
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Mecanisme patogenetice în dispepsia funcțională

Doctorand **Iulia-Antonia Mureșan**

Conducător de doctorat Prof. Dr. **Dan Lucian Dumitrașcu**



CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Dispepsia funcțională – definiție	21
2. Dispepsia funcțională – clasificare	21
3. Epidemiologie	22
4. Fiziopatologia dispepsiei funcționale	24
4.1. Aspecte fiziopatologice	24
4.2. Fiziologia gastrică neuromusculară normală	24
4.2.1. Motilitatea gastrică preprandială	24
4.2.2. Răspunsul gastric la ingestia de alimente	25
4.2.2.1. Acomodarea gastrică	25
4.2.2.2. Evacuarea gastrică	25
4.2.2.3. Senzația gastrică	25
4.3. Tulburări asociate cu modificarea motilității și funcției gastrice	27
5. Etiopatogeneza dispepsiei funcționale	28
5.1. Aspecte etiopatogenetice	28
5.1.1. Perturbarea gastrică	28
5.1.2. Perturbarea duodenală	29
5.1.3. Genetica	29
5.1.4. Tulburări ale axei creier-intestin	30
5.1.5. Factorii psihosociali	30
5.1.6. Dispepsia funcțională postinfecțioasă	30
5.1.7. Un model de boală pentru dispepsia funcțională	31
5.1.7.1. Sindromul de distress postprandial	31
5.1.7.2. Sindromul dureros epigastric	32
6. Diagnosticul dispepsiei funcționale	33
6.1. Testarea funcției neuromusculare gastrice	33
6.1.1. Testarea evacuării gastrice	33
6.1.1.1. Scintigrafia	33
6.1.1.2. SmartPill	34
6.1.1.3. Testul respirator	34
6.1.1.4. Ultrasonografia	35
6.1.1.5. RMN	35
6.1.2. Testarea activității contractile gastrice – Manometria antroduodenală	36
6.1.3. Testarea activității mioelectrice gastrice – Electrogastrografia	36

6.1.4. Testarea acomodării și sensibilității gastrice	37
6.1.4.1. Barostatul gastric	37
6.1.4.2. SPECT	38
6.1.4.3. Drink test	38
7. Diagnosticul diferențial al dispepsiei funcționale	39
7.1. Boala de reflux gastro-esofagian	39
7.2. Gastropareza	40
7.3. Greăta cronică și sindromul de vărsătură	40
7.4. Sindromul intestinului iritabil	41
8. Tratamentul dispepsiei funcționale	41
8.1. Măsuri generale	41
8.2. Testarea și tratamentul infecției cu H. pylori	42
8.3. Supresia acidă medicamentoasă	42
8.4. Prokineticele	43
8.5. Antidepresivele	43
8.6. Terapia antiinflamatorie	44
8.7. Fitoterapia și terapia complementară	44
8.8. Algoritmul de tratament în dispepsia funcțională	45
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	49
2. Studiul 1. Drink test în dispepsia funcțională	53
2.1. Introducere	53
2.2. Scopul lucrării	55
2.3. Material și metodă	55
2.4. Rezultate	56
2.5. Discuții	64
2.6. Concluzii	66
3. Studiul 2. Testarea acomodării și sensibilității gastrice în dispepsia funcțională	67
3.1. Drink test – o tehnică actuală non-invazivă pentru evaluarea acomodării și percepției gastrice	67
3.1.1. Introducere	67
3.1.2. Testul de încărcare cu apă	69
3.1.3. Nutrient drink test	70
3.1.4. Indicațiile drink test	71
3.1.5. Valori normale ale Drink test	71
3.1.6. Interpretarea rezultatelor Drink test	72
3.1.7. Concluzii	73
3.2. Volumul maxim tolerat în testele de încărcare cu apă și o soluție nutritivă pentru diagnosticul dispepsiei funcționale	74
3.2.1. Introducere	74
3.2.2. Scopul lucrării	75
3.2.3. Material și metodă	75
3.2.4. Rezultate	77

3.2.5. Discuții	79
3.2.6. Concluzii	83
4. Studiul 3. L. reuteri vs tripla terapie în eradicarea H. Pylori la pacienții cu Dispepsie funcțională	84
4.1. Introducere	84
4.2. Scopul lucrării	84
4.3. Material și metodă	85
4.4. Rezultate	86
4.5. Discuții	88
4.6. Concluzii	90
5. Discuții generale	91
6. Concluzii generale	97
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	101
REFERINȚE	105

Cuvinte cheie: tulburări ale axei creier- intestin, dispepsie funcțională, acomodare gastrică, hipersensibilitate gastrică, evacuare gastrică, Drink test, *Helicobacter pylori*, *Lactobacillus reuteri*.

INTRODUCERE

Tulburările funcționale gastro-intestinale, reprezentate în principal de sindromul intestinului iritabil și dispepsia funcțională, sunt afecțiuni frecvent întâlnite în practica de zi cu zi, cu impact asupra calității vieții pacienților și cheltuielilor din sistemul de sănătate.

Problematica tulburărilor funcționale digestive nu este nouă, unele din primele descrieri ale unor suferințe posibil funcționale se găsesc încă din Antichitate, la Aretus din Capadocia. Descoperirea mecanismelor de reglare neuroendocrină a funcțiilor tubului digestiv, la sfârșitul secolului 19 și începutul secolului 20, au reprezentat progrese importante spre elucidarea etiologiei patologiei funcționale. Studiile de percepție viscerală, permise de inventarea barostatului de către Azpiroz și Malagelada, precum și studiile de imuno-histo-chimie au determinat schimbarea paradigmei: tulburările funcționale nu sunt doar tulburări de motilitate, ci și ale percepției și prelucrării semnalelor pe axa intestin-creier.

Tulburările funcționale sunt considerate acele tulburări digestive a căror apariție este atribuită unor modificări ale funcțiilor digestive, dar la care nu pot fi puse în evidență leziuni organice sau modificări biochimice. Conform criteriilor Roma IV aceste tulburări sunt definite ca și un grup de tulburări clasificate după simptomele gastrointestinale legate de oricare din combinațiile dintre tulburări de motilitate, hipersensibilitate viscerală, alterări ale mucoasei și funcției imunitare, microbiotei intestinale și/sau procesării sistemului nervos central.

Dispepsia funcțională este reprezentată de prezența durerii cronice și recurente în etajul abdominal superior în absența oricărei boli organice sau metabolice care să explice simptomele. Cauza apariției dispepsiei funcționale nu este pe deplin cunoscută, numeroase mecanisme fiziopatologice fiind incriminate: dismotilitatea gastro-duodenală, hipersensibilitatea viscerală, disfuncția sistemului nervos central, infecția cu *Helicobacter Pylori*, factori psiho-sociali. Aceste mecanisme fiziopatologice implicate sunt încă neclare și prin urmare într-un proces continuu de investigare.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Definirea și clasificarea dispepsiei funcționale se face conform recent revizuitelor criterii Roma IV care au la bază analiza simptomelor digestive în populația generală și la pacienții cu dispepsie funcțională. Studiile arată că 25% din populația generală suferă de dispepsie, iar din aceștia 30-50% prezintă dispepsie funcțională. Dispepsia funcțională este una din cele mai frecvente tulburări funcționale gastro-intestinale adresate medicului generalist precum și specialistului gastroenterolog. Până la 40% dintre persoanele care au dispepsie funcțională se

adreasează unui medic. Această afecțiune afectează negativ prezența și productivitatea la locul de muncă, având implicații financiare substanțiale pentru pacienți, organizațiile de asistență medicală și societatea în ansamblu; costurile asociate acesteia în Statele Unite în 2009 depășind 18 miliarde de dolari. Prin urmare, este important ca medicii să poată recunoaște dispepsia funcțională, să utilizeze investigațiile și testele diagnostice în mod judicios și să recomande tratamente eficiente, pentru a reduce la minimum efectele sociale și economice negative ale acestei afecțiuni. Simptomele dispeptice nu pot face o distincție clară între forma organică și funcțională a acestei afecțiuni, așadar provocarea pentru medicul care evaluează un pacient cu dispepsie constă în discriminarea dispepsiei funcționale față de afecțiunile organice gastrice sau duodenale care pot provoca simptome similare. În cele mai multe cazuri, cauza poate fi clarificată prin intermediul endoscopiei gastrointestinale superioare, test care arată, în general, că mai puțin de 10% dintre pacienții cu dispepsie au ulcer peptic, mai puțin de 1% au cancer gastro-esofagian, și mai mult de 70% au dispepsie funcțională.

