoms	Acid regurgitation, heartburn
Atypical Symptoms	Epigastric fullness, epigastric pressure, epigastric pain, dyspepsia, nausea, bloating, belching
Extraesophageal Symptoms	Chronic cough, bronchospasm, wheezing, hoarseness, sore throat, asthma, laryngitis, dental erosions

[Open in a separate window](#)

Εικόνα 2. Η κλινική συμπτωματολογία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Τα συμπτώματα χωρίζονται σε τυπικά, άτυπα και εξωοισοφαγικά ¹³.

Από άποψη **παθολογικής φυσιολογίας**, έχει βρεθεί από πρόσφατες μελέτες ότι η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση αποτελεί, στην ουσία, διαταραχή του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα. Πιο συγκεκριμένα, στους ασθενείς αυτούς, έχει παρατηρηθεί ότι ενώ οι ακούσιες σύντομες χαλαρώσεις του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα συμβαίνουν με φυσιολογικό τρόπο και ρυθμό κατά τη νηστεία, μεταγευματικά η συχνότητά τους αυξάνεται σημαντικά, με αποτέλεσμα την ακούσια διαρροή γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο. Η κατάσταση αυτή διευκολύνεται ακόμα και από τη συννοσηρότητα με άλλες νοσογόνες καταστάσεις, όπως είναι η μειωμένη πίεση του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα, η διαφραγματοκίλη, ο μειωμένος οισοφαγικός καθαρισμός μετά από τα γεύματα και η καθυστερημένη κένωση του στομάχου ^{14, 15, 16, 17}. Παράλληλα, επειδή η οριστική

διάγνωση της νόσου απαιτεί λεπτομερή ενδοσκοπικό έλεγχο με εξειδικευμένα διαγνωστικά μέσα, έχουν σήμερα θεσπιστεί ορισμένα τυπικά μανομετρικά κριτήρια τα οποία, όταν πληρούνται, συνάδουν με τη διάγνωση για γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (Εικόνα 3).

Manometric criteria for esophageal motility associated with gastroesophageal reflux disease

TLESRs: periods (lasting more than 10-60 s) of spontaneous LES relaxation characterized by:

- (i) absence of swallowing for 4 s before to 2 s after the onset of LES relaxation,
- (ii) relaxation rate of ≥ 1 mmHg/s
- (iii) time from onset to complete relaxation of ≤ 10 s
- (iv) nadir pressure of ≤ 2 mmHg

LES relaxations associated with a swallow and fulfilling the above mentioned criteria (ii), (iii) and (iv) that lasted more than 10 s are considered as TLESR

Esophagogastric junction:

Type 1: no separation between the LES and the crural diaphragm

Type 2: minimal separation (> 1 and < 2 cm) making for a double-peaked pressure profile that is not yet indicative of hiatal hernia

Type 3: more than 2 cm separation between the LES and the crural diaphragm at inspiration so that two high-pressure zones can be clearly identified

3a: respiratory inversion point distal to the LES

3b: respiratory inversion point proximal to the LES

Weak peristalsis with large (a) and small peristaltic defects (b):

- (i) Mean integrated relaxation pressure < 15 mmHg and $> 20\%$ swallows with large breaks in the 20 mmHg isobaric contour (> 5 cm in length)
- (ii) Mean integrated relaxation pressure < 15 mmHg and $> 30\%$ swallows with small breaks in the 20 mmHg isobaric contour (2-5 cm in length)

LES: Lower esophageal sphincter; TLESRs: Transient lower esophageal sphincter relaxations.

Εικόνα 3. Συνοπτικός πίνακας με τα σημαντικότερα μανομετρικά κριτήρια, που είναι απαραίτητα για την οριστική διάγνωση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, μετά από λεπτομερή ενδοσκοπικό έλεγχο του ασθενή¹⁷.

Αυτή η **έγκαιρη διάγνωση** με σκοπό τη θεραπευτική αντιμετώπιση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης είναι πολύ σημαντική, διότι αν η νόσος αφηθεί χωρίς θεραπεία για καιρό, οδηγεί σε σοβαρές επιπλοκές για τον ασθενή, όπως είναι η διαβρωτική οισοφαγίτιδα και ο οισοφάγος Barrett, που προαναφέρθηκαν. Οι δευτερογενείς αυτές παθήσεις μπορεί να επιφέρουν τη δημιουργία φλεγμονής και σοβαρού βαθμού ελκών κατά μήκος του οισοφαγικού σωλήνα, και παράλληλα, τη στένωση του οισοφάγου με αποτέλεσμα τη μείωση της δυνατότητας διέλευσης των τροφών μέσω αυτού, με δυσμενείς συνέπειες για την κατάσταση θρέψης του αρρώστου^{12, 18}. Ιδιαίτερη έμφαση θα πρέπει να δοθεί, εδώ, στον οισοφάγο Barrett -που αποτελεί ιστολογική μεταπλασία του οισοφάγου, η οποία πραγματοποιείται με τη σταδιακή αντικατάσταση του φυσιολογικού οισοφαγικού επιθηλίου από

κυλινδρικό -ως απόκριση στη χρόνια έκθεση στα οξέα του γαστρικού περιεχομένου¹⁹. Η μεταπλασία αυτή έχει αυξημένες πιθανότητες, με την πάροδο του χρόνου, να μεταστραφεί σε οισοφαγικό αδενοκαρκίνωμα, με σοβαρή επίπτωση στην διάρκεια και στην ποιότητα ζωής του αρρώστου^{12, 20, 21, 22}. Παράλληλα, μια ακόμα σημαντική επιπλοκή της αδιάγνωστης ή/και αθεράπευτης γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης είναι η οξεία γαστρεντερική αιμορραγία, που μπορεί να προκύπτει ως αποτέλεσμα του μηχανικού ή χημικού παροξυσμού των ελκοποιημένων περιοχών του οισοφάγου, και τυπικά εκδηλώνεται με αιματέμεση, μέλαινες κενώσεις, αιματοχεσία και σοβαρού βαθμού αναιμία^{12, 23}.

Η κλινική αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενή συνήθως περιλαμβάνει την επισκόπηση του χαρακτήρα των συμπτωμάτων μέσα στον χρόνο (ένταση, συχνότητα, κυκλικότητα μέσα στο 24ωρο, εξάρσεις και υφέσεις), την οισοφαγογαστροδωδεκαδακτυλοσκόπηση (*esophagogastroduodenoscopy, EGD*), τη ραδιογραφία με βαριούχα σκευάσματα, την 24ωρη παρακολούθηση της παλινδρόμησης γαστρικού οξέος μέσω ρινοκαθετήρα ή ειδικής κάψουλας τηλεμετρίας του pH, καθώς και την εκτίμηση της ανταπόκρισης του ασθενή στην δοκιμαστική (σε πρώτη φάση) φαρμακοθεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων³.

Κατά τη διαφοροδιάγνωση, αξίζει να αναφερθεί ότι παθήσεις που μπορεί να μιμούνται τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση είναι: η ηωζινοφιλική οισοφαγίτιδα, η λειτουργική δυσπεψία και η γαστροπάρεση -επομένως, στο σημείο αυτό ο κλινικός ιατρός οφείλει να δώσει τη δέουσα προσοχή²⁴. Από την άλλη πάλι πλευρά, κατά την αναφορά των πιθανών επιπλοκών της νόσου, δεν θα πρέπει να παραληφθούν και οι δυσμενείς επιπτώσεις από τη μακροχρόνια χρήση των αναστολέων αντλίας πρωτονίων (που είναι τα φάρμακα που κατεξοχήν χορηγούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου), και που μπορεί να αφορούν: την οστεοπενία και τα αυτόματα κατάγματα, τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, την πνευμονία της κοινότητας και την εντερική λοίμωξη από *Clostridium difficile*²⁵.

Επιπρόσθετα, σε ό,τι αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου, αυτή συνήθως απαρτίζεται από τέσσερα σκέλη: (i) τις αλλαγές του τρόπου ζωής (συντηρητική αντιμετώπιση), (ii) τη φαρμακοθεραπεία, (iii) την ενδοαυλική αντιμετώπιση, και (iv) την κλασική χειρουργική προσέγγιση. Θα πρέπει στο σημείο αυτό να τονιστεί ότι η ενδοαυλική και η κλασική χειρουργική αντιμετώπιση επιλέγονται κυρίως στις περιπτώσεις μη ύφεσης των συμπτωμάτων παρά την φαρμακευτική και συντηρητική αγωγή, ή μη ανταποκρισιμότητας του ασθενούς στα φάρμακα. Αναλυτικότερα, μεταξύ των αλλαγών του τρόπου ζωής που συστήνονται στους ασθενείς αυτούς, συμπεριλαμβάνονται απαραίτητως: η απώλεια του περιττού σωματικού βάρους (αν ο ασθενής είναι υπέρβαρος ή παχύσαρκος), η αποχή από τρόφιμα που εντείνουν τα συμπτώματα (σοκολάτα, καφές, εσπεριδοειδή και γενικά όλα τα όξινα φρούτα, τοματικά, βαριά λιπαρά γεύματα, καρυκεύματα, αλκοόλ, αεριούχα ποτά, γάλα, σούπες), και η αποφυγή κατάκλισης για τουλάχιστον 3 ώρες μετά από

το τελευταίο γεύμα^{26, 27, 28}. Στα βοηθητικά αυτά μέτρα, έχει επίσης βρεθεί ότι περιλαμβάνονται ακόμα: η αποφυγή του καπνίσματος και της ένδυσης με στενά ρούχα στην περιοχή της κοιλιάς (ζώνες κ.ά.), το σκύψιμο και η ανύψωση βαριών αντικειμένων (και ειδικά σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 2ωρών από το τελευταίο γεύμα), η κατανάλωση φαγητού βιαστικά (αμάσητα) και η ταυτόχρονη κατανάλωση υγρών μαζί με το φαγητό (και ιδιαίτερα αεριούχων). Στη φαρμακευτική αντιμετώπιση, οι κλινικοί ιατροί επιλέγουν κατά κανόνα (όπως ήδη προαναφέρθηκε και παραπάνω) τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, εσομεπραζόλη, παντοπραζόλη κ.ά.) -που αποτελούν το πρώτο φάρμακο της ημέρας για κάθε ασθενή, και για όσο χρονικό διάστημα διαρκεί η αγωγή, τους ανταγωνιστές των υποδοχέων ισταμίνης (φαμοτιδίνη, σιμετιδίνη κ.ά.), καθώς και τους προκινητικούς παράγοντες³. Όσον αφορά την ενδοαυλική αντιμετώπιση, αποτελεί προτιμητέα λύση έναντι της κλασικής χειρουργικής, διότι διασφαλίζει τη μικρότερη χειρουργική παρέμβαση, επομένως και τις λιγότερες (στατιστικά πάντα) επιπλοκές. Οι δύο διαθέσιμες τεχνικές που υπάρχουν σήμερα συμπεριλαμβάνουν: την τεχνική της τοποθέτησης μαγνητικού δακτυλιδιού γύρω από τον οισοφαγικό σφιγκτήρα (*magnetic sphincter augmentation, MSA*), και την τεχνική της διά του στόματος θολοπλαστικής χωρίς ενθέματα (*transoral incision-less fundoplication using the EsophyX, EndoGastric Solutions, Redmond, WA, United States*)^{27,3}. Και τέλος, η κλασική χειρουργική αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη λαπαροσκοπική θολοπλαστική κατά Nissen, την οπίσθια λαπαροσκοπική θολοπλαστική (180°-270° κατά Toupet), και -στις περιπτώσεις που ο ασθενής πάσχει από νοσογόνο παχυσαρκία- τη βariatρική χειρουργική επέμβαση (γαστρική παράκαμψη/bypass, γαστρικό μανίκι/sleeve, προσαρμοσμένη γαστρική πτύχωση/adjustable gastric banded plication)^{27, 29}.

Στην καθημερινή κλινική πρακτική, ένα από τα συχνότερα συναντώμενα προβλήματα των ασθενών με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση είναι **οι εξαρτήσεις**, και ιδιαίτερα οι εξαρτήσεις από τον καπνό και το αλκοόλ. Αυτό συμβαίνει διότι, στην πραγματικότητα η σχέση μεταξύ των εξαρτήσεων αυτών με την συγκεκριμένη νόσο είναι αμφίπλευρη, αφού οι μεν εξαρτήσεις αυτές πυροδοτούν τις εξάρσεις της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, η δε γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση πολλές φορές δυσχεραίνει τη διαδικασία της απεξάρτησης -για λόγους που σχετίζονται με την προσωπική νοσηματοδότηση που έχει δώσει ο κάθε ασθενής στη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, το αυξημένο ψυχοκοινωνικό στρες της νόσου, και άλλες λιγότερο «κλινικές» και περισσότερο ψυχολογικές παραμέτρους. Από τους δύο αυτούς τύπους εξαρτήσεων, **η χρόνια υπερκατανάλωση αλκοόλ** θεωρείται πολύ πιο επιβαρυντικός παράγοντας για τη νόσο, εξαιτίας του γεγονότος ότι συνεπάγεται τη χρόνια έκθεση του οισοφαγικού βλεννογόνου στο (ερεθιστικό για τις ελκωποιημένες περιοχές) αλκοόλ και στα υπόλοιπα (πολλές φορές, εξίσου ερεθιστικά) συστατικά των αλκοολούχων ποτών.

Η **ψυχολογία της εξάρτησης** είναι σίγουρο πως διαδραματίζει καίριο ρόλο, εδώ, ειδικά στις περιπτώσεις που η εξάρτηση αυτή εκτός από σωματική (σύνδρομο στέρησης), είναι ταυτόχρονα και ψυχολογική. Με άλλα λόγια, πολλοί από τους ανθρώπους με προβλήματα εξάρτησης από το αλκοόλ βιώνουν διπλή δυσκολία αποκοπής από την επιβλαβή αυτή για την υγεία τους συνήθεια, διότι εκτός από τις σωματικές διαταραχές (πονοκέφαλοι, ναυτίες και έμετοι, ταχυκαρδίες, εφίδρωση, σύγχυση, ευερεθιστότητα, προβλήματα ύπνου, υπέρταση, τρομώδες παραλήρημα, πυρετός, οπτικές ή/και ακουστικές διαταραχές) μπορεί να βιώνουν παράλληλα και την ψυχολογική διάσταση της στέρησης που είναι δυνατόν να εκδηλώνεται με συναισθήματα τρόμου ή/και αγωνίας, καταθλιπτική διάθεση και έντονη επιθυμία για την κατανάλωση αλκοόλ.

Κατά κανόνα, **από ψυχοκοινωνική σκοπιά**, η εξάρτηση από το αλκοόλ χαρακτηρίζεται από διακαή επιθυμία κατανάλωσης αλκοολούχου ποτού, αδυναμία ελέγχου ή ποσοτικού περιορισμού των καταναλισκόμενων ποσοτήτων αλκοόλ, και προοδευτικό χτίσιμο ανοχής που συνοδεύεται από σταδιακή αύξηση των καταναλισκόμενων (ανεκτών) ποσοτήτων αλκοόλ. Ο εξαρτημένος ασθενής εμφανίζει έντονες ψυχολογικές διακυμάνσεις, που εξαρτώνται από την πρόσβαση ή την αποχή του από το αλκοόλ, και παράλληλα μπορεί να αδιαφορεί για δραστηριότητες που πριν συνήθιζε να αγαπά, μπορεί να αδιαφορεί για την επιτέλεση των προσωπικών, οικογενειακών, κοινωνικών και επαγγελματικών του ρόλων, και να εστιάζει όλο του το ενδιαφέρον και την προσοχή στο πώς θα αποκτήσει πρόσβαση στο αλκοόλ.

Παράλληλα, έχει βρεθεί από μελέτες ότι δεν είναι όλοι οι άνθρωποι το ίδιο επιρρεπείς στην εξάρτηση από το αλκοόλ. Πιο συγκεκριμένα, η ύπαρξη προβλημάτων συμπεριφοράς και συναισθηματικών κενών, οι διαταραχές της προσωπικότητας (και γενικότερα, οι χρόνιες ψυχοπαθολογίες), η κληρονομικότητα, η χαμηλή αυτοεκτίμηση, η επιρρέπεια σε αποκλίνουσες και μη κοινωνικά αποδεκτές συμπεριφορές, οι συμπεριφορές εναντίωσης στην εξουσία, η συνεχής αδυναμία αυτοπροσδιορισμού της προσωπικής/κοινωνικής ταυτότητας (ιδίως στις νεαρές ηλικίες), και το θετικό ιστορικό σοβαρών οικογενειακών προβλημάτων (διαζύγιο των γονέων, κακοποιήσεις, εγκατάλειψη) αποτελούν σημαντικούς προδιαθεσικούς παράγοντες για την εξάρτηση αυτή^{30, 31, 32}. Επιπλέον, και διάφοροι περιβαλλοντικοί και κοινωνικοί παράγοντες παίζουν σημαντικότατο ρόλο εδώ, όπως είναι: η φυσική διαθεσιμότητα του αλκοόλ, η ύπαρξη ή η απουσία οικογενειακού ή/και φιλικού υποστηρικτικού δικτύου (σύζυγος, παιδιά, αδέρφια, φίλοι), η αυξημένη προώθηση του αλκοόλ μέσω των Μέσων Μαζικής Ενημέρωσης τα τελευταία χρόνια, καθώς και οι γρήγοροι ρυθμοί της καθημερινότητας σε συνδυασμό με τα σοβαρά εργασιακά/κοινωνικά προβλήματα (εργασιακή ανασφάλεια, ανεργία, χαμηλές οικονομικές απολαβές, φτώχεια, έλλειψη σταθερής στέγης, κοινωνική περιθωριοποίηση), που προκαλούν συχνά άγχος και σοβαρά αδιέξοδα³³.

