

Patogeneza esofagului Barrett cu accent pe rolul sfincterului esofagian inferior

Barrett's esophagus pathogenesis emphasizing on the role played by the inferior esophageal sphincter

Dr. GEORGE SĂRACI

Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”,
Cluj-Napoca

REZUMAT

Esofagul Barrett (EB) este o constatare relativ frecventă, apărând în până la 1% din totalul esofagoscopiilor și până la 10-20% din endoscoopiile realizate la pacienții cu simptome ale bolii de reflux gastroesofagian (BRGE). În EB epiteliul esofagian scuamos normal care tapetează întreg esofagul până la linia Z, joncțiunea între mucoasa esofagiană și cea gastrică este înlocuită pe anumite porțiuni la nivelul extremității distale prin epiteliu metaplazic cilindric mai rezistent agresiunii clorhidropeptice, dar cu risc mai mare de apariție a adenocarcinomului esofagian. Etiopatogeneza EB nu este pe deplin cunoscută. Se acceptă relația sa cu RGE sever și de lungă durată, deși refluxul prelungit estimat prin pH-metrie Holter, incompetența sfincterului esofagian inferior (SEI) și alterarea clearance-ului esofagian sunt prezente și la pacienții cu esofagită severă, dar fără EB, ceea ce sugerează că există și alți factori implicați în geneza metaplaziei. În cadrul barierei antireflux, rolul esențial revine sfincterului esofagian inferior, ale cărui caracteristici mai importante sunt detaliate în prezentul articol.

Cuvinte cheie: esofag Barrett, boala de reflux gastroesofagian, adenocarcinom esofagian, factori de risc, sfincter esofagian inferior

ABSTRACT

Barrett's esophagus (BE) is a relatively frequent observation, with an incidence up to 1% of total endoscopies and up to 10-20% of the endoscopies performed in individuals with GERD. In BE, the normal squamous epithelium lining the esophagus till the gastroesophageal junction is replaced in certain regions of its distal end by columnar metaplastic epithelium more resistant to chlorhydro-peptic aggression, but at higher risk to develop esophageal adenocarcinoma. BE etiopathogenesis is not completely known. It is accepted the relationship between BE and severe and prolonged GER, although prolonged reflux, esophageal inferior sphincter (EIS) incompetence and esophageal clearance alteration are present in patients with severe esophagitis but no BE, fact that suggests that other factors may be implicated. Among antireflux barrier, the essential role is played by the esophageal inferior sphincter, whose major characteristics are detailed in the current article.

Key words: Barrett's esophagus, gastro-esophageal reflux disease, esophageal adenocarcinoma, risk factors, esophageal inferior sphincter

Adresă de corespondență:

Dr. George Săraci, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Str. Pasteur Nr. 16, Cluj-Napoca
e-mail: gsaraci@yahoo.com, gsaraci@umfcluj.ro

INTRODUCERE

Cadru nosologic. Importanța problemei

Esofagul Barrett reprezintă înlocuirea oricărei porțiuni de epiteliu esofagian pluristratificat scuamos normal cu epitelium columnar metaplazic vizibil endoscopic și confirmat histopatologic (1). Anumiți autori – Cameron (2) – insistă pe necesitatea prezenței metaplaziei de tip intestinal cu celule mucipare (globlet) pentru afirmarea diagnosticului pozitiv de esofag Barrett. Consensul de Gastroenterologie de la Montreal din 2006 a clarificat acest diferend în sensul că modificările endoscopice vor fi denumite sub termenul de metaplazie esofagiană suspiciunată endoscopic fără a se utiliza termenul de esofag Barrett. A doua categorie de criterii, cele histopatologice, descriu situația care se poate regăsi în momentul studiului lamelor din mostrele tisulare prelevate endoscopic și asociază aceste situații cu denumirea recomandabilă. Astfel, dacă metaplazia nu este prezentă, nu se stabilește diagnostic de esofag Barrett. În cazul în care aceasta este prezentă, terminologia utilizată va fi cea de esofag Barrett cu metaplazie gastrică (EB GM+) și esofag Barrett cu metaplazie intestinală specializată (BE SIM+) în funcție de tipul metaplaziei evidențiate, cu mențiunea că, deși ambele tipuri de metaplazii sunt esofag Barrett, riscul de evoluție către adenocarcinom esofagian este net augmentat de prezența meta-

plaziei intestinale cu celule intestinale specializate de tip globlet (3).

