

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

Β΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ - ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΜΟΝΑΔΑ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΚΕΝΤΡΟ ΔΙΑΒΗΤΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Αριστοτέλης Μπάμιας

---

---

**ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΩΝ**

**ΜΙΚΡΟΒΙΩΝ ΤΟΥ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ**

**ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΔΥΣΠΕΨΙΑ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΓΕΩΡΓΙΟΥ Σ. ΤΖΙΑΤΖΙΟΥ**

ΙΑΤΡΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΥ

ΑΘΗΝΑ 2020

Ημερομηνία αιτήσεως του υποψηφίου: 07.10.2015

Απόφαση Ιατρικής Σχολής, ορισμός συμβουλευτικής επιτροπής: 23.12.2015

Τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:

1. Ιωάννης Σ. Παπανικολάου, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ (επιβλέπον μέλος ΔΕΠ)
2. Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος - Μπουρμπούλης, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
3. Κωνσταντίνος Τριανταφύλλου, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 21.03.2016

Ημερομηνία κατάθεσης α' προόδου: 10.04.2017

Ημερομηνία κατάθεσης β' προόδου: 26.04.2018

Ημερομηνία κατάθεσης γ' προόδου: 14.10.2020

Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής: 16.10.2020

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Πέτρος Π. Σφηκάκης

Η επταμελής εξεταστική επιτροπή:

1. Χατζηαγγελάκη Εριφύλη, Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
2. Δημόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
3. Μπάμιας Αριστοτέλης, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
4. Γιαμαρέλλος - Μπουρμπούλης Ευάγγελος, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
5. Παπανικολάου Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
6. Τριανταφύλλου Κωνσταντίνος, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
7. Παπαδόπουλος Αντώνιος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Ημερομηνία παρουσίασης της διδακτορικής διατριβής: 17.12.2020

Η διδακτορική διατριβή έγινε δεκτή με βαθμό: «ΑΡΙΣΤΑ»

---

---

*«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα»*

*(Νόμος 5343/32, άρθρο 202 § 2 και νόμος 1268/82, άρθρο 50 § 8)*

## Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃς κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσι τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοις τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χηρῖσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἶρξῃ.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνῶς δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἦ ἴδω, ἦ ἀκούσω, ἦ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἂ μὴ χηρῖ ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χηρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιποκοῦντι, τάναντία τουτέων.

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Ὑγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία ὀλων των θεῶν ὅτι θα εκτελέσω κατὰ τη δύναμη και την κρίση μου τον ὄρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή.

Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ἴσο με τους γονεῖς μου και την κοινωὸ του βίου μου. Και ὅταν χηριάζεται χηρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του ἀδέλφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρὶς δίδακτρα ἢ ἄλλη συμφωνία.

Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και ὀλες τις ἄλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό ὄρκο, αλλά σε κανέναν ἄλλο.

Θα χηρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενεῖς κατὰ τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ἢ να ἀδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το χηρήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη.

## Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης.

Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά.

Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

**ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ****Γεώργιος Τζιάτζιος**

---

---

**Εκπαίδευση***Πανεπιστημιακές Σπουδές*

07. 2007 Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
Βαθμός: Λίαν Καλώς (7,47/10)

*Μεταπτυχιακές Σπουδές*

01.2019 – 12. 2019 Μεταπτυχιακή εκπαίδευση στον τομέα «Προηγμένη ενδοσκόπηση» - Post-graduate Clinical/Research Fellow, Universitätsklinikum Augsburg, III. Medizinische Klinik, Augsburg, Γερμανία με υποτροφία της Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας

**Επαγγελματική εμπειρία - κλινική εκπαίδευση**

2014 – 2018: Ειδικότητα Γαστρεντερολογίας - Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα, Β' Προπαιδευτική-Παθολογική Κλινική, Μονάδα Έρευνας και Διαβήτη, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

02.2018 Τίτλος ειδικότητας Γαστρεντερολογίας με την υπ' αριθμ. 6496/14-03-2018 απόφαση της Νομαρχίας Αθηνών μετά από εξετάσεις

03.2011 – 09.2013 Εκπλήρωση προαπαιτούμενου χρόνου δύο (2) ετών ειδίκευσης στη Γενική Παθολογία στην Α' Παθολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Σερρών

04.2009 – 03.2010 Εκπλήρωση υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου σε άγονο Π.Ι. Πενταλόφου του ΚΥ Τσοτυλίου Κοζάνης

07 – 10. 2008 Εσωτερικός Βοηθός Παθολογικής κλινικής 492 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αλεξανδρουπόλεως

**Διεθνή πιστοποιητικά**

- 07.2019 Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie  
(Bayerische Landesärztekammer, München,  
Deutschland)
- 04.2019 Approbation als Arzt (Regierung von Oberbayern,  
München, Deutschland)

**Ξένες γλώσσες**

- Αγγλικά Άριστη γνώση, Certificate of Proficiency in English,  
University of Oxford, 06. 1998 (Certificate Number:  
0485755)
- Γερμανικά Άριστη γνώση, Goethe - Zertifikat C1 (07.10.2013)  
Nummer: 618 - C1 -02664 - 13
- Γαλλικά Ικανοποιητική γνώση, Delf 1, Institut Français d'  
Athènes, Mai 1999

### **Δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά κατόπιν κρίσης:**

1. **Tziatzios G**, Gkolfakis P, Papanikolaou IS, Mathur R, Pimentel M, Damoraki G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Dimitriadis G, Triantafyllou K. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth among functional dyspepsia patients. *Dig Dis*. 2020 Oct 2. doi: 10.1159/000511944. Online ahead of print. PMID: 33011725
2. **Tziatzios G**, Triantafyllou K, Gkolfakis P. Meta-analysis associates proton pump inhibitor use with higher pneumonia risk in cirrhotic patients: mining for "diamonds" in the coal. *Ann Gastroenterol*. 2020 Sep-Oct;33(5):544-545. doi: 10.20524/aog.2020.0505. Epub 2020 Jun 2.
3. Ebigo A, **Tziatzios G**, Gölder SK, Probst A, Messmann H. Double-endoscope assisted endoscopic submucosal dissection for treating tumors in rectum and distal colon by expert endoscopists: a feasibility study. *Tech Coloproctol*. 2020 Aug 19. doi: 10.1007/s10151-020-02308-4.
4. Gkolfakis P, Siersema PD, **Tziatzios G**, Triantafyllou K, Papanikolaou IS. Biodegradable Esophageal Stents for the Treatment of Refractory Benign Esophageal Strictures. *Ann Gastroenterol*. 2020 Jul-Aug;33(4):330-337. doi: 10.20524/aog.2020.0482. PMID: 32624652
5. Gkolfakis P, **Tziatzios G**, Triantafyllou K. Another Cuff Study With More Queries Than Clues. *Gastrointest Endosc*. 2020 Jun;91 (6):1409. doi: 10.1016/j.gie.2020.01.006. PMID: 32439100
6. **Tziatzios G**, Gkolfakis P, Papanikolaou IS, Mathur R, Pimentel M, Giamarellos-Bourboulis EJ, Triantafyllou K. Gut Microbiota Dysbiosis in Functional Dyspepsia. *Microorganisms*. 2020 May 8;8(5). pii: E691. doi: 10.3390/microorganisms8050691
7. **Tziatzios G**, Gkolfakis P, Lazaridis LD, Facciorusso A, Antonelli G, Hassan C, Repici A, Sharma P, Rex DK, Triantafyllou K. High-definition colonoscopy for improving adenoma detection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Gastrointest Endosc*. 2020 Jan 15. doi: 10.1016/j.gie.2019.12.052. PMID: 31954133
8. **Tziatzios G**, Ebigo A, Gölder SK, Probst A, Messmann H. Methods that Assist Traction during Endoscopic Submucosal Dissection of Superficial Gastrointestinal Cancers: A Systematic Literature Review. *Clin Endosc*. 2020 Jan 9. doi: 10.5946/ce.2019.147. PMID: 31914722
9. Gkolfakis P, **Tziatzios G**, Triantafyllou K. Purgative Small Bowel Preparation for Capsule Endoscopy? Maybe, but Think Out of the Box! *Dig Dis Sci*. 2019 Nov 5. doi: 10.1007/s10620-019-05896-w PMID: 31691171
10. **Tziatzios G**, Gkolfakis P, Triantafyllou K. Meta-analysis results in a 'cap' of confusion. *Endosc Int Open*. 2019 Sep;7(9):E1143. doi: 10.1055/a-0889-7650. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31475232
11. Facciorusso A, Wani S, Triantafyllou K, **Tziatzios G**, Cannizzaro R, Muscatiello N, Singh S. Comparative accuracy of needle sizes and designs for EUS tissue sampling of solid pancreatic masses: a network meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2019 Jul 13. pii: S0016-5107(19)32056-5. doi: 10.1016/j.gie.2019.07.009. PMID:31310744
12. **Tziatzios G**, Gkolfakis P, Triantafyllou K. Effect of fellow involvement on colonoscopy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2019 Jul 1. pii: S1590-8658(19)30591-2. doi: 10.1016/j.dld.2019.05.012. PMID: 31272937

13. Gkolfakis P, **Tziatzios G**, Papanikolaou IS, Triantafyllou K. Strategies to Improve Inpatients' Quality of Bowel Preparation for Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2019 May 2; 2019:5147208. doi: 10.1155/2019/5147208. PMID: 31191646
14. Triantafyllou K, Gkolfakis P, **Tziatzios G**, Papanikolaou IS, Fuccio L, Hassan C. Effect of Endocuff use on colonoscopy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2019 Mar 7;25(9):1158-1170. doi: 10.3748/wjg.v25.i9.1158
15. Gkolfakis P, **Tziatzios G**, Triantafyllou K. Oldie but goodie? Do attending endoscopists really need their fellows? *Gastrointest Endosc*. 2019 Feb;89(2):446. doi: 10.1016/j.gie.2018.09.030. PMID: 30665541
16. Facciorusso A, Triantafyllou K, Murad MH, Prokop LJ, **Tziatzios G**, Muscatiello N, Singh S. Compared Abilities of Endoscopic Techniques to Increase Colon Adenoma Detection Rates: A Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Dec 6. pii: S1542-3565(18)31335-1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.058. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30529731.
17. Gkolfakis P, **Tziatzios G**, Spartalis E, Papanikolaou IS, Triantafyllou K. Colonoscopy attachments for the detection of precancerous lesions during colonoscopy: A review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2018 Oct 7;24(37):4243-4253. doi: 10.3748/wjg.v24.i37.4243. Review. PubMed PMID: 30310257; PubMed Central PMCID: PMC6175757.
18. **Tziatzios G**, Gkolfakis P, Papanikolaou IS, Triantafyllou K. Antithrombotic treatment is associated with small-bowel video capsule endoscopy positive findings in obscure gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2018 Sep 20. doi: 10.1007/s10620-018-5292-0. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 30238200.
19. Gkolfakis P, **Tziatzios G**, Facciorusso A, Muscatiello N, Triantafyllou K. Meta-analysis indicates that add-on devices and new endoscopes reduce colonoscopy adenoma miss rate. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Sep 4. doi: 10.1097/MEG.0000000000001245. PMID: 30188409.
20. Meta-analysis evaluating colonoscopy novelties: mind the methodology! *Gastrointest Endosc*. 2018 Sep;88(3):576-577. doi: 10.1016/j.gie.2018.04.2364. PubMed PMID: 30115315.
21. Gatos-Gatopoulos P, **Tziatzios G**, Gkolfakis P, Triantafyllou K. Adhering to quality medical care: a case report of upper gastrointestinal bleeding due to self-expandable metal stent placed for benign duodenal obstruction. *Ann Transl Med*. 2018 Jul;6(13):268. doi: 10.21037/atm.2018.06.33. PubMed PMID: 30094254; PubMed Central PMCID: PMC6064786.
22. Papanikolaou IS, **Tziatzios G**, Gkolfakis P, Triantafyllou K. Full spectrum endoscopy for an easy and adequate visualization of Vater's papilla. *Ann Transl Med*. 2018 Jul;6(13):267. doi: 10.21037/atm.2018.04.34. PubMed PMID: 30094253; PubMed Central PMCID: PMC6064790.
23. Karamaroudis S, Stamou A, Vorri SC, Gkolfakis P, Papadopoulos V, **Tziatzios G**, Karagouni A, Katsouli P, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. Monitoring of colonoscopy quality indicators in an academic endoscopy facility reveals adherence to international recommendations. *Ann Transl Med*. 2018 Jul;6(13):263. doi: 10.21037/atm.2018.03.34. PubMed PMID: 30094249; PubMed Central PMCID: PMC6064800.
24. Papanikolaou IS, **Tziatzios G**, Gkolfakis P, Parasyris S, Kizgala P, Economopoulos N, Papadopoulos IN, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. Dislodged biliary stent causes lower



- gastrointestinal hemorrhage four years postendoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Case Rep.* 2018 May 15;6(7):1373-1374. doi: 10.1002/ccr3.1585. eCollection 2018 Jul. PubMed PMID: 29988646; PubMed Central PMCID: PMC6028410.
25. **Tziatzios G**, Gkolfakis P, Triantafyllou K. The Accurate Sample Size: A Rather Daunting Task When Evaluating New Endoscopes. *J Clin Gastroenterol.* 2018 Mar 6. doi: 10.1097/MCG.0000000000001009. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29517708.
  26. Gkolfakis P, **Tziatzios G**, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. Meta-analysis of randomized controlled trials challenging the usefulness of purgative preparation before small-bowel video capsule endoscopy. *Endoscopy.* 2018 Feb 6. doi: 10.1055/s-0043-125207. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29409067.
  27. **Tziatzios G**, Gkolfakis P, Hassan C, Toth E, Zullo A, Koulaouzidis A, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. Meta-analysis shows similar re-bleeding rates among Western and Eastern populations after index video capsule endoscopy. *Dig Liver Dis.* 2018 Mar;50(3):226-239. doi: 10.1016/j.dld.2017.12.031. Epub 2018 Jan Review. PubMed PMID: 29396130.
  28. Yung DE, Rondonotti E, Giannakou A, Avni T, Rosa B, Toth E, Lucendo AJ, Sidhu R, Beaumont H, Ellul P, Negreanu L, Jiménez-García VA, McNamara D, Kopylov U, Elli L, Triantafyllou K, Shibli F, Riccioni ME, Bruno M, Dray X, Plevris JN, Koulaouzidis A; And the Capsule Endoscopy in Young Patients with IDA research group, Argüelles-Arias F, Becq A, Branchi F, Tejero-Bustos MÁ, Cotter J, Eliakim R, Ferretti F, Gralnek IM, Herreras-Gutierrez JM, Hussey M, Jacobs M, Johansson GW, McAlindon M, Montiero S, Nemeth A, Pennazio M, Rattehalli D, Stemate A, Tortora A, **Tziatzios G**. Capsule endoscopy in young patients with iron deficiency anaemia and negative bidirectional gastrointestinal endoscopy. *United European Gastroenterol J.* 2017 Nov;5(7):974-981. doi: 10.1177/2050640617692501. Epub 2017 Feb 1. PubMed PMID: 29163963; PubMed Central PMCID: PMC5676544.
  29. **Tziatzios G**, Giamarellos-Bourboulis EJ, Papanikolaou IS, Pimentel M, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. Is small intestinal bacterial overgrowth involved in the pathogenesis of functional dyspepsia? *Med Hypotheses.* 2017 Sep; 106:26-32. doi: 10.1016/j.mehy.2017.07.005. Epub 2017 Jul 6. PubMed PMID: 28818267.
  30. Papanikolaou IS, Gkolfakis P, **Tziatzios G**, Grammatikos K, Panayiotides IG, Tsakiraki Z, Zinovieva I, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. An unusual cause of acute lower gastrointestinal bleeding: lung adenocarcinoma metastasis to the descending colon. *Clin Case Rep.* 2017 Jun 20; 5(8):1411-1413. doi: 10.1002/ccr3.1039. eCollection 2017 Aug. PubMed PMID: 28781870; PubMed Central PMCID: PMC5538060.
  31. Gkolfakis P, **Tziatzios G**, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. New endoscopes and add-on devices to improve colonoscopy performance. *World J Gastroenterol.* 2017 Jun 7; 23(21):3784-3796. doi: 10.3748/wjg.v23.i21.3784. Review. PubMed PMID: 28638218; PubMed Central PMCID: PMC5467064.
  32. **Tziatzios G**, Gkolfakis P, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. Long-term effects of video capsule endoscopy in the management of obscure gastrointestinal bleeding. *Ann Transl Med.* 2017 May;

- 5(9):196. doi: 10.21037/atm.2017.03.80. Review. PubMed PMID: 28567376; PubMed Central PMCID: PMC5438793.
33. Gkolfakis P, **Tziatzios G**, Papadopoulos V, Dimitriadis GD, Georgopoulos SD, Triantafyllou K. A nationwide survey of training satisfaction and employment prospects among Greek gastroenterology fellows during the economic recession. *Ann Gastroenterol.* 2017; 30(2):242-249. doi: 10.20524/aog.2016.0111. Epub 2016 Dec 5. PubMed PMID: 28243047; PubMed Central PMCID: PMC5320039.
  34. Papanikolaou IS, Apostolopoulos P, **Tziatzios G**, Vlachou E, Sioulas AD, Polymeros D, Karameris A, Panayiotides I, Alexandrakis G, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. Lower adenoma miss rate with FUSE vs. conventional colonoscopy with proximal retroflexion: a randomized back-to-back trial. *Endoscopy.* 2017 May; 49 (5):468-475. doi: 10.1055/s-0042-124415. Epub 2017 Jan 20. PubMed PMID: 28107765.
  35. Triantafyllou K, Papadopoulos V, Emanouil T, Gkolfakis P, Damaskou V, **Tziatzios G**, Panayiotides IG, Vafiadis I, Ladas SD. Eradication of Helicobacter pylori Infection Restores ki67, p53, and Cyclin D1 Immunoreactivity in the Human Gastric Epithelium. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2016 Nov 17; 9: 73-78. eCollection 2016. PubMed PMID: 27891056; PubMed Central PMCID: PMC5117488.
  36. **Tziatzios G**, Polymeros D, Spathis A, Triantafyllou M, Gkolfakis P, Karakitsos P, Dimitriadis G, Triantafyllou K. Increased levels of circulating platelet derived microparticles in Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol.* 2016 Oct; 51(10):1184-92. doi: 10.1080/00365521.2016.1182582. Epub 2016 May 18. PubMed PMID: 27191369.
  37. Triantafyllou K, Gkolfakis P, Triantafyllou M, Ndini X, Melissaratou A, Moustafa GA, Xanthopoulou E, **Tziatzios G**, Vlachonikolou G, Papadopoulos V, Pantelakis E, Malli C, Dimitriadis GD. Long-term patient satisfaction of gastrointestinal endoscopic procedures. *Ann Gastroenterol.* 2016 Apr-Jun; 29(2):188-95. doi: 10.20524/aog.2016.0011. PubMed PMID: 27065732; PubMed Central PMCID: PMC4805739.
  38. **Tziatzios G**, Gkolfakis P, Papanikolaou IS, Dimitriadis G, Triantafyllou K. An unusual case of prolonged post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography jaundice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2016 Apr; 15(2):220-2. PubMed PMID: 27020640.
  39. Triantafyllou K, **Tziatzios G**, Sioulas AD, Beintaris I, Gouloumi AR, Panayiotides IG, Dimitriadis GD. Diagnostic yield of scope retroflexion in the right colon: A prospective cohort study. *Dig Liver Dis.* 2016 Feb; 48(2):176-81. doi: 10.1016/j.dld.2015.11.024. Epub 2015 Dec 2. PubMed PMID: 26748425.

*Στη Κατερίνα μου*

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	15 – 17
<b>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>1. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΔΥΣΠΕΨΙΑ</b>	
1.1 Ορισμός	19 – 23
1.2 Επιδημιολογία	24 – 25
1.3 Παθοφυσιολογία	
1.3.1 Διαταραχές γαστρικής κινητικότητας	25 – 26
1.3.2 Γαστρική και δωδεκαδακτυλική υπερευαισθησία σε διάταση, παρουσία οξέος και άλλα ενδοαυλικά ερεθίσματα	27
1.3.3 Φλεγμονή του δωδεκαδακτύλου, συμμετοχή του ανοσολογικού συστήματος, διαπερατότητα του βλεννογόνου και ο ρόλος πιθανών αντιγόνων	27 – 29
1.3.4 Ο ρόλος της λοίμωξης	29 – 30
1.3.5 Δυσβίωση και ο ρόλος της εντερικής χλωρίδας	30 – 31
1.3.6 Γενετική προδιάθεση	31
1.3.7 Ο άξονας εγκέφαλος – έντερο	31 – 32
1.3.8 Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες	34
1.3.9 Δεδομένα εντερικής παθολογίας στη λειτουργική δυσπεψία	34 – 35
1.3.10 Προτεινόμενο μοντέλο νόσου	35
1. 4 Διάγνωση	
1.4.1 Ιστορικό και κλινική εξέταση	39
1.4.2 Εργαστηριακός έλεγχος	41
1.4.3 Διάκριση από άλλες λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές	41
1.5 Θεραπεία	
1.5.1 Διαιτητικά μέτρα	42
1.5.2 Θεραπεία εκρίζωσης <i>H.pylori</i>	44
1.5.3 Φαρμακολογική θεραπεία	45 – 50
1.5.4 Άλλες μορφές θεραπείας	51 – 52
1.6 Κλινική διαχείριση ασθενών με λειτουργική δυσπεψία	52
1.7 Κλινική διαχείριση ασθενών με ανθεκτική λειτουργική δυσπεψία	52
1.8. Ποιότητα ζωής ασθενών με λειτουργική δυσπεψία	53
1.9 Πρόγνωση της νόσου	53

## **2. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ**

2.1 Ορισμός	54
2.2 Επιδημιολογία	55
2.3 Παθοφυσιολογία	
2.3.1 Η φυσιολογική εντερική χλωρίδα	56 – 57
2.3.2 Μηχανισμοί ομοιοστασίας	57 – 58
2.3.3 Παράγοντες κινδύνου	62 – 65
2.3.4 Μικρόβια που εμπλέκονται στη παθογένεια του συνδρόμου	65
2.3.5 Προτεινόμενο μοντέλο νόσου	65 – 66
2.4 Κλινική εικόνα	68 – 70
2.5 Διάγνωση	70 – 77
2.6 Θεραπεία	
2.6.1 Αποκατάσταση της βακτηριακής χλωρίδας	78 – 83
2.6.2 Διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης	83 – 84
2.6.3 Θεραπεία υποκείμενων καταστάσεων που προδιαθέτουν στην εμφάνιση του συνδρόμου	84

## **3. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

3.1 Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου	85 – 90
3.2 Λειτουργική Δυσπεψία	
3.2.1 Πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί	91 – 93
3.2.2 Δεδομένα από μελέτες που διερευνούν την εντερική δυσβίωση στη Λειτουργική Δυσπεψία	94 – 97
3.2.3 Δεδομένα από μελέτες για τον επιπολασμό της βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία	97 – 99

## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

1. Εισαγωγή	101 – 102
2. Ασθενείς και Μέθοδοι	
2.1 Σχεδιασμός Μελέτης	103
2.2 Πληθυσμοί Ασθενών	103 – 107
2.3 Πειραματική μεθοδολογία	
2.3.1 Ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού και συλλογή δειγμάτων	108 – 109
2.3.2 Καλλιέργεια υγρού αναρρόφησης	110 – 115

2.3.3 Μέτρηση επιπέδων κυτταροκινών σε δωδεκαδακτυλικό υγρό	116 – 117
2.4. Καταληκτικά σημεία	118
2.5 Στατιστική ανάλυση	118 – 119
2.6 Εκτίμηση μεγέθους δείγματος- Ισχύς μελέτης	139
2.7 Έγκριση από επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας	119 – 120
3. Αποτελέσματα	121 – 135
4. Συζήτηση	136 – 142
Ελληνική Περίληψη	143
Αγγλική Περίληψη	144
Παράρτημα	145
Βιβλιογραφία	146 – 161

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Λειτουργική Δυσπεψία αποτελεί μια από τις πιο κοινές διαταραχές του ανώτερου πεπτικού συστήματος, επιδρώντας σημαντικά στην ποιότητα ζωής των ασθενών και επιβάλλοντας ένα σημαντικό οικονομικό φορτίο στα συστήματα υγείας. Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια ROME IV, η λειτουργική δυσπεψία ορίζεται ως η παρουσία συμπτωμάτων που προέρχονται από τη γαστροδωδεκαδακτυλική περιοχή όπως αίσθημα μεταγευματικής πληρότητας, πρόωρου κορεσμού, επιγαστρικού άλγους ή αισθήματος καύσου χωρίς να τεκμηριώνεται η παρουσία οποιασδήποτε οργανικής, μεταβολικής ή συστηματικής νόσου που θα μπορούσε να ερμηνεύει τα συμπτώματα αυτά. Τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι παρόντα τους τελευταίους τρεις μήνες, ενώ η έναρξη τους να τοποθετείται χρονικά τουλάχιστον έξι μήνες πριν. Επιδημιολογικές μελέτες καθώς και μελέτες παρατήρησης ενοχοποιούν πολλαπλούς παράγοντες για πιθανή συμμετοχή στον παθογενετικό μηχανισμό της νόσου όπως διαταραχές της γαστροδωδεκαδακτυλικής κινητικότητας, σπλαχνική υπερευαισθησία, λοιμώδη (λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού - *Helicobacter pylori*, *H.pylori*) και μεταλοιμώδη αίτια (*Salmonella*), ψυχοκοινωνικούς παράγοντες, διαταραχή της ακεραιότητας του βλεννογόνου, τοπική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, απορρύθμιση του άξονα εγκεφάλου-εντέρου, ενώ τέλος σημαντικός φαίνεται να είναι ο ρόλος που διαδραματίζει και η γενετική προδιάθεση.

Η βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου αποτελεί ένα ετερογενές κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό ή τη παρουσία μη αναμενόμενου πληθυσμού βακτηρίων στο λεπτό έντερο που συνήθως αναπτύσσεται σε έδαφος στάσης του εντερικού περιεχομένου. Η λειτουργική δυσπεψία θα μπορούσε να σχετίζεται με τη βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου, καθώς η διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα αποτελεί κοινό αιτιολογικό παράγοντα που εμπλέκεται στην παθογένεια και των δύο νοσημάτων. Τα υπάρχοντα δεδομένα από τη βιβλιογραφία είναι περιορισμένα. Η κατανόηση ενός πιθανού παθογενετικού μηχανισμού της λειτουργικής δυσπεψίας, παράλληλα με την ανάδειξη μιας αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ λειτουργικής δυσπεψίας και του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για την ανάπτυξη νέων στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων μελλοντικά. Το πρωτόκολλο της παρούσας διδακτορικής διατριβής σχεδιάστηκε και εκπονήθηκε πάνω σε αυτό το θεωρητικό υπόβαθρο, με απώτερο στόχο να προσθέσει επιπλέον κλινικά

δεδομένα σχετικά με τη πιθανή συμμετοχή του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου στο ευρύ φάσμα της λειτουργικής δυσπεψίας.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στην Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ» και απέδωσε τρεις δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά:

- 1) Tziatzios G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Papanikolaou IS, Pimentel M, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. Is small intestinal bacterial overgrowth involved in the pathogenesis of functional dyspepsia? *Med Hypotheses*. 2017Sep; 106:26-32. doi: 10.1016/j.mehy.2017.07.005. Epub 2017 Jul 6. PubMed PMID: 28818267.
- 2) Tziatzios G, Gkolfakis P, Papanikolaou IS, Mathur R, Pimentel M, Giamarellos-Bourboulis EJ, Triantafyllou K. Gut Microbiota Dysbiosis in Functional Dyspepsia. *Microorganisms*. 2020 May 8;8(5). PMID: 32397332 DOI: 10.3390/microorganisms8050691
- 3) Tziatzios G, Gkolfakis P, Papanikolaou IS, Mathur R, Pimentel M, Damoraki G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Dimitriadis G, Triantafyllou K. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth among functional dyspepsia patients. *Dig Dis*. 2020 Oct 2. doi: 10.1159/000511944. Online ahead of print. PMID: 33011725

Στο σημείο αυτό θα ήθελα πρωτίστως να εκφράσω τη βαθύτατη ευγνωμοσύνη και ευχαριστίες μου στον Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας Ιωάννη Σ. Παπανικολάου, ο οποίος έδειξε βαθιά εμπιστοσύνη στις δυνατότητες μου και προχώρησε στην ανάθεση της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα για την επίβλεψη και καθοδήγηση σε όλες τις φάσεις εκπόνησης της διατριβής από την αρχική σύλληψη της ιδέας, τη συγγραφή του ερευνητικού πρωτοκόλλου, τη πραγματοποίηση των διαγνωστικών δοκιμασιών, τη στρατολόγηση ασθενών, την ανάλυση των δεδομένων και τη συγγραφή της.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στον Καθηγητή Ευάγγελο Ι. Γιαμαρέλλο – Μπουρμπούλη για την έμπειρη καθοδήγηση, υποστήριξη και ενθάρρυνση του όλα αυτά τα χρόνια. Χωρίς την έμπρακτη συμβολή του ιδίου και του εργαστηρίου που διευθύνει, δεν θα ήταν δυνατή η εκπόνηση της συγκεκριμένης διατριβής. Η επιστημονική του βοήθεια συνέβαλε τα μέγιστα στο τελικό αποτέλεσμα.



Χρωστάω πραγματική ευγνωμοσύνη στον Καθηγητή Γαστρεντερολογίας Κωνσταντίνο Τριανταφύλλου για την αμέριστη συμπαράσταση του όλα αυτά τα χρόνια. Διέκρινε τις γνώσεις και τις δυνατότητες μου ενώ βρισκόμουν στη διάρκεια της ιατρικής ειδικότητας και με τη παρότρυνση του άρχισε η ενασχόληση μου με το τομέα της κλινικής ιατρικής έρευνας. Είχε καθοριστική συμβολή στη σύλληψη της ιδέας, στο κλινικό σχεδιασμό της διατριβής καθώς και αμέριστη συμμετοχή στην επεξεργασία, ερμηνεία, συγγραφή και δημοσίευση της διατριβής αυτής σε κορυφαία διεθνή επιστημονικά περιοδικά του χώρου.

Αισθάνομαι βαθύτατα την ανάγκη επίσης να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου σε όλο το νοσηλευτικό προσωπικό της Ηπατογαστρεντερολογικής Μονάδας της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής και το προσωπικό του εργαστηρίου της Δ' Παθολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ» Αικατερίνη Πιστική, Γεωργία Δαμοράκη και Θεολογία Γκαβογιάννη για τη παροχή της τεχνογνωσία τους στη πραγματοποίηση των εργαστηριακών δοκιμασιών της διατριβής και τη βοήθεια στην επίλυση των καθημερινών προβλημάτων κατά τη διάρκεια εκπόνησης του ερευνητικού πρωτοκόλλου. Θα ήταν σημαντική παράλειψη να μην ευχαριστήσω τους ασθενείς που δέχτηκαν να συμμετέχουν στη παρούσα μελέτη, παρά το γεγονός ότι δεν αποκόμιζαν άμεσο όφελος από τη συμμετοχή τους.

Δε θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω τους γονείς μου Στέργιο και Ελισάβετ καθώς και τα αδέρφια μου Ιωάννη και Αγγελική για όλη τη βοήθεια και την υποστήριξη. Χωρίς τη πολύτιμη συνεισφορά τους δε θα ήταν ποτέ δυνατή η ολοκλήρωση αυτού του εγχειρήματος.

Τέλος, θα ήθελα να σταθώ στην άοκνη συμπαράσταση της συντρόφου μου Κατερίνας Δερμιντζάκη σε όλη τη διάρκεια της απαιτητικής αυτής προσπάθειας. Ήταν δίπλα μου σε όλες τις δύσκολες και όμορφες στιγμές, βοηθώντας με να εκπληρώσω τα όνειρά μου. Της οφείλω το μεγαλύτερο ευχαριστώ διότι με έκανε καλύτερο άνθρωπο.

## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. Λειτουργική Δυσπεψία

### 1.1 Ορισμός

Η δυσπεψία αποτελεί σύμπτωμα ή σύνολο συμπτωμάτων που εντοπίζονται στη περιοχή του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου. Η Λειτουργική Δυσπεψία, μια υποτροπιάζουσα διαταραχή, αποτελεί τη συνηθέστερη αιτία αυτών των συμπτωμάτων και χαρακτηρίζεται από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: αίσθημα μεταγευματικής πληρότητας, πρόωρου κορεσμού, επιγαστρικό άλγος και επιγαστρικό καύσο που δε δύναται να αποδοθούν σε άλλο κλινικό νόσημα μετά από μια συνήθη κλινική εκτίμηση[1]. Έως και σήμερα ωστόσο, οι ορισμοί των συμπτωμάτων παραμένουν ασαφείς και δύσκολο να κατανοηθούν από ασθενείς, γιατρούς και ερευνητές, όπως τεκμηριώνει και η μεγάλη διακύμανση στους ορισμούς που χρησιμοποιούνται στις κλινικές δοκιμές. Το ισχύον πρότυπο για τη διάγνωση της λειτουργικής δυσπεψίας είναι τα πρόσφατως αναθεωρημένα κριτήρια ROME IV, τα οποία εκδόθηκαν για πρώτη φορά το 1990[2]. Σύμφωνα με τη πιο πρόσφατη αναθεώρηση το 2016, η λειτουργική δυσπεψία ορίζεται ως η παρουσία ενός ή περισσότερων από τα ακόλουθα συμπτώματα: αίσθημα μεταγευματικής πληρότητας, πρόωρου κορεσμού (αδυναμία να ολοκληρώσει ο ασθενής ένα γεύμα κανονικού μεγέθους), επιγαστρικό άλγος ή επιγαστρικό καύσος. Τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι χρόνια, να εμφανίζονται το λιγότερο εβδομαδιαίως και για μια περίοδο τουλάχιστον 6 μηνών, χωρίς να διαπιστώνεται οργανική αιτία (μετά από κλινικό, εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο που συμπεριλαμβάνει και την ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού) που να δικαιολογεί την ύπαρξη τους (**Πίνακας 1**).

**Πίνακας 1.** Διαγνωστικά κριτήρια Λειτουργικής Δυσπεψίας ROME IV

<b>Ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα:</b>
• Ενοχλητικό αίσθημα μεταγευματικής πληρότητας
• Ενοχλητικό αίσθημα πρόωρου κορεσμού
• Ενοχλητικό επιγαστρικό άλγος
• Ενοχλητικό αίσθημα επιγαστρικού καύσους
<b>ΚΑΙ</b>
Απουσία οργανικής νόσου (σε έλεγχο που συμπεριλαμβάνει την ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού) που να δικαιολογεί τα συμπτώματα
❖ Τα κριτήρια πρέπει να πληρούνται για το σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας και/ή το σύνδρομο επιγαστρικού πόνου
❖ Τα κριτήρια πρέπει να πληρούνται για τους τελευταίους 3 μήνες, με έναρξη των συμπτωμάτων τουλάχιστον 6 μήνες πριν την διάγνωση

Με βάση το προέχον σύμπτωμα, αναγνωρίζονται τρεις υπότυποι του συνδρόμου: α) το Σύνδρομο Μεταγευματικής Δυσφορίας, που χαρακτηρίζεται από δυσπεπτικά συμπτώματα που προκαλούνται από γεύματα (όπως το αίσθημα μεταγευματικής πληρότητας και πρώιμου κορεσμού) και από το οποίο πάσχει η πλειοψηφία των ασθενών – (Πίνακας 2) β) το Σύνδρομο Επιγαστρικού Άλγους (7%), στο οποίο κύρια συμπτώματα είναι το επιγαστρικό άλγος ή το επιγαστρικό αίσθημα καύσου που δεν σχετίζεται αποκλειστικά με το γεύμα (Πίνακας 3) και γ) το σύνδρομο αλληλοεπικάλυσης μεταγευματικής δυσφορίας και επιγαστρικού άλγους, που χαρακτηρίζεται από δυσπεπτικά συμπτώματα που προκαλούνται από το γεύμα σε συνδυασμό ή όχι με επιγαστρικό άλγος[2]. Η ταξινόμηση σε μια από τις παραπάνω κατηγορίες έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία διότι καθορίζει εν πολλοίς και τη κλινική διαχείριση του ασθενούς. Με τα προηγούμενα κριτήρια ROME III, οι υποκατηγορίες ορίστηκαν σε σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας και επιγαστρικού άλγους. Αυτός ο διαχωρισμός διατηρήθηκε στην αναθεωρημένη ταξινόμηση ROME IV (2016) και είναι υπεύθυνος για ορισμένες αποκλίσεις που παρατηρούνται στη παγκόσμια επιδημιολογία[3]. Τα συμπτώματα δυσπεψίας που σχετίζονται με λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori* – *H.pylori*) αναγνωρίζονται πλέον ως ξεχωριστή κλινική οντότητα[4,5].

**Πίνακας 2.** Διαγνωστικά κριτήρια Συνδρόμου Μεταγευματικής Δυσφορίας

<b>Πρέπει να συμπεριλαμβάνονται ένα ή δύο από τα ακόλουθα για τουλάχιστον τρεις μέρες την εβδομάδα:</b>
• Ενοχλητικό αίσθημα μεταγευματικής πληρότητας (πχ αρκετά σοβαρή ώστε να επηρεάζει τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες)
• Ενοχλητικό αίσθημα πρόωρου κορεσμού (πχ αρκετά σοβαρού ώστε να εμποδίζει την ολοκλήρωση ενός γεύματος φυσιολογικού μεγέθους)
• Απουσία οργανικής, συστηματικής ή μεταβολικής νόσου στον συνήθη έλεγχο (συμπεριλαμβανομένης ενδοσκόπησης ανωτέρου πεπτικού) που να δικαιολογεί τα συμπτώματα
❖ Τα κριτήρια να πληρούνται για τους τελευταίους τρεις μήνες, με έναρξη των συμπτωμάτων τουλάχιστον έξι μήνες πριν την διάγνωση
<b>Υποστηρικτικά κριτήρια</b>
• Μεταγευματικό επιγαστρικό άλγος ή καύσος, μετεωρισμός, ερυγές και ναυτία μπορεί να συνυπάρχουν
• Η παρουσία εμέτων κατευθύνουν προς άλλη διαταραχή
• Ο καύσος δεν είναι δυσπεπτικό σύμπτωμα, αλλά συχνά μπορεί να συνυπάρχει
• Συμπτώματα που ανακουφίζονται με την απόδευση ή την αποβολή αερίων δεν πρέπει να θεωρούνται δυσπεπτικά
❖ Άλλα μεμονωμένα συμπτώματα ή ομάδα συμπτωμάτων πχ γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου ή συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου μπορεί να συνυπάρχουν με το σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας

### Πίνακας 3. Διαγνωστικά κριτήρια Συνδρόμου Επιγαστρικού Άλγους

<b>Πρέπει να συμπεριλαμβάνεται τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα για τουλάχιστον μια μέρα την εβδομάδα:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ενοχλητικό επιγαστρικό άλγος (πχ αρκετά σοβαρό ώστε να επηρεάζει τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες)</li> </ul>
<b>ΚΑΙ/Ή</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ενοχλητικός επιγαστρικός καύσος (πχ αρκετά σοβαρός ώστε να επηρεάζει τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες)</li> <li>• Απουσία οργανικής, συστηματικής ή μεταβολικής νόσου στον συνήθη έλεγχο (συμπεριλαμβανομένης της ενδοσκόπησης ανωτέρου πεπτικού) που να δικαιολογεί τα συμπτώματα</li> </ul>
❖ Τα κριτήρια πρέπει να πληρούνται για τους τελευταίους τρεις μήνες, με έναρξη των συμπτωμάτων τουλάχιστον έξι μήνες πριν την διάγνωση
<b>Υποστηρικτικά κριτήρια</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Το άλγος μπορεί να εκλύεται με το γεύμα, να ανακουφίζεται με το γεύμα ή να εμφανίζεται κατά τη νηστεία</li> <li>• Μεταγευματικό επιγαστρικό αίσθημα μετεωρισμού, ερυγές και ναυτία μπορεί να συνυπάρχουν</li> <li>• Επίμονοι έμετοι υποδεικνύουν άλλη διαταραχή</li> <li>• Ο καύσος δεν είναι δυσπεπτικό σύμπτωμα, αλλά συχνά μπορεί να συνυπάρχει</li> <li>• Το άλγος δεν πληρεί τα κριτήρια άλγους προέλευσης από τα χοληφόρα</li> <li>• Συμπτώματα που ανακουφίζονται με την αφόδευση ή την αποβολή αερίων δεν θα πρέπει να θεωρούνται ως μέρος της δυσπεψίας</li> </ul>
❖ Άλλα συμπτώματα (όπως από γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο ή από σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου) μπορεί να συνυπάρχουν με το σύνδρομο επιγαστρικού άλγους

## 1.2 Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός της λειτουργικής δυσπεψίας κυμαίνεται μεταξύ 10 και 30% στις χώρες του Δυτικού κόσμου και από 5 έως 30% στην Ασία. Ο επιπολασμός ποικίλλει σημαντικά ανάμεσα στους διάφορους πληθυσμούς, πιθανότατα λόγω διαφορετικής έκφρασης και ερμηνείας των συμπτωμάτων από ασθενείς και κλινικούς ιατρούς αντίστοιχα, ενώ καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν εφαρμοστεί, από περιβαλλοντικούς παράγοντες καθώς και από τον τοπικό επιπολασμό οργανικών ασθενειών που εκδηλώνονται κλινικά με συμπτώματα δυσπεψίας, όπως το πεπτικό έλκος και ο γαστρικός καρκίνος[6]. Ενώ η λειτουργική δυσπεψία μπορεί να είναι πιο συχνή στη Δύση, τα συμπτώματα της μεταγευματικής δυσφορίας διαπιστώνονται συχνότερα σε ασθενείς ασιατικής προέλευσης, στους οποίους η υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά από επιτυχή εκρίζωση του ελικοβακτηρίδιου του πυλωρού είναι συχνότερη[7]. Αναφορικά με τον επιπολασμό της νόσου στον Ελλαδικό χώρο, από μια μελέτη σε αστικό πληθυσμό διαπιστώθηκε υψηλός επιπολασμός γαστρεντερικών ενοχλημάτων, με το 46% των ατόμων να αναφέρουν δυσπεψία κατά τους τελευταίους έξι μήνες. Ωστόσο, λειτουργική δυσπεψία διεγνώσθη τελικά μόνο στο 18%, ενώ το 75% των συμπτωματικών ατόμων εμφάνιζαν περισσότερες από μία διαταραχές (γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο ή σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου)[8]. Σε κάθε περίπτωση, οι ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία έχουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής και σημαντική συναισθηματική επιβάρυνση σε σχέση με το γενικό πληθυσμό ενώ αξιοσημείωτες είναι και οι οικονομικές επιπτώσεις στο εκάστοτε σύστημα υγείας[9]. Πολλαπλές μελέτες έχουν αναδείξει διάφορους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση λειτουργικής δυσπεψίας. Η νόσος εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες γεγονός που αποδίδεται σε βιολογικές διαφορές της γαστρεντερικής λειτουργίας (μεταβολές της εντερικής κινητικότητας που εξαρτώνται από τις ορμόνες του φύλου) ή την επεξεργασία του σπλαχνικού άλγους από το κεντρικό νευρικό σύστημα[10]. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση λειτουργικής δυσπεψίας είναι το υψηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, γαστρεντερικές λοιμώξεις και διάρροια του ταξιδιώτη, η προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών, η παχυσαρκία, η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Να σημειωθεί πως το κάπνισμα σχετίζεται οριακά με την εμφάνιση δυσπεψίας ενώ δε διαπιστώνεται συσχέτιση με τη κατανάλωση αλκοόλ και καφέ[1,6,11-14]. Συχνές ψυχιατρικές διαταραχές που παρατηρούνται σε ασθενείς



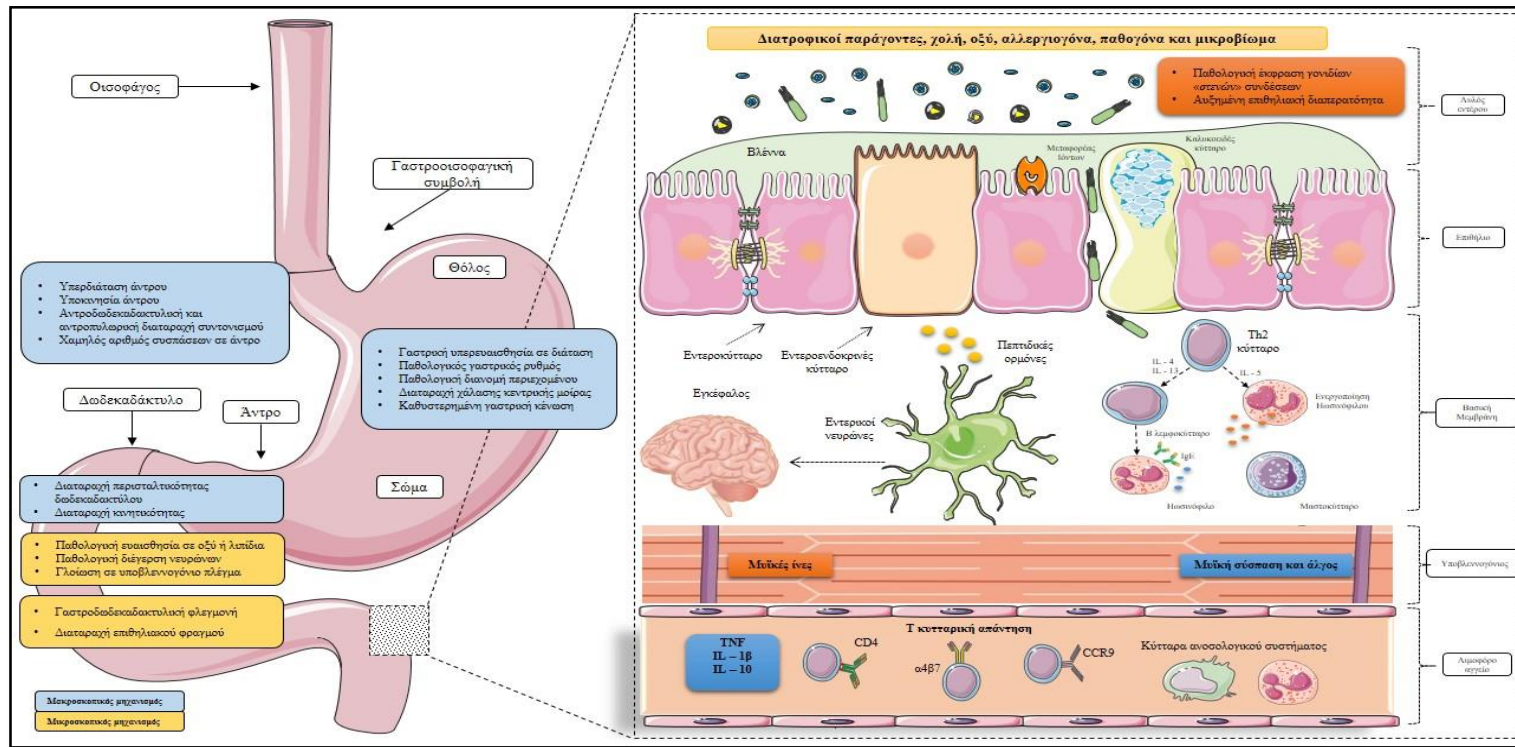
με λειτουργική δυσπεψία είναι η βουλιμία ή η νευρική ανορεξία και ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να αποκλείεται μια πρωτεύουσα διαταραχή διατροφής σε ασθενείς με συμπτώματα δυσπεψίας και σημαντική απώλεια βάρους[15].

### **1.3 Παθοφυσιολογία**

Η παθοφυσιολογία της λειτουργικής δυσπεψίας είναι πολύπλοκη και πιθανόν πολυπαραγοντική χωρίς να έχει διευκρινιστεί πλήρως[1-3] (**Εικόνα 1**).