În ultimii ani studiile din domeniu s-au îndreptat în direcția elucidării etiopatogenezei dispepsiei funcționale. Perturbarea funcției neuromusculare gastrice tradusă prin lipsa relaxării regiunii fundice gastrice precum și hipersensibilitatea gastrică sunt mecanismele incriminate în acest sens, iar acestea pot fi prezente separat dar și concomitent reprezentând un biomarker la unele subgrupuri de pacienți cu dispepsie funcțională. Perturbarea duodenală a fost pusă în evidență de cercetări mai recente care au evidențiat modificări ale funcției motorii și senzitive duodenale asociate dispepsiei funcționale. În ceea ce privește genetica, au fost puse în evidență o serie de polimorfisme genetice nucleotidice asociate dispepsiei funcționale, care însă necesită studii mai aprofundate pentru a fi confirmate. O componentă importantă în etiopatogeneza dispepsiei funcționale o reprezintă stresul psihic, o puternică legătură fiind stabilită cu anxietatea, iar această legătură de cauzalitate poate fi interpretată în termenii axei creier-intestin. Factorii psihosociali sunt și ei incriminați în patogeneza dispepsiei funcționale, tulburările de somn și multiplele tulburări de somatizare fiind comune la acești pacienți. De asemenea, este frecventă o istorie de abuz în viața timpurie a acestor pacienți.

Diagnosticul clinic și paraclinic al dispepsiei funcționale este dificil. În acest sens s-au dezvoltat o serie de teste și tehnici moderne utilizate în scopul testării funcției neuromusculare gastrice. Aceste teste sunt sistematizate în funcție de componenta răspunsului gastric pe care acestea o evaluează, respectiv testarea evacuării gastrice prin scintigrafie, smartpill, test respirator, ultrasonografie sau RMN, testarea activității contractile gastrice prin manometria antroduodenală și a activității mioelectrice gastrice prin electrogastrografie, și nu în ultimul rând, testarea acomodării și sensibilității gastrice cu ajutorul barostatului, SPECT sau a tehnicii Drink test.

În ceea ce privește opțiunile de tratament pentru pacienții cu dispepsie funcțională, pornind de la măsurile generale care se impun în cazul acestor pacienți începând cu explicarea clară a diagnosticului și până la măsurile psihoterapeutice necesare în anumite cazuri, opțiunile de tratament medicamentos au la bază orientarea terapiei în funcție de mecanismul patogenetic incriminat. În cazul acestei afecțiuni se impune un algoritm de tratament, dispepsia funcțională fiind o afecțiune care necesită o atenție deosebită și de lungă durată a clinicianului în raport cu acești pacienți.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Ipoteza de lucru/obiective

Pornind de la aceste idei, scopul lucrării de față a fost acela de a aprofunda și investiga mecanismele patogenetice care stau la baza dezvoltării simptomelor asociate dispepsiei funcționale.

Obiectivul principal al tezei a fost așadar o mai bună cunoaștere și înțelegere a mecanismelor patogenetice responsabile pentru generarea simptomelor la pacienții cu dispepsie funcțională. Mai exact am încercat abordare acestora într-o manieră obiectivă prin utilizarea și interpretarea testelor de provocare a simptomelor asociate acestei tulburări. Ca și obiectiv secundar am încercat metode intervenționale prin utilizarea diferitelor tratamente medicamentoase, cu diferite mecanisme de acțiune, cu scopul ameliorării simptomelor și anxietății asociate dispepsiei funcționale.

Teza este sistematizată pe trei domenii de studiu:

Studiul 1. Drink test în dispepsia funcțională prezintă drink test, o metodă simplă, non-invazivă și ușor accesibilă clinicienilor pentru diagnosticul obiectiv al dispepsiei funcționale. Am realizat în acest sens o revizuire sistematică a literaturii de specialitate cu referire la testele de încărcare cu apă și nutrienți la pacienții cu dispepsie funcțională și subiecții sănătoși. Scopul acestei lucrări a fost evaluarea rolului actual al drink test în evaluarea percepției gastrice, a acomodării și a efectului medicamentelor la voluntarii sănătoși și la pacienții cu dispepsie funcțională, pe baza datelor existente în literatură. Am încercat în acest sens o sistematizare a rezultatelor acestor teste în funcție de tipul de subiecți investigați, respectiv voluntari sănătoși, pacienți cu dispepsie funcțională, sau teste care au realizat o comparație între cele două grupe de subiecți. De asemenea, am încercat o rezumare a rezultatelor studiilor drink test care evaluează eficacitatea unor tratamente la pacienții cu dispepsie funcțională. S-a efectuat o căutare completă a literaturii folosind cuvintele cheie „Drink test” și „Dispepsie funcțională”. Baza de date PubMed a fost analizată privind publicațiile referitoare la drink test, la adulți, în perioada 1 ianuarie 1992 - 31 decembrie 2018. Criteriile de eligibilitate pentru studiile incluse au fost: studii cu sau fără design caz - control, cazuri consecutive sau cazuri selectate, indiferent de designul prospectiv sau retrospectiv al studiului, studii care au evaluat eficacitatea intervențiilor terapeutice. Studii care nu au fost realizate pe subiecți umani, studii efectuate la copii, rezumate prezentate la conferințe și lucrări scrise în alte limbi decât engleza sau care au cel puțin un rezumat în engleză, nu au fost luate în considerare. Revizuirile au fost, de asemenea, excluse. Pentru fiecare articol inclus în studiul de față, s-a extras anul publicării, tipul studiului, țara de origine, numărul de pacienți și vârsta medie a acestora, metoda folosită și principalele rezultate. Strategia de căutare a identificat un număr de 3580 de lucrări, dintre care 3561 nu îndeplineau criteriile de includere. Restul de 19 lucrări au fost analizate și incluse în acest articol. Concluziile acestui studiu au fost că aceste metode prietenoase pentru pacienți sunt sensibile, reproductibile și pot fi aplicate pe populații mari de studiu. Un drink test cu apă sau nutrienți poate discrimina între pacienții cu dispepsie funcțională și voluntarii sănătoși, cu

sensibilitate și specificitate ridicată. Aceste teste ar putea fi, de asemenea, utilizate ca abordări diagnostice obiective, non-invazive și sigure pentru pacienții cu dispepsie funcțională, precum și pentru evaluarea eficacității diferitelor tratamente la acești pacienți.

Studiul 2. Testarea acomodării și sensibilității gastrice în dispepsia funcțională cuprinde două substudii.

Primul studiu **Drink test- o tehnică actuală non-invazivă pentru evaluarea acomodării și percepției gastrice** cuprinde o descriere amănunțită a drink test, respectiv a testelor de încărcare cu apă și nutrienți. Prin această lucrare am încercat să popularizăm în rândul cercetătorilor și clinicienilor din acest domeniu aceste teste dezvoltate ca metode non-invazive pentru evaluarea percepției și acomodării gastrice la pacienții cu dispepsie funcțională și voluntarii sănătoși. Aceste teste sunt ușor de realizat, nu necesită utilizarea unui echipament special și sunt bine tolerate de către pacienți. Această lucrare poate fi privită ca și un mic ghid de utilizare a testelor de încărcare cu lichide deoarece cuprinde o descriere amănunțită a metodologiei de realizare a acestora, indicațiile pentru efectuarea lor, valorile normale în funcție de tipul de test utilizat, precum și modul în care se realizează interpretarea rezultatelor acestor teste.