În cadrul aceluiași congres, în sprijinul medicinei bazate pe evidențe, s-a adoptat o nouă definiție și clasificare a BRGE (3). Astfel, BRGE este definită ca acea condiție fiziopatologică în care conținutul gastric refluat produce simptome supărătoare și/sau predispune la complicații (4). În acest mod s-a produs o schimbare conceptuală în clasificarea BRGE, abordarea incluzând prezența anumitor seturi de sindroame (Fig. 1).

Incidența esofagului Barrett la populația căreia i se efectuează endoscopie digestivă superioară pentru diverse acuze este în jur de 1%, însă prevalența reală este mai mare, dovadă fiind studiile necropsice ce arată o prevalență de aproximativ 8-20% (6). În ceea ce privește adenocarcinomul esofagian, complicația principală a esofagului Barrett, în Anglia, acesta este responsabil de moartea a peste 7.000 de persoane anual și incidența sa este în creștere, anual înregistrându-se peste 3.000 de cazuri noi, astfel că adenocarcinomul esofagian ocupă locul 3 ca frecvență între cancerurile digestive și locul 8 între cele mai frecvente tumori maligne (7). Tendința generală este de creștere a incidenței adenocarcinomului esofagian în dauna cancerului esofagian scuamos, însă cu o creștere semnificativă a cancerului esofagian în ansamblu. În aceste condiții, asistăm la o inversare a incidențelor adenocarcinomului și ale cancerului eso-

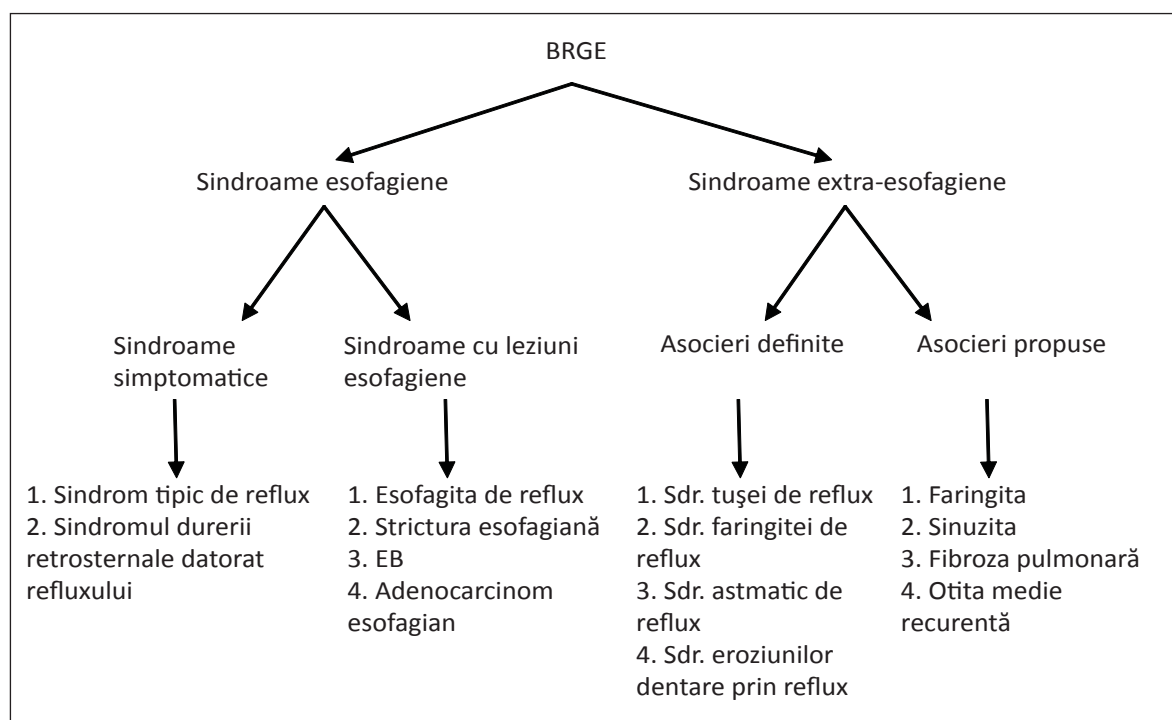


FIGURA 1. Spectrul sindroamelor BRGE (modificat după 3,5)

fagian scuamos față de ultimii 30-40 de ani, când cancerul esofagian scuamos era predominant. În SUA se estimează că 33-34% din populația generală prezintă simptome ale bolii de reflux gastroesofagian, 7-10% dintre aceștia având simptome zilnice (8). La noi prevalența EB este de 2,2% în rândul pacienților care efectuează endoscopie digestivă superioară (9).