#### **1.3.1 Διαταραχές της γαστρικής κινητικότητας**

Η λειτουργική δυσπεψία είχε αποδοθεί παραδοσιακά σε διαταραχές της γαστρικής κινητικότητας, όπως η βραδεία γαστρική εκκένωση, η αποτυχία χάλασης της κεντρικής μοίρας του στομάχου μετά από γεύμα, ή η γαστρική υπερευαισθησία[16-18]. Όταν το έντερο είναι κενό περιεχομένου, κυκλικά, επαναλαμβανόμενα μεταναστευτικά κινητικά συμπλέγματα (Migrating motor complex - MMC), διεγείρουν την εντερική κινητικότητα. Παθολογικά μοτίβα κινητικότητας στη λειτουργική δυσπεψία μπορεί να εμφανίζονται όχι μόνο στο στομάχι και τον πυλωρό αλλά και στο λεπτό έντερο[19,20]. Χαρακτηριστικό είναι ότι μέχρι και 30% των συμπτωμάτων σχετίζονται με δραστηριότητα τύπου MMC, η οποία σε αυτούς τους ασθενείς είναι άτυπη, καθώς συνίσταται κυρίως σε οπισθοδρομικές ή μη προωθητικές κινήσεις[21]. Οι ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία εμφανίζουν επίσης μειωμένη χάλαση υποδοχής της κεντρικής μοίρας του στομάχου σε μελέτες με διάταση γαστρικού μπαλονιού σε κατάσταση νηστείας και μετά τη λήψη γεύματος[22]. Αυτή η διαταραχή οδηγεί σε δυσανάλογη κατανομή του όγκου, με μεγαλύτερο από το κανονικό όγκο στη περιοχή του άντρου, αλλά μικρότερο όγκο της περιοχής του γαστρικού θόλου[23]. Επίσης, η διαταραχή χάλασης υποδοχής της κεντρικής μοίρας του στομάχου με ανώμαλη κατανομή της τροφής στο άντρο έχει παρατηρηθεί περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία ενώ φαίνεται να είναι πιο συχνή σε περιπτώσεις μεταλοιμώδους δυσπεψίας[24]. Αν και καθυστερημένη γαστρική κένωση διαπιστώνεται στο 25%-35% των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία, ωστόσο, η συσχέτιση με τα δυσπεπτικά ενοχλημάτα παραμένει ασαφής[25].



**Εικόνα 1.** Πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί λειτουργικής δυσπεψίας σε μακροσκοπικό και μικροσκοπικό επίπεδο. Επιθηλιακοί χημειοαισθητήρες στα εντεροενδοκρινή κύτταρα ανταποκρίνονται στα περιεχόμενα του αυλού (θρεπτικά στοιχεία, χολή, οξύ, αλλεργιογόνα, παθογόνα και μικρόβια) απελευθερώνοντας πεπτιδικές ορμόνες (ισταμίνη, χολοκυστοκίνη), οι οποίες δρουν στους εντερικούς νευρώνες. Σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία ο αριθμός των εντεροενδοκρινικών κυττάρων στο δωδεκαδάκτυλο είναι σημαντικά χαμηλότερος, γεγονός που συμβάλλει στην εξασθενημένη λειτουργία του βλεννογονικού φραγμού. Όταν ο τελευταίος καθίσταται δυσλειτουργικός, τα παθογόνα ή αλλεργιογόνα διασχίζουν το δωδεκαδάκτυλο και ενεργοποιούν τα βοηθητικά Τ κύτταρα (Th2), που με τη σειρά τους ενεργοποιούν τα ηωσινόφιλα. Αυτά δρουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα για τα Th2 λεμφοκύτταρα, τα οποία εκφράζουν IL-5, που στη συνέχεια οδηγεί σε αποκοκκίωση ηωσινοφίλων κοντά σε νευρικές ίνες, προκαλώντας μυϊκή συστολή και άλγος. Τα κύτταρα Th2 εκφράζουν επίσης IL-4 και IL-13 επάγοντας την έκφραση IgE αντισωμάτων, διεγείροντας περαιτέρω τα ηωσινόφιλα και αυξάνοντας την επιθηλιακή διαπερατότητα. Ο TNF, IL-1β και IL-10 μαζί με τα T-λεμφοκύτταρα [που εκφράζουν την επιφανειακή γλυκοπρωτεΐνη ιντεγκρίνη β7 (α4β7) και τον CC-υποδοχέα χημειοκίνης τύπου 9 (CCR9)] απελευθερώνονται στο αίμα, προάγοντας αντίδραση άγχους ή στρες, που με τη σειρά της οδηγεί σε παθολογική κινητικότητα και σπλαχνική υπερευαισθησία στο στομάχι και το δωδεκαδάκτυλο.

### **1.3.2 Γαστρική και δωδεκαδακτυλική υπερευαισθησία σε διάταση, παρουσία οξέος και άλλα ενδοαυλικά ερεθίσματα**

Οι ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία παρουσιάζουν σπλαχνική υπερευαισθησία μετά από διάταση του γαστρικού θόλου σε κατάσταση νηστείας και μετά από κατανάλωση γεύματος[26,27]. Το ποσοστό ωστόσο των ασθενών αυτών εξαρτάται από τα διαγνωστικά κριτήρια και το πώς ορίζεται η παθολογική αίσθηση [ως παθολογική, αλλοδυνία (αντίληψη πόνου σε μη επώδυνα ερεθίσματα) και / ή υπεραλγησία (αυξημένη ευαισθησία σε επώδυνα ερεθίσματα)][28]. Ακόμη και οι ασθενείς με φυσιολογική χάλαση υποδοχής της κεντρικής μοίρας του στομάχου αναφέρουν δυσφορία μετά από γαστρική διάταση ενώ ορισμένοι εμφανίζουν υπερευαισθησία σε διάταση του δωδεκαδακτύλου[20], της νήστιδος ή του πρωκτού, γεγονός που υποδηλώνει ευρύτερη γενίκευση της ευαισθητοποίησης στο κεντρικό και αυτόνομο (κοιλιακό, σπονδυλικό και εντερικό) νευρικό σύστημα. Η έγχυση οξέος στο δωδεκαδάκτυλο έχει ως αποτέλεσμα καθυστερημένη γαστρική κένωση, μειωμένη χάλαση της κεντρικής μοίρας του στομάχου και υπερευαισθησία στη διάταση σε υγιή άτομα, υποδεικνύοντας μια πιθανή εξήγηση για τη σχέση εκθέσεως στο οξύ και τις μεταβολές της γαστροδωδεκαδακτυλικής κινητικότητας[29,30]. Παρά τη φυσιολογική έκκριση γαστρικού οξέος, στη περίπτωση της λειτουργικής δυσπεψίας υπάρχει αυξημένη έκθεση του δωδεκαδακτύλου στο οξύ, πιθανώς στα πλαίσια καθυστερημένης κάθαρσης του τελευταίου[31]. Από την άλλη πλευρά, η μείωση της τιμής του pH εντός του δωδεκαδακτυλικού αυλού διεγείρει την απελευθέρωση σεροτονίνης (5-υδροξυτρυπταμίνη, 5-HT) από τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα, που ρυθμίζει την αντιρροπιστική αύξηση της έκκρισης διττανθρακικών. Στη λειτουργική δυσπεψία η έκκριση διττανθρακικών βρίσκεται μειωμένη με συνέπεια ο βλεννογόνος να διαθέτει χαμηλή προστασία έναντι των φορτίων οξέος[32]. Ο ρόλος των τροφών στην ενεργοποίηση των συμπτωμάτων της λειτουργικής δυσπεψίας και στην φλεγμονή του δωδεκαδακτύλου παραμένει μέχρι σήμερα άγνωστος.

### **1.3.3 Φλεγμονή του δωδεκαδακτύλου, συμμετοχή του ανοσολογικού συστήματος, διαπερατότητα του βλεννογόνου και ο ρόλος πιθανών αντιγόνων**

Η δωδεκαδακτυλική ηωσινοφιλία εμφανίζεται όχι μόνο σε ενήλικες αλλά και παιδιά που εμφανίζουν λειτουργική δυσπεψία και έχει συσχετιστεί κυρίως με μεταγευματικά συμπτώματα[33,34]. Τα ηωσινόφιλα εντοπίζονται πλησίον των νευρώνων του

εντερικού τοιχώματος, είναι βασικοί διαμεσολαβητές της  $T_H2$  ανοσολογικής απόκρισης παρέχοντας ένα μηχανισμό αισθητικής διέγερσης, η οποία μπορεί να γίνει αντιληπτή τόσο από το εντερικό όσο και το κεντρικό νευρικό σύστημα[35]. Ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων - ακόμα και όταν βρίσκονται σε φυσιολογικούς αριθμούς - μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολές του υποβλεννογόνιου νευρικού πλέγματος με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση δυσπεπτικών συμπτωμάτων[36]. Παράλληλα, μελέτες έχουν δείξει ότι η χαμηλού βαθμού φλεγμονή του βλεννογόνου διαδραματίζει επίσης ρόλο στη παθογένεση της νόσου[37]. Τα επίπεδα των κυκλοφορούντων προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών καθώς επίσης και τα επίπεδα των T κύτταρων του λεπτού εντέρου βρέθηκαν αυξημένα σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία ενώ η διακύμανση των επιπέδων τους σχετίζεται με την βαρύτητα των συμπτωμάτων και τη παθολογική γαστρική κένωση[38]. Μετά την αρχική μελέτη που διαπίστωσε αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων στο δωδεκαδάκτυλο ενηλίκων με λειτουργική δυσπεψία (παρουσία 22 ή περισσότερων ηωσινοφίλων στο βολβό δωδεκαδακτύλου ανά πέντε οπτικά πεδία υψηλής ισχύος σχετίστηκε με αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης λειτουργικής δυσπεψίας κατά 11 φορές)[37], η συσχέτιση της χαμηλόβαθμης φλεγμονής στον δωδεκαδακτυλικό βλεννογόνο με τη λειτουργική δυσπεψία έχει επιβεβαιωθεί και σε άλλες μελέτες[39]. Σε αυτές έχει παρατηρηθεί επιπλέον ότι όχι μόνο τα ηωσινόφιλα αλλά και ο πληθυσμός των ιστιοκυττάρων είναι αυξημένος στο δωδεκαδάκτυλο σε περίπτωση λειτουργικής δυσπεψίας, ενώ αυξημένη είναι και η διαπερατότητα βλεννογόνου[40]. Μια μελέτη από το Βέλγιο εξετάζοντας τα υποβλεννογόνια νεύρα και γάγγλια, διαπίστωσε ανωμαλίες τόσο της δομής (γλοΐωση, μη φυσιολογική αρχιτεκτονική γαγγλίου) όσο και της λειτουργίας τους (μειωμένη απόκριση σε ασβέστιο) σε σύγκριση με τους μάρτυρες ενώ ο αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων και ιστιοκυττάρων συσχετίστηκε με λειτουργικές μεταβολές των γαγγλίων του υποβλεννογόνιου εντερικού πλέγματος[34]. Συμπερασματικά, η πιο ενδιαφέρουσα υπόθεση για τη δημιουργία δυσπεπτικών συμπτωμάτων είναι η απώλεια της βλεννογονικής ακεραιότητας ως αρχικό γεγονός, το οποίο οδηγεί σε ανοσολογική ενεργοποίηση (επαγόμενη από τρόφιμα, μικρόβια ή ενδογενείς μεσολαβητές) μέσω παρουσίας αντιγόνου κατά κύριο λόγο από τα βοηθητικά T λεμφοκυττάρια  $T_H2$  ή  $T_H17$  και τελικό αποτέλεσμα τη διέγερση των ηωσινοφίλων. Αυτή με τη σειρά της θα οδηγήσει σε διέγερση της σπλαγχνικής υπερευαισθησίας και διαταραχή της γαστροδωδεκαδακτυλικής κινητικότητας. Τα παραπάνω ευρήματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η χαμηλού βαθμού φλεγμονή στο δωδεκαδάκτυλο με τη συμμετοχή

ηωσινοφίλων και σε ορισμένες περιπτώσεις ιστιοκυττάρων μπορεί να μεταβάλλει τη φυσιολογική νευρική λειτουργία στη λειτουργική δυσπεψία ενώ το δωδεκαδάκτυλο αναδεικνύεται κεντρικός διαμεσολαβητής της γαστρικής και εντερικής λειτουργίας[41]. Αναφορικά με την ύπαρξη διαταραχής του επιθηλιακού φραγμού στο δωδεκαδάκτυλο σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, μελέτες έχουν διαπιστώσει αυξημένη διαπερατότητα του βλεννογόνου όχι μόνο στις υποκατηγορίες της λειτουργικής δυσπεψίας (σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας και σύνδρομο επιγαστρικού άλγους) αλλά και σε περιπτώσεις αλληλοεπικάλυψης με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου[42]. Η έκφραση συγκεκριμένων πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη δημιουργία του επιθηλιακού φραγμού, συμπεριλαμβανομένων των «σφικτών» συνδέσεων (tight junctions, ZO-1 and occludin), β-κατενίνης και E-καντερίνης και των δεσμοσωμάτων (desmosomes, desmoglein-2), ήταν μειωμένη και συσχετίστηκε με υπερδιαπερατότητα του δωδεκαδακτύλου και τη βαρύτητα της φλεγμονής του βλεννογόνου[40].

#### 1.3.4 Ο ρόλος της λοίμωξης

Ο επιπολασμός των λειτουργικών γαστρεντερικών διαταραχών τόσο στο ανώτερο όσο και το κατώτερο πεπτικό σύστημα αυξάνεται μετά από μια εντερική λοίμωξη. Το μοντέλο της μεταλοιμώδους λειτουργικής δυσπεψίας - που εμφανίζεται μετά από μια γαστρεντερική λοίμωξη από κοινούς παθογόνους παράγοντες, δηλαδή *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* και *Escherichia coli* - μπορεί να δώσει το έναυσμα για συμπτώματα στο 10%-20% των ασθενών. Πιστεύεται ότι συμβαίνει σε ξενιστές με κάποια γενετική προδιάθεση, όπου η ανοσοποιητική ενεργοποίηση μετά τη λοίμωξη οδηγεί σε μεταβολές της επιθηλιακής διαπερατότητας καθώς και στη σύνθεση των κυττάρων του βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου, οδηγώντας έτσι σε εντερική ευαισθητοποίηση[43]. Μεταξύ των πειραματικών δεδομένων που στηρίζουν τη παραπάνω υπόθεση, ιδιαίτερος αναδεικνύεται ο ρόλος της κυτταροτοξικής δεσμευτικής τοξίνης (CdtB) που είναι κοινό δομικό στοιχείο πολλών παθογόνων βακτηρίων που προκαλούν οξεία γαστρεντερίτιδα. Τα αντισώματα που παράγονται από τον ξενιστή κατά της συγκεκριμένης υπομονάδας B (CdtB) του μικροβιακού στελέχους που προκαλεί τη λοίμωξη, θεωρείται πως μπορούν να αλληλοεπιδράσουν μέσω μηχανισμού μοριακής μιμητικής με την πρωτεΐνη του εντερικού τοιχώματος βινκουλίνη, οδηγώντας σε διαταραχή της εντερικής κινητικότητας και την εμφάνιση βακτηριακής υπερανάπτυξης[44]. Πρόσφατα, ο ίδιος τύπος αντισωμάτων όχι μόνο βρέθηκε σε

ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, αλλά ήταν και σε υψηλότερους τίτλους σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, υποδηλώνοντας ότι η ίδια υπόθεση θα μπορούσε να συμμετέχει και στην παθογένεση της λειτουργικής δυσπεψίας[45]. Επιπλέον εικάζεται ότι μετά τη λοίμωξη, η έκταση της αρχικής φλεγμονώδους διαδικασίας αποτελεί σημείο κλειδί για την έκβαση των συμπτωμάτων. Πιο συγκεκριμένα, σε περίπτωση που επηρεάζονται μόνο ο στόμαχος ή το εγγύς λεπτό έντερο, μπορεί να εμφανιστεί λειτουργική δυσπεψία, ενώ αν προσβάλλεται το περιφερικό λεπτό ή το παχύ έντερο, μπορεί να αναπτυχθεί σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου[46]. Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori* - *H.pylori*) είναι μια αιτία δυσπεψίας[47,48]. Μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 5555 ασθενείς και 25 κλινικές μελέτες επιβεβαίωσε ότι μόνο μια μειοψηφία των ασθενών (<25%) ανταποκρίνεται μακροπρόθεσμα (ένα έτος ή περισσότερο) μετά από επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης του μικροβίου, υποδηλώνοντας ότι η λοίμωξη από το *H. pylori* δεν ήταν η κύρια αιτία των δυσπεπτικών συμπτωμάτων ενώ η ποιότητα ζωής δεν βελτιώνεται σημαντικά[49]. Σύμφωνα με τις οδηγίες του Κιότο, η δυσπεψία που σχετίζεται με το *H. pylori* (υποσύνολο των ασθενών που έχουν συμπτώματα λειτουργικής δυσπεψίας και σύγχρονη λοίμωξη από *H. pylori* οι οποίοι μέχρι και ένα έτος μετά την επιτυχή εκρίζωση του *H. pylori* εμφανίζουν πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων) θα πρέπει να ταξινομούνται ξεχωριστά από τα άτομα με λειτουργική δυσπεψία που έχουν λοίμωξη αλλά δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία εκρίζωσης και περιγράφεται πλέον ως δυσπεψία που σχετίζεται με λοίμωξη από *H. pylori*[2,5].

### 1.3.5 Δυσβίωση και ο ρόλος της εντερικής χλωρίδας

Η διαταραχή στην αριθμητική και / ή λειτουργική σύνθεση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας, φαινόμενο που ορίζεται ως «δυσβίωση» έχει μελετηθεί κυρίως στο σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου[50,51]. Μια μικρή μελέτη έδειξε ότι η *Prevotella spp.* συσχετίζεται αντίστροφα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων μεταγευματικής δυσφορίας τα οποία επιπροσθέτως βελτιώθηκαν μετά από δυο εβδομάδες κατανάλωσης σκευάσματος προβιοτικού γιαουρτιού[52]. Σε μια άλλη μελέτη που διερεύνησε τη σύνθεση γαστρικού μικροβιώματος σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, τα είδη *Bacteroidetes* ήταν πιο περισσότερο διαδεδομένα από τα *Proteobacteria* σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, ενώ τα *Acidobacteria* ήταν απόντα[53]. Δεδομένα σχετικά με τα μικρόβια που βρίσκονται στο βλεννογόνο του δωδεκαδακτύλου στη λειτουργική δυσπεψία περιορίζονται επί του παρόντος σε μία

πιλοτική μελέτη που ανέφερε αύξηση του γένους *Streptococcus* και του ολικού βακτηριακού φορτίου σε σύγκριση με τους μάρτυρες, που σχετίστηκε με τη σοβαρότητα και ποιότητα των συμπτωμάτων μετά από γεύμα. Ενδιαφέρον είναι ότι η υπεροχή του γένους *Veillonella* στο δωδεκαδακτυλικό βλεννογόνο συσχετίστηκε αρνητικά με το χρόνο γαστρικής κένωσης[54].

### 1.3.6 Γενετική προδιάθεση

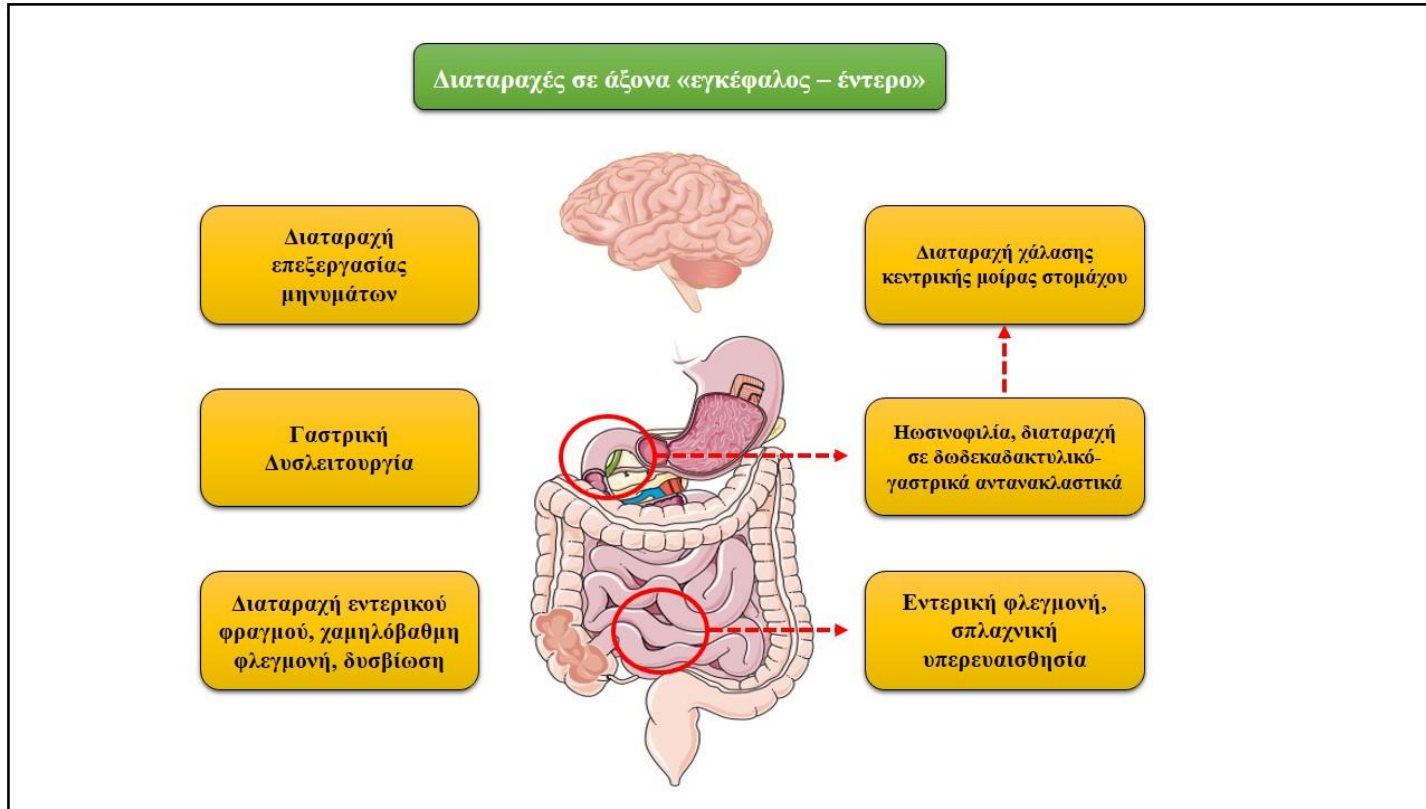
Αν και ο ακριβής ρόλος της γενετικής προδιάθεσης στη λειτουργική δυσπεψία παραμένει αδιευκρίνιστος, τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών υποδηλώνουν την ύπαρξη ενός γενετικού υπόβαθρου που συμβάλλει στην εκδήλωση συμπτωμάτων [55]. Πολυμορφισμοί στην υπομονάδα β3 πρωτεΐνης του γονιδίου G (GNB3) επηρεάζουν έναν μεγάλο αριθμό λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων των αδρενεργικών, σεροτονεργικών και ανοσολογικών, που είναι όλες δυνητικά σημαντικές για την εκδήλωση λειτουργικής δυσπεψίας[56]. Μετά την αρχική μελέτη που αποκάλυψε την ύπαρξη σαφούς σχέσης μεταξύ GNB3 γονοτύπου και λειτουργικής δυσπεψίας[57], αυτό το εύρημα επιβεβαιώθηκε και σε επόμενες μελέτες[58,59]. Όμως, μια μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 12 μελέτες (1109 ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία και 2853 μάρτυρες) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο ολιγονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός GNBeta3 δε συνδέεται με τη λειτουργική δυσπεψία, γεγονός που αντικατοπτρίζει την ετερογένεια των μελετών που μελέτησαν αυτή τη συσχέτιση[60]. Σε δεδομένα στον ελλαδικό χώρο, η λειτουργική δυσπεψία βρέθηκε να σχετίζεται με γονιδιακούς πολυμορφισμούς των CD14, GNB3, MIF και TRPV1, ενώ γονιδιακοί πολυμορφισμοί των CD14 και MIF βρέθηκαν να σχετίζονται με την ένταση των δυσπεπτικών συμπτωμάτων, επιπλέον[61].

### 1.3.7 Ο άξονας εγκέφαλος – έντερο

Οι λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές ταξινομούνται ως διαταραχές αλληλεπίδρασης μεταξύ εγκεφάλου – εντέρου που είναι αποτέλεσμα διαταραχής επεξεργασίας σημάτων ή ενδοαυλικών μεταβολών (**Εικόνα 2**) [62]. Παθολογική κεντρική καθοδήγηση (εγκέφαλος προς έντερο) και υπερδραστήρια σπλαχνική αισθητική σηματοδότηση (έντερο προς εγκέφαλο) μπορεί να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της λειτουργικής δυσπεψίας, ενώ αυτές οι οδοί πιθανώς ενεργοποιούνται ή μεταβάλλονται μέσω ψυχολογικών παραγόντων ή τη λειτουργία του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - επινεφρίδια[63,64]. Σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, οι

ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία εμφανίζουν όχι μόνο αλλοιώσεις στη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου αλλά και δομικής φύσεως που αφορούν τη φαιά και λευκή ουσία[65]. Επιπλέον, διαπιστώνεται παθολογική νευρική ενεργοποίηση ως ανταπόκριση στη γαστρική διάταση, γεγονός που υποστηρίζει τη παρουσία διαταραχής στην επεξεργασία κατά τη σπλαχνική διέγερση ενώ υπάρχουν και ενδείξεις διαταραχών στους κεντρικούς νευροδιαβιβαστές του σεροτονινεργικού και ενδοκανναβινοειδούς συστήματος[66-68]. Τα νεότερα δεδομένα αναδεικνύουν όλο και περισσότερο το δωδεκαδάκτυλο ως το βασικό υπεύθυνο όργανο για τη δημιουργία συμπτωμάτων δυσπεψίας, με τη δυσλειτουργία της γαστρικής κινητικότητας να αποδίδεται σε διαταραγμένη δωδεκαδακτυλο-γαστρικό ανατροφοδότηση[69,70]. Αρκετές μελέτες πλέον έχουν διαπιστώσει χαμηλού βαθμού φλεγμονή στο δωδεκαδακτυλικό βλεννογόνο και αύξηση των T κυττάρων ως διαμεσολαβητές της εντερικής φλεγμονής, η οποία συσχετίζεται με καθυστερημένη γαστρική κένωση και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων[38,40]. Ο ρόλος της φλεγμονής του δωδεκαδακτύλου στη νευρωνική σηματοδότηση της λειτουργικής δυσπεψίας στοιχειοθετείται από μια μελέτη που δείχνει συσχετισμούς μεταξύ αριθμού δωδεκαδακτυλικών ηωσινοφίλων ή ιστιοκυττάρων και ηλεκτρικής διέγερσης[34]. Επομένως, οι γαστρικές διαταραχές που παρατηρούνται στη λειτουργική δυσπεψία θα μπορούσαν να είναι δευτερογενείς και όχι πρωτογενείς[71].





**Εικόνα 2.** Ο άξονας «εγκέφαλος – έντερο» στη λειτουργική δυσπεψία

### 1.3.8 Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες

Υψηλός επιπολασμός άγχους, κατάθλιψη και διαταραχών ύπνου είναι τεκμηριωμένα σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία ενώ παραμένει άγνωστο εάν η λειτουργική δυσπεψία είναι πιο συχνή σε ασθενείς που παρουσιάζουν ψυχιατρικές διαταραχές ή περισσότερο άγχος και κατάθλιψη σε σύγκριση με την οργανική δυσπεψία[64,72]. Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν έναν αιτιώδη ρόλο του άγχους ή / και της κατάθλιψης στη παθογένεια της νόσου[73,74]. Επιπλέον, οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες ενδέχεται να επηρεάζουν αρνητικά την κλινική πορεία και την αποτελεσματικότητα ενός θεραπευτικού σχήματος στη λειτουργική δυσπεψία[75,76]. Οι νευροβιολογικοί μηχανισμοί στους οποίους οφείλονται αυτές οι επιδράσεις παραμένουν δυσνόητοι, αλλά πιθανότατα περιλαμβάνουν επαγόμενη από την ενεργοποίηση των ιστιοκυττάρων μεταβολή στη διαπερατότητα του γαστρεντερικού επιθήλιου[77,78]. Οι έρευνες δείχνουν ότι οι μισές περίπου περιπτώσεις λειτουργικής δυσπεψίας ξεκινούν από τον άξονα εγκέφαλο - έντερο και στο άλλο μισό των περιπτώσεων εκκινούν από τις εντερικές οδούς, αν και το είδος συμπτωμάτων είναι παρόμοιο ανεξάρτητα από το αν ψυχολογική ή εντερική δυσλειτουργία εμφανίζεται πρώτα[74,79,80].

### 1.3.9 Δεδομένα εντερικής παθολογίας στη λειτουργική δυσπεψία

Στη περίπτωση της λειτουργικής δυσπεψίας, έχει παρατηρηθεί ανοσολογική ενεργοποίηση με αύξηση του αριθμού των ηωσινοφίλων (και την αυξημένη αποκοκκίωση τους) στο δωδεκαδάκτυλο σε πολλές μελέτες. Η ενεργοποίηση αυτή συνδέεται περισσότερο με το σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας παρά το σύνδρομο επιγαστρικού άλγους και εμφανίζεται έως και στο 50% αυτών των ασθενών[37,81,82]. Ο αριθμός των μαστοκυττάρων βρίσκεται επίσης αυξημένος και μάλιστα σε κατάσταση ενεργοποίησης στο δωδεκαδάκτυλο ασθενών με λειτουργική δυσπεψία[81]. Αυξήσεις στα κυκλοφορούντα  $a4^+b7^+$  T λεμφοκύτταρα, υποδεικνύουν την πρόσκληση ανοσοκυττάρων στο λεπτό έντερο, υποστηρίζοντας έμμεσα τις παρατηρήσεις για φλεγμονώδεις αλλοιώσεις των ηωσινοφίλων-ιστιοκυττάρων[38,83]. Συνολικά, τα δεδομένα καταγράφουν τις μεταβολές στις αναλογίες του πληθυσμού των εντερικών T λεμφοκυττάρων, υποδηλώνοντας απώλεια της βλεννογονικής ομοιόστασης και τη συμμετοχή ενός Th2 ή Th17 ανοσολογικού φαινότυπου στο σύνδρομο[84]. Το δωδεκαδάκτυλο είναι ο κύριος ελεγκτής της λειτουργίας του εγγύς λεπτού εντέρου. Η ανοσολογική ενεργοποίηση και η δωδεκαδακτυλική νόσος θα

μπορούσαν ενδεχομένως να έχουν ως αποτέλεσμα διαταραχές της κινητικότητάς του εγγύς λεπτού εντέρου και αισθητηριακές ανωμαλίες[85], καθώς τα αυξημένα εντερικού τύπου T λεμφοκύτταρα σχετίζονται σημαντικά με καθυστερημένη γαστρική κένωση[38,84].

### 1.3.10 Προτεινόμενο μοντέλο νόσου

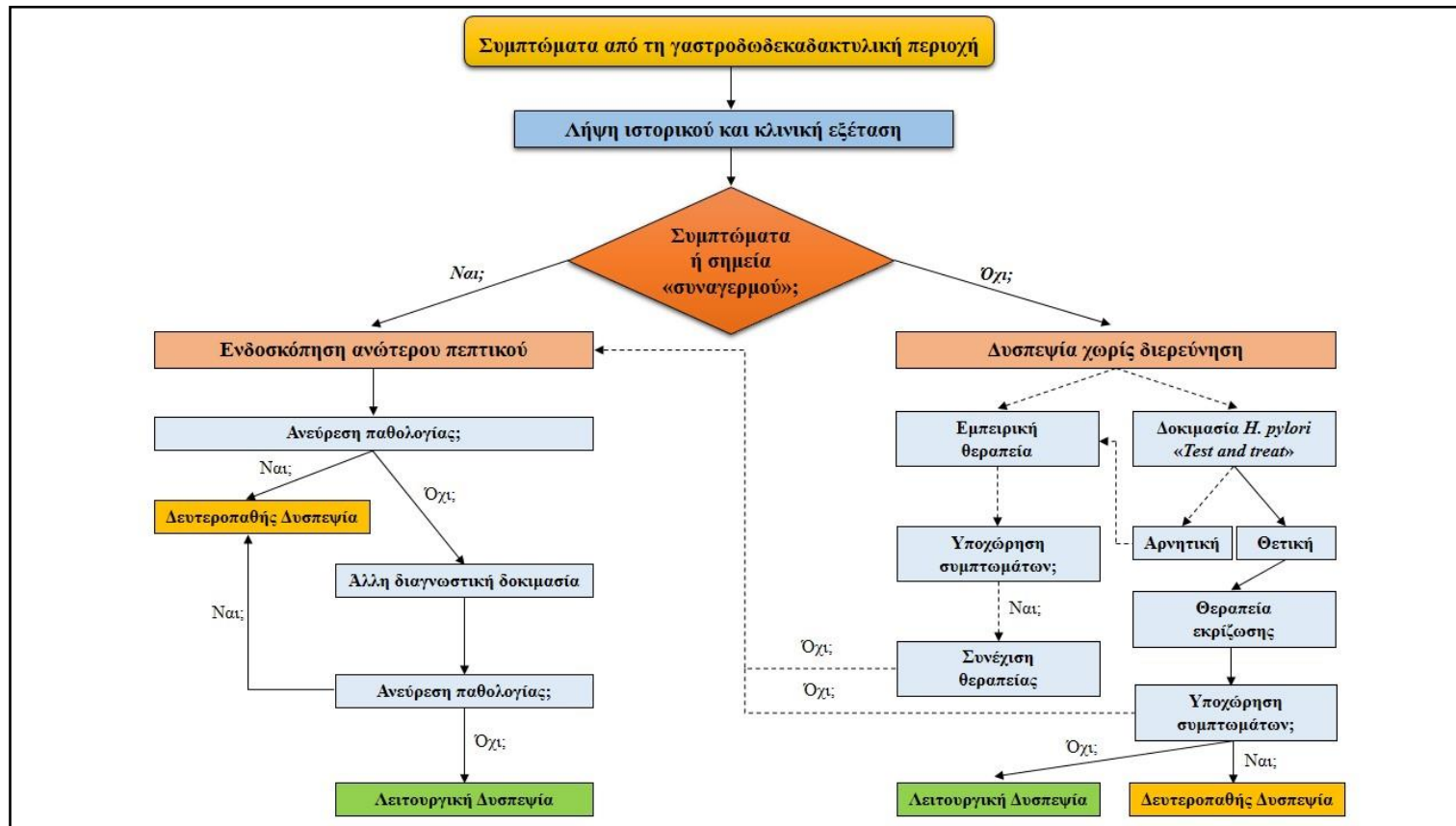
Στο μεγαλύτερο μέρος των ασθενών η λειτουργική δυσπεψία ενδέχεται να αντιπροσωπεύει ένα φάσμα τροποποιημένης ανοσολογικής ομοιόστασης[1,71]. Το πρώτο βήμα σε αυτή την πολύπλοκη αλληλουχία γεγονότων θεωρείται ότι είναι η παρουσίαση αντιγόνου (μικροβιακό ή πρωτεΐνες της τροφής μετά από ένα επεισόδιο οξείας γαστρεντερίτιδας) στο βλεννογόνο. Σε άτομα με γενετική προδιάθεση, ακολουθεί ανοσολογική απόκριση τύπου TH2 με χαμηλού βαθμού φλεγμονή στο βλεννογόνο του δωδεκαδακτύλου, διήθηση από ηωσινόφιλα και ιστιοκυττάρια, με αποτέλεσμα αυξημένη διαπερατότητα του δωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου, παρουσίαση του αντιγόνου στον υποβλεννογόνιο χιτώνα και έναυσμα για ένα φαύλο κύκλο συστηματικής ανοσολογικής διέγερσης. Η φλεγμονώδης διαδικασία σχετίζεται με σημαντικές δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες των δωδεκαδακτυλικών υποβλεννογόνων νευρικών απολήξεων, τα οποία στέλνοντας παθολογικά σήματα στο κεντρικό νευρικό σύστημα για εντερικές αισθητικές και κινητικές αλλοιώσεις οδηγούν στην εμφάνιση συμπτωμάτων[34]. Ενδεχομένως το σύνδρομο επιγαστρικού άλγους να προκαλείται στα πλαίσια χρόνιας λοίμωξης από *H. pylori*, ίσως μέσω της επικρατούσας γαστρίτιδας της περιοχής του άντρου[1,86].

#### 1. 4 Διάγνωση

Τα συμπτώματα συνήθως δεν επιτρέπουν την αξιόπιστη διάκριση μεταξύ οργανικών και λειτουργικών αιτιών[73,87] και έτσι η πρόκληση για τον κλινικό ιατρό που αξιολογεί έναν ασθενή με δυσπεψία έγκειται στη διάκριση μεταξύ της λειτουργικής δυσπεψίας και οργανικών αιτιών του στομάχου ή δωδεκαδακτύλου που μπορεί να εκδηλώνονται με παρόμοια συμπτώματα (**Πίνακας 4**)[1]. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αιτία μπορεί να διευκρινιστεί από την ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού, μια διαγνωστική δοκιμασία που τελικά αποδεικνύει ότι λιγότερο από το 10% των ασθενών με δυσπεψία πάσχουν από πεπτικό έλκος, λιγότερο από 1% από γαστρικό καρκίνο με περισσότερο από το 70% τελικά να πάσχει από λειτουργική δυσπεψία[88]. Η κοιλιοκάκη μπορεί να μιμηθεί πολλές γαστρεντερικές διαταραχές, αλλά η συχνότητά της δεν είναι αυξημένη μεταξύ των ατόμων που αναφέρουν δυσπεψία[89]. Ένας αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης παρουσιάζεται στην **Εικόνα 3**.

**Πίνακας 4.** Διαφορική διάγνωση δυσπεψίας

✓ Πεπτικό έλκος και λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού
✓ Καρκίνος οισοφάγου και στομάχου
✓ Γαστροπάρεση
✓ Χολολιθίαση, δυσλειτουργία σφιγκτήρα Oddi, καρκίνος χοληδόχου κύστης
✓ Φάρμακα (ΜΣΑΦ, σίδηρος, ανταγωνιστές Ca, α-ΜΕΑ, μεθυλοξανθίνες)
✓ Χρόνια παγκρεατίτιδα ή παγκρεατικός καρκίνος
✓ Παράσιτα ( <i>Giardia lamblia</i> , <i>strongyloides</i> , <i>anisakis</i> )
✓ Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
✓ Χρόνια μεσεντέριος ισχαιμία
✓ Νόσος Crohn
✓ Διθητικές νόσοι (πχ ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα, σαρκοείδωση)



**Εικόνα 3.** Διαγνωστικός αλγόριθμος στη δυσπεψία. Ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα που υποδηλώνουν γαστρεντερική συμμετοχή θα πρέπει να υποβάλλονται σε φυσική εξέταση και ο γιατρός θα πρέπει να λαμβάνει λεπτομερές ιατρικό ιστορικό. Εάν υπάρχουν συμπτώματα ή σημεία «συναγερμού», οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού. Επί απουσίας τους, θα πρέπει να διενεργείται έλεγχος για ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ή έναρξη εμπειρικής θεραπείας με βάση το κυρίαρχο προφίλ συμπτωμάτων. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν, ο γιατρός θα πρέπει να εξετάσει περαιτέρω διαγνωστικά βήματα. Εάν δεν διαπιστωθούν παθολογικά ευρήματα κατά την ενδοσκόπηση, ο ασθενής διαγιγνώσκεται με λειτουργική δυσπεψία και θα πρέπει να αντιμετωπιστεί με κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Επί παθολογικών ευρημάτων, τίθεται η διάγνωση της δευτεροπαθούς δυσπεψίας και θα πρέπει να χορηγείται η ενδεικνυόμενη θεραπεία.

### 1.4.1 Ιστορικό και κλινική εξέταση

Η διάγνωση της λειτουργικής δυσπεψίας βασίζεται στους ορισμούς κλινικών συμπτωμάτων, που αναδιατυπώθηκαν πρόσφατα στα κριτήρια ROME IV[2]. Κατά τη λήψη του ιστορικού και τη κλινική εξέταση του ασθενούς θα πρέπει να αναζητηθούν συμπτώματα ή σημεία «συναγερμού» (**Πίνακας 5**)[1]. Συγκεκριμένα, ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, ιδιαίτερα στις πιο σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να αναφέρουν σημαντική απώλεια βάρους[90]. Πέρα από άλγος ή τη δυσφορία κατά την ψηλάφηση της κοιλίας, η φυσική εξέταση γενικά δεν αποκαλύπτει ιδιαίτερες διαγνωστικές πληροφορίες. Έτσι, στην καθημερινή κλινική πρακτική, θα πρέπει να γίνεται ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού προς αποκλεισμό οργανικών αιτιών δυσπεψίας, ειδικά σε περιπτώσεις παρουσίας σημείων ή συμπτωμάτων συναγερμού, αν και η προγνωστική τους αξία για νεοπλασματικές βλάβες είναι περιορισμένη[91]. Η διαγνωστική αξία της απεικονιστικής υπερηχοτομογραφίας είναι λιγότερο ξεκάθαρη, εκτός αν ο ασθενής έχει χαρακτηριστικά συμπτώματα που υποδηλώνουν παθολογία των χοληφόρων οδών[92].

**Πίνακας 5.** Συμπτώματα και σημεία «συναγερμού» σε λειτουργική δυσπεψία

❖ Δυσπεψία προσφάτου ενάρξεως σε ηλικία μεγαλύτερη των 55 ετών
❖ Αιμορραγία από το γαστρεντερικό σωλήνα (μέλαινα, αιματέμεση)
❖ Προοδευτική δυσφαγία ή οδυνοφαγία
❖ Απώλεια βάρους
❖ Επίμονοι έμετοι
❖ Ψηλαφητή μάζα ή λεμφαδενοπάθεια (πχ αδένας Virchow)
❖ Σιδηροπενική αναιμία
❖ Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου ανωτέρου πεπτικού



### 1.4.2 Εργαστηριακός έλεγχος

Εάν αποκλειστούν οργανικές παθήσεις, μετά από ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού, η διενέργεια επιπρόσθετου παρακλινικού ελέγχου έχει περιορισμένη διαγνωστική αξία. Σε περιοχές όπου ο επιπολασμός του *H. pylori* είναι τουλάχιστον 10%, συνιστάται έλεγχος είτε με δοκιμασία αναπνοής  $^{13}\text{C}$ -ουρίας ή εξέταση παρουσίας αντιγόνου στα κόπρανα[93]. Αυτή η στρατηγική θα μπορούσε να θεωρηθεί πρώτης γραμμής, καθώς αυτές οι δοκιμασίες είναι μη επεμβατικές και ακριβείς. Ωστόσο, η υποομάδα ασθενών με λειτουργική δυσπεψία οι οποίοι εμφανίζουν λοίμωξη από *H. pylori* αναμένεται σταδιακά να μικρύνει καθώς ο επιπολασμός της λοίμωξης μειώνεται, ενώ όπως έχει ήδη αναφερθεί μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών τελικά ανταποκρίνεται εμφανίζοντας παρατεταμένη βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από επιτυχή εκρίζωση του *H. pylori*.

### 1.4.3 Διάκριση από άλλες λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές

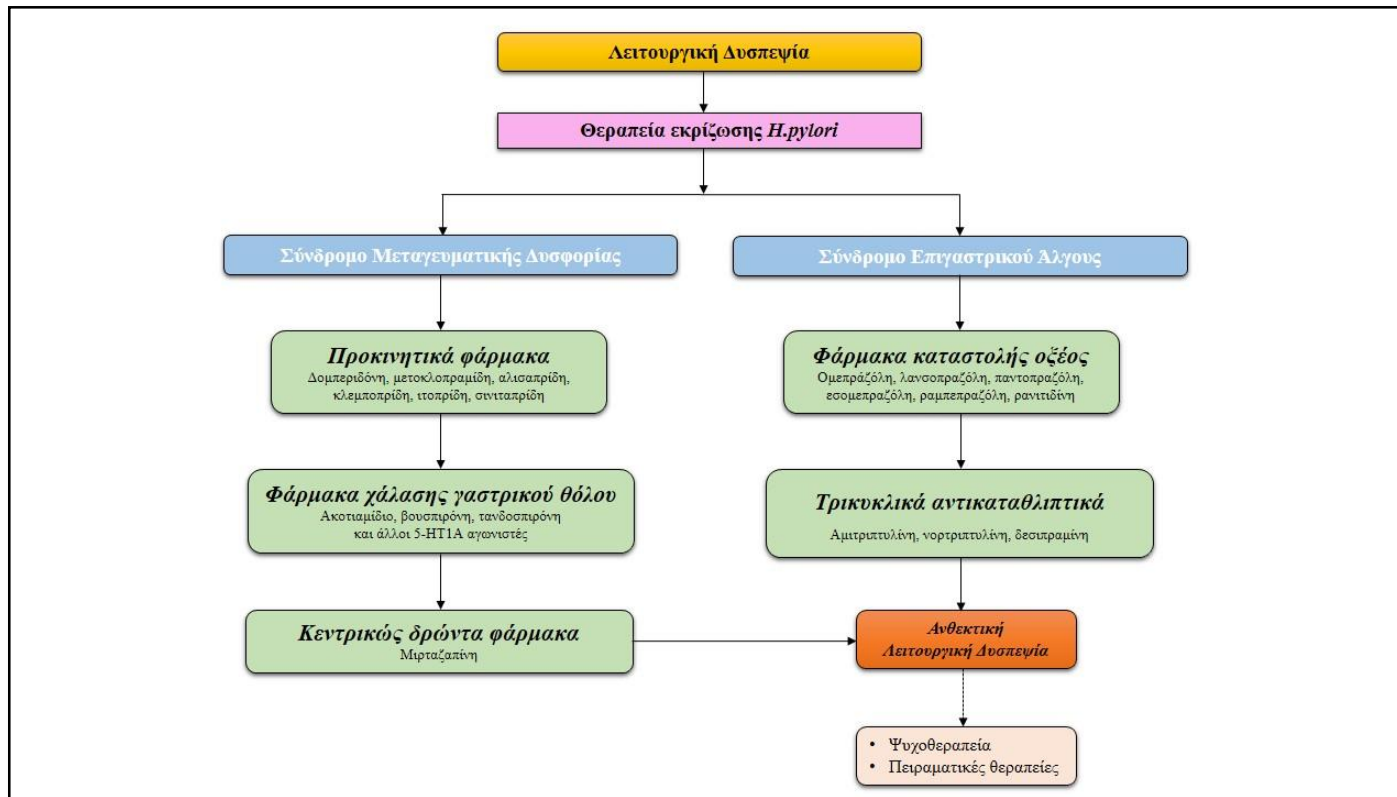
Η λειτουργική δυσπεψία μπορεί να συγχέεται με πληθώρα άλλων γαστρεντερικών καταστάσεων εκτός της γαστροδωδεκαδακτυλικής περιοχής, συμπεριλαμβανομένων και άλλων λειτουργικών διαταραχών[25]. Σε μία μελέτη, περισσότερο από το 50% των ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια για λειτουργική δυσπεψία και οι οποίοι είχαν φυσιολογική 48ωρη pHμετρία ανέφεραν αίσθημα οπισθοστερνικού καύσου και όξινη παλινδρόμηση[94]. Κοινοί υποκείμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί, όπως η αποτυχία επαρκούς χάλασης του γαστρικού θόλου, μπορεί να δικαιολογήσει τα συμπτώματα σε ασθενείς με αλληλεπικαλυπτόμενη λειτουργική δυσπεψία και οπισθοστερνικό καύσο[95]. Η απουσία συμπτωμάτων από το κατώτερο πεπτικό σύστημα, όπως διάρροια και δυσκοιλιότητα, βελτιώνει την ικανότητα των ιατρών να διακρίνουν τα άτομα με λειτουργική δυσπεψία από αυτά με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου[96]. Τέλος, υπάρχει επικάλυψη μεταξύ των συμπτωμάτων της λειτουργικής δυσπεψίας και εκείνων της γαστροπάρεσης. Περισσότεροι από έναν στους τέσσερις ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία έχουν ενδείξεις παθολογικής γαστρικής κένωσης[97], ενώ σε μία μελέτη το 86% των ασθενών με γαστροπάρεση πληρούσε τα κριτήρια για λειτουργική δυσπεψία, εύρημα που υποδηλώνει ότι οι καταστάσεις αυτές μοιράζονται παρόμοια παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά[98].

## 1.5 Θεραπεία

Κατά την έναρξη της φαρμακοθεραπείας, προτείνεται να επιλέγονται φαρμακευτικοί παράγοντες με βάση την υποδιαίρεση ROME IV, με στόχο να αντιμετωπίσουν τα κυρίαρχα συμπτώματα του κάθε υπότυπου (**Εικόνα 4**)[1,3,99].