Cel de-al doilea studiu, intitulat **Volumul maxim tolerat în testele de încărcare cu apă și o soluție nutritivă pentru diagnosticul dispepsiei funcționale** a fost realizat cu scopul de a ilustra utilitatea clinică a testelor de încărcare cu apă și o soluție nutritivă în diferențierea pacienților cu dispepsie funcțională de voluntarii sănătoși. Astfel, am realizat în cadrul laboratorului de cercetarea tulburărilor gastro-intestinale din Clinica Medicală II, Cluj – Napoca, cu acordul profesorului Azpiroz, sub îndrumarea căruia am deprins tehnica Drink-testului în laboratorul acestuia pe perioada stagiului meu de internship de la Barcelona, un studiu drink test pe un lot de 30 de pacienți cu dispepsie funcțională și 30 de voluntari sănătoși. Studiul a evaluat două teste de încărcare cu lichide (cu apă și soluție nutritivă) la pacienții cu dispepsie funcțională și voluntarii sănătoși. Am utilizat două băuturi: Nutridrink (N.V. Nutricia, Zoetermeer, The Netherlands; 1,5 kcal / ml, 48% carbohidrați, 39% grăsimi, 13% proteine) și Apă 0 kcal/ml. Fiecare din cele două băuturi au fost administrate oral la o rată de 40 ml/min până când participanții au raportat nivel maxim al uneia din simptomele testate sau când nu au mai putut tolera ingestia. Testele au fost oprite și volumul total ingerat a fost înregistrat. Volumul maxim tolerat a fost definit ca volum total ingerat la finalul ingestiei. Dacă pe perioada testului a apărut emeza, volumul acesteia a fost înregistrat și scăzut din valoarea finală a volumului maxim tolerat. Măsurarea percepțiilor s-a realizat la interval de cinci minute pe parcursul administrării băuturilor și pentru următoarele 30 de minute ale perioadei de recuperare, utilizând scale gradate independente pentru înregistrarea simptomelor abdominale generale, sașietate, plenitudine, balonare și greață. Rezultatele studiului au relevat faptul că atât pacienții cu dispepsie funcțională cât și voluntarii sănătoși au ingerat cantități mai mari de apă decât de băutură nutritivă. Nu a existat diferență semnificativă din punct de vedere statistic pentru volumul maxim tolerat în funcție de sex atât pentru apă (M: 1169,23 ± 118,21 mL vs. F: 1077,44 ± 182,80 mL) cât și pentru Nutridrink (M: 840 ± 120 mL vs. F: 798,72 ± 141,07 mL). Volumul maxim tolerat în cazul testului de încărcare cu apă a fost mai scăzut în cazul pacienților cu dispepsie funcțională (997,33 ± 171,70 mL) comparativ cu voluntarii sănătoși (1197,33 ± 107,61 mL) diferența fiind semnificativă din punct de vedere

statistic ($p < 0,00001$). Și în ceea ce privește ingestia de Nutridrink, volumul maxim tolerat a fost mai scăzut în cazul pacienților cu dispepsie funcțională ($718,00 \pm 89,80$ mL) comparativ cu voluntarii sănătoși ($897,33 \pm 115,88$ mL), și în acest caz diferența fiind semnificativă din punct de vedere statistic ($p < 0,00001$). În ceea ce privește simptomele abdominale, pe parcursul ambelor teste, sațietatea și balonarea au fost raportate cel mai frecvent atât de către pacienții cu dispepsie funcțională cât și de către voluntarii sănătoși. Pacienții cu dispepsie funcțională au prezentat scoruri semnificativ mai mari pentru sațietate, balonare și durere la testul de încărcare cu apă, comparativ cu voluntarii sănătoși. Și în cazul drink test cu nutrienți pacienții cu dispepsie funcțională au prezentat scoruri semnificativ mai mari pentru sațietate, balonare și plenitudine comparativ cu voluntarii sănătoși. Pentru ambele grupuri de subiecți investigați scorurile simptomelor au fost mai mari pentru testul de încărcare cu Nutridrink comparativ cu cele înregistrate la testul de încărcare cu apă. În cazul ambelor teste, simptomele au persistat pentru o mai lungă perioadă de timp, pe parcursul perioadei de urmărire post-ingestie, la pacienții cu dispepsie funcțională comparativ cu voluntarii sănătoși. Recuperarea a fost mai lentă pentru ambele grupuri de subiecți în cazul drink test cu nutrienți comparativ cu testul de încărcare cu apă.

Rezultatele obținute sunt în concordanță cu datele raportate de alte grupuri dar au relevat și o serie de lucruri noi încă necunoscute. Astfel, în studiul nostru, constatarea unei toleranțe mai mari pentru volumul de apă ingerată decât cel al unei băuturi nutritive la voluntarii sănătoși, sugerează că mecanismele de feedback induse de nutrienți sunt activate înaintea celor induse de distensie. Având în vedere că tulburările acomodării gastrice și hipersensibilitatea gastrică proximală la distensia mecanică sunt recunoscute ca fiind cele mai importante mecanisme patogenetice în dispepsia funcțională, interesant este faptul că pacienții noștri cu dispepsie funcțională au avut în mod similar volume tolerate scăzute atât pentru apă cât și pentru băutura nutritivă, sugerând un prag diminuat de activare pentru ambele reflexe. Datele obținute susțin utilitatea potențială a testelor de încărcare cu lichide pentru a furniza pacienților cu dispepsie funcțională un diagnostic obiectiv pentru o boală fără alte date obiective de diagnostic în afara criteriilor clinice.

Studiul 3. *L. reuteri* vs tripla terapie în eradicarea *H. pylori* la pacienții cu Dispepsie funcțională pornind de la ideea deja cunoscută în literatura de specialitate, conform căreia infecția cu *Helicobacter pylori* este unul din mecanismele fiziopatologice incriminate în dezvoltarea simptomelor asociate dispepsiei funcționale, am încercat evaluarea impactului eradicării infecției cu *Helicobacter pylori* asupra simptomelor și anxietății la pacienții cu dispepsie funcțională, realizând o intervenție terapeutică prin tratamente medicamentoase cu mecanisme de acțiune diferite. Având în vedere rata mare a rezistenței antimicrobiene în populația generală, precum și riscul polialergiilor la antibiotice, scopul acestui studiu a fost testarea eficacității unui probiotic (*Lactobacillus reuteri*) plus pantoprazol comparativ cu tripla terapie bazată pe pantoprazol plus amoxicilină plus claritromicină la acești pacienți. Un total de 46 de pacienți au îndeplinit criteriile de includere și au fost investigați conform protocolului studiului. Grupul care a primit terapia cu *L. reuteri*, a prezentat 65,22% (15/23) rata de eradicare. Al doilea grup care a primit tripla terapie, a prezentat 73,91% (17/23) rata de eradicare. Nu există o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește rata de eradicare între cele două grupuri ($p = 0,75$). Aderența la terapie pentru întregul grup a fost de 97,83%. Un pacient din grupul *L. reuteri* nu a respectat

complet tratamentul din cauza efectelor secundare constând în greață și pirozis, ceea ce a condus la o rată a complianței de 95,65% în acest grup. Grupul cu tripla terapie a avut o rată a complianței de 100%. Cinci pacienți din acest grup au raportat pirozis, greață și dureri epigastrice, dar toate aceste reacții adverse au fost auto-limitante, nu au necesitat terapie specifică și s-au îmbunătățit până la sfârșitul tratamentului. Nu a existat nicio corelație între IMC și rata de eradicare. În ambele grupuri, eradicarea *H. pylori* a fost asociată cu îmbunătățirea simptomelor dispeptice și a scorului anxietății. Nu a existat nicio diferență între cele două grupuri în ceea ce privește ameliorarea simptomelor.

Rezultatele studiului au confirmat unele date deja cunoscute și publicate în literatura de specialitate dar au relevat și unele particularități ale populației studiate. Rata de eradicare pentru cele două grupuri a fost bună, fără o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între ele. Acest fapt sugerează o eficacitate comparabilă între cele două scheme de tratament. Este important de menționat faptul că am reușit eradicarea *Helicobacter pylori* utilizând probioticul în asociere cu inhibitorul pompei de protoni în cazul unei paciente care anterior eșuase prin utilizarea triplei terapii cu antibiotice. Acest fapt este o dovadă în plus, dacă mai era nevoie, asupra multirezistenței bacteriene la antibiotice. În ceea ce privește simptomele dispeptice, eradicarea *Helicobacter pylori* a fost asociată cu îmbunătățirea simptomelor în ambele grupuri, iar anxietatea s-a ameliorat în concordanță cu ameliorarea simptomelor dispeptice. Acest fapt poate fi interpretat în termenii axei creier-intestin, ameliorarea simptomelor abdominale afectând pozitiv statusul emoțional al pacienților cu dispepsie funcțională. În concluzie, eradicarea *Helicobacter pylori* utilizând *Lactobacillus reuteri* în asociere cu inhibitorul pompei de protoni la pacienții cu dispepsie funcțională poate fi o abordare bună, în special în regiunile cu rată mare a rezistenței antimicrobiene sau în cazul pacienților cu polialergii la antibiotice. Acest studiu este primul din România care utilizează un probiotic în asociere cu inhibitorul pompei de protoni ca abordare terapeutică în eradicarea *Helicobacter pylori* și în plus, compară această abordare cu tratamentul standard bazat pe utilizarea a două antibiotice și a inhibitorului pompei de protoni.