Factorii de risc

Etiologia congenitală a EB a fost mult timp susținută de la descrierea acestei condiții, însă acum se acceptă unanim că la cazurile congenitale este vorba mai degrabă de situații izolate de epiteliu columnar fetal care nu a urmat tranziția normală către epiteliu scuamos adult (10). *Factorii genetici* au importanță în favorizarea sau împietarea reparației mucoasei esofagiene după lezare, dar și în modularea gradului de percepție a RGE. În acest sens s-a descoperit polimorfismul genei GNB 3 codante a subunității □ 1 a proteinei G, care face ca aceeași cantitate de refluat gastroesofagian să fie percepută diferit ca senzație de pirois după gradul de modulare diferit al semnalului din formațiunile senzitive gastrointestinale (11). *Refluxul gastroesofagian*, cauza princeps a EB, este produs de o multitudine de factori endogeni și exogeni (Tabelul 1).

TABELUL 1 (modificat după 12)

Alimente: grăsimi, ciocolată, citrice, tomate, condimente, cafea	Efort fizic, suprasolicitări fizice
Fumat	Factori genetici
Alcool	Stomacul operat
Obezitate	Retardul mintal și instituționalizarea
Sarcină	Imunosupresia
Creșterea presiunii abdominale	Hp-discutabil
Diabet zaharat	Răspuns imun brutal la iritanți
Sclerodermia și alte colagenoze	Medicamente
	Sex feminin

Fumatul și alcoolul sunt implicate în apariția esofagului Barrett atât prin BRGE și iritația mucoasei esofagiene pe care o produc (13), cât și prin modificările la nivel celular de activare a carcinogenilor, diminuarea exprimării antioncogenelor și efectul de scădere al apărării locale esofagiene.

Rolul Helicobacter pylori (Hp) rămâne a fi încă stabilit, majoritatea studiilor arătând o asociere negativă (14) atât cu BRGE, cât și cu EB, unii arătând o asociere pozitivă a BRGE și EB cu tulpina cagA, iar alții (15) faptul că prezența tulpinii cagA reduce riscul de adenocarcinom esofagian, deși crește riscul de cancer gastric. Hp a fost

dovedit ca factor etiologic în multe boli gastrointestinale: gastrite, ulcere, tumori MALT, adenocarcinom gastric etc., fiind inclus în lista carcinogenilor de ordinul I, dar și ca factor de protecție pentru RGE prin scăderea secreției acide, boala de reflux reapărând odată cu eradicarea Hp (16). Există mai multe mecanisme prin care Hp intervine în patogeneza BRGE și a EB, putând fi după unii chiar factor etiologic. Gastrita cu Hp este însoțită de eliberarea de oxid nitric (NO), prostaglandine (PG), citokine care pot scădea sensibilitatea SEI la tonusul vagal, reducând presiunea SEI (17). Gastrita antrală cu Hp este însoțită de creșterea eliberării de gastrină cu creșterea debitului secretor bazal și maxim și respectiv a volumului materialului refluat, iar inflamația antrală conduce și la o golire gastrică întârziată (18). Pe de altă parte, mecanismele acreditate cu rol în prevenția BRGE în infecția cu Hp mai cuprind: eliberarea de către bacterie a anumitor substanțe ce inhibă secreția gastrică acidă, generarea unor cantități crescute de amoniu ce neutralizează pH-ul acid gastric, scăzând potențialul eroziv al materialului refluat și stimulând mecanismele protectoare ale mucoasei gastrice, cel puțin pe modele animale (19). Gastrita severă corporeală este asociată cu scăderea debitului acid bazal și maximal, efect mediat de IL 1, NO și exprimarea scăzută a receptorului nicotinic M3 și poate progresa către gastrita atrofică multifocală cu distrucție glandulară și hipoclorhidrie, gastrina serică fiind însă crescută și putând avea ca efect creșterea presiunii SEI, prevenind RGE. Este evident că topografia gastritei Hp este esențială întrucât localizarea predominant antrală agravează BRGE, în timp ce pangastrita sau gastrita corporeală protejează esofagul de agresiunea clorhidropeptică (16). Există în literatură diverse studii pH-metrice și de motilitate esofagiană efectuate cu scopul explorării relației Hp-BRGE; acestea însă nu au demonstrat nici o diferență între expunerea esofagului la material refluat acid la cei cu Hp și la cei fără Hp, dar pacienții cu infecție Hp prezintă o amplitudine scăzută a peristaltismului în esofagul distal și o scădere a presiunii bazale a SEI, părerea generală fiind totuși că infecția cu Hp și BRGE au o asociere negativă (20).