### 1.5.1 Διαιτητικά μέτρα

Η πλειοψηφία των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία αναφέρουν ότι η κατανάλωση γεύματος προκαλεί τα τυπικά συμπτώματα με τους διατροφικούς παράγοντες να αναγνωρίζονται όλο και περισσότερο ως έχοντες σημαντικό ρόλο στη δημιουργία των δυσπεπτικών συμπτωμάτων. Τα κριτήρια ROME III αναγνώρισαν για πρώτη φορά επισήμως ότι η λειτουργική δυσπεψία (συγκεκριμένα το σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας) είναι, τουλάχιστον εν μέρει, μια διαταραχή που σχετίζεται με την κατανάλωση τροφής[100]. Τα δύο τρίτα των ασθενών αναφέρουν συμπτώματα 15 - 45 λεπτά μετά τη κατανάλωση τροφής[101]. Αν και δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στο μέγεθος ή τη συχνότητα του γεύματος, μερικές μελέτες διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία τείνουν να καταναλώνουν μικρότερους αριθμούς από πλήρη γεύματα και μεγαλύτερο αριθμό μικρών γευμάτων τα οποία έχουν όχι μόνο χαμηλότερη μέση ποσότητα ενέργειας και λίπους αλλά και χαμηλότερες πιθανότητες εμφάνισης μεταγευματικής πληρότητας[101]. Είναι πιθανό ότι οι διαφορές στην εμφάνιση των συμπτωμάτων μετά την κατανάλωση του γεύματος να αφορούν είτε σε γαστρική διάταση (συμβαίνουν πιο άμεσα) ή σε συγκεκριμένα συστατικά τροφίμων (μπαχαρικά ή λίπος)[102]. Είναι σημαντικό να διευκρινιστεί ότι, ιδιαίτερα στην περίπτωση του λίπους είναι δυνατό να εμφανιστούν συμπτώματα αμέσως μετά την κατανάλωση[103].



**Εικόνα 4.** Προτεινόμενος αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης της λειτουργικής δυσπεψίας. Με εξαίρεση την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, οι θεραπευτικές επιλογές εξαρτώνται από τον υπότυπο της λειτουργικής δυσπεψίας

Επιπλέον, τα συμπτώματα της επιγαστρικής πληρότητας, κοιλιακής διάτασης ή ναυτίας εμφανίζονται σε παρόμοιο χρονικό εύρος μετά το γεύμα[101]. Απαιτείται περισσότερη έρευνα για να καθιερωθεί η σχέση μεταξύ χρονικής εμφάνισης συμπτωμάτων λειτουργικής δυσπεψίας και συγκεκριμένων συστατικών των τροφίμων. Με εξαίρεση το διαιτητικό λίπος[101], δεν υπάρχουν μελέτες που να διαπιστώνουν αιτιώδη συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένων τροφίμων και συμπτωμάτων.

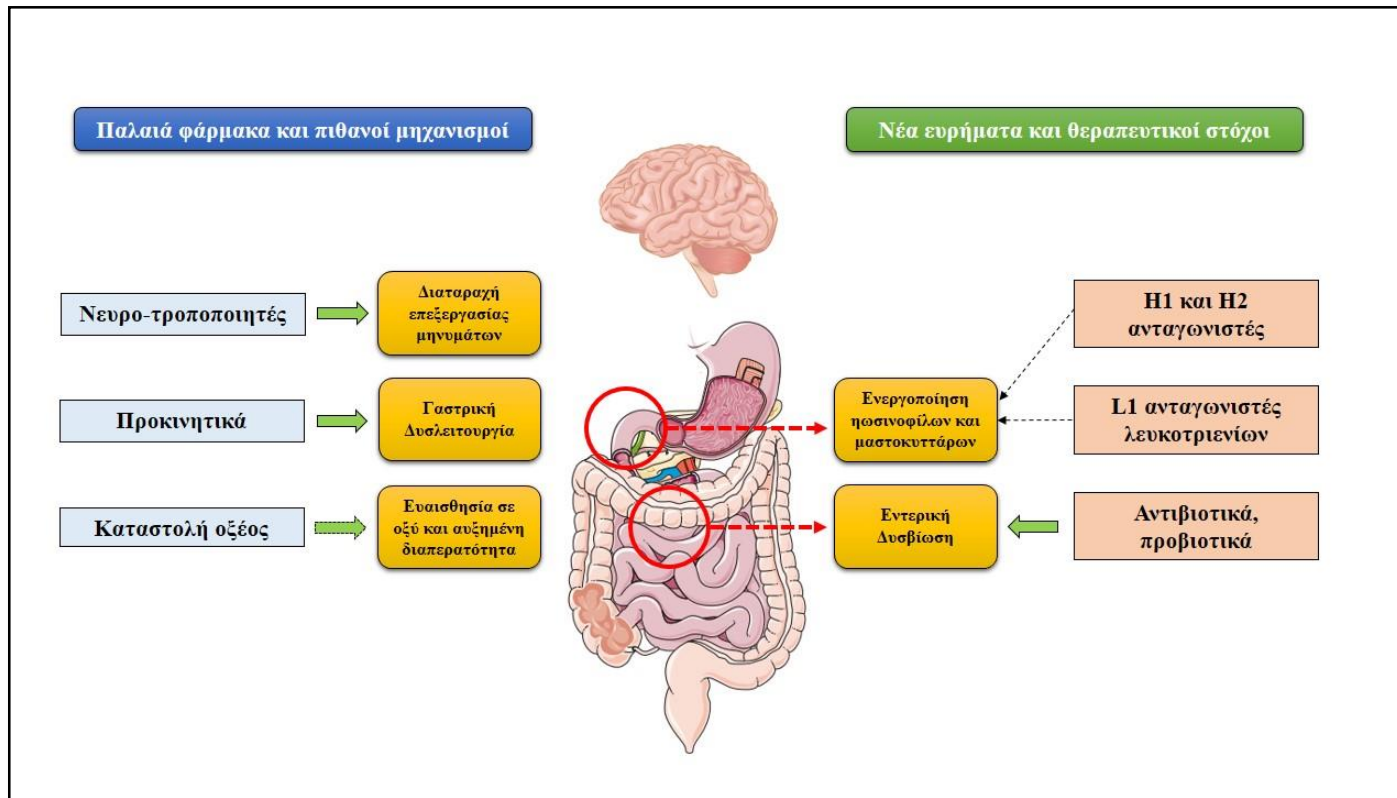
### 1.5.2 Θεραπεία εκρίζωσης *H.pylori*

Παρόλο που μόνο το 5% των περιπτώσεων λειτουργικής δυσπεψίας της κοινότητας οφείλεται σε λοίμωξη από *H. pylori*[104], η εκρίζωση του συστήνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες για όλους τους ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία[93], καθώς υπάρχει η πιθανότητα βελτίωσης των συμπτωμάτων αλλά και μείωσης του κινδύνου ανάπτυξης πεπτικού έλκους και γαστρικού καρκίνου[49]. Σε μια μετα-ανάλυση 17 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών στις οποίες συμμετείχαν 3566 ασθενείς, ο σχετικός κίνδυνος επιμονής των συμπτωμάτων ήταν 0,90 [95% διάστημα αξιοπιστίας: 0,86 - 0,94]. Παρ'όλα αυτά, το οικονομικό μοντέλο δείχνει ότι η θεραπεία εκρίζωσης είναι μια οικονομικά αποδοτική στρατηγική για τη διαχείριση της νόσου[105,106]. Βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από επιτυχή εκρίζωση εμφανίζεται μετά από 6-12 μήνες και είναι μεγαλύτερο σε ασθενείς με σύνδρομο επιγαστρικού άλγους από ότι σε ασθενείς με σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας[107]. Με βάση την παγκόσμια έκθεση συναίνεσης του Κιότο[5], λειτουργική δυσπεψία στην οποία διαπιστώθηκε αρχικά λοίμωξη από *H. pylori* και εμφανίζει παρατεταμένη ύφεση των συμπτωμάτων (>6-12 μήνες) μετά από επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης, αναγνωρίζεται ως δυσπεψία σχετιζόμενη με λοίμωξη από *H. pylori* και όχι ως λειτουργική δυσπεψία.

### 1.5.3 Φαρμακολογική θεραπεία - Εικόνα 5 - Πίνακας 6

#### *Προκινητικά φάρμακα*

Τα φάρμακα αυτά θεωρείται πως διεγείρουν τη συσταλτικότητα των γαστρικών λείων μυϊκών ινών και προτείνονται ως θεραπείες πρώτης γραμμής για το σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας (**Εικόνα 5**) [108]. Σε αυτή τη κατηγορία φαρμάκων περιλαμβάνονται αγωνιστές 5-HT υποδοχέα 4 (5-HT<sub>4</sub>), D(2) ανταγωνιστές υποδοχέα ντοπαμίνης και αγωνιστές των υποδοχέων μοτιλίνης, όπως η ερυθρομυκίνη. Οι υπάρχοντες προκινητικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της σισαπρίδης, της δομπεριδόνης και ιτοπρίδης, έχουν δοκιμαστεί σε λειτουργική δυσπεψία και έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικότεροι από το εικονικό φάρμακο (μετα-ανάλυση 24 τυχαιοποιημένων μελετών)[109]. Ωστόσο, η σισαπρίδη δε χορηγείται πλέον λόγω του κινδύνου αιφνίδιου θανάτου (παράτασης διαστήματος QT), ενώ η ιτοπρίδη έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο μόνο σε ασιατικούς πληθυσμούς σε μετα-ανάλυση εννέα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών[110]. Η μετοκλοπραμίδη δεν συνιστάται λόγω της αβέβαιης αποτελεσματικότητας και των πιθανών σοβαρών παρενεργειών (μη αναστρέψιμη δυσκινησία)[111] (**Πίνακας 6**).



**Εικόνα 5.** Παλαιές και νέες θεραπείες που βασίζονται σε πιθανές παθογενετικές οδούς και θεραπευτικούς στόχους στη λειτουργική δυσπεψία

### *Φάρμακα καταστολής του οξέος*

Η αναστολή της έκκρισης οξέος είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη θεραπεία πρώτης γραμμής στη λειτουργική δυσπεψία. Ωστόσο, παρά τα δεδομένα για διαταραχή της δωδεκαδακτυλικής κάθαρσης του γαστρικού οξέος σε άτομα με λειτουργική λειτουργία δυσπεψία[112], η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων καταστολής παραγωγής οξέος όπως οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI) ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ισταμίνης H<sub>2</sub> είναι μέτρια. Μια μετα-ανάλυση 10 τυχαιοποιημένων δοκιμών των αναστολέων αντλίας πρωτονίων, με 3347 ασθενείς, ανέφεραν σχετικό κίνδυνο της επιμονής των συμπτωμάτων 0,87 [95% διάστημα αξιοπιστίας: 0,80 - 0,96][109]. Για τους ανταγωνιστές των υποδοχέων ισταμίνης H<sub>2</sub>, το αποτέλεσμα ήταν πιο εμφανές από ότι με τους αναστολείς αντλίας πρωτονίων [σχετικός κίνδυνος, 0,77. 95% διάστημα αξιοπιστίας: 0,65 - 0,92] αλλά η ποιότητα των κλινικών δοκιμών πίσω από αυτό το αποτέλεσμα ήταν χαμηλότερη. Τα ποσοστά απόκρισης ήταν υψηλότερα (έως 45%) σε ασθενείς με ταυτόχρονο αίσθημα καύσου, εύρημα που υποδηλώνει ότι η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ήταν η κύρια ένδειξη[113]. Σε κάθε περίπτωση, μια δοκιμή με φάρμακα καταστολής οξέος αποτελεί μια αξιόλογη αρχική προσέγγιση στους περισσότερους ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, ιδιαίτερα σε εκείνους χωρίς ενδείξεις λοίμωξης από *H. pylori* ή σε εκείνους που δεν εμφανίζουν βελτίωση των συμπτωμάτων μετά την επιτυχή θεραπεία εκρίζωσής του. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι δεν έχει διαπιστωθεί δόσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα των αναστολέων αντλίας πρωτονίων και έτσι δε δικαιολογείται η αύξηση της δόσης σε ανθεκτικές περιπτώσεις λειτουργικής δυσπεψίας[113]. Ασθενείς με σύνδρομο επιγαστρικού άλγους είναι πιο πιθανό να ανταποκριθούν σε σχέση με τους ασθενείς με σύνδρομο επιγαστρικής δυσφορίας. Τα αντιόξινα, το βισμούθιο και η σουκραλφάτη δεν είναι αποτελεσματικά στη λειτουργική δυσπεψία[1].

### *Φάρμακα που επάγουν τη χάλαση του γαστρικού θόλου*

Διαταραχές της γαστρικής κινητικότητας αποτελούν θεραπευτικό στόχο των 5-HT<sub>1A</sub> αγωνιστών και του μουσκαρινικού ανταγωνιστή και αναστολέα της ακετυλοχολινεστεράσης, ακοτιαμίδιου[108]. Μελέτες έχουν δείξει σημαντικό όφελος των αγωνιστών 5-HT<sub>1A</sub> βουσπιρόνη και τανδοσπιρόνη στα συμπτώματα του συνδρόμου μεταγευματικής δυσφορίας (ιδιαίτερα για τα συμπτώματα του πρώιμου κορεσμού). Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη, η βουσπιρόνη βελτίωσε σημαντικά τη

χάλαση του γαστρικού θόλου, μειώνοντας αποτελεσματικά το αίσθημα μεταγευματικής πληρότητας και κορεσμού[114]. Σε μια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 144 ασθενών, το ποσοστό ανταπόκρισης μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας με τανδοσπιρόνη ήταν 31,5%, σε σύγκριση με 12,7% με εικονικό φάρμακο ( $p=0,002$ )[115]. Το ακοτιαμίδιο, αναστολέας ακετυλοχολινεστεράσης που επιταχύνει τη γαστρική κένωση[116], δοκιμάστηκε σε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή που περιελάμβανε 897 ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία στην Ιαπωνία, τα συμπτώματα βελτιώθηκαν στο 52% αυτών που έλαβαν τη νέα θεραπεία, σε σύγκριση με 35% των ατόμων που έλαβαν το εικονικό φάρμακο ( $p < 0,001$ )[117].

#### *Κεντρικός δρώντες φαρμακευτικοί παράγοντες – αντικαταθλιπτικά*

Εξαιτίας του δυναμικού ρόλου του άξονα «εγκέφαλος – έντερο» και τη παθολογική κεντρική επεξεργασία του αισθήματος άλγους στη λειτουργική δυσπεψία[65], τα αντικαταθλιπτικά προτάθηκαν ως θεραπεία δεύτερης ή τρίτης γραμμής για πολλά χρόνια, αλλά μόνο τη προηγούμενη δεκαετία δοκιμάστηκε η αποτελεσματικότητά τους σε μεγάλες, καλά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές. Μια κλινική δοκιμή της βενλαφαξίνης σε 160 ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία δεν έδειξε κανένα όφελος μετά από 8 εβδομάδες (37% των ασθενών που έλαβαν βενλαφαξίνη ήταν ασυμπτωματικοί, σε σύγκριση με το 39% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο)[118]. Το αντικαταθλιπτικό μιλταζαπίνη έδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα και βελτίωση της ποιότητας ζωής μετά από 8 εβδομάδες λήψης, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο[119]. Πιο πρόσφατα, σε μια μεγάλη πολυκεντρική δοκιμή στη Βόρεια Αμερική, 292 ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία έλαβαν αμιτριπτυλίνη, εσιταλοπράμη ή εικονικό φάρμακο με την κλινική ανταπόκριση μετά από 10 εβδομάδες να είναι 53% στην ομάδα της αμιτριπτυλίνης, 38% της εσιταλοπράμης και 40% του εικονικού φαρμάκου ( $p = 0,05$  για την τριπλή σύγκριση)[120]. Συνολικά, τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, όπως η αμιτριπτυλίνη, θα πρέπει να προτιμώνται έναντι των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης και αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης.



**Πίνακας 6.** Σύνοψη διαθέσιμων φαρμακολογικών θεραπειών για τους ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία

Φαρμακευτική ουσία	Μηχανισμός Δράσης	Κύριος θεραπευτικός στόχος	Πλεονεκτήματα	Παρενέργειες
<b>Προκινητικά φάρμακα</b>				
Μετοκλοπραμίδη	Αγωνιστής 5-HT υποδοχέων, ανταγωνιστής D(2) υποδοχέων ντοπαμίνης	Ναυτία, μεταγευματική δυσφορία	Αυξημένη γαστρική κινητικότητα	Εξωπυραμидικές εκδηλώσεις, υπερπρολακτιναιμία
Δομπεριδόνη	Ανταγωνιστής D(2) υποδοχέων ντοπαμίνης	Ναυτία και συμπτώματα μεταγευματικής δυσφορίας	Λιγότερο πιθανές οι εξωπυραμидικές εκδηλώσεις σε σχέση με μετοκλοπραμίδη	Παράταση QT διαστήματος
Αλιζαπρίδη	Ανταγωνιστής D(2) υποδοχέων ντοπαμίνης	Ναυτία, συμπτώματα μεταγευματικής δυσφορίας	Συγκρίσιμη με δομπεριδόνη	Εξωπυραμидικές εκδηλώσεις, υπερπρολακτιναιμία
Κλεμπορίδη	Αγωνιστής 5-HT <sub>4</sub> υποδοχέων, ανταγωνιστής 5-HT <sub>3</sub> υποδοχέων ανταγωνιστής D(2) υποδοχέων ντοπαμίνης	Ναυτία, συμπτώματα μεταγευματικής δυσφορίας	Αυξημένη γαστρική κινητικότητα	Εξωπυραμидικές εκδηλώσεις, υπερπρολακτιναιμία
Σιζαπρίδη	Αγωνιστής 5-HT <sub>4</sub> και 5-HT <sub>1</sub> υποδοχέων, ανταγωνιστής 5-HT <sub>2</sub> και D(2) υποδοχέων ντοπαμίνης	Συμπτώματα μεταγευματικής δυσφορίας	Αυξημένη γαστρική κινητικότητα	Εξωπυραμидικές εκδηλώσεις
Ιτοπρίδη	Αναστολέας ακετυλχολινεστεράσης, ανταγωνιστής D(2) υποδοχέων ντοπαμίνης	Ναυτία, συμπτώματα μεταγευματικής δυσφορίας	Επιπλέον δράση σε συμπτώματα γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης	Υπερπρολακτιναιμία
<b>Φάρμακα που επάγουν τη χάλαση του γαστρικού θόλου</b>				
Ακοτιαμίδιο	Αναστολέας ακετυλχολινεστεράσης, ανταγωνιστής μουσκαρινικών υποδοχέων	Συμπτώματα μεταγευματικής δυσφορίας	Βελτίωση χάλασης κεντρικής μοίρας στομάχου, βελτίωση γαστρικής κένωσης	Ίδιες με εικονικό φάρμακο
Βουσπιρόνη	Ανταγωνιστής 5-HT <sub>1A</sub> υποδοχέων	Πρώιμος κορεσμός, συμπτώματα μεταγευματικής δυσφορίας	Βελτίωση χάλασης κεντρικής μοίρας στομάχου	Καταστολή και ζάλη
Τανδοσπιρόνη	Ανταγωνιστής 5-HT <sub>1A</sub> υποδοχέων	Πρώιμος κορεσμός, συμπτώματα μεταγευματικής δυσφορίας	Αγχολυτικό, πιθανώς βελτίωση χάλασης κεντρικής μοίρας στομάχου	Καταστολή και ζάλη

**Φάρμακα καταστολής παραγωγής οξέος**

Ρανιτιδίνη	Ανταγωνιστής 5-HT <sub>2</sub> υποδοχέων	Συμπτώματα επιγαστρικού άλγους	Βοηθούν σε καύσο	Μειωμένη δράση, ταχυφυλαξία
Αναστολείς αντλίας πρωτονίων	Μη αναστρέψιμη αναστολή της αντλίας H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATP	Συμπτώματα επιγαστρικού άλγους	Βοηθούν σε καύσο	Καλώς ανεκτά σε μακροχρόνια χορήγηση
<b>Κεντρικώς δρώντα φάρμακα</b>				
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά	Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης, ανταγωνιστές μωσκαρινικών υποδοχέων	Συμπτώματα επιγαστρικού άλγους	Μειώνει τη σπλαχνική ευαισθησία και βελτιώνει άγχος και κατάθλιψη	Καταστολή και αύξηση σωματικού βάρους
Λεβοσουλπρίδη	Ανταγωνιστής D(2) υποδοχέων ντοπαμίνης	Ναυτία και συμπτώματα επιγαστρικού άλγους	Ελαττωμένη ευαισθησία σε γαστρική διάταση	Εξωπυραμιδικές εκδηλώσεις, ζάλη, καταστολή και υπερπρολακτιναιμία
Μιρταζαπίνη	Ανταγωνιστής 5-HT <sub>2</sub> , αδρενεργικών α <sub>2A</sub> , ισταμινικών H <sub>1</sub> και 5-HT υποδοχέων	Πρόωρος κορεσμός, απώλεια σωματικού βάρους, ναυτία, συμπτώματα μεταγευματικής δυσφορίας	Επιτρέπει επαναπρόσληψη σωματικού βάρους	Καταστολή και αύξηση σωματικού βάρους

### 1.5.4 Άλλες μορφές θεραπείας

Δεδομένης της περιορισμένης αποτελεσματικότητας της πλειοψηφίας των συμβατικών ιατρικών θεραπειών, έως και το 50% των ασθενών αναζητεί άλλες μορφές θεραπείας.

#### *Θεραπείες με φυτικά βότανα*

Μια μετα-ανάλυση που περιελάμβανε δεδομένα τριών τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών έδειξε ότι το παρασκεύασμα βοτάνων STW 5 (σύνθεση με ρίζα γλυκόριζας, χαμομήλι, φύλλα βαλσαμόχορτο και φύλλα μέντας) μείωσε τη βαρύτητα του κυριότερου γαστρεντερικού συμπτώματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο[121]. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, το STW 5 είχε ισοδύναμη αποτελεσματικότητα με εκείνη ενός προκινητικού φαρμάκου (σισαπρίδη)[122]. Το Rikkunshito, ιαπωνικό βοτανικό φάρμακο Kampro, έχει επίσης μελετηθεί στη λειτουργική δυσπεψία. Δύο κλινικές δοκιμές με εικονικό φάρμακο έδειξαν αποτελεσματικότητα στη βελτίωση των συμπτωμάτων όπως το επιγαστρικό άλγος και το αίσθημα μεταγευματικής πληρότητας ή πρώιμου κορεσμού[123,124].

#### *Ψυχοθεραπεία*

Σε αντίθεση με το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, η ψυχοθεραπεία δεν έχει δοκιμαστεί ευρέως στη λειτουργική δυσπεψία και δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Μέχρι σήμερα, επτά τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν διεξαχθεί καλύπτοντάς ολόκληρο το φάσμα της ψυχοθεραπείας σε ασθενείς με ποικίλα συμπτώματα και διάρκεια νοσήματος[125-131]. Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς υπό ψυχοθεραπεία εμφάνισαν μερική βελτίωση των γαστρεντερικών τους συμπτωμάτων σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν τη συνήθη ιατρική αγωγή. Αυτοί οι ασθενείς εμφάνισαν μειωμένη σοβαρότητα συμπτωμάτων, βελτίωση της ποιότητας ζωής καθώς και βελτίωση των συνυπάρχουσων ψυχιατρικών καταστάσεων (κατάθλιψη και σωματοποίηση άγχους)[126,130]. Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν η βελτίωση στα ψυχιατρικά συμπτώματα είναι αποτέλεσμα της ανακούφισης των γαστρεντερικών συμπτωμάτων ή αντίστροφα, ενώ κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση δε εντοπίστηκαν διαφορές[131].

#### *Συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες*

Δεδομένα σχετικά με εναλλακτικές θεραπείες είναι επίσης περιορισμένα. Μια μετα-ανάλυση των δεδομένων από δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (n = 58) ανέφεραν

βελτίωση στη ποιότητα ζωής των ασθενών που έλαβαν βελονισμό[132]. Ωστόσο, στη μία μελέτη[133], τα συμπτώματα βελτιώθηκαν συγκεκριμένα μόνο στην ομάδα θεραπείας, ενώ στην άλλη μελέτη και οι δύο ομάδες ασθενών ανέφεραν βελτίωση[134]. Μια άλλη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε επίσης τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές υπέδειξε μείωση των συμπτωμάτων της λειτουργικής δυσπεψίας και βελτίωση στη ποιότητα της ζωής[135].

### **1.6 Κλινική διαχείριση των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία**

Σε όλους τους ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία θα πρέπει να προσφέρεται μια θετική διάγνωση μετά από στοχευμένη κλινική εξέταση, διαβεβαίωση ότι η διαταραχή δεν επηρεάζει αρνητικά την συνολική επιβίωση καθώς και μια εξήγηση για την πιθανή προέλευση των συμπτωμάτων[136]. Ιδιαίτερα σημαντική προσοχή θα πρέπει να εστιάζεται στη μείωση του άγχους, ενώ χρήσιμες σε κάθε περίπτωση είναι και οι διαιτητικές συμβουλές (π.χ. κατανάλωση μικρών, τακτικών, χαμηλών σε λιπαρά γευμάτων και αποφυγή των τροφίμων που προκαλούν συμπτώματα).

### **1.7 Κλινική διαχείριση των ασθενών με ανθεκτική λειτουργική δυσπεψία**

Σε ασθενείς των οποίων τα συμπτώματα δεν ανταποκρίνονται στη συνήθη ιατρική αγωγή, δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες και η θεραπεία είναι στις περισσότερες περιπτώσεις εμπειρική[1]. Εάν το κυρίαρχο σύμπτωμα είναι το άλγος και επιμένει παρά την εφαρμογή όλων των γνωστών στρατηγικών, τότε ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να εξετάσει άλλες επιλογές, αν και αυτές είναι συνήθως εμπειρικές και δεν βασίζονται σε επαρκή στοιχεία[137]. Προσεγγίσεις που μπορεί να είναι αποτελεσματικές περιλαμβάνουν την προσαρμογή ενός τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού σε πλήρη δόση, συνταγογραφώντας ένα αντιψυχωτικό φάρμακο ή προσθέτοντας ένα αγχολυτικό (π.χ., βουσπιρόνη)[138]. Ο συνδυασμός ενός αντικαταθλιπτικού με πρεγκαμπαλίνη ή η γκαμπαπεντίνη είναι μια άλλη επιλογή που φαίνεται να έχει ρόλο στην ανακούφιση του άλγους. Τα οπιοειδή δεν έχουν ρόλο τη διαχείριση της λειτουργικής δυσπεψίας και θα πρέπει να αποφεύγονται[139]. Εάν το κυρίαρχο σύμπτωμα είναι η μεταγευματική δυσφορία, ο συνδυασμός ενός προκινητικού φαρμάκου με αντικαταθλιπτική αγωγή μπορεί να είναι αποτελεσματικός[140].

### **1.8. Ποιότητα ζωής των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία**

Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων της λειτουργικής δυσπεψίας δεν σχετίζεται αξιόπιστα με κανένα βιοδείκτη. Έτσι, είναι δύσκολο να κατανοήσουμε τη καθημερινή επιβάρυνση των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία ή την ανταπόκρισή τους στη θεραπεία. Πολλές μελέτες έχουν συγκρίνει τη ποιότητα ζωής των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία με εκείνη των ασθενών με άλλες ιατρικές παθήσεις[141-143]. Τα δεδομένα απέδωσαν ασαφή ευρήματα, κάτι που είναι σε κάποιο βαθμό, κατανοητό, δεδομένων των παραλλαγών στη μεθοδολογία, προσέγγιση, τα κλινικά δείγματα και τις ερευνητικές ομάδες. Μερικές μελέτες δεν δείχνουν διαφορά στις διαστάσεις ποιότητας ζωής μεταξύ ασθενών με λειτουργική δυσπεψία και των μαρτύρων[144] ενώ άλλες παρουσιάζουν σημαντική μείωση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία[141] και συγκρίσιμη με αυτή των ασθενών με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια[145]. Ωστόσο, κάθε παρατηρούμενη μείωση της ποιότητας ζωής μπορεί να οφείλεται σε συνυπάρχουσες παθήσεις και όχι μόνο στη λειτουργική δυσπεψία. Τέλος, η σωματοποίηση του άγχους αναγνωρίζεται ως ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για μειωμένη ποιότητα ζωής σε λειτουργική δυσπεψία [146].

### **1.9 Πρόγνωση της νόσου**

Στους περισσότερους ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, η φυσική ιστορία του νοσήματος είναι χρόνια, εμφανίζοντας εξάρσεις και υφέσεις, με χρονικές περιόδους κατά τις οποίες ο ασθενής είναι πλήρως ασυμπτωματικός. Δεδομένα από μελέτες με μεγάλη χρονική διάρκεια παρακολούθησης, δείχνουν πως περίπου το 15% - 20% των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία έχει συνεχή συμπτώματα ενώ το 50% εμφανίζει πλήρη ύφεση τους στη πάροδο του χρόνου. Στο υπόλοιπο 30% - 35% των ασθενών τα συμπτώματα θα εμφανίζουν εξάρσεις και υφέσεις[147]. Παρά ωστόσο τη χρόνια φύση του νοσήματος, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι σχετίζεται με μειωμένη επιβίωση[136,148].

## 2. Σύνδρομο Βακτηριακής Υπερανάπτυξης Λεπτού Εντέρου

### 2.1 Ορισμός

Το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου είναι ένα ετερογενές κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό ή / και παθολογικό τύπο βακτηρίων στο λεπτό έντερο. Τα μικρόβια στις περιπτώσεις αυτές είναι *Gram* (-) αερόβια και αναερόβια και περιλαμβάνουν συνηθέστερα *Escherichia coli*, *Enterococcus spp*, *Klebsiella pneumonia* και *Proteus mirabilis*. Παλαιότερα, διαγνωστικό όριο του συνδρόμου θεωρούνταν η παρουσία  $\geq 1 \times 10^5$  βακτηριακών αποικιών (Colony Forming Units - CFU) ανά ml υγρού που έχει αναρροφηθεί από το εγγύς λεπτό έντερο. Ιστορικά, ο παραπάνω ορισμός είχε βασιστεί σε βακτηριακή υπερανάπτυξη στο λεπτό έντερο στα πλαίσιο συνδρόμου τυφλής έλικας. Ωστόσο, τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, δεδομένα δείχνουν ότι σε μια πλειάδα γαστρεντερικών παθήσεων παρατηρούνται αυξημένες συγκεντρώσεις βακτηρίων στο λεπτό έντερο σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες αλλά συνήθως δεν ξεπερνούν το όριο των  $1 \times 10^5$  CFU/ml. Αυτό επιβεβαίωσε την υποψία ότι ο υπάρχων ορισμός είναι ενδεικτικός μόνο για το σύνδρομο τυφλής έλικας αλλά όχι για το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου και για το λόγο αυτό ένας ορισμός που περιλαμβάνει  $\geq 1 \times 10^3$  CFU/ml, προτείνεται πλέον να χρησιμοποιείται[149,150]. Στο ίδιο συμπέρασμα για τη διάγνωση του συνδρόμου κατέληξε και η πιο πρόσφατη συναίνεση ερευνητών της Βόρειας Αμερικής υιοθετώντας το συγκεκριμένο διαγνωστικό όριο για το σύνδρομο[151]. Οι πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες αναγνωρίζουν συγκεντρώσεις  $\geq 10^3$  CFU ως ενδεικτικές ύπαρξης βακτηριακής υπερανάπτυξης[152].

## 2.2 Επιδημιολογία

Ο πραγματικός επιπολασμός του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου και της σχέσης του με διάφορες παθολογικές καταστάσεις παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστος εξαιτίας της δυσχέρειας στην ανίχνευση και τον ορισμό του[153]. Το σύνδρομο ενδέχεται να παραμένει ασυμπτωματικό και έτσι οι ασθενείς να μην αναζητούν υγειονομική περίθαλψη, να εμφανίζεται με μη ειδικά συμπτώματα ή τέλος τα συμπτώματα να αποδίδονται εσφαλμένα στο υποκείμενο νόσημα που οδηγεί στο σύνδρομο[154]. Επιπλέον, ο επιπολασμός του νοσήματος εξαρτάται άμεσα από τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης καθώς επίσης και από τη διαγνωστική μέθοδο που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση ή τον προσδιορισμό της βακτηριακής υπερανάπτυξης[150]. Σε υγιείς ανθρώπους, έχει περιγραφεί η παρουσία του συνδρόμου σε 0-12,5% όταν χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία αναπνοής γλυκόζης, σε 20-22% με τη δοκιμασία αναπνοής λακτουλόζης και σε 0-35% με τη <sup>14</sup>C δοκιμασία αναπνοής d-ξυλόζης[149]. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (>65 ετών) μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην εμφάνιση του συνδρόμου τόσο εξαιτίας έλλειψης γαστρικού οξέος όσο και λήψης μεγάλου αριθμού φαρμάκων που μπορεί να δυσχεραίνουν την εντερική κινητικότητα[154]. Επιπλέον, ανάλογα και με την υποκείμενη νόσο, η βιβλιογραφία σχετικά με τον επιπολασμό του συνδρόμου επίσης ποικίλλει σημαντικά. Για παράδειγμα, ο επιπολασμός της βακτηριακής υπερανάπτυξης στο σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου κυμαίνεται από 30% έως 85%[149], στην κίρρωση του ήπατος ανέρχεται έως και στο 50%[155], ενώ στη κοιλιοκάκη ο επιπολασμός σε μερικές μελέτες εκτιμάται ότι είναι 50%[156]. Είναι ενδιαφέρον, ότι σε ασυμπτωματικά άτομα με παθολογική παχυσαρκία ο επιπολασμός του συνδρόμου μπορεί να ανέρχεται στο 17% (σε σύγκριση με 2,5% στους μη παχύσαρκους ασθενείς)[157].

## 2.3 Παθοφυσιολογία

### 2.3.1 Η φυσιολογική εντερική χλωρίδα

Το ανθρώπινο σώμα φιλοξενεί τρισεκατομμύρια βακτήρια, που ζουν σε μια αμοιβαία συμβιωτική σχέση. Η πλειοψηφία των βακτηρίων βρίσκεται στο γαστρεντερικό σωλήνα: περίπου  $10^{14}$ , αριθμός που υπερβαίνει το συνολικό πληθυσμό των κυττάρων ολόκληρου του ανθρώπινου οργανισμού με το 70% αυτών να εντοπίζονται στο παχύ έντερο. Κάθε ένα από τα όργανα και τα ανατομικά τμήματα του γαστρεντερικού συστήματος παρέχει ειδικές λειτουργίες και είναι εξοπλισμένο με μηχανισμούς για τη διατήρηση μιας ομοιοστατικής σχέσης με την εγχώρια βακτηριακή κοινότητα (εντερική χλωρίδα)[158]. Η σύνθεση και η λειτουργικότητα της εντερικής χλωρίδας διαμορφώνεται από ένα πλήθος ενδογενών και εξωγενών παραγόντων, όπως το γενετικό υπόβαθρο, ο τρόπος γέννησης, ο τύπος διατροφής και η χρήση φαρμάκων[159]. Η εντερική χλωρίδα δεν είναι σταθερή αλλά παρουσιάζει ποιοτικές ή ποσοτικές μεταβολές ανάλογα με το ανατομικό τμήμα του πεπτικού σωλήνα που μελετάται και το οποίο επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, οι σημαντικότεροι εκ των οποίων είναι η ενδοαυλική συγκέντρωση οξυγόνου και το pH[160]. Η χλωρίδα του εντέρου αποτελείται κατά κύριο λόγο από τέσσερα βακτηριακά φύλα: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* και *Proteobacteria*. Τα βακτήρια *Actinobacteria* (π.χ., *Bifidobacterium*), *Firmicutes* (π.χ., *Faecalibacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus*) και *Bacteroidetes* (π.χ. *Bacteroides*, *Prevotella*) θεωρείται ότι αποτελούν τη φυσιολογική εντερική χλωρίδα ενώ αντίθετα τα *Proteobacteria* (π.χ. *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella*) αναγνωρίζονται ως μέρος των παθογόνων μικροοργανισμών[158,161]. Το λεπτό έντερο περιλαμβάνει κυρίως *Gram (+)* και αερόβια βακτήρια ενώ στο παχύ έντερο επικρατούν τα *Gram (-)* αναερόβια βακτήρια. Η εντερική χλωρίδα διατηρεί μια συμβιωτική σχέση με τον ανθρώπινο ξενιστή, συμμετέχοντας σε πληθώρα σημαντικών λειτουργιών, όπως τη παραγωγή βιταμινών και λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας, την απορρόφηση του NaCl και νερού, τη σύνθεση της βιταμίνης K, τον έλεγχο του πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων, την προστασία από παθογόνους παράγοντες και την εκπαίδευση του ανοσοποιητικού συστήματος. Εκτός από αυτή την ποικιλόμορφη κοινότητα των βακτηρίων, ο γαστρεντερικός σωλήνας φιλοξενεί και μια εκτεταμένη σειρά ιών, μυκήτων και αρχαίων[158,162]. Προς το παρόν παραμένει άγνωστο εάν οι δύο πρώτοι πληθυσμοί διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεση του συνδρόμου

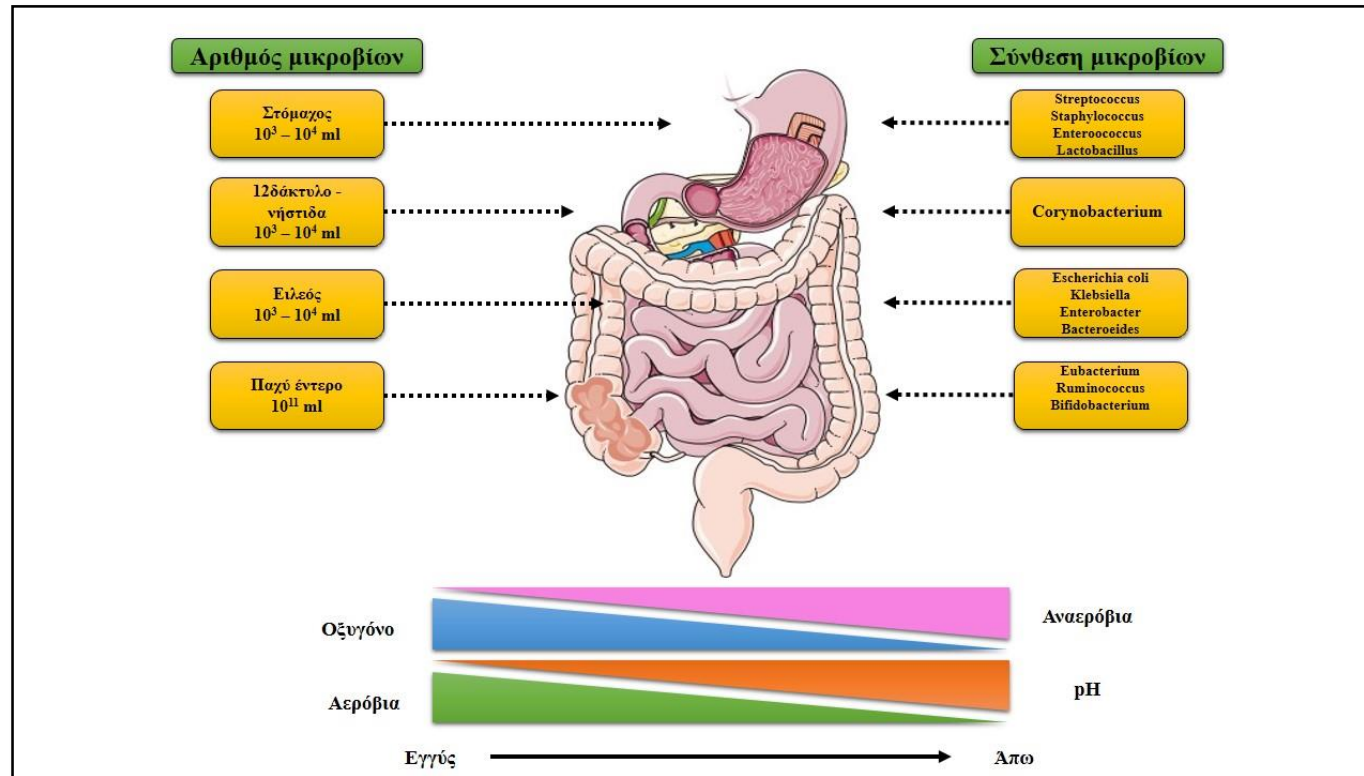


βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου, ενώ αντίθετα τα μεθανοπαράγωγα αρχάα, όπως τα *Methanobrevibacter spp.*, φαίνεται να εμπλέκονται άμεσα σε μια συγκεκριμένη μορφή του συνδρόμου[163].

### 2.3.2 Μηχανισμοί ομοιοστασίας

Ο πληθυσμός της βακτηριακής κοινότητας ακολουθεί μια κλίση, κατά την οποία οι συγκεντρώσεις σταδιακά αυξάνονται με τις υψηλότερες να βρίσκονται στο παχύ έντερο (**Εικόνα 6**) [158]. Πιο συγκεκριμένα, η βακτηριακή μικροχλωρίδα εμφανίζει χαμηλή συγκέντρωση στο στομάχι ενώ τα πρώτα αναερόβια είδη εμφανίζονται στο λεπτό έντερο. Ο τελικός ειλεός είναι μια περιοχή μετάβασης προς την κατεύθυνση του παχέος εντέρου, το οποίο φιλοξενεί μεγάλο αριθμό αερόβιων και αναερόβιων ειδών. Αυτός ο «γεωγραφικός διαχωρισμός» των μικροοργανισμών είναι αποτέλεσμα ξεχωριστών μηχανισμών φραγμού. Υπάρχουν πολλαπλοί μηχανισμοί που αποτρέπουν την υπερανάπτυξη βακτηρίων στο λεπτό έντερο. Στους σημαντικότερους περιλαμβάνονται: (α) η έκκριση γαστρικού οξέος και χολής, (β) η εντερική περισταλτική κίνηση που εμποδίζει την προσκόλληση των βακτηρίων στον εντερικό βλεννογόνο, (γ) η φυσιολογική εντερική άμυνα συμπεριλαμβανομένων των χυμικών και κυτταρικών μηχανισμών ανοσίας, (δ) η παραγωγή βλέννας από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου, (ε) τα εντερικά αντιβακτηριακά πεπτίδια όπως οι ντιφενσίνες (defensines) και (στ) η ανατομική παρουσία και λειτουργία της ειλεοτυφλικής βαλβίδας[164]. Έλλειψη ή η διαταραχή ενός ή περισσότερων από αυτούς τους προστατευτικούς μηχανισμούς μπορεί να οδηγήσει σε ανώμαλη συσσώρευση βακτηρίων στο λεπτό έντερο. Ως εκ τούτου, σχεδόν σε όλες οι περιπτώσεις, το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης είναι ένα επιφανόμενο που σχετίζεται συνήθως με μια υποκείμενη παθοφυσιολογική διαταραχή που οδηγεί σε στάση στο λεπτό έντερο. Ο **Πίνακας 7** παρέχει έναν κατάλογο συνθηκών που έχουν ιστορικά συνδεθεί με το σύνδρομο. Η έκκριση γαστρικού οξέος αποτελεί το κυρίαρχο στοιχείο του πρώτου φραγμού: υπό φυσιολογικές συνθήκες, το 99% των βακτηρίων δεν επιβιώνει στο γαστρικό pH και μόνο ανθεκτικά στο οξύ στελέχη, όπως το *Lactobacilli* και το *Helicobacter pylori* είναι σε θέση να επιβιώσουν. Ασθενείς με πρωτοπαθή υποχλωρυδρία ή αχλωρυδρία, ή δευτεροπαθή στα πλαίσια αυτοάνοσης γαστρίτιδας, μερικής ή ολικής γαστρεκτομής ή λήψεως αναστολέων αντλίας πρωτονίων έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση βακτηριακής υπερανάπτυξης. Εκτός από το όξινο περιβάλλον που δημιουργείται από το γαστρικό οξύ, η κινητικότητα του εντέρου είναι

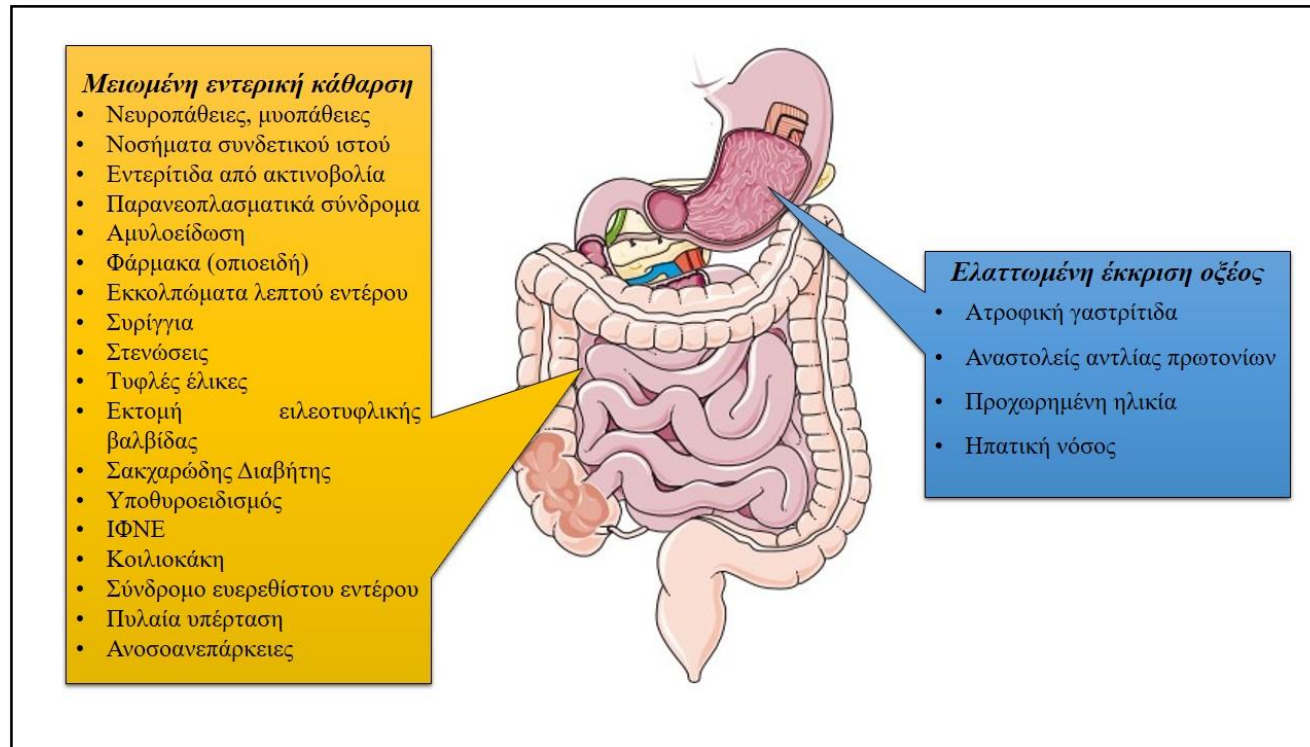
επίσης κριτικής σημασίας για την πρόληψη του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης. Ένα κινητήριο γεγονός, το μεταναστευτικό κινητικό σύμπλεγμα, είναι ένα μοτίβο κυκλικής κίνησης κατά τα μεσοδιαστήματα της πέψης, παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της ανάπτυξης βακτηριακής υπερανάπτυξης στο λεπτό έντερο. Ο κατώτερος φραγμός διατηρείται από τη συνεχή κάθαρση του εντερικού αυλού, η οποία απαιτεί: (α) φυσιολογική εντερική ανατομία (β) φυσιολογική εντερική κινητικότητα (γ) φυσιολογική έκκριση του αυλού (IgA και αντιμικροβιακά προϊόντα / χολικά οξέα) και (δ) ακεραιότητα του εντερικού ανοσοποιητικού συστήματος[165]. Σε οποιαδήποτε κατάσταση αποτυγχάνουν οι παραπάνω μηχανισμοί (**Εικόνα 7**), επιτρέπεται ο αποικισμός του λεπτού εντέρου από βακτηριακά είδη των οποίων η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση διαφέρει από την αρχική[166].