CONCLUZII GENERALE

1. Tulburările funcționale gastro-intestinale sunt afecțiuni frecvent întâlnite în practica clinică de zi cu zi.
2. Tulburările funcționale gastro-intestinale sunt acele tulburări funcționale digestive care sunt atribuite dereglării unora dintre funcțiile gastro-intestinale.
3. Tulburările funcționale sunt considerate acele tulburări digestive a căror apariție este atribuită unor modificări ale funcțiilor digestive, dar la care nu pot fi puse în evidență leziuni organice sau modificări biochimice.
4. Dispepsia se definește prin prezența durerii în etajul abdominal superior însoțită sau nu de alte simptome gastro-intestinale (greață, vărsături, eructații) în relație cu ingestia de alimente.

5. Dispepsia funcțională este reprezentată de prezența durerii cronice și recurente în etajul abdominal superior în absența oricărei boli organice sau metabolice care să explice simptomele.
6. Conform criteriilor Roma IV ,dispepsie funcțională este definită de persistența sau recurența simptomelor pentru mai mult de trei luni în ultimele 6 luni, absența modificărilor organice la examenul endoscopic, niciun semn că dispepsia este ameliorată doar prin defecație sau o asociere cu neregularitatea scaunului.
7. 25% din populația generală suferă de dispepsie, iar din aceștia 30-50% prezintă dispepsie funcțională.
8. Dispepsia funcțională este una din cele mai frecvente tulburări funcționale gastro-intestinale adresate medicului generalist precum și specialistului gastroenterolog.
9. Această afecțiune afectează negativ calitatea vieții acestor pacienți.
10. Simptomele dispeptice sunt frecvente și determină costuri considerabile directe prin adresabilitatea crescută spre serviciile medicale și medicație, precum și costuri indirecte prin absenteismul de la locul de muncă.
11. Este important ca medicii să poată recunoaște dispepsia funcțională, să utilizeze investigațiile și testele diagnostice în mod judicios și să recomande tratamente eficiente, pentru a reduce la minimum efectele sociale și economice negative ale acestei afecțiuni.
12. Simptomele dispeptice nu pot face o distincție clară între forma organică și funcțională a acestei afecțiuni.
13. Cauza apariției dispepsiei funcționale nu este pe deplin cunoscută, numeroase mecanisme fiziopatologice fiind incriminate.
14. Drink test, cu apă sau soluție nutritivă, este o metodă simplă, non-invazivă și ușor accesibilă clinicienilor pentru diagnosticul obiectiv al dispepsiei funcționale.
15. Drink test sunt metode prietenoase pentru pacienți, sensibile, reproductibile și pot fi aplicate pe populații mari de studiu.
16. Drink test cu apă sau nutrienți poate discrimina între pacienții cu dispepsie funcțională și voluntarii sănătoși, cu sensibilitate și specificitate ridicată.
17. Aceste teste de încărcare cu lichide pot fi utilizate ca abordări diagnostice obiective pentru pacienții cu dispepsie funcțională, precum și pentru evaluarea eficacității diferitelor tratamente la acești pacienți.
18. Pacienții cu dispepsie funcțională prezintă capacitate de ingestie a lichidelor diminuată față de voluntarii sănătoși.

19. Ambele teste induc simptome dispeptice, cum ar fi balonarea, greață, sațietate și dureri epigastrice mai frecvent la pacienții cu dispepsie funcțională decât la voluntarii sănătoși,
20. Constatarea unei toleranțe mai mari pentru volumul de apă ingerată decât cel al unei băuturi nutritive la voluntarii sănătoși, sugerează că mecanismele de feedback induse de nutrienți sunt activate înaintea celor induse de distensie.
21. Pacienții noștri cu dispepsie funcțională au avut în mod similar volume tolerate scăzute atât pentru apă cât și pentru băutura nutritivă, sugerând un prag diminuat de activare pentru ambele reflexe (tulburări ale acomodării gastrice și hipersensibilitate gastrică proximală la distensia mecanică).
22. Drink test, cu apă sau soluție nutritivă, poate furniza pacienților cu dispepsie funcțională un diagnostic obiectiv pentru o boală fără alte date obiective de diagnostic în afara criteriilor clinice.
23. Infecția cu *Helicobacter pylori* este unul din mecanismele fiziopatologice incriminate în dezvoltarea simptomelor asociate dispepsiei funcționale.
24. Infecția cu *Helicobacter pylori* pare să aibă prevalență ridicată în România, cu rate care variază între 55% și 69%
25. Atât *Lactobacillus reuteri* în asociere cu inhibitorul pompei de protoni cât și tripla terapie (amoxicilină plus claritromicină plus inhibitorul pompei de protoni) au dovedit o rată bună de eradicare în infecția cu *Helicobacter pylori* la pacienții cu dispepsie funcțională, fără o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două grupuri.
26. Reușita eradicării *Helicobacter pylori* utilizând probioticul în asociere cu inhibitorul pompei de protoni în cazul unei paciente care anterior eșuase prin utilizarea triplei terapii cu antibiotice este o dovadă în plus asupra multirezistenței bacteriene la antibiotice.
27. Eradicarea *Helicobacter pylori* a fost asociată cu îmbunătățirea simptomelor dispeptice în ambele grupuri, fără o diferență semnificativă din punct de vedere statistic.
28. Anxietatea s-a ameliorat în concordanță cu ameliorarea simptomelor dispeptice. Acest fapt poate fi interpretat în termenii axei creier-intestin, ameliorarea simptomelor abdominale afectând pozitiv statusul emoțional al pacienților cu dispepsie funcțională.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Teza de față, prin subiectul abordat, deschide noi perspective în ceea ce privește dispepsia funcțională.

Astfel, este prima lucrare de acest fel din țară care încearcă o revizuire sistematică a literaturii de specialitate cu referire la testele de încărcare cu apă și nutrienți la pacienții cu dispepsie funcțională și subiecții sănătoși. Scopul acestei lucrări fiind evaluarea rolului actual al

drink test în evaluarea percepției gastrice, a acomodării și a efectului medicamentelor la voluntarii sănătoși și la pacienții cu dispepsie funcțională, pe baza datelor existente în literatură. Așa cum am prezentat în cadrul tezei, aceste metode prietenoase pentru pacienți sunt sensibile, reproductibile și pot fi aplicate pe populații mari de studiu. Un drink test cu apă sau nutrienți poate discrimina între pacienții cu dispepsie funcțională și voluntarii sănătoși, cu sensibilitate și specificitate ridicată. Aceste teste pot fi, de asemenea, utilizate ca abordări diagnostice obiective, non-invazive și sigure pentru pacienții cu dispepsie funcțională, precum și pentru evaluarea eficacității diferitelor tratamente la acești pacienți. Am încercat în studiul nostru o sistematizare a rezultatelor acestor teste în funcție de tipul de subiecți investigați, respectiv voluntari sănătoși, pacienți cu dispepsie funcțională, sau teste care au realizat o comparație între cele două grupe de subiecți. De asemenea, am încercat o rezumare a rezultatelor studiilor drink test care evaluează eficacitatea unor tratamente la pacienții cu dispepsie funcțională. Originalitatea acestui studiu constă în faptul că, până în prezent, nu există nici un alt articol în baza de date PubMed care să încerce sistematizarea rezultatelor acestor teste pentru o mai bună înțelegere a rolului acestora în practica clinică.

Originalitatea tezei reiese și din intenția de a aborda mecanismele patogenetice implicate în dezvoltarea simptomatologiei dispeptice funcționale din mai multe puncte de vedere.