Vârsta la care apare de obicei RGE este de regulă de peste 40 de ani, odată cu slăbirea mijloacelor de fixare esofagiene cu rol antireflux, iar EB apare în medie la 50 ani (12).

Sexul. Exceptând anumite cazuri particulare (sarcina, consumul de anticoncepționale orale) nu există nici o diferență semnificativă a incidenței RGE pe sexe, însă bărbații albi au un risc

mai mare de a dezvolta EB, aceștia fiind mai susceptibili și în a dezvolta esofagită (2/1-3/1) și EB (10/1) față de femeii (21). 8,7% dintre pacienții cu achalazie tratați prin miotomie prezintă EB lung, în timp ce 2% dintre cei tratați prin dilatația cu balon a SEI acuză simptome de BRGE (22). EB apare predominant la *bărbații albi și la persoane obeze*, obezitatea intervenind atât prin BRGE, cât și prin efectul proliferativ celular al hiperinsulinismului (13). La sexul feminin se pare totuși că incidența EB este mult mai mare la femeile obeze, pacientele supraponderale în schimb având un risc relativ de dezvoltare a EB similar cu cele normoponderale (23), fiind posibil ca în viitorul apropiat să se găsească și alți markeri antropometrici ca indicatori ai riscului de apariție și progresiune a EB. Riscul persoanelor obeze de a dezvolta EB pare să fie un risc relativ cuantificabil, separat de riscul implicit al unei persoane cu IMC crescut de a dezvolta RGE și în consecință metaplazie (24). Asocierea obezității cu obiceiul de a fuma triplează riscul de apariție al EB și multiplică de 5 ori riscul evoluției mai accelerate către displazie de grad înalt și adenocarcinom (25).

Concentrațiile serice crescute de leptină sunt puternic asociate cu riscul de apariție a EB la bărbați, dar nu și la femeii, concentrațiile cele mai înalte fiind depistate la persoanele cu IMC peste 35 kg/mp (26,27). Leptina este o adipokină secretată de către adipocite și celulele parietale gastrice având rol în seria animală de menținere a balanței energetice, la om fiind asociată cu obezitatea abdominală și având proprietăți mitogene, angiogenetice și proliferative pe o serie întreagă de celule incluzând liniile celulare maligne esofagiene (28), iar studiile epidemiologice au demonstrat o asociere pozitivă între concentrațiile leptinei serice și riscul de boli maligne incluzând cancerul de colon, sân și prostată. O altă adipokină sintetizată în principal de către adipocit este și *adiponectina* care funcționează ca un senzor insulinemic având acțiuni imunomodulatoare, cardioprotectoare și antiinflamatorii, fiind în contrast față de alte adipokine în cantități scăzute în plasma subiecților obezi, concentrația serică redusă fiind asociată pozitiv cu carcinogeneza într-o vastă varietate de țesuturi incluzând adenocarcinomul gastric polar superior (29). Studiile pe linii celulare din adenocarcinomul esofagian demonstrează că leptina stimulează proliferarea celulară într-o manieră dependentă de doză și inhibă apoptoza, aceste efecte fiind sinergice cu refluxul acid prin activarea proteinkinazei B, receptorul leptinei fiind exprimat în cantități crescute la nivelul EB. Se naște

totuși întrebarea de ce asocierea leptinei cu riscul de dezvoltare a EB nu există la femeii, unul dintre răspunsurile posibile fiind constatarea că la femeile obeze adipocitele din periferie secretă semnificativ mai multă leptină decât cele omentale, în timp ce la bărbați secreția se desfășoară la niveluri similare în ambele locații adipocitare (30). În zonele esofagiene adiacente EB sau adenocarcinomului esofagian s-a demonstrat reducerea sau chiar dispariția *celulelor dendritice* evidențiable prin colorație cu iodură de zinc și osmiu. Acestea sunt localizate în epiteliul căilor respiratorii și al tractului digestiv, având rol în răspunsul imunologic la antigenele inhalate sau înghițite, procesând epitopii antigenici, prezentându-i celulelor imunocompetente în speță limfocitele T și declanșând răspunsul imun. În prezent, celulele dendritice sunt utilizate experimental în vaccinurile anticancer, la o sensibilizare adecvată putând induce liza tumorală prin distrucții imunologice și protecție împotriva recidivei locale, astfel că o scădere a densității lor locale esofagiene se asociază cu risc crescut de apariție a EB și a adenocarcinomului esofagian (31). *Utilizarea gumei de mestecat fără zahăr* la 30 de minute după masă s-a dovedit a fi eficientă în scăderea simptomelor BRGE prin creșterea pH-ului esofagian și creșterea clearance-ului esofagului distal (32). RGE este o condiție întâlnită frecvent la cei cu *cardiopatie ischemică demonstrată angiografic*, iar coexistența RGE poate accentua ischemia miocardică, atât prin înclinarea balanței vegetative către componenta simpatică, cât și prin reflex esofago-cardiac. De asemenea, medicația antiischemică (nitrați, calciu-blocante) scad presiunea SEI, conducând la RGE. Pentru demonstrarea reflexului esofago-cardiac s-au folosit o serie de studii experimentale. Astfel, perfuzarea esofagului cu soluție acidă scade semnificativ fluxul sanguin din artera descendentă anterioară stângă, atât la cei cu sindrom X, cât și la cei cu ATS coronariană însă nu și la cei cu transplant cardiac, fenomen denumit „angină conexă” („linked angina”). În aceeași manieră, creșterea presiunii intraesofagiene prin umflarea unui balon pneumatic are o influență majoră asupra variabilității intervalelor R-R (33).