Εικόνα 6. Χαρακτηριστικά του γαστρεντερικού σωλήνα και βακτηριακή σύνθεση κατά μήκος αυτού

**Πίνακας 7.** Κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου

<b>Εντερική στάση</b>
• Ανατομικές διαταραχές
• Εκκολπώματα λεπτού εντέρου
• Χειρουργικές επεμβάσεις (Billroth II, τελικό – πλάγιες αναστομώσεις)
• Στενώσεις (Νόσος Crohn, ακτινοβολία, χειρουργείο)
• Όγκοι λεπτού εντέρου
• Εγκολεασμός, συστροφή
<b>Διαταραχή εντερικής κινητικότητας λεπτού εντέρου</b>
• Διαβητική νευροπάθεια
• Διαταραχή αυτόνομου νευρικού συστήματος
• Σκληρόδερμα
• Αμυλοείδωση
• Υποθυροειδισμός
• Νόσος Crohn
• Μιτοχονδριακές παθήσεις
• Ψευδοαπόφραξη
<b>Ανώμαλη επικοινωνία μεταξύ εγγύς και περιφερικού τμήματος πεπτικού σωλήνα</b>
• Γαστροκολικό ή ειλεοκολικό συρίγγιο
• Εκτομή ειλεοτυφλικής βαλβίδας
<b>Φάρμακα</b>
• Οπιοειδή αναλγητικά
• Αναστολείς έκκρισης γαστρικού οξέος
<b>Πολυπαραγοντικές</b>
• Ηπατικά νοσήματα πχ κίρρωση ήπατος
• Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου
• Χρόνια παγκρεατίτιδα
• Κοιλιοκάκη
• Προχωρημένη ηλικία
• Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου
• Σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας (HIV, σοβαρή υποθρεψία)
• Ανεπάρκεια IgA



**Εικόνα 7.** Η κατανομή των βακτηρίων κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού διατηρείται από δύο βασικούς μηχανισμούς: την έκκριση γαστρικού οξέος και την εντερική κάθαρση. Σε περίπτωση διαταραχής των μηχανισμών αυτών, βακτήρια είτε από την αναπνευστική οδό είτε το κόλον φτάνουν στο λεπτό έντερο προκαλώντας βακτηριακή υπερανάπτυξη.

### 2.3.3 Παράγοντες κινδύνου

#### *Αχλωρυδρία - Θεραπείες καταστολής γαστρικού οξέος*

Αρκετοί εξωγενείς και ενδογενείς παράγοντες επηρεάζουν το φυσικό φραγμό του γαστρικού οξέος, με την επαγόμενη από αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ) υποχλωρυδρία να είναι ένας από τους συχνότερους. Η χρήση ΑΑΠ συνδέεται με μια σειρά ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από *Clostridium difficile*, τις αναπνευστικές λοιμώξεις ή το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης [167]. Σε μια αρχική μελέτη διαπιστώθηκε ότι το 56% των 25 ασθενών με πεπτικό έλκος που έλαβαν ομεπραζόλη είχε βακτηριακή υπερανάπτυξη σε σύγκριση με κανένα από τους μάρτυρες που υπεβλήθησαν σε διαγνωστική ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού ( $p < 0,0003$ ). Οι μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαίωσαν τη σχέση της βακτηριακής ανάπτυξης με τη χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων, συμπεριλαμβανομένου μιας αναδρομικής μελέτης ( $n=1263$  αναρροφήσεις δωδεκαδακτυλικού υγρού), που έδειξε ότι η χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων ήταν σημαντικά συχνότερη στους ασθενείς με θετική καλλιέργεια δωδεκαδακτυλικού υγρού σε σύγκριση με όσους είχαν αρνητική καλλιέργεια (52,6% έναντι 30,2% αντίστοιχα,  $p < 0,0001$ ) [168,169]. Δύο μετα-αναλύσεις [170,171] έχουν διερευνήσει μέχρι σήμερα την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας με αναστολείς αντλίας πρωτονίων και την ανάπτυξη συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου. Η πρώτη περιέλαβε 11 μελέτες με 3,134 άτομα [170], διαπιστώνοντας στατιστικά σημαντική συσχέτιση [Λόγος αναλογιών: 2,282, 95% διάστημα αξιοπιστίας: 1,238-4,205] μεταξύ της θεραπείας με αναστολείς αντλίας πρωτονίων και του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης, αλλά μόνο όταν η διάγνωση του συνδρόμου έγινε με "εξαιρετικά ακριβή διαγνωστική δοκιμασία", όπως καλλιέργεια αναρρόφησης υγρού δωδεκαδακτύλου/νήστιδας. Η πιο πρόσφατη [171], περιλάμβανε 19 μελέτες παρατήρησης με συνολικά 7055 άτομα. Αν και υπήρχε σημαντικός βαθμός ετερογένειας μεταξύ των μελετών που συμπεριλήφθηκαν, μετά την προσαρμογή για την ποιότητα της κάθε μελέτης, οι συγγραφείς κατέληξαν και πάλι στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων συνδέεται με μετρίως αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου [Λόγος αναλογιών: 1,71, 95% διάστημα αξιοπιστίας: 1,20-2,43]. Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι όλες οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν και στις δύο μετα-αναλύσεις ήταν μελέτες παρατηρήσεως ενώ για τη διάγνωση του συνδρόμου χρησιμοποιήθηκαν

δοκιμασίες αναπνοής. Σχετικά με τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας, αν και οι περισσότερες μελέτες δεν βρήκαν κάποια σχέση μεταξύ της διάρκειας της θεραπείας με αναστολείς αντλίας πρωτονίων και του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης, μερικοί έχουν προτείνει ότι η θεραπεία με διπλή δόση αναστολεών αντλίας πρωτονίων είναι πιθανότερο να σχετίζεται με το σύνδρομο σε σύγκριση με μονή δόση. Ωστόσο, στην ίδια μετα-ανάλυση δεν κατέστη δυνατό να καθοριστεί εάν η δόση, η διάρκεια ή ο τύπος φαρμάκου επηρεάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης του συνδρόμου. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι οι θεραπείες καταστολής οξέος, και ιδίως με αναστολείς αντλίας πρωτονίων, αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη του συνδρόμου, αλλά μόνο όταν αυτό διαγιγνώσκεται μέσω ποσοτικής καλλιέργειας. Μέχρι να υπάρξουν διαθέσιμα καλύτερα δεδομένα, είναι πρωταρχικής σημασίας οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων να χορηγούνται αυστηρά εντός θεραπευτικών ενδείξεων.

#### *Διαταραχή εντερικής κινητικότητας*

Το τυπικό παράδειγμα μιας νόσου που οδηγεί μέσω διαταραχής της εντερικής κινητικότητας στο σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης είναι η συστηματική σκλήρυνση, με το 40% των ασθενών αυτών να εμφανίζουν το σύνδρομο[172]. Η δυσκοιλιότητα έχει αποδειχθεί επίσης ότι σχετίζεται με το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης. Από την άλλη πλευρά, το μεθάνιο, ένα βιολογικά ενεργό αέριο που παράγεται αντί για υδρογόνο από μερικά άτομα, μπορεί να καθυστερήσει το χρόνο εντερικής διάβασης οδηγώντας σε δυσκοιλιότητα[173]. Η υπόθεση ότι ο παρατεταμένος χρόνος εντερικής διάβασης μπορεί να προδιαθέτει στην εμφάνιση συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης υποστηρίζεται από δύο μελέτες [174,175]. Στη πλέον πρόσφατη[174], δύο ομάδες ασθενών (ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς αντλίας πρωτονίων και ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς αντλίας πρωτονίων μαζί με προκινητικά) υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ελέγχου αναπνοής με γλυκόζη και σε δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου με λακτουλόζη και μέτρηση του χρόνου εντερικής διάβασης, με το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης να τεκμηριώνεται συχνότερα στην ομάδα που λάμβανε μόνο αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Στη δεύτερη μελέτη[175], αξιολογήθηκαν 29 ασθενείς με λειτουργική δυσκοιλιότητα σε μια κλινική μελέτη χορήγησης λουμπιπροστόνης για δύο εβδομάδες. Ο χρόνος εντερικής διάβασης και η παρουσία συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης εκτιμήθηκαν με τη χρήση ασύρματης κάψουλας κινητικότητας και δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου / μεθανίου με λακτουλόζη, αντίστοιχα. Κατά την ένταξη, το 68% των ασθενών είχε αυξημένα

επίπεδα υδρογόνου και μεθανίου, υποδηλώνοντας σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης. Μετά τη θεραπεία, το 41% των ασθενών αρνητικοποίησε τη δοκιμασία αναπνοής, εύρημα το οποίο συνοδεύτηκε παράλληλα και από αύξηση κατά 30% του χρόνου διέλευσης του λεπτού εντέρου.

#### *Διαταραχές της φυσιολογικής ανατομίας*

Οι διάφοροι ανατομικοί φραγμοί και ιδιαίτερα η ακεραιότητα της ειλεοτυφλικής βαλβίδας είναι καθοριστικής σημασίας για τη διατήρηση μιας εναρμονισμένης μικροβιακής κοινότητας κατά μήκος της ανθρώπινης εντερικής οδού. Η απουσία ή η δυσλειτουργία της προδιαθέτει σε σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης, καθώς τα βακτήρια του παχέος εντέρου μπορούν να παλινδρομούν στο λεπτό έντερο. Σε μια ενδιαφέρουσα πειραματική μελέτη, ερευνητές εξέτασαν τη πιθανή σχέση μεταξύ πίεσης στη περιοχή της ειλεοτυφλικής βαλβίδας και τη παρουσία συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης μέσω συνδυασμού δοκιμασίας ελέγχου αναπνοής με γλυκόζη και καλλιέργειας αναρρόφησης υγρού από το λεπτό έντερο[176]. Είναι ενδιαφέρον ότι διαπιστώθηκε η ύπαρξη τριών παραγόντων που προδιέθεταν στην εμφάνιση του συνδρόμου: (α) ο χρόνος διέλευσης του λεπτού εντέρου ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς με σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης, (β) το γαστρικό pH ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης και (γ) η μέση πίεση στη περιοχή της ειλεοτυφλικής βαλβίδας ήταν σημαντικά χαμηλότερη μεταξύ των ασθενών που εμφάνιζαν σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης.

#### *Άλλοι παράγοντες κινδύνου*

Το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης σχετίζεται επίσης συχνά με τη χρόνια παγκρεατίτιδα. Σε αυτή τη περίπτωση η αιτιολογία του συνδρόμου είναι συνήθως πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει μείωση της εντερικής κινητικότητας ως αποτέλεσμα της φλεγμονώδους διαδικασίας και της επίδρασης των ναρκωτικών αναλγητικών. Στασιμότητα ή/και ανακατανομή του εντερικού περιεχομένου προκύπτει επίσης από συρίγγια, εντεροστομίες και αναστομώσεις εξηγώντας έτσι τη συχνή συσχέτιση του συνδρόμου με τη νόσο του Crohn και την εντεροπάθεια μετά από ακτινοβολία. Τα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας και η κοιλιοκάκη θεωρούνται επίσης παράγοντες κινδύνου[177,178].



### Ο ρόλος του μεθάνιου – CH<sub>4</sub>

Πολλαπλές μελέτες και μια μετα-ανάλυση έχουν αποδείξει ότι η θετική δοκιμασία αναπνοής για μεθάνιο συνδυάζεται με δυσκοιλιότητα [Λόγος αναλογιών: 3,51, 95% διάστημα αξιοπιστίας: 2,00-6,16] ενώ το επίπεδο μεθάνιου στην αναπνοή είναι ανάλογο του βαθμού δυσκοιλιότητας[173,179-181]. Μια δοκιμασία αναπνοής ορίζεται θετική για μεθάνιο όταν η παρουσία του υπερβαίνει τα 10 ppm[151]. Έγχυση μεθάνιου στο λεπτό έντερο έχει αποδειχθεί ότι επιβραδύνει το χρόνο εντερικής διάβασης. Αυτό υποστηρίζεται από *in vitro* πειράματα που αποδεικνύουν ότι το μεθάνιο μπορεί να αυξήσει τη συσταλτικότητα και να καθυστερήσει την περισταλτική ταχύτητα του τελικού ειλεού, μέσω επιδράσης στους χολινεργικούς νευρώνες[182,183]. Αν και η περίπτωση του μεθάνιου είναι εξαιρετικά ενδιαφέρουσα, από την άλλη πλευρά είναι επίσης και ένα αίνιγμα, καθώς παράγεται από τα αρχαεα και όχι τα βακτήρια. Στον άνθρωπο, υπερβολική παραγωγή μεθάνιου (υψηλά επίπεδα ώστε να οδηγήσουν σε θετική δοκιμασία αναπνοής μεθάνιου) προκαλείται από το *Methanobrevibacter smithii*, το οποίο είναι το κυρίαρχο μεθανογόνο στο ανθρώπινο έντερο[173,184].

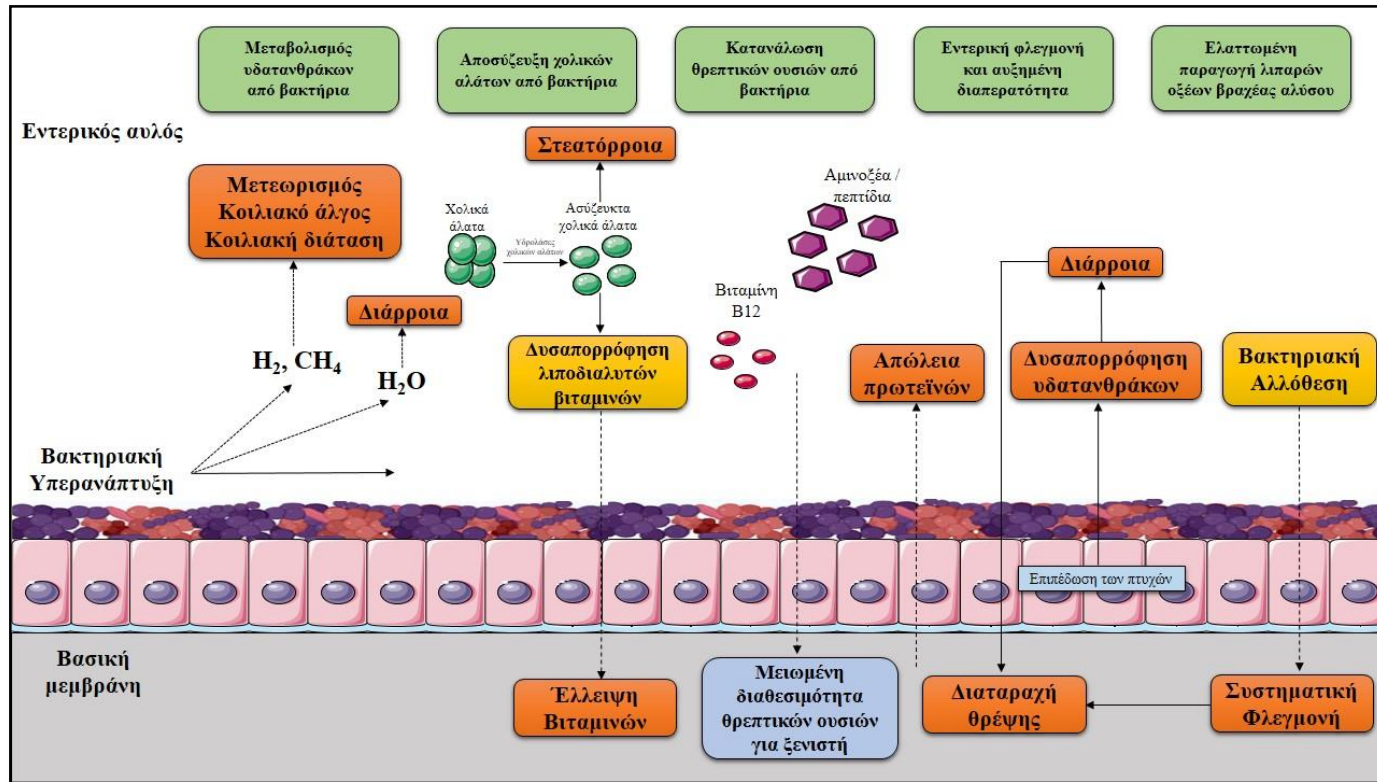
#### 2.3.4 Μικρόβια που εμπλέκονται στη παθογένεια του συνδρόμου

Το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης μπορεί να προκληθεί από βακτήρια ή αρχαεα, ένα ή περισσότερα είδη μικροοργανισμών, *Gram*-θετικά ή *Gram*-αρνητικά βακτήρια και αναερόβιους ή αερόβιους μικροοργανισμούς. Σε μια μελέτη εγκάρσιας τομής στην οποία οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε καλλιέργεια δωδεκαδακτυλικού υγρού (με διαγνωστικό όριο > 10<sup>3</sup> CFU / mL) [185], το σύνδρομο διαγνώστηκε στο 20% των περιπτώσεων, με το 54,7% αυτών των περιπτώσεων να προκαλείται από έναν μικροοργανισμό και από δύο στις υπόλοιπες. Η συντριπτική πλειοψηφία των βακτηρίων που απομονώθηκαν ανήκαν στα φύλα *Proteobacteria* και *Firmicutes*, με συχνότερο το *Escherichia coli*. Σε μια άλλη μελέτη με την ίδια διαγνωστική μεθοδολογία, το σύνδρομο εντοπίστηκε στο 19,4% των ασθενών[186]. Ομοίως, τα περισσότερα παθογόνα βακτήρια ήταν μέλη των φύλων *Proteobacteria* και *Firmicutes* και στο 75% των περιπτώσεων η υπερανάπτυξη να οφείλεται σε ένα μικροοργανισμό.

#### 2.3.5 Προτεινόμενο μοντέλο νόσου

Όταν μειώνεται η έκκριση γαστρικού οξέος, τα *Gram* (+) βακτήρια από την ανώτερη αναπνευστική οδό είναι κυρίως υπεύθυνα για το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης. Φάρμακα όπως οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, αυτοάνοση ή

στα πλαίσια λοίμωξης από *H. Pylori* γαστρίτιδα που έχει ως αποτέλεσμα την ατροφία του γαστρικού βλεννογόνου, χειρουργική γαστρεκτομή και ο υποσιτισμός είναι οι κύριες αιτίες σε αυτή τη περίπτωση. Όταν όμως, η εντερική κάθαρση δεν είναι αποτελεσματική, η υπερανάπτυξη των βακτηρίων του τύπου του παχέος εντέρου [κατά κύριο λόγο *Gram* (-) αναερόβια] είναι το πιθανότερο γεγονός[165,166]. Η ανάπτυξη μεγάλης ποσότητας βακτηρίων στο λεπτό έντερο επάγει την εμφάνιση μη ειδικής μακροσκοπικής και μικροσκοπικής φλεγμονής του βλεννογόνου, με τελικό αποτέλεσμα μεταβολές του επιθηλίου που περιλαμβάνουν επιπέδωση των λαχνών και βλάβη των ψυκτροειδών παρυφών. Η δράση της δισακχαριδάσης των εντεροκυττάρων και της υδρολάσης εντός των ψυκτροειδών παρυφών διαταράσσεται σε σημαντικό βαθμό, με συνέπεια να παρεμποδιστεί ο μεταβολισμός των υδατανθράκων. Η αποδόμηση των πρωτεϊνών από τα βακτήρια επίσης αυξάνεται, ενώ το άζωτο που παράγεται από τον καταβολισμό των τροφών διοχετεύεται προς το σχηματισμό ουρίας, ελαττώνοντας την πρόσληψη αμινοξέων και αυξάνοντας τη παραγωγή αμμωνίας. Επιπλέον, η μικροβιακή αποσύζευξη των χολικών οξέων οδηγεί στην παραγωγή μεταβολιτών (πχ λιθοχολικό οξύ) που είναι ελάχιστα απορροφήσιμοι αλλά είναι ταυτόχρονα τοξικοί για τα εντεροκύτταρα, μειώνοντας παράλληλα την απορρόφηση των λιπιδίων και των λιποδιαλυτών βιταμινών (A, D, E και K). Η απορρόφηση της βιταμίνης B12 και του σιδήρου μειώνεται επίσης, ενώ τα επίπεδα φυλλικού οξέος και βιταμίνης K1 μπορεί να αυξηθούν ως αποτέλεσμα της βακτηριακής σύνθεσης[150,165,187]. Τα βακτήρια μπορούν επίσης να παράγουν διάφορους τοξικούς παράγοντες όπως αμμωνία, D-γαλακτικό και ενδογενείς βακτηριακές πεπτιδογλυκάνες ενώ το σύνδρομο συνδέεται επίσης με αυξημένες ενδοτοξίνες στον ορό και βακτηριακές ενώσεις που διεγείρουν την παραγωγή (προ) φλεγμονωδών κυταροκινών (**Εικόνα 8**) [188].



Εικόνα 8. Μηχανισμοί μέσω των οποίων το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου επηρεάζει τον ξενιστή

## 2.4 Κλινική εικόνα

Το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης εκδηλώνεται μέσω μη ειδικής συμπτωματολογίας, που περιλαμβάνει γαστρεντερικά και μη συμπτώματα (**Πίνακας 8**)[150]. Κατά σειρά συχνότητας τα σημεία και συμπτώματα που αναφέρονται στη βιβλιογραφία είναι το χρόνιο κοιλιακό άλγος, η κοιλιακή διόγκωση, η διάρροια, ο μετεωρισμός και η ναυτία, η στετόρροια, η απώλεια βάρους και σημεία ανεπάρκειας βιταμινών (οστεομαλακία, υπασβεστιαμία, οστεοπόρωση, νευροπάθεια, αναιμία). Συνήθως, τα δύο τρίτα των ασθενών αναφέρουν ένα ή και παραπάνω από τα συμπτώματα. Προφανώς, οι κλινικές εκδηλώσεις δεν είναι συγκεκριμένες και μπορεί να αλληλεπικαλύπτονται ή να ποικίλλουν σε συχνότητα, διάρκεια και σοβαρότητα, αντικαταπτορίζοντας τις υποκείμενες συνθήκες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση του συνδρόμου[189]. Εντούτοις, τα δεδομένα δείχνουν ότι το σύνδρομο μπορεί να είναι και πλήρως ασυμπτωματικό. Το σύνδρομο μπορεί επίσης να μοιάζει με το αυτό του ευερέθιστου εντέρου με μη συγκεκριμένα συμπτώματα (μετεωρισμός, κοιλιακή δυσφορία, διάρροια, κοιλιακό άλγος). Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, υπάρχουν ενδείξεις δυσαπορρόφησης (απώλεια βάρους, στεατόρροια, υποσιτισμός), διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας, εκδηλώσεις του δέρματος (ροδόχρου ακμής), αρθραλγίες και σύνδρομο ανεπάρκειας (αναιμία, τετανία στην υποκαλιαιμία που προκαλείται από ανεπάρκεια βιταμίνης D, μεταβολική ασθένεια των οστών κ.λπ.). Η αναιμία είναι συνήθως μακροκυτταρική (μεγαλοβλαστική) λόγω της ανεπάρκειας βιταμίνης B12. Η d-γαλακτική οξέωση είναι μια σοβαρή επιπλοκή των ασθενών με σύνδρομο βραχέος εντέρου που προκαλείται από υπερβολική ανάπτυξη γαλακτοβακίλλων και όταν εκδηλώνεται κλινικά, εμφανίζονται συμπτώματα που περιλαμβάνουν νευρολογικές διαταραχές όπως σύγχυση, παρεγκεφαλιδική αταξία και απώλεια μνήμης[190].

**Πίνακας 8.** Κλινικές εκδηλώσεις συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης λεπτού εντέρου

<b>Μη ειδικά συμπτώματα</b>
• Μετεωρισμός
• Κοιλιακό άλγος / δυσφορία
• Διάρροια
• Κοιλιακή διάταση
• Σημεία δυσαπορρόφησης
• Απώλεια βάρους
• Στεατόρροια
• Διαταραχές θρέψης
• Αρθραλγίες
<b>Ευρήματα από τον εργαστηριακό έλεγχο</b>
• Μακροκυτταρική αναιμία (εξαιτίας έλλειψης B12)
• Μικροκυτταρική αναιμία (χρόνια απώλεια αίματος από το πεπτικό)
• Τετανία σε υπασβεσταιμία
• Μεταβολική νόσο οστών
• Πολυνευροπάθεια
• d-γαλακτική οξέωση (σε σύνδρομο βραχέος εντέρου)

Τα συμπτώματα του συνδρόμου ενδέχεται να εμφανίζονται ως συμπτώματα άλλων παθήσεων όπως σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου ή λειτουργική δυσπεψία. Αυτό οφείλεται εν μέρει στην ποικίλη παρουσίαση των ασθενών με το σύνδρομο και τον αριθμό των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου που μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη του. Για παράδειγμα, σε έναν ασθενή με χρόνια παγκρεατίτιδα, είναι δύσκολο να καθοριστεί εάν η διάρροια είναι αποτέλεσμα ανεπάρκειας της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος ή από συνυπάρχον σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης καθώς και σε ποιο βαθμό τα συμπτώματα σχετίζονται με την παγκρεατική ανεπάρκεια ή το σύνδρομο[152]. Συνεπώς, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όχι μόνο στο προφίλ των συμπτωμάτων αλλά και σε παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου κατά την αξιολόγηση ασθενών.

## 2.5 Διάγνωση

Το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης μπορεί να διαγνωστεί μέσα από μια σειρά επεμβατικών και μη επεμβατικών μεθόδων (**Πίνακας 9**).

### *Μη επεμβατικές μέθοδοι*

#### *Αξιολόγηση των κλινικών συμπτωμάτων*

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης είναι μη ειδικά και ως εκ τούτου η χρήση τους ως διαγνωστικό κριτήριο δεν επιτρέπει την ασφαλή ταυτοποίηση του συνδρόμου. Σε μία αναδρομική μελέτη 5045 ασθενών που υποβλήθηκαν σε δοκιμασία αναπνοής γλυκόζης, διαπιστώθηκε παρόμοιος επιπολασμός ναυτίας, κοιλιακού άλγους, μετεωρισμού και διάρροιας σε αυτούς με θετική δοκιμασία ( $n = 1680$ ) σε σύγκριση με τους ασθενείς με αρνητική δοκιμασία[191].

### *Κλινική ανταπόκριση σε εμπειρική θεραπεία αντιβιοτικών*

Δεδομένης της μη ειδικής φύσης των συμπτωμάτων του συνδρόμου, τη πιθανότητα κατάχρησης αντιβιοτικών και ανάπτυξη αντοχής καθώς και τη πιθανότητα εμφάνισης λοίμωξης από *Clostridium difficile*, η εμπειρική θεραπεία με αντιβιοτικά μπορεί να εκθέσει τους ασθενείς σε αδικαιολόγητους κινδύνους. Επίσης, δεν υπάρχει αντικειμενική μέθοδος αξιολόγησης της ανταπόκρισης των συμπτωμάτων. Κατά συνέπεια, η συγκεκριμένη προσέγγιση δεν συστήνεται[149,192].

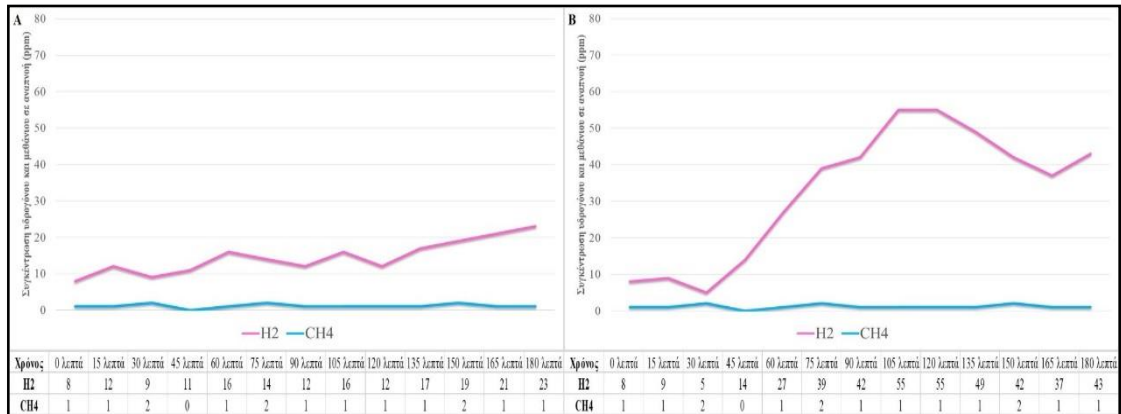
### *Δοκιμασίες αναπνοής*

Η ποσοτικοποίηση των αερίων του υδρογόνου και του μεθανίου σε δείγματα αναπνοής παραμένει η πιο φθηνή, μη επεμβατική και ευρέως διαθέσιμη δοκιμασία για τη διάγνωση του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης[149]. Το σύνδρομο διαγιγνώσκεται όταν διαπιστώνεται αύξηση του εκπνεόμενου υδρογόνου ( $H_2$ ) κατά 20 ppm (η απέκκριση αερίων ποσοτικοποιείται ως μέρη ανά εκατομμύριο – parts per million με τα δείγματα να λαμβάνονται ανά χρονικά διαστήματα των 15 λεπτών) πάνω από την αρχική τιμή εντός των πρώτων 90 λεπτών της δοκιμασίας με λακτουλόζη ή γλυκόζη είτε όταν υπάρχει αύξηση του εκπνεόμενου μεθανίου ( $CH_4$ ) κατά 10 ppm σε οποιοδήποτε χρονική στιγμή (**Εικόνες 9 - 11**) [151].

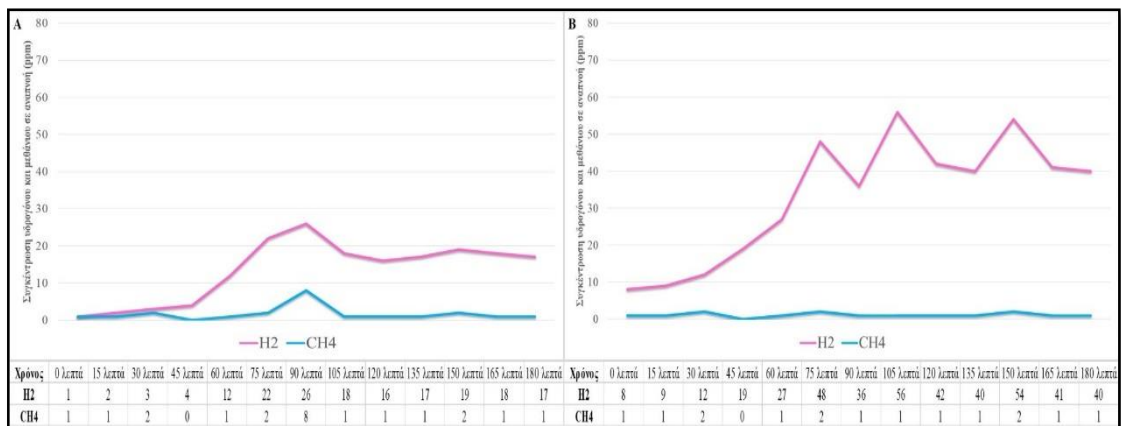
**Πίνακας 9.** Διαγνωστικές δοκιμασίες για το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης λεπτού εντέρου

Διαγνωστική δοκιμασία	Υπόστρωμα που χρησιμοποιείται	Πρωτόκολλο δοκιμασίας	Ερμηνεία δοκιμασίας	Διαγνωστική ακρίβεια	Μειονεκτήματα της μεθόδου
<i>Δοκιμασίες αναπνοής</i>					
Γλυκόζης	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μονοσακχαρίτης</li> <li>Απορροφάται στο εγγύς λεπτό έντερο</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>75 g γλυκόζης σε 250 mL νερού</li> <li>Τα δείγματα αναπνοής συλλέγονται κάθε 15 λεπτά για 90-120 λεπτά</li> <li>Μέτρηση υδρογόνου και μεθάνιου</li> </ul>	Αύξηση υδρογόνου $\geq 20$ ppm από βασική τιμή 'H Αύξηση μεθανίου $\geq 10$ ppm από βασική τιμή 'H Αύξηση σε υδρογόνο και μεθάνιο συνδυασμένες $\geq 15$ ppm από βασική τιμή	Ευαισθησία: 20% – 93% Ειδικότητα: 30% – 86%	Αρνητική εξέταση αποκλείει την βακτηριακή υπερανάπτυξη σε εγγύς αλλά όχι στο άπω τμήμα του εντέρου, ακατάλληλη σε Σακχαρώδη Διαβήτη
Λακτουλόζης	<ul style="list-style-type: none"> <li>Δισακχαρίτης</li> <li>Μη απορροφήσιμος</li> <li>Φτάνει σε παχύ έντερο</li> <li>Μέτρηση χρόνου εντερικής διάβασης</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>10 g λακτουλόζης</li> <li>Τα δείγματα αναπνοής συλλέγονται κάθε 15 λεπτά για 180-240 λεπτά</li> <li>Μέτρηση υδρογόνου</li> </ul>	Αύξηση υδρογόνου $\geq 20$ ppm από βασική τιμή στα 90 λεπτά <i>Ερμηνεία των αποτελεσμάτων απαιτεί αξιόπιστη διαφοροποίηση της αιχμής του παχέος από το λεπτό έντερο – δεν απαιτούνται πλέον 2 κορυφές για τη διάγνωση</i>	Ευαισθησία: 31% – 68% Ειδικότητα : 44% – 100%	Μπορεί να επιταχύνει το χρόνο εντερικής διάβασης δίνοντας ψευδώς θετικά αποτελέσματα, δύσκολη ερμηνεία
Φρουκτόζης	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μονοσακχαρίτης</li> <li>Απορροφάται στο εγγύς λεπτό έντερο</li> <li>Κατάλληλο για ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>25 g φρουκτόζης σε 250 mL νερού</li> <li>Τα δείγματα αναπνοής συλλέγονται κάθε 15 λεπτά για 180 λεπτά</li> <li>Μέτρηση υδρογόνου και μεθάνιου</li> </ul>	Αύξηση υδρογόνου $\geq 20$ ppm από βασική τιμή 'H Αύξηση μεθανίου $\geq 10$ ppm από βασική τιμή 'H Αύξηση σε υδρογόνο και μεθάνιο συνδυασμένες $\geq 15$ ppm από βασική τιμή	Ευαισθησία: 25% – 71% Ειδικότητα: 42% – 92%	Ελάχιστα δεδομένα, δυσχερής η διάκριση μεταξύ δυσανεξίας στη φρουκτόζη και βακτηριακή υπερανάπτυξη
<i>Καλλιέργεια υγρού αναρρόφησης από το λεπτό έντερο</i>					
Δωδεκαδακτύλου	Διενέργεια ενδοσκόπησης ανώτερου πεπτικού	<ul style="list-style-type: none"> <li>Λήψη 3-5 mL δωδεκαδακτυλικού υγρού χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική (αποστειρωμένα γάντια)</li> </ul>	Θετική δοκιμή: $\geq 10^3$ CFU / mL	Χρυσός κανόνας διάγνωσης	Επεμβατική, χρονοβόρα, αυξημένο κόστος
Νήστιδας	Διενέργεια ενδοσκόπησης ανώτερου πεπτικού	<ul style="list-style-type: none"> <li>Λήψη 3-5 mL νηστιδικού υγρού χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική (αποστειρωμένα γάντια)</li> </ul>	Θετική δοκιμή: $\geq 10^3$ CFU / mL	Χρυσός κανόνας διάγνωσης	Επεμβατική, χρονοβόρα, αυξημένο κόστος

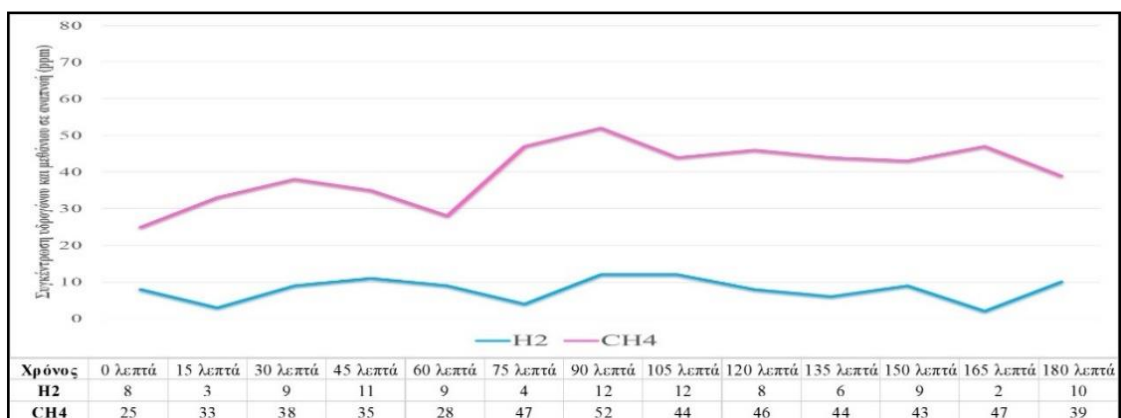




**Εικόνα 9.** Γραφική απεικόνιση των δοκιμασιών αναπνοής που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου. Η απέκκριση υδρογόνου – H<sub>2</sub> ποσοτικοποιείται ως μέρη ανά εκατομμύριο (ppm). **(Α)** φυσιολογική δοκιμασία αναπνοής γλυκόζης (καμία αιχμή απέκκρισης υδρογόνου), **(Β)** δοκιμασία αναπνοής γλυκόζης που υποδηλώνει βακτηριακή υπερανάπτυξη (παρουσία κορυφής έκλυσης υδρογόνου).



**Εικόνα 10.** **(Α)** φυσιολογική δοκιμασία αναπνοής λακτουλόζης (παρουσία καθυστερημένης αύξησης απέκκρισης υδρογόνου - περισσότερο από 90 λεπτά μετά τη κατάποση), **(Β)** δοκιμασία αναπνοής λακτουλόζης που υποδηλώνει βακτηριακή υπερανάπτυξη (παρουσία πρόωρης και παρατεταμένης αύξησης απέκκρισης υδρογόνου - 90 λεπτά μετά την κατάποση).



**Εικόνα 11.** Δοκιμασία αναπνοής στην οποία μετράται το εκπνεόμενο μεθάνιο - CH<sub>4</sub>. Τα επίπεδα ξεπερνούν τα 10 ppm, υποδηλώνοντας υπερανάπτυξη βακτηρίων που παράγουν μεθάνιο.

Τα παλαιότερα κριτήρια ROME συνιστούσαν τη χρήση γλυκόζης ως υπόστρωμα λόγω μεγαλύτερης ακρίβειας ορίζοντας την βακτηριακή υπερανάπτυξη ως αύξηση του υδρογόνου κατά 12 ppm πάνω από την αρχική[193]. Το ανθρώπινο σώμα δεν διαθέτει κάποιο μέσο παραγωγής υδρογόνου και μεθάνιου πέρα από τον ενδοαυλικό μικροβιακό μεταβολισμό και τη μεθανογένεση, αντίστοιχα[194]. Οι υδατάνθρακες διασπώνται από τα μικρόβια παράγοντας υδρογόνο (βακτήρια που παράγουν υδρογόνο). Το ενδοαυλικό υδρογόνο, απορροφάται στη συστηματική κυκλοφορία και μεταφέρεται στους πνεύμονες όπου στη συνέχεια απελευθερώνεται μέσω της αναπνοής[195]. Επιπλέον, ο χρόνος εντερικής διάβασης που είναι το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από τη κατάποση μιας ουσίας μέχρι την άφιξη της στο τυφλό, έχει αποδειχθεί ότι είναι κατά μέσο όρο περίπου 90 λεπτά[196]. Βάσει των παραπάνω, η χορήγηση ενός υποστρώματος (λακτουλόζης ή γλυκόζης) σε έναν ασθενή με πιθανό σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης οδηγεί στην εμφάνιση αύξησης της τιμής του υδρογόνου στο λεπτό έντερο (κορυφή – peak), που εμφανίζεται πριν να ολοκληρωθεί ο συνολικός χρόνος εντερικής διάβασης (δηλ., 90 λεπτά). Γλυκόζη (50 g σε 250 mL νερού, διάρκεια δοκιμασίας: 120 λεπτά) και λακτουλόζη (10 g σε 100 mL νερό, διάρκεια δοκιμασίας: 180–240 λεπτά) είναι τα υποστρώματα που χρησιμοποιούνται συνήθως για τις δοκιμασίες αναπνοής[166]. Η γλυκόζη απορροφάται πλήρως στο εγγύς λεπτό έντερο χωρίς να φτάνει στο παχύ έντερο, ενώ η λακτουλόζη φτάνει άθικτη στο τυφλό. Έτσι, σε περίπτωση βακτηριακής υπερανάπτυξης, χορήγηση γλυκόζης οδηγεί σε αύξηση του υδρογόνου (κορυφή) που παράγεται στο λεπτό έντερο (δηλ., <90 λεπτά) (**Εικόνα 9**) ενώ στη περίπτωση της λακτουλόζης εκτός από αυτήν την πρώτη αύξηση (κορυφή), θα υπάρχει και μια δεύτερη αύξηση (κορυφή) στη τιμή του υδρογόνου και αντιστοιχεί στο παχύ έντερο (**Εικόνα 10**). Η πρόωρη αιχμή παράγεται από την βακτηριακή υπερανάπτυξη στο λεπτό έντερο και η δεύτερη προκαλείται από το μεταβολισμό των μικροβίων στο παχύ έντερο. Κάθε υπόστρωμα έχει τα δικά του πλεονεκτήματα και περιορισμούς. Με τη χρήση γλυκόζης, μπορεί να προκύψουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε περίπτωση καθυστερημένης γαστρικής κένωσης ή βακτηριακής υπερανάπτυξης στο απώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου (δηλ. ειλεού), κι αυτό διότι η γλυκόζη απορροφάται πλήρως στο εγγύς έντερο. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί επίσης να προκύψουν σε περίπτωση παρατεταμένου χρόνου εντερικής διάβασης ή επί παρουσίας μικροοργανισμών που παράγουν μεθάνιο[193]. Το *Methanobrevibacter smithii* (*M. smithii*), μέλος των αρχαεων είναι το πιο άφθονο μεθανογόνο και παράγει μεθάνιο, χρησιμοποιώντας υδρογόνο, κάτι που μπορεί να

οδηγήσει σε ψευδώς αρνητική δοκιμασία. Η αποβολή μεθανίου μπορεί να είναι παρούσα σε πολλούς ασθενείς με αρνητική καλλιέργεια και μπορεί να οφείλεται στην αδυναμία της καλλιέργειας να ταυτοποιήσει μεγάλο ποσοστό των μικροβίων. Έτσι, συνιστάται η μέτρηση τόσο του υδρογόνου όσο και του μεθανίου (**Εικόνα 11**). Η παραγωγή των αερίων είναι μεταβλητή και εξαρτάται όχι μόνο από τη συγκέντρωση και τα είδη των βακτηρίων, αλλά και τις ποσότητες υδατανθράκων και την απορροφητική ικανότητα του λεπτού εντέρου. Η απουσία ενός καθολικά αποδεκτού χρυσού διαγνωστικού προτύπου και ορίων αύξησης της συγκέντρωσης υδρογόνου ή μεθανίου που να σηματοδοτούν τη διάγνωση του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης, καθιστούν εξαιρετικά δυσχερή τον ακριβή προσδιορισμό των χαρακτηριστικών των δοκιμασιών αναπνοής. Σε μια συστηματική ανασκόπηση[149], αξιολογήθηκαν 11 μελέτες που προσπάθησαν να επικυρώσουν την ακρίβεια της δοκιμασίας αναπνοής λακτουλόζης για το σύνδρομο βακτηριακής ανάπτυξης. Η ευαισθησία κυμάνθηκε από 31% έως 68% και η ειδικότητα από 44% έως 100%. Η ευαισθησία της δοκιμασίας αναπνοής γλυκόζης βρέθηκε να κυμαίνεται από 20% έως 93% με ειδικότητα από 30% έως 86%. Στη πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας πάνω στο ίδιο θέμα, η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων 14 μελετών με 757 ασθενείς συνολικά, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ευαισθησία της δοκιμασίας αναπνοής γλυκόζης είναι 42% έναντι 54,5% της δοκιμασίας με λακτουλόζη αλλά η ειδικότητα της είναι 83,2% σε σύγκριση με 70,6% της δοκιμασίας λακτουλόζης[197]. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν τη χρήση της δοκιμασίας αναπνοής με υπόστρωμα τη γλυκόζη έναντι της λακτουλόζης. Αν και οι ασθενείς εμφανίζουν παρόμοια συμπτώματα όπως μετεωρισμό και κοιλιακή διάταση ανεξάρτητα από το πρότυπο παραγωγής αερίου, εκείνοι με υπερβολική παραγωγή μεθανίου έχουν πενταπλάσιες πιθανότητες να έχουν δυσκοιλότητα[173]. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο διαγνωστικό όριο είναι η αύξηση κατά 12 ppm στη παραγωγή υδρογόνου από την αρχική τιμή για να χαρακτηριστεί θετική η δοκιμασία αναπνοής με γλυκόζη και σταθερή αύξηση (εντός 90 λεπτών από τη κατανάλωση του υποστρώματος) μεγαλύτερη από 10 ppm ή 20 ppm για να χαρακτηριστεί θετική η δοκιμασία λακτουλόζης. Τέλος, για να είναι μια δοκιμασία αναπνοής αξιόπιστη, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν ακολουθήσει ένα συγκεκριμένο χρονοδιάγραμμα συστάσεων. Υπακτικά, αντιβιοτικά και προκινητικά απαγορεύονται για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από τη δοκιμασία ενώ την ημέρα της εξέτασης, συνιστάται η αποφυγή πλυσίματος του στόματος με αντισηπτικά και το κάπνισμα[193].

### *Επεμβατικές μέθοδοι*

#### *Καλλιέργεια υγρού αναρρόφησης από το λεπτό έντερο*

Το αποδεκτό «χρυσό» πρότυπο για τη διάγνωση του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης είναι η καλλιέργεια και μέτρηση του βακτηριακού φορτίου σε υγρό που αναρροφάται από το λεπτό έντερο [198-200]. Σε αντίθεση με τις διαγνωστικές δοκιμασίες της αναπνοής, η αναρρόφηση υγρού από το λεπτό έντερο είναι μια χρονοβόρα, δαπανηρή και επεμβατική διαδικασία, απαιτώντας ενδοσκόπηση και καταστολή του ασθενούς. Η μέθοδος έχει επιπρόσθετως και άλλους σημαντικούς περιορισμούς. Μπορεί να είναι ψευδώς αρνητική σε ένα σημαντικό ποσοστό διότι αδυνατεί να διαγνώσει την βακτηριακή υπερανάπτυξη στο περιφερικό λεπτό έντερο, το οποίο είναι πέρα από τις δυνατότητες προσέγγισης με τα συμβατικά ενδοσκόπια, ενώ υπάρχει ο κίνδυνος επιμόλυνσης του δείγματος. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι προσεγγίσεις βασισμένες στην καλλιέργεια έχουν μεγάλη πιθανότητα να ανιχνεύσουν μόνο μια μειοψηφία του υπάρχοντος βακτηριακού φορτίου (μόνο το 30% των βακτηρίων είναι δυνατό να καλλιεργηθούν σε συνηθισμένες εργαστηριακές συνθήκες). Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, συγκεντρώσεις  $\geq 10^3$  CFU θα πρέπει να θεωρούνται ενδεικτικές ύπαρξης βακτηριακής υπερανάπτυξης [152].

#### *Νεότερες μέθοδοι διάγνωσης*

Οι μέθοδοι ανάλυσης αλληλουχίας αποτελούν σήμερα τις πιο σύγχρονες μεθόδους μελέτης της σύνθεσης και μεταβολικής δραστηριότητας του εντερικού μικροβιώματος. Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος μελετάται αποτελεσματικότερα με ανάλυση αλληλουχίας 16S rRNA, που επιτρέπει τη διαφοροποίηση σε επίπεδο γένους. Ωστόσο η τεχνική μειονεκτεί στο γεγονός ότι δεν παράγει απόλυτα στοιχεία σχετικά με τις ποσότητες βακτηρίων, αλλά αντίθετα παρέχει μια σχετική αναλογία για κάθε φύλο. Ο δεύτερος τρόπος που αξίζει να αναφερθεί είναι η ανάλυση της μεταγονιδιωματικής αλληλουχίας (*metagenomic sequencing*). Ενώ η ανάλυση αλληλουχίας 16S rRNA παρέχει μια γενική επισκόπηση της μικροβιακής σύνθεσης, η ανάλυση της μεταγονιδιωματικής αλληλουχίας επιτρέπει όχι μόνο την ακριβή ποσοτική και ποιοτική ταυτοποίηση αλλά και την εκτίμηση της μεταβολικής δραστηριότητας του κάθε επιμέρους πληθυσμού. Σε μια μελέτη από την Ελλάδα με ανάλυση αλληλουχίας 16S ριβοσωμικού RNA (rRNA), η αλληλούχιση μιας ομάδας από ασθενείς αποκάλυψε χαμηλότερη μικροβιακή διαφοροποίηση στο δωδεκαδάκτυλο στα άτομα με σύνδρομο

ευερέθιστου εντέρου σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς το σύνδρομο[201]. Τα σημαντικότερα ευρήματα ήταν οι αυξήσεις σε *Escherichia / Shigella* ( $p=0,005$ ) και *Aeromonas* ( $p=0,051$ ) και μειώσεις στο *Acinetobacter* ( $p=0,024$ ), το *Citrobacter* ( $p=0,031$ ) και *Microvirgula* ( $p=0,036$ ). Στη μεγαλύτερη μελέτη μέχρι σήμερα, η αλληλούχιση ήταν σε θέση να επικυρώσει την ύπαρξη συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης (ως  $\geq 10^3$  CFU / mL σε καλλιέργεια με άγαρ MacConkey) με βάση τη συσχέτιση με συμπτώματα, την ανάλυση αλληλουχίας και τα αποτελέσματα της δοκιμασίας αναπνοής[202].