În primul rând, ne-am îndreptat atenția asupra tulburărilor acomodării gastrice și a hipersensibilității gastrice proximale la distensia mecanică, mecanisme fiziopatologice considerate cele mai importante în dezvoltarea simptomelor dispeptice. În acest sens am realizat o descriere amănunțită a testelor de încărcare cu apă și nutrienți, dezvoltate și descrise în literatura de specialitate ca metode non-invazive pentru evaluarea percepției și acomodării gastrice. Având în vedere faptul că laboratorul de cercetare a tulburărilor gastrointestinale din Clinica Medicală II, Cluj-Napoca, este singurul centru de cercetare de acest fel din țară care utilizează această tehnică, am dorit să popularizăm în rândul cercetătorilor și clinicienilor din acest domeniu aceste teste. Această lucrare poate fi privită ca și o contribuție inovativă constituindu-se ca și un mic ghid de utilizare a testelor de încărcare cu lichide deoarece cuprinde o descriere amănunțită a metodologiei de realizare a acestora, indicațiile pentru efectuarea lor, valorile normale în funcție de tipul de test utilizat, precum și modul în care se realizează interpretarea rezultatelor acestor teste.

Pentru a ilustra utilitatea clinică a testelor de încărcare cu apă și o soluție nutritivă în diferențierea pacienților cu dispepsie funcțională de voluntarii sănătoși, am realizat în laboratorul nostru un studiu drink test pe un lot de 30 de pacienți cu dispepsie funcțională și 30 de voluntari sănătoși. În cadrul studiului am evaluat două teste de încărcare cu lichide (cu apă și soluție nutritivă) la pacienții cu dispepsie funcțională și voluntarii sănătoși. Concluziile studiului nostru au relevat faptul că pacienții cu dispepsie funcțională prezintă capacitate de ingestie a lichidelor diminuată față de voluntarii sănătoși, ambele teste au indus simptome dispeptice, cum ar fi balonarea, greață, sațietate și dureri epigastrice mai frecvent la pacienții cu dispepsie funcțională decât la voluntarii sănătoși, iar primii au raportat simptomele mai devreme și la volume mai mici de ingestie. Constatarea unei toleranțe mai mari pentru volumul de apă ingerată decât cel al unei băuturi nutritive la voluntarii sănătoși, sugerează că mecanismele de feedback induse de nutrienți sunt activate înaintea celor induse de distensie. Datele obținute susțin utilitatea potențială a

testelor de încărcare cu lichide pentru a furniza pacienților cu dispepsie funcțională un diagnostic obiectiv pentru o boală fără alte date obiective de diagnostic în afara criteriilor clinice.

În al doilea rând, pornind de la ideea deja cunoscută în literatura de specialitate, conform căreia infecția cu *Helicobacter pylori* este unul din mecanismele fiziopatologice incriminate în dezvoltarea simptomelor asociate dispepsiei funcționale, am încercat evaluarea impactului eradicării infecției cu *Helicobacter pylori* asupra simptomelor și anxietății la pacienții cu dispepsie funcțională. În acest sens am realizat o intervenție terapeutică prin tratamente medicamentoase cu mecanisme de acțiune diferite. Având în vedere rata mare a rezistenței antimicrobiene în populația generală, precum și riscul polialergiilor la antibiotice, scopul acestui studiu a fost testarea eficacității unui probiotic (*Lactobacillus reuteri*) plus pantoprazol comparativ cu tripla terapie bazată pe pantoprazol plus amoxicilină plus claritromicină la acești pacienți. Rezultatele studiului nostru au relevat o rata de eradicare bună pentru ambele grupuri, fără o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între ele, fapt ce sugerează o eficacitate comparabilă între cele două scheme de tratament. Este important de menționat faptul că am reușit eradicarea *Helicobacter pylori* utilizând probioticul în asociere cu inhibitorul pompei de protoni în cazul unei paciente care anterior eșuase prin utilizarea triplei terapii cu antibiotice. Acest fapt este o dovadă în plus, dacă mai era nevoie, asupra multirezistenței bacteriene la antibiotice. Eradicarea *Helicobacter pylori* a fost asociată cu îmbunătățirea simptomelor în ambele grupuri, iar anxietatea s-a ameliorat în concordanță cu ameliorarea simptomelor dispeptice. Acest fapt poate fi interpretat în termenii axei creier-intestin, ameliorarea simptomelor abdominale afectând pozitiv statusul emoțional al pacienților cu dispepsie funcțională. Acest studiu este o premieră pentru țara noastră, fiind primul din România care utilizează un probiotic în asociere cu inhibitorul pompei de protoni ca abordare terapeutică în eradicarea *Helicobacter pylori* la pacienții cu dispepsie funcțională și în plus, compară această abordare cu tratamentul standard bazat pe utilizarea a două antibiotice și a inhibitorului pompei de protoni.

Rezultatele studiilor noastre sunt în concordanță cu datele deja publicate în literatura de specialitate dar au relevat și unele particularități ale populației studiate, ridicând noi ipoteze pentru a căror elucidare sunt necesare cercetări mai aprofundate pe loturi mai mari de pacienți și preferabil în centre de cercetare multiple.

În concluzie, această teză aduce contribuții inovative asupra mecanismelor patogenetice implicate în dezvoltarea simptomelor asociate dispepsiei funcționale, prezentând și un grad înalt de originalitate prin prisma modului de abordare al acestora.

PHD THESIS SUMMARY

Pathogenetic mechanisms in functional dyspepsia

PhD student **Iulia-Antonia Mureşan**

Scientific coordinator Prof. Dr. **Dan Lucian Dumitraşcu**



CONTENTS

INTRODUCTION	15
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Functional dyspepsia – definition	21
2. Functional dyspepsia – clasification	21
3. Epidemiology	22
4. The pathophysiology of functional dyspepsia	24
4.1. Physiopathological aspects	24
4.2. Normal neuromuscular gastric physiology	24
4.2.1. Preprandial gastric motility	24
4.2.2. Gastric response to food intake	25
4.2.2.1. Gastric accommodation	25
4.2.2.2. Gastric evacuation	25
4.2.2.3. Gastric sensation	25
4.3. Disorders associated with altered gastric motility and function	27
5. Etiopathogenesis of functional dyspepsia	28
5.1. Etiopathogenetic aspects	28
5.1.1. Gastric disturbance	28
5.1.2. Duodenal disturbance	29
5.1.3. Genetics	29
5.1.4. Disorders of the brain-gut axis	30
5.1.5. Psychosocial factors	30
5.1.6. Post-infectious functional dyspepsia	30
5.1.7. A disease model for functional dyspepsia	31
5.1.7.1. Postprandial distress syndrome	31
5.1.7.2. Epigastric pain syndrome	32
6. Diagnosis of functional dyspepsia	33
6.1. Gastric neuromuscular function testing	33
6.1.1. Gastric evacuation testing	33
6.1.1.1. Scintigraphy	33
6.1.1.2. SmartPill	34
6.1.1.3. Respiratory test	34
6.1.1.4. Ultrasonography	35
6.1.1.5. MRI	35
6.1.2. Testing the activity of gastric contractility – Antroduodenal manometry	36
6.1.3. Gastric myoelectric activity testing – Electrogastrografy	36
6.1.4. Testing of gastric accommodation and sensitivity	37
6.1.4.1. Gastric barostat	37
6.1.4.2. SPECT	38
6.1.4.3. Drink test	38

7. Differential diagnosis of functional dyspepsia	39
7.1. Gastroesophageal reflux disease	39
7.2. Gastroparesis	40
7.3. Chronic nausea and vomiting syndrome	40
7.4. Irritable bowel syndrome	41
8. Treatment of functional dyspepsia	41
8.1. General measures	41
8.2. Testing and treatment of H. pylori infection	42
8.3. Drug acid suppression	42
8.4. Prokinetics	43
8.5. Antidepressants	43
8.6. Anti-inflammatory therapy	44
8.7. Phytotherapy and complementary therapy	44
8.8. The treatment algorithm in functional dyspepsia	45
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Background and objectives	49
2. Study 1. Drink test in functional dyspepsia	53
2.1. Introduction	53
2.2. Working hypothesis	55
2.3. Materials and method	55
2.4. Results	56
2.5. Discussions	64
2.6. Conclusions	66
3. Study 2. Testing of gastric accommodation and sensitivity in functional dyspepsia	67
3.1. Drink test – a current non-invasive technique for evaluating gastric accommodation and perception	67
3.1.1. Introduction	67
3.1.2. Water load test	69
3.1.3. Nutrient drink test	70
3.1.4. Drink test indications	71
3.1.5. Normal values for the Drink test	71
3.1.6. Interpretation of Drink test results	72
3.1.7. Conclusions	73
3.2. Maximum tolerated volume in water loading tests and a nutritional solution for the diagnosis of functional dyspepsia	74
3.2.1. Introduction	74
3.2.2. Working hypothesis	75
3.2.3. Materials and method	75
3.2.4. Results	77
3.2.5. Discussions	79
3.2.6. Conclusions	83
4. Study 3. L. reuteri vs triple therapy for the eradication of H. Pylori in patients with functional dyspepsia	84

4.1. Introduction	84
4.2. Working hypothesis	84
4.3. Materials and method	85
4.4. Results	86
4.5. Discussions	88
4.6. Conclusions	90
5. General discussions	91
6. General conclusions	97
7. Originality and innovative contributions of the thesis	101
REFERENCES	105

Keywords: disorders of the brain-gut axis, functional dyspepsia, gastric accommodation, gastric hypersensitivity, gastric evacuation, Drink test, Helicobacter Pylori, Lactobacillus reuteri

INTRODUCTION

Gastrointestinal functional disorders, mainly represented by irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, are disorders commonly encountered in everyday practice, with an impact on the quality of life of patients and expenditures in the health system.