Rolul SEI

Anatomia și fiziologia SEI a fost îndelung dezbătută, întrucât s-a considerat că această structură este principalul factor ce se opune RGE. Studiile de manometrie ocupă un loc important și arată clar un pattern de contractilitate sfincterian, structura SEI nefiind însă identică cu

cea a altor sfinctere (34) ci cuprinzând o structură musculară circulară îngroșată, separată de mușchii adiacenți prin septe conjunctive. Winans (35) demonstrează manometric în 1977 o asimetrie în contractilitatea SEI. Studiile anatomice ale lui Liebermann (36) au demonstrat o dispoziție particulară a fibrelor musculare și creșterea numărului de fibre în învelișul muscular intern al SEI, acest înveliș nerealizând practic un inel muscular circular, ci alcătuind mai degrabă fibre semicirculare „în agrafă” orientate transversal, care se inseră ferm pe țesutul conjunctiv din vecinătate în contact cu fibrele oblice (36,37). La capătul opus, fibrele oblice sunt progresiv înlocuite de fibre scurte transversale care alcătuiesc o structură musculară ce se continuă pe marea curbă și pe peretele anterior și posterior gastric, așa numitele fibre gastrice „în eșarfă”, acestea fiind fascicule de fibre musculare oblice late de 3 centimetri ce acoperă o arie care începe la 1,5 cm sub unghiul lui His, urcă și formează capătul distal al esofagului, înconjurând apoi joncțiunea eso-gastrică, marea curbă, despărțindu-se apoi în două fascicule ce merg paralel cu mica curbă către antru. Capătul fibrelor „în agrafă” se situează la unghi de aproape 90 grade față de marginea laterală a fibrelor „în eșarfă”, ambele tipuri de fibre crescându-și densitatea în jurul joncțiunii eso-gastrice pe care o înconjoară, determinând îngroșarea peretilor eso-gastrici la acest nivel, aceasta fiind însă asimetrică, respectiv mai proeminentă la nivelul mării curburii, cu 1 cm sub unghiul lui His, studiile manometrice 3D ale esofagului inferior demonstrând presiuni crescute intraluminal corelate cu zona de asimetrie musculară a joncțiunii eso-gastrice (38). În concluzie, SEI nu este o structură sfincteriană clasică de tip inelar, ci mai degrabă un sfincter format din două tipuri de fibre musculare cu acțiune complementară, respectiv fibrele „în agrafă” și fibrele „oblice” (39). Manometric, pe secțiuni transversale sau longitudinale, SEI prezintă o asimetrie presională corelată cu cea structurală descrisă anterior (37); în plus zonele presionale maxime sunt situate în plan sagital, deși ambele zone sunt din punct de vedere anatomic la niveluri diferite, datorită oblicității cardiei, astfel că pentru ca ambele zone să fie în contact este nevoie ca marea curbă să coboare și să se deplaseze medial, lucru realizat de către fibrele oblice „în eșarfă” și să întâlnească mica curbă care poate fi mobilizată doar transversal, către centrul structurii sfincteriene, mișcarea fiind limitată de lungimea mică a fibrelor semicirculare „în agrafă” (40). Asimetria radială caracteristică profilului presional al SEI se reflectă