Από την άλλη πάλι πλευρά, οι δυσμενείς επιπτώσεις της εξάρτησης από το αλκοόλ είναι πολλαπλές, και αφορούν τόσο τον ίδιο τον εξαρτημένο άνθρωπο, όσο και το οικογενειακό και κοινωνικό του περιβάλλον. Ενδεικτικά, εκτός από την επιδείνωση της συμπτωματολογίας της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και την μείωση της επιτυχούς πρόγνωσης για τη νόσο (θέμα, με το οποίο ασχολείται η παρούσα πτυχιακή εργασία), πληθώρα πρόσφατων διεθνών μελετών συνδέουν τον αλκοολισμό με μια τεράστια γκάμα σωματικών, ψυχολογικών και κοινωνικών προβλημάτων που περιλαμβάνουν τον αυξημένο κίνδυνο για νεοπλασίες του πεπτικού συστήματος, του εγκεφάλου, του λάρυγγα και του εντέρου, τον αυξημένο κίνδυνο για βαριά ηπατική βλάβη (κίρρωση), τον αυξημένο κίνδυνο για οξεία και χρόνια παγκρεατίτιδα, τα συχνά οδοντικά προβλήματα, την παχυσαρκία, την υπέρταση, την κατάθλιψη και τις καταθλιπτικού τύπου διαταραχές, τη μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, τα γυναικολογικά προβλήματα (λειομυώματα, νεοπλασίες της μήτρας, των ωοθηκών και του μαστού) και τις δυσμενείς εκβάσεις της κύησης για τις γυναίκες (πρόωρος τοκετός, μειωμένη βάρους γέννησης νεογνού, συγγενείς διαμαρτίες της ανάπτυξης του νεογνού κ.ά.), καθώς και αυξημένο κίνδυνο παρορμητικής ή/και βίαιης συμπεριφοράς^{34,35, 36}. Στις παρορμητικές και βίαιες αυτές συμπεριφορές, μπορεί να περιλαμβάνονται ενδεικτικά: οι σφοδρές ενδοοικογενειακές συγκρούσεις, η κατ' εξακολούθηση κακοποιητική συμπεριφορά σε άλλους ανθρώπους, παιδιά ή ζώα, η ριψοκίνδυνη οδήγηση, η επιθετική σεξουαλική συμπεριφορά, η αυξημένη εγκληματική δραστηριότητα και η αυξημένη πιθανότητα οικιακών ή/και εργασιακών ατυχημάτων³⁷.

Στο πλαίσιο αυτό, πληθώρα παλαιότερων και πρόσφατων διεθνών μελετών έχουν ασχοληθεί με την επίδραση της υπερκατανάλωσης αλκοόλ στην πορεία νόσου διαφόρων σοβαρών χρονίων νοσημάτων, στα οποία συγκαταλέγεται και η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση -με την οποία καταγίνεται (αναλυτικά και κατά το δυνατόν σε μεγαλύτερο βάθος) το παρόν πόνημα.

ΣΚΟΠΟΣ:

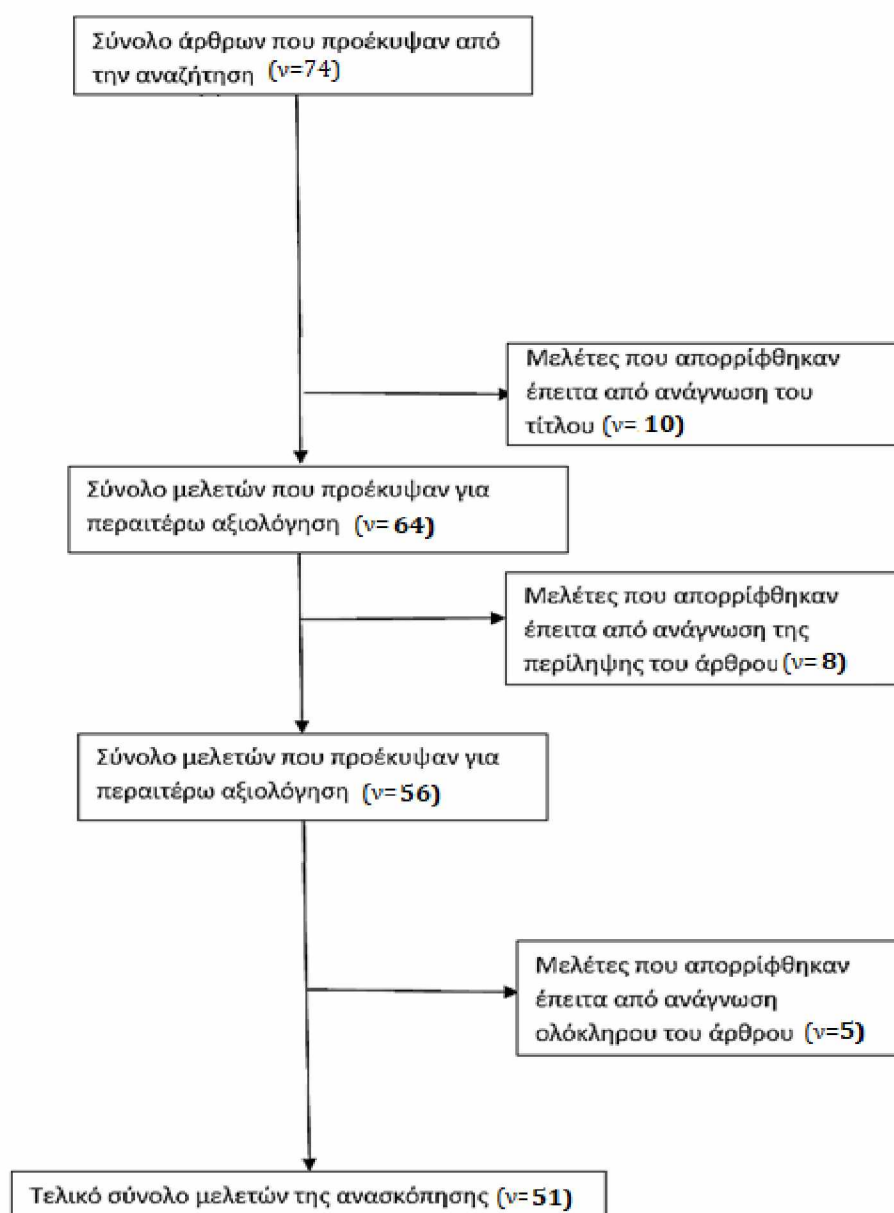
Σκοπός της παρούσας διπλωματικής μεταπτυχιακής εργασίας, ήταν η ανασκόπηση της πιο πρόσφατα δημοσιευμένης, σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά, διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση που έχει η υπερκατανάλωση ή η τακτική κατανάλωση αλκοολούχων ποτών στην πορεία νόσου και στην πρόγνωση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.

Ο ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Τον πληθυσμό της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν όλα τα πρόσφατα δημοσιευμένα σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά άρθρα, που ικανοποιούσαν τα κριτήρια εισόδου. Προς την κατεύθυνση αυτή, η αναζήτησή μας ξεκίνησε με την ανεύρεση 74 αρχικών άρθρων της διεθνούς βιβλιογραφίας, εκ των οποίων ωστόσο μόνο τα 21 συμπεριλήφθησαν στα αποτελέσματά μας.

Ακολουθεί το **διάγραμμα ροής**, που περιγράφει αναλυτικά και σε στάδια, τη διαδικασία αναζήτησης της βιβλιογραφίας που τεκμηρίωσε το παρόν ερευνητικό ερώτημα, ξεκινώντας από το σύνολο των άρθρων που προέκυψαν από την πρώτη αναζήτηση ($n=74$) και καταλήγοντας στις **51 ($n=51$) μελέτες**

που τελικά επιλέχθηκαν προς ανάπτυξη και σχολιασμό.



ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ:

Για τους σκοπούς εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής μεταπτυχιακής εργασίας, χρησιμοποιήθηκε αποκλειστικά ηλεκτρονική αναζήτηση της πιο πρόσφατης αρθρογραφίας. Έτσι, ως βασική μηχανή αναζήτησης αξιοποιήθηκε η Google Search, σε συνδυασμό με τις εξειδικευμένες βάσεις δεδομένων *PubMed Database, NCBI Database, ResearchGate Database, MedlinePlus Database* και *Scopus*. Στις μπάρες αναζήτησης των ιστότοπων αυτών, πληκτρολογήθηκαν οι όροι: *gastroesophageal reflux disease, GERD, alcohol consumption, alcohol dependence, course of disease* και *prognosis*,

Στα **κριτήρια ένταξης (*inclusion criteria*)** ενός άρθρου στην παρούσα ανασκόπηση περιλαμβάνονταν: το να είναι μια δημοσίευση γραμμένη στην αγγλική γλώσσα, το να έχει δει το φως της δημοσιότητας από το 2000 και μετά, και το να αφορά την επίδραση του αλκοόλ στη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Αντίθετα, στα **κριτήρια αποκλεισμού (*exclusion criteria*)** περιλαμβάνονταν: το να είναι μια δημοσίευση γραμμένη σε οποιαδήποτε άλλη γλώσσα εκτός από την αγγλική, το να έχει δημοσιευτεί πριν από το 2000, και το να εστιάζει σε οποιαδήποτε άλλη, άσχετη με το συγκεκριμένο ζήτημα, θεματική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Τα αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης κατέδειξαν με σαφέστατο τρόπο τη σχέση μεταξύ της χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ και του κινδύνου για την εκδήλωση γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, είτε του κινδύνου για επιδείνωση των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου, και μεταπλασία σε διαβρωτική οισοφαγίτιδα ή σε οισοφάγο Barrett. Αναλυτικότερα, τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τις είκοσι μία (21) επιλεγμένες μελέτες, ήταν τα εξής:

Τον **Δεκέμβριο του 2000**, ο **Bujanda**³⁸ δημοσίευσε μια αξιοσημείωτη μελέτη που προσπάθησε να συνδέσει τα αποτελέσματα της μακροχρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ στην υγεία του ανθρώπινου γαστρεντερικού συστήματος. Η μελέτη υποστηρίζει ότι ανεξάρτητα από τον τύπο του κάθε αλκοολούχου ποτού και την περιεκτικότητά του σε αλκοόλ, η τακτική κατανάλωση αλκοόλ φαίνεται να διευκολύνει την έναρξη και πρόοδο της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, μέσα από μηχανισμούς που περιλαμβάνουν τη μείωση της πίεσης του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα και τη μείωση της κινητικότητας των μυών του οισοφάγου. Ειδικότερα, οι ερευνητές εδώ ξεκαθαρίζουν ότι τα αλκοολούχα ποτά που είναι προϊόντα ζύμωσης είτε δεν προέρχονται από απόσταξη τείνουν να αυξάνουν τα επίπεδα γαστρίνης και την έκκριση γαστρικού οξέος από τον στόμαχο, γεγονός που

επιδεινώνει βέβαια την κλινική εικόνα μιας ήδη εγκατεστημένης γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Την ίδια επίδραση έχουν στον γαστρικό βλεννογόνο, βάσει τη συγκεκριμένης μελέτης, και τα ποτά που περιέχουν σουκινικό και μαλεικό οξύ, ενώ αναλόγως της δοσολογίας του καταναλισκόμενου αλκοόλ, η γαστρική εκκένωση μπορεί να επιταχύνεται (στις χαμηλές δόσεις αλκοόλ) ή να επιβραδύνεται (στις υψηλές δόσεις αλκοόλ), με τα ανάλογα αποτελέσματα για την κλινική πορεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Παράλληλα, η ίδια μελέτη επιβεβαιώνει ότι η χρόνια υπερκατανάλωση αλκοόλ (με εξαίρεση το κρασί, που τείνει να είναι πολύ λιγότερο καρκινογόνο, και μόνο σε μεγάλες δοσολογίες) τείνει να διευκολύνει την εγκατάσταση διαφόρων σοβαρών νεοπλασιών -συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του στοματοφάρυγγα, του οισοφάγου και του στομάχου.

Τον **Αύγουστο του 2003**, οι **Watanabe et al**³⁹ έφεραν στο φως της δημοσιότητας ακόμα μια σημαντική πρωτογενή μελέτη που διερευνούσε την επίδραση της υπερκατανάλωσης αλκοόλ, καθώς και του καπνίσματος, στην παθογένεια και παθοφυσιολογία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Η μελέτη διεξήχθη στην Ιαπωνία, με ένα αρχικό δείγμα 4095 εθελοντών, εκ των οποίων το 6,7% ήταν επίσημα διαγνωσμένοι με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης έδειξαν (σχετικά με την υπερκατανάλωση αλκοόλ) ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοολούχων ποτών (16-37ml αλκοόλ/ημέρα) καθώς και η βαριά κατανάλωσή τους (> ή = 38 ml αλκοόλ/ημέρα) φάνηκε να συνδέονται θετικά με την κλινική εκδήλωση γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης στους ανθρώπους αυτούς. Αντίστοιχα ήταν και τα αποτελέσματα για το κάπνισμα, όπου φάνηκε μάλιστα μια σαφής και δόσοεξαρτώμενη σχέση (όσο μεγαλύτερος ήταν ο αριθμός των τσιγάρων που καπνίζονταν ημερησίως, τόσο αυξανόταν ο κίνδυνος προσβολής από τη νόσο).

Τον **Αύγουστο του 2005**, οι **Franke et al**⁴⁰ έφεραν στη δημοσιότητα ακόμα συστηματική ανασκόπηση σχετικά με τα νοσήματα του οισοφάγου και του στομάχου που σχετίζονται με την χρόνια υπερκατανάλωση αλκοόλ. Η ανασκόπηση κάνει λόγο για την ιδιότητα που έχει το αλκοόλ να αυξάνει την κινητικότητα, τη φλεγμονώδη απόκριση του βλεννογόνου και την πιθανότητα εξαλλαγής σε καρκίνο -τόσο στον στόμαχο, όσο και στον οισοφάγο, και υποστηρίζει την ιδιότητα αυτή του αλκοόλ μέσα από σύγχρονα και έγκυρα επιστημονικά τεκμηριωμένα δεδομένα. Δεν δίνει ωστόσο, πολλές πληροφορίες σχετικά με μηχανισμούς (παραπροϊόντα του αλκοόλ που συμμετέχουν στη διαδικασία της νόσησης), αφήνοντας ανοιχτό το ενδεχόμενο για ανάλογα ερευνητικά αποτελέσματα στο εγγύς μέλλον.

Τον **Σεπτέμβριο του 2005**, οι **Endo et al**⁴¹ δημοσίευσαν μια ακόμα σημαντική μελέτη περίπτωσης που σκοπό είχε να συνδέσει την Οξεία Οισοφαγική Νέκρωση (Μαύρο Οισοφάγο) με την υπερκατανάλωση αλκοολούχων ποτών. Βασικός άξονας της έρευνας ήταν η θέση ότι η νόσος προκαλείται εξαιτίας της χαμηλής συστηματικής αιμάτωσης του οισοφάγου (η οποία προκαλεί και τις πολλαπλές νεκρωτικές βλάβες) και η οποία προκαλείται από τη σοβαρή γαλακτική οξέωση λόγω του

αλκοόλ. Η μελέτη περίπτωσης περιελάμβανε έναν 41χρονο άνδρα με οξεία συμπτωματολογία αιμορραγίας του ανώτερου πεπτικού, ο οποίος την προηγούμενη ημέρα της εισαγωγής του στο νοσοκομείο, είχε καταναλώσει 1,8 λίτρα του κινέζικου αποσταγμένου ποτού shochu, με περιεκτικότητα 25% αλκοόλ. Ο ασθενής είχε ταχυκαρδία, υπόταση, ηπατομεγαλία, αέρια αίματος: pH: 6.981, PaCO₂ 16.4 mmHg, PaO₂: 156.4 mmHg, AG: 55.7 mmol/L, HCO₃: 3.9 mmol/L, γαλακτικό: 26.4 mmol/L, και από τον εργαστηριακό του έλεγχο διαπιστώθηκαν τα εξής: λευκά αιμοσφαίρια: 32 430/mm³, αιμοσφαιρίνη: 149 g/L, αιμοπετάλια: 194 K/mm³, TP : 55 g/L (normal 67-83 g/L), SGOT: 169 U/L (8-38 U/L), SGPT: 47 U/L (4-44 U/L), ολική χοληστερόλη: 2 670 mg/L (1 270-2 380 mg/L), τριγλυκερίδια: 20 370 mg/L (430-1 610 mg/L), BUN: 320 mg/L (80-200 mg/L), κρεατινίνη: 33 mg/L (6-10 mg/L), νάτριο ορού: 129 mmol/L (138-149 mmol/L), κάλιο ορού 5.4 mmol/L (3.5-5.0 mmol/L), χλώριο ορού: 71 mmol/L (99-110 mmol/L), ασβέστιο ορού: 65 mg/L (82-102 mg/L), και αμυλάση: 484 U/L (43-116 U/L). Στο στομάχι του ευρέθηκε μεγάλη ποσότητα (800ml) αίματος που αφαιρέθηκε με τη χρήση ρινογαστρικού σωλήνα, ενώ ο οισοφάγος του ήταν πεπαχυσμένος και με εμφανέστατα σημεία φλεγμονής. Κατά την πορεία της νοσηλείας του, η ηπατίτιδά του ανεστράφη πλήρως, όπως και η Οξεία Οισοφαγική του Νέκρωση, με τη βοήθεια της καθημερινής λήψης 20 mg ομεπραζόλης και (φυσικά) της πλήρους αποχής του από το αλκοόλ τουλάχιστον για ενάμιση μήνα μετά, παρόλο που κατά καιρούς παραπονιόταν για σημεία γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης μετά από τα γεύματα. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν πώς η οξεία κατανάλωση υπερβολικά μεγάλων ποσοτήτων αλκοόλ μπορεί να προκαλέσουν σοβαρότητα προβλήματα στη δομή και τη λειτουργικότητα του οισοφάγου, αλλά και των περισσότερων πεπτικών οργάνων.