The problem of digestive function disorders is not new, some of the first descriptions of possible functional sufferings are still found in Antiquity, at Areteus in Cappadocia. The discovery of the mechanisms of neuroendocrine regulation of the functions of the digestive tract, at the end of the 19th century and the beginning of the 20th century, they have represented important advances in elucidating the etiology of functional pathology. Studies of visceral perception, allowed by the invention of the barostat by Azpiroz and Malagelada, as well as immuno-histo-chemical studies have determined the paradigm shift: functional disorders are not only motility disorders, but also of the perception and processing of signals on the gut-brain axis.

Functional disorders are considered those digestive disorders whose appearance is attributed to changes in digestive functions, but to which organic lesions or biochemical modifications cannot be highlighted. According to the Rome IV criteria, these disorders are defined as a group of disorders classified according to gastrointestinal symptoms related to any of the combinations of motility disorders, visceral hypersensitivity, alterations of the mucosa and immune function, intestinal microbiota and / or central nervous system processing.

Functional dyspepsia is represented by the presence of chronic and recurrent pain in the upper abdominal floor in the absence of any organic or metabolic disease that explains the symptoms. The cause of functional dyspepsia is not fully known, many pathophysiological mechanisms being incriminated: gastro-duodenal dysmotility, visceral hypersensitivity, central nervous system dysfunction, Helicobacter Pylori infection, psycho-social factors. These pathophysiological mechanisms involved are still unclear and therefore in a continuous process of investigation.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

The definition and classification of functional dyspepsia is made according to the recently revised Rome IV criteria, which are based on the analysis of digestive symptoms in the general population and in patients with functional dyspepsia. Studies show that 25% of the general population suffer from dyspepsia and 30-50% of them have functional dyspepsia. Functional dyspepsia is one of the most common gastrointestinal functional disorders addressed to the general practitioner as well as to the specialist gastroenterologist. Up to 40% of people with functional

dyspepsia address to a doctor. This condition adversely affects the presence and productivity in the workplace, having substantial financial implications for patients, healthcare organizations and the society as a whole; its costs in the United States in 2009 exceeded \$ 18 billion. Therefore, it is important for physicians to be able to recognize functional dyspepsia, to use investigations and diagnostic tests judiciously, and to recommend effective treatments to minimize the negative social and economic effects of this condition. Dyspeptic symptoms cannot make a clear distinction between the organic and functional form of this condition, so the challenge for the physician evaluating a patient with dyspepsia is to discriminate functional dyspepsia over organic gastric or duodenal conditions that may cause similar symptoms. In most cases, the cause can be clarified by upper gastrointestinal endoscopy, a test that generally shows that less than 10% of patients with dyspepsia have peptic ulcer, less than 1% have gastro-oesophageal cancer, and more than 70% have functional dyspepsia.

In recent years, studies in the field have focused on elucidating the etiopathogenesis of functional dyspepsia. Disturbed gastric neuromuscular function translated by the lack of relaxation of the gastric fundic region as well as gastric hypersensitivity are the mechanisms incriminated in this regard, and these may be present separately but also simultaneous as a biomarker in some subgroups of patients with functional dyspepsia. Duodenal disturbance has been highlighted by more recent research that revealed changes in motor function and duodenal sensitivities associated with functional dyspepsia. In terms of genetics, a number of nucleotide genetic polymorphisms associated with functional dyspepsia have been highlighted, which require further studies to be confirmed. An important component in the etiopathogenesis of functional dyspepsia is mental stress, a strong connection is established with anxiety, and this causal link can be interpreted in terms of the brain-intestinal axis. Psychosocial factors are also implicated in the pathogenesis of functional dyspepsia, sleep disorders and multiple somatization disorders are common in these patients. Also, a history of abuse in the early life is common in these patients.

Clinical and paraclinical diagnosis of functional dyspepsia is difficult. In this regard, a series of modern tests and techniques have been developed for the purpose of testing gastric neuromuscular function. These tests are systematic according to the component of the gastric response they evaluate, respectively gastric evacuation testing by scintigraphy, smartpill, respiratory test, ultrasonography or MRI, testing the activity of the gastric contracts by the antroduodenal manometry and the gastric myoelectric activity by electrogastrography, and last but not least, the test of gastric accommodation and sensitivity with the help of barostat, SPECT or the Drink test technique.

Regarding the treatment options for patients with functional dyspepsia, starting from the general measures required for these patients starting with a clear explanation of the diagnosis and up to the psychotherapeutic measures needed in certain cases, the drug treatment options are based on the orientation of the therapy depending on the pathogenetic mechanism. In the case of this condition, a treatment algorithm is required, functional dyspepsia is a condition that requires special and long-term care of the clinician in relation to these patients.

PERSONAL CONTRIBUTION

Background and objectives

Based on these ideas, the purpose of the present paper was to deepen and investigate the pathogenetic mechanisms underlying the development of symptoms associated with functional dyspepsia. The main objective of the thesis was therefore a better knowledge and understanding of the pathogenetic mechanisms responsible for the generation of symptoms in patients with functional dyspepsia. Specifically, we have tried to approach them in an objective manner by using and interpreting the tests to challenge the symptoms associated with this disorder. As a secondary objective, we tried intervention methods using different drug treatments, with different mechanisms of action, with the purpose of alleviating the symptoms and anxiety associated with functional dyspepsia.

The thesis is systematized on three fields of study:

Study 1. Drink test in functional dyspepsia presents drink test, a simple, non-invasive and easily accessible method for clinicians to objectively diagnose functional dyspepsia. In this regard, we have carried out a systematic review of the literature on water and nutrient loading tests in patients with functional dyspepsia and healthy subjects. The purpose of this paper was to evaluate the current role of the drink test in evaluating the gastric perception, the accommodation and the effect of the drugs in healthy volunteers and in patients with functional dyspepsia, based on existing data in the literature. In this respect, we have tried to systematize the results of these tests according to the type of subjects investigated, respectively healthy volunteers, patients with functional dyspepsia, or tests that have compared the two groups of subjects. We also tried to summarize the results of drink test studies that evaluate the efficacy of some treatments in patients with functional dyspepsia. A complete literature search was performed using the keywords "Drink test" and "Functional dyspepsia". The PubMed database was analyzed for publications on drink test in adults, from January 1, 1992 to December 31, 2018. The eligibility criteria for the included studies were: studies with or without case-control design, consecutive cases or selected cases, regardless of the prospective or retrospective design of the study, studies that evaluated the effectiveness of therapeutic interventions. Studies that have not been conducted on human subjects, studies in children, abstracts presented at conferences and papers written in languages other than English, or which have at least one abstract in English, have not been considered. Reviews were also excluded. For each article included in this study, the year of publication, type of study, country of origin, number of patients and their average age, method used and main results were extracted. The search strategy identified 3580 works, of which 3561 did not meet the inclusion criteria. The remaining 19 papers were analyzed and included in this article. The conclusions of this study were that these patient-friendly methods are sensitive, reproducible and can be applied on large study populations. A drink test with water or nutrients can discriminate between patients with functional dyspepsia and healthy volunteers, with high sensitivity and specificity. These tests could also be used as objective, non-invasive and safe diagnostic approaches for patients with functional dyspepsia, as well as for evaluating the effectiveness of different treatments in these patients.

Study 2. Testing of gastric accommodation and sensitivity in functional dyspepsia it comprises two substitutions.

The first study **Drink test - a current non-invasive technique for assessing gastric accommodation and perception** includes a detailed description of the drink test, respectively of the water and nutrient loading tests. Through this paper we have tried to popularize among researchers and clinicians in this field these tests developed as non-invasive methods for assessing the perception and gastric accommodation in patients with functional dyspepsia and healthy volunteers. These tests are easy to perform, do not require the use of special equipment and are well tolerated by patients. This work can be regarded as a small guide for the use of liquid loading tests because it includes a detailed description of the methodology for their preparation, the indications for their performance, the normal values depending on the type of test used, and the interpretation of tests results.

The second study **Maximum tolerated volume in water loading tests and a nutritional solution for the diagnosis of functional dyspepsia** was designed to illustrate the clinical utility of water loading tests and a nutritional solution in differentiating patients with functional dyspepsia from healthy volunteers. Thus, in the laboratory of research of gastrointestinal disorders from the Medical Clinic II, Cluj - Napoca, with the agreement of Professor Azpiroz, the guidance of which I learned the technique of the Drink test in his laboratory during my internship in Barcelona, a drink test study on a group of 30 patients with functional dyspepsia and 30 healthy volunteers. The study evaluated two liquid loading tests (with water and nutritional solution) in patients with functional dyspepsia and healthy volunteers. We used two drinks: Nutridrink (N.V. Nutricia, Zoetermeer, The Netherlands; 1.5 kcal / ml, 48% carbohydrate, 39% fat, 13% protein) and Water 0 kcal / ml. Each of the two drinks was administered orally at a rate of 40 ml / min until participants reported maximum level of one of the tested symptoms or when they could no longer tolerate the ingestion. The tests were stopped and the total ingested volume was recorded. The maximum tolerated volume was defined as the total volume ingested at the end of the ingestion. If the emesis occurred during the test period, its volume was recorded and subtracted from the final value of the maximum tolerated volume. Perceptions were measured at five-minute intervals during beverage administration and for the next 30 minutes of the recovery period, using independent graduated scales to record general abdominal symptoms, satiety, fullness, bloating and nausea. The results of the study revealed that both patients with functional dyspepsia and healthy volunteers ingested larger quantities of water than nutritional drinks. There was no statistically significant difference for the maximum tolerated volume between males and females for both water (M: 1169.23 ± 118.21 mL vs. F: 1077.44 ± 182.80 mL) and for Nutridrink (M: 840 ± 120 mL vs. F: 798.72 ± 141.07 mL). The maximum tolerated volume for the water loading test was lower for patients with functional dyspepsia (997.33 ± 171.70 mL) compared with healthy volunteers (1197.33 ± 107.61 mL), the difference being statistically significant ($p < 0.00001$). And with regard to the intake of Nutridrink, the maximum tolerated volume was lower in patients with functional dyspepsia (718.00 ± 89.80 mL) compared to healthy volunteers (897.33 ± 115.88 mL), in this case case the difference being also statistically significant ($p < 0.00001$). Regarding abdominal symptoms, during both tests, satiety and bloating were most commonly reported by patients with functional dyspepsia and by healthy volunteers. Patients with functional dyspepsia had significantly higher

scores for satiety, bloating and pain on the water loading test, compared to healthy volunteers. In the case of drink test with nutrients, the patients with functional dyspepsia presented significantly higher scores for satiety, bloating and fullness compared to healthy volunteers. For both groups of investigated subjects, symptom scores were higher for the Nutridrink loading test compared to the water loading test. For both tests, the symptoms persisted for a longer period of time, during the post-ingestion follow-up period, in patients with functional dyspepsia compared with healthy volunteers. Recovery was slower for both groups of subjects in the case of the nutrient drink test compared to the water loading test.

The results are consistent with the data reported by other groups but also revealed a number of new things that are still unknown. Thus, in our study, finding a greater tolerance for the volume of ingested water than that of a nutritious drink in healthy volunteers, suggests that nutrient-induced feedback mechanisms are activated before distension-induced ones. Given that gastric accommodation disorders and proximal gastric hypersensitivity to mechanical distension are recognized as the most important pathogenetic mechanisms in functional dyspepsia, interesting is that our patients with functional dyspepsia had similarly low tolerated volumes for both water and nutritional drink, suggesting a decreased activation threshold for both reflexes. The data obtained support the potential usefulness of liquid loading tests to provide patients with functional dyspepsia an objective diagnosis for a disease without other objective diagnostic data beyond the clinical criteria.

Study 3. L. reuteri vs triple therapy for the eradication of H. Pylori in patients with functional dyspepsia based on the idea already known in the specialized literature, according to which infection with *Helicobacter pylori* is one of the pathophysiological mechanisms incriminated in the development of symptoms associated with functional dyspepsia, we have tried to evaluate the impact of the eradication of *Helicobacter pylori* infection on the symptoms and anxiety in the patients with functional dyspepsia, performing a therapeutic intervention through drug treatments with different mechanisms of action. Given the high rate of antimicrobial resistance in the general population, as well as the risk of polyallergies to antibiotics, The purpose of this study was to test the efficacy of a probiotic (*Lactobacillus reuteri*) plus pantoprazole compared with triple pantoprazole-based therapy plus amoxicillin plus clarithromycin in these patients. A total of 46 patients met the inclusion criteria and were investigated according to the study protocol. The group that received therapy with *L. reuteri* showed 65.22% (15/23) eradication rate. The second group receiving triple therapy showed 73.91% (17/23) eradication rate. There is no statistically significant difference in eradication rate between the two groups ($p = 0.75$). Adherence to therapy for the whole group was 97.83%. One patient in the *L. reuteri* group did not fully follow the treatment due to side effects consisting of nausea and pyrosis, which resulted in a 95.65% compliance rate in this group. The triple therapy group had a 100% compliance rate. Five patients in this group reported pyrosis, nausea, and epigastric pain, but all of these adverse reactions were self-limiting, did not require specific therapy, and improved by the end of treatment. There was no correlation between BMI and eradication rate. In both groups, *H. pylori* eradication was associated with improved dyspeptic symptoms and anxiety scores. There was no difference between the two groups in terms of symptom relief.

The results of the study confirmed some data already known and published in the specialized literature, but they also revealed some particularities of the studied population. The eradication rate for the two groups was good, without a statistically significant difference between them. This fact suggests a comparable efficacy between the two treatment schemes. It is important to note that we managed to eradicate *Helicobacter pylori* using the probiotic in combination with the proton pump inhibitor in the case of a patient who had previously failed using triple antibiotic therapy. This fact is further evidence, if needed, of bacterial multidrug resistance to antibiotics. Regarding dyspeptic symptoms, eradication of *Helicobacter pylori* was associated with improvement of symptoms in both groups, and anxiety was alleviated in accordance with the improvement of dyspeptic symptoms. This fact can be interpreted in terms of the brain-gut axis, the improvement of the abdominal symptoms positively affecting the emotional status of the patients with functional dyspepsia. In conclusion, the eradication of *Helicobacter pylori* using *Lactobacillus reuteri* in combination with the proton pump inhibitor in patients with functional dyspepsia may be a good approach, especially in regions with high antimicrobial resistance or in patients with polyallergies to antibiotics. This study is the first in Romania to use a probiotic in combination with the proton pump inhibitor as a therapeutic approach in eradicating *Helicobacter pylori* and, in addition, compares this approach with the standard treatment based on the use of two antibiotics and the proton pump inhibitor.

General conclusions

1. Functional gastrointestinal disorders are common disorders in everyday clinical practice.
2. Gastrointestinal functional disorders are those digestive functional disorders that are attributed to the disturbance of some of the gastrointestinal functions.
3. Functional disorders are considered those digestive disorders whose appearance is attributed to changes in the digestive functions, but which can not be shown organic lesions or biochemical changes.
4. Dyspepsia is defined by the presence of pain in the upper abdominal floor, whether or not accompanied by other gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, belching) in relation to food intake.
5. Functional dyspepsia is represented by the presence of chronic and recurrent pain in the upper abdominal floor in the absence of any organic or metabolic disease that explains the symptoms.
6. According to the Rome IV criteria, functional dyspepsia is defined by the persistence or recurrence of symptoms for more than three months during the last 6 months, the absence of organic changes at the endoscopic examination, no sign that dyspepsia is only improved by defecation or an association with the seat irregularity.
7. 25% of the general population suffer from dyspepsia, and 30-50% of them have functional dyspepsia.

8. Functional dyspepsia is one of the most common gastrointestinal functional disorders addressed to the general practitioner and to the specialist gastroenterologist.
9. This condition adversely affects the quality of life of these patients.
10. Dyspeptic symptoms are common and cause considerable direct costs through increased addressability to medical services and medication, as well as indirect costs through absenteeism from the workplace.
11. It is important for physicians to be able to recognize functional dyspepsia, use diagnostic investigations and tests wisely, and recommend effective treatments to minimize the negative social and economic effects of this condition.
12. Dyspeptic symptoms cannot make a clear distinction between the organic and the functional form of this condition.
13. The cause of functional dyspepsia is not fully known, many pathophysiological mechanisms being incriminated.
14. Drink test, with water or nutritional solution, is a simple, non-invasive method and easily accessible to clinicians for objective diagnosis of functional dyspepsia.
15. Drink tests are patient-friendly, sensitive, reproducible methods and can be applied to large study populations.
16. Drink test with water or nutrients can discriminate between patients with functional dyspepsia and healthy volunteers, with high sensitivity and specificity.
17. These liquid loading tests can be used as objective diagnostic approaches for patients with functional dyspepsia, as well as for evaluating the effectiveness of different treatments in these patients.
18. Patients with functional dyspepsia have reduced liquid intake capacity compared to healthy volunteers.
19. Both tests induce dyspeptic symptoms, such as bloating, nausea, satiety and epigastric pain more commonly in patients with functional dyspepsia than in healthy volunteers.
20. The finding of a higher tolerance for the volume of ingested water than that of a nutritious drink in healthy volunteers suggests that nutrient-induced feedback mechanisms are activated before distension-induced ones.
21. Our patients with functional dyspepsia had similarly low tolerated volumes for both water and nutritional drink, suggesting a decreased activation threshold for both reflexes (gastric accommodation disorders and proximal gastric hypersensitivity to mechanical distension).

22. Drink test, with water or nutritional solution, can provide patients with functional dyspepsia an objective diagnosis for a disease without other objective diagnostic data outside the clinical criteria.
23. *Helicobacter pylori* infection is one of the pathophysiological mechanisms incriminated in the development of symptoms associated with functional dyspepsia.
24. *Helicobacter pylori* infection appears to have a high prevalence in Romania, with rates ranging from 55% to 69%.
25. Both *Lactobacillus reuteri* in combination with proton pump inhibitor and triple therapy (amoxicillin plus clarithromycin plus proton pump inhibitor) have shown a good eradication rate in *Helicobacter pylori* infection in patients with functional dyspepsia, without significant difference in dyspepsia statistically between the two groups.
26. The success of *Helicobacter pylori* eradication using the probiotic in association with the proton pump inhibitor in the case of a patient who previously failed using triple antibiotic therapy is further evidence of bacterial multidrug resistance to antibiotics.
27. Eradication of *Helicobacter pylori* was associated with improvement of dyspeptic symptoms in both groups, without a statistically significant difference.
28. Anxiety has improved in accordance with the improvement of dyspeptic symptoms. This fact can be interpreted in terms of the brain-gut axis, the improvement of the abdominal symptoms positively affecting the emotional status of the patients with functional dyspepsia.

Originality and innovative contributions of the thesis

The present thesis, through the subject addressed, opens new perspectives regarding functional dyspepsia.

Thus, it is the first work of its kind in the country that is trying a systematic review of the literature referring to water and nutrient loading tests in patients with functional dyspepsia and healthy subjects. The purpose of this paper is to evaluate the current role of the drink test in the evaluation of gastric perception, of the accommodation and of the effect of drugs on healthy volunteers and on patients with functional dyspepsia, based on the existing data in the literature. As presented in the thesis, these patient-friendly methods are sensitive, reproducible and can be applied to large study populations. A drink test with water or nutrients can discriminate between patients with functional dyspepsia and healthy volunteers, with high sensitivity and specificity. These tests can also be used as objective, non-invasive and safe diagnostic approaches for patients with functional dyspepsia, as well as for evaluating the effectiveness of different treatments in these patients. In our study we tried to systematize the results of these tests according to the type of subjects investigated, respectively healthy volunteers, patients with functional dyspepsia, or tests that compared between the two groups of subjects. We also tried to summarize the results of the

drink test studies that evaluate the effectiveness of treatments in patients with functional dyspepsia. The originality of this study lies in the fact that, to date, there is no other article in the PubMed database that attempts to systematize the results of these tests in order to better understand their role in clinical practice.

The originality of the thesis also emerges from the intention to address the pathogenetic mechanisms involved in the development of functional dyspeptic symptomatology from several points of view. First, we focused on gastric accommodation disorders and proximal gastric hypersensitivity to mechanical distension, pathophysiological mechanisms considered most important in the development of dyspeptic symptoms. In this regard we have made a detailed description of the water and nutrient loading tests, developed and described in the literature as non-invasive methods for the evaluation of gastric perception and accommodation. Given that the gastrointestinal disorders research laboratory at Medical Clinic II, Cluj-Napoca, is the only research center of its kind in the country that uses this technique, we wanted to popularize these tests among researchers and clinicians in this field. This work can be regarded as an innovative contribution, constituting as a small guide for the use of liquid loading tests because it contains a detailed description of the methodology for making them, the indications for their performance, the normal values depending on the type of test used, as well as how the results of these tests are interpreted.

In order to illustrate the clinical utility of water loading tests and a nutritional solution in differentiating patients with functional dyspepsia from healthy volunteers, we conducted in our lab a drink test study on a group of 30 patients with functional dyspepsia and 30 healthy volunteers. In the study we evaluated two liquid loading tests (with water and nutritional solution) in patients with functional dyspepsia and healthy volunteers. The findings of our study are relevant that patients with functional dyspepsia have decreased fluid intake ability compared to healthy volunteers, both tests induced dyspeptic symptoms, such as bloating, nausea, satiety and epigastric pain more frequently in patients with functional dyspepsia than in healthy volunteers, and the former reported the symptoms earlier and at lower volumes of ingestion. The finding of a higher tolerance for the volume of ingested water than that of a nutritious drink in healthy volunteers suggests that nutrient-induced feedback mechanisms are activated before distension-induced ones. The data obtained support the potential usefulness of fluid loading tests to provide patients with functional dyspepsia an objective diagnosis for a disease without other objective diagnostic data beyond the clinical criteria.

Secondly, based on the idea already known in the literature, according to which *Helicobacter pylori* infection is one of the pathophysiological mechanisms incriminated in the development of symptoms associated with functional dyspepsia, we tried to evaluate the impact of *Helicobacter pylori* infection eradication on symptoms and anxiety in these patients. In this sense, we performed a therapeutic intervention through drug treatments with different mechanisms of action. Given the high rate of antimicrobial resistance in the general population, as well as the risk of polyallergy in antibiotics, the purpose of this study was to test the efficacy of a probiotic (*Lactobacillus reuteri*) plus pantoprazole compared with triple pantoprazole plus amoxicillin plus clarithromycin therapy in these patients. The results of our study revealed a good eradication rate

for both groups, without a statistically significant difference between them, which suggests a comparable effectiveness between the two treatment schemes. It is important to note that we managed to eradicate *Helicobacter pylori* using the probiotic in combination with the proton pump inhibitor in the case of a patient who had previously failed using triple antibiotic therapy. This fact is further evidence, if needed, of bacterial multidrug resistance to antibiotics. Eradication of *Helicobacter pylori* was associated with improvement of symptoms in both groups, and anxiety was alleviated in accordance with the improvement of dyspeptic symptoms. This fact can be interpreted in terms of the brain-gut axis, the improvement of the abdominal symptoms positively affecting the emotional status of the patients with functional dyspepsia. This study is a first for our country, being the first in Romania to use a probiotic in combination with the proton pump inhibitor as a therapeutic approach in eradicating *Helicobacter pylori* in patients with functional dyspepsia and, in addition, compares this approach with the standard treatment based on the use of two antibiotics and the proton pump inhibitor.

The results of our studies are in agreement with the data already published in the specialized literature, but they have also revealed some particularities of the studied population, raising new hypotheses for whose elucidation more research is needed on larger groups of patients and preferably in multiple research centers.

In conclusion, this thesis brings innovative contributions on the pathogenetic mechanisms involved in the development of the symptoms associated with functional dyspepsia, also presenting a high degree of originality from the perspective of their approach.