și în distribuția colinergică în repaus. Componența de receptori atropinici asigură 80% din presiunea de repaus către stânga (fibrele oblice „în eșarfă”) și 53% către dreapta. Aceste fibre oblice „în eșarfă” au un rol esențial în bariera antireflux, fiind posibil ca reducerea excitației colinergice să aibă rol important în BRGE (41). În BRGE și EB apare dilatarea anatomică progresivă a joncțiunii gastroesofagiene (JGE) sau a cardiei, acestea fiind expresia modificării ireversibile în arhitectura și aranjamentul benzilor musculare care formează SEI, funcția acestuia fiind compromisă. Dilatarea cardiei duce la elongații ale fibrelor musculare, modificări în angulația cardiei, cu accentuarea oblicității unghiului lui His, separarea, elongarea și angularea fibrelor oblice, îndepărtarea curburii mari care nu se mai apropie corespunzător către curbura mică și nu mai închide astfel esofagul distal. În acest mod, valvula Gubarov este deplasată și scurtată și nu mai închide etanș zona gastrică superioară (42). O serie de neurotransmițători și alte substanțe pot modifica presiunea SEI (Tabelul 2).

TABELUL 2 (5)

Creșterea P SEI	Scăderea P SEI
Gastrina	Secretina
Motilina	CCK
PP	Glucagon
Bombesina	VIP
AT II	Progesteron
Pitresina	Teofilina
Ach	Cafeina
pH gastric alcalin	Grăsimi
Proteinele	Fumat, alcool
Cisaprid	Beta-blocante
Metoclopramid	Anti Ach
	Blocante Ca

O parte din pacienții cu presiune scăzută a SEI nu au RGE, în timp ce alții, cu presiune normală a SEI, nu prezintă reflux (43), explicația fiind oferită de Hill (44) care, efectuând o serie de experimente pe cadavre, pune în evidență rolul valvulei lui Gubarov (extrem de dezvoltată la mamiferele patrpede), ca și structura ce se opune refluxului. Ulterior a apărut și o gradare endoscopică (45) a aspectului acesteia, gradul I corespunzând statusului normal, valva fiind proeminentă și „înfrășurând” puternic endoscopul în timpul examinării. În gradul II valva este, de asemenea, proeminentă, însă cu tendință la deschidere și închidere cu fazele respirației, fiind totuși încă o condiție anatomică cvasinormală. Pacienții incluși în gradul III au esofagită severă și valva aplatizată și larg deschisă, iar în cazul gradului IV valvula nu se poate evidenția, joncțiunea eso-gastrică fiind larg deschisă, în retroversiune putându-se observa mu-

coasa esofagiană. La pacienții cu EB se manifestă un răspuns anormal al SEI la diverși agonști și antagonști, însă nu s-a putut emite o ipoteză pertinentă în sensul că acest răspuns anormal este o situație ce însoțește metaplazia sau apare din cauza inflamației de la nivel esofagian (46). Astfel, la cei cu EB și BRGE apare o reducere selectivă a răspunsului contractil colinergic a fibrelor musculare a SEI și o rezistență a neuronilor plexurilor nervoase esofagiene la blocanții canalelor de sodiu (37,46,47). Receptorii NK2 sunt receptorii tahikininici predominanți în SEI, la om nepunându-se evidenția până în momentul de față existența receptorilor capsaicinici sau NK1 și NK3, astfel că scăderea contracției colinergice ar putea conduce la presiunea bazală scăzută a SEI demonstrată clinic în EB (48).

CONCLUZII

În producerea leziunilor de esofagită intervin practic două categorii de factori care dezechilibrează balanța dintre factorii de agresiune și cei

de apărare locali esofagieni, în mod analog balanței lui Shay descrisă în patogeniza ulcerului gastroduodenal. Acțiunea de lezare a mucoasei esofagiene se validează prin acidul clorhidric și pepsină în esofagita peptică de reflux și de acizii biliari și lizolecitine în esofagita de reflux alcalin sau de toți acești compuși în esofagita de reflux mixtă, care depășesc factorii de apărare ai mucoasei esofagiene. Secundar iritației cronice, epiteliul esofagian scuamos normal este înlocuit cu epiteliu cilindric, mai rezistent, dar predispus la transformare în adenocarcinom esofagian. Alături de apărarea antiagresiune de la nivel tisular și celular (mucus, bicarbonat, desmosomi, hemidesmosomi, vascularizație), în prevenirea RGE și a EB intervin o serie întreagă de structuri anatomice antireflux (pilierii diafragmatici, ligamentul freno-esofagian, unghiul lui His, valvula Gubarov etc.) care se opun refluxului conținutului gastric în esofag. Dintre acestea rolul principal e jucat de către SEI, a cărei disfuncție induce o BRGE severă și rezistență la tratament.