Τον **Ιούνιο του 2006**, οι **Pehl et al**⁴² έδωσαν στη δημοσιότητα ακόμα μια σημαντική πρωτογενή έρευνα που διερευνούσε την επίδραση του λευκού κρασιού και της μύρας στους ασθενείς που πάσχουν από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Η έρευνα συμπεριέλαβε ένα δείγμα 25 ασθενών (15 με οισοφαγίτιδα λόγω γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, και 10 με μη διαβρωτική οισοφαγίτιδα λόγω γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης) - εκ των οποίων οι 18 ήταν άνδρες και οι 7 γυναίκες. Από τους ασθενείς αυτούς, οι 17 κατανάλωσαν 300 ml λευκό κρασί, και οι 8 κατανάλωσαν 500ml μύρας ή ισόποσες ποσότητες νερού βρύσης (υγιείς μάρτυρες), μαζί με ένα απλό γεύμα. Στη συνέχεια, τούς μετρήθηκε το pH του οισοφάγου, καθώς και ο χρόνος pH < 4. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τόσο η μύρα όσο και το λευκό κρασί αύξαναν στατιστικώς σημαντικά τη συμπτωματολογία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης σε σύγκριση με το νερό της βρύσης [λευκό κρασί 23% (median), νερό 12%, p < 0.01; μύρα 25%, νερό 11%, p < 0.05]. Παράλληλα, φάνηκε ότι μεταξύ των εθελοντών που κατανάλωσαν μύρα και λευκό κρασί, δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην ένταση της συμπτωματολογίας, ενώ η επαγωγή της παλινδρόμησης γινόταν τόσο στους ασθενείς με οισοφαγίτιδα (23%, p < 0.01), όσο και χωρίς (22%, p < 0.05), και μάλιστα και στα δύο φύλα

(γυναίκες 23%, άνδρες 25%, $p < 0.05$ για το κάθε φύλο ξεχωριστά). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν, με άλλα λόγια, ότι τόσο το λευκό κρασί, όσο και η μύρα αποτελούν σημαντικούς πυροδοτικούς παράγοντες για τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, και για τον λόγο αυτόν, θα πρέπει να αποφεύγονται (τουλάχιστον στις ποσότητες που προαναφέρθηκαν) στους ασθενείς που είναι ήδη διαγνωσμένοι με τη νόσο.

Τον **Ιανουάριο του 2008**, οι **Franke et al**⁴³ δημοσιοποίησαν τα αποτελέσματα μιας ακόμα πρωτότυπης μελέτης που αφορούσε την επίδραση της κατανάλωσης μύρας σε συνδυασμό με την κατανάλωση εσομεπραζόλης, στην πιθανότητα εκδήλωσης γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Η μελέτη ήταν διπλή τυφλή, και το δείγμα της αποτέλεσαν 16 υγιείς εθελοντές άνδρες, οι οποίοι έλαβαν πειραματικά 20mg ομεπραζόλης ημερησίως για διάστημα μια εβδομάδας. Κατά τη διάρκεια της 7^{ης} ημέρας, τούς δινόταν να καταναλώσουν 500ml μύρας εντός 5 λεπτών της ώρας, και στη συνέχεια γινόταν μέτρηση του γαστροοισοφαγικού τους pH, ενώ παράλληλα μετρούταν η γαστρική τους κένωση και οι συγκεντρώσεις αιθανόλης, χολεκυστοκινίνης και γαστρίνης στο αίμα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα κλινικά συμπτώματα της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης μειώνονταν σημαντικά (κατά 93%) με τη χορήγηση εσομεπραζόλης, σε σύγκριση με το placebo ($p=0.001$) την ίδια ώρα που τα επίπεδα γαστρίνης του αίματος ήταν σημαντικά υψηλότερα ($p=0.0003$) μετά την κατανάλωση εσομεπραζόλης (98.6 ± 19.7 pg/ml) παρά μετά την κατανάλωση placebo (22.7 ± 3.8 pg/ml). Παράλληλα, ο χρόνος της γαστρικής κένωσης, και τα επίπεδα αιθανόλης και χολοκυστοκινίνης δε φάνηκε να έχουν κάποια σημαντική διαφορά μετά από τη θεραπεία με εσομεπραζόλη. Τα αποτελέσματα αυτά έδειξαν, δηλαδή, ότι ο συνδυασμός της κατανάλωσης μύρας (που είναι αλκοολούχο ποτό) έστω και σε μικρές σχετικά ποσότητες σε συνδυασμό με κάποιο φάρμακο που λειτουργεί ως αναστολέας της αντλίας πρωτονίων (όπως είναι η εσομεπραζόλη), μπορεί να μειώσει τη συμπτωματολογία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης στους ασθενείς που ήδη πάσχουν από τη νόσο αυτή.

Τον **Ιούνιο του 2008**, οι **Fan et al**⁴⁴ έφεραν στη δημοσιότητα τα ευρήματα μιας ακόμα σπουδαίας μελέτης κοόρτης με θέμα την επίδραση του αλκοόλ, του καπνίσματος και της διατροφής στη νόσηση από καρκίνο του οισοφάγου. Η μελέτη είχε ως δείγμα 18,244 μεσήλικες και υπερήλικες άνδρες από τη Σαγκάη, εκ των οποίων οι 101 διαπιστώθηκαν με επίσημη διάγνωση γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Τα αποτελέσματα, σχετικά με την κατανάλωση του αλκοόλ έδειξαν ότι οι τακτικοί πότες είχαν διπλάσια πιθανότητα νόσησης από οισοφαγικό καρκίνο σε σύγκριση με τους ανθρώπους που δεν έπιναν καθόλου αλκοόλ ($HR=2.02$, 95% $CI=1.31-3.12$), ενώ παρόμοια διπλάσια ήταν και η πιθανότητα νόσησης για όσους κάπνιζαν σε σύγκριση με τους μη καπνιστές ($HR=2.06$, 95% $CI=1.11-3.82$).

Τον **Σεπτέμβριο του 2008**, οι **Hong et al** ⁴⁵ δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας ακόμα αξιολογημένης μελέτης περίπτωσης (case-report) που αφορούσε το κατά πόσον ο Μαύρος Οισοφάγος (Black Esophagus, *αλλιώς και: Οξεία Νεκρωτική Οισοφαγίτιδα*), που αποτελεί σπάνια οισοφαγική πάθηση εκτεταμένης οισοφαγικής νέκρωσης, συνδέεται με την χρόνια κατάχρηση αλκοολούχων ποτών. Η μελέτη αναφέρει χαρακτηριστικά ότι, βάσει των τελευταίων ερευνών, η συγκεκριμένη πάθηση μπορεί να αποτελεί μια ιδιαίτερα δυσμενή μετεξέλιξη της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, που οφείλεται σε διάφορα αίτια, τα οποία περιλαμβάνουν αδρά: την ισχαιμία λόγω απόφραξης κάποιας αρτηρίας που αρδεύει την περιοχή με αίμα, την υπερευαισθησία στα αντιβιοτικά, την παρουσία διαβρωτικών ελκών, ενώ στους παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται: η προχωρημένη ηλικία, το άρρεν φύλο, η συννοσηρότητα με τον σακχαρώδη διαβήτη, η αρτηριακή υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η νεφρική ανεπάρκεια, οι προχωρημένες κακοήθειες και η χρόνια υπερκατανάλωση αλκοόλ. Η μελέτη περίπτωσης αφορούσε έναν ασθενή 85 ετών που εισήχθη στο νοσοκομείο λόγω αιματέμεσης από διημέρου και στον οποίον τελικά, ύστερα από μια πλήρη διαγνωστική προσπέλαση, έγινε η επίσημη διάγνωση για μαύρο οισοφάγο. Από το ιστορικό του ασθενούς, προέκυψε η τακτική ημερήσια κατανάλωση περισσότερων από 100 γραμμαρίων αλκοόλ ημερησίως, πράγμα το οποίο -βάσει πρόσφατων μελετών στις οποίες στηρίχθηκε το συγκεκριμένο case study- προκαλεί τεκμηριωμένο ερεθισμό του γαστρικού βλεννογόνου και συσσώρευση μεγάλου αριθμού γαστρικών εκκρίσεων, δημιουργώντας τις προϋποθέσεις για την σταδιακή διαβρωτική αλλοίωση και νέκρωση των οισοφαγικών τοιχωμάτων, και τελικά, για την νόσηση από μαύρο οισοφάγο.

Τον **Δεκέμβριο του 2008**, οι **Tomoyuki Akiyama et al** ⁴¹ δημοσίευσαν άλλη μια αξιολογημένη πρωτογενή μελέτη που διερευνούσε τη σχέση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και κινδύνου για διαβρωτική οισοφαγίτιδα ή/και οισοφάγου του Barrett. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία με δείγμα 43 άνδρες που παρακολουθούνταν κατά το χρονικό διάστημα Αύγουστος 2005-Ιούλιος 2006. Οι άνδρες αυτοί χωρίστηκαν σε 4 ομάδες, ανάλογα με τον χαρακτήρα της κατανάλωσης αλκοόλ: (α) εκείνοι που δεν έπιναν καθόλου, (β) οι ελαφρείς πότες (όσοι κατανάλωναν λιγότερα από 25.0 gr αιθανόλης τη μέρα), (γ) μέτριοι πότες (όσοι κατανάλωναν 25.0 μέχρι 50 gr αιθανόλης τη μέρα), και (δ) βαρείς πότες (όσοι κατανάλωναν περισσότερα από 50 gr αιθανόλης τη μέρα). Τα ευρήματα έδειξαν ότι οι πότες (ελαφρείς, μέτριοι και βαρείς) είχαν στατιστικώς υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης διαβρωτικής οισοφαγίτιδας σε σχέση με όσους δεν έπιναν ποτέ, με τα αντίστοιχα ποσοστά να ανέρχονται σε 1.110 (95% CI: 0.553 – 2.228, $p = 0.7688$), 1.880 (95% CI: 1.015 – 3.484, $p = 0.0445$) και 1.988 (95% CI: 1.120 – 3.534, $p = 0.0190$) αντιστοίχως. Τα ανάλογα ποσοστά για τον οισοφάγο του Barrett ήταν στο 1.278 (95% CI: 0.752 – 2.170, $p = 0.3643$), 1.458 (95% CI: 0.873 – 2.433, $p = 0.1500$), και 1.912 (95% CI: 1.185 – 3.086, $p = 0.0079$) αντιστοίχως, ενώ τα ORs/grams αλκοόλ την ημέρα ήταν 1.015 (95% CI: 1.004–1.026, $p = 0.0066$) για τη διαβρωτική οισοφαγίτιδα και 1.012 (95%

CI: 1.003–1.021, $p = 0.0079$) για τον οισοφάγο του Barrett. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ του ότι η κατανάλωση αλκοόλ συνδέεται σαφώς με την εκδήλωση διαβρωτική οισοφαγίτιδας και οισοφάγου του Barrett, και μάλιστα με σαφώς δόσοεξαρτώμενο τρόπο.

Έναν χρόνο πιο μετά (**Μάρτιος του 2009**), οι **Anderson et al**⁴⁶ έφεραν στη δημοσιότητα ακόμα μια σπουδαία ποσοτική μελέτη, που διερευνούσε τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών και της πιθανότητας εκδήλωσης γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, οισοφάγου του Barrett, και οισοφαγικού αδενοκαρκινώματος. Για τις ανάγκες της συγκεκριμένης ερευνητικής δουλειάς, οι μελετητές συνέλεξαν τα κλινικά δεδομένα 230 ασθενών με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, 224 ασθενών με οισοφάγο Barrett, και 227 ασθενών με αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου, ενώ 260 εθελοντές χρησιμοποιήθηκαν ως δείγμα ελέγχου (φυσιολογικοί μάρτυρες), και αξιολογήθηκαν/καταγράφηκαν οι συνήθειες κατανάλωσης αλκοόλ τα τελευταία 5 χρόνια πριν από τη χρονιά διεξαγωγής της μελέτης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ συνδέεται θετικά με την εκδήλωση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, αλλά όχι με την εκδήλωση του οισοφάγου Barret ή του οισοφαγικού αδενοκαρκινώματος, ενώ σε ό,τι αφορά συγκεκριμένα τον τύπο του αλκοολούχου ποτού, αποδείχθηκε ότι η κατανάλωση κρασιού μειώνει τον κίνδυνο προσβολής και από τις τρεις αυτές οισοφαγικές νόσους.

Τον **Ιούνιο του 2010**, οι **Lee et al**⁴⁷ δημοσιοποίησαν τα αποτελέσματα μιας σημαντικής μελέτης περίπτωσης (case study) που επιχειρούσε να συνδέσει την αχαλασία του οισοφάγου, την στάση λόγω της κατανάλωσης αλκοόλ και της Οξείας Νεκρωτικής Οισοφαγίτιδας (Μαύρου Οισοφάγου). Η μελέτη περίπτωσης αναφερόταν σε έναν 56χρονο ασθενή με καθημερινή κατανάλωση βαρέων αλκοολούχων ποτών (βότκας) και κλινική συμπτωματολογία οξείας νεκρωτικής οισοφαγίτιδας. Κατά την εισαγωγή του στην κλινική, τού χορηγήθηκε αναστολέας της αντλίας πρωτονίων, σε συνδυασμό με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος και αντιαλκοολική αγωγή (ένταξη σε πρόγραμμα απεξάρτησης). Έξι εβδομάδες μετά από την πλήρη αποχή από το αλκοόλ, ο μαύρος χρωματισμός του οισοφάγου είχε εντελώς παρέλθει, και είχε αντικατασταθεί από φυσιολογικού χρώματος οισοφαγικό βλεννογόνο με ήπιες εξελκώσεις. Τελικά ο ασθενής αυτός εξέπνευσε 2 μήνες μετά, εξαιτίας του ότι «ξανακύλισε» στον αλκοολισμό και οι επιπλοκές του ήταν σοβαρότατες, ωστόσο η αντιστροφή της οισοφαγικής συμπτωματολογίας μόλις 1,5 μήνα από τη αποχή από το αλκοόλ είναι μια ισχυρή ένδειξη της επίδρασης που έχει η βαριά κατανάλωση αλκοολούχων ποτών στην υγεία και την παθογένεια του οισοφάγου.

Τον **Αύγουστο του 2011**, οι **Boguradzka et al**⁴⁸ δημοσίευσαν μια πολύ μεγάλη (με δείγμα 2.000 εθελοντών συμμετεχόντων) πρωτογενή μελέτη που αφορούσε την εκτίμηση τού κατά πόσον οι βαρείς πότες διατρέχουν υψηλό κίνδυνο γαστρεντερικής νοσηρότητας, καθώς και το κατά πόσον η χρόνια/βαριά κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για τη μελλοντική

εκδήλωση γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε 2.000 ενήλικες μέσης ηλικίας 41.1 ετών που κατέφευγαν σε κάποια δομή πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας της Πολωνίας, και οι οποίοι -για τις ανάγκες της συγκεκριμένης μελέτης- υποβλήθηκαν στο τεστ *Alcohol Use Disorders Identification Test*, και στο ερωτηματολόγιο *Carlsson's questionnaire*, ενώ παράλληλα, στους ασθενείς με ήδη διαγνωσμένη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (n = 60) έγινε επιπλέον γαστροσκόπηση και πεχαμετρία του οισοφάγου (για την αξιολόγηση του βαθμού της παλινδρόμησης του όξινου γαστρικού περιεχομένου). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η βαριά χρόνια κατανάλωση αλκοόλ, καθώς και το άρρεν φύλο αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την μετεξέλιξη της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης σε διαβρωτική οισοφαγίτιδα.

Τον **Φεβρουάριο του επόμενου έτους (2012)**, οι **Tramacere et al**⁴⁹ έφεραν στη δημοσιότητα άλλη μια σπουδαία μετα-ανάλυση με θέμα πώς η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ επηρεάζει την πιθανότητα προσβολής από καρκίνο του οισοφάγου ή του στομάχου. Η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 20 μελέτες τύπου case-control και 4 μελέτες κοόρτης, με συνολικό δείγμα 5.500 περιστατικών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο σχετικός κίνδυνος για τους πότες σε σχέση με τους μη-πότες για ήταν 0.96 [95% confidence interval (CI) 0.85–1.09] και για τα δύο είδη καρκίνων, 0.87 (95% CI 0.74–1.01) για το οισοφαγικό αδενοκαρκίνωμα και 0.89 (95% CI 0.76–1.03) για το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου. Παράλληλα, αποδείχθηκε ότι ο σταθμισμένος κίνδυνος για τους πότες σε σύγκριση με τους μη-πότες ήταν στο 0,86 για τους ελαφρείς (≤ 1 ποτό/ημέρα)πότες, 0,90 για τους μέτριους πότες (1 to <4 ποτά/ημέρα) και 1,16 για τους βαρείς πότες (≥ 4 ποτά/ημέρα), ενώ η δοσοεξαρτώμενη σχέση είχε ελάχιστη την τιμή των 25 gr αλκοόλ/ημέρα και ανώτερη την τιμή των 70 gr αλκοόλ/ημέρα.