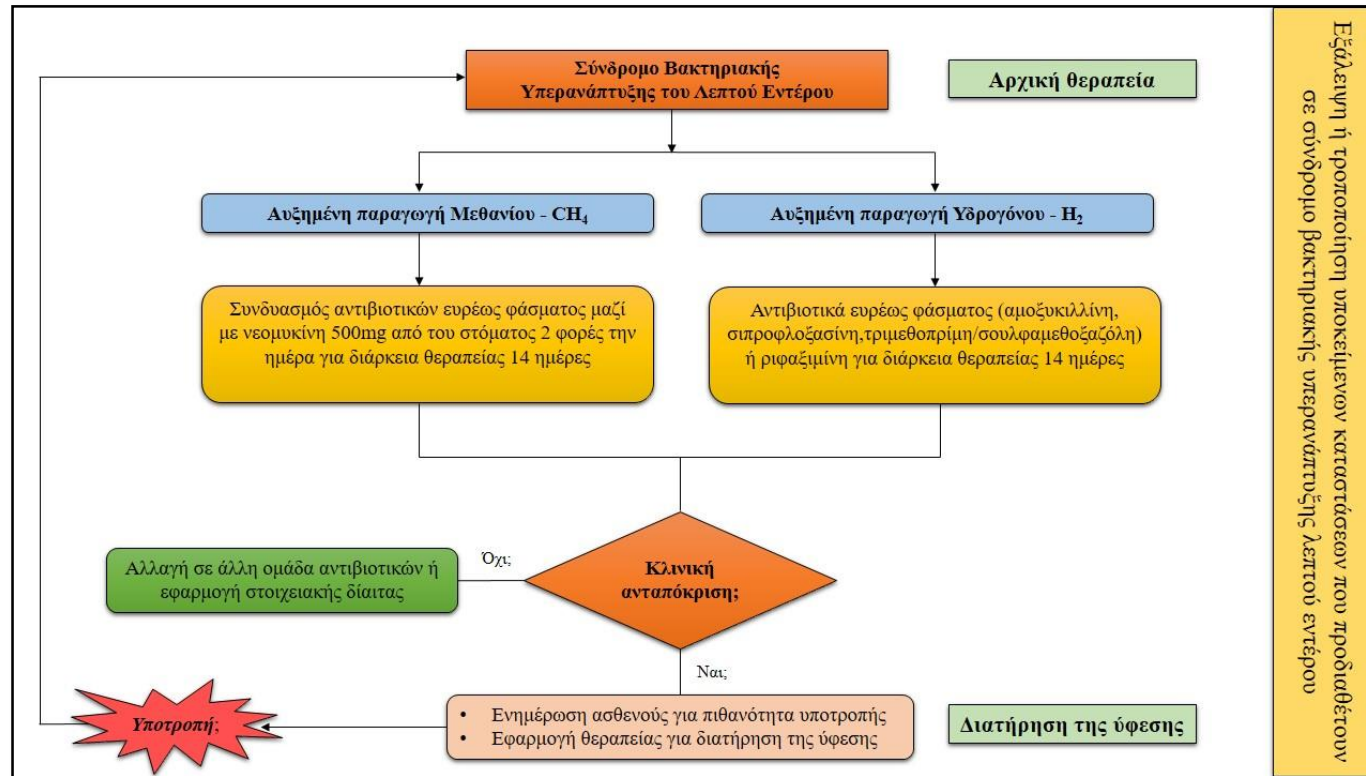
## 2.6 Θεραπεία

Η θεραπεία του συνδρόμου βασίζεται σε τρεις άξονες: (α) την αποκατάσταση της βακτηριακής μικροχλωρίδας του λεπτού εντέρου, (β) τη διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης και (γ) την αναγνώριση και θεραπεία των υποκείμενων καταστάσεων που προδιαθέτουν στην εμφάνιση του συνδρόμου (**Εικόνα 12**).

### 2.6.1 Αποκατάσταση της βακτηριακής χλωρίδας

#### *Θεραπεία με αντιβιοτικά*

Τα αντιβιοτικά αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για την αρχική θεραπεία του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης (**Πίνακας 10**) [152]. Στόχος της χρήσης τους είναι η μείωση του πλυθυσμού των βακτηρίων στο λεπτό έντερο. Δεδομένης της περιορισμένης ποιοτικής και ποσοτικής εκτίμησης των βακτηρίων που προκαλούν τα συμπτώματα, η επιλογή, δοσολογία, και η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας δεν είναι ακόμα πλήρως γνωστά. Επιπλέον, καθώς οι αρνητικές συνέπειες της χρήσης αντιβιοτικών έχουν αυξηθεί, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών, ανεπιθύμητων αντιδράσεων και της αύξησης ευκαιριακών λοιμώξεων από *Clostridioides difficile*, απαιτείται ιδιαίτερα προσεκτική προσέγγιση. Μια συστηματική ανασκόπηση 23 μελετών εξέτασε το ρόλο των αντιβιοτικών στη θεραπεία του συνδρόμου [149]. Τα πιο κοινά αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η κλινδαμυκίνη, η μετρονιδαζόλη, νεομυκίνη, ριφαξιμίνη και τετρακυκλίνη ενώ άλλες αντιμικροβιακές ενώσεις όπως αμπικιλλίνη, αμοξικιλίνη, χλωραμφενικόλη, η σιπροφλοξασίνη, η ερυθρομυκίνη και η τριμεθοπρίμη / σουλφαμεθοξαζόλη επίσης χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία του συνδρόμου αλλά σε μικρότερο αριθμό ασθενών. Συνολικά, η κλινική ανταπόκριση - όπως ορίστηκε από τον κάθε ερευνητή - ήταν το πιο κοινό πρωτογενές καταληκτικό σημείο, εμφανίζοντας διακύμανση από 35% έως 100%.



Εικόνα 12. Προτεινόμενος αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου

**Πίνακας 10.** Προτεινόμενα αντιβιοτικά για τη θεραπεία του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου

<i>Αντιβιοτικό</i>	<i>Προτεινόμενη Δόση</i>	<i>Αποτελεσματικότητα (από βιβλιογραφία)</i>
<b><i>Μη απορροφήσιμα αντιβιοτικά</i></b>		
Ριφαξιμίνη	550 mg 3 φορές την ημέρα	61% – 78%
<b><i>Συστηματικά αντιβιοτικά</i></b>		
Αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό οξύ	875 mg 2 φορές την ημέρα	50%
Σιπροφλοξασίνη	500 mg 2 φορές την ημέρα	43% – 100%
Δοξυκυκλίνη	100 mg 2 φορές την ημέρα	-
Μετρονιδαζόλη	250 mg 3 φορές την ημέρα	43% – 87%
Νεομυκίνη	500 mg 2 φορές την ημέρα	33% – 55%
Νορφλοξασίνη	400 mg 1 φορά την ημέρα	30% – 100%
Τετρακυκλίνη	250 mg 1 φορά την ημέρα	87,5%
Τριμεθοπρίμη - σουλφαμεθοξαζόλη	160 mg/800 mg 2 φορές την ημέρα	95%



Σε μια μετα-ανάλυση 10 κλινικών μελετών με εικονικό φάρμακο, τα αντιβιοτικά αποδείχθηκαν ανώτερα από το εικονικό φάρμακο [95% διάστημα αξιοπιστίας Confidence interval (CI): 47-56% για τα αντιβιοτικά σε σύγκριση 10% (95% διάστημα αξιοπιστίας: 5-18%) για το εικονικό φάρμακο][203]. Η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση διαπίστωσε επίσης ότι αν και το αντιβιοτικό ριφαξιμίνη ήταν το συχνότερα χρησιμοποιούμενο, εν τούτοις δεν υπερείχε σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [λόγος αποτελεσματικότητας: 1,97 (95% διάστημα αξιοπιστίας 0,93-4,17)]. Για την ανάλυση αυτή, ωστόσο χρησιμοποιήθηκαν μόνο τρεις μελέτες με σημαντική ετερογένεια κάτι που περιορίζει την εγκυρότητα του αποτελέσματος. Η ίδια συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι η μονοθεραπεία με 1200 mg ριφαξιμίνη ημερησίως ήταν αποτελεσματική επάγοντας την ύφεση σε 60,8% των ασθενών. Αν και ο ακριβής μηχανισμός της δράσης δεν έχει εξακριβωθεί ακόμα, η ριφαξιμίνη πολύ συχνά υιοθετείται ως προσέγγιση πρώτης γραμμής, καθώς συνδυάζει το πλεονέκτημα της ελάχιστης - σχεδόν μηδενικής (< 0,4%) - συστηματικής απορρόφησης με ισχυρή βακτηριοκτόνο δράση έναντι αερόβιων και αναερόβιων βακτηρίων, καθώς και ευνοϊκές επιδράσεις στο εντερικό ανοσοποιητικό σύστημα. Μια πλέον πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της θεραπείας με ριφαξιμίνη στο σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης περιέλαβε δεδομένα από 32 κλινικές μελέτες (8 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και 24 προοπτικές μελέτες κοορτής) με περισσότερους από 1300 ασθενείς[204]. Παρά τους περιορισμούς, διαπιστώθηκε συνολικό ποσοστό θεραπείας του συνδρόμου 70,8% [95% διάστημα αξιοπιστίας: 61,4-78,2]), με τα ανεπιθύμητα συμβάντα στο 4,6% των περιπτώσεων και την ανταπόκριση στη θεραπεία να είναι δόσο-εξαρτώμενη (η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη δόση ήταν τα 1200 mg την ημέρα), επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα της προηγούμενης συστηματικής ανασκόπησης[149]. Στις περιπτώσεις υπερβολικής παραγωγής μεθανίου, η ριφαξιμίνη μόνη της ενδέχεται να μην έχει την αναμενόμενη αποτελεσματικότητα. Σε μια αναδρομική μελέτη[205], οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι ασθενείς που παράγουν μεθάνιο και έλαβαν είτε νεομυκίνη είτε ριφαξιμίνη δεν είχαν σημαντικό όφελος. Ωστόσο, ο συνδυασμός νεομυκίνης και ριφαξιμίνης φάνηκε να μειώνει τη παραγωγή μεθανίου σε περισσότερο από το 80% των ατόμων βελτιώνοντας παράλληλα τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη δυσκοιλιότητα[206]. Για το λόγο αυτό, υποστηρίζεται ότι η θεραπεία με συνδυασμό νεομυκίνης και ριφαξιμίνης υπερέχει σε ασθενείς που κυριαρχεί η παραγωγή μεθανίου. Τέλος, υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι ορισμένες στατίνες μπορεί να έχουν ρόλο

στην κάθαρση του *Methanobrevibacter spp.*, σε σύνδρομο υπερανάπτυξης που υπερέχει η παραγωγή του μεθάνιου[173]. Το φάρμακο δρα μέσω αναστολής της HMG-CoA αναγωγής, εμποδίζοντας τον σχηματισμό μεβαλονικού οξέος, που είναι ο σημαντικότερος πρόδρομος των βασικών λιπιδίων της μεμβράνης των μεθανοπαραγωγών αρχάων.

#### *Στοιχειακή Δίαιτα*

Η στοιχειακή δίαιτα μπορεί να είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική εναλλακτική λύση σε περιπτώσεις αλλεργίας σε αντιβιοτικά ή επί απουσίας ανταπόκρισης στις βέλτιστες δόσεις. Αυτά τα σκευάσματα απορροφώνται μέσα στα πρώτα τμήματα του λεπτού εντέρου περιορίζοντας ενδεχομένως την παροχή θρεπτικών συστατικών στα βακτήρια που αποικίζουν τα απομακρυσμένα τμήματα του λεπτού εντέρου. Σε κάθε περίπτωση, το αυξημένο κόστος και η χαμηλή συμμόρφωση σε αυτά τα σκευάσματα είναι σημαντικά μειονεκτήματα που περιορίζουν τη χρησιμότητά τους.

### *Προβιοτικά*

Ο ρόλος των προβιοτικών στη διαχείριση του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης παραμένει προς διευκρίνιση. Ενώ η λογική της αντικατάστασης των παθογόνων μικροβίων από ωφέλιμα στελέχη είναι εξαιρετικά ενδιαφέρουσα, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα που να την υποστηρίζουν[207]. Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη που διεξήχθη στην Ελλάδα ανέδειξε για πρώτη φορά ξεκάθαρο όφελος από τη χορήγηση ενός μείγματος τεσσάρων προβιοτικών στα συμπτώματα ασθενών με σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου και ταυτόχρονα βακτηριακή υπερανάπτυξη, που διαπιστώθηκε με καλλιέργεια δωδεκαδακτυλικού υγρού[208]. Αν και το δείγμα των ασθενών ήταν μικρό, είναι ενδιαφέρον το γεγονός πως το όφελος ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς με προφλεγμονώδες πρότυπο στη καλλιέργεια του υγρού. Μια μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 18 κλινικές μελέτες αποκάλυψε ότι η παρέμβαση με προβιοτικά οδήγησε σε πολύ χαμηλά επίπεδα  $H_2$  (WMD -36,35, 95% διάστημα: -44,23-28,47) και αυξημένα ποσοστά εντερικής «αποστείρωσης» [62,8% (51,5%-72,8%, σχετικός κίνδυνος=1,61; 95% διάστημα αξιοπιστίας: 1,19-2,17;  $p<0.05$ )] σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αλλά δεν είχαν καμία αποτελεσματικότητα στη πρόληψη εμφάνισης της βακτηριακής υπερανάπτυξης[209]. Περισσότερο ενδιαφέρον όμως είναι ότι τα προβιοτικά έδειξαν ευνοϊκότερα αποτελέσματα όταν συγκρίθηκαν με τη μετρονιδαζόλη (σχετικός κίνδυνος: 1,49, 95% διάστημα αξιοπιστίας: 1,07-2,08), ενώ τα καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν όταν συνδυάστηκαν με ριφαξιμίνη ή μινοκυκλίνη.

#### **2.6.2 Διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης**

Το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης έχει υποτροπιάζον χαρακτήρα, ειδικά όταν υπάρχουν υποκείμενοι προδιαθεσικοί παράγοντες. Σε περίπτωση υποτροπής, αποτελεί κοινή πρακτική η επαναχορήγηση θεραπείας, στρατηγική που ωστόσο, βασίζεται αποκλειστικά σε ανεπίσημες αποδείξεις και γνώμες ειδικών εμπειρογνομώνων. Ως εκ τούτου, μέχρι και σήμερα σε περίπτωση υποτροπής δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις.

#### *Παρακολούθηση και επαναχορήγηση θεραπείας*

Η προσεκτική κλινική παρατήρηση είναι μια επιλογή μετά την αρχική θεραπεία, αν και η κλινική εμπειρία υποδηλώνει ότι οι ασθενείς με το σύνδρομο εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής και απαιτούν αυστηρό σχέδιο διατήρησης της ύφεσης.

### *Χρήση προκινητικών φαρμάκων*

Η βελτίωση της εντερικής κινητικότητας μπορεί να ωφελήσει στη διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης. Φάρμακα που διεγείρουν την κινητικότητα του πεπτικού σωλήνα όπως οι αγωνιστές των υποδοχέων μοτιλίνης (π.χ., ερυθρομυκίνη και αζιθρομυκίνη) και αγωνιστές 5-HT<sub>4</sub> (π.χ. τεγασερόδη, σισαπρίδη και προουκαλοπρίδη) μπορούν ενδεχομένως να μειώσουν την πιθανότητα υποτροπής.

### **2.6.3 Θεραπεία υποκείμενων καταστάσεων που προδιαθέτουν στην εμφάνιση του συνδρόμου**

Το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης είναι συχνά μια δευτερογενής πάθηση που εμφανίζεται σε έδαφος προδιαθεσικών παραγόντων και εάν το υποκείμενο πρόβλημα αντιμετωπιστεί επαρκώς, η πιθανότητα υποτροπής μειώνεται σημαντικά. Ωστόσο, το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης μπορεί να αποτελεί και τη πρώτη κλινική εκδήλωση μιας άγνωστης υποκείμενης διαταραχής. Αν και στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η εξάλειψη της υποκείμενης αιτίας δεν είναι συνήθως εφικτή, η χειρουργική ή φαρμακολογική αντιμετώπιση (π.χ. διακοπή φαρμάκων που μειώνουν την κινητικότητα του εντέρου και χορήγηση προκινητικών) θα πρέπει να επιδιώκεται.

### 3. Σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης λεπτού εντέρου και λειτουργικές παθήσεις του πεπτικού συστήματος

#### 3.1 Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου

Παλαιότερα, η παθογένεση του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου είχε αποδοθεί κυρίως στη ψυχική σφαίρα, αλλά σήμερα θεωρείται όπως και στη περίπτωση της λειτουργικής δυσπεψίας ως μια πολυπαραγοντική διαδικασία. Ένας από τους κύριους λόγους που προκάλεσε αυτή την μεταστροφή ήταν η αποδοχή πως το φαινόμενο της εντερικής δυσβίωσης που περιλαμβάνει και το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου μπορεί να προκαλέσει τα συμπτώματα του ευερέθιστου εντέρου[210,211]. Μεταξύ 4% και 78% των ασθενών με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου εμφανίζει και βακτηριακή υπερανάπτυξη. Στη πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση 25 κλινικών μελετών που συμπεριέλαβε 3192 ασθενείς και 3320 μάρτυρες, ο επιπολασμός του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης βρέθηκε σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Λόγος αναλογιών=3,7; 95% διάστημα αξιοπιστίας: 2,3 - 6,0), ενώ τα αναφερόμενα ποσοστά επιπολασμού διαφοροποιήθηκαν ανάλογα με τη διαγνωστική δοκιμασία (καλλιέργεια υγρού αναρρόφησης λεπτού εντέρου ή δοκιμασία αναπνοής) που χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση της βακτηριακής υπερανάπτυξης[212].

*Στοιχεία που υποστηρίζουν τη συμμετοχή βακτηριακής υπερανάπτυξης στο Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου*

Διάφορες μελέτες έχουν διαπιστώσει δυσβιωτική εντερική χλωρίδα σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, γεγονός που θα μπορούσε να υποστηρίξει έμμεσα τη δυνατότητα συμμετοχής της βακτηριακής υπερανάπτυξης στο σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου[213]. Παρόμοιες αλλαγές εντοπίστηκαν σε ένα μοντέλο αρουραίων, όπου ο ξενιστής στα πλαίσια ανοσολογικής απάντησης στη λοίμωξη από *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) - που αποτελεί μια από τις συχνότερες αιτίες οξείας γαστρεντερίτιδας - παρήγαγε αντισώματα έναντι της υπομονάδας Cytotoxin (CdtB) του παθογόνου. Τα συγκεκριμένα αντισώματα ωστόσο, είναι σε θέση να επιδράσουν μέσω μηχανισμού μοριακής μιμητικής στην πρωτεΐνη του εντερικού τοιχώματος βινκουλίνη, που αποτελεί βασικό δομικό στοιχείο των ενδιάμεσων κυττάρων του *Cajal* (Interstitial cells of Cajal - ICC) και των μυεντερικών γάγγλιων, που απαιτούνται για τη φυσιολογική κινητικότητα του εντέρου. Η παρουσία αυτών των αντισωμάτων σχετίζεται με μείωση

του αριθμού των κυττάρων του *Cajal*, με αποτέλεσμα διαταραχή στον ηλεκτρικό βηματοδότη του εντέρου, στη μετάδοση κινητικών κυμάτων και στη νευροδιαβίβαση του κινητήριου ερεθίσματος, τα οποία οδηγούν τελικά σε διαταραχή της εντερικής κινητικότητας, προδιαθέτοντας σε βακτηριακή υπερανάπτυξη[44]. Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα των κυκλοφορούντων αντισωμάτων κατά της υπομονάδας Cytolethal (CdtB) και η μείωση του αριθμού των ενδιάμεσων κυττάρων του *Cajal*, συσχετίστηκαν με βακτηριακή υπερανάπτυξη σε αρουραίους μετά τη λοίμωξη με *C. jejuni*, ενώ τα επίπεδα βινκουλίνης στο εντερικό τοίχωμα όχι μόνο μειώθηκαν μετά την έκθεση στο παθογόνο μικροοργανισμό, αλλά βρέθηκε να εξαρτώνται και από τον αριθμό των εκθέσεων στο λοιμογόνο παράγοντα[214]. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η απώλεια της βινκουλίνης σε αυτά τα ισορροπημένα συστήματα επηρεάζει την εντερική κινητική δραστηριότητα, δημιουργώντας τις κατάλληλες συνθήκες για την εμφάνιση βακτηριακής υπερανάπτυξης. Σε μια μελέτη που αξιολόγησε τα κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι της υπομονάδας Cytolethal (CdtB) και τα αντισώματα αντιβινκουλίνης σε 2375 ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου του τύπου της διάρροιας, 142 με φλεγμονώδη νόσου του εντέρου, 121 με κοιλιοκάκη και 43 υγιείς μάρτυρες, διαπιστώθηκε ότι οι τίτλοι αντισωμάτων έναντι της υπομονάδας Cytolethal (CdtB) ήταν σημαντικά υψηλότεροι στα άτομα με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου σε σύγκριση με όλες τις ομάδες ασθενών και τους υγιείς μάρτυρες ( $p \leq 0,001$ )[215]. Επιπλέον, τα επίπεδα αντιβινκουλίνης ήταν σημαντικά υψηλότερα στο σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες. Έχει αναφερθεί πώς η παραγωγή του υδρογόνου είναι κατά 5 φορές αυξημένη στους ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, γεγονός που υποδηλώνει δυσανάλογη εντερική χλωρίδα, ενώ το υπερβολικό αέριο εδράζεται στο λεπτό έντερο[216,217]. Σε μια αρχική μελέτη, μελετήθηκε ο επιπολασμός τη βακτηριακής υπερανάπτυξης στους ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, με βάση τα αποτελέσματα της δοκιμασίας αναπνοής λακτουλόζης[218]. Από τη μελέτη αυτή προέκυψαν δύο σημαντικά ευρήματα: (α) τα άτομα με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, είχαν υψηλό επιπολασμό βακτηριακής υπερανάπτυξης (78%) και (β) μεγάλο ποσοστό των ασθενών εμφάνισε βελτίωση των συμπτωμάτων του μετά τη θεραπεία της βακτηριακής υπερανάπτυξης με αντιβιοτικό όπως αποδείχθηκε από τα αποτελέσματα της νέας δοκιμασίας αναπνοής. Παρά τους περιορισμούς της, αυτή η μελέτη ήταν η αρχή της βάσης για μια «βακτηριακή υπόθεση» στο σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, με πληθώρα μελετών και νέων δεδομένων έκτοτε να υποστηρίζουν τη συμμετοχή της στη παθογένεση του συνδρόμου

**(Πίνακας 11)** [213]. Παρόλο που και άλλες μελέτες υποστήριζαν πλέον την έννοια της βακτηριακής υπερανάπτυξης στο σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, προέκυψαν σημαντικές διαμάχες αναφορικά με την εγκυρότητα της δοκιμασίας αναπνοής ως ακριβές μέσο καθορισμού της βακτηριακής υπερανάπτυξης, γεγονός που πυροδότησε ολόκληρη συζήτηση για την υπόσταση του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης και τον τρόπο που αυτό ορίζεται[149]. Έγινε σαφές ήταν ότι δεν υπάρχει χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση του συνδρόμου, διότι ακόμα και η καλλιέργεια του λεπτού εντέρου πάσχει από σοβαρούς περιορισμούς. Χωρίς επαρκές πρότυπο, η δοκιμασία αναπνοής δεν μπορεί να ακυρωθεί ή να επικυρωθεί για τη διάγνωση του συνδρόμου. Παρ'όλα αυτά, εντοπίζει τη συχνότητα εμφάνισης της βακτηριακής υπερανάπτυξης μεταξύ ασθενών με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου από 43% έως 50%[212,219].

**Πίνακας 11.** Δεδομένα που υποστηρίζουν τη βακτηριακή αιτιολογία στο Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου

<i>Παράγοντες που υποστηρίζουν το ρόλο βακτηρίων στο Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου</i>
• Παθολογική αποδόμηση υδατανθράκων
• Αυξημένη ποσότητα αερίων στο λεπτό έντερο συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες
• Παθολογικές δοκιμασίες αναπνοής
• Υπερβολικός αριθμός κολοβακτηριδίων στο εγγύς λεπτό έντερο
• Βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από θεραπεία με αντιβιοτικά
• Διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης (τουλάχιστον 12 εβδομάδες) μετά τη θεραπεία με αντιβιοτικά



*Παθογένεση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με βακτηριακή υπερανάπτυξη και σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου*

Η δυσβίωση περιλαμβάνει όχι μόνο ποσοτική αλλά και την ποιοτική μεταβολή της χλωρίδας του εντέρου και υπάρχουν ενδείξεις ότι είναι πολύ πιθανό να εμπλέκεται στην εμφάνιση συμπτωμάτων του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου[210,220,221]. Αυτό μπορεί να συμβεί μέσω διαφόρων μηχανισμών. Ο πρώτος είναι η διαταραχή της πέψης και /ή απορρόφησης. Έχει καταδειχθεί με μελέτες δοκιμασίας αναπνοής υδρογόνου ότι η δυσαπορρόφηση της φρουκτόζης και πιθανώς της λακτόζης σχετίζεται με την εμφάνιση κλινικών σημείων του συνδρόμου και ότι η διόρθωση του με αντιβιοτικά διορθώνει αυτή τη δυσαπορρόφηση[222,223]. Η παθολογική απορρόφηση των σακχάρων μπορεί να ενεργοποιεί τα συμπτώματα είτε μέσω της ωσμωτική τους δράσης ή από την εντερική διάταση από παραγωγή αερίων (υδρογόνου και διοξειδίου του άνθρακα) κατά τη διάσπαση τους[224]. Η διάταση είναι σημαντικό ερέθισμα που πυροδοτεί την έναρξη των συμπτωμάτων όπως φαίνεται από μελέτες αλλά κυρίως από το συμπτωματικό όφελος μετά τη χορήγηση αντιβιοτικών[225]. Η υπερανάπτυξη των βακτηρίων που μειώνουν τα θειικά άλατα μπορεί επίσης να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο. Βρέθηκε ότι το υδρόθειο ( $H_2S$ ), μπορεί να συμμετέχει στην παθογένεση της βακτηριακής υπερανάπτυξης[226]. Η διάρροια από την άλλη πλευρά θα μπορούσε να προκύψει από την απο-σύζευξη των χολικών αλάτων, την εντεροτοξική δράση βακτηριακών μεταβολιτών, την αυξημένη διαπερατότητα του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου, την ανεπάρκεια της βιταμίνης B12, την χαμηλού βαθμού φλεγμονή και την ανοσολογική ενεργοποίηση στον βλεννογόνο[227]. Η ανεπάρκεια δισακχαριδασών (π.χ., λακτάσης) είναι επίσης μια κατάσταση που έχει αναγνωριστεί σε ασθενείς με σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την δυσαπορρόφηση υδατανθράκων όπως λακτουλόζη, σακχαρόζη και σορβιτόλη, ο μεταβολισμός των οποίων οδηγεί στον σχηματισμό λιπαρών οξέων βραχέας αλυσού (Short Chain Fatty Acids - SCFA) όπως το οξικό οξύ, το προπιονικό οξύ και το βουτυρικό οξύ[210]. Τα συγκεκριμένα οξέα, αν και ιδιαίτερα χρήσιμα για το παχύ έντερο διότι παρέχουν θρεπτικά συστατικά στα επιθηλιακά κύτταρα, προκαλούν αναστολή της απορρόφησης θρεπτικών ουσιών και της κινητικότητας της νήστιδας, μέσω της απελευθέρωσης του πεπτιδίου YY, της νευροστενίνης και το πεπτιδιο-1 της γλυκαγόνης όταν βρίσκονται στο λεπτό έντερο, με αποτέλεσμα να προδιαθέτουν σε βακτηριακή υπερανάπτυξη[228].

Μια βασική επίσης αλληλεπίδραση είναι αυτή μεταξύ της εντερικής χλωρίδας και του εντερικού ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτός ο πολύπλοκος μηχανισμός περιλαμβάνει υποδοχείς αναγνώρισης αντιγόνων τύπου Toll, ρύθμιση της ενδοκυττάριας σηματοδότησης και παρουσίαση αντιγόνου, ιδιαίτερα από τα δενδριτικά κύτταρα[220]. Διαταραχή αυτών των συστημάτων σε οποιοδήποτε επίπεδο μπορεί να οδηγήσει σε ανοσιακή ενεργοποίηση με απελευθέρωση κυταροκινών, διέγερση μαστοκυττάρων, και άλλα συμβάντα που μεταβάλλουν τη δραστηριότητα του εντερικού νευρικού συστήματος, την κινητικότητα και τη διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου[210]. Η βακτηριακή υπερανάπτυξη παράγει έναν αριθμό τοξικών ενώσεων (πεπτιδογλυκάνες, β-γαλακτικό και αμυλοειδές Α ορού) που προάγουν τη φλεγμονή, βλάπτοντας τις λάχνες των εντεροκυττάρων και αυξάνοντας τη διαπερατότητα του βλεννογόνου. Μια άλλη μελέτη έδειξε υψηλότερα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοροκινών όπως η IL-6 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (Tumor Necrosis Factor – TNF) καθώς και ενδοτοξινών στους ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου[229]. Επιπλέον, διαμεσολαβητές της ανοσολογικής απόκρισης στο επίπεδο του βλεννογόνου ενεργοποιούν το μεταβολισμό του εντερικού νευρικού συστήματος, επηρεάζοντας την κινητικότητα και τη σπλαχνική υπερευαισθησία, που περιλαμβάνονται στους κύριους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου[230]. Τέλος, η περισταλτική λειτουργία μπορεί επίσης να διαταραχθεί είτε λόγω της άμεσης έκθεσης του εντερικού τοιχώματος σε μεταβολίτες των βακτηρίων (λιποσακχαρίτες από *Gram* αρνητικά βακτήρια), πεπτίδια, λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου και μεθάνιο, είτε λόγω της απελευθέρωσης νευροενδοκρινών και διαμεσολαβητών της φλεγμονής που αλληλεπιδρούν με το ανοσοποιητικό σύστημα του βλεννογόνου[231].

## 3.2 Λειτουργική Δυσπεψία

Αντίθετα με το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα στη βιβλιογραφία σχετικά με τη πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ λειτουργικής δυσπεψίας και βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου.

### 3.2.1 Πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Η βακτηριακή υπερανάπτυξη θα μπορούσε να συμμετέχει στη παθοφυσιολογία της λειτουργικής δυσπεψίας με ένα ή και συνδυασμό από τους παρακάτω μηχανισμούς:

#### *Μεταλοιμώδης Δυσπεψία*

Το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης μπορεί να συμβάλλει στον υποκείμενο μηχανισμό που χαρακτηρίζει τη λειτουργική δυσπεψία που εμφανίζεται μετά από ένα επεισόδιο λοίμωξης του γαστρεντερικού, σύνδρομο που αναγνωρίζεται ως μεταλοιμώδης δυσπεψία (*postinfectious – Functional Dyspepsia*). Η μεταλοιμώδης λειτουργική δυσπεψία είναι μια γνωστή και καλά χαρακτηρισμένη κλινική οντότητα που συνήθως αναπτύσσεται δευτεροπαθώς μετά από ένα επεισόδιο λοίμωξης του γαστρεντερικού σωλήνα από κοινά παθογόνα μικρόβια (*Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *giardiasis*). Το συγκεκριμένο κλινικό σύνδρομο δεν είναι τόσο σπάνιο και εκτιμάται πως εμφανίζεται σε περισσότερο από 20% των ατόμων με λειτουργική δυσπεψία ενώ η λοίμωξη καθ' εαυτή αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καθώς αυξάνει τη πιθανότητα εμφάνισης λειτουργικής δυσπεψίας κατά 2,5 φορές τους επόμενους 6 μήνες μετά την αποδρομή του επεισοδίου της λοίμωξης σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς προηγούμενη λοίμωξη. Σε κάθε περίπτωση ωστόσο, η ακριβής παθογένεση του συνδρόμου παραμένει ασαφής. Γενικά, θεωρείται ότι το σύνδρομο εκδηλώνεται κλινικά σε ξενιστές με συγκεκριμένη γενετική προδιάθεση όπου η αποτυχία αποτελεσματικού τερματισμού της φλεγμονώδους απάντησης μετά τη λοίμωξη οδηγεί σε αυξημένη επιθηλιακή διαπερατότητα[43]. Πρόσφατα στοιχεία ανέδειξαν την ύπαρξη σημαντικών λειτουργικών και δομικών αλλοιώσεων των γαγγλίων στο υποβλεννογόνο πλέγμα σε αυτούς τους ασθενείς[34]. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να στηρίζει την υπόθεση μιας ενδεχόμενης συμμετοχής της βακτηριακής υπερανάπτυξης στα πλαίσια μιας συνεχιζόμενης αυτοάνοσης διεργασίας, όπως έχει προταθεί και για άλλες χρόνιες λειτουργικές αλλαγές στο έντερο[44]. Έως τώρα τα δεδομένα περιοριζόταν αποκλειστικά σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, αλλά μια μελέτη που ήρθε πρόσφατα στο φως της

δημοσιότητας και συμπεριέλαβε εξωτερικούς ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, διαπίστωσε υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων αντισωμάτων κατά της υπομονάδας CdtB στους ασθενείς αυτούς έναντι των υγιών μαρτύρων ( $2,46 \pm 0,72$  έναντι  $2,14 \pm 0,77$ ,  $p=0,005$ )[45]. Ομοίως, τα επίπεδα αντισωμάτων έναντι της βινκουλίνης ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία αλλά η διαφορά δεν έφτασε τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας, πιθανώς λόγω του μικρού δείγματος ή της τεχνικής μέτρησης των επιπέδων τους. Αν και τα επίπεδα των αντισωμάτων στη συγκεκριμένη μελέτη δεν κατάφεραν να διακρίνουν τη λειτουργική πάθηση από την οργανική νόσο, τα δεδομένα στο σύνολο τους καταδεικνύουν την ύπαρξη ενός πιθανού κοινού παθογενετικού μηχανισμού στη λειτουργική δυσπεψία και το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου.

#### *Διαταραχή εντερικής κινητικότητας - ο ρόλος των αρχάων*

Όπως αναφέρθηκε, κατά την αποδόμηση των υδατανθράκων παράγονται κατά κύριο λόγο δύο αέρια, το διοξείδιο του άνθρακα ( $\text{CO}_2$ ) και το υδρογόνο ( $\text{H}_2$ ) που θα μπορούσαν να προκαλέσουν γαστρεντερικά συμπτώματα μέσω διάτασης του εντερικού αυλού. Ιδιαίτερο ωστόσο, ενδιαφέρον παρουσιάζει η παραγωγή του μεθανίου ( $\text{CH}_4$ ), για την οποία υπεύθυνα είναι τα αρχάα. Το πιο διαδεδομένο αρχάο, το *Methanobrevibacter smithii* (*M. Smithii*), θεωρείτο έως σήμερα πως εδράζεται αποκλειστικά στο περιφερικό παχύ έντερο. Ωστόσο, τα τελευταία δεδομένα δείχνουν πως βρίσκεται επίσης σε αφθονία και στο εγγύς δωδεκαδάκτυλο[201]. Το μεθάνιο επιβραδύνει τον εντερικό χρόνο διάβασης στο λεπτό έντερο και ενισχύει τη συσταλτική δραστηριότητα σε αντίθεση με την περισταλτική πιθανώς μέσω ενός μηχανισμού μείωσης απελευθέρωσης σεροτονίνης, διαταράσσοντας τη φυσιολογική κινητική λειτουργία του εντέρου, προδιαθέτοντας σε δυσκοιλιότητα και δημιουργώντας ευνοϊκές συνθήκες για την εμφάνιση βακτηριακής υπερανάπτυξης[182]. Με ανάλογο τρόπο, η παρουσία και συσσώρευση του μεθανίου στο ανώτερο πεπτικό θα μπορούσε να προκαλέσει τα μείζονα συμπτώματα που χαρακτηρίζουν το σύνδρομο της λειτουργικής δυσπεψίας.

#### *Διαταραχή της κινητικότητας – μεταβολή της διαπερατότητας του εντερικού φραγμού*

Πολλά δεδομένα υποστηρίζουν αλληλεπίδραση μεταξύ βακτηριακής υπερανάπτυξης και αυξημένης εντερικής διαπερατότητας του εντέρου, υπέρμετρης ανοσολογικής ενεργοποίησης και παθολογικής νευρικής σηματοδότησης, φαινόμενα που ήδη

πιστεύεται πως συμμετέχουν στη παθογένεση της λειτουργικής δυσπεψίας. Χαμηλού βαθμού φλεγμονή του δωδεκαδακτύλου παρατηρείται σε ποσοστό έως και 40% των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία, ιδιαίτερα με τη μορφή λεπτής ηωσινοφιλίας με αποκοκκίωση των ηωσινοφίλων περίξ γειτονικών νευρικών απολήξεων[82]. Παρομοίως, η παρουσία εντερικής φλεγμονής υποστηρίζεται από την παρουσία T λεμφοκυττάρων θετικών για την ιντεγρίνη α4β7, με το εύρημα αυτό να σχετίζεται με απελευθέρωση κυτοροκινών και καθυστερημένη γαστρική κένωση[38]. Η αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου που μπορεί να προκληθεί από διαφόρους ενδογενείς ή εξωγενείς παράγοντες θεωρείται ένας πιθανός μηχανισμός που εμπλέκεται στη δημιουργία συμπτωμάτων στη λειτουργική δυσπεψία μέσω χαμηλόβαθμης φλεγμονής του βλεννογόνου και αλλοιωμένου νευρικού συστήματος ελέγχου[220]. Τα πρόσφατα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι αυτό αντιπροσωπεύει το πρώτο βήμα σε έναν καταρράκτη γεγονότων που ακολουθείται από προοδευτικά διατοίχωματική φλεγμονώδη απόκριση, με αποτέλεσμα άτομα με γενετική προδιάθεση να αναπτύσσουν μυεντερική γαγγλιονίτιδα, απώλεια νευρώνων και της λειτουργίας του νευρικού ανασταλτικού κινητικού νευρώνα, διαταραχή εντερικής κινητικότητας και σπλαχνική υπερευαισθησία στο δωδεκαδάκτυλο και τη νήστιδα που εκδηλώνονται κλινικά ως συμπτώματα δυσπεψίας[232]. Παρόλο που η προαναφερθείσα αλληλουχία γεγονότων παρέχει ένα πολύ ενδιαφέρον μοντέλο νόσου για τη λειτουργική δυσπεψία, το αρχικό ερέθισμα που ξεκινά αυτόν τον φαύλο κύκλο ροής ευκαιριακών αντιγόνων παραμένει άγνωστο. Ωστόσο, οι αλλοιώσεις που παρατηρούνται στην διαπερατότητα και ο τρόπος επέκτασης της φλεγμονώδους αντίδρασης προς το μυϊκό χιτώνα, υποστηρίζουν σθεναρά τη συμμετοχή ενός ενδοαυλικού παράγοντα. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, η υπερανάπτυξη των βακτηρίων στο λεπτό έντερο θα μπορούσε να διαταράσσει την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού στα πλαίσια άμεσης βλάβης στις «σφιχτές» συνδέσεις (tight junctions) - το πιο ουσιαστικό συστατικό για τη διατήρηση της συνοχής του επιθηλιακού φραγμού - ή διαταραχής της έκφρασης δομικών διαμεμβρανικών πρωτεϊνών (claudins) ή με δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος με ανεξέλεγκτη ανοσολογική διήθηση και ατέρμονη αντίδραση τύπου 2 T βοηθητικών κυττάρων[40].

### **3.2.2 Δεδομένα από μελέτες που διερευνούν την εντερική δυσβίωση στη Λειτουργική Δυσπεψία**

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η εντερική δυσβίωση μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεση της λειτουργικής δυσπεψίας μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Ο **Πίνακας 12** συνοψίζει τα δεδομένα από μελέτες που διερευνούν μικροβιακές διαταραχές στη λειτουργική δυσπεψία[233].

**Πίνακας 12.** Μελέτες που διερεύνησαν την εντερική δυσβίωση σε ασθενείς με Λειτουργική Δυσπεψία

Συγγραφέας - Αναφορά	Πλυσμός	Σύνθεση πλυσμού (ΛΔ/Μάρτυρες, N)	Τεχνική ανίχνευσης μικροβίων	Κύρια ευρήματα
<i>Αναρροφηθέν γαστρικό υγρό</i>				
Nakae <i>et al</i> [52]	Ενήλικες	44 / 44	16S rRNA gene sequencing	Υψηλότερα επίπεδα <i>Prevotella</i> σε ΛΔ, αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ πλυσμού <i>Prevotella</i> και βαρύτητας ΣΜΔ
Igarashi <i>et al</i> [53]	Ενήλικες	21 / 21	16S rRNA gene sequencing	Υψηλότερα <i>Bacteroidetes</i> > <i>Proteobacteria</i> , απουσία <i>Acidobacteria</i> σε ΛΔ; χαμηλότερη <i>Bacteroidetes</i> < <i>Proteobacteria</i> , παρουσία <i>Acidobacteria</i> σε μάρτυρες
<i>Μικρόβια σχετιζόμενα με το βλεννογόνο</i>				
Zhong <i>et al</i> [54]	Ενήλικες	9 / 9	16S rRNA gene sequencing	<i>Streptococcus</i> κυρίαρχον μικρόβιο σε μάρτυρες και ΛΔ; αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση μεταξύ <i>Streptococcus</i> και <i>Prevotella</i> , <i>Veillonella</i> και <i>Actinomyces</i> ; αρνητική συσχέτιση με ποιότητα ζωής
Sterbini <i>et al</i> [234]	Ενήλικες	24	16S rRNA gene pyrosequencing	Υψηλότερα επίπεδα <i>Proteobacteria</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Fusobacteria</i> , και <i>Actinobacteria</i> ; υψηλότερα επίπεδα <i>Firmicutes</i> ( <i>Streptococcaceae</i> ) και <i>Streptococcus</i> σε θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων
Shanahan <i>et al</i> [235]	Ενήλικες	26 / 10	16S rRNA gene sequencing	Αρνητική συσχέτιση μεταξύ <i>Veillonella</i> και χρόνου γαστρικής κένωσης
Fukui <i>et al</i> [236]	Ενήλικες	11 / 7	16S rRNA gene sequencing	Υψηλότερα επίπεδα <i>Firmicutes</i> σε ΛΔ συγκριτικά με μάρτυρες; σε επίπεδο γένους, υψηλότερα επίπεδα <i>Streptococcus</i> σε ΛΔ; <i>Streptococcus</i> θετική συσχέτιση με βαρύτητα συμπτωμάτων

ΛΔ: Λειτουργική Δυσπεψία; ΜΓΔ:Σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας

Η συσχέτιση της εντερικής δυσβίωσης και της λειτουργικής δυσπεψίας διερευνήθηκε αρχικά σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης, συγκρίνοντας βασικές φυσιολογικές ιδιότητες του γαστρικού υγρού και αξιολόγηση του μικροβιακού προφίλ σε 44 ασθενείς με λειτουργικής δυσπεψία και 44 υγιείς συμμετέχοντες[52]. Οι συγγραφείς ανέφεραν σημαντικά αυξημένο όγκο γαστρικού υγρού στους δυσπεπτικούς ασθενείς, εύρημα που υποδηλώνει διαταραχή ή καθυστερημένη γαστρική εκκένωση. Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας 16S rRNA ανάλυση αλληλουχίας γονιδίων, έδειξαν ότι η συνολική σύνθεση της βακτηριακής χλωρίδας διαφέρει μεταξύ των δύο ομάδων. Επιπλέον, η αφθονία του γένους *Prevotella* και του *Bifidobacterium / Clostridium* ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με δυσπεψία από ό, τι στους υγιείς μάρτυρες, αντίστοιχα. Η χορήγηση προβιοτικού στέλεχους *Lactobacillus gasseri OLL2716*, είχε ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση της σύνθεσης της μικροβιακής κοινότητας. Σε μια άλλη μελέτη που χρησιμοποίησε την ίδια μεθοδολογία, οι ερευνητές συνέκριναν τη σύνθεση μικροβίων γαστρικού υγρού μεταξύ 24 ασθενών με δυσπεψία και 21 υγιών μαρτύρων[53]. Βρήκαν ότι η βακτηριακή σύνθεση ήταν τελείως διαφορετική μεταξύ των δύο ομάδων, ακόμη και σε επίπεδο φύλου. Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά δεδομένου ότι οι πληθυσμοί των μικροβίων στο γαστρικό υγρό είναι ευαίσθητοι στην επίδραση του γαστρικού οξέος, των χολικών οξέων και των παγκρεατικών ενζύμων. Το πιο σημαντικό, όμως είναι ότι δεν σχεδιάστηκαν για να αποκαλύψουν πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση μικροβίων που σχετίζεται με βλεννογόνο. Σε μια πρωτοποριακή μικρή μελέτη που αξιολόγησε τα μικρόβια του βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου σε 9 ασθενείς με λειτουργικής δυσπεψία και 9 μάρτυρες, ο στρεπτόκοκκος ήταν το κυρίαρχο γένος και στις δύο ομάδες, ενώ η σχετική αφθονία των *Prevotella*, *Veillonella* και *Actinomyces* ήταν σημαντικά μειωμένες στην ομάδα της δυσπεψίας[54]. Σε μια άλλη μελέτη που αξιολόγησε μικροβιακούς πληθυσμούς 24 δυσπεπτικών ασθενών, η σχετική αφθονία *Bacteroidetes* και *Prevotellaceae* ήταν αυξημένη[234]. Περισσότερες πληροφορίες για αυτήν την αιτιολογική αλληλεπίδραση μεταξύ των μικροβίων και της κινητικότητας του ανώτερου πεπτικού σωλήνα παρέχονται από μια μελέτη στην οποία διαπιστώθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ αφθονίας του γένους *Veillonella* στο δωδεκαδάκτυλο με το ρυθμό γαστρικής κένωσης [Spearman's rho ( $r$ ) = -0,59,  $p < 0,005$ ][235]. Η συσχέτιση μεταξύ δυσπεψίας και μικροβίων διερευνήθηκε επίσης σε ιαπωνική μελέτη, όπου δείγματα βλεννογόνου από πέντε διαφορετικές περιοχές του ανώτερου πεπτικού σωλήνα (στοματική κοιλότητα, οισοφάγος, γαστρικό σώμα,



γαστρικό άντρο και δωδεκαδάκτυλο), συλλέχθηκαν σε 11 άτομα με λειτουργική δυσπεψία και 7 υγιή άτομα[236]. Σε επίπεδο γένους, ο στρεπτόκοκκος αυξήθηκε σημαντικά στη λειτουργική δυσπεψία και η αφθονία του συσχετίστηκε επίσης θετικά με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Συνοψίζοντας, η εντερική δυσβίωση μπορεί να σχετίζεται με τη δημιουργία συμπτωμάτων ή την επιδείνωση τους σε ένα υποσύνολο ασθενών με λειτουργική δυσπεψία μέσω διαφόρων πιθανών μηχανισμών. Αναγνωρίζοντας το γεγονός ότι τρέχοντα δεδομένα δεν μπορούν να υποστηρίξουν μια σαφή αιτιολογική συσχέτιση που να οδηγεί στην ανάπτυξη λειτουργικής δυσπεψίας, αναμφίβολα δείχνουν το δρόμο για μελλοντικές έρευνες που θα οδηγήσουν σε καλύτερη κατανόηση του ρόλου των μικροβίων στη δυσπεψία.

### **3.2.3 Δεδομένα από κλινικές μελέτες για τον επιπολασμό της βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία**

Έως σήμερα μόνο τρεις κλινικές μελέτες έχουν δημοσιευθεί στις οποίες αναφέρεται ο επιπολασμός της βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία (**Πίνακας 13**) [237-239]. Στη πρώτη κλινική μελέτη ασθενών-μαρτύρων που δημοσιεύθηκε σχετικά με το θέμα[237], αναφέρθηκαν 13 θετικά αποτελέσματα σε 23 ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία (υπολογιζόμενος επιπολασμός 56,5%), ενώ σε μια προοπτική μελέτη που διεξήχθη στην Ιαπωνία[238], σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης ανιχνεύθηκε μόνο σε 2 από τους 28 (7,1%) ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία. Αν και ο αναφερόμενος επιπολασμός ήταν εξαιρετικά χαμηλός, η χορήγηση αντιβιοτικών βελτίωσε σημαντικά τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων των ασθενών και επανάφερε τη αρχική παθολογική δοκιμασία αναπνοής σε φυσιολογικά επίπεδα. Τέλος, στη πλέον πρόσφατη[239], ο επιπολασμός που αναφέρθηκε ήταν υψηλότερος (44,4%) και σε παρόμοια επίπεδα με αυτά της πρώτης μελέτης. Αναφορικά με τη διαγνωστική μέθοδο για την ανίχνευση του συνδρόμου της βακτηριακής υπερανάπτυξης, σε όλες τις μελέτες χρησιμοποιήθηκε διαγνωστική δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου με λακτουλόζη και γλυκόζη. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα δεν είναι διαφωτιστικά και θα πρέπει να ερμηνεύονται με ιδιαίτερη προσοχή καθώς και οι τρεις μελέτες πάσχουν από σημαντικούς περιορισμούς: το μικρό δείγμα ασθενών δημιουργεί ανησυχίες σχετικά με την επαρκή στατιστική ισχύ ενώ ο αναφερόμενος επιπολασμός του συνδρόμου μπορεί τελικά να αντανακλά τα ιδιαίτερα δημογραφικά χαρακτηριστικά των πληθυσμών που εντάχθηκαν σε αυτές πχ διατροφικές συνήθειες που επηρεάζουν την εντερική χλωρίδα, εθνικότητα, καθώς και τη χαμηλή διαγνωστική

ευαισθησία της δοκιμασίας αναπνοής για την ανίχνευση της βακτηριακής ανάπτυξης σύμφωνα με όσα παρουσιάστηκαν πιο πάνω.

**Πίνακας 13.** Μελέτες που διερεύνησαν το Σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης λεπτού εντέρου σε ασθενείς με Λειτουργική Δυσπεψία

Συγγραφέας [Αναφορά]	Χώρα, έτος	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σύνθεση ασθενών ΛΔ/ΣΕΕ/Μάρτυρες, ν	Μέθοδος διάγνωσης ΣΒΥΛΕ	Ασθενείς με ΛΔ και ΣΒΥΛΕ, ν (%)	Άλλα ευρήματα	Περιορισμοί
Costa <i>et al</i> [233]	Βραζιλία, 2011 - 2012	Ασθενών – μαρτύρων, μονοκεντρική	34	22/0/12†	Δοκιμασία αναπνοής λακτουλόζης	12/22, (56,5)	Συσχέτιση με ΑΑΠ	Μικρό δείγμα, δοκιμασία αναπνοής
Shimura <i>et al</i> *[234]	Ιαπωνία, 2013 - 2015	Προοπτική, μονοκεντρική	73	28**/10/ 35¶	Δοκιμασία αναπνοής γλυκόζης	2/28, (7,1)	Βελτίωση συμπτωμάτων μετά τη χορήγηση αντιβιοτικών	Μικρό δείγμα, δοκιμασία αναπνοής
Petzold <i>et al</i> [235]	Γερμανία, 2006 - 2012	Αναδρομική, μονοκεντρική	430	207/0/223††	Δοκιμασία αναπνοής γλυκόζης και λακτουλόζης	92/207, (44,4)	Αύξηση πιθανότητας θετικής διαγνωστικής δοκιμασίας όσες περισσότερες φορές διεξήχθη	Μικρό δείγμα, δοκιμασία αναπνοής, πληθυσμός ΛΔ

ΛΔ: Λειτουργική Δυσπεψία; ΣΕΕ: Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου, \*: στη μελέτη αξιολογήθηκαν ασθενείς με ανθεκτικές λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές; \*\*: 17 από τους 28 ασθενείς είχαν αλληλοεπικάλυψη ΛΔ και ΣΕΕ; ¶: 35 υγιείς μάρτυρες; †: δεν είναι διαθέσιμα επιπλέον δεδομένα σχετικά με τη φύση των μαρτύρων; ††: 143 ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και 80 ασθενείς με νόσο Crohn αποτέλεσαν τους μάρτυρες; †††: 30 ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση αποτέλεσαν τους μάρτυρες; ΣΒΥΛΕ: Σύνδρομο Βακτηριακής Υπερανάπτυξης Λεπού Εντέρου; ΑΑΠ: αναστολείς αντλίας πρωτονίων; ΜΓΔ; Μεταγευματική δυσφορία

## **Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. Εισαγωγή

Η Λειτουργική Δυσπεψία (ΛΔ) αποτελεί μια από τις πιο κοινές διαταραχές του ανώτερου πεπτικού συστήματος. Ορίζεται ως η παρουσία άλγους ή αισθήματος καύσου στην άνω κοιλιακή χώρα, αίσθημα πρώιμου κορεσμού, αίσθημα πληρότητας κατά τη διάρκεια ή μετά το γεύμα ή συνδυασμός των παραπάνω, χωρίς να τεκμηριώνεται η παρουσία οποιασδήποτε οργανικής, μεταβολικής ή συστηματικής νόσου που θα μπορούσε να ερμηνεύει τα συμπτώματα αυτά[2]. Τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι παρόντα τους τελευταίους 3 μήνες τουλάχιστον και η έναρξη τους να τοποθετείται χρονικά τουλάχιστον 6 μήνες πριν. Η λειτουργική δυσπεψία περιλαμβάνει τρεις υποκατηγορίες: το Σύνδρομο Μεταγευματικής Δυσφορίας (ΣΜΔ), το Σύνδρομο Επιγαστρικού Άλγους (ΣΕΑ) και την αλληλοεπικάλυψη των δύο αυτών συνδρόμων. Πρόκειται για μια πολυπαραγοντική νόσο, στην παθογένεση της οποίας εμπλέκονται πολλοί διαφορετικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, πχ διαταραχές στη γαστροδωδεκαδακτυλική κινητικότητα, γενετική προδιάθεση, χαμηλού βαθμού φλεγμονή στο δωδεκαδάκτυλο, διαταραχή της ακεραιότητας του εντερικού βλεννογόνου, σπλαγχνική υπερευαισθησία και παθολογική αλληλεπίδραση εντέρου-εγκεφάλου[3,55]. Το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεγάλου αριθμού βακτηρίων τύπου παχέος εντέρου στο λεπτό έντερο και έχει θεωρηθεί πως θα μπορούσε να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην παθογένεση της νόσου, μιας και η διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα αποτελεί κοινό αιτιολογικό μονοπάτι που εμπλέκεται στην παθογένεια και των δύο νοσημάτων[240,241]. Ωστόσο τα υπάρχοντα δεδομένα από τη βιβλιογραφία είναι περιορισμένα και στηρίζονται στη διάγνωση του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου αποκλειστικά μέσω δοκιμασιών αναπνοής[237-239]. Επίσης, διαπιστώνεται έλλειψη δεδομένων αναφορικά με τον ποσοτικό προσδιορισμό των μικροοργανισμών στον αυλό του δωδεκαδακτύλου με τη χρήση ποσοτικής καλλιέργειας του δωδεκαδακτυλικού υγρού καθώς και τη συσχέτιση με τις επιμέρους κλινικές οντότητες της νόσου. Η κατανόηση ενός πιθανού παθογενετικού μηχανισμού της λειτουργικής δυσπεψίας, παράλληλα με την ανάδειξη μιας πιθανής αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ της νόσου και του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για την ανάπτυξη νέων στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Σε αυτό το πλαίσιο, σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν να μελετηθεί για πρώτη φορά ο

επιπολασμός του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου σε μια ομάδα ασθενών με λειτουργική δυσπεψία, χρησιμοποιώντας ποσοτική καλλιέργεια του υγρού αναρρόφησης από το δωδεκαδάκτυλο.

## 2. Ασθενείς και Μέθοδοι

### 2.1 Σχεδιασμός της μελέτης

Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη εγκάρσιας τομής που διεξήχθη από τον Απρίλιο του 2016 μέχρι τον Σεπτέμβριο του 2018 στην Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», στην Αθήνα. Κάθε ασθενής είχε το δικαίωμα συμμετοχής μόνο για μία φορά μετά από υπογραφή έγγραφης συγκατάθεσης συμμετοχής.

### 2.2 Πληθυσμοί ασθενών

Στη μελέτη εντάχθηκαν τρεις διαφορετικές ομάδων ασθενών:

#### 2.2.1 Ασθενείς με Λειτουργική Δυσπεψία

Ασθενείς που προσήλθαν στο Γαστρεντερολογικό Ιατρείο της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ» με συμπτώματα δυσπεψίας κλήθηκαν να συμμετάσχουν. Όσοι πληρούσαν τα κριτήρια ROME IV για τη διάγνωση της λειτουργικής δυσπεψίας, ταξινομούνταν σε μία από τις υποομάδες της νόσου (σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας - ΣΜΔ, σύνδρομο επιγαστρικού άλγους - ΣΕΑ και σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης μεταγευματικής δυσφορίας – επιγαστρικού άλγους)[2]. Οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια ROME IV για λειτουργική δυσπεψία και δεν ανέφεραν άλλα γαστρεντερικά συμπτώματα, που θα μπορούσαν να είναι ενδεικτικά πιθανής αλληλεπικάλυψης με άλλες λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές, πχ. Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου. Παρουσία του υπεύθυνου ιατρού, οι συμμετέχοντες συμπλήρωναν το ειδικά διαμορφωμένο ερωτηματολόγιο PAGI-SYM στην ελληνική γλώσσα για την εκτίμηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων. Το ερωτηματολόγιο έχει αναπτυχθεί για την αξιολόγηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων ασθενών με λειτουργική δυσπεψία και αποτελείται από 20 διαφορετικές ερωτήσεις, που οργανώνονται σε 6 υποκατηγορίες: αίσθημα καύσου / παλινδρόμηση (7 ερωτήσεις), ναυτία / έμετος (3 ερωτήσεις), αίσθημα μεταγευματικής πληρότητας / πρώιμου κορεσμού (4 ερωτήσεις), μετεωρισμός (2 ερωτήσεις), άλγος σε άνω κοιλία (2 ερωτήσεις) και άλγος σε κάτω κοιλία (2 ερωτήσεις). Η βαρύτητα κάθε ερώτησης του αντίστοιχου συμπτώματος βαθμολογείται από 0 (κανένα ή απών) έως 5 (πολύ σοβαρή), κατά τις δύο τελευταίες εβδομάδες[242].

## Το ερωτηματολόγιο PAGI-SYM

Το ερωτηματολόγιο αυτό αφορά τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων που πιθανόν να έχετε σε σχέση με το γαστρεντερικό πρόβλημα σας. Δεν υπάρχουν σωστές ή λάθος απαντήσεις. Παρακαλούμε απαντήστε σε κάθε ερώτηση με όσο το δυνατόν περισσότερη ακρίβεια.

Για κάθε σύμπτωμα, παρακαλείσθε να βάλτε μέσα σε κύκλο τον αριθμό που περιγράφει καλύτερα το πόσο σοβαρό ήταν το σύμπτωμα κατά την περασμένη εβδομάδα. Εάν δεν παρουσιάσατε αυτό το σύμπτωμα, βάλτε μέσα σε κύκλο το 0. Εάν το σύμπτωμα ήταν πολύ ήπιο, βάλτε μέσα σε κύκλο το 1. Εάν το σύμπτωμα ήταν ήπιο, βάλτε μέσα σε κύκλο το 2. Εάν το σύμπτωμα ήταν μέτριο, βάλτε μέσα σε κύκλο το 3. Εάν το σύμπτωμα ήταν σοβαρό, βάλτε μέσα σε κύκλο το 4. Εάν το σύμπτωμα ήταν πολύ σοβαρό, βάλτε μέσα σε κύκλο το 5. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι απαντήσατε σε όλες τις ερωτήσεις.

Παρακαλείσθε να βαθμολογήσετε τη σοβαρότητα των παρακάτω συμπτωμάτων κατά την περασμένη εβδομάδα.						
	Κανένα σύμπτωμα	Πολύ ήπιο	Ήπιο	Μέτριο	Σοβαρό	Πολύ σοβαρό
1. ναυτία (αδιαθεσία στο στομάχι σαν να επρόκειτο να κάνετε εμετό)	0	1	2	3	4	5
2. αναούλα (τάση για εμετό, αλλά δεν βγαίνει τίποτα)	0	1	2	3	4	5
3. εμετός	0	1	2	3	4	5
4. γεμάτο στομάχι	0	1	2	3	4	5
5. αδυναμία να τελειώσετε ένα κανονικό γεύμα	0	1	2	3	4	5
6. υπερβολικό φούσκωμα μετά από τα γεύματα	0	1	2	3	4	5
7. ανορεξία	0	1	2	3	4	5
8. πρήξιμο (νιώσατε την ανάγκη να ξεσφίξετε τα ρούχα σας)	0	1	2	3	4	5
9. το στομάχι ή η κοιλιά φαινόταν φουσκωμένο	0	1	2	3	4	5
10. πόνος στην άνω κοιλιακή χώρα (πάνω από τον ομφαλό)	0	1	2	3	4	5
11. άσχημη αίσθηση στην άνω κοιλιακή χώρα (πάνω από τον ομφαλό)	0	1	2	3	4	5
12. πόνος στην κάτω κοιλιακή χώρα (κάτω από τον ομφαλό)	0	1	2	3	4	5



Παρακαλείσθε να βαθμολογήσετε τη σοβαρότητα των παρακάτω συμπτωμάτων κατά την περασμένη εβδομάδα.						
	Κανένα σύμπτωμα	Πολύ ήπιο	Ήπιο	Μέτριο	Σοβαρό	Πολύ σοβαρό
13. άσχημη αίσθηση στην κάτω κοιλιακή χώρα (κάτω από τον ομφαλό)	0	1	2	3	4	5
14. καούρα που ανεβαίνει στο στήθος ή στο λαιμό κατά τη διάρκεια της ημέρας	0	1	2	3	4	5
15. καούρα που ανεβαίνει στο στήθος ή στο λαιμό όταν είστε ξαπλωμένος(η)	0	1	2	3	4	5
16. άσχημη αίσθηση στο στήθος κατά τη διάρκεια της ημέρας	0	1	2	3	4	5
17. άσχημη αίσθηση στο στήθος τη νύκτα (κατά τη διάρκεια του ύπνου)	0	1	2	3	4	5
18. αναγωγή ή αναρροή (ρευστά ή υγρά από το στομάχι σας ανεβαίνουν στο λαιμό σας) κατά τη διάρκεια της ημέρας	0	1	2	3	4	5
19. αναγωγή ή αναρροή (ρευστά ή υγρά από το στομάχι σας ανεβαίνουν στο λαιμό σας) όταν είστε ξαπλωμένος(η)	0	1	2	3	4	5
20. πικρή, στιφιά ή ξινή γεύση στο στόμα σας	0	1	2	3	4	5

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν:

- ηλικία <18 ετών
- άρνηση έγγραφης συγκατάθεσης
- χρήση αντιβιοτικών ή προβιοτικών εντός των τελευταίων 3 μηνών
- συστηματικά νοσήματα (πχ. συστηματική σκλήρυνση)
- σακχαρώδης διαβήτης τύπου I ή II
- υποθυροειδισμός
- χρόνια δυσκοιλιότητα
- κίρρωση ήπατος οποιασδήποτε αιτιολογίας
- χρόνια παγκρεατίτιδα
- κακοήθειες
- προηγούμενο ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων στη κοιλία με μετεγχειρητικές ανατομικές παραλλαγές όπως πχ εκτομή ειλεοτυφλικής βαλβίδας, γαστρική παράκαμψη (Gastric by-pass), γαστρική παράκαμψη κατά Roux en-Y
- λοίμωξη από ιό επίκτητης ανοσοανεπάρκειας – 1 (HIV-1), ιούς ηπατίτιδας B και C. Οι ασθενείς αυτοί αποκλείστηκαν μιας και η λοίμωξη από HIV-1 αποτελεί μια κατάσταση ανοσοκαταστολής που μπορεί να επηρεάσει τη παρουσία συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου
- ασθενείς που ανέφεραν διάφορα συμπτώματα γαστρεντερικής φύσεως πχ διάρροια, διαταραχές θρέψης, απώλεια σωματικού βάρους που θα μπορούσαν να ενδεικτικά ύπαρξης συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου
- ασθενείς που ανέφεραν τρέχουσα ή πρόσφατη (κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών) καθαρτικών ή φαρμάκων που επηρεάζουν τη κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος πχ οπιοειδή αναλγητικά, αντιχολινεργικά
- ασθενείς που ανέφεραν τρέχουσα ή πρόσφατη (κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών) χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων ή H2 αναστολέων υποδοχέων ισταμίνης ή είχαν ιστολογικά επιβεβαιωμένη λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori* - *H. pylori*)[5]

Για τον κάθε ασθενή συλλέχθηκαν τα παρακάτω κλινικά δεδομένα: ηλικία, φύλο, ύψος, βάρος, ενδοσκοπικά ευρήματα και οι βαθμολογίες στο ερωτηματολόγιο PAGI-SYM. Το ιστορικό, η κλινική εξέταση και η φαρμακευτική αγωγή κατά τη στιγμή της ένταξης στη μελέτη καταγράφονταν σε ένα ειδικό υπολογιστικό φύλλο.

### 2.2.2 Ομάδα μαρτύρων

Η ομάδα των μαρτύρων αποτελούνταν από άτομα με τα εξής χαρακτηριστικά:

- αρνητικό ιατρικό ιστορικό για συν-νοσηρότητες ή ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων στη κοιλία με μετεγχειρητικές ανατομικές παραλλαγές
- χωρίς τρέχουσα ή πρόσφατη (εντός των τελευταίων 3 μηνών) χρήση αντιβιοτικών ή αναστολέων αντλίας πρωτονίων ή αναστολέων υποδοχέων ισταμίνης H<sub>2</sub>

Οι ασθενείς αυτοί υπεβλήθησαν σε ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού στα πλαίσια διερεύνησης συμπτωμάτων γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Όσοι τελικά συμπεριλήφθησαν σε αυτή την ομάδα - που ταυτοποιήθηκαν ως ασθενείς με μη διαβρωτική γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο (Nonerosive reflux disease, NERD) - δεν εμφάνιζαν παθολογικά ευρήματα κατά την ενδοσκόπηση (οισοφαγίτιδα, πεπτικό έλκος, γαστρικός καρκίνος) ή ιστολογικά επιβεβαιωμένη λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori* - *H. pylori*)[5].

### 2.2.3 Ασθενείς με Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου

Σε αυτήν την ομάδα επιλέχθηκαν ασθενείς πάσχοντες από σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ), που πληρούσαν τα κριτήρια ROME IV:

- χωρίς τρέχουσα ή πρόσφατη (εντός των τελευταίων 3 μηνών) χρήση αντιβιοτικών, αναστολέων αντλίας πρωτονίων ή H<sub>2</sub> αναστολέων υποδοχέων ισταμίνης
- καμία ένδειξη συστηματικών νοσημάτων ή οποιουδήποτε άλλου προδιαθεσικού παράγοντα για εμφάνιση συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης

Η ένταξη των ασθενών αυτών γινόταν παράλληλα με τους ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία στα πλαίσια της διαρκούς ανανέωσης της βάσης δεδομένων με ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου που τηρείται στην Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ». Τα επιδημιολογικά τους χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα της καλλιέργειας του δωδεκαδακτυλικού υγρού ήταν διαθέσιμα προς ανάλυση. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν για να αντιστοιχούν στους ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία ως προς την ηλικία και το φύλο.

### 2.3 Περιγραφή της μεθοδολογίας

Οι διαδικασίες της διδακτορικής διατριβής περιλάμβαναν:

1. Την ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού με σκοπό τη συλλογή των δειγμάτων υπό άσηπτες συνθήκες
2. Την καλλιέργεια των δειγμάτων στο εργαστήριο
3. Τη μέτρηση των επιπέδων των κυτταροκινών στο δωδεκαδακτυλικό υγρό

#### 2.3.1 Ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού και συλλογή του δωδεκαδακτυλικού υγρού

Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού υπό συνειδητή καταστολή με αυξημένες δόσεις μιδαζολάμης, ώστε να αποκλειστεί σημαντική παθολογία στην ανώτερη γαστρεντερική οδό και να γίνει έλεγχος για λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori* - *H. pylori*), μετά από ολονύκτια νηστεία. Καμία αλλη σύσταση σχετικά με τη διαίτα, το κάπνισμα ή τη κατανάλωση αλκοόλ δε γινόταν στους ασθενείς. Σε περίπτωση που διαπιστωνόταν παθολογικά ευρήματα κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης, όπως πεπτικό έλκος, οισοφαγίτιδα ή κακοήθεια, οι ασθενείς αποκλείονταν από τη μελέτη. Ο έλεγχος για λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού γινόταν με βάση την ιστολογική εξέταση, και όσοι βρίσκονταν θετικοί στη λοίμωξη, επίσης αποκλείονταν από τη μελέτη[5]. Για τη διάγνωση της λοίμωξης εφαρμόστηκε το ανανεωμένο πρωτόκολλο Σίδνεϊ όπως συστήνεται από το πρωτόκολλο του Κιότο. Πιο συγκεκριμένα, σε κάθε ασθενή γινόταν λήψη ιστοτεμαχιδίων γαστρικού βλεννογόνου από πέντε διαφορετικές θέσεις του στομάχου: περιοχή του άντρου (μείζον και έλασσον τόξο), γωνιαία εντομή και περιοχή του σώματος (μείζον και έλασσον τόξο), αντίστοιχα. Κάθε ιστοτεμαχίδιο τοποθετούνταν σε διαφορετικό φιαλίδιο φορμαλίνης και ομαδοποιούνταν ανά τμήμα του στομάχου από το οποίο είχε ληφθεί. Πριν την έναρξη της ενδοσκόπησης, ένας βοηθός με αποστειρωμένα γάντια συναρμολογούσε τον καθετήρα καθώς και όλες τις υπόλοιπες συσκευές συλλογής και τοποθετούσε ένα αποστειρωμένο καπάκι στη σύριγγα για να εξασφαλίσει άσηπτες συνθήκες για όλα τα συστατικά συλλογής και χειρισμού των δειγμάτων. Στο επόμενο βήμα, η αναρρόφηση αποσυνδεόταν από το ενδοσκόπιο για να αποφευχθεί επιμόλυνση του δείγματος από τη χλωρίδα του στόματος και του στομάχου. Ο γαστρεντερολόγος προσέγγιζε με το γαστροσκόπιο (Olympus CF-Q145L standard-definition white-light - Olympus Corporation, Hamburg, Germany) το δεύτερο / τρίτο τμήμα του δωδεκαδάκτυλου, χωρίς έκπλυση κατά τη

διάρκεια της ενδοσκόπησης. Κατά την είσοδο του ενδοσκοπίου στο τρίτο τμήμα του δωδεκαδακτύλου, ο ιατρός προωθούσε έναν καθετήρα Ενδοσκοπικής Παλίνδρομης Χολάγγειο-Παγκρεατογραφίας (Endoscopic Retrograde Cholangio -. Pancreatography ERCP) μέσω του καναλιού εργασίας του ενδοσκοπίου. Κατόπιν, εφαρμοζόταν από το βοηθό σταδιακά αναρρόφηση με μια αποστειρωμένη σύριγγα συνδεδεμένη στην άκρη του καθετήρα, που επέτρεπε την αναρρόφηση περίπου 2 - 4 mL δωδεκαδακτυλικού υγρού σε ειδικές αποστειρωμένες παγίδες. Εντός χρονικού διαστήματος 2 - 5 λεπτών, η επιθυμητή ποσότητα δωδεκαδακτυλικού υγρού είχε αναρροφηθεί επιτυχώς και οι αποστειρωμένες παγίδες μεταφέρονταν στο εργαστήριο, όπου και καλλιεργούνταν εντός ώρας από τη στιγμή της συλλογής του. Όλες οι ενδοσκοπήσεις πραγματοποιήθηκαν στην Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ».

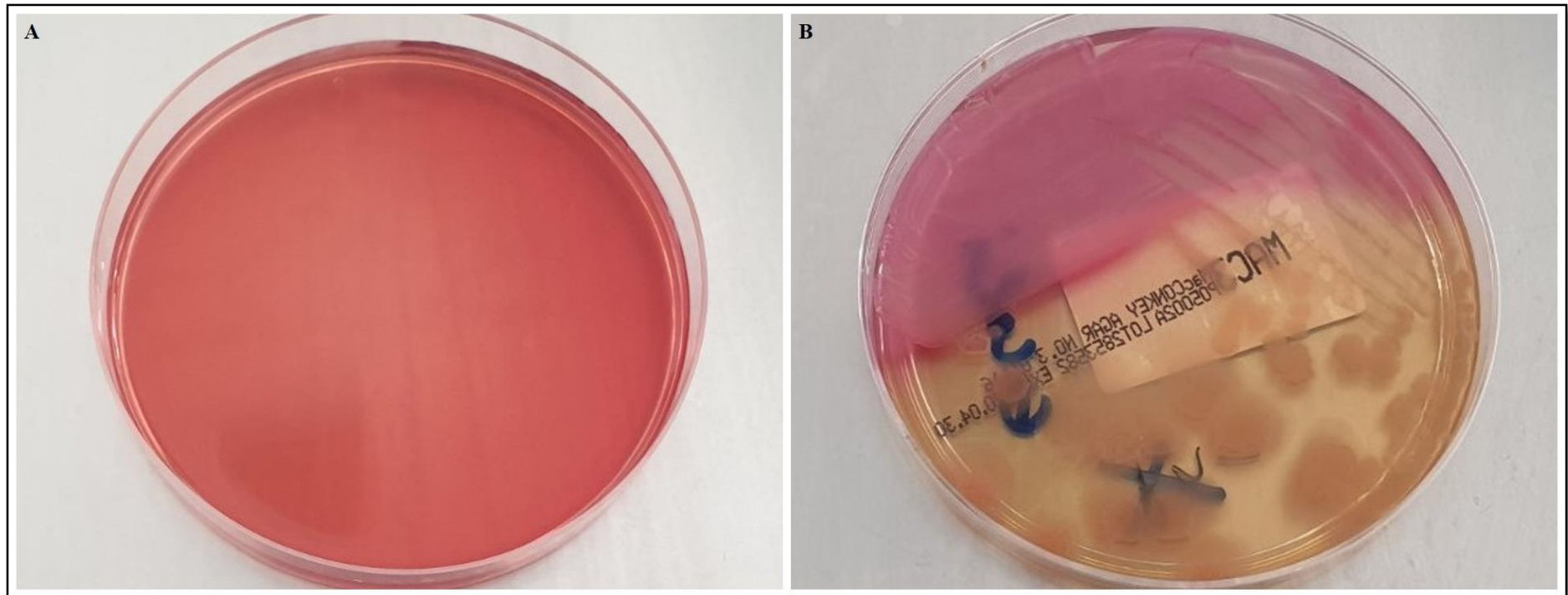
### 2.3.2 Καλλιέργεια του υγρού αναρρόφησης

Το υγρό αναρρόφησης του λεπτού εντέρου καλλιεργούνται ποσοτικά υπό αερόβιες συνθήκες, όπως σε προηγούμενη μελέτη[186]. Πιο συγκεκριμένα, τοποθετούνταν ένα κλάσμα 0,1 ml υγρού αναρρόφησης σε άγαρ MacConkey (Becton-Dickinson, Cockeysville, USA), ενώ άλλο 0,1 ml υγρού αραιώνονταν σε αναλογία 1:10 τέσσερις συνεχόμενες φορές σε ζωμό *Mueller-Hinton* και 0,1 ml από κάθε αραιώση επωαζόταν και πάλι σε άγαρ MacConkey (**Εικόνα 13**). Τα τρυβλία καλλιεργούνταν για 24 ώρες στους 37°C υπό αερόβιες συνθήκες. Η μελέτη επικεντρώθηκε στο σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου από αερόβια μικρόβια, διότι θεωρήθηκε ότι αναρρόφηση υγρού από το τρίτο τμήμα του δωδεκαδακτύλου δεν εξασφαλίζει αναερόβιες συνθήκες[186]. Ο αριθμός του κάθε βακτηρίου που απομονώθηκε μετρήθηκε ποσοτικά για κάθε διάλυση και πολλαπλασιάστηκε με τον αντίστοιχο συντελεστή αραιώσης. Ο αριθμός των βακτηρίων εκφράστηκε ως αποικίες μονάδες σχηματισμού (CFU) / ml με βάση τη λογαριθμική τους τιμή, με κατώτερο όριο ανίχνευσης το 10 CFU / ml. Αριθμός αποικιών  $\geq 10^3$  CFU / ml στην καλλιέργεια του δωδεκαδακτυλικού υγρού θεωρήθηκε ενδεικτική παρουσίας βακτηριακής υπερανάπτυξης[152]. Εκτός από το προαναφερθέν διαγνωστικό όριο για τη διάγνωση του συνδρόμου στη καλλιέργεια του υγρού αναρρόφησης του δωδεκαδακτυλικού υγρού, παρουσιάζονται επίσης τα αποτελέσματα που περιλαμβάνουν ως διαγνωστικά όρια για τη παρουσία βακτηρίων σε ποσότητες  $\geq 10^4$  και  $\geq 10^5$  CFU / ml, αντίστοιχα.

- Η εξακρίβωση των Gram (-) στελεχών έγινε με τη χρήση των συστημάτων Analytical Profile Index – API 20E και API20NE (BioMérieux, Paris, France). Ο δείκτης αναλυτικού προφίλ (Analytical Profile Index – API) είναι ένα εμπορικό σύστημα που επιτρέπει τη ταχεία ταυτοποίηση κλινικά σχετικών βακτηρίων από γνωστές βάσεις δεδομένων. Τα συστήματα ταχείας αναγνώρισης API 20E και API20NE επιτρέπουν την ταυτοποίηση Gram αρνητικών *Enterobacteriaceae* εντός 18 – 24 ωρών ή μη *Enterobacteriaceae* σε 24 – 48 ώρες αντίστοιχα, ενώ άλλα συστήματα API είναι ειδικά για Gram θετικά βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων των ειδών *Staphylococcus* (API-Staph).
- Οι ταινίες μέτρησης API αποτελούνται από 20 μικρούς σωλήνες αντίδρασης που περιέχουν αφυδατωμένα υποστρώματα για την ανίχνευση ενζυμικής δραστηριότητας, που συνήθως σχετίζονται με τη ζύμωση υδατανθράκων ή τον καταβολισμό πρωτεϊνών ή αμινοξέων από τους οργανισμούς. Ένα βακτηριακό

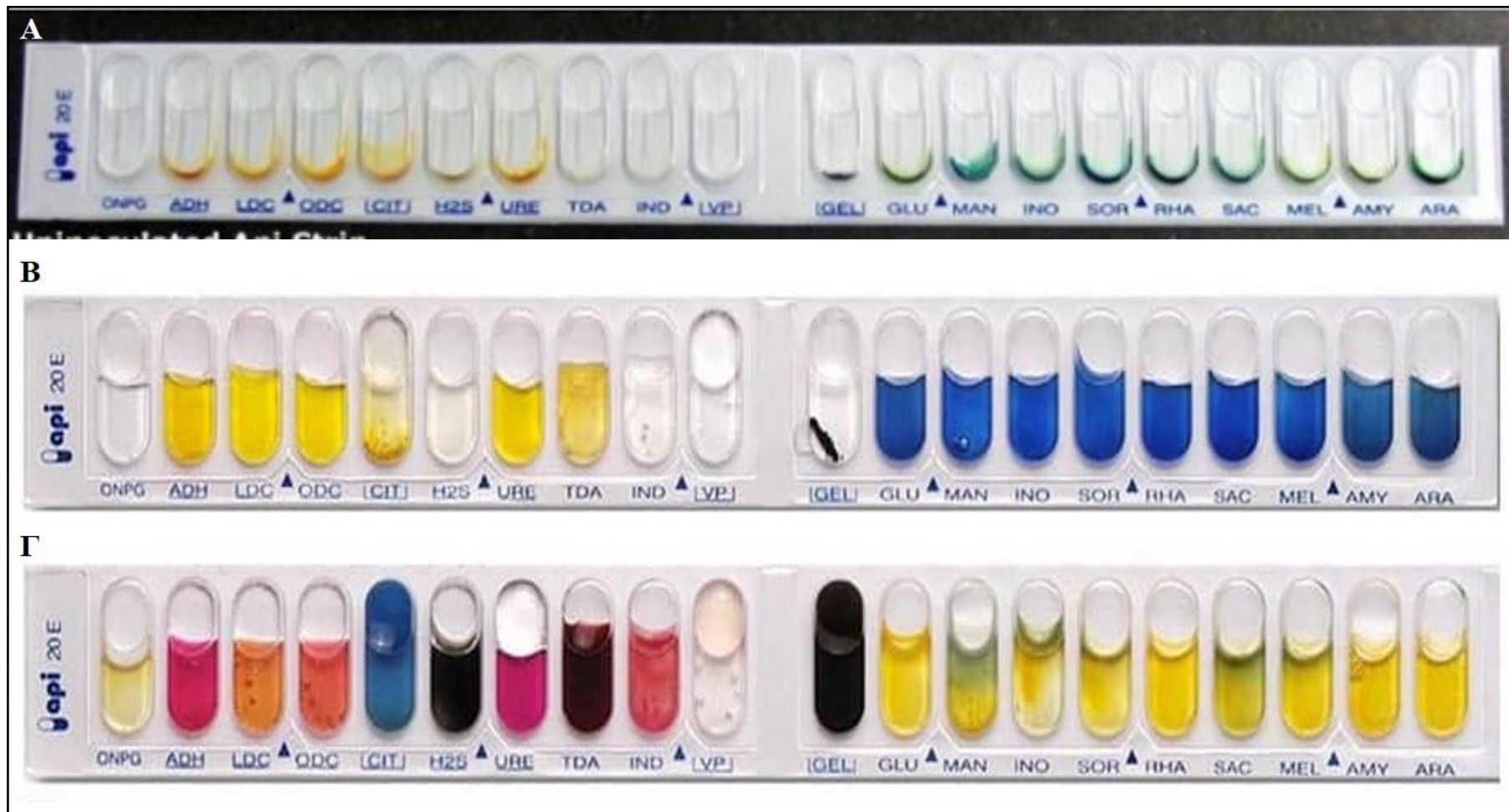
εναιώρημα χρησιμοποιείται για την επανυδάτωση κάθε μίας από τις κοιλότητες και οι λωρίδες επωάζονται στους 37°C για 18 έως 24 ώρες ή και παραπάνω ανάλογα με το σύστημα που χρησιμοποιείται. Κατά την επώαση, ο μεταβολισμός παράγει αλλαγές χρώματος που είτε είναι αυτόματες είτε αποκαλύπτονται με την προσθήκη αντιδραστηρίων. Για παράδειγμα, όταν οι υδατάνθρακες ζυμώνονται, το pH μέσα στο φρεάτιο μειώνεται και η αλλαγή αυτή υποδεικνύεται από μια αλλαγή στο χρώμα του δείκτη pH (**Εικόνα 14**). Όλα τα θετικά αποτελέσματα των δοκιμών επεξεργάζονται για να αποκτήσουν έναν μοναδικό αριθμό προφίλ (**Εικόνα 15**), ο οποίος στη συνέχεια συγκρίνεται με αριθμούς προφίλ που υπάρχουν σε ένα εμπορικό βιβλίο κωδίκων ή σε μια ηλεκτρονική βάση δεδομένων και επιτρέπει την ακριβή ταυτοποίηση του βακτηριακού είδους (**Εικόνα 16**).

- Η εξακρίβωση των στελεχών *Staphylococcus spp*, έγινε με τη μέθοδο της θετικής δοκιμασίας της καταλάσης. Σκοπός της δοκιμασίας είναι η ανίχνευση του ενζύμου καταλάση που καταλύει τη διάσπαση του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε νερό και οξυγόνο. Το υπεροξείδιο του υδρογόνου είναι τοξική μορφή οξυγόνου που παράγεται αυθόρμητα κατά την αναγωγή του O<sub>2</sub> προς H<sub>2</sub>O κατά την αναπνοή. Σε τριβλίο μετά από τοποθέτηση μερικών σταγόνων H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 10%, γινόταν υπό άσηπτες συνθήκες μεταφορά ποσότητας του υγρού. Η δοκιμασία θεωρούνταν θετική όταν διαπιστωνόταν η παραγωγή φυσαλίδων (αφρισμός).
- Τα στελέχη που βρισκόταν θετικά στη δοκιμασία κοαγκουλάσης ταυτοποιούνταν ως *S. aureus*. Η δοκιμασία ελέγχει την ικανότητα των σταφυλοκόκκων να προκαλούν πήξη του πλάσματος με τη βοήθεια του ενζύμου κοαγκουλάση που παράγουν σε δύο μορφές, τη συνδεδεμένη στο κυτταρικό τοίχωμα (clumping factor) και την ελεύθερη. Χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία πλακός για τη συνδεδεμένη (εναιώρημα σταφυλοκόκκου + αναραιώτο πλάσμα ή αντιδραστήριο με σωματίδια latex). Η δοκιμασία θεωρούνταν θετική όταν διαπιστωνόταν η παραγωγή κροκίδων.
- Η ταυτοποίηση τέλος των στελεχών *Enterococcus spp* έγινε από την αρνητική δοκιμασία καταλάσης και από τη διαλυτότητα σε χολικά άλατα.

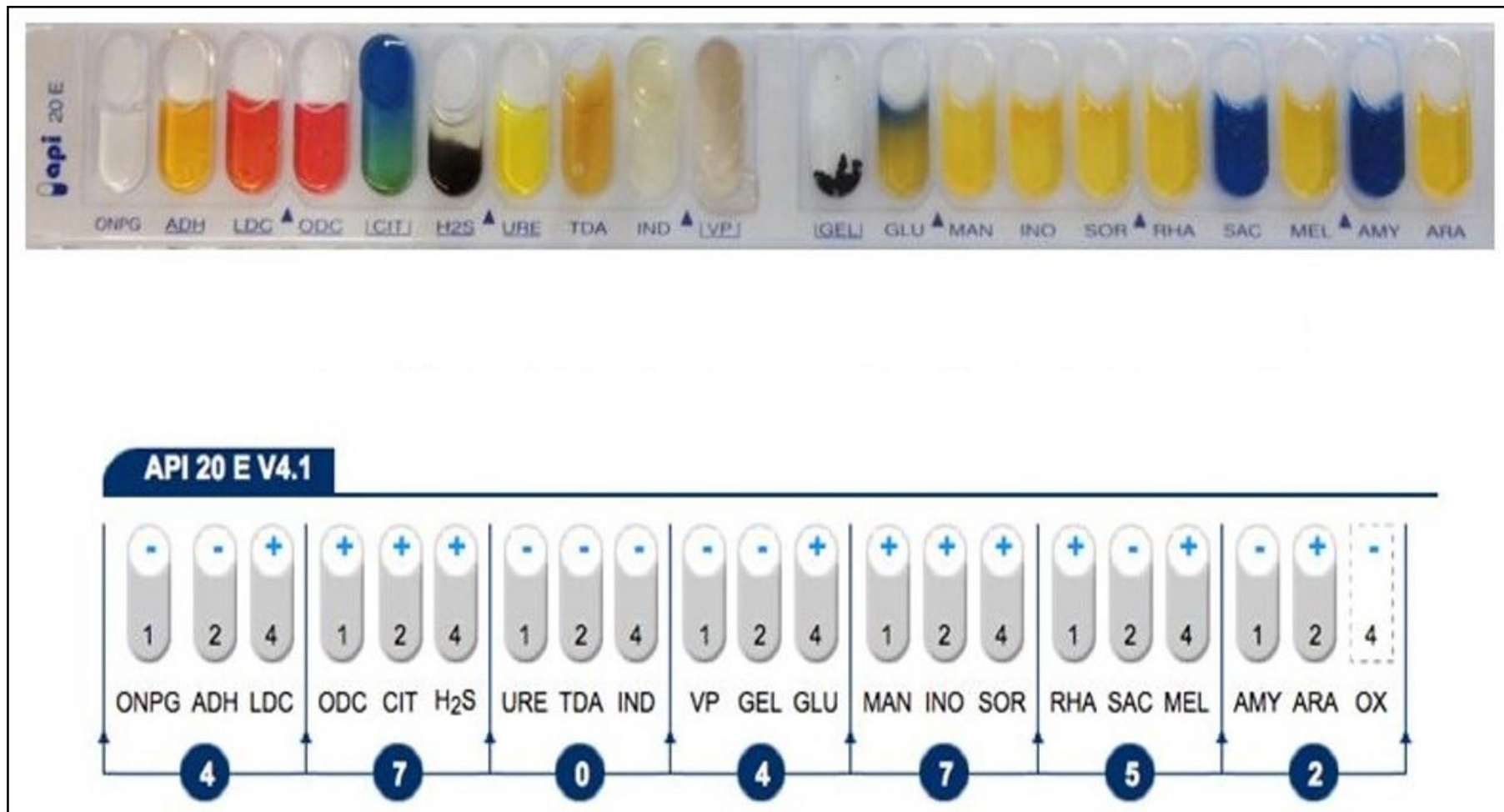


**Εικόνα 13.** (A) Άγαρ MacConkey (B) Ζωμός Mueller-Hinton





Εικόνα 14. (Α) Το σύστημα API 20E (Β) Το σύστημα API 20E με αρνητικό αποτέλεσμα (Γ) Το σύστημα API 20E με θετικό αποτέλεσμα



Εικόνα 15. Δημιουργία αριθμητικού προφίλ θετικού αποτελέσματος



Εικόνα 16. Σύγκριση του αριθμητικού προφίλ που έχει παραχθεί με γνωστά αριθμητικά προφίλ μικροβιακών στελεχών από βάσεις δεδομένων επιτρέπει τη ταυτοποίηση του μικροβίου

### 2.3.3 Μέτρηση επιπέδων κυτταροκινών σε δωδεκαδακτυλικό υγρό

Για τις μετρήσεις του παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα (TNF $\alpha$ ), της ιντερλευκίνης (IL)-1 $\beta$  (IL-1b) και της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) στο δωδεκαδακτυλικό υγρό χρησιμοποιήθηκαν εμπορικές δοκιμασίες ανοσοπροσροφητικού ενζύμου (Affymetrix Inc., Santa Clara, CA, USA)[208]. Πιο συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε η βιοχημική μη ανταγωνιστική (sandwich) μέθοδος προσδιορισμού αντιγόνου ELISA ( Enzyme-linked Immunosorbent Assay). Τα βήματα που ακολουθήθηκαν ήταν τα εξής:

- Αρχικά δημιουργήθηκε το εναιώρημα του αντισώματος προσκόλλησης. Στην συνέχεια τοποθετήθηκαν 100μl του συγκεκριμένου αντισώματος σε όλα τα βοθρία της πλάκας μικροτιτλοδότησης με σκοπό τη καθήλωση του πρώτου αντισώματος στην πλάκα.
- Έγινε επώαση 24 ωρών σε θερμοκρασία 4°C. Στη συνέχεια η πλάκα μικροτιτλοδότησης πλύθηκε 3 φορές με ειδικό διάλυμα πλύσης έτσι ώστε να απομακρυνθεί η περίσσεια του αντισώματος που δεν προσκολλήθηκε στα βοθρία.
- Προστέθηκαν 200μl διαλύματος λευκωματίνης ορού βόειας προέλευσης (blocking buffer) σε όλα τα βοθρία της πλάκας μικροτιτλοδότησης. Οι πρωτεΐνες αυτές έχουν την ικανότητα να μπλοκάρουν τις μη ειδικές προσροφήσεις άλλων πρωτεϊνών στην πλάκα, οι οποίες θα μπορούσαν να δώσουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Πραγματοποιήθηκε επώαση 1 ώρας και στη συνέχεια με απόχυση απομακρύνθηκε η λευκωματίνη από όλα τα βοθρία.
- Σύμφωνα με το πρωτόκολλο έγινε ανασύσταση του λυοφιλοποιημένου πρότυπου διαλύματος όπου και με διαδοχικές αραιώσεις δημιουργήθηκε η καμπύλη αναφοράς της μεθόδου. Στη συνέχεια τοποθετήθηκαν 100μl των σημείων της πρότυπης καμπύλης στις κατάλληλες θέσεις όπως επίσης και 100μl από το κάθε δείγμα σε κάθε βοθρίο έτσι ώστε τα αντιγόνα του δείγματος να προσδεθούν στα αντισώματα προσκόλλησης της επιφανείας της πλάκας. Έγινε επώαση για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.
- Μετά από 2 ώρες επώασης η πλάκα μικροτιτλοδότησης πλύθηκε 3 φορές με το ειδικό διάλυμα πλύσης με σκοπό την απομάκρυνση της περισσειας των αντιγόνων που δεν προσκολλήθηκαν στα αντίστοιχα αντισώματα.
- Στη συνέχεια δημιουργήθηκε το εναιώρημα του αντισώματος ανίχνευσης. Σε κάθε βοθρίο τοποθετήθηκαν 100μl του εναιωρήματος του αντισώματος ανίχνευσης όπου

και επώαστηκαν για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου με σκοπό την δέσμευση στα σύμπλοκα αντιγόνου- αντισώματος.

- Μετά το πέρας της 1 ώρας η πλάκα μικροτιτλοδότησης πλύθηκε 3 φορές με το ειδικό διάλυμα πλύσης με σκοπό της απομάκρυνση της περίσσειας αντισώματος που δεν προσκολλήθηκε.
- Στη συνέχεια ακολούθησε η ποσοτικοποίηση της μεθόδου με τη χρήση ενός ειδικού ενζύμου το οποίο συνδέεται με το σύμπλοκο τοποθετώντας 100μl του συγκεκριμένου ενζύμου σε κάθε βοθρίο. Ακολούθησε επώαση της πλάκας για μισή ώρα σε θερμοκρασία δωματίου.
- Μετά το πέρας της μισής ώρας ακολούθησε πλύσιμο (3 φορές) της περίσσειας του ενζύμου με το ειδικό διάλυμα πλύσης.
- Στη συνέχεια προστέθηκαν 100μl υποστρώματος σε κάθε βοθρίο όπου έγινε η ενζυμική αντίδραση στην οποία οφείλεται και το έγχρωμο σύμπλοκο. Η ένταση του φωτός του συμπλόκου είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της κυτταροκίνης.
- Πραγματοποιήθηκε επώαση 15 λεπτών σε σκοτεινό μέρος και στη συνέχεια η αντίδραση σταμάτησε με την προσθήκη 50μl σε κάθε βοθρίο θειϊκού οξέος ( $H_2SO_4$ ).
- Τέλος, έγινε η μέτρηση απορροφήσεων στα 450nm και η αντιστοιχία τους στις κατάλληλες συγκεντρώσεις με βάση την πρότυπη καμπύλη.
- Το χαμηλότερο όριο ανίχνευσης ήταν 7,8pg / ml για τον TNFα, 3,12 για την IL-6 και 2,34 για την IL-1b, αντίστοιχα. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από τεχνικούς που δε γνώριζαν τις κλινικές πληροφορίες ασθενών.

#### 2.4 Καταληκτικά σημεία της διδακτορικής διατριβής

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η μέτρηση του επιπολασμού του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου στην ομάδα ασθενών με λειτουργική δυσπεψία. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν:

(α) τη σύγκριση του επιπολασμού του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου μεταξύ της ομάδας ασθενών με λειτουργική δυσπεψία και της ομάδας των μαρτύρων, καθώς και μεταξύ των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία και των ασθενών με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου

(β) τη μέτρηση του επιπολασμού του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου στις υποομάδες ασθενών με λειτουργική δυσπεψία

(γ) τη σύγκριση του επιπολασμού του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου μεταξύ των υποομάδων των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία και της ομάδας των μαρτύρων

(δ) τη σύγκριση του επιπολασμού του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου μεταξύ των υποομάδων των ασθενών με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και της ομάδας των μαρτύρων

(ε) τη διερεύνηση για πιθανή συσχέτιση της παρουσίας του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου και της βαρύτητας των συμπτωμάτων όπως αυτά μετρήθηκαν με το ερωτηματολόγιο PAGI-SYM, συνολικά και σε κάθε υποομάδα λειτουργικής δυσπεψίας

(στ) τη σύγκριση των επιπέδων των κυταροκινών στο δωδεκαδακτυλικό υγρό μεταξύ ασθενών με λειτουργική δυσπεψία, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και της ομάδας μαρτύρων καθώς και η αξιολόγηση για πιθανή συσχέτιση τους με τη βακτηριακή υπερανάπτυξη στη λειτουργική δυσπεψία αποτέλεσε ένα διερευνητικό καταληκτικό σημείο, δεδομένης της προηγούμενης παρόμοιας εργασίας σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου[208].

#### 2.5 Στατιστική ανάλυση

Οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν σε πάσχοντες και μη πάσχοντες από σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης λεπτού εντέρου. Η απομόνωση αρνητικών στη κοαγκουλάση *Staphylococcus spp*, *viridans Streptococcus spp* ή οποιουδήποτε άλλου

είδους ενδεικτικού βακτηριακής χλωρίδας οροφαρυγγικού τύπου αποκλείστηκε από την ανάλυση, διότι θεωρήθηκε ως μη ενδεικτική παρουσία του συνδρόμου. Τα ποιοτικά δεδομένα εκφράζονται ως ποσοστό επί τοις εκατό (%). Η σύγκριση μεταξύ ποιοτικών δεδομένων έγινε με τη δοκιμασία  $X^2$ -test. Η κατανομή των ποσοτικών δεδομένων αξιολογήθηκε για κανονικότητα με τη στατιστική δοκιμασία του Kolmogorov-Smirnov και με επισκόπηση του νορμογραφήματος και εκφράστηκαν ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση (SD) ή μέση τιμή  $\pm$  σταθερό σφάλμα (SE), ανάλογα με τη κατανομή τους. Η δοκιμασία Student's "t test" χρησιμοποιήθηκε για συγκρίσεις μεταβλητών με κανονική κατανομή, ενώ χρησιμοποιήσαμε μη παραμετρικές δοκιμασίες για την ανάλυση κατηγορικών και μη συνεχών ποσοτικών μεταβλητών. Η συσχέτιση της παρουσίας του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου με άλλες μεταβλητές (βαρύτητα των συμπτωμάτων όπως αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο PAGI-SYM, συνολικά και σε κάθε υποομάδα λειτουργικής δυσπεψίας και τα επίπεδα κυτταροκινών στο δωδεκαδακτυλικό υγρό) αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης. Οι τιμές του p που ήταν μικρότερες από 0,05 θεωρήθηκαν ως στατιστικά σημαντικές. Η ανάλυση έγινε με χρήση του προγράμματος Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 24.0 (IBM, Chicago, IL).

## *2.6 Εκτίμηση μεγέθους δείγματος- Ισχύς μελέτης*

Υποθέσαμε ότι ο επιπολασμός του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης λεπτού εντέρου στους ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία θα είναι ίσος με αυτόν των ασθενών με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (15% σύμφωνα με τα στοιχεία της βάσης δεδομένων μας[186]) και ότι ο επιπολασμός του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης λεπτού εντέρου στην ομάδα των μαρτύρων θα είναι 5% (σύμφωνα με τα στοιχεία της βάσης δεδομένων μας). Για ανάδειξη διαφοράς σε επίπεδο σημαντικότητας 5% με ισχύ 80%, θα πρέπει να ενταχθούν 225 ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία.

## *2.7. Έγκριση από επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας*

Το πρωτόκολλο της διδακτορικής διατριβής εγκρίθηκε από την επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ» (Αρ. πρωτ. 1301/08.02.2016) και είναι διαθέσιμο στο Γερμανικό Μητρώο Κλινικών Δοκιμών - Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) - με αριθμό καταχώρησης **DRKS00011567**. Η διδακτορική διατριβή διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές

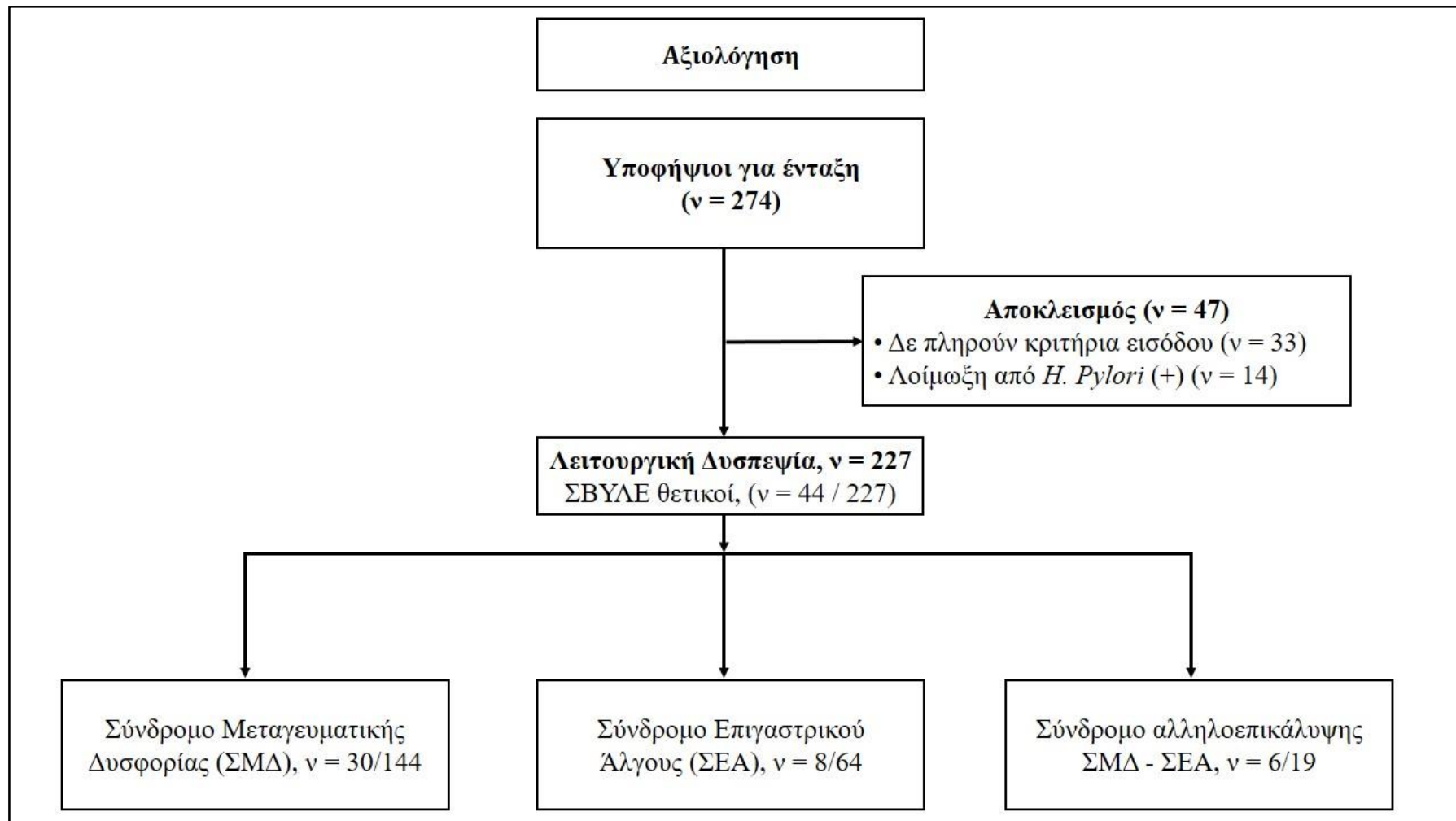
δεοντολογίας της Διακήρυξης του Ελσίνκι και τους κανόνες ορθής κλινικής πρακτικής.  
Όλοι οι συμμετέχοντες εντάχθηκαν προοπτικά μετά από έγγραφη συγκατάθεση.



### 3. Αποτελέσματα

#### 3.1 Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών

Αρχικά εξετάσθηκαν 274 άτομα που πληρούσαν τα κριτήρια ROME IV για τη λειτουργική δυσπεψία. Από αυτούς, τριάντα τρεις ασθενείς εξαιρέθηκαν αρχικά [11 λόγω παθολογικών ευρημάτων κατά την ενδοσκόπηση (9 οισοφαγίτιδα και 2 με πεπτικό έλκος) και 22 λόγω λήψεως μη επιτρεπόμενων φαρμάκων] ενώ ακόμα δεκατέσσερις ασθενείς εξαιρέθηκαν λόγω λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, αφήνοντας τελικά 227 ασθενείς [άνδρες 89 (39,2%) / γυναίκες 138 (60,8%), μέσος όρος ηλικίας  $51,7 \pm 13,8$  (ΣΑ), έτη] για να συμπεριληφθούν στη μελέτη (**Εικόνα 17**). Μεταξύ αυτών, 144 (63,4%) πληρούσαν τα κριτήρια για το σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας, 64 (28,2%) για το σύνδρομο επιγαστρικού άλγους και 19 (8,4%) για το σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης μεταγευματικής δυσφορίας – επιγαστρικού άλγους. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία, εκείνων που διαγνώστηκαν με σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου καθώς και οι μέσες βαθμολογίες στις υποκατηγορίες του ερωτηματολογίου PAGI-SYM συνοψίζονται στον **Πίνακα 14**. Πενήντα δύο ασθενείς ελέγχθηκαν αρχικά για την ομάδα των μαρτύρων. Ωστόσο, μόνο τριάντα τελικά πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης [άνδρες 12 (40%) / γυναίκες 18 (60%), μέσος όρος ηλικίας  $50,9 \pm 14,6$  (ΣΑ), έτη]. Αυτοί που εξαιρέθηκαν, είχαν είτε λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ( $n=7$ ) ή οισοφαγίτιδα κατά την ενδοσκόπηση ( $n=15$ ). Όσον αφορά τους ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, στη μελέτη εντάχθηκαν ενενήντα ( $n=90$ ) ασθενείς με το σύνδρομο από τη βάση δεδομένων μας [άνδρες 36 (40%) / γυναίκες 54 (60%), μέση ηλικία  $51,8 \pm 14,9$  (ΣΑ), έτη] που ταιριάζουν με τα άτομα της λειτουργικής δυσπεψίας για ηλικία και φύλο. Πρόκειται για πενήντα ένα (56,7%) ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου του τύπου της διάρροιας, είκοσι πέντε (27,8%) ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου του τύπου της δυσκοιλιότητας και δεκατέσσερις (15,5%) ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου μικτού τύπου (διάρροιας/δυσκοιλιότητας).



Εικόνα 17. Διάγραμμα μελέτης. ΣΒΥΛΕ: Σύνδρομο Βακτηριακής Υπερανάπτυξης Λεπτού Εντέρου

**Πίνακας 14.** Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με λειτουργική δυσπεψία, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και της ομάδας μαρτύρων

<b>Χαρακτηριστικά ασθενών</b>	<b>Λειτουργική Δυσπεψία, n = 227</b>	<b>Λειτουργική Δυσπεψία ΣΒΥΛΕ θετικοί, n = 44</b>	<b>Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου (ΣΕΕ), n = 90</b>	<b>Ομάδα Μαρτύρων, n = 30</b>
<b>Φύλο, n (%)</b> Ανδρες / Γυναίκες	89 (39,2) / 138 (60,8)	20 (45,5) / 24 (54,5)	36 (40,0) / 54 (60,0)	12 (40,0) / 18 (60,0)
Ηλικία (μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση), έτη	51,7 ± 13,8	52,9 ± 13,9	51,8 ± 14,9	50,9 ± 14,6
<b>Τύπος συνδρόμου δυσπεψίας, n (%)</b>			<b>Τύπος ΣΕΕ, n (%)</b>	
Σύνδρομο Μεταγευματικής Δυσφορίας (ΣΜΔ)	144 (63,4)	30 (68,2)	ΣΕΕ – Διάρροια 51 (56,7)	
Σύνδρομο Επιγαστρικού Άλγους (ΣΕΑ)	64 (28,2)	8 (18,2)	ΣΕΕ – Δυσκοιλιότητα 25 (27,8)	
Σύνδρομο αλληλόεπικάλυψης ΣΜΔ - ΣΕΑ	19 (8,4)	6 (13,6)	ΣΕΕ – Μικτού τύπου 14 (15,5)	
<b>Βαθμολογία PAGI-SYM (μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση)</b>				
Ναυτία / έμετος	0,48 ± 0,70	0,47 ± 0,73		
Μεταγευματική δυσφορία / πρώιμος κορεσμός	3,18 ± 1,30	3,41 ± 1,14		
Μετεωρισμός	2,39 ± 1,32	2,57 ± 1,22		
Άλγος σε άνω κοιλία	1,64 ± 1,70	1,43 ± 1,67		
Άλγος σε κάτω κοιλία	0,44 ± 0,68	0,45 ± 0,59		
Καύσος / Αναγωγή	0,65 ± 0,82	0,68 ± 0,88		
Μέση συνολική τιμή βαθμολογίας PAGI-SYM	8,78 ± 2,22	9,02 ± 2,38		

ΣΒΥΛΕ: Σύνδρομο Βακτηριακής Υπερανάπτυξης Λεπτού Εντέρου; PAGI-SYM: patient assessment of upper gastrointestinal symptom severity index questionnaire

### 3.2 Καταληκτικά Σημεία

#### 3.2.1. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο

Με βάση τα αποτελέσματα της καλλιέργειας, σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου διαγνώστηκε σε 44/227 (19,4%) ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία [άνδρες 20 (45,5%) / γυναίκες 24 (54,5%), μέση ηλικία  $52,9 \pm 13,9$  (ΣΑ), έτη]. Μεταξύ αυτών, τριάντα ασθενείς (68,2%) είχαν σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας, οκτώ (18,2%) σύνδρομο επιγαστρικού άλγους και έξι (13,6%) σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης μεταγευματικής δυσφορίας – επιγαστρικού άλγους.

Χρησιμοποιώντας ως διαγνωστικό όριο τη παρουσία περισσότερων από  $\geq 10^4$  CFU/ml στη καλλιέργεια του υγρού αναρρόφησης του δωδεκαδακτύλου, το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου διαγνώστηκε σε 33/227 (14,5%) ασθενείς, ενώ με διαγνωστικό όριο τη παρουσία  $\geq 10^5$  CFU/ml, το σύνδρομο διαγνώστηκε σε 19/227 (8,3%) ασθενείς. Το μικρόβιο *Escherichia coli* ήταν το πιο κοινό είδος που προσδιορίστηκε στην καλλιέργεια του υγρού αναρρόφησης του λεπτού εντέρου (n=16/44, 36%, **Πίνακας 15**). Κατά σειρά μειούμενης συχνότητας στις καλλιέργειες απομονώθηκαν τα παρακάτω μικρόβια: *Klebsiella pneumoniae* (n=6, 14%), *Acinetobacter baumannii* (n=3, 7%), *Serratia marscecens* (n=6, 14%), *Klebsiella spp* (n=4, 9%), *Pseudomonas aeruginosa* (n=5, 11%) και *Staphylococcus aureus* (n=4, 9%).

**Πίνακας 15.** Αποτελέσματα καλλιιεργειών των ασθενών με σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης λεπτού εντέρου

<b>Είδος</b>	<b>Λειτουργική Δυσπεψία, ν (%)</b>	<b>Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου, ν (%)</b>	<b>Ομάδα Μαρτύρων, ν (%)</b>
<i>Escherichia coli</i>	16 (36)	9 (60)	-
<i>Klebsiella pneumonia</i>	6 (14)	2 (13)	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (7)	1 (6,7)	-
<i>Serratia marscecens</i>	6 (14)	-	-
<i>Klebsiella spp</i>	4 (9)	1 (6,7)	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (11)	1 (6,7)	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (9)	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	1 (6,7)	1 (3,3)
<b>Σύνολο (ν/Ν)</b>	44/227 (19,4)	15/90 (16,7)	1/30 (3,3)

### 3.2.2 Δευτερογενή καταληκτικά σημεία

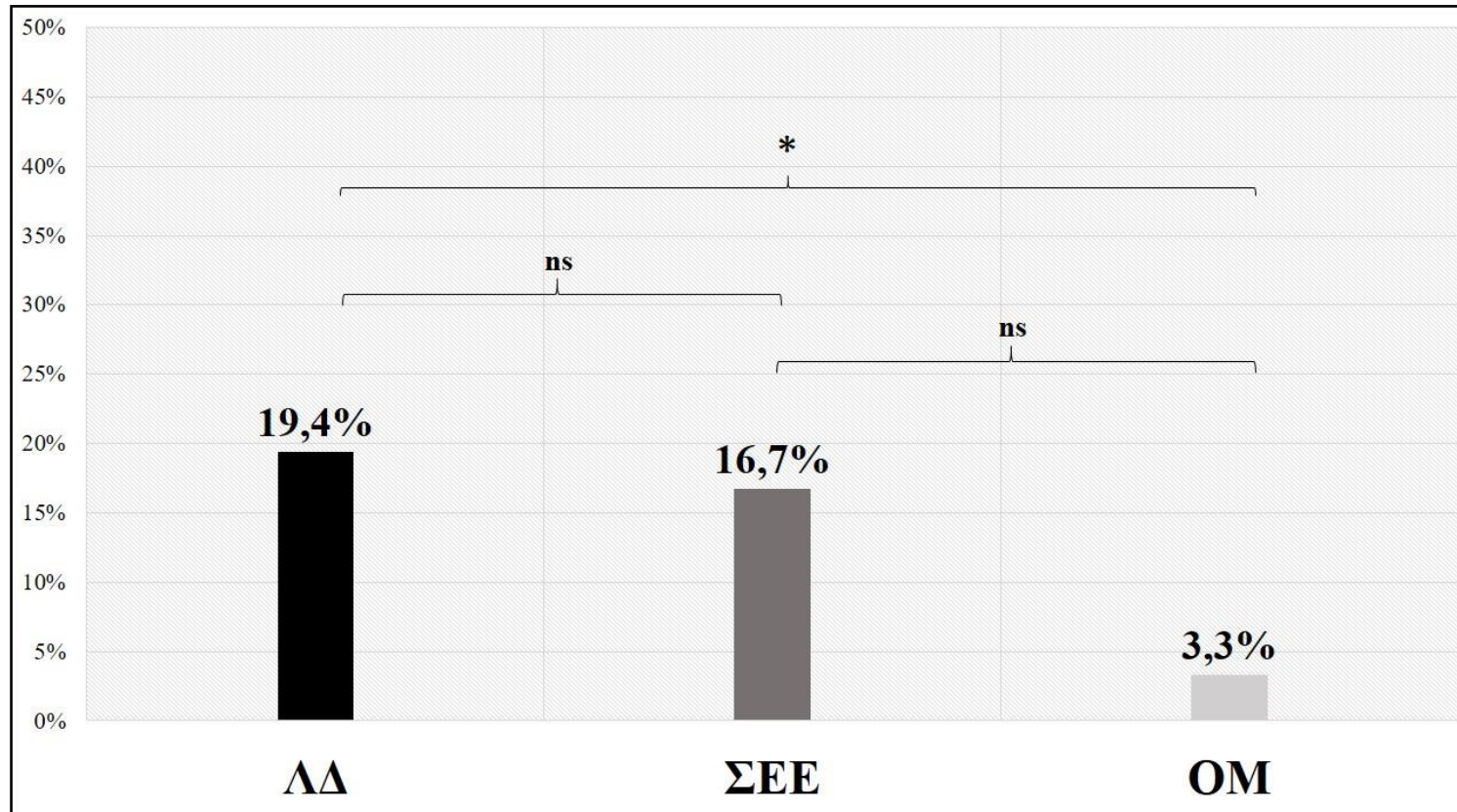
α) Ο επιπολασμός του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία σε σύγκριση με τον αντίστοιχο της ομάδας ελέγχου [44/227 (19,4%) έναντι 1/30 (3,3%),  $p = 0,037$ ] και παρόμοιος με εκείνον σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου [15/90 (16,7%),  $p = 0,63$ , **Εικόνα 18**].

β) Ο επιπολασμός του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου ήταν υψηλότερος στους ασθενείς με σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης μεταγευματικής δυσφορίας – επιγαστρικού άλγους σε σύγκριση με τον αντίστοιχο των ασθενών με σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας [6/19 (31,6%) έναντι 30/144 (20,8%),  $p = 0,21$ ] και των ασθενών με σύνδρομο επιγαστρικού άλγους [6/19 (31,6%) έναντι 8/64 (12,5%),  $p = 0,06$ ]. Ωστόσο, η διαφορά δεν ανήλθε σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά αναφορικά με τον επιπολασμό του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου μεταξύ συνδρόμου μεταγευματικής δυσφορίας και επιγαστρικού άλγους [30/144 (20,8%) έναντι 8/64 (12,5%),  $p = 0,18$ , **Εικόνα 19**].

γ) Ο επιπολασμός του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς με σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης μεταγευματικής δυσφορίας – επιγαστρικού άλγους και των ασθενών με σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας έναντι του αντίστοιχου της ομάδας των μαρτύρων [6/19 (31,6%) έναντι 1/30 (3,3%),  $p = 0,01$  και 30/144 (20,8%) έναντι 1/30 (3,3%),  $p = 0,014$ , αντίστοιχα]. Αν και αριθμητικά υψηλότερος σε ασθενείς με σύνδρομο επιγαστρικού άλγους, η διαφορά του επιπολασμού του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου μεταξύ των ασθενών με σύνδρομο επιγαστρικού άλγους και της ομάδας των μαρτύρων δεν ήταν στατιστικά σημαντική [8/64 (12,5%) έναντι 1/30 (3,3%),  $p = 0,15$ , **Εικόνα 19**].

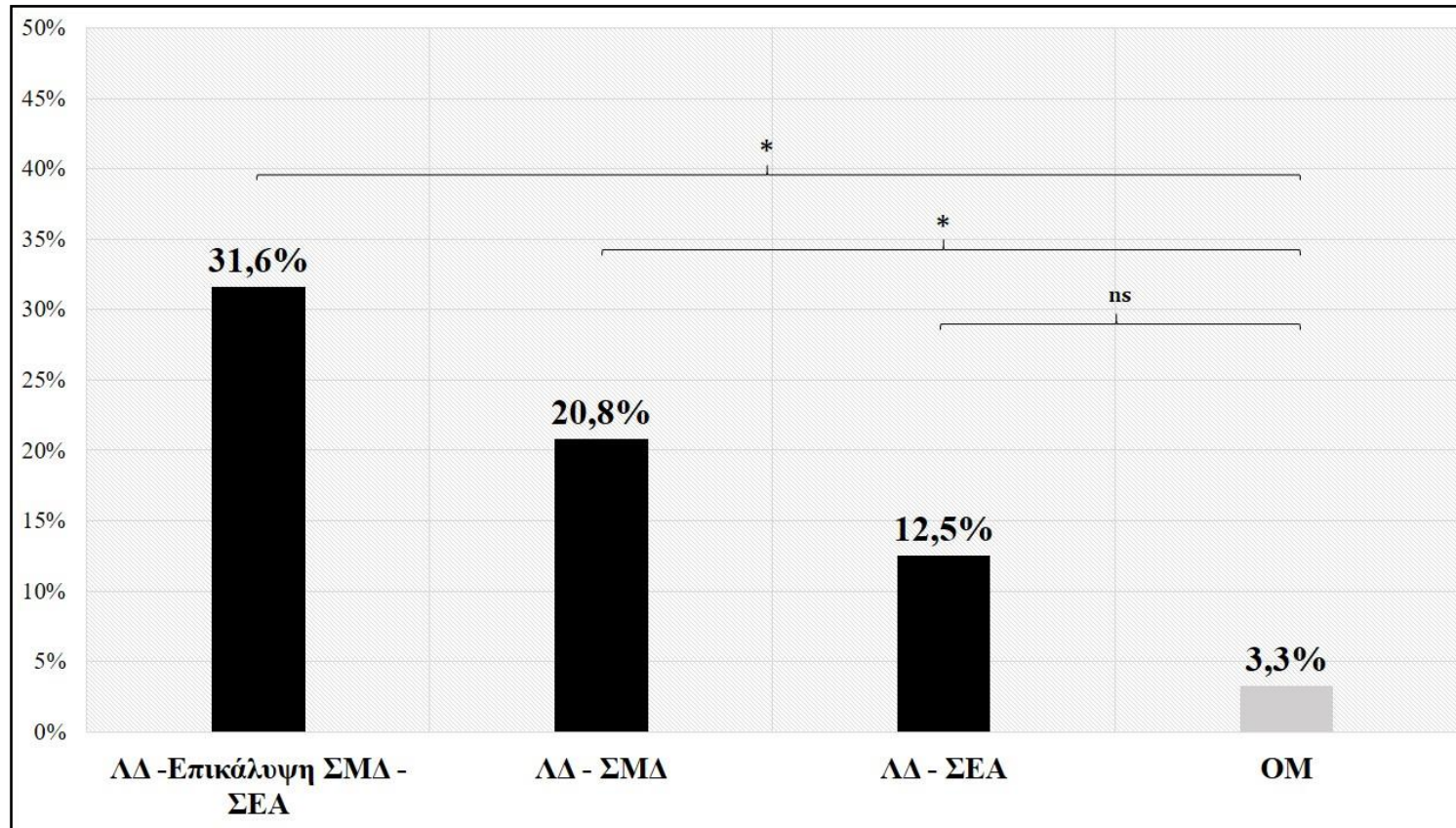
δ) Ο επιπολασμός του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου του τύπου της δυσκοιλιότητας έναντι του αντίστοιχου της ομάδας των μαρτύρων [6/25, (24,0%) έναντι 1/30 (3,3%),  $p = 0,03$ ]. Αν και αριθμητικά υψηλότερος σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου του τύπου της διάρροιας και μικτού τύπου, η διαφορά του επιπολασμού του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου

μεταξύ των ασθενών αυτών και της ομάδας των μαρτύρων δεν ήταν στατιστικά σημαντική [8/51, (15.7%) έναντι 1/30 (3.3%),  $p = 0.09$  και 1/14, (7.1%) έναντι 1/30 (3.3%),  $p = 0.54$ , αντίστοιχα, **Εικόνα 20**].

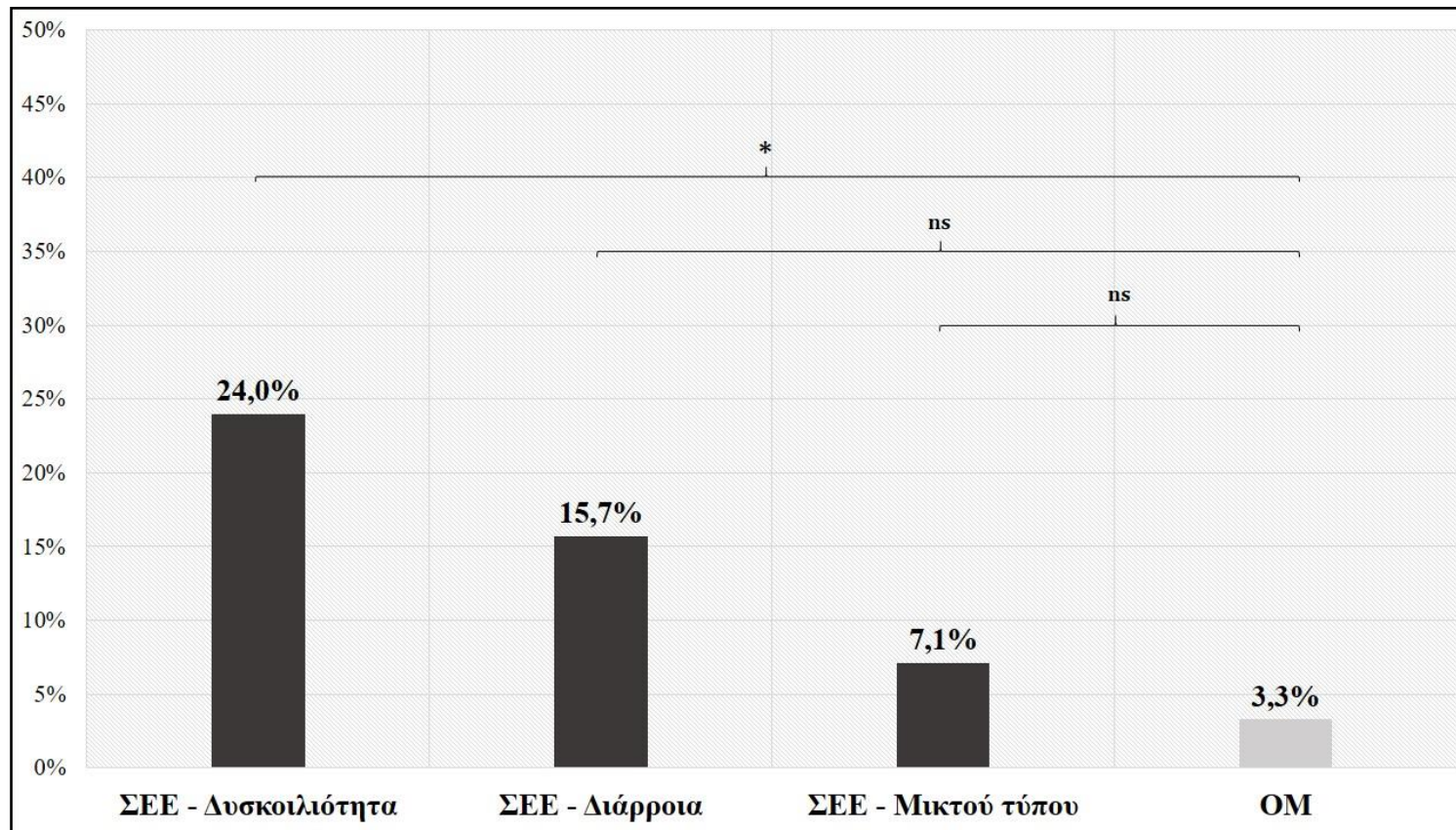


**Εικόνα 18.** Επιπολασμός συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης λεπτού εντέρου σε λειτουργική δυσπεψία, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και ομάδα μαρτύρων. ΛΔ: Λειτουργική Δυσπεψία; ΣΕΕ: Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου; ΟΜ: Ομάδα Μαρτύρων





**Εικόνα 19.** Επιπολασμός συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης λεπτού εντέρου σε υποομάδες ασθενών με λειτουργική δυσπεψία και ομάδα μαρτύρων. ΛΔ – ΣΜΔ: Λειτουργική Δυσπεψία – Σύνδρομο Μεταγευματικής Δυσφορίας; ΛΔ – ΣΕΑ: Λειτουργική Δυσπεψία – Σύνδρομο Επιγαστρικού Αλγους; ΟΜ: Ομάδα Μαρτύρων



**Εικόνα 20.** Επιπολασμός συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης λεπτού εντέρου σε υποομάδες ασθενών με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και ομάδα μαρτύρων. ΣΕΕ: Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου; ΟΜ: Ομάδα Μαρτύρων

ε) Η παρουσία του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου δεν σχετίστηκε ούτε με το συνολικό ούτε με καμία από τις υποκατηγορίες του ερωτηματολογίου PADI-SYM (**Πίνακας 16**). Επιπλέον, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ παρουσίας του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου και της βαθμολογίας του ερωτηματολογίου PADI-SYM σε οποιοδήποτε από τους τρεις υποτύπους λειτουργικής δυσπεψίας. Επίσης, δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ούτε στη συνολική αλλά ούτε και στις βαθμολογίες των υποκατηγοριών του ερωτηματολογίου μεταξύ των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία χωρίς το σύνδρομο και εκείνων που βρέθηκαν να έχουν θετική καλλιέργεια.

στ) Η συγκέντρωση του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF) στο υγρό του δωδεκαδακτύλου [μέση τιμή pg / ml  $\pm$  σταθερό σφάλμα ( $\Sigma\Sigma$ )] δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία και των μαρτύρων ( $9,03 \pm 0,57$  έναντι  $7,8 \pm 0,01$ ,  $p = 0,26$ ). Οι ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία είχαν επίσης παρόμοια επίπεδα IL-1 $\beta$  και IL-6 σε σύγκριση με τους μάρτυρες ( $5,12 \pm 1,25$  έναντι  $6,26 \pm 2,76$ ,  $p = 0,15$  και  $3,13 \pm 0,02$  έναντι  $3,13 \pm 0,19$ ,  $p = 0,57$ , αντίστοιχα, **Πίνακας 17**).

**Πίνακας 16.** Συσχέτιση παρουσίας του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης λεπτού εντέρου με τη βαρύτητα των δυσπεπτικών συμπτωμάτων όπως εκτιμήθηκαν με το ερωτηματολόγιο PAGI-SYM

	Ναυτία/έμετος	Μεταγευτική δυσφορία/ πρώιμος κορεσμός	Μετεωρισμός	Άλγος σε άνω κοιλία	Άλγος σε κάτω κοιλία	Καύσος/ αναγωγή	Συνολική Βαθμολογία
<i>Συντελεστής συσχέτισης, ρ</i>							
<b>ΛΔ, ν = 227</b>	-0,451, p=0,5	-0,318, p=0,62	-0,424, p=0,53	-0,482, p=0,46	-0,401, p=0,56	-0,409, p=0,54	0,456, p=0,48
<b>ΛΔ - ΣΜΔ, ν = 144</b>	-0,691, p=0,54	-0,344, p=0,76	-0,427, p=0,7	-0,401, p=0,73	-0,457, p=0,7	-0,644, p=0,57	0,329, p=0,77
<b>ΛΔ - ΣΕΑ, ν = 64</b>	-0,430, p=0,68	0,262, p=0,77	-0,146, p=0,88	-0,369, p=0,7	-0,640, p=0,57	-0,575, p=0,60	0,557, p=0,55
<b>Σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης ΣΜΔ - ΣΕΑ, ν = 19</b>	0,09, p=0,97	-0,102, p=0,96	-0,136, p=0,61	0,649, p=0,8	0,389, p=0,86	0,285, p=0,88	0,369, p=0,85

PAGI-SYM: patient assessment of upper gastrointestinal symptom severity index; ΛΔ: Λειτουργική Δυσπεψία; ΛΔ ΣΜΔ; Λειτουργική Δυσπεψία Σύνδρομο Μεταγευματικής Δυσφορίας; ΛΔ ΣΕΑ: Λειτουργική Δυσπεψία Σύνδρομο Επιγαστρικού Άλγους

**Πίνακας 17.** Συγκεντρώσεις TNF $\alpha$ , IL-1b and IL-6 στο δωδεκαδακτυλικό υγρό σε  
Λειτουργική Δυσπεψία, Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου και Ομάδα Μαρτύρων

Συγκέντρωση σε δωδεκαδακτυλικό υγρό <sup>α</sup>	Λειτουργική Δυσπεψία (v = 227)	p <sup>β</sup>	Λειτουργική Δυσπεψία ΣΒΥΛΕ θετικοί (v = 44)	p <sup>β</sup>	Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου (v = 90)	p <sup>β</sup>	Ομάδα Μαρτύρων (v = 30)
<b><i>TNF<math>\alpha</math></i></b>	9,03 $\pm$ 0,57	p = 0,26	8,50 $\pm$ 0,70	p = 0,42	7,01 $\pm$ 0,01	p = 0,1	7,80 $\pm$ 0,01
<b><i>IL-1b</i></b>	5,12 $\pm$ 1,25	p = 0,15	3,84 $\pm$ 0,98	p = 0,54	401 $\pm$ 399,5	p = 0,79	6,26 $\pm$ 2,76
<b><i>IL-6</i></b>	3,13 $\pm$ 0,02	p = 0,57	3,18 $\pm$ 0,05	p = 0,32	3,12 $\pm$ 0,01	p = 0,7	3,13 $\pm$ 0,19

<sup>α</sup>: μέση τιμή (pg/ml)  $\pm$  σταθερό σφάλμα (SEM); <sup>β</sup>: έναντι της ομάδας μαρτύρων; TNF: παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα; IL-1 $\beta$  ιντερλευκίνη; IL-6: ιντερλευκίνη; ΣΒΥΛΕ: Σύνδρομο Βακτηριακής Υπερανάπτυξης Λεπτού Εντέρου

Τα επίπεδα TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  και IL-6 δε διέφεραν επίσης μεταξύ των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία που διαγνώστηκαν με το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης και των μαρτύρων ( $8,50 \pm 0,70$  έναντι  $7,8 \pm 0,01$ ,  $p = 0,42$ ,  $3,84 \pm 0,98$  έναντι  $6,26 \pm 2,76$ ,  $p = 0,54$  και  $3,18 \pm 0,05$  έναντι  $3,13 \pm 0,19$ ,  $p = 0,32$  αντίστοιχα). Τα επίπεδα των κυταροκινών ήταν επίσης παρόμοια μεταξύ των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία με αρνητικό αποτέλεσμα καλλιέργειες και εκείνων με θετική καλλιέργεια ( $9,03 \pm 0,57$  έναντι  $8,50 \pm 0,70$ ,  $p = 0,66$ ,  $5,12 \pm 1,25$  έναντι  $3,84 \pm 0,98$ ,  $p = 0,63$  και  $3,13 \pm 0,02$  έναντι  $3,18 \pm 0,05$ ,  $p = 0,59$  για TNF $\alpha$ , IL-1  $\beta$  και IL-6, αντίστοιχα). Τέλος, τα επίπεδα TNF $\alpha$ , IL-1 και IL-6 ήταν παρόμοια μεταξύ ασθενών με λειτουργική δυσπεψία και σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου ( $9,03 \pm 0,57$  έναντι  $7,01 \pm 0,01$ ,  $p = 0,67$ ,  $5,12 \pm 1,25$  έναντι  $401 \pm 399,5$ ,  $p = 0,35$  και  $3,13 \pm 0,02$  έναντι  $3,12 \pm 0,01$ ,  $p = 0,8$ , αντίστοιχα). Η συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου και των επιπέδων των κυταροκινών στο δωδεκαδακτυλικό υγρό των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία περιγράφεται στο **Πίνακα 18**. Δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων οποιαδήποτε κυταροκίνης με τον υπότυπο λειτουργικής δυσπεψίας ή τη παρουσία συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης.

**Πίνακας 18.** Συσχέτιση παρουσίας Συνδρόμου Βακτηριακής Υπερανάπτυξης Λεπτού Εντέρου με συγκεντρώσεις κυτταροκινών σε δωδεκαδακτυλικό υγρό

	<b>TNF<math>\alpha</math></b>	<b>IL-1b</b>	<b>IL-6</b>
<i>Συντελεστής Συσχέτισης, <math>\rho</math></i>			
<b><math>\Lambda\Delta</math>, <math>n = 227</math></b>	-0,10, $p=0,69$	0,03, $p=0,67$	-0,019, $p=0,97$
<b><math>\Lambda\Delta - \Sigma\text{Μ}\Delta</math>, <math>n = 144</math></b>	-0,006, $p=0,84$	-0,005, $p=0,75$	-1,178, $p=0,99$
<b><math>\Lambda\Delta - \Sigma\text{Ε}\Lambda</math>, <math>n = 64</math></b>	-1,919, $p=0,99$	-0,149, $p=0,83$	-0,121, $p=0,99$
<b>Σύνδρομο αλληλεπικάλυψης <math>\Sigma\text{Μ}\Delta - \Sigma\text{Ε}\Lambda</math>, <math>n = 19</math></b>	-0,183, $p=0,99$	-0,152, $p=0,91$	10,51, $p=0,99$

TNF: παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα; IL-1 $\beta$  ιντερλευκίνη; IL-6: ιντερλευκίνη;  $\Lambda\Delta$ : Λειτουργική Δυσπεψία;  $\Lambda\Delta - \Sigma\text{Μ}\Delta$ ; Λειτουργική Δυσπεψία Σύνδρομο Μεταγευματικής Δυσφορίας;  $\Lambda\Delta - \Sigma\text{Ε}\Lambda$ : Λειτουργική Δυσπεψία Σύνδρομο Επιγαστρικού Άλγους

#### 4. Συζήτηση

Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της λειτουργικής δυσπεψίας[54,240,241]. Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί τη πρώτη κλινική μελέτη που διαπιστώνει σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό του συνδρόμου μεταξύ των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία σε σύγκριση με μάρτυρες, χρησιμοποιώντας τη ποσοτική καλλιέργεια του υγρού αναρρόφησης από το εγγύς λεπτό έντερο, μέθοδος που αποτελεί το χρυσό πρότυπο για την διάγνωση της βακτηριακής υπερανάπτυξης. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι μεταξύ των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία, το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου απαντάται συχνότερα στους ασθενείς με σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας και το σύνδρομο αλληλοεπικάλυσης μεταγευματικής δυσφορίας – επιγαστρικού άλγους, αλλά όχι στο σύνδρομο επιγαστρικού άλγους.

Η ανάλυση του εντερικού μικροβιώματος στον περίπτωση της λειτουργικής δυσπεψίας, έχει βρεθεί στο επίκεντρο πολλών μελετών τα τελευταία έτη. Ωστόσο, στις περισσότερες εξ αυτών διενεργείται ανάλυση των μικροβίων σε δείγματα κοπράνων. Παρά τη συσχέτιση της μικροβιακής σύνθεσης με το κοιλιακό άλγος και των βακτηρίων του γένους *Prevotella* με χαμηλότερη ένταση άλγους[243], τα αποτελέσματα τους παραμένουν αντικρουόμενα καθώς ο βασικός παράγοντας αυτών των σύνθετων αλληλεπιδράσεων - το δωδεκαδακτυλικό μικροβίωμα - παραμένει ακόμα εν πολλοίς άγνωστο. Από αυτή την άποψη, μια μικρή μελέτη έδειξε ότι η *Prevotella spp.* σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την σοβαρότητα των συμπτωμάτων του συνδρόμου μεταγευματικής δυσφορίας τα οποία και εμφανίζουν σημαντική βελτίωση μετά από 2 εβδομάδες κατανάλωσης παρασκευάσματος προβιοτικού γιαουρτιού[52]. Σε μια άλλη μελέτη της σύνθεσης του γαστρικού μικροβιώματος σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, τα είδη *Bacteroidetes* ήταν πιο διαδεδομένα από τα *Proteobacteria* σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, ενώ τα *Acidobacteria* απουσίαζαν εντελώς[53]. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα μόνα στοιχεία αναφορικά με το πιθανό ρόλο του μικροβιώματος που σχετίζεται με το δωδεκαδακτυλικό βλεννογόνο προέρχονται από μια μικρή προκαταρκτική μελέτη[54]. Σε εννέα ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία παρατηρήθηκε αυξημένη παρουσία *Streptococcus* και ολικού βακτηριακού φορτίου σε σύγκριση με τους μάρτυρες, καθώς



και συσχέτιση μεταξύ συνολικού βακτηριακού φορτίου και της επαγομένης από το γεύμα βαρύτητας των συμπτωμάτων και την ποιότητα ζωής.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή έδειξε ότι το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου είναι συχνό στους ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, υποδηλώνοντας μια πιθανή συσχέτιση των δύο κλινικών οντοτήτων. Το εύρημα αυτό σηματοδοτεί το γεγονός πως η εντερική δυσβίωση - που εκδηλώνεται ως σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου - θα μπορούσε να σχετίζεται με την εμφάνιση ή την επιδείνωση των συμπτωμάτων σε ένα υποσύνολο ασθενών με λειτουργική δυσπεψία[233]. Ωστόσο, εάν αυτό το φαινόμενο, είναι αιτία ή συνέπεια μιας άλλης διαδικασίας, δηλαδή διαταραχή της διαπερατότητα του βλεννογόνου ή της ανοσολογικής ενεργοποίησης παραμένει να διευκρινιστεί. Σε κάθε περίπτωση, ένας αιτιώδης σύνδεσμος δύσκολα μπορεί να εκτιμηθεί, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η μελέτη μας δεν σχεδιάστηκε για να αντιμετωπίσει μια πιθανή αιτιώδη διαδικασία που οδηγεί στην ανάπτυξη της λειτουργικής δυσπεψίας. Ως εκ τούτου, παρόλο που είναι εξαιρετικά δύσκολο να αποδειχθεί μια αιτιώδης σχέση, υποθέτουμε ότι το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου θα μπορούσε να εμπλακεί στην παθοφυσιολογία της λειτουργικής δυσπεψίας με περισσότερους από έναν μηχανισμούς[241], μεταξύ των οποίων είναι και το μοντέλο της μετα-λοιμώδους λειτουργικής δυσπεψίας[43]. Αναφορικά με το μοντέλο της μετα-λοιμώδους λειτουργικής δυσπεψίας, τα στοιχεία έως τώρα προερχόταν αποκλειστικά από ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, όπου η παραγωγή αντισώματων κατά της κυτταροτοξικής δεσμευτικής τοξίνης (CdtB) του *Campylobacter jejuni* πιστεύεται ότι αντιδρά μέσω μηχανισμού μοριακής μιμητικής με τη βινκουλίνη, μια πρωτεΐνη του εντερικού τοιχώματος, οδηγώντας σε διαταραχή της εντερικής κινητικότητας[44]. Πρόσφατα σε μια πληθυσμιακή μελέτη στην Αυστραλία, πανομοιότυποι τύποι αντισωμάτων όχι μόνο βρέθηκαν σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, αλλά μάλιστα και σε μεγαλύτερους τίτλους σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ίδια υπόθεση μπορεί να εμπλέκεται και στην παθογένεση της λειτουργικής δυσπεψίας[45].

Η παρούσα διδακτορική διατριβή διαπίστωσε επίσης υψηλότερο επιπολασμό του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου σε ορισμένους υποτύπους λειτουργικής δυσπεψίας (σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας, σύνδρομο αλληλοεπικάλυσης μεταγευματικής δυσφορίας και επιγαστρικού άλγους και

συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου του τύπου της δυσκοιλιότητας σε σύγκριση με τους μάρτυρες [6/25 (24,0%) έναντι 1/30 (3,3%),  $p = 0,03$ ). Το πρώτο είναι ένα μοναδικό εύρημα της παρούσας διδακτορικής διατριβής, ενώ το τελευταίο απαντάται συχνά στη βιβλιογραφία, με πολλές μελέτες να υποστηρίζουν την ύπαρξη ισχυρής συσχέτισης μεταξύ εντερικής παραγωγής μεθανίου και συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου τύπου δυσκοιλιότητας. Η παραγωγή μεθανίου από τη ζύμωση υδατανθράκων από τα βακτήρια του λεπτού εντέρου επιβραδύνει τον χρόνο εντερικής διάβασης, προδιαθέτοντας σε εντερική στάση και βακτηριακή υπερανάπτυξη[173]. Αν και η αναγωγή των ευρημάτων σε μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ λειτουργικής δυσπεψίας και παραγωγής μεθανίου είναι δυσχερής, αυτοί οι ασθενείς μπορεί όντως να παράγουν αυξημένες ποσότητες μεθανίου, παρέχοντας έτσι μια εναλλακτική εξήγηση για τα συμπτώματα τους αλλά και τον αυξημένο επιπολασμό του συνδρόμου. Αναμφίβολα, περαιτέρω έρευνα σε αυτήν τη κατεύθυνση είναι απαραίτητη.

Τα συμπτώματα λειτουργικών γαστρεντερικών διαταραχών μπορεί να αλληλεπικαλύπτονται, με τον συνδυασμό λειτουργικής δυσπεψίας/συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου να είναι ο πιο συχνός. Υπό αυτήν την έννοια, οποιαδήποτε προσπάθεια ανάλυσης ασθενών αποκλειστικά με λειτουργική δυσπεψία μπορεί να θεωρηθεί μάταιη, δεδομένης της αναπόφευκτης πιθανότητας αλληλεπικάλυψης μεταξύ λειτουργικής δυσπεψίας και συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, κατάσταση που δυσχέραινε την εφαρμογή των προηγούμενων κριτηρίων της Ρώμης III[244]. Αυτό το ζήτημα αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά στην τελευταία αναθεώρηση των κριτηρίων της Ρώμης IV, όπου μια σημαντική αλλαγή ήταν η αποδοχή ότι τα συμπτώματα συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου και γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης όχι μόνο αλληλεπικαλύπτονται με τη λειτουργική δυσπεψία, αλλά μάλιστα σε συχνότερο βαθμό από το αναμενόμενο. Οι ερευνητές ωστόσο κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτές οι διαταραχές αποτελούν μέρος του φάσματος της λειτουργικής δυσπεψίας και ως εκ τούτου, δεν απαιτείται αποκλεισμός των ασθενών με συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση κατά τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών[41].

Ο ρόλος των κυκλοφορούντων κυτοκινών στην λειτουργική δυσπεψία και η σχέση τους με την εμφάνιση ή τη βαρύτητα των συμπτωμάτων δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί. Μέχρι στιγμής, μόνο τρεις κυτοκίνες (TNF, IL-1β και IL-6) έχουν διερευνηθεί σε δύο μελέτες στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία[38,242]. Στη μία διαπιστώθηκαν σημαντικές αυξήσεις σε TNF-α και IL-1β[38], ενώ σε καμία από τις

δύο δεν διαπιστώθηκε διαφορά στα επίπεδα της IL-6 μεταξύ των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία και των μαρτύρων[38,245]. Παρ'όλα αυτά, τα επίπεδα IL-6 συσχετίστηκαν με αυξημένο κοιλιακό άλγος[245]. Αν και αυτά τα αποτελέσματα δεν μπορούν να υποστηρίξουν μια πιθανή σχέση μεταξύ των επιπέδων κυκλοφορούντων κυταροκινών και ενός συγκεκριμένου υποτύπου συμπτωμάτων, μπορεί να υποδηλώνουν εμπλοκή της IL-6 σε συμπτώματα λειτουργικής δυσπεψίας που σχετίζονται με το άλγος. Εξαιτίας της απουσίας μελετών που να εκτιμούν τα επίπεδα κυτταροκινών στο ιστό ασθενών με λειτουργική δυσπεψία, διερευνήσαμε τον πιθανό ρόλο των τριών συγκεκριμένων κυταροκινών στην δική μας κοόρτη, αλλά σε δείγματα δωδεκαδακτυλικού υγρού. Η ανάλυση μας δεν διαπίστωσε διαφορά σε κανένα από τα επίπεδα κυταροκινών, ούτε συσχέτιση των επιπέδων τους με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, όπως αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο PAGI-SYM. Δεδομένα προηγούμενων μελετών έδειξαν ότι οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα κυταροκινών του δωδεκαδακτύλου ωφελούνται περισσότερο από θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στην εντερική δυσβίωση και πιο συγκεκριμένα τα προβιοτικά[208]. Σε κάθε περίπτωση, απαιτείται επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων σε μελλοντικές δοκιμές.

Τα συμπεράσματά μας είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών που αποσκοπούσαν να ρίξουν φως σε μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ λειτουργικής δυσπεψίας και συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου, χρησιμοποιώντας διαφορετικούς τύπους δοκιμασιών αναπνοής ως μέθοδο διάγνωσης του συνδρόμου[237-239]. Σε μια μελέτη ασθενών - μαρτύρων διαπιστώθηκαν 13 (56,5%) θετικά αποτελέσματα ανάμεσα σε 23 ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, ενώ σε μια προοπτική μελέτη που διεξήχθη στην Ιαπωνία ο αντίστοιχος επιπολασμός ήταν μόλις 7,1%. Το ενδιαφέρον είναι ότι η συμπτωματολογία των ασθενών βελτιώθηκε σημαντικά μετά τη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής. Ο επιπολασμός του συνδρόμου που αναφέρεται σε αυτή τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών είναι υψηλότερος σε σύγκριση με τους μάρτυρες αλλά ποικίλλει σημαντικά από μελέτη σε μελέτη (**Πίνακας 13**). Παρά τα εγγενή του μειονεκτήματα, κυρίως την επεμβατική του φύση και το υψηλό κόστος, η καλλιέργεια αναρρόφησης υγρού του λεπτού εντέρου θεωρείται το «*χρυσό πρότυπο*» για τη διάγνωση του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου. Από την άλλη πλευρά, οι δοκιμασίες αναπνοής αποτελούν μια χρήσιμη εναλλακτική λύση που μπορεί μεν να ξεπερνούν αυτά τα μειονεκτήματα, αλλά με κόστος τη διαγνωστική ακρίβεια της εξέτασης. Σε μια μελέτη απευθείας σύγκρισης

μεταξύ των δύο δοκιμασιών, διαπιστώθηκε ότι η καλλιέργεια αναρρόφησης υγρού δωδεκαδακτύλου είχε υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια σε σύγκριση με τη δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου γλυκόζης για την ανίχνευση συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με ανεξήγητο κοιλιακό μετεωρισμό, διάρροια και δυσφορία[199]. Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι το 19% των ασθενών με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου είχαν σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου με βάση τα αποτελέσματα καλλιέργειας με την ειδικότητα της δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου γλυκόζης να προσεγγίζει το 100%, αλλά με την ευαισθησία να είναι πολύ χαμηλή[246]. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν την υπεροχή της καλλιέργειας αναρρόφησης υγρού του λεπτού εντέρου σε σχέση με τις δοκιμασίες αναπνοής, αναφορικά με τη διαγνωστική ακρίβεια.

Από την πλευρά του κλινικού ιατρού, η λειτουργική δυσπεψία είναι ένα πρόβλημα που απαντάται συχνά στη καθημερινή κλινική πρακτική. Αν και υπάρχουν πολλές επιλογές στο θεραπευτικό μας οπλοστάσιο, η βέλτιστη θεραπευτική παρέμβαση μένει ακόμα να καθοριστεί. Με βάση τα προαναφερθέντα αποτελέσματα, θεραπευτικές επιλογές που έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές για το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου και η χορήγηση τους συστήνεται από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες πχ αντιβιοτικά, θα μπορούσαν επίσης να δοκιμαστούν σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία[152]. Προκαταρκτικά δεδομένα υπογραμμίζουν την αποτελεσματικότητα της ριφαξιμίνης - ενός μη απορροφήσιμου αντιβιοτικού με ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα που καλύπτει τόσο τα αερόβια όσο και τα αναερόβια στελέχη και εμφανίζει ιδιαίτερες φαρμακοκινητικές ιδιότητες και πλειοτροπικό μηχανισμό δράσης που μπορεί να επηρεάζει το μικροπεριβάλλον του λεπτού εντέρου - στη λειτουργική δυσπεψία[247,248].

Η παρούσα διδακτορική διατριβή έχει μια σειρά βασικών πλεονεκτημάτων:

- Πρώτον, χρησιμοποιήσαμε για πρώτη φορά καλλιέργεια υγρού που αναρροφήθηκε από το λεπτό έντερο για τη διάγνωση του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης.
- Δεύτερον, εφαρμόστηκαν αυστηρά κριτήρια ένταξης ασθενών για τη λειτουργική δυσπεψία: οι ασθενείς δεν εμφάνιζαν κανένα παράγοντα κινδύνου ή κλινική κατάσταση που θα μπορούσε να προδιαθέτει στην εμφάνιση του συνδρόμου ενώ δεν εμφάνιζαν επίσης λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.
- Τρίτον, έγινε κατάλληλη ανάλυση ισχύος πριν τη διεξαγωγή της μελέτης.
- Τέταρτο, χρησιμοποιήθηκαν πρωτυποποιημένα και επικυρωμένα στην Ελληνική γλώσσα ερωτηματολόγια για τη διάγνωση και την εκτίμηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων της λειτουργικής δυσπεψίας.

Από την άλλη πλευρά, διαπιστώνεται και μια σειρά περιορισμών που χρήζουν προσοχής:

- Πρώτον, ήταν μια μελέτη εγκάρσιας τομής, γεγονός που καθιστά δύσκολη την απόδειξη μια οριστικής αιτιώδους σχέσης μεταξύ των δύο κλινικών οντοτήτων.
- Δεύτερον, δε χρησιμοποιήσαμε υγιή άτομα αλλά ασθενείς με μη διαβρωτική γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο ως μάρτυρες. Ωστόσο, θα ήταν ανήθικο να υποβληθούν υγιείς μάρτυρες σε μια διαδικασία με δυνητικές επιπλοκές χωρίς επαρκή ένδειξη.
- Τρίτον, δε διενεργήθηκε καλλιέργεια για αναερόβιους οργανισμούς. Ωστόσο, ο τρόπος λήψης του υλικού δεν εξασφαλίζει συνθήκες για αναερόβια καλλιέργεια.
- Τέλος, η μη διεξαγωγή ανάλυσης βαθιάς αλληλουχίας και η έλλειψη δοκιμασιών αναπνοής παράλληλα με τη καλλιέργεια του δωδεκαδακτυλικού υγρού εμποδίζει τη συσχέτιση και την επιβεβαίωση της εμπλοκής του μεθανίου στη παθογένεση ορισμένων συμπτωμάτων λειτουργικής δυσπεψίας.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή θα μπορούσε επίσης να έχει σημαντικές επιπτώσεις και σε μελλοντικές κατευθύνσεις έρευνας.

- Τα ευρήματα μας υπογραμμίζουν αρχικά την ανάγκη διεξαγωγής περαιτέρω προοπτικών μελετών με μεγαλύτερα μεγέθη δειγμάτων, τα οποία θα παράσχουν όχι μόνο πρόσθετες αποδείξεις για τον επιπολασμό αλλά θα διαθέτουν και επαρκή

στατιστική ισχύ για την ασφαλή τεκμηρίωση του επιπολασμού του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης στις υποκατηγορίες της λειτουργικής δυσπεψίας.

- Επίσης, πρέπει να καταβληθούν προσπάθειες για τη διεξαγωγή συγκριτικών αξιολογήσεων διαφορετικών διαγνωστικών προσεγγίσεων, ως ένα περαιτέρω βήμα προς τη βελτιστοποίηση της διαδικασίας ταυτοποίησης του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου.

Συμπερασματικά, η παρούσα διδακτορική διατριβή έφερε στο φως πολλά νέα σημαντικά ευρήματα αναφορικά με τη πιθανή συμμετοχή ενός νέου μηχανισμού στην πολύπλοκη παθοφυσιολογία ενός ιδιαίτερα συχνού νοσήματος της καθημερινής κλινικής πρακτικής. Τα βασικά συμπεράσματα είναι ότι:

- 1) ο επιπολασμός του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου με διαγνωστικό μέσο την καλλιέργεια υγρού αναρρόφησης από το δωδεκαδάκτυλο είναι υψηλός μεταξύ των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία
- 2) ο επιπολασμός του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου είναι συχνότερος στις υποομάδες των συνδρόμων μεταγευματικής δυσφορίας και αλληλεπικάλυσης μεταγευματικής δυσφορίας και επιγαστρικού άλγους
- 3) δε διαπιστώθηκε συσχέτιση της παρουσίας του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων όπως μετρήθηκαν με τη χρήση του ερωτηματολογίου PAGI-SYM
- 4) δε διαπιστώθηκε συσχέτιση της παρουσίας του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου με τα επίπεδα των κυτταροκινών στο δωδεκαδακτυλικό υγρό

## Ελληνική Περίληψη

**Εισαγωγή - Σκοπός:** Το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου (ΣΒΥΛΕ) που χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό ή παρουσία βακτηρίων τύπου παχέος εντέρου στο λεπτό έντερο έχει περιγραφεί στην παθογένεια της λειτουργικής δυσπεψίας (ΛΔ), με τη χρήση δοκιμασιών αναπνοής. Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η εκτίμηση του επιπολασμού του ΣΒΥΛΕ μεταξύ ασθενών με ΛΔ χρησιμοποιώντας καλλιέργεια του υγρού αναρρόφησης από το λεπτό έντερο.

**Μέθοδοι:** Αξιολογήσαμε προοπτικά εξωτερικούς ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια της ROME IV για ΛΔ. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο PAGI-SYM. Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού και το δωδεκαδακτυλικό υγρό αναρροφήθηκε σε αποστειρωμένες παγίδες. Το ΣΒΥΛΕ ορίστηκε ως  $\geq 10^3$  CFU / ml αναρρόφησης δωδεκαδακτύλου και / ή παρουσία βακτηρίων παχέος εντέρου. Συμπεριλάβαμε επίσης ως μάρτυρες (ΟΜ) ασθενείς που υπεβλήθησαν σε γαστροσκόπηση λόγω συμπτωμάτων γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και υλικό από ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ) που πληρούσαν τα κριτήρια της ROME IV.

**Αποτελέσματα:** Εντάξαμε συνολικά 227 ασθενείς με ΛΔ, 30 ΟΜ και 90 με ΣΕΕ. Μεταξύ των ασθενών με ΛΔ, 144 (63,4%), 64 (28,2%) και 19 (8,4%) είχαν σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας (ΜΓΔ), σύνδρομο επιγαστρικού άλγους (ΣΕΑ) και σύνδρομο αλληλοπεπικάλυψης ΜΓΔ - ΣΕΑ. Ο επιπολασμός του ΣΒΥΛΕ ήταν 20,8%, 12,5% και 31,6% μεταξύ των υποτύπων του συνδρόμων, αντίστοιχα. Συνολικά, ο επιπολασμός του ΣΒΥΛΕ ήταν σημαντικά υψηλότερος στη ΛΔ [44/227 (19,4%)], σε σύγκριση με την ΟΜ [1/30 (3,3%)], ( $p = 0,037$ ) και παρόμοιος με το ΣΕΕ [44/227 (19,4%), 15/90 (16,7%),  $p = 0,63$ ]. Η παρουσία του ΣΒΥΛΕ δεν συσχετίστηκε ούτε με το σύνολο ούτε με καμία βαθμολογία υποκλίμακας του ερωτηματολογίου PAGI-SYM.

**Συμπεράσματα:** Σε μια κοόρτη ασθενών με ΛΔ στην Ελλάδα, ο επιπολασμός του ΣΒΥΛΕ ήταν παρόμοιος με εκείνον των ασθενών με ΣΕΕ και υψηλότερος σε σύγκριση με αυτούς των μαρτύρων.

**Λέξεις-κλειδιά:** λειτουργική; δυσπεψία; βακτηριακό σύνδρομο υπερανάπτυξης; επιπολασμός

## Αγγλική περίληψη

**Background/Aims:** Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), characterized by either increased numbers or presence of colonic type bacteria in the small bowel has been previously described in Functional Dyspepsia (FD), based on breath testing. In this study, we aim to examine the prevalence of SIBO among FD patients using small bowel aspirate culture.

**Methods:** We prospectively enrolled outpatients fulfilling Rome IV criteria for FD. Severity of symptoms was graded using the patient assessment of upper gastrointestinal symptom severity index (PAGI-SYM) questionnaire. Patients underwent upper gastrointestinal endoscopy and duodenal fluid was aspirated in sterile traps. SIBO was defined as  $\geq 10^3$  CFU/ml of duodenal aspirate and/or presence of colonic type bacteria. Patients undergoing gastroscopy due gastroesophageal reflux symptoms - control group (CG) - and patients with irritable bowel syndrome (IBS) fulfilling Rome IV criteria were also recruited.

**Results:** We enrolled 227 FD subjects, 30 CG and 90 IBS patients. Among FD patients, 144(63.4%), 64(28.2%) and 19(8.4%) had Postprandial Distress (PDS), Epigastric pain (EPS) and overlap PDS-EPS syndrome, respectively. SIBO prevalence was 20.8%, 12.5% and 31.6% among PDS, EPS and overlap PDS-EPS FD subtypes, respectively. Overall, SIBO prevalence was significantly higher in FD [44/227(19.4%)], compared to CG [1/30(3.3%)], ( $p=0.037$ ) and similar to IBS [44/227(19.4%) vs. 15/90(16.7%),  $p=0.63$ ] subjects. SIBO presence was associated neither with total nor with any subscale score of the PAGI-SYM questionnaire.

**Conclusions:** In a cohort of Greek FD patients, SIBO prevalence was similar to that of IBS subjects and higher compared to that of controls.

**Keywords:** functional; dyspepsia; bacterial overgrowth syndrome; prevalence



## Παράρτημα. Το ερωτηματολόγιο PEGI-SYM (αγγλική έκδοση)

### PEGI-SYM

This questionnaire asks you about the severity of symptoms you may have related to your gastrointestinal problem. There are no right or wrong answers. Please answer each question as accurately as possible.

For each symptom, please *circle the number* that best describes how *severe* the symptom has been during the past 2 weeks. If you have not experienced this symptom, circle 0. If the symptom has been very mild, circle 1. If the symptom has been mild, circle 2. If it has been moderate, circle 3. If it has been severe, circle 4. If it has been very severe, circle 5. Please be sure to answer every question.

Please rate the severity of the following symptoms during the past 2 weeks.

	None	Very Mild	Mild	Moderate	Severe	Very Severe
1. heartburn (burning pain rising in your chest or throat) during the day	0	1	2	3	4	5
2. regurgitation or reflux (fluid or liquid from your stomach coming up into your throat) during the day	0	1	2	3	4	5
3. nausea (feeling sick to your stomach as if you were going to vomit or throw up)	0	1	2	3	4	5
4. upper abdominal (above the navel) pain	0	1	2	3	4	5
5. stomach fullness	0	1	2	3	4	5
6. loss of appetite	0	1	2	3	4	5
7. upper abdominal (above the navel) discomfort	0	1	2	3	4	5
8. bloating (feeling like you need to loosen your clothes)	0	1	2	3	4	5
9. heartburn (burning pain rising in your chest or throat) when lying down	0	1	2	3	4	5
10. regurgitation or reflux (fluid or liquid from your stomach coming up into your throat) when lying down	0	1	2	3	4	5
11. lower abdominal (below the navel) pain	0	1	2	3	4	5
12. feeling of discomfort inside your chest during the day	0	1	2	3	4	5
13. bitter, acid or sour taste in your mouth	0	1	2	3	4	5
14. lower abdominal (below the navel) discomfort	0	1	2	3	4	5
15. feeling of discomfort inside your chest at night (during sleep time)	0	1	2	3	4	5
16. retching (heaving as if to vomit, but nothing comes up)	0	1	2	3	4	5
17. stomach or belly visibly larger	0	1	2	3	4	5
18. vomiting	0	1	2	3	4	5
19. not able to finish a normal-sized meal	0	1	2	3	4	5
20. feeling excessively full after meals	0	1	2	3	4	5

### Βιβλιογραφία

1. Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med* 2015; 373: 1853-1863
2. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1380-1392
3. Enck P, Azpiroz F, Boeckxstaens G et al. Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17081
4. Lee SW, Peng YC, Tung CF et al. An Evidence-Based Approach to the Management of Functional Dyspepsia Associated With *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterology Res* 2014; 7: 17-22
5. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367
6. Ford AC, Marwaha A, Sood R et al. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015; 64: 1049-1057
7. Mahadeva S, Ford AC. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 167-174
8. Papatheodoridis GV, Karamanolis DG. Prevalence and impact of upper and lower gastrointestinal symptoms in the Greek urban general population. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 412-421
9. Sander GB, Mazzoleni LE, Francesconi CF et al. Influence of organic and functional dyspepsia on work productivity: the HEROES-DIP study. *Value Health* 2011; 14: S126-129
10. Naphthali K, Koloski N, Walker MM et al. Women and functional dyspepsia. *Womens Health (Lond)* 2016; 12: 241-250
11. Ford AC, Thabane M, Collins SM et al. Prevalence of uninvestigated dyspepsia 8 years after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery: a cohort study. *Gastroenterology* 2010; 138: 1727-1736; quiz e1712
12. Mearin F, Perez-Oliveras M, Perello A et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a *Salmonella* gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 98-104
13. Paula H, Grover M, Halder SL et al. Non-enteric infections, antibiotic use, and risk of development of functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1580-1586
14. Pike BL, Porter CK, Sorrell TJ et al. Acute gastroenteritis and the risk of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1558-1563; quiz 1564
15. Wang X, Luscombe GM, Boyd C et al. Functional gastrointestinal disorders in eating disorder patients: altered distribution and predictors using ROME III compared to ROME II criteria. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16293-16299
16. Farre R, Tack J. Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 698-706
17. Kindt S, Tack J. Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia. *Gut* 2006; 55: 1685-1691

18. Tack J, Piessevaux H, Coulie B et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 115: 1346-1352
19. Urbain JL, Vekemans MC, Parkman H et al. Dynamic antral scintigraphy to characterize gastric antral motility in functional dyspepsia. *J Nucl Med* 1995; 36: 1579-1586
20. Holtmann G, Goebell H, Talley J. Impaired small intestinal peristaltic reflexes and sensory thresholds are independent functional disturbances in patients with chronic unexplained dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 485-491
21. Jebbink RJ, vanBerge-Henegouwen GP, Akkermans LM et al. Antroduodenal manometry: 24-hour ambulatory monitoring versus short-term stationary manometry in patients with functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 109-116
22. Gilja OH, Hausken T, Wilhelmsen I et al. Impaired accommodation of proximal stomach to a meal in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 689-696
23. Kim DY, Delgado-Aros S, Camilleri M et al. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3099-3105
24. Coffin B, Azpiroz F, Guarner F et al. Selective gastric hypersensitivity and reflex hyporeactivity in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994; 107: 1345-1351
25. Pleyer C, Bittner H, Locke GR, 3rd et al. Overdiagnosis of gastro-esophageal reflux disease and underdiagnosis of functional dyspepsia in a USA community. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1163-1171
26. Mertz H, Fullerton S, Naliboff B et al. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998; 42: 814-822
27. Oustamanolakis P, Tack J. Dyspepsia: organic versus functional. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 175-190
28. Simren M, Tornblom H, Palsson OS et al. Visceral hypersensitivity is associated with GI symptom severity in functional GI disorders: consistent findings from five different patient cohorts. *Gut* 2018; 67: 255-262
29. Simren M, Vos R, Janssens J et al. Acid infusion enhances duodenal mechanosensitivity in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G309-315
30. Lee KJ, Kim JH, Cho SW. Dyspeptic symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension induced by duodenal acidification. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 515-520
31. Bratten J, Jones MP. Prolonged recording of duodenal acid exposure in patients with functional dyspepsia and controls using a radiotelemetry pH monitoring system. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 527-533
32. Witte AB, D'Amato M, Poulsen SS et al. Duodenal epithelial transport in functional dyspepsia: Role of serotonin. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2013; 4: 28-36
33. Wauters L, Nightingale S, Talley NJ et al. Functional dyspepsia is associated with duodenal eosinophilia in an Australian paediatric cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1358-1364

34. Cirillo C, Bessissow T, Desmet AS et al. Evidence for neuronal and structural changes in submucous ganglia of patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1205-1215
35. Powell N, Walker MM, Talley NJ. The mucosal immune system: master regulator of bidirectional gut-brain communications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 143-159
36. Du L, Shen J, Kim JJ et al. Increased Duodenal Eosinophil Degranulation in Patients with Functional Dyspepsia: A Prospective Study. *Sci Rep* 2016; 6: 34305
37. Talley NJ, Walker MM, Aro P et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1175-1183
38. Liebrechts T, Adam B, Bredack C et al. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1089-1098
39. Talley NJ. Functional dyspepsia: new insights into pathogenesis and therapy. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 444-456
40. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut* 2014; 63: 262-271
41. Talley NJ, Walker MM, Holtmann G. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol* 2016; 32: 467-473
42. Ishigami H, Matsumura T, Kasamatsu S et al. Endoscopy-Guided Evaluation of Duodenal Mucosal Permeability in Functional Dyspepsia. *Clin Transl Gastroenterol* 2017; 8: e83
43. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 177-188
44. Pimentel M, Morales W, Pokkunuri V et al. Autoimmunity Links Vinculin to the Pathophysiology of Chronic Functional Bowel Changes Following *Campylobacter jejuni* Infection in a Rat Model. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1195-1205
45. Talley NJ, Holtmann G, Walker MM et al. Circulating Anti-cytolethal Distending Toxin B and Anti-vinculin Antibodies as Biomarkers in Community and Healthcare Populations With Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00064
46. Spiller R. Postinfectious functional dyspepsia and postinfectious irritable bowel syndrome: different symptoms but similar risk factors. *Gastroenterology* 2010; 138: 1660-1663
47. Rokkas T. The role of *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Ann Gastroenterol* 2012; 25: 176-177
48. Suzuki H, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 168-174
49. Du LJ, Chen BR, Kim JJ et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3486-3495
50. Simren M, Barbara G, Flint HJ et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013; 62: 159-176

51. Sheehan D, Shanahan F. The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 143-154
52. Nakae H, Tsuda A, Matsuoka T et al. Gastric microbiota in the functional dyspepsia patients treated with probiotic yogurt. *BMJ Open Gastroenterol* 2016; 3: e000109
53. Igarashi M, Nakae H, Matsuoka T et al. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol* 2017; 4: e000144
54. Zhong L, Shanahan ER, Raj A et al. Dyspepsia and the microbiome: time to focus on the small intestine. *Gut* 2017; 66: 1168-1169
55. Kourikou A, Karamanolis GP, Dimitriadis GD et al. Gene polymorphisms associated with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7672-7682
56. Holtmann G, Liebrechts T, Siffert W. Molecular basis of functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 633-640
57. Holtmann G, Siffert W, Haag S et al. G-protein beta 3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia. *Gastroenterology* 2004; 126: 971-979
58. Oshima T, Nakajima S, Yokoyama T et al. The G-protein beta3 subunit 825 TT genotype is associated with epigastric pain syndrome-like dyspepsia. *BMC Med Genet* 2010; 11: 13
59. van Lelyveld N, Linde JT, Schipper M et al. Candidate genotypes associated with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 767-773
60. Song YZ, You HY, Zhu ZH et al. The C825T Polymorphism of the G-Protein beta3 Gene as a Risk Factor for Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 5037254
61. Triantafyllou K, Kourikou A, Gazouli M et al. Functional dyspepsia susceptibility is related to CD14, GNB3, MIF, and TRPV1 gene polymorphisms in the Greek population. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29:
62. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257-1261
63. Lee IS, Wang H, Chae Y et al. Functional neuroimaging studies in functional dyspepsia patients: a systematic review. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 793-805
64. Van Oudenhove L, Aziz Q. The role of psychosocial factors and psychiatric disorders in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 158-167
65. Vandenberghe J, Dupont P, Van Oudenhove L et al. Regional cerebral blood flow during gastric balloon distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2007; 132: 1684-1693
66. Nan J, Liu J, Mu J et al. Anatomically related gray and white matter alterations in the brains of functional dyspepsia patients. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 856-864
67. Tominaga K, Tsumoto C, Ataka S et al. Regional brain disorders of serotonin neurotransmission are associated with functional dyspepsia. *Life Sci* 2015; 137: 150-157
68. Zhou G, Qin W, Zeng F et al. White-matter microstructural changes in functional dyspepsia: a diffusion tensor imaging study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 260-269
69. Wauters L, Talley NJ, Walker MM et al. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut* 2019, DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318536:

70. Vanheel H, Farre R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 142-149
71. Talley NJ. Editorial: Moving Away From Focussing on Gastric Pathophysiology in Functional Dyspepsia: New Insights and Therapeutic Implications. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 141-144
72. Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA et al. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016, DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.027:
73. Fang YJ, Liou JM, Chen CC et al. Distinct aetiopathogenesis in subgroups of functional dyspepsia according to the Rome III criteria. *Gut* 2015; 64: 1517-1528
74. Jones MP, Tack J, Van Oudenhove L et al. Mood and Anxiety Disorders Precede Development of Functional Gastrointestinal Disorders in Patients but Not in the Population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1014-1020 e1014
75. Holtmann G, Kutscher SU, Haag S et al. Clinical presentation and personality factors are predictors of the response to treatment in patients with functional dyspepsia; a randomized, double-blind placebo-controlled crossover study. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 672-679
76. Kindt S, Van Oudenhove L, Mispelon L et al. Longitudinal and cross-sectional factors associated with long-term clinical course in functional dyspepsia: a 5-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 340-348
77. Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut* 2014; 63: 1293-1299
78. Vanner S, Greenwood-Van Meerveld B, Mawe G et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science. *Gastroenterology* 2016, DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.018:
79. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Investigating the directionality of the brain-gut mechanism in functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2012; 61: 1776-1777
80. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 592-600
81. Vanheel H, Vicario M, Boesmans W et al. Activation of Eosinophils and Mast Cells in Functional Dyspepsia: an Ultrastructural Evaluation. *Sci Rep* 2018; 8: 5383
82. Walker MM, Aggarwal KR, Shim LS et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 474-479
83. Liebrechts T, Adam B, Bredack C et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 913-920
84. Burns G, Carroll G, Mathe A et al. Evidence for Local and Systemic Immune Activation in Functional Dyspepsia and the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 429-436
85. Jung HK, Talley NJ. Role of the Duodenum in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia: A Paradigm Shift. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 345-354

86. Keely S, Walker MM, Marks E et al. Immune dysregulation in the functional gastrointestinal disorders. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 1350-1359
87. Ford AC, Bercik P, Morgan DG et al. The Rome III criteria for the diagnosis of functional dyspepsia in secondary care are not superior to previous definitions. *Gastroenterology* 2014; 146: 932-940; quiz e914-935
88. Ford AC, Marwaha A, Lim A et al. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 830-837, 837 e831-832
89. Ford AC, Ching E, Moayyedi P. Meta-analysis: yield of diagnostic tests for coeliac disease in dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 28-36
90. Tack J, Jones MP, Karamanolis G et al. Symptom pattern and pathophysiological correlates of weight loss in tertiary-referred functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 29-35, e24-25
91. Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB et al. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 131: 390-401; quiz 659-360
92. Heikkinen M, Rasanen H, Farkkila M. Clinical value of ultrasound in the evaluation of dyspepsia in primary health care. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 980-984
93. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 988-1013
94. Vakil N, Halling K, Ohlsson L et al. Symptom overlap between postprandial distress and epigastric pain syndromes of the Rome III dyspepsia classification. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 767-774
95. Pauwels A, Altan E, Tack J. The gastric accommodation response to meal intake determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux events in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 581-588
96. Matsuzaki J, Suzuki H, Asakura K et al. Classification of functional dyspepsia based on concomitant bowel symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 325-e164
97. Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 783-788
98. Parkman HP, Yates K, Hasler WL et al. Clinical features of idiopathic gastroparesis vary with sex, body mass, symptom onset, delay in gastric emptying, and gastroparesis severity. *Gastroenterology* 2011; 140: 101-115
99. Eusebi LH, Black CJ, Howden CW et al. Effectiveness of management strategies for uninvestigated dyspepsia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2019; 367: 16483
100. Tack J, Talley NJ, Camilleri M et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479
101. Pilichiewicz AN, Horowitz M, Holtmann GJ et al. Relationship between symptoms and dietary patterns in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 317-322

102. Saito YA, Locke GR, 3rd, Weaver AL et al. Diet and functional gastrointestinal disorders: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2743-2748
103. Pilichiewicz AN, Feltrin KL, Horowitz M et al. Functional dyspepsia is associated with a greater symptomatic response to fat but not carbohydrate, increased fasting and postprandial CCK, and diminished PYY. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2613-2623
104. Moayyedi P, Forman D, Braunholtz D et al. The proportion of upper gastrointestinal symptoms in the community associated with *Helicobacter pylori*, lifestyle factors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Leeds HELP Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1448-1455
105. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ et al. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2621-2626
106. Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. Dyspepsia Review Group. *BMJ* 2000; 321: 659-664
107. Xu S, Wan X, Zheng X et al. Symptom improvement after *helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia-A multicenter, randomized, prospective cohort study. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6: 747-756
108. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 690-696
109. Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, DOI: 10.1002/14651858.CD001960.pub3: CD001960
110. Huang X, Lv B, Zhang S et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7371-7377
111. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 18-37; quiz 38
112. Samsom M, Verhagen MA, vanBerge Henegouwen GP et al. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999; 116: 515-520
113. Moayyedi P, Delaney BC, Vakil N et al. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1329-1337
114. Tack J, Janssen P, Masaoka T et al. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1239-1245
115. Miwa H, Nagahara A, Tominaga K et al. Efficacy of the 5-HT<sub>1A</sub> agonist tandospirone citrate in improving symptoms of patients with functional dyspepsia: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2779-2787
116. Kusunoki H, Haruma K, Manabe N et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 540-545, e250-541



117. Matsueda K, Hongo M, Tack J et al. Clinical trial: dose-dependent therapeutic efficacy of acotiamide hydrochloride (Z-338) in patients with functional dyspepsia - 100 mg t.i.d. is an optimal dosage. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 618-e173
118. van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Aparicio N et al. Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 746-752; quiz 718
119. Tack J, Ly HG, Carbone F et al. Efficacy of Mirtazapine in Patients With Functional Dyspepsia and Weight Loss. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 385-392 e384
120. Talley NJ, Locke GR, Saito YA et al. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology* 2015; 149: 340-349 e342
121. Melzer J, Rosch W, Reichling J et al. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1279-1287
122. Rosch W, Vinson B, Sassin I. A randomised clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW 5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 401-408
123. Sakata Y, Tominaga K, Kato M et al. Clinical characteristics of elderly patients with proton pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease from the G-PRIDE study who responded to rikkunshito. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 116
124. Tominaga K, Sakata Y, Kusunoki H et al. Rikkunshito simultaneously improves dyspepsia correlated with anxiety in patients with functional dyspepsia: A randomized clinical trial (the DREAM study). *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13319
125. Bates S, Sjoden, P.-O. & Nyren. Behavioral treatment of non-ulcer dyspepsia. *Scand J Behav Ther Adv Chronic Dis* 1988; 17: 155-165
126. Haug TT, Wilhelmsen I, Svebak S et al. Psychotherapy in functional dyspepsia. *J Psychosom Res* 1994; 38: 735-744
127. Hamilton J, Guthrie E, Creed F et al. A randomized controlled trial of psychotherapy in patients with chronic functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2000; 119: 661-669
128. Calvert EL, Houghton LA, Cooper P et al. Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy. *Gastroenterology* 2002; 123: 1778-1785
129. Cheng C, Yang FC, Jun S et al. Flexible coping psychotherapy for functional dyspeptic patients: a randomized, controlled trial. *Psychosom Med* 2007; 69: 81-88
130. Faramarzi M, Azadfallah P, Book HE et al. The effect of psychotherapy in improving physical and psychiatric symptoms in patients with functional dyspepsia. *Iran J Psychiatry* 2015; 10: 43-49
131. Orive M, Barrio I, Orive VM et al. A randomized controlled trial of a 10 week group psychotherapeutic treatment added to standard medical treatment in patients with functional dyspepsia. *J Psychosom Res* 2015; 78: 563-568
132. Lan L, Zeng F, Liu GJ et al. Acupuncture for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, DOI: 10.1002/14651858.CD008487.pub2: CD008487

133. Chang XR, Lan, L., Yan, J., Wang, X. J. Chen, H. Efficacy of acupuncture at Foot-Yangming Meridian in the treatment of patients with functional dyspepsia: an analysis of 30 cases. *World Chinese J Digestol* 18, 839-844 (2010) 2010, DOI:
134. Park YC, Kang, W., Choi, S. M., Son, C. G. Evaluation of manual acupuncture at classical and nondefined points for treatment of functional dyspepsia: a randomized-controlled trial. *J Altern Complement Med* 15, 879-884 2009, DOI:
135. Pang B, Jiang T, Du YH et al. Acupuncture for Functional Dyspepsia: What Strength Does It Have? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 3862916
136. Ford AC, Forman D, Bailey AG et al. Effect of dyspepsia on survival: a longitudinal 10-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 912-921
137. Tornblom H, Drossman DA. Centrally targeted pharmacotherapy for chronic abdominal pain. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 455-467
138. Mansi C, Borro P, Giacomini M et al. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 561-569
139. Drossman D, Szigethy E. The narcotic bowel syndrome: a recent update. *Am J Gastroenterol Suppl* 2014; 2: 22-30
140. Oh JH, Kwon JG, Jung HK et al. Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2020; 26: 29-50
141. El-Serag HB, Talley NJ. Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 387-393
142. Gutierrez A, Rodrigo L, Riestra S et al. Quality of life in patients with functional dyspepsia: a prospective 1-year follow-up study in Spanish patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1175-1181
143. Talley NJ, Locke GR, 3rd, Lahr BD et al. Functional dyspepsia, delayed gastric emptying, and impaired quality of life. *Gut* 2006; 55: 933-939
144. Wiklund I, Glise H, Jerndal P et al. Does endoscopy have a positive impact on quality of life in dyspepsia? *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 449-454
145. Moayyedi P, Mason J. Clinical and economic consequences of dyspepsia in the community. *Gut* 2002; 50 Suppl 4: iv10-12
146. Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Vos R et al. Abuse history, depression, and somatization are associated with gastric sensitivity and gastric emptying in functional dyspepsia. *Psychosom Med* 2011; 73: 648-655
147. Olafsdottir LB, Gudjonsson H, Jonsdottir HH et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: comparison of two longitudinal population-based studies. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 211-217
148. Chang JY, Locke GR, 3rd, McNally MA et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 822-832

149. Khoshini R, Dai SC, Lezcano S et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1443-1454
150. Sachdev AH, Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4: 223-231
151. Rezaie A, Buresi M, Lembo A et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 775-784
152. Pimentel M, Saad RJ, Long MD et al. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol* 2020; 2020;00:1–14:
153. Cole CR, Ziegler TR. Small bowel bacterial overgrowth: a negative factor in gut adaptation in pediatric SBS. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 456-462
154. Quigley EM, Abu-Shanab A. Small intestinal bacterial overgrowth. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24: 943-959, viii-ix
155. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1273-1281
156. Rubio-Tapia A, Barton SH, Rosenblatt JE et al. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 157-161
157. Sabate JM, Jouet P, Harnois F et al. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis. *Obes Surg* 2008; 18: 371-377
158. Hao WL, Lee YK. Microflora of the gastrointestinal tract: a review. *Methods Mol Biol* 2004; 268: 491-502
159. Avelar Rodriguez D, Peña Vélez R, Toro Monjaraz EM et al. The Gut Microbiota: A Clinically Impactful Factor in Patient Health and Disease. *SN Comprehensive Clinical Medicine* 2019; 1: 188-199
160. Hillman ET, Lu H, Yao T et al. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes Environ* 2017; 32: 300-313
161. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* 2016; 14: e1002533
162. Gaci N, Borrel G, Tottey W et al. Archaea and the human gut: new beginning of an old story. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16062-16078
163. Gottlieb K, Wacher V, Sliman J et al. Review article: inhibition of methanogenic archaea by statins as a targeted management strategy for constipation and related disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 197-212
164. Riordan SM, McIver CJ, Wakefield D et al. Small intestinal mucosal immunity and morphometry in luminal overgrowth of indigenous gut flora. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 494-500
165. Husebye E. The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy* 2005; 51 Suppl 1: 1-22

166. Ponziani FR, Gerardi V, Gasbarrini A. Diagnosis and treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 215-227
167. Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics : mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs* 2013; 15: 119-131
168. Franco DL, Disbrow MB, Kahn A et al. Duodenal Aspirates for Small Intestine Bacterial Overgrowth: Yield, PPIs, and Outcomes after Treatment at a Tertiary Academic Medical Center. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 971582
169. Lombardo L, Foti M, Ruggia O et al. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 504-508
170. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 483-490
171. Su T, Lai S, Lee A et al. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol* 2018; 53: 27-36
172. Polkowska-Pruszyńska B, Gerkowicz A, Szczepanik-Kulak P et al. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: a review of the literature. *Arch Dermatol Res* 2019; 311: 1-8
173. Triantafyllou K, Chang C, Pimentel M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 31-40
174. Revaiah PC, Kochhar R, Rana SV et al. Risk of small intestinal bacterial overgrowth in patients receiving proton pump inhibitors versus proton pump inhibitors plus prokinetics. *JGH Open* 2018; 2: 47-53
175. Sarosiek I, Bashashati M, Alvarez A et al. Lubiprostone Accelerates Intestinal Transit and Alleviates Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Chronic Constipation. *Am J Med Sci* 2016; 352: 231-238
176. Chander Roland B, Mullin GE, Passi M et al. A Prospective Evaluation of Ileocecal Valve Dysfunction and Intestinal Motility Derangements in Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 3525-3535
177. Ghoshal UC, Goel A, Ghoshal U et al. Chronic diarrhea and malabsorption due to hypogammaglobulinemia: a report on twelve patients. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30: 170-174
178. Losurdo G, Marra A, Shahini E et al. Small intestinal bacterial overgrowth and celiac disease: A systematic review with pooled-data analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29:
179. Attaluri A, Jackson M, Valestin J et al. Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1407-1411
180. Chatterjee S, Park S, Low K et al. The degree of breath methane production in IBS correlates with the severity of constipation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 837-841
181. Kunkel D, Basseri RJ, Makhani MD et al. Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1612-1618

182. Pimentel M, Lin HC, Enayati P et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1089-1095
183. Park YM, Lee YJ, Hussain Z et al. The effects and mechanism of action of methane on ileal motor function. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29:
184. Kim G, Deepinder F, Morales W et al. Methanobrevibacter smithii is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3213-3218
185. Pistiki A, Galani I, Pylaris E et al. In vitro activity of rifaximin against isolates from patients with small intestinal bacterial overgrowth. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43: 236-241
186. Pylaris E, Giamarellou-Bourboulis EJ, Tzivras D et al. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1321-1329
187. Adike A, DiBaise JK. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Nutritional Implications, Diagnosis, and Management. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; 47: 193-208
188. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 11-20
189. Rao SSC, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00078
190. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2978-2990
191. Baker J, Chey WD, Saad RJ. Common Gastrointestinal Symptoms Do Not Predict the Results of Glucose Breath Testing in the Evaluation of Suspected Small Intestinal Bacterial Overgrowth Presidential Poster: 2417. *American Journal of Gastroenterology* 2015; 110: S1004
192. Rezaie A, Pimentel M, Rao SS. How to Test and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth: an Evidence-Based Approach. *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18: 8
193. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G et al. Methodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 Suppl 1: 1-49
194. Smith NW, Shorten PR, Altermann EH et al. Hydrogen cross-feeders of the human gastrointestinal tract. *Gut Microbes* 2019; 10: 270-288
195. Ghoshal UC. How to interpret hydrogen breath tests. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 312-317
196. Maharaj AR, Edginton AN. Examining Small Intestinal Transit Time as a Function of Age: Is There Evidence to Support Age-Dependent Differences among Children? *Drug Metab Dispos* 2016; 44: 1080-1089
197. Losurdo G, Leandro G, Ierardi E et al. Breath Tests for the Non-invasive Diagnosis of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil* 2020; 26: 16-28

198. Erdogan A, Lee YY, Badger C et al. Su2049 What Is the Optimal Threshold for an Increase in Hydrogen and Methane Levels With Glucose Breath Test (GBT) for Detection of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO)? *Gastroenterology* 2014; 146: S-532
199. Erdogan A, Rao SS, Gulley D et al. Small intestinal bacterial overgrowth: duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 481-489
200. Jacobs C, Coss Adame E, Attaluri A et al. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1103-1111
201. Giamarellos-Bourboulis E, Tang J, Pylaris E et al. Molecular assessment of differences in the duodenal microbiome in subjects with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 1076-1087
202. Leite G, Villanueva-Millan MJ, Celly S et al. 4 &#x2013; First Large Scale Study Defining the Characteristic Microbiome Signatures of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO): Detailed Analysis from the Reimagine Study. *Gastroenterology* 2019; 156: S-1-S-2
203. Shah SC, Day LW, Somsouk M et al. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 925-934
204. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 604-616
205. Low K, Hwang L, Hua J et al. A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 547-550
206. Pimentel M, Chang C, Chua KS et al. Antibiotic treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1278-1285
207. Quigley EM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology* 2006; 130: S78-90
208. Leventogiannis K, Gkolfakis P, Spithakis G et al. Effect of a Preparation of Four Probiotics on Symptoms of Patients with Irritable Bowel Syndrome: Association with Intestinal Bacterial Overgrowth. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2019; 11: 627-634
209. Zhong C, Qu C, Wang B et al. Probiotics for Preventing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-Analysis and Systematic Review of Current Evidence. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 300-311
210. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver* 2017; 11: 196-208
211. Park H. The role of small intestinal bacterial overgrowth in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 3-4
212. Shah A, Talley NJ, Jones M et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol* 2020, DOI: 10.14309/ajg.000000000000504:

213. Yamini D, Pimentel M. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 672-675
214. Sung J, Morales W, Kim G et al. Effect of repeated *Campylobacter jejuni* infection on gut flora and mucosal defense in a rat model of post infectious functional and microbial bowel changes. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 529-537
215. Pimentel M, Morales W, Rezaie A et al. Development and validation of a biomarker for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in human subjects. *PLoS One* 2015; 10: e0126438
216. King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998; 352: 1187-1189
217. Koide A, Yamaguchi T, Odaka T et al. Quantitative analysis of bowel gas using plain abdominal radiograph in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1735-1741
218. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3503-3506
219. Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1279-1286
220. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC et al. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016, DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.028:
221. Mearin F, Lacy BE, Chang L et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016, DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031:
222. Nucera G, Gabrielli M, Lupascu A et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1391-1395
223. Pimentel M, Kong Y, Park S. Breath testing to evaluate lactose intolerance in irritable bowel syndrome correlates with lactulose testing and may not reflect true lactose malabsorption. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2700-2704
224. Gibson PR, Newnham E, Barrett JS et al. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 349-363
225. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG et al. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 765-771
226. Patacchini R, Santicoli P, Giuliani S et al. Pharmacological investigation of hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) contractile activity in rat detrusor muscle. *Eur J Pharmacol* 2005; 509: 171-177
227. Fan X, Sellin JH. Review article: Small intestinal bacterial overgrowth, bile acid malabsorption and gluten intolerance as possible causes of chronic watery diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1069-1077
228. Dass NB, John AK, Bassil AK et al. The relationship between the effects of short-chain fatty acids on intestinal motility in vitro and GPR43 receptor activation. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 66-74

229. Rana SV, Sharma S, Sinha SK et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine response in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome patients. *Trop Gastroenterol* 2012; 33: 251-256
230. Ford AC, Talley NJ. Mucosal inflammation as a potential etiological factor in irritable bowel syndrome: a systematic review. *J Gastroenterol* 2011; 46: 421-431
231. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2560-2568
232. Vanuytsel T, Vanormelingen C, Vanheel H et al. From intestinal permeability to dysmotility: the biobreeding rat as a model for functional gastrointestinal disorders. *PLoS One* 2014; 9: e111132
233. Tziatzios G, Gkolfakis P, Papanikolaou IS et al. Gut Microbiota Dysbiosis in Functional Dyspepsia. *Microorganisms* 2020; 8:
234. Paroni Sterbini F, Palladini A, Masucci L et al. Effects of Proton Pump Inhibitors on the Gastric Mucosa-Associated Microbiota in Dyspeptic Patients. *Appl Environ Microbiol* 2016; 82: 6633-6644
235. Shanahan ER, Shah A, Do A et al. 146 - Duodenal Mucosa-Associated Microbiota (MAM) and Gastric Emptying: *Veillonella* in the Duodenal MAM Linked to slow Gastric Emptying. *Gastroenterology* 2018; 154: S-40
236. Fukui A, Takagi T, Naito Y et al. Higher Levels of Streptococcus in Upper Gastrointestinal Mucosa Associated with Symptoms in Patients with Functional Dyspepsia. *Digestion* 2020; 101: 38-45
237. Costa MB, Azeredo IL, Jr., Marciano RD et al. Evaluation of small intestine bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia through H2 breath test. *Arq Gastroenterol* 2012; 49: 279-283
238. Shimura S, Ishimura N, Mikami H et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Refractory Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 60-68
239. Petzold G, Amanzada A, Gress TM et al. High Prevalence of Pathological Hydrogen Breath Tests in Patients with Functional Dyspepsia. *Digestion* 2019; 100: 186-191
240. Talley NJ. What Causes Functional Gastrointestinal Disorders? A Proposed Disease Model. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 41-48
241. Tziatzios G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Papanikolaou IS et al. Is small intestinal bacterial overgrowth involved in the pathogenesis of functional dyspepsia? *Med Hypotheses* 2017; 106: 26-32
242. Kindt S, Dubois D, Van Oudenhove L et al. Relationship between symptom pattern, assessed by the PAGA-SYM questionnaire, and gastric sensorimotor dysfunction in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 1183-e1105
243. Hadzadeh F, Bonfiglio F, Belheouane M et al. Faecal microbiota composition associates with abdominal pain in the general population. *Gut* 2018; 67: 778-779
244. Park JM, Choi MG, Cho YK et al. Functional Gastrointestinal Disorders Diagnosed by Rome III Questionnaire in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 279-286



245. Kindt S, Van Oudenhove L, Broekaert D et al. Immune dysfunction in patients with functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 389-398
246. Ghoshal UC, Srivastava D, Ghoshal U et al. Breath tests in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome in comparison with quantitative upper gut aspirate culture. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 753-760
247. Triantafyllou K, Sioulas AD, Giamarellos-Bourboulis EJ. Rifaximin: The Revolutionary Antibiotic Approach for Irritable Bowel Syndrome. *Mini Rev Med Chem* 2015; 16: 186-192
248. Tan VP, Liu KS, Lam FY et al. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 767-776