BIBLIOGRAFIE

1. **Watson A., Sampliner R.E., Appelman H.D. et al.** – The definition of „Barret Esophagus” In: Robert Giuli & all, Barrett’s Esophagus 250 questions, 250 answers. *John Libbey Eurotext*. 2003; vol 1:1-4.
2. **Cameron A.J., Zinsmeister A.R., Ballard D. et al.** – Prevalence of columnar-lined Barrett’s esophagus; Comparison of population-based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology* 1990; 99: 918-922.
3. **Vakil N., van Zanten Sander V., Kahrilas P. et al.** – The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *American Journal of Gastroenterology* 2006: 1900-1915.
4. **Schneider H.R.** – Gastroesophageal reflux disease: the Montreal definition and classification. *SA Fam Pract* 2007; 49 (1): 19-25.
5. **Săraci G.** – Aspecte actuale, conceptuale și experimentale în esofagul Barrett și boala de reflux gastroesofagian, Editura Napoca Star, 2011: 38-39, 40-41.
6. **Spechler S.J.** – Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction *Gastroenterology* 2004; 126: 567-75.
7. xxx. Oesophageal cancer mortality statistics (online) In: Cancer research UK, 2006; Available:www.info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/oesophagus/mortality/ Accesat 30 aug. 2006
8. **Tsoi L., Chung C., Li J. et al.** – *Esophagitis*, February 2012, www.emedicine.co.
9. **Săraci G., Vesa Ș.C., Pascu O.** – Epidemiologic aspects in esophageal pathology focusing on gastroesophageal reflux disease and Barrett’s esophagus. *HVM Bioflux* 2011; 3(2): 97-104
10. **Qualman S.J., Murray R.D., McClung J. et al.** – Intestinal metaplasia is age related in Barrett’s esophagus. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114:1236-240.
11. **De Vries D.R., Ter Linde J.J.M., Van Herwaarden M.A. et al.** – Gastroesophageal reflux disease is associated with the C825T polymorphism in the G-protein beta3 subunit gene (GNB3). *American Journal of Gastroenterology* 2009; vol 104, Issue 2: 281-285.
12. **Săraci G., Pascu O.** – Etiopatogeneza esofagului Barrett. *Clujul Medical* 2009; vol LXXXII nr.4: 463-468.
13. **Smith K.J., O’Brien S.M., Smithers B.M. et al.** – Interactions among smoking, obesity and symptoms of acid reflux in Barrett’s esophagus. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* Nov 2005; Vol. 14: 2481-2486.
14. **Vicari J., Peek M.** – The seroprevalence of Cag A positive Hp strains in the spectrum of GER. *Gastroenterology* 1998: 51-55.
15. **Chow W.H., Blaser M.J., Blot W.J., et al.** – An inverse relation between cagA+strains of Helicobacter pylori infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 588-590.
16. **Moschos J., Kouklakis G., Lyratzopoulos N. et al.** – Gastroesophageal reflux disease and Helicobacter pylori: lack of influence of infection on oesophageal manometric, 3-hour postprandial pH metric and endoscopic findings. *Romanian Journal of Gastroenterology* Dec 2005; vol. 14, no 4: 351-355.
17. **Wilson K.T., Ramanujam K.S., Mobley H.L., et al.** – Helicobacter pylori stimulates inducible nitric oxide synthase expression and activity in a macrophage cell line. *Gastroenterology* 1996; 111: 1524-1533.
18. **Lahenz J., Malfertheiner P.** – Helicobacter pylori in gastroesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? *Gut* 1997; 41: 277-280.
19. **Konturek S.J., Konturek P.C., Brzowski T.** – Gastric mucosal damage and adaptive protection by ammonia and ammonium ions in rats. *Digestion* 1996; 57: 433-445.
20. **Gisbert J.P., de Pedro A., Lasa C.** – Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease: lack of influence of infection on 24-hour esophageal pH monitoring and endoscopic findings. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 210-214.
21. **Fass R., Ofman J.J.** – Gastroesophageal reflux disease. Should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1901-1909.
22. **Jaakkola A., Reinikainen P., Ovaska J. et al.** – Barrett’s esophagus after cardiomyotomy for