Τον **Ιούλιο της ίδιας χρονιάς (2012)**, ο **Nwokediuko**⁵⁰ έδωσαν στη δημοσιότητα τα αποτελέσματα μιας ακόμα σημαντικής συστηματικής ανασκόπησης που αφορούσε τις τελευταίες εξελίξεις στη θεραπευτική διαχείριση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Στο κείμενο αυτό, στο κομμάτι των παραγόντων κινδύνου για τη νόσο, οι συγγραφείς αναφέρουν -μεταξύ άλλων, και με την ανάλογη επιστημονική τεκμηρίωση- ότι η υπερκατανάλωση αλκοόλ συνδέεται θετικά τόσο με την εκδήλωση γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, όσο και με την μετεξέλιξη της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης σε διαβρωτική οισοφαγίτιδα.

Τον **Σεπτέμβριο του 2013**, οι **Kumagai et al**⁵¹ έδωσαν στη δημοσιότητα τα αποτελέσματα μιας ακόμα αξιολογής μελέτης που διερευνούσε την επίδραση της βαριάς κατανάλωσης αλκοόλ στην νόσηση από οισοφαγικό καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων, σε άνδρες μέσης ηλικίας από την Κίνα. Η μελέτη διήρκεσε από τον Ιανουάριο του 2002 μέχρι και τον Δεκέμβριο του 2006, και στο διάστημα αυτό εξετάστηκαν 535 ασθενείς με οισοφαγικό καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων, και άλλοι τόσοι υγιείς μάρτυρες. Τα ευρήματα των ερευνητών ήταν ότι η βαριά κατανάλωση αλκοόλ για διάστημα μικρότερο ή ίσο των 20 ετών αυξάνει σημαντικά τη πιθανότητα προσβολής από οισοφαγικό

καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων σε σχέση με τη μηδενική κατανάλωση αλκοόλ (OR=1.91, 95% CI: 1.25-2.92), ενώ η βαριά κατανάλωση αλκοόλ για διάστημα μικρότερο ή ίσο των 20 ετών συνδέεται με ακόμα μεγαλύτερο κίνδυνο (OR=7.25, 95% CI: 3.12-16.83). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν όχι μόνο μια σαφή σχέση μεταξύ παθολογίας του οισοφάγου και χρόνιας υπερκατανάλωσης αλκοόλ, αλλά και προσδίδουν στη σχέση αυτή δόσοεξαρτώμενο χαρακτήρα (δηλαδή, όσο περισσότερο αλκοόλ καταναλώνεται, και για όσο περισσότερα χρόνια αθροιστικά, τόσο αυξάνει και ο κίνδυνος καρκινογένεσης του οισοφάγου).

Τον **Οκτώβριο του 2014**, οι **Thrift et al**⁵² δημοσίευσαν μια αξιoσημείωτη σταθμισμένη ανάλυση πέντε πρωτογενών μελετών ασθενών-μαρτύρων, που επιχειρούσε να συνδέσει την χρόνια κατανάλωση αλκοόλ με τον κίνδυνο προσβολής από οισοφάγο Barrett. Συνυπολογίστηκε επίσης και ο σχετικός κίνδυνος από άλλους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η προχωρημένη ηλικία, το άρρεν φύλο, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος, το κάπνισμα και η χαμηλή κοινωνική και οικονομική κατάσταση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει μια οριακά στατιστικά σημαντική σύνδεση μεταξύ της χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ και του οισοφάγου του Barrett, ενώ μεταξύ των διαφόρων τύπων αλκοολούχων ποτών, αποδείχθηκε ότι το κρασί μειώνει ελαφρώς τον κίνδυνο προσβολής από τη νόσο. Επιπλέον, σχετικά με το μοτίβο της κατανάλωσης αλκοόλ, η έρευνα έδειξε ότι ο κίνδυνος προσβολής από τη νόσο αυξανόταν σημαντικά, σε όλες τις μελέτες, για όσους καταναλώναν περισσότερα από τρία αλκοολούχα ποτά ημερησίως.

Την ίδια περίοδο ακριβώς (**Οκτώβριος 2014**) η ίδια ομάδα επιστημόνων (**Thrift et al**)⁵³ δημοσίευσε μια ακόμα σπουδαία μελέτη (σταθμισμένη ανάλυση) με θέμα τη σχέση μεταξύ της χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ και της προσβολής από οισοφάγο του Barrett. Για τους σκοπούς της μελέτης, εξετάστηκαν 1.418 ασθενείς που είχαν διαγνωστεί επίσημα με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, 1.169 ασθενείς με οισοφάγο του Barrett και 1.282 υγιείς μάρτυρες. Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης έδειξαν ότι υπήρχε μια οριακά στατιστικώς σημαντική αντίστροφη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ οποιασδήποτε κατηγορίας και του κινδύνου για εκδήλωση οισοφάγου του Barrett (any vs. none, summary OR=0.77, 95% CI=0.60-1.00), ο οποίος κίνδυνος -ωστόσο- δεν φαινόταν να μειώνεται με δόσοεξαρτώμενο τρόπο (Ptrend=0.72). Μεταξύ των διαφόρων κατηγοριών αλκοολούχων ποτών, οι ερευνητές βρήκαν ότι η τακτική κατανάλωση κρασιού συνοδευόταν με μέτρια μείωση του κινδύνου προσβολής από τη νόσο (any vs. none, OR=0.71, 95% CI=0.52-0.98), χωρίς να υπάρχει ωστόσο -ούτε κι εδώ- κάποια δόσοεξαρτώμενη σχέση (Ptrend=0.21).

Τον **Δεκέμβριο του 2014**, οι **Huang et al**⁵⁴ δημοσίευσαν μια ακόμα σημαντική μελέτη κοόρτης που διερευνούσε την επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ στην επιβίωση των ασθενών που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του οισοφάγου (που μπορεί να προέρχεται από μετεξέλιξη γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης). Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 2.151 Κινέζοι ασθενείς οι οποίοι κατά το

χρονικό διάστημα Ιανουάριος 1997 μέχρι και Δεκέμβριος 2008 χειρουργήθηκαν για τον καρκίνο του οισοφάγου από τον οποίον έπασχαν, και στη συνέχεια παρακολούθηθηκαν μέχρι και τον Μάρτιο του 2014 με σκοπό να φανεί αν η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μέση ολική επιβίωση(OS; 42 μήνες) και η μέση επιβίωση άνευ νόσου ή υποτροπής (DFS; 33 μήνες) για τους ασθενείς που δεν έπιναν ποτέ αλκοόλ ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με εκείνους που έπιναν έστω και λίγο (27 και 22 μήνες, αντίστοιχα). Παράλληλα, βρέθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος της κατανάλωσης (έστω και λίγου) αλκοόλ ήταν 1.22 (1.06-1.41, P = 0.005) στην ολική επιβίωση των ασθενών, και 1.16 (1.01-1.34, P = 0.037) στην επιβίωση άνευ νόσου ή υποτροπής, ενώ η βλαπτική επίδραση του αλκοόλ τόσο στην ολική επιβίωση, όσο και στην επιβίωση άνευ νόσου ή υποτροπής αυξανόταν με δοσοεξαρτώμενο τρόπο όσο αυξανόταν η ημερήσια κατανάλωση αλκοόλ ($p < 0.05$ και για τα δύο). Ωστόσο, αποδείχθηκε ότι ειδικά για το οισοφαγικό αδενοκαρκίνωμα, η προγνωστική αξία της κατανάλωσης αλκοόλ στην συνολική επιβίωση (P = 0.596) ή στην επιβίωση άνευ νόσου ή υποτροπής (P = 0.207) δεν ήταν στατιστικώς σημαντική.

Τον Μάρτιο του 2015, οι Kang & Kang⁵⁵ έφεραν στη δημοσιότητα μια ακόμα σπουδαία συστηματική ανασκόπηση, που εστίαζε στη συνοπτική διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου που συνδέονται με τον καθημερινό τρόπο ζωής, και οι οποίοι συμβάλουν στη θεραπευτική διαχείριση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 218 άρθρα, που εξέταζαν και αξιολογούσαν μια σειρά από τροποποιήσιμους (με τον καθημερινό τρόπο ζωής) παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου, συμπεριλαμβανομένου του σωματικού βάρους, του καπνίσματος, της κατανομής των γευμάτων μέσα στη μέρα, της διατροφής, των συνηθειών της κατάκλισης και της κατανάλωσης αλκοόλ. Ιδιαίτερα μάλιστα για την κατανάλωση αλκοόλ, τα αποτελέσματα της ανασκόπησης έδειξαν ότι η υπερκατανάλωση αλκοόλ σαφώς επιδεινώνει την κλινική εικόνα και τη συμπτωματολογία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, για λόγους που σχετίζονται με την αύξηση της έκκρισης των γαστρικών οξέων στον στόμαχο, τη διέγερση της έκκρισης της γαστρίνης, τη μείωση της πίεσης του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα, την αύξηση των αυθόρμητων περιόδων χάλασης του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα, την απορρύθμιση της οισοφαγικής κινητικότητας και την καθυστέρηση της γαστρικής εκκένωσης, ενώ ανάλογα συμπτώματα δυσπεψίας και καύσου φάνηκε να παρατηρήθηκαν και σε υγιείς μάρτυρες άλλων μελετών, κάθε φορά που κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ.

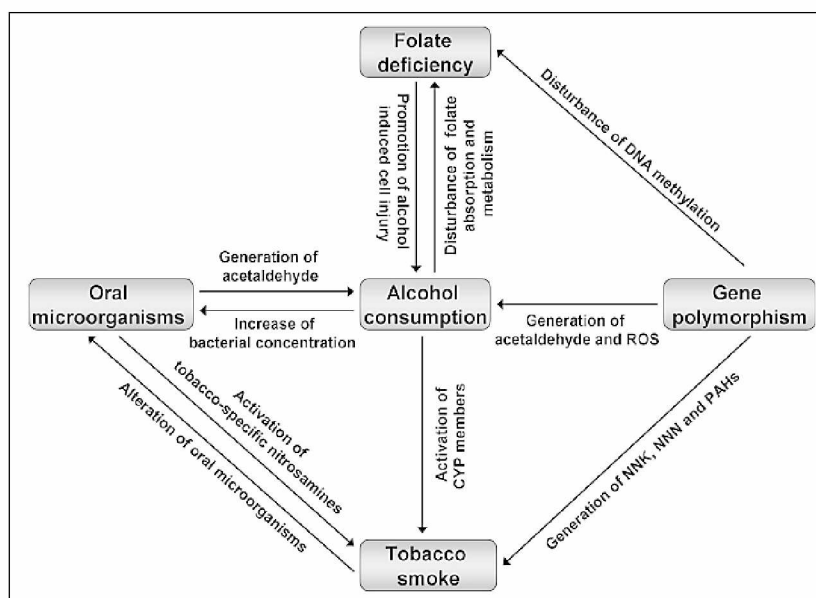
Τον Νοέμβριο του 2015, οι Ren et al⁵⁶ εργάστηκαν πάνω σε μια σπουδαία μετα-ανάλυση που είχε θέμα τού πώς συνδέεται ποσοτικά η κατανάλωση αλκοόλ με τον κίνδυνο εκδήλωση του οισοφάγου Barrett. Η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 20 πρωτογενείς μελέτες κοόρτης, με συνολικά 42.925 εθελοντές συμμετέχοντες, και σκοπός της ήταν το να προσδιορίσει πώς μεταβάλλεται ο κίνδυνος

προσβολής από τη νόσο σε κάθε κατανάλωση 10γραμμαρίων αλκοόλ/ημέρα. Τα αποτελέσματα από τη στατιστική ανάλυση έδειξαν ότι όντως η υπερκατανάλωση αλκοόλ συνδέεται στατιστικά με την κλινική εκδήλωση οισοφάγου Barrett, αλλά όχι για όλους τους εθελοντές- καθώς μόνο οι γυναίκες και οι εθελοντές Ασιατικής καταγωγής αποδείχθηκαν να έχουν αυτή την στατιστικώς αυξημένη προδιάθεση.

Έναν χρόνο περίπου αργότερα (**Ιανουάριος 2016**), οι **Grad et al**⁵⁷ διερεύνησαν την επίδραση της χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ στην κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπεριλαμβανομένου και του οισοφάγου). Η μελέτη τους επεσήμανε -μεταξύ άλλων- ότι η χρόνια κατανάλωση αλκοολούχων ποτών επηρεάζει την υγεία του ανθρώπινου οισοφάγου με πολλούς τρόπους, όπως επί παραδείγματι, προάγοντας τη φλεγμονή του οισοφαγικού βλεννογόνου, αυξάνοντας τον κίνδυνο εξαλλαγής σε οισοφάγο Barrett και σε οισοφαγικό αδενοκαρκίνωμα, και απορρυθμίζοντας την κινητικότητα του οισοφάγου μεταξύ των γευμάτων. Στηρίχθηκε μάλιστα, για τα αποτελέσματα αυτά, σε πολλές πρότερες μελέτες που ανέφεραν την αυξημένη επίπτωση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και της διαβρωτικής οισοφαγίτιδας στους ανθρώπους που είναι αλκοολικοί, και υπογράμμισε ότι αλκοολούχα ποτά με περιεκτικότητα σε αλκοόλ άνω του 15% τείνουν να μειώνουν τη γαστρική κινητικότητα σε μεγάλες δόσεις, και σε μικρές να την αυξάνουν αυξάνοντας παράλληλα και τον ρυθμό της γαστρικής εκκένωσης, επηρεάζοντας ανάλογα και τα κλινικά συμπτώματα από τον οισοφάγο.

Τον **Μάιο** της ίδιας χρονιάς (**2016**), οι **Peng et al**⁵⁸ δημοσιοποίησαν τα αποτελέσματα μιας ακόμα αξιολογής μελέτης που αφορούσε την αξιολόγηση της επίδρασης που έχει το αλκοόλ στην πιθανότητα εκδήλωσης οισοφαγικού καρκίνου (αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου). Οι ερευνητές κάνουν λόγο για τον σπουδαίο (βαρύνοντα) ρόλο της αιθανόλης ως βασικού μεταβολίτη του αλκοόλ, στην καρκινογενετική διαδικασία του οισοφάγου, και υπογραμμίζουν πώς η ημερήσια ποσότητα του καταναλισκόμενου αλκοόλ, ο τύπος των αλκοολούχων ποτών, ο χρόνος παρέλευσης από την απεξάρτηση (για τους αλκοολικούς), η ηλικία έναρξης της συστηματικής κατανάλωσης αλκοόλ, η γονιδιακή προδιάθεση, το κάπνισμα, η στοματική μικροχλωρίδα και η διατροφική έλλειψη φυλλικού οξέος αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της συγκεκριμένης νεοπλασίας -δίνοντας έτσι μια πολυδιάστατη και πλήρη εικόνα της αιτιολογίας της νόσου. Ειδικότερα μάλιστα σε ό,τι αφορά το αλκοόλ, οι ερευνητές επεσήμαναν ότι η βαριά (σε μεγάλες ημερήσιες δόσεις, δηλαδή πάνω από 53.3 γραμμάρια αλκοόλ/ημέρα) κατανάλωση αλκοόλ συνδέεται με υψηλότερο στατιστικό κίνδυνο εκδήλωσης της συγκεκριμένης νεοπλασίας, ακόμα και για αλκοολικούς που συνήθιζαν να πίνουν για συνολικά μικρότερο χρονικό διάστημα (π.χ. για λιγότερο από 20 χρόνια), σε σύγκριση με άλλους που έπιναν μικρότερες ποσότητες αλκοόλ την ημέρα -αλλά για περισσότερο καιρό. Η παρουσία ακεταλδεϋδης επίσης στα διάφορα ποτά αποτελεί σημαντικό

παράγοντα κινδύνου για καρκινογένεση, ενώ τα φλαβονοειδή του κρασιού το καθιστούν -ως αλκοολούχο ποτό- προστατευτικό έναντι του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου, σε σύγκριση με όλα τα υπόλοιπα είδη ποτών -όταν βέβαια καταναλώνεται με μέτρο. Σε σχέση με τη γενετική προδιάθεση για την ανάπτυξη του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου, οι ερευνητές εδώ αναφέρουν τον σημαντικότερο ρόλο διαφόρων πολυμορφισμών στα γονίδια που ελέγχουν την έκφραση των ενζύμων αλκοολική δεϋδρογονάση (*alcohol dehydrogenase, ADH*) και αλδεϋδική δεϋδρογονάση (*aldehyde dehydrogenase, ALDH*). Τέλος, μια ακόμα σημαντικότερη παράμετρος που η συγκεκριμένη μελέτη αναφέρει είναι πως η χρόνια υπερκατανάλωση αλκοόλ επηρεάζει και όλες τις άλλες σημαντικές προδιαθεσικές παραμέτρους για την εκδήλωση της συγκεκριμένης νεοπλασίας, για παράδειγμα απορρυθμίζει την ισορροπία των «ωφέλιμων» μικροβίων της στοματικής μικροχλωρίδας, παρεμβαίνει στη φυσιολογική απορρόφηση και μεταβολισμό του φυλλικού οξέος, και ενεργοποιεί τα μέλη της οικογένειας του κυτοχρώματος C450 που συμμετέχουν -μεταξύ άλλων- στον ενεργειακό μεταβολισμό των βλαβερών (καρκινογόνων) μεταβολιτών του καπνού (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Το αλκοόλ αποτελεί κεντρικό παράγοντα κινδύνου για την κλινική εκδήλωση του οισοφαγικού καρκίνου (αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου), διότι επηρεάζει και επηρεάζεται και από άλλους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου ⁵⁸.

Τον **Μάρτιο του 2017**, οι **Chang et al** ⁵⁹ δημοσιοποίησαν τα αποτελέσματα ακόμα μιας αξιοσημείωτης πρωτογενούς μελέτης σχετικά με το πώς η υπερκατανάλωση αλκοόλ αλλά και τσαγιού συνδέεται θετικά με την ασυμπτωματική διαβρωτική οισοφαγίτιδα. Τα κλινικά δεδομένα των 1.256 συμμετεχόντων ελήφθησαν με ενδοσκόπηση του πεπτικού (οισοφαγοσκόπηση), κατά τα κριτήρια της

κλίμακας *Los Angeles Classification*, και τα συμπεράσματα σε ό,τι αφορά την κατανάλωση του αλκοόλ ήταν ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης της ασυμπτωματικής διαβρωτικής οισοφαγίτιδας αυξανόταν στατιστικώς σημαντικά, όταν αυξανόταν και ο αριθμός των ημερών της εβδομάδας κατά τις οποίες οι συμμετέχοντες κατανάλωναν αλκοόλ, και μάλιστα ιδιαίτερα για όσους έπιναν συχνότερα από 4 φορές την εβδομάδα.

Την ίδια χρονική περίοδο (**Μάρτιος του 2017**), οι **Ji et al**⁶⁰ δημοσίευσαν ακόμα μια σημαντική έρευνα από τη Σουηδία με θέμα τη σύνδεση μεταξύ των διαταραχών κατάχρησης αλκοόλ με την πιθανότητα προσβολής από οισοφαγικό (που μπορεί να προέρχεται από μετεξέλιξη γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης) και γαστρικό καρκίνο. Οι ερευνητές συμπεριέλαβαν ένα δείγμα 14.518 ασθενών με καρκίνο του οισοφάγου, και 73.504 ασθενών με καρκίνο του στομάχου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο κίνδυνος καρκίνου του οισοφάγου -τόσο του αδενοκαρκινώματος, όσο και του καρκινώματος εκ πλακωδών κυττάρων- ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερος για τους ασθενείς με διαταραχές κατάχρησης αλκοόλ [2.24 (95% CI 2.08-2.41)] -και ειδικότερα, οι αριθμοί ανέρχονταν σε 2.89 για τον καρκίνο εκ πλακωδών κυττάρων, και 1.20 για το αδενοκαρκίνωμα. Ιδιαίτερα μάλιστα για τον καρκίνο του στομάχου, η μελέτη αποκάλυψε ότι σημαντικός είναι και ο ρόλος της μόλυνσης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. pylori*) -χωρίς όμως να διευκρινίζονται συγκεκριμένοι παθογενετικοί μηχανισμοί.

Δύο μήνες πιο μετά (**Μάιος 2017**), οι **Filiberti et al**⁶¹ έδωσαν στη δημοσιότητα ακόμα μια σπουδαία μελέτη ασθενών μαρτύρων που εξέταζε την επίδραση της χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ στον κίνδυνο πρόκλησης οισοφάγου του Barrett ή διαβρωτικής οισοφαγίτιδας. Η μελέτη διεξήχθη στην Ιταλία, και συμπεριέλαβε 339 εθελοντές διαγνωσμένους με οισοφάγο του Barrett, 462 με διαβρωτική οισοφαγίτιδα και 619 φυσιολογικούς μάρτυρες. Σε όλους αυτούς τους εθελοντές, που προέρχονταν από 12 ενδοσκοπικές μονάδες της Ιταλίας, ελήφθησαν τα ιστορικά κατανάλωσης αλκοόλ (ποσότητα, συχνότητα, είδος). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χαμηλή/μέτρια κατανάλωση κρασιού και μπίρας συνδεόταν με μειωμένο κίνδυνο προσβολής από οισοφάγο του Barrett και διαβρωτική οισοφαγίτιδα, ενώ η βαριά κατανάλωση οποιουδήποτε τύπου αλκοολούχου ποτού είχε ως συνέπεια τη ραγδαία αύξηση της πιθανότητας προσβολής από τις δύο αυτές παρεμφερείς νόσους του οισοφάγου.

Τον **Σεπτέμβριο του 2017**, οι **Matejic et al**⁶² δημοσίευσαν μια σημαντική συστηματική ανασκόπηση που διερευνούσε τη σχέση που υπάρχει μεταξύ της χρόνιας υπερκατανάλωσης αλκοόλ και της πιθανότητας νόσησης από καρκίνο του οισοφάγου (που μπορεί να προέρχεται από μετεξέλιξη γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης). Η ανασκόπηση έδωσε ιδιαίτερη έμφαση στον ρόλο των λειτουργικών πολυμορφισμών των γονιδίων της αλκοολικής δεϋδρογονάσης (ADHs) και της αλδεϋδικής δεϋδρογονάσης (ALDHs) στην παθογένεση του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου. Τα ευρήματα της ανασκόπησης συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι τόσο η συχνότητα, όσο και η ένταση

της πρόσληψης αλκοολούχων ποτών φαίνεται να συνδέεται στατιστικά με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου, με παθογενετικούς μηχανισμούς στους οποίους εμπλέκονται οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί ADH1B, ADH1C και ALDH2 οι οποίοι δρουν μεταβάλλοντας τον μεταβολισμό της ακεταλδεΐδης, αλλά και την τάση (επιθυμία) για κατανάλωση ποτών. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της θέσης ότι η υπερκατανάλωση αλκοόλ συνδέεται στενά με την εκδήλωση καρκίνου του οισοφάγου.

Τον **Οκτώβριο** της ίδιας χρονιάς (2017), οι **Ness-Jensen & Lagergren**⁶³ δημοσίευσαν μια σημαντική μελέτη που αφορούσε τη σχέση μεταξύ καπνίσματος, κατανάλωσης αλκοόλ και γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Η μελέτη υπογραμμίζει τις δύο σοβαρότερες επιπλοκές της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, που είναι ο οισοφάγος Barrett, η διαβρωτική οισοφαγίτιδα και το οισοφαγικό αδενοκαρκίνωμα, και συνδέει άμεσα την εμφάνιση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης με την κατανάλωση αλκοόλ, όχι τόσο ως βασικό αιτιολογικό παράγοντα, αλλά ως παράγοντα που πυροδοτεί τη συμπτωματολογία της νόσου (triggering factor). Η πυροδότηση αυτή συμβαίνει κυρίως λόγω της επιβαρυντικής επίδρασης που ασκεί το αλκοόλ στον οισοφαγικό βλεννογόνο, κι έτσι -σύμφωνα πάντα με τους συγγραφείς του άρθρου- αυξάνει την προδιάθεση σταδιακά για τη νόσηση από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.

Και πάλι, τον **Οκτώβριο του 2017**, οι **Choi et al**⁶⁴ δημοσίευσαν μια ακόμα σημαντική μελέτη κοόρτης που είχε θέμα τη σχέση μεταξύ υπερκατανάλωσης αλκοόλ και οισοφαγικού, γαστρικού ή ορθοκολικού καρκίνου. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στη Νότια Κορέα, με ένα πραγματικά τεράστιο δείγμα 23,323,730 εθελοντών, που παρακολούθηθηκαν από τον φορέα National Health Insurance Corporation κατά το χρονικό διάστημα 2009-2012. Στο χρονικό διάστημα της παρακολούθησής τους, αλλά και για 5,4 χρόνια μετά, βρέθηκαν 9,171 περιστατικά οισοφαγικού καρκίνου (που μπορεί να προερχόταν από μετεξέλιξη γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης), 135,382 περιστατικά γαστρικού καρκίνου και 154,970 περιστατικά ορθοκολικού καρκίνου. Η διερεύνηση της σχέσης των ασθενών αυτών με το αλκοόλ αποκάλυψε ότι τόσο η ελαφριά κατανάλωση αλκοόλ όσο και η μέτρια και (πολύ περισσότερο) η βαριά συνδεόταν στατιστικώς σημαντικά και με τους τρεις τύπους καρκίνου (HR 1.51; 95% CI, 1.43–1.60; HR 1.08; 95% CI, 1.06–1.09; HR 1.12; 95% CI, 1.11–1.14) σε σχέση με τους ανθρώπους που δεν έπιναν καθόλου αλκοόλ, με στάθμιση ανά παραμέτρους που περιελάμβαναν την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την άθληση, το εισόδημα, τον δείκτη μάζας σώματος και τον σακχαρώδη διαβήτη. Παράλληλα, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο κίνδυνος προσβολής ειδικά από τον καρκίνο του οισοφάγου ήταν υψηλότερος όταν δρούσαν συνεργατικά η χρόνια υπερκατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα και το χαμηλό σωματικό βάρος.

Τον **Δεκέμβριο του 2017**, οι **Du et al**⁶⁵ δημοσιοποίησαν τα ευρήματα μιας ακόμα σπουδαίας πρωτότυπης έρευνας που μελετούσε τους παράγοντες κινδύνου για τη γαστροοισοφαγική

παλινδρόμηση, για τη διαβρωτική οισοφαγίτιδα και για τη μη διαβρωτική οισοφαγίτιδα, σε ασθενείς που υφίσταντο ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού τους συστήματος. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε στην Κίνα κατά το χρονικό διάστημα Νοέμβριος 2001 μέχρι Ιούνιος 2005, με ένα μεγάλο δείγμα 2.231 εθελοντών που καλούνταν να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο Reflux Disease Questionnaire (RDQ) -στο οποίο, ένα σκορ πάνω από 12 ισοδυναμούσε με την ύπαρξη γαστροοισοφαγικής νόσου. Από το δείγμα των 2.231 εθελοντών, το 31,4% διαγνώστηκε επίσημα με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ενώ υπήρχε κι ένα 20,8% που παρουσίαζαν υποκειμενικά συμπτώματα της νόσου χωρίς ωστόσο να πληρούν τα επίσημα διαγνωστικά κριτήρια και από τους οποίους αποδείχθηκε σε δεύτερο χρόνο ότι το 13% έπασχε τελικά από τη νόσο. Η πολυπαραμετρική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε έδειξε ότι οι σημαντικότεροι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για τη διαβρωτική οισοφαγίτιδα είναι: η προχωρημένη ηλικία, το άρρεν φύλο, η μέτρια εργασιακή επιβάρυνση, η διαζευγμένη ή χηλεύουσα προσωπική κατάσταση, καθώς και η τακτική κατανάλωση δυνατού τσαγιού και αλκοόλ, ενώ για τη μη διαβρωτική οισοφαγίτιδα οι αντίστοιχοι παράγοντες κινδύνου βρέθηκε πως είναι: η τακτική κατανάλωση λιπαρών τροφών και η δυσκοιλιότητα.

Τον **Ιανουάριο του 2018**, οι **Koutlas et al**⁶⁶ δημοσίευσαν μια άλλη σπουδαία πρωτότυπη μελέτη που διερευνούσε την επίδραση του καπνίσματος, της κατανάλωσης αλκοόλ και της λήψης Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων (ΜΣΑΦ) στην πιθανότητα νόσησης από ηωζινοφιλική οισοφαγίτιδα. Η μελέτη συμπεριέλαβε ένα δείγμα 115 ασθενών με ηωζινοφιλική οισοφαγίτιδα, και 225 υγιών μαρτύρων, και τα αποτελέσματά της έδειξαν ότι το κάπνισμα (23% vs. 47%, $P < 0.001$) όσο και η χρόνια λήψη ΜΣΑΦ (17% vs. 40%, $P < 0.001$) συνδέονταν αρνητικά με την πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου, και δεν συμμετείχαν στη διαμόρφωση του κλινικού φαινοτύπου της νόσου. Παράλληλα, σχετικά με την κατανάλωση αλκοόλ, φάνηκε απ' την πολυπαραμετρική ανάλυση ότι τα περιστατικά που νοσούσαν από ηωζινοφιλική οισοφαγίτιδα είχαν συνηθίσει σε στατιστικώς υψηλότερη κατανάλωση αλκοόλ, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες (75% vs. 51%, $P < 0.001$) -χωρίς ωστόσο να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, αλλά και χωρίς να συμμετέχει στη διαμόρφωση του κλινικού φαινοτύπου της νόσου. Αποδείχθηκε δηλαδή κι εδώ το αλκοόλ σημαντικός παράγοντας κινδύνου, ωστόσο, όχι και ανεξάρτητος.

Τον **Ιούλιο του 2018**, οι **Wang et al**⁶⁷ δημοσίευσαν μια άλλη αξιοσημείωτη μελέτη που διερευνούσε πώς η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ επάγει την εξέλιξη της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης σε διαβρωτική οισοφαγίτιδα, εντείνει την κλινική εικόνα της ήδη εγκατεστημένης διαβρωτικής οισοφαγίτιδας, και αυξάνει τις πιθανότητες προσβολής από αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου, μέσω του κυτταρικού μηχανισμού της πυρόπτωσης. Ειδικότερα, οι ερευνητές που συνέταξαν το συγκεκριμένο άρθρο υποστηρίζουν τεκμηριωμένα ότι η χρόνια συσσώρευση του αλκοόλ και τα μεταβολιτών του στα κυτταρικά τοιχώματα του οισοφάγου, προάγει την ενεργοποίηση της κασπάσης-

1, η οποία οδηγεί τοπικά τα κύτταρα του οισοφάγου σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Τα τμήματα του DNA που προκύπτουν προσωρινά από τα θραυσμένα κύτταρα της περιοχής του οισοφάγου που οδηγήθηκαν με τον τρόπο αυτόν στην απόπτωση ενεργοποιούν -με τη σειρά τους- διάφορες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (οι σημαντικότερες από τις οποίες είναι οι ιντερλευκίνες IL-1β και IL-18). Οι κυτταροκίνες αυτές ενεργοποιούν τη διαδικασία της πυρόπτωσης στα κύτταρα του οισοφάγου, πράγμα το οποίο οι μελετητές αυτοί επέδειξαν σε συνθήκες τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*, ανοίγοντας έτσι την πόρτα στη διαβρωτική οισοφαγίτιδα, στον οισοφάγο του Barrett και στα διάφορα νεοπλάσματα του οισοφάγου για τους βαρείς πότες αλκοολούχων ποτών. Μάλιστα, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι οι ρυθμοί πρόκλησης των κυτταρικών αλλοιώσεων αποδείχθηκαν σε πολλές περιπτώσεις δόσοεξαρτώμενοι από την κατανάλωση αλκοόλ, με την έννοια ότι όσο μεγαλύτερη ήταν η κατανάλωση αιθανόλης, τόσο δριμύτερα καταστρεφόταν και ο οισοφαγικός βλεννογόνας.

Από την πολύ πρόσφατη αρθρογραφία, ον **Ιανουάριο του 2019**, οι **Pan et al** ⁶⁸ έφεραν στο φως μια σπουδαία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που εξέταζε το πώς η χρόνια κατανάλωση αλκοολούχων ποτών επηρεάζει τον κίνδυνο προσβολής από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 26 συγχρονικές μελέτες και 3 μελέτες ασθενών μαρτύρων, και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο κίνδυνος προσβολής από διαβρωτική και από μη διαβρωτική οισοφαγίτιδα ήταν υψηλότερος για τους πότες παρά για όσους δεν συνήθιζαν ποτέ να καταναλώνουν αλκοόλ καθώς και ότι η συχνότητα κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών πάνω από 3-5 φορές την εβδομάδα συνδέονταν με στατιστικώς αυξημένο κίνδυνο νόσησης από διαβρωτική και μη διαβρωτική οισοφαγίτιδα, ενώ η κατανάλωση περισσότερων από 12,5 γραμμαρίων αλκοόλ φάνηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο προσβολής από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.

Τον **Νοέμβριο του 2019**, οι **Gong et al** ⁶⁹ δημοσίευσαν μια ακόμα σημαντική συγχρονική μελέτη που διερευνούσε τη σχέση μεταξύ του τρόπου ζωής και των σκορ των ασθενών που πάσχουν από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση στο ερωτηματολόγιο Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (GerdQ). Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Κίνα με ένα μεγάλο δείγμα 37.442 εθελοντών ενηλίκων, κατά το χρονικό διάστημα Σεπτέμβριος 2009 μέχρι και Μάρτιος 2016. Από τους εθελοντές αυτούς, το 19,89% είχε σκορ στο ερωτηματολόγιο GerdQ ≥ 8 μονάδων, ενώ το 80,11% είχε σκορ μικρότερο των 8 μονάδων. Παράλληλα, αποκαλύφθηκε ότι το φύλο παίζει σημαντικό ρόλο στη νόσο, αφού το ποσοστό των ανδρών ασθενών φάνηκε να είναι στατιστικώς σημαντικά υψηλότερο σε σχέση με το ποσοστό των γυναικών ($\chi^2 = 111.571, P \leq 0.001$), ενώ σημαντικός φάνηκε να είναι και ο ρόλος της ηλικίας -με την μεγαλύτερη ηλικία να αποτελεί ξεχωριστό παράγοντα κινδύνου. Σε ό,τι αφορά την κατανάλωση αλκοολούχων ποτών αλλά και γενικότερα με τον τρόπο ζωής, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το κάπνισμα, η υπερκατανάλωση αλκοόλ, η έλλειψη τακτικής άθλησης και η υπερβολική διατροφική κατανάλωση ελαίων, κρέατος και αυγών συνδέονταν θετικά με

την εκδήλωση της νόσου ($\chi^2 = 105.388$, $P \leq 0.001$), σε αντίθεση με την τακτική κατανάλωση φρούτων (≥ 200 g/ημέρα) και λαχανικών (≥ 300 g/ημέρα) που φάνηκε να συνδέεται αρνητικά με την εκδήλωσή της.

Τον **Αύγουστο του 2020**, οι **Yu et al**⁷⁰ δημοσιοποίησαν μια άλλη σπουδαία μετα-ανάλυση με θέμα τον ρόλο της χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ στην πρόκληση οισοφαγικού καρκίνου. Η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 74 άρθρα που είδαν το φως της δημοσιότητας κατά το χρονικό διάστημα Ιανουάριος 1960 μέχρι Δεκέμβριος 2019. Το δείγμα της μετα-ανάλυσης αποτέλεσαν 3,369,024 συμμετέχοντες, εκ των οποίων οι 31,105 είχαν προσβληθεί από καρκίνο του οισοφάγου (αδενοκαρκίνωμα ή καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων). Τα αποτελέσματα της στατιστικής επεξεργασίας έδειξαν ότι οι σταθμισμένοι σχετικοί κίνδυνοι (RRs) για τη χαμηλή σε σχέση με την υψηλή κατανάλωση αλκοόλ ήταν 3.67 (95% CI, 2.89,4.67) για τον καρκίνο του οισοφάγου γενικά, 5.11 (95% CI, 3.60,7.25) για το οισοφαγικό καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων, και 0.96 (95% CI, 0.79,1.16) για το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου. Μάλιστα περαιτέρω στατιστική ανάλυση αποκάλυψε ότι ο κίνδυνος προσβολής από οισοφαγικό καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων αυξάνει γραμμικά κατά 33% για κάθε δόση 12,5g/ημέρα καταναλισκόμενου αλκοόλ. Τα ευρήματα αυτά τεκμηριώνουν καλά την σχέση μεταξύ της χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ και του οισοφαγικού καρκίνου, και ιδιαίτερα της δόσοεξαρτώμενης σχέσης με το οισοφαγικό καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων.

Τον **Μάρτιο του 2021**, οι **Haber & Kortt**⁷¹ δημοσιοποίησαν τα αποτελέσματα μιας ακόμα σημαντικής έρευνας, που επιχειρούσε να συνδέσει την αυξημένη επίπτωση των οξέων και των χρόνιων γαστρεντερικών προβλημάτων υγείας (στα οποία συγκαταλέγεται και η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση) με τον αλκοολισμό. Οι ερευνητές δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στο γεγονός ότι η χρόνια έκθεση του οισοφαγικού βλεννογόνου στο αλκοόλ, τού προκαλεί μικροτραυματισμούς λόγω της καυστικότητάς του με αποτέλεσμα οι σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και θανάτου στους ανθρώπους με προβλήματα αλκοολισμού, να είναι οι γαστρεντερικές (ηπατίτιδες, παγκρεατίτιδες, και γαστρεντερικοί καρκίνοι). Θα πρέπει να σημειωθεί εδώ, ότι μεταξύ των γαστρεντερικών καρκίνων εντάσσονται -στατιστικά- και τα αδενοκαρκινώματα του οισοφάγου, που αποτελούν συχνά φυσική εξέλιξη της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, και με τον τρόπο αυτόν, οι ερευνητές αποδεικνύουν (αν και χωρίς σαφή αριθμητικά δεδομένα) ότι η νόσος συνδέεται άμεσα με το πρόβλημα του αλκοολισμού.

Έναν μόλις μήνα πιο μετά (**Απρίλιος 2021**), οι **Zhang et al**⁷² εργάστηκαν πάνω σε ένα μεγάλο project που περιλάμβανε ανάπτυξη των συμπερασμάτων που προέκυψαν από την ανασκόπηση 72 πρωτογενών άρθρων, εκ των οποίων τα 26 προέρχονταν από ερευνητές και δείγμα που κατοικεί σε δυτικές χώρες και τα υπόλοιπα 46 από ανατολικές. Στόχος του project ήταν το να καθοριστεί κατά πόσον η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση μπορεί να επηρεάζεται από διάφορες εκφάνσεις του

καθημερινού τρόπου ζωής. Τα αποτελέσματα τοποθέτησαν την τακτική (και σε ανώτερες του μετρίου ποσότητες) κατανάλωση αλκοόλ μεταξύ των σημαντικών παραγόντων κινδύνου για τη νόσο (OR=1.278, 95% CI 1.207-1.353).

Ακόμη έναν μήνα πιο μετά (**Μάιος 2021**), οι **Cheng et al**⁷³ δημοσίευσαν μια άλλη αξιολογή συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που διερευνούσε την επίδραση πολλών διαφορετικών περιβαλλοντικών παραγόντων στην κλινική εκδήλωση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Η ανασκόπηση και μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε συνολικά 23 δημοσιεύσεις (13 μετα-αναλύσεις και 10 συστηματικές ανασκοπήσεις), και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι σπουδαιότεροι επιβαρυντικοί παράγοντες για τη νόσο είναι: η παχυσαρκία, η κεντρικού τύπου κατανομή του λιπώδους ιστού στο σώμα, το κάπνισμα, η τακτική κατανάλωση καφέ, το θετικό ιστορικό λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. pylori*), και -φυσικά- η χρόνια κατανάλωση ικανών ποσοτήτων αλκοόλ.

Τον **Αύγουστο του 2021**, οι **He et al**⁷⁴ έδωσαν στη δημοσιότητα τα ευρήματα μιας ακόμα μεγάλης συστηματικής ανασκόπησης από την Κίνα με θέμα τη σχέση μεταξύ χρόνιας υπερκατανάλωσης αλκοόλ και πιθανότητας νόσησης από καρκίνο του ήπατος, του στομάχου και του οισοφάγου (που μπορεί να προερχόταν από μετεξέλιξη γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης). Η μελέτη συμπεριέλαβε συνολικά 2.855 μελέτες με ασθενείς που παρακολούθηθηκαν κατά το χρονικό διάστημα Ιανουάριος 2020-Απρίλιος 2020, και τα αποτελέσματα αποκάλυψαν ότι η χρόνια υπερκατανάλωση αλκοόλ συνδεόταν θετικά με αυξημένο κίνδυνο προσβολής και από τα τρία είδη καρκίνου (total pooled odds ratio [OR], 1.83; 95% confidence interval [CI], 1.58–2.11; καρκίνος ήπατος OR, 1.83; 95% CI, 1.39–2.40; καρκίνος οισοφάγου OR, 2.00; 95% CI, 1.66–2.40; καρκίνος στομάχου OR, 1.54; 95% CI, 1.10–2.15), ενώ η περαιτέρω ανάλυση έδειξε επίσης ότι σημαντική παράμετρος στον κίνδυνο νόσησης αποτέλεσε η ποσότητα του αλκοόλ που καταναλωνόταν [1.71 (95% CI, 1.36–2.15)], καθώς και τα χρόνια κατανάλωσης αλκοόλ [1.65 (95% CI, 1.33–2.06)], η ηλικία έναρξης [1.38 (95% CI, 0.98–1.94)] και το πόσο «βαρύς» ή «ελαφρύς» πότης ήταν κανείς [2.00 (95% CI, 1.42–2.81)].

Και τέλος, πολύ πιο πρόσφατα, δηλαδή τον **Ιανουάριο του 2022**, οι **Kubo et al**⁷⁵ δημοσιοποίησαν μια άλλη σημαντική συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που διερευνούσε την επίδραση που είχε η μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ στην πρόληψη της καρκινογένεσης στον οισοφάγο, για τους Ασιάτες βαρείς πότες. Η ανασκόπηση και μετα-ανάλυση χρησιμοποίησε δεδομένα από τις βάσεις δεδομένων MEDLINE (PubMed) και ICHUSHI (Japana Centra Revuo Medicina), απ' όπου εξήγαγε 21 άρθρα δημοσιευμένα κατά το χρονικό διάστημα Ιανουάριος 1995 μέχρι και Δεκέμβριος 2020. Ως ελαφρείς πότες χαρακτηρίστηκαν όσοι κατανάλωναν ≤ 25 g αιθανόλης/ημέρα, και ως βαρείς πότες όσοι κατανάλωναν ≥ 66 g αιθανόλης/ημέρα. Τα ευρήματα έδειξαν ότι ο σχετικός κίνδυνος (HR) για τον καρκίνο του οισοφάγου μεταξύ των ανθρώπων που ήταν βαρείς πότες σε σχέση με εκείνους που δεν κατανάλωναν καθόλου αλκοόλ ήταν 4.18 (95% CI 2.34-7.47, I² = 74%), ενώ από την άλλη

πλευρά, ο σχετικός κίνδυνος (HR) για τον καρκίνο του οισοφάγου μεταξύ των ανθρώπων που ήταν ελαφρείς πότες και όσων δεν καταλάωναν ποτέ αλκοόλ ήταν 1.82 (95% CI 1.57-2.10, I2 = 0%) - πράγμα που σημαίνει ότι η σχέση μεταξύ χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ και καρκίνου του οισοφάγου είναι σε μεγάλο βαθμό δοσοεξαρτώμενη.

Από την άλλη πάλι πλευρά, υπάρχει, στη διεθνή βιβλιογραφία, και μια σειρά από επιστημονικές δημοσιεύσεις που τάσσονται υπέρ της αντίθετης άποψης, δηλαδή που δεν τεκμηριώνουν επαρκή δεδομένα ώστε να στοιχειοθετηθεί επαρκώς η σύνδεση της χρόνιας υπερκατανάλωσης αλκοόλ με τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Προς την κατεύθυνση αυτήν, τον **Απρίλιο του 2009**, οι **El-Serag & Lagergren**⁷⁶ έφεραν στη δημοσιότητα μια ακόμα σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση τριών πρόσφατων πρωτογενών μελετών σχετικά με τη σχέση που υπάρχει μεταξύ της χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ, και της πιθανότητας μια γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση με μετεξελιχθεί σε οισοφάγο Barrett ή σε αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου. Τα αποτελέσματα των τριών πρωτογενών μελετών που συμπεριέλαβε η ανασκόπηση αυτή τάχθηκαν υπέρ του γενικού συμπεράσματος ότι η κατανάλωση αλκοόλ δεν φαίνεται να συνδέεται στατιστικά με την επιβάρυνση του κινδύνου προσβολής από οισοφάγο Barrett ή από αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου, και μάλιστα η μέτρια κατανάλωση κρασιού φαίνεται να μειώνει ελαφρά τον σχετικό κίνδυνο νόσησης και από τις δύο αυτές γαστρεντερικές παθήσεις. Ωστόσο, οι συγγραφείς της ανασκόπησης τονίζουν εδώ ότι τα αποτελέσματα αυτά δεν θα πρέπει για κανέναν λόγο να γενικευτούν, διότι από τις πρωτογενείς μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, απουσίασαν ορισμένοι άλλοι βασικοί παράγοντες κινδύνου για τις παθήσεις αυτές, όπως είναι το μοτίβο της χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ (ελαφρύ, μέτρο, βαρύ), ο γενικότερος τρόπος ζωής, το σωματικό βάρος, και η κοινωνική και οικονομική κατάσταση των συμμετεχόντων.

Παρομοίως, λίγους μήνες αργότερα (**Σεπτέμβριος του 2009**), οι **Richter & Gerson**⁷⁷ δημοσιοποίησαν μια άλλη αξιολογητική συνοπτική μελέτη που εστίαζε στην αποτελεσματική διαχείριση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, βάσει των πιο πρόσφατων δεδομένων. Σε ειδικό κεφάλαιο της μελέτης αυτής που αφορά την κατανάλωση αλκοόλ, οι μελετητές αναφέρουν -βάσει πρόσφατης βιβλιογραφίας- ότι η παύση της κατανάλωσης αλκοόλ σε ασθενείς διαγνωσμένους με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση δεν φάνηκε (στατιστικά τουλάχιστον) να βελτιώνει σημαντικά τα επίπεδα του οισοφαγικού pH και την κλινική συμπτωματολογία της νόσου, 6 μήνες μετά.

Τον **Αύγουστο του 2011**, οι **Freedman et al**⁷⁸ εργάστηκαν πάνω στη δημοσίευση μιας μεγάλης σταθμισμένης ανάλυσης που διερευνούσε την επίδραση της χρόνιας κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών στον κίνδυνο προσβολής από αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου, από οισοφαγικό πλακώδες καρκίνωμα ή από άλλες πρωτογενείς νεοπλασίες προσφύομενες στην οισοφαγογαστρική συμβολή. Η σταθμισμένη αυτή ανάλυση συμπεριέλαβε 9 μελέτες ασθενών μαρτύρων και 2 μελέτες κοόρτης, που έλαβαν υπόψιν τους -εκτός από το αλκοόλ- και άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η ηλικία, το

φύλο, το μορφωτικό επίπεδο, ο δείκτης μάζας σώματος, η θετική διάγνωση με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και το κάπνισμα. Τα αποτελέσματα -σε ό,τι αφορά την κατανάλωση αλκοόλ- έδειξαν ότι η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών δε φάνηκε να συνδέεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου ή άλλων πρωτογενών νεοπλασιών προσφύομενων στην οισοφαγογαστρική συμβολή, ανεξαρτήτως αν οι εθελοντές είχαν ή όχι διαγνωστεί με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Από την άλλη πλευρά, ωστόσο, φάνηκε να υπάρχει ισχυρή στατιστική συσχέτιση μεταξύ της χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ και της πρόκλησης οισοφαγικού πλακώδους καρκινώματος.

Τον **Φεβρουάριο του 2013**, οι **Al Talalwah & Woodward**⁷⁹ δημοσίευσαν μια ακόμα σπουδαία συστηματική ανασκόπηση που αφορούσε την επίδραση που έχει το συστηματικό κάπνισμα και η συστηματική κατανάλωση αλκοολούχων ποτών στην εκδήλωση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Η ανασκόπηση έγινε στις βάσεις δεδομένων MEDLINE, Embase και Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), από όπου τελικά επιλέχθηκαν έντεκα δημοσιεύσεις της διεθνούς αρθρογραφίας. Τα αποτελέσματα από τη σύνθεση των έντεκα αυτών δημοσιεύσεων κατέδειξαν την ποικιλία των αποτελεσμάτων, ανά τον χρόνο, τονίζοντας ότι άλλες μεν μελέτες δείχνουν τη σαφή συσχέτιση της υπερκατανάλωσης αλκοόλ με την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ενώ άλλες δεν τεκμηριώνουν καμία τέτοια συσχέτιση. Παράλληλα, η σχέση του καπνίσματος με τη νόσο φαίνεται να τεκμηριώνεται ισχυρότερα. Τα αποτελέσματα δηλαδή της συγκεκριμένης ανασκόπησης σε σχέση με τη χρόνια κατανάλωση αλκοόλ δεν είναι αμιγώς υπέρ της άποψης ότι το αλκοόλ συνδέεται στενά με τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αλλά υποστηρίζουν μια σχετική προδιάθεση, χωρίς σαφή ερευνητικά τεκμήρια.

Από την άλλη βέβαια πλευρά, πολλές μελέτες -κάποιες από τις οποίες ήδη αναφέρθηκαν και παραπάνω στην παρούσα πτυχιακή εργασία- αναφέρουν μεικτά αποτελέσματα, όπως η πρωτογενής μελέτη των **Thrift et al** που δημοσιοποιήθηκε τον **Ιανουάριο του 2014**⁵², και ερευνούσε την επίδραση της χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ και του καπνίσματος στον κίνδυνο προσβολής από οισοφάγο του Barrett. Η μελέτη συμπεριέλαβε ως δείγμα της 258 ασθενείς διαγνωσμένους επίσημα με οισοφάγο του Barrett, και τα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά τις συνήθειες κατανάλωσης αλκοόλ, έδειξαν ότι το 91% των ασθενών αυτών είχαν υπάρξει κατά το παρελθόν ή και τώρα βαρείς πότες αλκοολούχων ποτών, οι περισσότεροι από τους οποίους είχαν ιδιαίτερη προτίμηση στη μπίρα. Τα στατιστικά συνηγορούσαν επομένως υπέρ της ισχυρής σύνδεσης της χρόνιας (βαριάς) κατανάλωσης αλκοόλ με την κλινική εκδήλωση οισοφάγου του Barrett, ενώ η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (μέχρι 3 ποτήρια τη βδομάδα) φάνηκε να μειώνει ελαφρώς τον κίνδυνο νόσησης.

Την ίδια χρονιά (**Οκτώβριος 2014**) οι **Lou et al**⁸⁰ δημοσιοποίησαν μια ακόμα μεγάλη συστηματική ανασκόπηση (μετα-ανάλυση) που διερευνούσε τον ρόλο της υπερκατανάλωσης αλκοόλ στην

μετεξέλιξη του οισοφάγου Barrett σε καρκίνο (αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου). Η ανασκόπηση συμπεριλάμβανε 14 πρωτογενείς μελέτες (10 case controls, και 4 μελέτες κοόρτης) δημοσιευμένες μέχρι και το 2013, από τη στατιστική επεξεργασία των οποίων προέκυψε ότι η κατανάλωση αλκοόλ δεν φαίνεται να σχετίζεται στατιστικά καθόλου με την εξεργασία σε νεοπλασία του οισοφάγου του Barrett.

Τον **Αύγουστο του 2015**, οι **Xu et al**⁸¹ δούλεψαν πάνω σε μια ακόμα σπουδαία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που σκοπό είχε να διερευνήσει την επίδραση της χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ, με την πιθανότητα νόσησης από οισοφάγο του Barrett. Η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 20 μελέτες δημοσιευμένες σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά μέχρι και τον Φεβρουάριο του 2015, και οι εθελοντές που συμμετείχαν σ' αυτές ανέρχονταν συνολικά σε 45.181 ανθρώπους. Τα αποτελέσματα από την στατιστική ανάλυση όλων αυτών των μελετών έδειξαν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ, και της προσβολής από οισοφάγο του Barrett, ανεξαρτήτως της πρότερης διάγνωσης με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ενώ από όλες τις κατηγορίες ποτών πιο επικίνδυνο για τη νόσο αποδείχθηκε να είναι το λικέρ. Οι ερευνητές εδώ, εξηγούν τα αποτελέσματα αυτά δίνοντας έμφαση στην ετερογένεια των εθελοντών που συμμετείχαν σε καθεμιά από τις 20 πρωτογενείς μελέτες, η οποία (ετερογένεια) φάνηκε να συνδέεται άμεσα με άλλους -δημογραφικούς κυρίως- παράγοντες, αλλά και παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, όπως είναι η γεωγραφική περιοχή διαμονής, η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος και το κάπνισμα.

Την ίδια περίοδο, δηλαδή τον **Αύγουστο του 2015**, οι **Xu et al**⁸² εργάστηκαν πάνω σε μια άλλη σπουδαία μετα-ανάλυση με θέμα τη σχέση που υπάρχει μεταξύ της χρόνιας υπερκατανάλωσης αλκοόλ και του κινδύνου νόσησης από οισοφάγο του Barrett. Η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 20 μελέτες δημοσιευμένες μέχρι και τον Φεβρουάριο του 2015, με ένα δείγμα 45,181 συμμετεχόντων, εκ των οποίων οι 4,432 ήταν επισήμως διαγνωσμένοι με οισοφάγο Barrett. Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης αποκάλυψαν μηδενική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και της νόσησης από οισοφάγο του Barrett για τον γενικό πληθυσμό ([RR] = 1.10, 95% confidence interval [CI] 0.96-1.27, I = 48.60%), ενώ το ανδρικό φύλο (RR = 1.35, 95% CI 1.13-1.61, I = 0.00%) και η ασιατική καταγωγή (RR = 1.60, 95% CI 1.03-2.49, I = 60.60%), καθώς και η συστηματική κατανάλωση λικέρ (RR = 1.16, 95% CI 1.02-1.32, I = 0.00%) αποτελούσαν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για τη νόσο.

Τον **Ιανουάριο του 2017**, οι **Sakaguchi et al**⁸³ εργάστηκαν πάνω σε μια ακόμα πολυκεντρική, προοπτική, συγχρονική μελέτη με θέμα τους παράγοντες που συνδέονται με την περιπλεγμένη διαβρωτική οισοφαγίτιδα. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία, κατά το χρονικό διάστημα Οκτώβριος 2014-Μάρτιος 2015, σε 106 νοσοκομεία της Ιαπωνίας. Το δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν

1.749 ασθενείς διαγνωσμένοι με διαβρωτική οισοφαγίτιδα, εκ των οποίων το 38,3% ήταν σε φαρμακευτική αγωγή με αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Μεταξύ αυτών, δείχθηκε ότι το 8,2% παρουσίασε σημαντικές επιπλοκές από τη νόσο (περιπλεγμένη διαβρωτική οισοφαγίτιδα), όπως είναι ενδεικτικά η οισοφαγική αιμορραγία, και η ανάγκη για οισοφαγικά ράμματα. Η πολυπαραμετρική στατιστική ανάλυση των διαφόρων παραγόντων κινδύνου, κατέδειξε ως σημαντικούς παράγοντες κινδύνου την αυξημένη ηλικία (aOR: 1.05; 95%CI: 1.03-1.08), την αγωγή με ψυχοτρόπες ουσίες (aOR: 6.51; 95%CI: 3.01-13.61), και τα σκορ κατά Los Angeles ίσα με B (aOR: 2.69; 95%CI: 1.48-4.96), C (aOR: 15.38; 95%CI: 8.62-28.37) ή D (aOR: 71.49; 95%CI: 37.47-142.01). Σχετικά με την κατανάλωση αλκοόλ, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι μια κατανάλωση της τάξεως των 2-4 ποτηριών/εβδομάδα συνδεόταν αρνητικά με την εμφάνιση περιπλεγμένης νόσου (aOR: 0.23; 95%CI: 0.06-0.61). Φάνηκε δηλαδή εδώ, πως η τακτική (μέτρια) εβδομαδιαία κατανάλωση αλκοόλ δεν αποτελεί παράγοντα επιδείνωσης (περιπλοκής) της διαβρωτικής οισοφαγίτιδας, που μπορεί να προέρχεται από τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.

Παρομοίως, τον **Μάρτιο του 2018**, οι **Eusebi et al**⁸⁴ έφεραν στο φως της δημοσιότητας μια ακόμα σημαντική μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 102 περιστατικά γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, μέσα από 108 πρωτογενείς μελέτες, με συνολικό δείγμα 460.984 εθελοντών από διάφορες χώρες του κόσμου. Η μετα-ανάλυση είχε σκοπό να διερευνήσει τους παράγοντες κινδύνου για τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, και τα αποτελέσματα της διερεύνησης αυτής έδειξαν σημαντική αύξηση των περιστατικών από την ηλικία των 50 ετών και άνω, ενώ ως σπουδαιότεροι παράγοντες κινδύνου αναδείχθηκαν: το κάπνισμα, η συστηματική λήψη ΜΣΑΦ/ασπιρίνης, και η παχυσαρκία. Για το αλκοόλ τα αποτελέσματα που βρέθηκαν ήταν αμελητέα (δηλαδή, δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά).

Στις αρχές του **2019**, οι **Surdea-Blaga et al**⁸⁵ έφεραν στη δημοσιότητα τα αποτελέσματα μιας ακόμα σημαντικής μελέτης που αφορούσε τη συσχέτιση μεταξύ γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και διατροφής. Οι ερευνητές τονίζουν ότι η διατροφική πρόσληψη λίπους (λιπαρών φαγητών) εντείνει τη συμπτωματολογία της νόσου, ενώ η τακτική διατροφική πρόσληψη σοκολάτας και καφέ αυξάνουν την έκθεση του κατώτερου τμήματος του οισοφάγου στο όξινο περιβάλλον, ενώ τα τηγανιτά και τα υδατανθρακούχα ροφήματα ασκούν μέτρια επίδραση. Σε ό,τι αφορά την κατανάλωση αλκοόλ, οι ερευνητές αναφέρουν ρητά ότι η μπίρα και το κρασί έχει αποδειχθεί ότι επάγουν επίσης τη συμπτωματολογία της νόσου, ιδίως κατά την πρώτη ώρα μετά από την κατανάλωσή τους -δεν παρέχουν όμως σαφή πρωτογενή (πρωτότυπα) αριθμητικά (στατιστικά) δεδομένα που να το αποδεικνύουν στην πράξη.

Τον **Ιανουάριο του 2021**, οι **Taraszevska et al**⁸⁶ δημοσίευσαν μια αξιολογη μελέτη που εστίαζε στη σύνδεση μεταξύ γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και παραγόντων κινδύνου που συνδέονται με τον

τρόπο ζωής. Οι ερευνητές παραδέχονται ότι πρόκειται για μια συνηθισμένη -για τον δυτικό πολιτισμό- νόσο, με το 30% περίπου του ενήλικου πληθυσμού να νοσεί, ιδίως από τη μέση ηλικία και μετά, και παράλληλα, κάνουν λόγο για τους σοβαρούς κινδύνους που η νόσος εγκυμονεί αν αφηθεί χωρίς θεραπεία (μετεξέλιξη σε προκαρκινώδεις καταστάσεις ή/και σε αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου). Στους παράγοντες κινδύνου για τη νόσο, οι ερευνητές αναφέρουν τους κλασικούς, δηλαδή την παχυσαρκία, το κάπνισμα, την έντονη μεταγευματική άθληση, τη διατροφή που είναι πλούσια σε λιπαρά και όξινα συστατικά, σε καφέ και σοκολάτα, αλλά και σε καρυκεύματα, και- φυσικά- τονίζουν ότι η τακτική κατανάλωση αλκοόλ (ακόμα και η μέτρια, αλλά πάντως συστηματική σε βάθος χρόνου) είναι δυνατόν να επιφέρουν στον οισοφαγικό βλεννογόνο μια ιστολογική προδιάθεση για την εκδήλωση τη νόσου, δεν παρέχουν ωστόσο σαφή αριθμητικά (στατιστικά) δεδομένα που να το υποστηρίζουν επαρκώς.

Και τέλος, πολύ πιο πρόσφατα (Δεκέμβριος 2021), οι **Heidarzadeh-Esfahani et al**⁸⁷ δημοσίευσαν μια άλλη σημαντική συστηματική ανασκόπηση που σκοπό είχε να περιγράψει τη συμβολή της κατανάλωσης αλκοόλ -ως κομμάτι τη διατροφικής ρουτίνας των ανθρώπων- στην παθογένεια της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Η ανασκόπηση συμπεριέλαβε 25 άρθρα δημοσιευμένα μέχρι και τον Αύγουστο του 2020, εκ των οποίων τα 5 ήταν μελέτες ασθενών μαρτύρων, τα 14 ήταν συγχρονικές μελέτες, και τα 6 ήταν αναδρομικές μελέτες. Τα αποτελέσματα από τις 8 μελέτες που αφορούσαν στην κατανάλωση του αλκοόλ, παρότι επρόκειτο για έναν σημαντικό αριθμό μελετών, δεν έδειξαν κάποια στατιστικώς σημαντική συσχέτιση της κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών με τον κίνδυνο προσβολής από τη νόσο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Συμπερασματικά λοιπόν, από όλα τα παραπάνω, τα ερευνητικά δεδομένα που υπάρχουν διαθέσιμα μέχρι σήμερα για την επίδραση του αλκοόλ στον κίνδυνο προσβολής από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αλλά και στην διαμόρφωση της πορείας νόσου είναι -σε γενικές γραμμές- μεικτά. Ένα μεγάλο μέρος της διεθνούς βιβλιογραφίας αναφέρει ρητά την επιβαρυντική επίδραση της χρόνιας (συχνής) είτε της βαριάς (με ποτά αυξημένης περιεκτικότητας σε αιθανόλη) κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών, με παραμέτρους που επιβαρύνουν γενικά την κλινική εικόνα της νόσου, όπως είναι η προώθηση της έκκρισης μεγάλων ποσοτήτων των γαστρικών οξέων στον στόμαχο, η διέγερση της έκκρισης της γαστρίνης, η μείωση της πίεσης του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα, η αύξηση των αυθόρμητων περιόδων χάλασης του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα μεταξύ των γευμάτων, η απορρύθμιση της οισοφαγικής κινητικότητας και η καθυστέρηση της γαστρικής εκκένωσης. Επιπλέον, ένας ανάλογα μεγάλος αριθμός μελετών κάνει λόγο για την ιδιαίτερα δυσμενή επίπτωση της χρόνιας και βαριάς κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών στην πιθανότητα κυτταρικής μετεξέλιξης

της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης σε διαβρωτική και μη διαβρωτική οισοφαγίτιδα, σε οισοφάγο του Barrett και σε διαφόρων τύπων οισοφαγικές νεοπλασίες (αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου, πρωτογενείς νεοπλασίες προσφύμενες στην οισοφαγογαστρική συμβολή, οισοφαγικό πλακώδες καρκίνωμα). Ωστόσο, σαφής είναι η αναφορά των περισσότερων (αν όχι όλων) των μελετών που κάνουν λόγο για την ευεργετική (αντικαρκινική κυρίως) δράση του κρασιού, όταν καταναλώνεται σε μέτριες ποσότητες, εξαιτίας της μεγάλης του περιεκτικότητας σε αντιοξειδωτικές φλαβονοειδές ενώσεις. Από την άλλη πάλι πλευρά, μια αντικειμενική θεώρηση των πραγμάτων δεν θα απέκλειε και στον αξιοσημείωτο αριθμό των διεθνών δημοσιεύσεων που αναφέρουν ιδιαίτερα ασθενή ή και μηδενική επίπτωση της υπερκατανάλωσης του αλκοόλ τις οισοφαγικές αυτές παθήσεις -αποτελέσματα που όμως, ως επί το πλείστον, φαίνεται να αποδίδονται σε ερευνητικά σφάλματα όπως είναι η μεγάλη ετερογένεια των πληθυσμών που επελέγησαν κάθε φορά ως δείγμα (ιδιαίτερα σε συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις), και η ταυτόχρονη συμβολή -εκτός από το αλκοόλ- και άλλων εξίσου ή και περισσότερο σημαντικών παραγόντων κινδύνου, όπως είναι η γεωγραφική περιοχή διαμονής, η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, το γονιδιακό υπόβαθρο, οι άλλες πρότερες συννοσηρότητες και το κάπνισμα.

Παράλληλα, επειδή το θέμα της εξάρτησης από το αλκοόλ είναι ιδιαίτερος ευαίσθητο και πολυδιάστατο για τους περισσότερους ανθρώπους και τις οικογένειές τους, η προληπτική ιατρική του μέλλοντος οφείλει να λάβει υπόψη της όλους τους παράγοντες που οδήγησαν καθέναν από τους ανθρώπους αυτούς σε αυτού του είδους την εξάρτηση, για να μπορέσει και να αντιμετωπίσει την κοινωνική, οικονομική και υγειονομική αυτή μάστιγα του αλκοολισμού. Κέντρα πρόληψης, κέντρα απεξάρτησης και αποκατάστασης οφείλουν να στελεχωθούν με το κατάλληλα εξειδικευμένο προσωπικό, το οποίο θα μπορεί ανά πάσα στιγμή να καλύψει τις ιατρονοσηλευτικές, τις ψυχολογικές και τις κοινωνικές ανάγκες των ανθρώπων αυτών σε όλα τα επίπεδα, ώστε να μπορέσουν σταδιακά να αποκοπούν από το ποτό και να μειώσουν έτσι τον κίνδυνο προσβολής από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ή τον κίνδυνο μετεξέλιξης της σε διαβρωτική ή μη διαβρωτική οισοφαγίτιδα ή σε κάποιο είδος πολύ πιο επικίνδυνης οισοφαγικής νεοπλασίας. Τα επόμενα χρόνια, με τη ραγδαία ανάπτυξη των ιατρικών, των κοινωνικών και των ψυχολογικών επιστημών, αλλά και την ολοένα και αυξανόμενη ευαισθητοποίηση των πολιτών των κρατών του κόσμου γύρω από τη σοβαρή αυτή κοινωνική και υγειονομική μάστιγα, αναμένεται να φέρουν σημαντικότερες εξελίξεις τόσο σε επίπεδο πρόληψης, όσο και σε επίπεδο θεραπευτικής διαχείρισης και αποκατάστασης, αλλά και επανένταξης των ανθρώπων αυτών σε μια φυσιολογική, υγιή και χωρίς σοβαρούς κινδύνους για την υγεία του πεπτικού τους συστήματος καθημερινότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ:

1. Rick Kellerman and Thomas Kintanar (2017) Gastroesophageal Reflux Disease, *Prim Care*. 2017 Dec;44(4):561-573
2. Fass R, Ofman JJ. (2002) Gastroesophageal reflux disease--should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol*. 2002 Aug;97(8):1901-9.
3. Catielle Antunes; Abdul Aleem; Sean A. Curtis (2021) Gastroesophageal Reflux Disease, *StatPearls* [Internet].
4. Mahadeva S, Raman MC, Ford AC (2005) Gastro-oesophageal reflux is more prevalent in Western dyspeptics: a prospective comparison of British and South-East Asian patients with dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21: 1483–1490.
5. Saberi-Firoozi M, Khademolhosseini F, Yousefi M, Mehrabani D, Zare N, Heydari ST. (2007) Risk factors of gastroesophageal reflux disease in Shiraz, southern Iran. *World J Gastroenterol*. 2007; 13:5486–5491
6. Zheng Z, Nordenstedt H, Pedersen NL, Lagergren J, Ye W. (2007) Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. *Gastroenterology*. 2007;132:87–95.
7. Jarosz M, Taraszewska A. (2014) Risk factors for gastroesophageal reflux disease: the role of diet. *Prz Gastroenterol*. 2014; 9:297–301
8. Takahisa Yamasaki, Colin Hemond, Mohamed Eisa, Stephen Ganocy, and Ronnie Fass (2018) The Changing Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease: Are Patients Getting Younger?, *J Neurogastroenterol Motil*. 2018 Oct; 24(4): 559–569.
9. Hayat Mousa and Maheen Hassan (2017) Gastroesophageal Reflux Disease, *Pediatr Clin North Am*. 2017 Jun; 64(3): 487–505.
10. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R., Global Consensus Group (2006) The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900-20; quiz 1943.
11. Hom C, Vaezi MF. (2013) Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013 Mar;42(1):71-91
12. Danisa M. Clarrett and Christine Hachem (2018) Gastroesophageal Reflux Disease (GERD), *Mo Med*. 2018 May-Jun; 115(3): 214–218.
13. Raul Badillo and Dawn Francis (2014) Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease, *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014 Aug 6; 5(3): 105–112.
14. Orlando RC (2001) Overview of the mechanisms of gastroesophageal reflux, *Am J Med*. 2001 Dec 3; 111 Suppl 8A():174S-177S.

15. Castell DO, Murray JA, Tutuian R, Orlando RC, Arnold R (2004) Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease - oesophageal manifestations, *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Dec; 20 Suppl 9():14-25.
16. De Giorgi F., Palmiero M., Esposito I., Mosca F., and Cuomo R. (2006) Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease, *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006 Oct; 26(5): 241–246.
17. Irene Martinucci, Nicola de Bortoli, Maria Giacchino, Giorgia Bodini, Elisa Marabotto, Santino Marchi, Vincenzo Savarino, and Edoardo Savarino (2014) Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease, *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014 May 6; 5(2): 86–96.
18. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Graffner H, Vieth M, Stolte M, Engstrand L, Talley NJ, Agréus L. (2005) High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report, *Scand J Gastroenterol.* 2005 Mar; 40(3):275-85.
19. Shaheen NJ, Richter JE (2009) Barrett's oesophagus, *Lancet.* 2009 Mar 7; 373(9666):850-61.
20. Khademi H, Radmard AR, Malekzadeh F, Kamangar F, Nasseri-Moghaddam S, Johansson M, Byrnes G, Brennan P, Malekzadeh R. (2012) Diagnostic accuracy of age and alarm symptoms for upper GI malignancy in patients with dyspepsia in a GI clinic: a 7-year cross-sectional study, *PLoS One.* 2012; 7(6):e39173.
21. Irene Martinucci, Nicola de Bortoli, Salvatore Russo, Lorenzo Bertani, Manuele Furnari, Anna Mokrowiecka, Ewa Malecka-Panas, Vincenzo Savarino, Edoardo Savarino, and Santino Marchi (2016) Barrett's esophagus in 2016: From pathophysiology to treatment, *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016 May 6; 7(2): 190–206.
22. Swathi Eluri and Nicholas J. Shaheen (2017) Barrett's Esophagus: Diagnosis and Management, *Gastrointest Endosc.* 2017 May; 85(5): 889–903.
23. Richter JE (2000) Gastroesophageal reflux disease in the older patient: presentation, treatment, and complications, *Am J Gastroenterol.* 2000 Feb; 95(2):368-73.
24. Joel E. Richter and Joel H. Rubenstein (2018) Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease, *Gastroenterology.* 2018 Jan; 154(2): 267–276.
25. Rick Kellerman and Thomas Kintanar (2017) Gastroesophageal Reflux Disease, *Prim Care.* 2017 Dec;44(4):561-573.
26. Fujiwara Y, Arakawa T, Fass R. (2012) Gastroesophageal reflux disease and sleep disturbances. *J Gastroenterol.* 2012 Jul;47(7):760-9.
27. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. (2013) Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 Mar;108(3):308-28; quiz 329.

28. Sandhu DS, Fass R. (2018) Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 2018 Jan 15;12(1):7-16.
29. Chang P, Friedenberg F. (2014) Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014 Mar;43(1):161-73.
30. Bierman et al. (2003) Preventing drug use among children and adolescents, National Institute on drug abuse.
31. Joshua L Gowin, Matthew E Sloan, Bethany L Stangl, Vatsalya Vatsalya, Vijay A Ramchandani (2017) Vulnerability for Alcohol Use Disorder and Rate of Alcohol Consumption, *Am J Psychiatry*. 2017 Nov 1;174(11):1094-1101.
32. Vijay A Ramchandani, Bethany L Stangl, Sara K Blaine, Martin H Plawecki, Melanie L Schwandt, Laura E Kwako, Rajita Sinha, Melissa A Cyders, Sean O'Connor, Samir Zakhari (2018) Stress vulnerability and alcohol use and consequences: From human laboratory studies to clinical outcomes, *Alcohol*. 2018 Nov;72:75-88.
33. Spooner, C. & Hetherington, K. (2004) Social Determinants of Drug Use, NDARC Technical Report No. 228 (2005).
34. Policy A. (2004) The effects of Alcohol on Physiological Processes and Biological Development, *Alcohol Res Health*. 2004; 28(3): 125–131.
35. Ammar Alsamarrai, Stephanie L. M. Das, John A. Windsor, and Maxim S. Petrov (2014) Factors That Affect Risk for Pancreatic Disease in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:1635–1644.
36. Nahid Darvishi, Mehran Farhadi, Tahereh Haghtalab, Jalal Poorolaj (2014) Alcohol-Related Risk of Suicidal Ideation, Suicide Attempt, and Completed Suicide: A Meta-Analysis, *s. PLoS ONE* 10(5): e0126870.
37. Politis I, Papaioannou P. & Basbas S. (2013) Exploring the Effects of Attitudinal and Perception Characteristics of Drinking and Driving Incompliant Behaviour, *Accident Analysis and Prevention*. Elsevier. 60, pp. 316-323.
38. L Bujanda (2000) The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract, *Am J Gastroenterol*. 2000 Dec;95(12):3374-82.
39. Y Watanabe, Y Fujiwara, M Shiba, T Watanabe, K Tominaga, N Oshitani, T Matsumoto, H Nishikawa, K Higuchi, T Arakawa (2003) Cigarette smoking and alcohol consumption associated with gastro-oesophageal reflux disease in Japanese men, *Scand J Gastroenterol*. 2003 Aug;38(8):807-11.
40. Andreas Franke, Stephan Teyssen, Manfred V Singer (2005) Alcohol-related diseases of the esophagus and stomach, *Dig Dis*. 2005;23(3-4):204-13.

41. Tomoyuki Akiyama, Masahiko Inamori, Hiroshi Iida, Hironori Mawatari, Hiroki Endo, Kunihiro Hosono, Kyoko Yoneda (2008) Alcohol consumption is associated with an increased risk of erosive esophagitis and Barrett's epithelium in Japanese men, *BMC Gastroenterol.* 2008; 8: 58.
42. C Pehl, B Wendl, A Pfeiffer (2006) White wine and beer induce gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease, *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jun 1;23(11):1581-6.
43. Andreas Franke, Caroline Hepp, Hermann Harder, Christoph Beglinger, Manfred V Singer (2008) Esomeprazole reduces gastroesophageal reflux after beer consumption in healthy volunteers, *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(12):1425-31.
44. Yunhua Fan, Jian-Min Yuan, Renwei Wang, Yu-Tang Gao, Mimi C Yu (2008) Alcohol, tobacco, and diet in relation to esophageal cancer: the Shanghai Cohort Study, *Nutr Cancer.* 2008;60(3):354-63.
45. Jae Won Hong, Seung Up Kim, Ha Na Park, Ju Hee Seo, Yong Chan Lee, and Hoguen Kim (2008) Black Esophagus Associated with Alcohol Abuse, *Gut Liver.* 2008 Sep; 2(2): 133–135.
46. Lesley A Anderson, Marie M Cantwell, R G Peter Watson, Brian T Johnston, Seamus J Murphy, Heather R Ferguson, Jim McGuigan, Harry Comber, John V Reynolds, Liam J Murra (2009) The association between alcohol and reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma, *Gastroenterology.* 2009 Mar;136(3):799-805.
47. Jeffrey K. Lee, Valmik Bhargava, Ravinder K. Mittal, and Pradipta Ghosh (2011) Achalasia, Alcohol-Stasis, and Acute Necrotizing Esophagitis: Connecting the Dots, *Dig Dis Sci.* 2011; 56(2): 612–614.
48. Anna Boguradzka, Wieslaw Tarnowski and Hubert Cabaj (2011) Gastroesophageal reflux in alcohol-abusing patients, *Pol Arch Med Wewn.* Jul-Aug 2011;121(7-8):230-6.
49. I. Tramacere, C. Pelucchi, V. Bagnardi, P. Boffetta, C. La Vecchia, E. Negri (2012) A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk, *Annals of Oncology*, vol. 23, is. 2, pgs. 287-297.
50. Sylvester Chuks Nwokediuko (2012) Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease: A Review, *ISRN Gastroenterol.* 2012; 2012: 391631.
51. Naoko Kumagai, Toshifumi Wakai, Kohei Akazawa, Yiwei Ling (2013) Heavy alcohol intake is a risk factor for esophageal squamous cell carcinoma among middle-aged men: A case-control and simulation study, *Mol Clin Oncol.* 2013 Sep;1(5):811-816.
52. Aaron P. Thrift, Jennifer R. Kramer, Peter A. Richardson, and Hashem B. El-Serag (2014) No Significant Effects of Smoking or Alcohol Consumption on Risk of Barrett's Esophagus, *Dig Dis Sci.* 2014 Jan; 59(1): 108–116.
53. Aaron P. Thrift, Michael B. Cook, Thomas L. Vaughan, Lesley A. Anderson, Liam J. Murray, David C. Whiteman, Nicholas J Shaheen, and Douglas A. Corley (2014) Alcohol and risk of

- Barrett's esophagus: a pooled analysis from the international BEACON consortium, *Am J Gastroenterol*. 2014 Oct; 109(10): 1586–1594.
54. Qingyuan Huang, Kongjia Luo, Hong Yang, Jing Wen, Shuishen Zhang, Jinhui Li, Amos Ela Bella, Qianwen Liu, Fu Yang, Yuzhen Zheng (2014) Impact of alcohol consumption on survival in patients with esophageal carcinoma: a large cohort with long-term follow-up, *Cancer Sci*. 2014 Dec;105(12):1638-46.
 55. J.H.-E. Kang and J.Y. Kang (2015) Lifestyle measures in the management of gastro-oesophageal reflux disease: clinical and pathophysiological considerations, *Ther Adv Chronic Dis*. 2015 Mar; 6(2): 51–64.
 56. Lin-Lin Ren, Ting-Ting Yan, Zhen-Hua Wang, Zhao-Lian Bian, Fan Yang, Jie Hong, Hao-Yan Chen, Jing-Yuan Fang (2015) Alcohol consumption and the risk of Barrett's esophagus: a comprehensive meta-analysis, *Sci Rep*. 2015 Nov 6;5:16048.
 57. Simona Grad, Ludovico Abenavoli, Dan L Dumitrascu (2016) The Effect of Alcohol on Gastrointestinal Motility, *Rev Recent Clin Trials*. 2016;11(3):191-5.
 58. Qiao Peng, Hui Chen, and Ji-Rong Huo (2016) Alcohol consumption and corresponding factors: A novel perspective on the risk factors of esophageal cancer, *Oncol Lett*. 2016 May; 11(5): 3231–3239.
 59. Chung-Hsin Chang, Cheng-Pin Wu, Jung-Der Wang, Shou-Wu Lee, Chi-Sen Chang, Hong-Zen Yeh, Chung-Wang Ko, Han-Chung Lien (2017) Alcohol and tea consumption are associated with asymptomatic erosive esophagitis in Taiwanese men, *PLoS One*. 2017 Mar 6;12(3):e0173230.
 60. Jianguang Ji, Jan Sundquist, Kristina Sundquist (2017) Associations of alcohol use disorders with esophageal and gastric cancers: a population-based study in Sweden, *Eur J Cancer Prev*. 2017 Mar;26(2):119-124.
 61. Rosa A. Filiberti, Vincenzo Fontana, Antonella De Ceglie, Sabrina Bianchi, Enzo Grossi, Domenico Della Casa, Teresa Lacchin, Marina De Matthaeis, Orazio Ignomirelli and Roberta Cappiello (2017) Alcohol consumption pattern and risk of Barrett's oesophagus and erosive oesophagitis: an Italian case-control study, *British Journal of Nutrition*, vol. 117, issue 8.
 62. Marco Matejčić, Marc J Gunter I, Pietro Ferrari (2017) Alcohol metabolism and oesophageal cancer: a systematic review of the evidence, *Carcinogenesis*. 2017 Sep 1;38(9):859-872.
 63. Ness-Jensen E, Lagergren J. (2017) Tobacco smoking, alcohol consumption and gastro-oesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017 Oct;31(5):501-508. doi: 10.1016/j.bpg.2017.09.004. Epub 2017 Sep 7. PMID:29195669.
 64. Yoon Jin Choi, Writing – original draft, Dong Ho Lee, Conceptualization, Funding acquisition, Investigation, Kyung-Do Han, Data curation, Investigation, Software, Hyun Soo Kim, Methodology, Writing – review & editing, Hyuk Yoon, Writing – review & editing, Cheol Min

- Shin, Writing – review & editing, Young Soo Park, Writing – review & editing, and Nayoung Kim, Supervision (2017) The relationship between drinking alcohol and esophageal, gastric or colorectal cancer: A nationwide population-based cohort study of South Korea, *PLoS One*. 2017; 12(10): e0185778.
65. Juan Du, Jiang Liu, Hong Zhang, Chao-Hui Yu, and You-Ming Li (2007) Risk factors for gastroesophageal reflux disease, reflux esophagitis and non-erosive reflux disease among Chinese patients undergoing upper gastrointestinal endoscopic examination, *World J Gastroenterol*. 2007 Dec 7; 13(45): 6009–6015.
 66. N T Koutlas, S Eluri, S Rusin, I Perjar, J Hollyfield, J T Woosley, N J Shaheen, E S Dellon (2018) Impact of smoking, alcohol consumption, and NSAID use on risk for and phenotypes of eosinophilic esophagitis, *Dis Esophagus*. 2018 Jan 1;31(1):1-7.
 67. Fengjiao Wang, Gang Li, Jinfeng Ning, Lantao Chen, Hai Xu, Xianglong Kong, Jianlong Bu, Weiwei Zhao, Zhengtian Li, Xiuyun Wang, Xiaoguang Li, and Jianqun Ma (2018) Alcohol accumulation promotes esophagitis via pyroptosis activation, *Int J Biol Sci*. 2018; 14(10): 1245–1255.
 68. Jiaqi Pan, Li Cen, Weixing Chen, Chaohui Yu, Youming Li, Zhe Shen (2019) Alcohol Consumption and the Risk of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-analysis, *Alcohol Alcohol*. 2019 Jan 1;54(1):62-69.
 69. Yan Gong, Qiang Zeng, Yi Yan, ²Chaojing Han, and Yansong Zheng (2019) Association between Lifestyle and Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire Scores: A Cross-Sectional Study of 37 442 Chinese Adults, *Gastroenterol Res Pract*. 2019; 2019: 5753813.
 70. Xiaohui Yu, Jiahao Chen, Wenjie Jiang, Dongfeng Zhang (2020) Alcohol, Alcoholic Beverages and Risk of Esophageal Cancer by Histological Type: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies, *Alcohol Alcohol*. 2020 Aug 14;55(5):457-467.
 71. Haber PS, Kortt NC. (2020) Alcohol use disorder and the gut. *Addiction*. 2021 Mar;116(3):658-667. doi: 10.1111/add.15147. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32511812.
 72. Zhang M, Hou ZK, Huang ZB, Chen XL, Liu FB. (2021) Dietary and Lifestyle Factors Related to Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2021 Apr 15;17:305-323. doi: 10.2147/TCRM.S296680. PMID: 33883899; PMCID: PMC8055252.
 73. Cheng Y, Kou F, Liu J, Dai Y, Li X, Li J. (2021) Systematic assessment of environmental factors for gastroesophageal reflux disease: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Dig Liver Dis*. 2021 May;53(5):566-573. doi: 10.1016/j.dld.2020.11.022. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33339748.

74. Fengdie He, Yuting Sha, and Baohua Wang (2021) Relationship between alcohol consumption and the risks of liver cancer, esophageal cancer, and gastric cancer in China, Meta-analysis based on case-control studies, *Medicine (Baltimore)*. 2021 Aug 20; 100(33): e26982.
75. Yuto Kubo, Yuko Kitagawa, Tatsuya Miyazaki, Makoto Sohda, Taiki Yamaji, Makoto Sakai, Hiroshi Saeki (2022) The potential for reducing alcohol consumption to prevent esophageal cancer morbidity in Asian heavy drinkers: a systematic review and meta-analysis, *Esophagus*. 2022 Jan;19(1):39-46.
76. Hashem B. El-Serag and Jesper Lagergren (2009) Alcohol Drinking and the Risk of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma, *Gastroenterology*. 2009 Apr; 136(4): 1155.
77. Joel E. Richter and Lauren B. Gerson (2009) Advances in GERD, Current Developments in the Management of Acid-Related GI Disorders, *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2009 Sep; 5(9): 613–615.
78. Neal D Freedman, Liam J Murray, Farin Kamangar, Christian C Abnet, Michael B Cook, Olof Nyrén, Weimin Ye, Anna H Wu, Leslie Bernstein (2011) Alcohol intake and risk of esophageal adenocarcinoma: a pooled analysis from the BEACON Consortium, *Gut*. 2011 Aug; 60(8): 1029–1037.
79. Narmeen Al Talalwah, Sue Woodward (2013) Gastro-oesophageal reflux. Part 1: smoking and alcohol reduction, *Br J Nurs*. 2013 Feb 14-28;22(3):140-2, 144-6.
80. Zhifeng Lou, Haibo Xing, and Da Li (2014) Alcohol Consumption and the Neoplastic Progression in Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis, *PLoS One*. 2014; 9(10): e105612.
81. Qin Xu, Wei Guo, Xingang Shi, Wei Zhang, Tianyi Zhang, Cheng Wu, Jian Lu, Rui Wang, Yanfang Zhao, Xiuqiang Ma, and Jia He (2015) Association Between Alcohol Consumption and the Risk of Barrett's Esophagus, A Meta-Analysis of Observational Studies, *Medicine (Baltimore)*. 2015 Aug; 94(32): e1244.
82. Qin Xu, Wei Guo, Xingang Shi, Wei Zhang, Tianyi Zhang, Cheng Wu, Jian Lu, Rui Wang, Yanfang Zhao, Xiuqiang Ma, Jia He (2015) Association Between Alcohol Consumption and the Risk of Barrett's Esophagus: A Meta-Analysis of Observational Studies, *Medicine (Baltimore)*. 2015 Aug;94(32):e1244.
83. Masahiro Sakaguchi, Noriaki Manabe, Nobuo Ueki, Jun Miwa, Tomoki Inaba, Norimasa Yoshida, Kouichi Sakurai, Masahiro Nakagawa, Hajime Yamada (2017) Factors associated with complicated erosive esophagitis: A Japanese multicenter, prospective, cross-sectional study, *World J Gastroenterol*. 2017 Jan 14; 23(2): 318–327.
84. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. (2018) Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis.

Gut. 2018 Mar;67(3):430-440. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28232473.

85. Surdea-Blaga T, Negrutiu DE, Palage M, Dumitrascu DL. (2019) Food and Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Med Chem.* 2019;26(19):3497-3511. doi: 10.2174/0929867324666170515123807. PMID: 28521699.
86. Taraszewska A. (2021) Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms related to lifestyle and diet. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2021;72(1):21-28. doi: 10.32394/rpzh.2021.0145. PMID: 33882662
87. Neda Heidarzadeh-Esfahani, Davood Soleimani, Salimeh Hajiahmadi, Shima Moradi, Nafiseh Heidarzadeh, and Seyyed Mostafa Nachvak (2021) Dietary Intake in Relation to the Risk of Reflux Disease: A Systematic Review, *Prev Nutr Food Sci.* 2021 Dec 31; 26(4): 367–379.