- esophageal achalasia. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 165-169.
23. **Barclay L.** – Barrett's esophagus linked to obesity, but not overweight, in women. *Gut* 2009;1-4.
24. **Zafar S., Haq I.** – Correlation of endoscopic severity of gastroesophageal reflux disease (GERD) with body mass index (BMI). *JCPSP* 2007; vol. 17 (2): 72-75.
25. **Calle E.E., Kaaks R.** – Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 579-591.
26. **Kendall B.J., MacDonald G.A., Hayward N.K. et al.** – Leptin and the risk of Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 57: 448-454.
27. **Edelstein Z.R., Farrow D.C., Bonner MP, et al.** – Central adiposity and risk of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 133: 403-411.
28. **Ogunwobi O., Mutungi G., Beales I.L.** – Leptin stimulates proliferation and inhibits apoptosis in Barrett's esophageal adenocarcinoma cells by cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin-E2-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor and c-Jun NH2-terminal kinase activation. *Endocrinology* 2006; 147: 4505-16.
29. **Kelesidis I., Kelesidis T., Mantzoros C.S.** – Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2006; 94: 1221-1225.
30. **Francois F., Roper J., Goodman A. et al.** – The association of gastric leptin with esophageal inflammation and metaplasia. *Gut* 2008; 57: 16-24.
31. **Seery P.J.** – Stem cells of the esophageal epithelium. *Journal of Cell Science* 2006;115: 1783-1789.
32. **Moazzez R., Bartlett D., Anggiansah A.** – The effect of chewing sugar-free gum on gastro-esophageal reflux. *J Dent Res* 2005 ;11: 1062-1065.
33. **Dobrzycki S., Skrodzka D., Musial W.J. et al.** – Relationship between gastroesophageal reflux disease and myocardial ischemias. Influence of reflux on temporary activity of autonomic nervous system. In: *Annales Academiae Medicinae Bialostocensis* 2009; vol. 49.
34. **Korn O., Csendes A., Braghetto I.** – What is the role of an inadequate control of the lower esophageal sphincter (structure, position, innervations, hormonal control)? In: *Giuli Robert. Barrett's esophagus. Columnar lined esophagus, John Libbey Eurotext, Paris* 2003; 1:12-18.
35. **Winans C.S.** – Manometric asymmetry of the lower esophageal high pressure zone. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 348-354.
36. **Liebermann-Meffert D., Allgower M., Schmid P. et al.** – Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1979; 76:31-38.
37. **Stein H.J., Liebermann-Meffert D., DeMeester T.R. et al.** – Three dimensional pressure image and muscular structure of the human lower esophageal sphincter. *Surgery* 1995; 117: 692-698.
38. **Korn O., Stein H.J., Richter T. et al.** – Gastroesophageal sphincter: a model. *Dis Esophagus* 1997; 10: 105-109.
39. **Csendes A., Maluenda F., Braghetto I. et al.** – Location of the lower esophageal sphincter and the squamous columnar mucosal junction in 109 healthy control and 778 patients with different degrees of endoscopic oesophagitis. *Gut* 1993; 34: 21-27.
40. **Conklin J.L., Du C.H., Murray J.A. et al.** – Characterization and mediation of inhibitory junction potentials from opossum lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1993; 104:1439-1444.
41. **Higgs R.M., Castell D.O., Eastwood G.L.** – Studies on the mechanism of esophagitis-induced lower esophageal sphincter hypotension in cats. *Gastroenterology* 1976; 71: 51-57.
42. **Tomita R., Tanjoh K., Munakata K.** – The role of motilin and cisapride in the enteric nervous system of the lower esophageal sphincter in human. *Surg Today* 1997; 7: 985-992.
43. **Dent J.** – Patterns of lower esophageal sphincter function associated with gastro-esophageal reflux. *Am J Med* 1997; 103: 238-288.
44. **Hill L.D., Kozarek R.A., Kraemer S.J.M. et al.** – The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 541-547.
45. **Oberg S., Peters J.H., DeMeester T.R. et al.** – Endoscopic grading of the gastroesophageal valve in patients with symptoms of gastro-esophageal reflux disease (GERD). *Surg Endosc* 1999; 13: 1184-1188.
46. **Niemantsverdriet E.C., Timmer R., Breumelhof R., et al.** – The role of excessive gastro-oesophageal reflux, disordered oesophageal motility and decreased mucosal sensitivity in the pathogenesis of Berrett's oesophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 515-519.
47. **Tanaka M., Cummins T.R., Ishikawa K., et al.** – SNS Na⁺channel expression increases in dorsal root ganglion neurons in the carrageenan inflammatory pain model. *Neuroreport* 1998; 9: 967-972.
48. **Smid S.D., Page A.J., O'Donnell T. et al.** – Oesophagitis-induced changes in capsaicin-sensitive tachykinergic pathways in the ferret lower oesophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil* 1998; 10: 403-411.

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro