

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Β' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΜΟΝΑΔΑ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ**

**ΚΕΝΤΡΟ ΔΙΑΒΗΤΗ**

**Διευθυντής: Καθηγητής Γεώργιος Δ. Δημητριάδης**

**Συσχετισμός υποψηφίων γονοτύπων με τη λειτουργική  
δυσπεψία στον Ελληνικό πληθυσμό**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Της Ιατρού Γαστρεντερολόγου**

**Αναστασίας Κουρίκου**

**Αθήνα 2017**

Απόφαση σχολής: 30.06.2011

Ημερομηνία κατάθεσης θέματος: 21.09.2011

Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Κωνσταντίνος Τριανταφύλλου, Αναπληρωτής Καθηγητής (επιβλέπον μέλος)
2. Μαρία Γαζούλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
3. Γεώργιος Δ. Δημητριάδης, Καθηγητής

Ημερομηνία κατάθεσης α'προόδου: 25.07.2012

Ημερομηνία κατάθεσης β'προόδου: 28.05.2013

Ημερομηνία κατάθεσης γ'προόδου: 08.12.2017

Επταμελής εξεταστική επιτροπή

1. Γεώργιος Δ. Δημητριάδης, Καθηγητής
2. Γεώργιος Παπαθεοδωρίδης, Καθηγητής
3. Κωνσταντίνος Τριανταφύλλου, Αναπληρωτής Καθηγητής
4. Μαρία Γαζούλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
5. Σπήλιος Μανωλακόπουλος, Αναπληρωτής καθηγητής
6. Γεώργιος Καραμανώλης, Αναπληρωτής Καθηγητής
7. Ιωάννης Παπανικολάου, Επίκουρος Καθηγητής

Ημερομηνία παρουσίασης της διδακτορικής διατριβής: 23.01.2018

Η διδακτορική διατριβή έγινε δεκτή με βαθμό: Άριστα

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής υπό του Ιατρικού Τμήματος του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, δεν υποδηλοί αποδοχή των γνωμών του συγγραφέως. (Οργανισμός Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παρ. 2, νόμο; 5343)

## ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ

### ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΣΕΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΣΕΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΙΣ ΊΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΣΕΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ· ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΙΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ/ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ· ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### 1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΚΟΥΡΙΚΟΥ
ΗΜ. ΓΕΝΝΗΣΗΣ	15 ΜΑΙΟΥ 1971
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ	ΣΕΡΡΕΣ
ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ	ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	ΕΓΓΑΜΗ ΜΕ 3 ΠΑΙΔΙΑ
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΟΙΚΙΑΣ	ΞΑΝΘΙΠΠΟΥ 17, 15561 ΧΟΛΑΡΓΟΣ
ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΤΗΛ.	6974855508
ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΤΑΧΥΔΡΟΜΕΙΟ	ankourikou@gmail.com
ΤΡΕΧΟΥΣΑ ΕΡΓΑΣΙΑ	Β΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΓΝΑ «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

### 2. ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ

Ακαδημαϊκή Υπότροφος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» (από 15-7-2015 έως σήμερα)

Ιδιωτικό ιατρείο, έναρξη ελεύθερου επαγγέλματος 4-3-2013

### 3. ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ

- 30-10-1996: Πτυχίο Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης με το βαθμό «Λίαν Καλώς»
- 18-1-2013: Απόκτηση τίτλου ειδικότητας Γαστρεντερολογίας

### 4. ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλική γλώσσα, άριστα

#### 5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ-ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

- 7-1-1997 έως 7-5-1998 υπηρεσία υπαίθρου, Π.Ι. Χρυσού του Κ.Υ. Ν.Ζίχνης, Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Σερρών
- 2-9-1998 έως 2-9-2000 ειδικευόμενη παθολογίας, Β΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Σερρών
- 2-9-2000 έως 2-4-2001 υπεράριθμη ειδικευόμενη ιατρός, Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Σερρών
- 2-4-2001 έως 31-3-2002 υπεράριθμη ειδικευόμενη ιατρός, Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Έδεσσας
- 1-4-2002 έως 20-11-2002 υπεράριθμη ειδικευόμενη ιατρός, Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Κοζάνης
- 23-12-2002 έως 21-9-2004 ειδικευόμενη ιατρός στη Γαστρεντερολογία, Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ (από 23-12-2002 έως 31-10-2003 στο Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός" και από 1-11-2003 έως 21-9-2004 στο Π.Γ.Ν.Α. "Αττικόν")
- Απρίλιος 2005 –Νοέμβριος 2005 Clinical Attachment in Gastroenterology. Royal Alexandra Hospital, Paisley. United Kingdom. Consultant Gastroenterologist Dr. A.S.Hislop
- Δεκέμβριος 2007-Αύγουστος 2009: Επιστημονικός συνεργάτης στο Γαστρεντερολογικό τμήμα ΓΝΑ "Πολυκλινική"

- 21-9-2009 έως 7-10-2012 Συνέχιση άσκησης προς απόκτηση ειδικότητας γαστρεντερολογίας, Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. "Αττικόν"
- 2-4-2012 έως 1-10-12 Clinical Assistant στη Μονάδα ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου στο "Saint Mark's Hospital" του Λονδίνου υπό την καθοδήγηση της Consultant Gastroenterologist Dr A. Hart, με υποτροφία του Ελληνικού Ιδρύματος Γαστρεντερολογίας και Διατροφής
- 1-6-2013 έως 14-7-2015 Έμμισθη επιστημονική συνεργάτης Β΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ιπποκράτειο"
- 15-7-2015 έως σήμερα Πανεπιστημιακή Υπότροφος Β΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ιπποκράτειο"

## 6. ΣΧΟΛΕΙΑ–ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ-ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 4<sup>ο</sup> Σχολείο Κλινικής Ηπατολογίας (2010-2011)
- 5<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στην Γαστρεντερική Κινητικότητα : Στόμαχος-Λεπτό έντερο, Χανιά, Νοέμβριος 2003
- 12<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάρο στη Γαστρεντερική Κινητικότητα και Αισθητικότητα 4<sup>ο</sup>ς κύκλος-3<sup>η</sup> ενότητα: Παχύ έντερο-ορθοπρωκτική περιοχή, Βόλος, Ιανουάριος 2011
- Έχω παρακολουθήσει τα περισσότερα Πανελλήνια Γαστρεντερολογικά συνέδρια από το 2004, πανελλήνια ιατρικά συνέδρια, τις ετήσιες ημερίδες που οργανώνει το Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας και Διατροφής,

Ελληνικά ηπατολογικά συνέδρια, Πανελλήνια συνέδρια ιδιοπαθών Φλεγμονώδων νοσημάτων του Εντέρου και διεθνή ενδοσκοπικά σεμινάρια που οργανώθηκαν στον Ευαγγελισμό, και τη Γαστρεντερολογική Κλινική του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών.

➤ Παρακολούθηση διεθνών συνεδρίων όπως:

1. United European Gastroenterology (UEG)Week, Βαρκελώνη, Οκτώβριος 2017
2. 2<sup>th</sup> Congress of ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) 2017, Βαρκελώνη, Φεβρουάριος 2017
3. International Liver Congress (European Association for the Study of the Liver-EASL) 2016, Βαρκελώνη, Απρίλιος 2016
4. 11<sup>th</sup> Congress of ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) 2016, Άμστερνταμ, Μάρτιος 2016
5. International Liver Congress (EASL) 2015, Βιέννη, Απρίλιος 2015
6. 8<sup>th</sup> Paris Hepatitis Conference, Ιανουάριος 2015
7. EASL Special Conference: Optimal management of Hepatitis B Virus Infection, Αθήνα, Σεπτέμβριος 2014
8. International Liver Congress (EASL) 2014, Λονδίνο, Απρίλιος 2014
9. United European Gastroenterology (UEG)Week, Βιέννη, Οκτώβριος 2014
10. 29<sup>th</sup> Gastroenterology and Endotherapy European Workshop, Βρυξέλλες, Ιούνιος 2011

## 7. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Su TH, Siakavellas S, Liu CJ, Kourikou A, Yang HC, Kao JH. Significance of definitions of relapse after discontinuation of oral antivirals in HBeAg-negative chronic hepatitis B Hepatology 2017 doi: 10.1002/hep.29497.
- Papatheodoridi M, Dalekos GN, Goulis J, Manolakopoulos S, Triantos C, Zachou K, Koukoufiki A, Kourikou A, Zisimopoulos K, Tsoulas C, Papatheodoridis GV. Prioritization for interferon-free regimens and potential drug interactions of current direct-acting anti-Hepatitis C agents in routine clinical practice. Ann Gastroenterol 2017;30:542-549
- Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, Buti M, Chi H, van Boemmel F, Calleja JL, Sypsa V, Goulis J, Manolakopoulos S, Loglio A, Siakavelas S, Keskin O, Gatselis N, Hansen BE, Lehretz M, de la Revilla J, Savvidou S, Kourikou A, Vlachogiannakos I, Galanis K, Yurdaydin C, Berg T, Colombo M, Esteban R, Janssen HLA, Lampertico P. The risk of hepatocellular carcinoma is decreasing after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. Hepatology 2017 doi: 10.1002/hep.29320.
- Striki A, Manolakopoulos S, Deutsch M, Kourikou A, Kontos G, Kranidioti H, Hadziyannis E, Papatheodoridis G. HBsAg kinetics during treatment with nucleos(t)ides analogues in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. Liver Int 2017 doi: 10.1111/liv.13432.
- Triantafyllou K, Kourikou A, Gazouli M, Karamanolis GP, Dimitriadis GD. Functional dyspepsia susceptibility is related to CD14, GNB3, MIF and TRPV1 gene polymorphisms in the Greek population. Neurogastroenterol Motil 2017doi: 10.1111/nmo.12913



- Kourikou A, Karamanolis G, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. Gene polymorphisms associated with functional dyspepsia. World J Gastroenterol 2015; 21:7672-82
- Beintaris I, Polymeros D, Papanikolaou IS, Kontopoulou C, Kourikou A, Sioulas AD, Danias N, Dimitriadis G, Triantafyllou K. Fatal perforation with subcutaneous emphysema complicating ERCP. Endoscopy, 2012;44Suppl 2 UCTN:E313-4.
- Sioulas AD, Polymeros D, Kourikou A, Papanikolaou IS, Triantafyllou K. Intra-gastric balloon left in the stomach for more than a year: two case reports. Obes Facts 2012; 5:436-9
- Papanikolaou IS, Triantafyllou K, Kourikou A, Rosch T. Endoscopic ultrasonography for gastric submucosal lesions. World J Gastrointest Endosc 2011;3:86-94

## 8. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

Οκτώ ανακοινώσεις σε διεθνή και 17 ανακοινώσεις σε Ελληνικά συνέδρια

## 9. ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 1. Α. Κουρίκου. Στρογγυλή τράπεζα “κλινικά προβλήματα στην ηπατολογία”. Αιμορραγία πεπτικού από μη κίρσικες αγγειακές αλλοιώσεις του γαστρεντερικού σωλήνα-πυλαία γαστροπάθεια ή αγγειοδυσπλασίες. Συνέδριο Κλινικής Ηπατολογίας, Αθήνα, Σεπτέμβριος 2017
- 2. Α. Κουρίκου. Το δύσκολο περιστατικό του τμήματος. 16ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΙΦΝΕ, Ναύπλιο, Ιούνιος 2017

- Α. Κουρίκου. Στρογγυλό Τραπέζι “Γαστρεντερολογία”. Τι νεότερο στη Θεραπείων των ΙΦΝΕ σήμερα.5<sup>η</sup> Επιστημονική Διημερίδα “Αιχμές στην Παθολογία”, Αθήνα, Μάρτιος 2015

#### 10.ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΣΕ ΒΙΒΛΙΑ

- Α. Κουρίκου, Σ. Μανωλακόπουλος. “Ισχαιμική κολίτιδα” στο υπό έκδοση (3<sup>η</sup> έκδοση) βιβλίο Παθολογίας του τομέα Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών
- Α. Κουρίκου, Σ. Μανωλακόπουλος. “Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσοι” στο υπό έκδοση (3<sup>η</sup> έκδοση) βιβλίο Παθολογίας του τομέα Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών
- Σ. Μανωλακόπουλος, Α. Κουρίκου. “Κίρρωση του ήπατος” στο υπό έκδοση (3<sup>η</sup> έκδοση) βιβλίο Παθολογίας του τομέα Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών
- Σ. Μανωλακόπουλος, Α. Κουρίκου. “Αιμορραγία ανωτέρου-κατωτέρου πεπτικού” στο υπό έκδοση (3<sup>η</sup> έκδοση) βιβλίο Παθολογίας του τομέα Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### **Πρόλογος**

#### **A.Γενικό μέρος**

##### **1.Λειτουργική δυσπεψία**

- 1.1 Ορισμός
- 1.2 Επιδημιολογία
- 1.3 Παθοφυσιολογία
- 1.4 Διάγνωση
- 1.5 Θεραπεία
- 1.6 Πρόγνωση

##### **2. Γονιδιακοί πολυμορφισμοί**

- 2.1 Ορισμός
- 2.2 Τεχνικές ανίχνευσης των πολυμορφισμών
- 2.3 Πρακτική αξία της μελέτης των γονιδιακών πολυμορφισμών
- 2.4 Νοσήματα που σχετίζονται με γονιδιακούς πολυμορφισμούς
- 2.5 Θεραπευτικές εφαρμογές

##### **3.Γονιδιακοί πολυμορφισμοί στη λειτουργική δυσπεψία**

- 3.1 Οικογενή συσσώρευση
- 3.2 Γονιδιακοί πολυμορφισμοί και λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές
- 3.3 Γονιδιακοί πολυμορφισμοί και λειτουργική δυσπεψία
- 3.4 Περιορισμοί των διαθέσιμων μελετών

#### **B.Ειδικό μέρος**

##### **1.Εισαγωγή**

##### **2.Ασθενείς και μέθοδοι**

- 2.1 Ο πληθυσμός της μελέτης
- 2.2 Παρεμβάσεις
- 2.3 Αποτελέσματα
- 2.4 Συζήτηση
- 2.5 Συμπεράσματα
- 2.6 Ελληνική περίληψη
- 2.7 Αγγλική περίληψη

##### **Βιβλιογραφία**

## Πρόλογος

Η δυσπεψία αποτελεί σύμπτωμα ή σύνολο συμπτωμάτων που προέρχονται από την περιοχή του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου. Η λειτουργική δυσπεψία είναι μια διαταραχή με εξάρσεις και υφέσεις και αποτελεί την πιο συχνή αιτία αυτών των συμπτωμάτων. Η διάγνωση της λειτουργικής δυσπεψίας βασίζεται στα κριτήρια της της Ρώμης IV, σύμφωνα με τα οποία απαιτείται η παρουσία ενός ή περισσότερων από τα ακόλουθα συμπτώματα: μεταγευματική πληρότητα, πρόωρος κορεσμός, επιγαστρικό άλγος ή επιγαστρικός καύσος, χωρίς να ανευρίσκεται οργανική αιτία (σε έλεγχο που συμπεριλαμβάνει την ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού) που να δικαιολογεί τα συμπτώματα. Η λειτουργική δυσπεψία διακρίνεται στο σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας και στο σύνδρομο επιγαστρικού πόνου. Ωστόσο, στα σύνδρομα αυτά μπορεί να υπάρχει αλληλοεπικάλυψη. Τα κριτήρια της λειτουργικής δυσπεψίας πρέπει να πληρούνται για τους τελευταίους τρεις μήνες με έναρξη των συμπτωμάτων τουλάχιστον έξι μήνες πριν τη διάγνωση.

Η παθοφυσιολογία της λειτουργικής δυσπεψίας δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη και διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί, μεταξύ των οποίων οι διαταραχές γαστροδωδεκαδακτυλικής κινητικότητας και αισθητικότητας, η διαταραχή της ακεραιότητας του βλεννογόνου, η μικρού βαθμού ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού και η απορρύθμιση του άξονα εγκεφάλου-εντέρου.

Ολοένα και περισσότερα δεδομένα δείχνουν ότι η προδιάθεση στη λειτουργική δυσπεψία επηρεάζεται από κληρονομικούς παράγοντες και τη φλεγμονή. Έχουν αναφερθεί οικογενής συσσώρευση περιστατικών με λειτουργική δυσπεψία

καθώς και διάφορες συσχετίσεις γονοτύπων. Ο ρόλος της λοίμωξης από *H.pylori* στην παθογένεση της λειτουργικής δυσπεψίας παραμένει ασαφής, ωστόσο η θεραπεία εκρίζωσης μπορεί να οδηγήσει σε ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ένα ποσοστό των ασθενών, υποδεικνύοντας έναν ρόλο της φλεγμονής στην παθογένεση του συνδρόμου. Μεταξύ των πολυμορφισμών γονιδίων που έχουν μελετηθεί είναι πολυμορφισμοί που σχετίζονται με τη φλεγμονή (CD14, παράγοντας αναστολής της μετανάστευσης μακροφάγων [MIF]), την κινητική (GNB3) και αισθητική δυσλειτουργία (GNB3, TRPV1). Οι μελέτες συσχέτισης πολυμορφισμών γονιδίων με τη λειτουργική δυσπεψία έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τις διαφορές στη σύνθεση των πληθυσμών και ενδέχεται να επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Επιπλέον, ο ορισμός της λειτουργικής δυσπεψίας έχει τροποποιηθεί τα τελευταία χρόνια.

Στόχος αυτής της διδακτορικής διατριβής ήταν να διερευνήσουμε τη συσχέτιση των γονιδιακών πολυμορφισμών CD14 rs2569190, GNB3 rs5443, MIFrs755622, και TRPV1 rs222747 με τη λειτουργική δυσπεψία σε μία σαφώς καθορισμένη κοόρτη του ελληνικού πληθυσμού.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί ένα ακόμα δείγμα της ενεργού ερευνητικής δραστηριότητας της Β΄ Προπαιδευτικής Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ. Οφείλω να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη προς τον Καθηγητή Παθολογίας Γεώργιο Δημητριάδη, Διευθυντή της Β΄ Προπαιδευτικής Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, της Μονάδας Έρευνας και Κέντρου Διαβήτη, για την αμέριστη εμπιστοσύνη που μου έδειξε και για τη δυνατότητα που μου προσέφερε να ξεκινήσω και να ολοκληρώσω την παρούσα διδακτορική διατριβή. Ευχαριστώ την

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μοριακής Βιολογίας Μαρία Γαζούλη που τόσο η ίδια όσο και τα μέλη του εργαστηρίου στο οποίο είναι υπεύθυνη συνετέλεσαν αποφασιστικά στη διεξαγωγή της μελέτης. Αισθάνομαι τέλος βαθύτατα την ανάγκη να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Γαστρεντερολογίας Κωνσταντίνο Τριανταφύλλου, τόσο γιατί η ερευνητική του δραστηριότητα, τα επιστημονικά του ενδιαφέροντα και η εν γένει συμπεριφορά του ως ιατρού και ως ανθρώπου αποτέλεσαν ένα φωτεινό παράδειγμα, όσο και για τον απεριόριστο χρόνο που μου αφιέρωσε, ως επιβλέπων των ερευνητικών μου δραστηριοτήτων, καθοδηγώντας με ακούραστα σε κάθε μου βήμα.

Όπως παρατίθενται στο σύντομο βιογραφικό μου σημείωμα, η παρούσα διδακτορική διατριβή απέφερε μια προσκεκλημένη ανασκόπηση δημοσιευμένη στο περιοδικό *WorldJournalofGastroenterology* (IF=3,365) και μια πρωτότυπη δημοσίευση στο περιοδικό *NeurogastroenterologyandMotility* (IF=3,617) που έχουν αποδώσει 20 και 4 βιβλιογραφικές αναφορές, αντίστοιχα μέχρι σήμερα.

## **Α.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΔΥΣΠΕΨΙΑ

### 1.1 Ορισμός

Η δυσπεψία αποτελεί σύμπτωμα ή σύνολο συμπτωμάτων που προέρχονται από την περιοχή του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου. Είναι συχνή διαταραχή και οι περισσότεροι ασθενείς δεν αναζητούν ιατρική βοήθεια. Τα ενοχλήματα μπορεί να είναι επιγαστρικό άλγος ή επιγαστρικός καύσος, μετεωρισμός, αίσθημα μεταγευματικής πληρότητας ή πρόωρου κορεσμού, ναυτία, έμετοι και ερυγές.

Η λειτουργική δυσπεψία που είναι μια διαταραχή με εξάρσεις και υφέσεις, αποτελεί την πιο συχνή αιτία αυτών των συμπτωμάτων.

Σύμφωνα με τα κριτήρια της Ρώμης IV [1], η λειτουργική δυσπεψία ορίζεται ως η παρουσία ενός ή περισσότερων από τα ακόλουθα: μεταγευματική πληρότητα, πρόωρος κορεσμός, επιγαστρικό άλγος ή επιγαστρικός καύσος, χωρίς να ανευρίσκεται οργανική αιτία (σε έλεγχο που συμπεριλαμβάνει την ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού) που να δικαιολογεί τα συμπτώματα.

Η λειτουργική δυσπεψία είναι το συνηθέστερο αίτιο των συμπτωμάτων των δυσπεπτικών ασθενών και διακρίνεται στο σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας και στο σύνδρομο επιγαστρικού πόνου. Τα κριτήρια της λειτουργικής δυσπεψίας πρέπει να πληρούνται για τους τελευταίους τρεις μήνες με έναρξη των συμπτωμάτων τουλάχιστον έξι μήνες πριν τη διάγνωση (Πίνακας 1). Οι ασθενείς πρέπει επίσης να πληρούν κριτήρια για σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας (Πίνακας 2) ή σύνδρομο επιγαστρικού πόνου (Πίνακας 3). Ωστόσο, στα σύνδρομα αυτά μπορεί να υπάρχει αλληλοεπικάλυψη.



Μικρές αλλαγές στα κριτήρια της Ρώμης III του 2006 [2] οδήγησαν σε βελτίωση της ειδικότητας των ορισμών και μείωση της αλληλεπικάλυψης μεταξύ του συνδρόμου επιγαστρικού πόνου και του συνδρόμου της μεταγευματικής δυσφορίας.

Έτσι, ο ορισμός του συνδρόμου μεταγευματικής δυσφορίας τροποποιήθηκε ελαφρώς, ώστε εκτός από τη μεταγευματική πληρότητα και τον πρόωρο κορεσμό, να συμπεριληφθούν και άλλα συμπτώματα που μπορεί να εκλύονται ή να επιδεινώνονται με το γεύμα, όπως μεταγευματικός επιγαστρικός πόνος ή μεταγευματικός επιγαστρικός καύσος. Επιπλέον, καταργήθηκε από τον ορισμό ο όρος δυσφορία, ως εναλλακτικός του πόνου, διότι δημιουργούσε σύγχυση. Μετεωρισμός, ερυγές και ναυτία μπορεί να υπάρχουν και στο σύνδρομο του επιγαστρικού πόνου και στο σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας και πρέπει να θεωρούνται σαν πιθανά πρόσθετα στοιχεία των δύο υποομάδων. Ο έμετος, αντιθέτως, είναι ασυνήθης και κατευθύνει στην αναζήτηση άλλης νόσου [1].

**Πίνακας 1.** Διαγνωστικά κριτήρια Λειτουργικής Δυσπεψίας

1. Ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα:
α) ενοχλητική μεταγευματική πληρότητα
β) ενοχλητικός πρόωρος κορεσμός
γ) ενοχλητικός επιγαστρικός πόνος
δ) ενοχλητικός επιγαστρικός καύσος
ΚΑΙ
2. 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 να πληρούνται για τους τελευταίους 3 μήνες, με έναρξη των συμπτωμάτων τουλάχιστον 6 μήνες πριν την διάγνωση

## Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια συνδρόμου μεταγευματικής δυσφορίας

Πρέπει να συμπεριλαμβάνονται ένα ή δύο από τα ακόλουθα για τουλάχιστον τρεις μέρες την εβδομάδα:
1. Ενοχλητική μεταγευματική πληρότητα (πχ αρκετά σοβαρή ώστε να επηρεάζει τις συνήθεις δραστηριότητες)
2. Ενοχλητικός πρόωρος κορεσμός (πχ αρκετά σοβαρός ώστε να εμποδίζει την ολοκλήρωση ενός φυσιολογικού μεγέθους γεύματος)
Απουσία οργανικής, συστηματικής ή μεταβολικής νόσου που να δικαιολογεί τα συμπτώματα στον συνήθη έλεγχο (συμπεριλαμβανομένης ενδοσκόπησης ανωτέρου πεπτικού)
♦ Τα κριτήρια να πληρούνται για τους τελευταίους τρεις μήνες, με έναρξη των συμπτωμάτων τουλάχιστον έξι μήνες πριν την διάγνωση
Υποστηρικτικά κριτήρια
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεταγευματικός επιγαστρικός πόνος ή καύσος, φούσκωμα στο επιγάστριο, άφθονες ερυγές και ναυτία μπορεί να συνυπάρχουν</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οι έμετοι κατευθύνουν προς άλλη διαταραχή</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ο καύσος δεν είναι δυσπεπτικό σύμπτωμα, αλλά συχνά μπορεί να συνυπάρχει</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Συμπτώματα που ανακουφίζονται με την αφόδευση ή την αποβολή αερίων δεν θα πρέπει να θεωρούνται δυσπεπτικά</li> </ul>
♦ Άλλα μεμονωμένα συμπτώματα ή ομάδα συμπτωμάτων πχ γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου ή συνδρόμου ευερεθίστου

εντέρου μπορεί να συνυπάρχουν με το σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας

### Πίνακας 3. Διαγνωστικά κριτήρια συνδρόμου επιγαστρικού πόνου

Πρέπει να συμπεριλαμβάνεται τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα για τουλάχιστον μια μέρα την εβδομάδα:
1. Ενοχλητικός επιγαστρικός πόνος (πχ αρκετά σοβαρός ώστε να επηρεάζει τις συνήθειες δραστηριότητες)
ΚΑΙ/ Ή
2. Ενοχλητικός επιγαστρικός καύσος (πχ αρκετά σοβαρός ώστε να επηρεάζει τις συνήθειες δραστηριότητες)
Απουσία οργανικής, συστηματικής ή μεταβολικής νόσου που να δικαιολογεί τα συμπτώματα στον συνήθη έλεγχο (συμπεριλαμβανομένης της ενδοσκόπησης ανωτέρου πεπτικού)
♦Τα κριτήρια να πληρούνται για τους τελευταίους τρεις μήνες, με έναρξη των συμπτωμάτων τουλάχιστον έξι μήνες πριν την διάγνωση
Υποστηρικτικά κριτήρια
1. Ο πόνος μπορεί να εκλύεται με το γεύμα, να ανακουφίζεται με το γεύμα ή να εμφανίζεται κατά τη νηστεία
2. Μεταγευματικό επιγαστρικό φούσκωμα, ερυγές και ναυτία μπορεί να συνυπάρχουν
3. Επίμονοι έμετοι υποδεικνύουν άλλη διαταραχή
4. Ο καύσος δεν είναι δυσπεπτικό σύμπτωμα, αλλά συχνά μπορεί να

συνυπάρχει
5. Ο πόνος δεν πληρεί κριτήρια πόνου χοληφόρων
6. Συμπτώματα που ανακουφίζονται με την αφόδευση ή την αποβολή αερίων δεν θα πρέπει να θεωρούνται ως μέρος της δυσπεψίας
♦ Άλλα συμπτώματα (όπως από γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο ή από σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου) μπορεί να συνυπάρχουν με το σύνδρομο επιγαστρικού πόνου

## 1.2 Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός και η επιδημιολογία της λειτουργικής δυσπεψίας στο γενικό πληθυσμό δεν έχουν μελετηθεί πλήρως, λόγω της δυσκολίας διερεύνησης και αποκλεισμού οργανικής νόσου σε μεγάλους αριθμούς ατόμων. Ωστόσο, από διάφορες πληθυσμιακές μελέτες προκύπτει ότι ο επιπολασμός της λειτουργικής δυσπεψίας κυμαίνεται από 11% μέχρι 29,2% παγκοσμίως (συμπεριλαμβανομένου και των συμπτωμάτων παλινδρόμησης). Ο επιπολασμός της δυσπεψίας ποικίλλει σημαντικά στους διάφορους πληθυσμούς (7%-45% για τη μη διερευνηθείσα δυσπεψία), εξαιτίας της διαφορετικότητας στην έκφραση και την ερμηνεία των συμπτωμάτων, στα διαγνωστικά κριτήρια που υιοθετούνται, στους περιβαλλοντικούς παραγόντες και στο διαφορετικό επιπολασμό των οργανικών αιτίων της δυσπεψίας, όπως του πεπτικού έλκους και του γαστρικού καρκίνου στις διάφορες περιοχές [3]. Σε μία μετανάλυση 100 πληθυσμιακών μελετών με περισσότερα από 312000 άτομα, ο επιπολασμός της μη διερευνηθείσας δυσπεψίας ήταν 21% (95% διάστημα αξιοπιστίας [CIs], 18% - 24%) [4].

Ειδικότερα στην πατρίδα μας, μελέτη αστικού πληθυσμού ανέδειξε υψηλό επιπολασμό των γαστρεντερικών ενοχλημάτων, με το 46% των ατόμων να αναφέρουν δυσπεψία κατά τους τελευταίους έξι μήνες. Μεταξύ των ατόμων με γαστρεντερικά ενοχλήματα δυσπεψία μόνο διεγνώσθη στο 18%, ενώ το 75% των συμπτωματικών ατόμων εμφάνιζαν περισσότερες από μία διαταραχές, όπως δυσπεψία, γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο ή σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου [5].

Οι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη λειτουργικής δυσπεψίας είναι διαφορετικοί από αυτούς για οργανική και μη διερευνηθείσα δυσπεψία. Το θήλυ φύλο και υποκείμενες ψυχολογικές διαταραχές φαίνεται πως αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για λειτουργική δυσπεψία. Αντιθέτως, περιβαλλοντικοί παράγοντες και συνήθειες ζωής όπως χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, κάπνισμα, λοίμωξη από *H.pylori* και χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων συσχετίστηκαν περισσότερο με μη διερευνηθείσα δυσπεψία, ενώ δεν υπήρξε συσχέτιση για το αλκοόλ και τον καφέ. Σε ότι αφορά την ηλικία, παρατηρήθηκε υπεροχή της δυσπεψίας στη μέση ηλικία (40-50 έτη) σε κάποιες μελέτες, ενώ τα ηλικιακά άκρα δεν αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για δυσπεψία (λειτουργική δυσπεψία ή μη διερευνηθείσα) [3,4,6].

Η λειτουργική δυσπεψία δεν είναι απειλητική για τη ζωή, ούτε έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα, ωστόσο, οι ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία έχουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η ένταση και η επιμονή των συμπτωμάτων καθώς και η συναισθηματική διαταραχή που μπορεί να υπάρχει εξαιτίας αυτών, επιβαρύνουν οικονομικά τα συστήματα υγείας, ενώ ταυτόχρονα οδηγούν σε μείωση της παραγωγικότητας[7,8].

### **1.3 Παθοφυσιολογία**

Η παθοφυσιολογία της λειτουργικής δυσπεψίας δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη και διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί, μεταξύ των οποίων οι διαταραχές γαστροδωδεκαδακτυλικής κινητικότητας και αισθητικότητας, η διαταραχή της ακεραιότητας του βλεννογόνου, η μικρού βαθμού ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού και η απορρύθμιση του άξονα εγκεφάλου-εντέρου[9].

#### **1.3.1 Διαταραχές της γαστρικής κένωσης**

Στο 25%-35% των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία παρατηρείται καθυστερημένη γαστρική κένωση και υποκινητικότητα του άντρου, ενώ η ταχεία γαστρική κένωση είναι ασυνήθης (~ 5%). Η συσχέτιση μεταξύ γαστρικής κένωσης και δυσπεπτικών ενοχλημάτων παραμένει ακαθόριστη. Η σοβαρή καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης σχετίζεται κυρίως με εμέτους και απώλεια της όρεξης, αλλά μπορεί να είναι και ασυμπτωματική [10].

#### **1.3.2 Διαταραχή της χάλασης της κεντρικής μοίρας του στομάχου**

Μέσω ενός βαγο-βαγοτονικού αντανακλαστικού, εκλυόμενου από τη γαστρική διάταση, το μυϊκό τοίχωμα του θόλου και της κεντρικής μοίρας του σώματος υφίσταται χάλαση ώστε να υποδεχτεί το βλωμό. Η διαταραχή αυτής της χάλασης με ανώμαλη κατανομή της τροφής στο άντρο έχει παρατηρηθεί περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία, και είναι πλέον συχνή σε μεταλοιμώδη δυσπεψία[1,11]. Επίσης έχει συσχετιστεί με παροδικές χαλάσεις του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα που συμβαίνουν



στη γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο (ΓΟΠΝ) και μπορεί, τουλάχιστον εν μέρει, να εξηγήσει την αλληλεπικάλυψη της ΓΟΠΝ με την λειτουργική δυσπεψία [12].

### **1.3.3 Σπλαχνική υπερευαισθησία**

Υπερευαισθησία στη γαστρική διάταση και στη διάταση του δωδεκαδακταλίου είναι συχνή (~35%) στους ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία. Η δυσλειτουργία των μηχανοϋποδοχέων και η διαταραχή στην επεξεργασία των προσαγωγών ερεθισμάτων στον νωτιαίο μυελό ή τον εγκέφαλο παίζουν ρόλο στην παθοφυσιολογία της σπλαχνικής υπερευαισθησίας [13,14].

Οι ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία μπορεί να παρουσιάζουν υπερευαισθησία και σε χημικά ερεθίσματα, όπως το ενδοαυλικό οξύ και τα λιπίδια, αλλά τα στοιχεία που υπάρχουν έως τώρα δεν είναι ξεκάθαρα [15].

### **1.3.4 Ο ρόλος του οξέος**

Παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία έχουν φυσιολογική έκκριση οξέος [16], η υπερευαισθησία στο οξύ είναι ένας από τους μηχανισμούς που εξηγούν τον επιγαστρικό πόνο ή καύσο στη λειτουργική δυσπεψία. Διαταραχές της λειτουργίας του δωδεκαδακτύλου έχουν επίσης παρατηρηθεί σε πειράματα έγχυσης οξέος, ενοχοποιώντας τη δωδεκαδακτυλική δυσλειτουργία στη λειτουργική δυσπεψία. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το

η έγχυση οξέος σε υγιείς εθελοντές μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη δυσπεπτικών συμπτωμάτων, και επηρεάζει αρνητικά την συσταλτικότητα του άντρου ενώ αυξάνει την συσταλτικότητα του δωδεκαδακτύλου[17,18]. Η ενστάλαξη οξέος στο δωδεκαδάκτυλο επίσης προκαλεί χάλαση του στομάχου, αναγνωρίζοντας ένα δωδεκαδακτυλο-γαστρικό αντανεκλαστικό που αναστέλλεται εν μέρει από τοπικά αναισθητικά[19].

### **1.3.5 Φλεγμονή του δωδεκαδακτύλου, διαπερατότητα του βλεννογόνου και τροφικά αντιγόνα**

Φλεγμονή του δωδεκαδακτύλου (ειδικά δωδεκαδακτυλική ηωσινοφιλία), η οποία έχει συσχετιστεί με το κάπνισμα και με συμπτώματα πρόωρου κορεσμού έχει παρατηρηθεί μέχρι και στο 40% των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία. Σε μερικές περιπτώσεις έχουν παρατηρηθεί μαστοκύτταρα που μετέχουν στην στρατολόγηση των ηωσινοφίλων στη λειτουργική δυσπεψία, αλλά ο πληθυσμός που μελετήθηκε αποτελούνταν από ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία και σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου. Λοιμώξεις, stress, έκθεση του δωδεκαδακτύλου στο οξύ, κάπνισμα και τροφική αλλεργία έχουν ενοχοποιηθεί στην παθογένεση της φλεγμονής του βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου και των μεταβολών στη διαπερατότητά του[20,21].

### **1.3.6 Μεταλοιμώδης ΛΔ**

Η οξεία λοίμωξη μπορεί να δώσει το έναυσμα για συμπτώματα από το ανώτερο πεπτικό στο 10%-20% των προσβεβλημένων ατόμων, μολονότι η

μεταλοιμώδης δυσπεψία παρουσιάζει μικρότερη διάρκεια σε σχέση με το μεταλοιμώδες ευερέθιστο έντερο[9,22]. *Salmonella*, *Escherichiacoli*O157, *Campylobacterjejuni*, *Giardialambliia*, και λοίμωξη από norovirus έχουν ενοχοποιηθεί ότι μπορούν να προκαλέσουν λειτουργική δυσπεψία. Προδιαθεσικοί παράγοντες για μεταλοιμώδη δυσπεψία αποτελούν τα χαρακτηριστικά του λοιμώδους παράγοντα, η γενετική προδιάθεση και το κάπνισμα[23].

### 1.3.7 Λοίμωξη από το *Helicobacterpylori*

Η λοίμωξη από το *Helicobacterpylori* θεωρείται πιθανή αιτία λειτουργικών δυσπεπτικών ενοχλημάτων, εάν η επιτυχής εκρίζωση της λοίμωξης οδηγήσει σε εμμένουσα ύφεση των συμπτωμάτων σύμφωνα με πρόσφατη ανασκόπηση[24]. Η *H.pylori* λοίμωξη οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου, η οποία με τη σειρά της μπορεί να επιφέρει διαταραχές στη γαστροδωδεκαδακτυλική κινητικότητα και αισθητικότητα. Πιο συγκεκριμένα, η χρόνια φλεγμονή δημιουργεί διαταραχές στη γαστρική μικροκυκλοφορία με αποτέλεσμα στρατολόγηση λευκοκυττάρων και πρόκληση ισχαιμίας. Ο τραυματισμός που προκαλείται με τη διαδικασία της ισχαιμίας-επαναιμάτωσης οδηγεί σε καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης μέσω αδρανοποίησης των διάμεσων κυττάρων του Cajal και σε διαταραχή της χάλυσης της κεντρικής μοίρας του στομάχου με την αδρανοποίηση της nitricoxidesynthase (nNOS), μιας πρωτεΐνης που προάγει τη σύνθεση του NO στο μεντερικό πλέγμα. Το NO είναι σημαντικός ανασταλτικός, μη-αδρενεργικός, μη-χολινεργικός νευροδιαβιβαστής στο γαστρεντερικό

σωλήνα που προκαλεί χάλαση των λείων μυικών ινών[25-27].

*H.pylori* λοίμωξη επηρεάζει επίσης την έκκριση του οξέος, η οποία σχετίζεται με δυσπεψία. Ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία και *H.pylori* λοίμωξη έχουν τετραπλάσια αύξηση στην έκκριση οξέος μετά από ενδοφλέβια έγχυση του gastrin-releasing peptide (GRP), ενός νευροπεπτιδίου που εισάγει απάντηση παρόμοια της φυσιολογικής απάντησης στην λήψη τροφής. Αντιθέτως, ασυμπτωματικά *H.pylori* θετικά άτομα έχουν μόνο 2,5 φορές αύξηση της έκκρισης του οξέος μετά από διέγερση. Η έκκριση του οξέος κατά τη λοίμωξη με *H.pylori* εξαρτάται από την έκταση της ατροφίας του γαστρικού βλεννογόνου και της φλεγμονής. Όταν επικρατεί η γαστρίτιδα στο άντρο χωρίς ατροφία στο σώμα, παρατηρείται αυξημένη έκκριση οξέος προκαλώντας επιγαστρικό πόνο ή καύσο, ενώ όταν η ατροφία επεκτείνεται στο βλεννογόνο του σώματος παρατηρείται μειωμένη έκκριση οξέος λόγω καταστροφής των τοιχωματικών κυττάρων στο σώμα, κατάσταση που έχει συσχετιστεί με γαστρικό έλκος και γαστρικό καρκίνο[24].

Η χρόνια γαστρίτιδα μπορεί επίσης να επηρεάσει διάφορες ενδοκρινείς λειτουργίες του στομάχου συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής των γαστρεντερικών ορμονών σωματοστατίνης, γαστρίνης και γρελίνης. Μολονότι αυτές οι διαταραχές έχουν συσχετιστεί με ανάπτυξη δυσπεπτικών συμπτωμάτων, χρειάζονται επιπλέον κλινικά δεδομένα προκειμένου να επιβεβαιωθεί αυτή η υπόθεση. Έχει υποθετηθεί ότι ο αποικισμός του βλεννογόνου του άντρου από το *H.pylori* οδηγεί σε διαταραχή των D-κυττάρων που παράγουν τη σωματοστατίνη, οδηγώντας σε μείωση της έκκρισής της. Καθώς η σωματοστατίνη είναι αρνητικός ρυθμιστής της έκκρισης της

γαστρίνης, η μείωση των επιπέδων της σωματοστατίνης, οδηγεί με τη σειρά της σε αύξηση των επιπέδων γαστρίνης με αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση οξέος. Οι διαταραχές αυτές φαίνεται πως διορθώνονται με τη θεραπεία εκρίζωσης. Επομένως η εκρίζωση θα μπορούσε να βοηθήσει στην ανακούφιση των λειτουργικών συμπτωμάτων σεσυμπτωματική γαστρίτιδα άντρου[24,28]. Η λοίμωξη από το *H.pylori* διαταράσσει επίσης τα γαστρικά κύτταρα που παράγουν τη γρελίνη (gastric X/A-like cells), μια ορμόνη που αυξάνει την όρεξη και την πρόσληψη τροφής και διεγείρει τη γαστρική κένωση και την έκκριση οξέος. Η μεταβολή της παραγωγής της γρελίνης που οφείλεται στην *H.pylori* λοίμωξη θα μπορούσε να συμβάλει στην έκλυση των συμπτωμάτων στη λειτουργική δυσπεψία: Καθώς η γρελίνη έχει ορεξιογόνο δράση στον υποθάλαμο, οι μεταβολές των επιπέδων της θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα γαστροδωδεκαδακτυλικά συμπτώματα του πρόωρου κορεσμού και της απώλειας της όρεξης [24, 29, 30]. Μετά τη θεραπεία εκρίζωσης, κατά άλλους ερευνητές υπάρχει αποκατάσταση των επιπέδων γρελίνης [31], ενώ σύμφωνα με άλλους δεν παρατηρούνται σημαντικές αλλαγές [32].

### **1.3.8 Ψυχολογικοί παράγοντες**

Η συσχέτιση μεταξύ δυσπεψίας και ψυχιατρικών διαταραχών, ιδίως άγχους, κατάθλιψης και νεύρωσης είναι συχνά αναγνωρίσιμη [33] και μία μετανάλυση επιβεβαίωσε τη συσχέτιση μεταξύ άγχους - κατάθλιψης και λειτουργικής δυσπεψίας [34]. Επίσης, η σωματική και ψυχολογική κακομεταχείριση στην παιδική ηλικία και η δυσκολία χειρισμού των προβλημάτων της ζωής φαίνεται πως ενοχοποιούνται για ανάπτυξη δυσπεπτικών ενοχλημάτων. Πιθανολογείται

μία αμφίδρομη σχέση μεταξύ του εντέρου και του ψυχισμού, καθώς ασθενείς με λειτουργικές διαταραχές είναι πιο επιρρεπείς στο να αναπτύξουν ψυχολογικά προβλήματα και αντίστροφα [35].

### 1.4 Διάγνωση

Τα δυσπεπτικά ενοχλήματα από μόνα τους δεν μπορούν να διακρίνουν αν υποκρύπτεται οργανική ή λειτουργική αιτία και η πρόκληση για τον κλινικό γιατρό έγκειται στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ λειτουργικής δυσπεψίας και οργανικών καταστάσεων από το ανώτερο πεπτικό που μπορεί να προκαλούν παρόμοια ενοχλήματα (πίνακας 4)

#### Πίνακας 4. Δυσπεψία-Διαφορική διάγνωση

Λειτουργική δυσπεψία
Πεπτικό έλκος και λοίμωξη από το <i>H.pylori</i>
Οισοφαγίτιδα
Γαστροοισοφαγικός καρκίνος
Γαστροπάρεση
Χολολιθίαση, δυσλειτουργία του σφιγκτήρα του Oddi, δυσκινησία χοληδόχου κύστης, καρκίνος χοληδόχου κύστης
Φάρμακα (ΜΣΑΦ, σίδηρος, ανταγωνιστές Ca, α-MEA, μεθυλοξανθίνες, γλυκοκορτικοειδή)
Χρόνια παγκρεατίτιδα ή παγκρεατικός καρκίνος
Παράσιτα ( <i>Giardia lamblia</i> , <i>strongyloides</i> , <i>anisakis</i> )
Ηπατοκυτταρικός καρκίνος
Χρόνια μεσεντέρια ισχαιμία
Νόσος Crohn
Διηθητικές νόσοι (πχ ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα, σαρκοείδωση)

Ο διαγνωστικός έλεγχος που συμπεριλαμβάνει συνήθως τη γαστροσκόπηση, αναδεικνύει ότι περισσότεροι από το 75% των ασθενών έχει λειτουργική (ιδιοπαθή ή μη ελκωτική) δυσπεψία, στην οποία δεν ανευρίσκεται αιτιολογικός παράγοντας, ενώ μέχρι και 10% έχουν πεπτικό έλκος και λιγότεροι από 1% έχουν οισοφαγικό ή γαστρικό καρκίνο [36].

Δεδομένου ότι η ενδοσκόπηση συσχετίζεται με σχετικά χαμηλό ποσοστό διάγνωσης οργανικής νόσου σε ασθενείς με δυσπεπτικά ενοχλήματα, δεν υπάρχει ανάγκη να υποβάλλονται άμεσα όλοι οι ασθενείς σε αυτήν την εξέταση, παρά μόνο αν συνυπάρχουν τα λεγόμενα “συμπτώματα συναγερμού” (Πίνακας 5), που μπορεί να υποκρύπτουν γαστροοισοφαγικό καρκίνο [37]. Ωστόσο, ένα μόνο μικρό ποσοστό των ασθενών με “συμπτώματα συναγερμού” που υποβάλλονται σε γαστροσκόπηση έχουν τελικά καρκίνο, κάτι που υποδεικνύει πως τα συμπτώματα συναγερμού έχουν μόνο μέτρια προγνωστική ικανότητα [38].



**Πίνακας 5. Συμπτώματα συναγερμού για υποκείμενο καρκίνο ανωτέρου πεπτικού σε δυσπεπτικούς ασθενείς**

Δυσπεψία προσφάτου έναρξης 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
Σιδηροπενική αναιμία
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου ανωτέρου πεπτικού

Σε ασθενείς με απλή δυσπεψία, χωρίς συμπτώματα συναγερμού που δεν θα υποβληθούν σε ενδοσκόπηση και με πιθανότερη διάγνωση τη λειτουργική δυσπεψία, συστήνεται έλεγχος για *H.pylori* λοίμωξη, ιδίως σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό της. Επί παρουσίας λοίμωξης συστήνεται θεραπεία εκρίζωσης ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της δυσπεψίας[39-41].

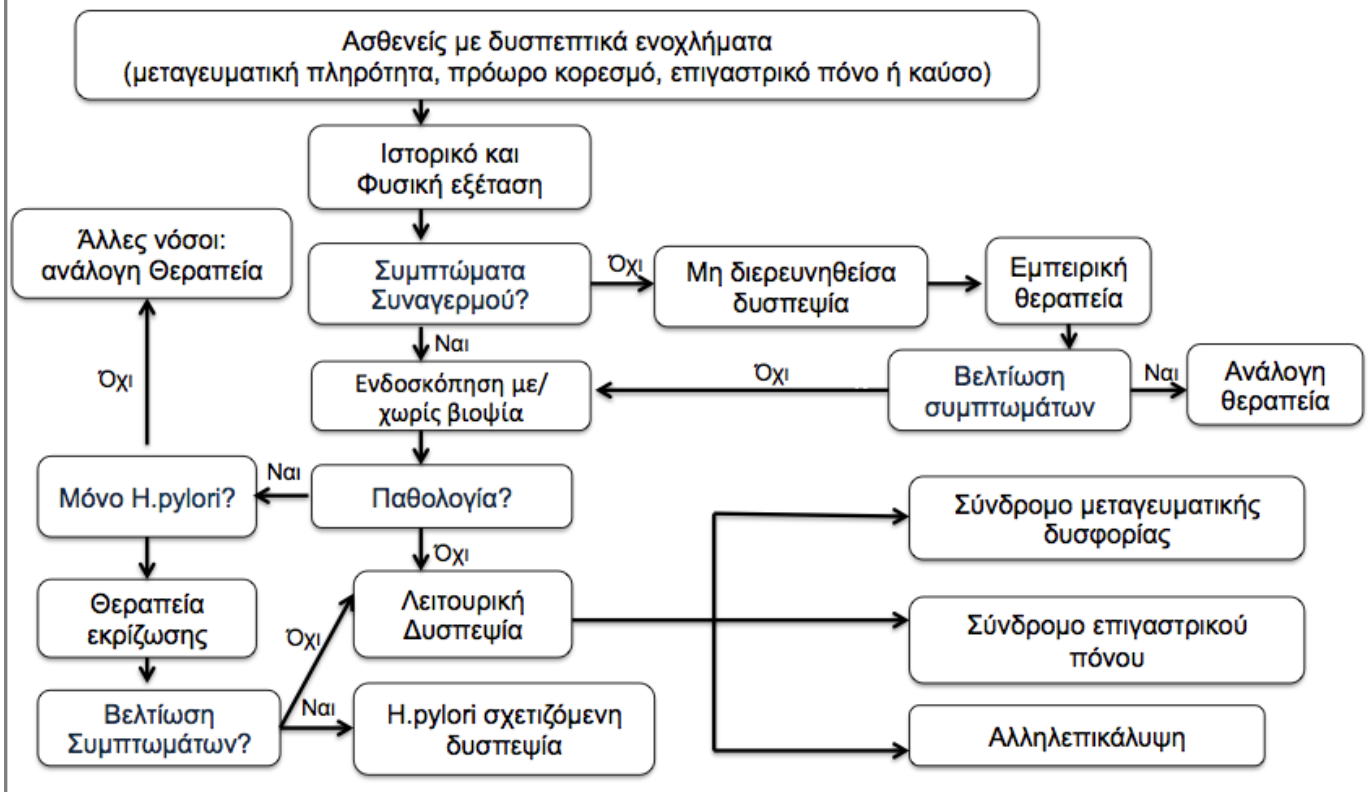
Από τους ασθενείς με δυσπεπτικά ενοχλήματα που υποβάλλονται σε γαστροσκόπηση, όσοι δεν έχουν βλάβες στην ενδοσκόπηση και πληρούν τα κριτήρια διάγνωσης της Ρώμης ΙV κατατάσσονται σε αυτούς με λειτουργική

δυσπεψία.

Ασθενείς με μόνο εύρημα τη λοίμωξη από *H.pylori*, εντάσσονται στην ομάδα της λειτουργικής δυσπεψίας εφόσον τα δυσπεπτικά ενοχλήματα εμμένουν ή υποτροπιάζουν 6-12 μήνες μετά από επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης.

Όταν διαγνωσθεί η λειτουργική δυσπεψία, οι ασθενείς ταξινομούνται στο σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας/και το σύνδρομο επιγαστρικού πόνου και αντιμετωπίζονται αναλόγως. Στο σχήμα 1 παρουσιάζεται ο διαγνωστικός αλγόριθμος δυσπεπτικών ενοχλημάτων [1].

Σχήμα 1. Διαγνωστικός αλγόριθμος δυσπεψίας



Η λειτουργική δυσπεψία θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από τη ΓΟΠΝ και από άλλες λειτουργικές παθήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ λειτουργικής δυσπεψίας και ΓΟΠΝ δεν είναι εύκολη καθώς συχνά υπάρχει αλληλοεπικάλυψη των συμπτωμάτων. Σε μία μελέτη από την Κίνα, παρατηρήθηκε παθολογική παλινδρόμηση οξέος, όπως αυτή καταγράφηκε σε 24ωρη pHμετρία, σε περισσότερους από το 25% των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία και ήταν πιο συχνή σε αυτούς με επιγαστρικό καύσο [42]. Η διαταραχή στη χάλαση της κεντρικής μοίρας του στομάχου αυξάνει τον αριθμό των παροδικών χαλάσεων του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (TLESRs) [12]. Αλληλεπικάλυψη λοιπόν της λειτουργικής δυσπεψίας με τη ΓΟΠΝ εξηγείται αφού μια υποομάδα ασθενών με λειτουργική δυσπεψία (μέχρι και 40%) έχει διαταραχή της χάλασης της κεντρικής μοίρας του στομάχου. Επιπλέον προτείνεται ότι ο αυστηρός αποκλεισμός όλων των περιπτώσεων οπισθοστερνικού καύσου από τον ορισμό της λειτουργικής δυσπεψίας αποτελεί ουσιαστικό συστηματικό σφάλμα επιλογής [17].

Αλληλεπικάλυψη μπορεί επίσης να υπάρχει μεταξύ λειτουργικής δυσπεψίας και Συνδρόμου Ευερεθίστου Εντέρου (ΣΕΕ). Μία υπόθεση εργασίας είναι ότι εάν υπάρχει στρατολόγηση ηωσινοφίλων και μαστοκυττάρων στο λεπτό έντερο, μπορεί να οδηγήσει και σε λειτουργική δυσπεψία και σε ΣΕΕ, ενώ η διήθηση μόνο από μαστοκύτταρα, μπορεί να οδηγήσει σε ΣΕΕ αλλά όχι σε λειτουργική δυσπεψία [43]. Πρόσφατα έχει διατυπωθεί και βρίσκεται υπό διερεύνηση μια παθοφυσιολογική υπόθεση που ενοποιεί τις δύο συχνότερες λειτουργικές διαταραχές του πεπτικού σωλήνα. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση μπορεί να υπάρχει μια αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της βακτηριακής

υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου και της λειτουργικής δυσπεψίας. Η ανάπτυξη των λειτουργικών δυσπεπτικών ενοχλημάτων μπορεί να προέρχεται από διαταραχή της ζύμωσης των υδατανθράκων εξαιτίας του αυξημένου πολλαπλασμού των κολοβακτηριοειδών, οδηγώντας σε διάταση του αυλού, σε αυξημένη εντερική διαπερατότητα και σε παρατεταμένη ανοσολογική απάντηση σε άτομα με προδιάθεση, μετά από ένα επεισόδιο λοιμώδους γαστρεντερίτιδας [44].

Στην κλινική πράξη επίσης, ορισμένα συμπτώματα μπορεί να συνυπάρχουν με τη δυσπεψία ενώ εάν κυριαρχούν οδηγούμαστε σε διαφορετικές διαγνώσεις. Πιο συγκεκριμένα, οι επίμονοι έμετοι είναι ασύνηθες σύμπτωμα στη δυσπεψία και θα πρέπει συνεπώς να αναζητηθούν άλλα αίτια όπως γαστροπάρεση, παθήσεις του ΚΝΣ, χρήση οπιοειδών φαρμάκων[45]. Το άτυπο κοιλιακό άλγος δεν αποτελεί χαρακτηριστικό σύμπτωμα της λειτουργικής δυσπεψίας και άλλες καταστάσεις, όπως το σύνδρομο λειτουργικού κοιλιακού πόνου ή το σύνδρομο κοιλιακού πόνου από ναρκωτικά, θα πρέπει να αναζητηθούν [46]. Ο τυπικός πόνος χοληφόρων είναι αρκετά ευδιάκριτος, συνήθως σοβαρός, με αντανάκλαση στην ωμοπλάτη και μπορεί κλινικά να διακριθεί από το σύνδρομο του επιγαστρικού πόνου με το κατάλληλο ιστορικό και τη φυσική εξέταση. Ο παγκρεατικός πόνος θα πρέπει επίσης να διαφοροδιαγνωστεί από το σύνδρομο του επιγαστρικού πόνου. Η γαστροπάρεση είναι σπάνια διαταραχή, αλλά μπορεί να υπάρχει σύγχυση με λειτουργική δυσπεψία, καθώς η γαστρική κένωση μπορεί να είναι αργή και συμπτώματα δυσπεψίας υπάρχουν και στις δύο διαταραχές [47]. Έμετοι ή απώλεια βάρους με πολύ βραδεία γαστρική κένωση υποδεικνύουν γαστροπάρεση.

## 1.5 Θεραπεία

### 1.5.1 Γενικά μέτρα

Όλοι οι ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία μετά την διενέργεια των απαραίτητων εξετάσεων θα πρέπει να λάβουν τη διαβεβαίωση ότι η νόσος δεν επηρεάζει την επιβίωση τους [48] και να τους δοθεί μια εξήγηση για την πιθανή προέλευση των συμπτωμάτων. Η τροποποίηση του τρόπου ζωής και οι διαιτητικές συστάσεις (συχνά, μικρά γεύματα, αποφυγή πολύ λιπαρών γευμάτων) συνήθως συνιστώνται στους ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, χωρίς όμως να υπάρχει βιβλιογραφική τεκμηρίωση. Συχνά συνιστώνται αποφυγή ΜΣΑΦ, καφέ, αλκοόλ, και καπνίσματος, αλλά η αξία αυτών των συστάσεων δεν είναι τεκμηριωμένη [1].

### 1.5.2 Εκρίζωση του *H.pylori*

Υπάρχουν δεδομένα ότι η εκρίζωση του *H.pylori* σε δυσπεπτικούς ασθενείς προσφέρει μικρό αλλά στατιστικά σημαντικό όφελος, με 1 στους 14 ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία εκρίζωσης να παρουσιάζουν βελτίωση των ενοχλημάτων [49] και σε πιο πρόσφατη μελέτη 1 στους 8 [50]. Τα δυσπεπτικά ενοχλήματα μπορούν να αποδοθούν σε γαστρίτιδα από *H.pylori*, εάν η επιτυχής θεραπεία εκρίζωσης ακολουθηθεί από μακρόχρονη εμμένουσα (μεγαλύτερη από 6 μήνες) ύφεση. Αυτός ο τύπος δυσπεψίας, σύμφωνα με την συνάντηση ομοφωνίας του Kyoto αποτελεί ξεχωριστή νοσολογική οντότητα, τη δυσπεψία που σχετίζεται με την *H.pylori* λοίμωξη [51]. Οικονομικές αναλύσεις προτείνουν ότι η θεραπεία εκρίζωσης είναι η πιο αποτελεσματική από άποψη κόστους-αποτελεσματικότητας προσέγγιση για δυσπεπτικούς ασθενείς με

λοίμωξη από *H.pylori* συγκρινόμενη με άλλες φαρμακευτικές θεραπείες που χρειάζονται να ληφθούν μακροχρόνια [52]. Δεν είναι όμως ξεκάθαρο εάν η θεραπεία εκρίζωσης έχει διαφορετική αποτελεσματικότητα στις υποομάδες της λειτουργικής δυσπεψίας. Μία μελέτη εκτιμώντας την αποτελεσματικότητα της θεραπείας εκρίζωσης ανάλογα με τα συμπτώματα έδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα στον επιγαστρικό πόνο ή καύσο, αλλά όχι στον πρόωρο κορεσμό ή τη μεταγευματική πληρότητα [53]. Επίσης οι Χυκαι συνεργάτες ανέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων στους ασθενείς που έλαβαν επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης σε σχέση με αυτούς που είχαν ανεπιτυχή θεραπεία ή δεν είχαν λάβει καθόλου θεραπεία εκρίζωσης, ιδίως για την ομάδα του συνδρόμου επιγαστρικού πόνου [54]. Συνεπώς, η θεραπεία εκρίζωσης πρέπει να αποτελεί πρώτη γραμμή θεραπείας σε δυσπεπτικούς ασθενείς με *H.pylori* λοίμωξη [51,55].

### 1.5.3 Καταστολή του οξέος

Οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs) και οι αποκλειστές των H<sub>2</sub> υποδοχέων (H<sub>2</sub>RAs) έχουν μέτρια αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της λειτουργικής δυσπεψίας, με διάφορες ελεγχόμενες μελέτες να αποδίδουν θεραπευτικό όφελος 10%-15% μεγαλύτερο από αυτό του εικονικού φαρμάκου, μολονότι δεν μπορεί να αποκλειστούν περιπτώσεις αλληλεπικάλυψης ή μη διαγνωσθείσας ΓΟΠΝ σε αυτές τις μελέτες. Μία μετανάλυση 10 τυχαιοποιημένων μελετών με PPIs, σε 3347 ασθενείς, ανέδειξε σχετικό κίνδυνο παρουσίας επίμονων συμπτωμάτων 0,87 (95% CI: 0,80-0,96) με 1 στους 10 ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία να βρίσκει όφελος [56]. Για τους

ανταγωνιστές H<sub>2</sub>-υποδοχέων, η αποτελεσματικότητα ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τους PPIs-σχετικός κίνδυνος 0,77(95% CI: 0,65-0,92) με 1 στους 7 ασθενείς να βρίσκει όφελος[56]- αλλά η ποιότητα αυτών των μελετών ήταν χαμηλότερη. Στην πλειοψηφία τους αυτές οι μελέτες ολοκληρώθηκαν πριν από την καθιέρωση των κριτηρίων ROME III για τη λειτουργική δυσπεψία, και η ανάλυση των οπιομάδων έγινε με βάση τα κυρίαρχα συμπτώματα που ανέφεραν οι ασθενείς.

Οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων δεν φαίνονται αποτελεσματικοί στην ανακούφιση των συμπτωμάτων του μεταγευματικού συνδρόμου. Μετα-ανάλυση 7 μελετών που συμπεριέλαβε 3725 ασθενείς έδειξε ότι οι PPIs ήταν αποτελεσματικότεροι από το εικονικό φάρμακο στη μείωση των συμπτωμάτων (μείωση σχετικού κινδύνου 10%, 95%CI: 2,7-17,3). Στην ανάλυση κατά κατηγορίες, η αποτελεσματικότητα περιοριζόταν σε ασθενείς με κυρίαρχα συμπτώματα επιγαστρικό πόνο ή παλινδρόμησης μόνο, και όχι σε αυτούς με κυρίαρχα συμπτώματα την μεταγευματική πληρότητα, τον πρόωρο κορεσμό, τον μετεωρισμό ή τις ερυγές[57]. Μία άλλη μετα-ανάλυση έδειξε επίσης ότι οι PPIs είναι αποτελεσματικοί σε ασθενείς που αναφέρουν συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της παλινδρόμησης ή του έλκους, αλλά όχι σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία σχετιζόμενη με διαταραχή κινητικότητας [37]. Ακόμη οι Suzuki και συνεργάτες μελετώντας τη δράση της λανσοπραζόλης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, έδειξαν στατιστικά σημαντική υπεροχή της λανσοπραζόλης στην ανακούφιση των συμπτωμάτων την 4<sup>η</sup> εβδομάδα (30,4% vs 6,7%). Σε ό,τι αφορά τα επιμέρους συμπτώματα υπήρξε σημαντική βελτίωση του επιγαστρικού πόνου και επιγαστρικού καύσου στην ομάδα της λανσοπραζόλης σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ενώ δεν



υπήρξε στατιστικά σημαντική μεταβολή για τα συμπτώματα της μεταγευματικής πληρότητας και του πρόωρου κορεσμού[58].Ωστόσο, πρόσφατη μελέτη από την Ιαπωνία που επιβεβαίωσε την αποτελεσματικότητα της ραμπεπραζόλης σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, δεν ανέδειξε διαφορά στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας μεταξύ ασθενών με σύνδρομο επιγαστρικού πόνου ή σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας[59].

Συνιστάται λοιπόν μια δοκιμή καταστολής του οξέος στους περισσότερους ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, ειδικά σε αυτούς χωρίς *H.pylori* λοίμωξη ή σε αυτούς με θετικό *H.pylori* στους οποίους η θεραπεία εκρίζωσης δεν οδήγησε σε βελτίωση των συμπτωμάτων. Αντιόξινα, βισμούθιο και σουκραλφάτη δεν είναι αποτελεσματικά στη λειτουργική δυσπεψία [37].

#### **1.5.4 Προκινητικά φάρμακα**

Τα προκινητικά φάρμακα προσφέρουν στατιστικά σημαντικό όφελος σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, με μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 33% και αριθμό ασθενών που ωφελούνται από τη θεραπεία 1:6, σύμφωνα με μια μετανάλυση 24 τυχαιοποιημένων μελετών [56].Όμως, αυτά τα αποτελέσματα προέρχονται κυρίως από μελέτες με σιζαπρίδη και δομπεριδόνη, μεσφάλματα δημοσίευσης. Η σιζαπρίδη είναι ένας 5-HT<sub>4</sub> αγωνιστής που προκαλεί χάλαση του θόλου και επιπλέον έχει δράσεις ανταγωνιστή 5HT<sub>3</sub> που μπορεί να βελτιώσουν τη ναυτία. Η σιζαπρίδη όμως έχει αποσυρθεί λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων καρδιακών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένου της παράτασης του διαστήματος QT και του ξαφνικού θανάτου.

Η δομπεριδόνη είναι ένας περιφερικός ανταγωνιστής της ντοπαμίνης-2, με περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας. Η χρήση της έχει επίσης συσχετιστεί με παράταση του διαστήματος QT, με αποτέλεσμα η χρήση της να γίνεται με σύνεση [60].

Η μετοκλοπραμίδη παρουσιάζει μικτό μηχανισμό δράσης: δρα ανταγωνιστικά επί των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων, αλλά διεγερτικά επί των 5-HT<sub>4</sub> διευκολύνοντας έτσι την έκλυση της ακετυλοχολίνης από τις μεταγαγγλιακές χολινεργικές ίνες του πνευμονογαστρικού. Επίσης, παρουσιάζει αντιντοπαμινεργική δράση επί των D<sub>2</sub> υποδοχέων. Η κεντρική της δράση εξηγεί την ευεργετική της επίδραση έναντι της ναυτίας και του εμετού, ενώ η περιφερική της ευθύνεται για την αύξηση κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα. Ωστόσο υπάρχουν πολύ περιορισμένα και φτωχά δεδομένα για οποιοδήποτε όφελος της μετοκλοπραμίδης στη λειτουργική δυσπεψία και η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως όψιμη δυσκινησία περιορίζουν τη χρήση της [17].

Αμιγώς προκινητικά φάρμακα χωρίς κεντρική αντιεμετική δράση (πχ, ερυθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη, ABT 229) επιταχύνουν μη φυσιολογικά τη γαστρική κένωση με το να εισάγουν τύπου νηστείας γαστροδωδεκαδακτυλική κινητικότητα κατά τη μεταγευματική περίοδο και είναι λιγότερο αποτελεσματικά από τις θεραπείες με συνδυασμένη προκινητική και αντιεμετική δράση [1].

Το itopride είναι ένα νέος προκινητικός παράγοντας που δρα ως ανταγωνιστής των υποδοχέων ντοπαμίνης D<sub>2</sub> και εμποδίζει την δράση της ακετυλοχολινεστεράσης. Ο μηχανισμός δράσης του υπόσχεται βελτίωση της μεταγευματικής πληρότητας και του πρόωρο κορεσμού με χαμηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών [1]. Ωστόσο, μετά από δύο μελέτες με κατά βάση

αρνητικά αποτελέσματα [61] η αποτελεσματικότητα του itopride αμφισβητείται, μολονότι μία μετα-ανάλυση εννέα μελετών υποστήριξε τη θεραπευτική του εφαρμογή [62,63]. Η ασυνέπεια των αποτελεσμάτων πιθανά οφείλεται στα κριτήρια επιλογής των ασθενών, καθώς στις αρνητικές μελέτες φάσης III αποκλείστηκαν αυστηρά οποιαδήποτε συμπτώματα παλινδρόμησης. Καθώς όμως συσσωρεύονται δεδομένα για συνύπαρξη συμπτωμάτων παλινδρόμησης σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, ο αυστηρός αποκλεισμός του οπισθοστερνικού καύσου δεν είναι μάλλον σωστός [17].

Tomozaride προκαλεί χάλαση του θόλου. Όμως σε μία μετανάλυση δεν ήταν αποτελεσματικότερο του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία [64].

Το acotiamide είναι ένας αποκλειστής της ακετυλοχολινεστεράσης με αποτέλεσμα αύξηση της απελευθέρωσης της ακετυλοχολίνης στο εντερικό νευρικό σύστημα. Το acotiamide προκαλεί χάλαση του θόλου και βελτιώνει τη γαστρική κινητικότητα. Σε μία μετανάλυση φάνηκε αποτελεσματικό στη δόση των 100mg τρεις φορές ημερησίως, αλλά μόνο για το σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας και όχι για το σύνδρομο του επιγαστρικού πόνου [65]. Είναι εμπορικά διαθέσιμο στην Ιαπωνία και είναι σε εξέλιξη μελέτες στην Ευρώπη [66].

Η βουσπιρόνη, ένα αγχολυτικό φάρμακο, προκαλεί χάλαση του θόλου μέσω της δράσης της στους 5HT<sub>1</sub> υποδοχείς. Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη βελτίωσε τα συμπτώματα του συνδρόμου μεταγευματικής δυσφορίας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε δόση 10mg τρεις φορές ημερησίως για 4 εβδομάδες [67]. Ανάλογο φάρμακο, η ταντοσπιρόνη βελτίωσε στατιστικά σημαντικά τη

συμπτωματολογία μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (31.5% vs 12,7%,  $p=0,002$ ),σε μια διπλή τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 144 ασθενείς [68].

Ηπρουκαλοπρίδη είναι ένας 5-HT<sub>4</sub> αγωνιστής που βελτιώνει την εντερική κινητικότητα. Σε μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με 21 υγιείς εθελοντές που έλαβαν 4mgπρουκαλοπρίδης ή εικονικό φάρμακο για 6 μέρες, παρατηρήθηκε μείωση της έκθεσης του οισοφάγου στο οξύ και επιτάχυνση της γαστρικής κινητικότητας στους εθελοντές που έλαβαν προυκαλοπρίδη, ευρήματα που υποδεικνύουν πιθανό όφελος σε δυσπεπτικούς ασθενείς με βραδεία γαστρική κένωση [69].

### **1.5.5 Ψυχοτρόπα φάρμακα**

Τα ψυχοτρόπα φάρμακα, ειδικά τα αντικαταθλιπτικά, χρησιμοποιούνται συχνά ως δεύτερης γραμμής θεραπείας σε ασθενείς με λειτουργικές παθήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα. Μια συστηματική ανασκόπηση έδειξε πως η χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων στη λειτουργική δυσπεψία συσχετίζεται με σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, αλλά οι περισσότερες μελέτες ήταν μικρές και χαμηλής ποιότητας [35].Η μεγαλύτερη έως τώρα τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη συμπεριέλαβε 292 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε χαμηλή δόση του τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού αμιτριπυλίνη (25mgγια 2 εβδομάδες μετά 50 mgγια 10 εβδομάδες), εσιταλοπράμη (εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, SSRI, σε δόση 10mgγια 12 εβδομάδες) ή εικονικό φάρμακο. Το τρικυκλικό

αντικαταθλιπτικό ήταν αποτελεσματικό στους ασθενείς με επιγαστρικό πόνο αλλά δεν παρουσίασε όφελος σε αυτούς με καθυστερημένη γαστρική κένωση, ενώ οSSRI δεν ήταν αποτελεσματικότερος του εικονικού φαρμάκου στους ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία[70]. Σε μία μετανάλυση 8 μελετών[71] τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά βελτίωσαν σημαντικά τα συμπτώματα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, οιSSRIs δεν έδειξαν όφελος, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σημαντικά πιο συχνές στους ασθενείς που έλαβαν αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μία άλλη μετανάλυση 13 μελετών σύγκρισης ψυχοτρόπων φαρμάκων με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα ψυχοτρόπα φάρμακα μπορεί να είναι αποτελεσματικά στη λειτουργική δυσπεψία, αλλά η αποτελεσματικότητα περιορίζεται στα αντιψυχωσικά και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Όταν ελήφθησαν υπόψη μόνο οι μελέτες που απέκλεισαν ασθενείς με συνυπάρχουσα συναισθηματική διαταραχή, δεν υπήρχε όφελος από τη θεραπεία. Ο συνολικός αριθμός των ανεπιθύμητων ενεργειών και των ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησαν σε διακοπή ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε αυτούς που έλαβαν ψυχοτρόπο θεραπεία συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο[72].

Η μιρταζεπίνη είναι ένα τετρακυκλικό αντικαταθλιπτικό με αντιεμετικές και ορεξιογόνες ιδιότητες. Σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία και απώλεια βάρους, η μιρταζεπίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο βελτίωσε τον πρόωρο κορεσμό, την ποιότητα ζωής, το άγχος το σχετιζόμενο με τις γαστρεντερικές διαταραχές, την ανοχή στην τροφή και την απώλεια βάρους.[73].

### 1.5.6 Άλλες θεραπείες

Το montelukast, φάρμακο για το άσθμα και σταθεροποιητής των ηωσινοφίλων, ήταν ανώτερο του εικονικού φαρμάκου σε μια μικρή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, όμως δεν υπάρχουν δεδομένα για τους ενήλικες.[74].

Toiberogast (STW5) είναι συνδυασμός 9 βοτάνων και προκαλεί χάλαση του θόλου μέσω μηχανισμών που δεν είναι γνωστοί [75]. Το προϊόν έχει μέτρια αποτελεσματικότητα στη λειτουργική δυσπεψία σύμφωνα με τυχαιοποιημένες μελέτες αν και θέματα μεθοδολογίας περιορίζουν την εξήγηση των δεδομένων [76].

Σε δύσκολες ή ανθεκτικές περιπτώσεις ο συνδυασμός ψυχοθεραπείας και κεντρικώς δρώντων φαρμάκων θα μπορούσε να βοηθήσει σύμφωνα με λίγα υπάρχοντα στοιχεία [77].

### 1.5.7 Εναλλακτικές θεραπείες

#### Βελονισμός

Ο βελονισμός ως μία μη φαρμακολογική παρέμβαση χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο στη θεραπεία της λειτουργικής δυσπεψίας και έχει αναφερθεί πως ίσως μεταβάλλει την έκκριση του γαστρικού οξέος, τη γαστρεντερική κινητικότητα, και την αίσθηση του σπλαχνικού πόνου στους ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία. Επιπρόσθετα, μπορεί να συμβάλλει στην αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη μακροχρόνια χρήση φαρμάκων και στην

αποφυγή της αντίστασης στα φάρμακα. Σε μία πρόσφατη μετανάλυση 16 μελετών, ο βελονισμός ήταν αποτελεσματικότερος από τα φάρμακα (προκινητικά) στη βελτίωση των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία. Βέβαια οι περισσότερες από τις μελέτες χαρακτηρίστηκαν χαμηλής ποιότητας [78].

### Υπνωτισμός

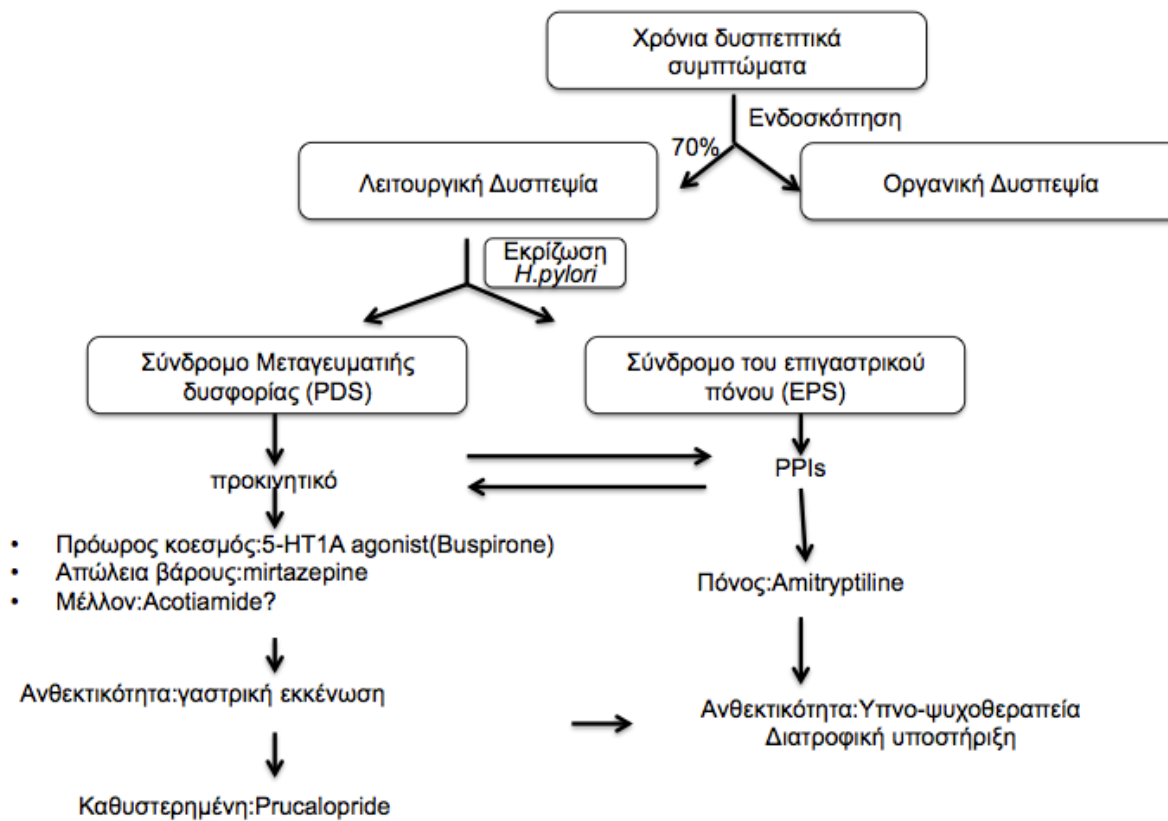
Η υπνοθεραπεία διερευνάται εδώ και 30 χρόνια ως θεραπεία για τις γαστρεντερικές διαταραχές. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν την επίδραση της στα συμπτώματα του ευερεθίστου εντέρου και παρουσιάζουν ευεργετικά αποτελέσματα ακόμα και σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη συνήθη φαρμακευτική προσέγγιση. Λίγα δεδομένα υπάρχουν για την αποτελεσματικότητα της υπνοθεραπείας στη λειτουργική δυσπεψία, στα οποία φαίνεται δυνητικό όφελος. Οι μηχανισμοί δεν είναι ξεκάθαροι, αλλά ίσως εμπλέκονται στη ρύθμιση της γαστρεντερικής λειτουργίας και στο “χειρισμό” από τον εγκέφαλο των αισθητικών ερεθισμάτων που προέρχονται από το γαστρεντερικό σωλήνα [79].

### Ψυχοθεραπεία

Η ψυχοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία για τα σοβαρά λειτουργικά δυσπεπτικά ενοχλήματα που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία. Από τα υπάρχοντα δεδομένα φαίνεται κλινικό όφελος, αλλά τα στοιχεία αυτά βασίζονται σε μικρές μελέτες [1].

Στο σχήμα 2 συνοψίζονται οι θεραπευτικές επιλογές [1].

Σχήμα 2. Αντιμετώπιση ασθενών με λειτουργική δυσπεψία





## 1.6 Πρόγνωση

Στο γενικό πληθυσμό, δύο μελέτες παρατήρησαν ότι η δυσπεψία δεν σχετίζεται με μείωση της επιβίωσης, επιβεβαιώνοντας ότι η λειτουργική δυσπεψία είναι καλοήθης κατάσταση [48, 80]. Δεδομένα δέκα χρόνων παρακολούθησης από μια πληθυσμιακή μελέτη βασισμένη στην ενδοσκόπηση έχουν προσφέρει μια σαφέστερη εικόνα της πρόγνωσης της λειτουργικής δυσπεψίας: μόνο η μειονότητα (20%) των ασθενών βελτιώνεται, άλλοι (37%) αναπτύσσουν μία νέα λειτουργική διαταραχή του γαστρεντερικού με ή χωρίς ΓΟΠΝ και οι υπόλοιποι (43%) έχουν εμμένουσα δυσπεψία [81].

## 2. ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

### 2.1 Ορισμός

Οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί είναι αλλαγές στην αλληλουχία του DNA (πολλαπλά αλληλόμορφα) εκ των οποίων το πιο σπάνιο αλληλόμορφο εμφανίζεται στο γενικό πληθυσμό με συχνότητα μεγαλύτερη από 1%. Οι ετεροζυγώτες που φέρουν το σπάνιο αλληλόμορφο έχουν συχνότητα >2%. Η μετάλλαξη, από την άλλη πλευρά, είναι αλλαγή στην ακολουθία του DNA μη φυσιολογική που συμβαίνει σε συχνότητα μικρότερη από 1% [82].

Υπάρχουν τέσσερις τύποι γονιδιακών πολυμορφισμών

α) Μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single nucleotide polymorphisms-SNPs)

Είναι σημειακές αλλαγές στην αλληλουχία του DNA, δηλαδή σε ένα συγκεκριμένο τμήμα της αλυσίδας του DNA μια βάση υποκαθίσταται από μια άλλη. Πρόκειται για συνηθισμένες μεταλλάξεις που δημιουργούνται από αυθόρμητες μεταλλαγές κατά την αντιγραφή του DNA. Θεωρείται ότι συμβαίνουν σε κάθε 1000 ζεύγη βάσεων στο ανθρώπινο γονιδίωμα και ευθύνονται για το 90%-95% της ποικιλομορφίας του ανθρώπινου DNA. Υπολογίζεται πως υπάρχουν περίπου 10 εκατομμύρια SNPs στο σύνολο του ανθρώπινου γονιδιώματος. Χωρίζονται σε κωδικούς (cSNPs) και μη κωδικούς SNPs ανάλογα με το αν βρίσκονται σε κωδικές περιοχές ή όχι. Τα SNPs μπορούν να ευθύνονται για νοσήματα μέσω της επίδρασής τους σε συγκεκριμένο γονίδιο ή σε ρυθμιστική περιοχή πλησίον γονιδίου προκαλώντας διαταραχή στη λειτουργία του. Έχουν χρησιμοποιηθεί ως γενετικοί δείκτες σε

πληθυσμούς προκειμένου να μελετηθεί η προδιάθεση σε συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένου ασθενειών [82,83].

#### β) Μικρής κλίμακας ενθέσεις/απαλοιφές

Αυτός ο τύπος γονιδιακού πολυμορφισμού ονομάζεται INDELS (insertions/deletions) και χαρακτηρίζεται από ενθέσεις ή απαλοιφές βάσεων του DNA σε έναν οργανισμό. Τα INDELS μπορούν να εμφανίζονται σε περιοχές γονιδίων που κωδικοποιούν το προϊόν του γονιδίου (εξόνια), αποτελώντας σημαντικό παράγοντα για κληρονομικές παθήσεις στους ανθρώπους [84].

#### γ) Πολυμορφικές επαναλαμβανόμενες ακολουθίες

Παράδειγμα η αλληλουχία Alu που μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία πολυμορφισμού. Αποτελείται από 300 ζεύγη βάσεων (base pairs ή bp) και επαναλαμβάνεται περίπου ένα εκατομμύριο φορές στο ανθρώπινο γονιδίωμα αποτελώντας το 10% αυτού. Η ένθεση και η επανάληψη της αλληλουχίας Alu στο ανθρώπινο γονιδίωμα μπορεί να προκαλέσει μεταλλάξεις και διαταραχές που σχετίζονται με την καρκινογένεση [85,86]

#### δ) Μικροδορυφορικές αλληλουχίες

Πρόκειται για επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες μήκους 2-6bp (βραχείες διαδοχικές επαναλήψεις) που επαναλαμβάνονται από λίγες έως εκατό φορές. Πολλές από αυτές τις αλληλουχίες είναι πολυμορφικές καθώς ποικίλλει ο αριθμός των επαναλήψεων. Με τις μικροδορυφορικές αλληλουχίες έχουν

συσχετιστεί διάφορες παθήσεις όπως η μυοτονική δυστροφία και η νόσος Huntington [87,88].

## **2.2 Τεχνικές ανίχνευσης των πολυμορφισμών**

### **2.2.1 Απομόνωση γενετικού υλικού (DNA)**

Το πρώτο βήμα σε όλες τις μεθόδους είναι η διάρρηξη των μεμβρανών και η λύση των κυττάρων. Μερικές φορές ακολουθεί απομάκρυνση του RNA (με RNAσες, άλατα ή άλλους μεθόδους). Για την απομάκρυνση των πρωτεϊνών από το DNA συνήθως γίνεται πέψη με πρωτεϊνάση K. Τα υπολείμματα των πρωτεϊνών απομακρύνονται με εκχύλιση με διάλυμα κεκορεσμένου άλατος, οργανική εκχύλιση ή πρόσδεση σε στήλη ιοντανταλλαγής ή χρωματογραφίας. Το DNA ανακτάται μετά από κατακρήμνιση με αιθανόλη ή ισοπροπανόλη [89].

### **2.2.2 Συμβατική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)**

Με τη μέθοδο αυτή συντίθεται μεγάλος αριθμός αντιγράφων ενός συγκεκριμένου τμήματος DNA σε μια ενζυμική αντίδραση *in vitro*.

Χρησιμοποιούνται ζεύγοι εκκινητών (primers), που έχουν συμπληρωματική αλληλουχία με τα άκρα του DNA-στόχου. Η αντίδραση PCR πραγματοποιείται σε τρία στάδια (σχήμα 3), τα οποία επαναλαμβάνονται διαδοχικά.

1) Αποδιάταξη του DNA: Οι δύο αλυσίδες του DNA διαχωρίζονται (αποδιατάσσονται) με θέρμανση σε θερμοκρασία 94-95° C για

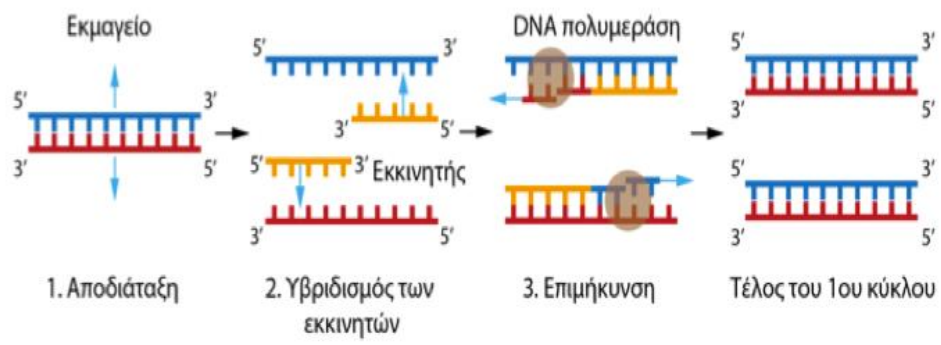
περίπου 30 sec έως 1 min.

2) Πρόσδεση εκκινητών: Με μείωση της θερμοκρασίας στους 55-65° C για περίπου 30 sec έως 1 min, οι εκκινητές συνδέονται στις συμπληρωματικές τους αλληλουχίες στο εκμαγείο DNA.

3) Επιμήκυνση εκκινητών: Για τη σύνθεση της νέας αλυσίδας αυξάνουμε τη θερμοκρασία στους 72 °C, τη βέλτιστη θερμοκρασία δράσης της Taq πολυμεράσης (πολυμεράση σταθερή σε υψηλές θερμοκρασίες). Η πολυμεράση επιμηκύνει τους εκκινητές εισάγοντας τριφωσφορικά δεοξυριβονουκλεοτίδια (Deoxynucleotidetriphosphates, dNTPs) χρησιμοποιώντας τη συμπληρωματική αλληλουχία DNA ως εκμαγείο. Η ταχύτητα σύνθεσης της νέας αλυσίδας είναι της τάξης των 1000 bp ανά λεπτό.

Τα παραπάνω στάδια επαναλαμβάνονται 25 έως 35 φορές. Η PCR εκτελείται στον θερμικό κυκλοποιητή, που είναι μια προγραμματιζόμενη συσκευή, στην οποία μπορούμε να ρυθμίσουμε την επιθυμητή θερμοκρασία και τη διάρκεια κάθε σταδίου αλλά και τη διαδοχή τους [90].

Σχήμα 3. Τα στάδια της PCR



### 2.2.3 RealtimePCR

Οφείλει το ονομά της στη δυνατότητα να παρακολουθεί κανείς την αύξηση του DNA καθώς αυτό πολλαπλασιάζεται. Βασίζεται στην απελευθέρωση σήματος φθορισμού ταυτόχρονα με την ενίσχυση του DNA σε ποσότητα ανάλογη προς την έκταση της ενίσχυσης [91].

### 2.2.4 PCR-RFLPs: Restriction Fragment Length Polymorphism (Πολυμορφισμός μεγέθους περιοριστικού τμήματος)

Επιτρέπει την ανάδειξη μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών. Η τεχνική αυτή βασίζεται στον πολλαπλασιασμό του DNA στόχου με PCR και στη συνέχεια στην πέψη του DNA στόχου με κατάλληλα ένζυμα περιορισμού. Τα ένζυμα περιορισμού, αναγνωρίζουν συγκεκριμένη αλληλουχία DNA. Το χαρακτηριστικό αυτό δίνει τη δυνατότητα ταυτοποίησης των διαφορετικών αλληλομόρφων ενός γονιδίου. Έτσι όταν εξετάζεται ένας γονιδιακός πολυμορφισμός που περιέχει την αλληλουχία που αναγνωρίζει το ένζυμο περιορισμού, τότε το τμήμα DNA που περιέχει αυτήν την αλληλουχία θα κοπεί σε μικρότερα κομμάτια, ενώ το άλλο αλληλόμορφο του πολυμορφισμού θα διατηρήσει το αρχικό του μέγεθος. Τα δείγματα του DNA που υφίστανται πέψη αναλύονται βάσει του μοριακού τους μεγέθους σε πηκτή αγαρόζης με την μέθοδο της ηλεκτροφόρησης [92].

### **2.2.5 Allele-specific PCR (AS-PCR) γνωστή και ως Amplification Refractory Mutation System (ARMS)**

Επιτρέπει την ανίχνευση γνωστών μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών. Βασίζεται στη χρήση primers ή probes που αναγνωρίζουν επιλεκτικά το ένα ή το άλλο αλληλόμορφο. Η μέθοδος στηρίζεται στο γεγονός ότι η προέκταση του 3'-άκρου του εκκινήτη με τη βοήθεια της Ταq πολυμεράσης δεν είναι εφικτή όταν το ολιγονουκλεοτίδιο που χρησιμοποιείται δεν υβριδοποιείται απόλυτα με το πρωτότυπο DNA [93].



### **2.3 Πρακτική αξία της μελέτης των γονιδιακών πολυμορφισμών**

Οι πολυμορφισμοί έχουν μεγάλη πρακτική σημασία στην ιατρική γενετική. Οι αλλαγές στην αλληλουχία του DNA μπορεί να έχουν αντίκτυπο στο πως τα άτομα αποκρίνονται σε ασθένεια, βακτήρια, ιούς, τοξίνες, χημικές ουσίες, φάρμακα και άλλες θεραπείες. Έτσι ο έλεγχος πολυμορφισμών που μπορεί να ευθύνονται για προδιάθεση σε συγκεκριμένα νοσήματα όπως ο διαβήτης, ο καρκίνος, η στεφανιαία νόσος κ.ά. χρησιμεύει στην αναγνώριση των ατόμων υψηλού κινδύνου για τα νοσήματα αυτά. Έχουν επίσης εφαρμογή στην προγεννητική διάγνωση γενετικών νοσημάτων, στην εξέταση ταυτοποίησης γονικής συγγένειας, στην ιατροδικαστική, ακόμα και στον προσδιορισμό ατόμων που αποτελούν κατάλληλους δότες για μεταμόσχευση οργάνων και ιστών [94,95].

### **2.4 Νοσήματα που σχετίζονται με γονιδιακούς πολυμορφισμούς**

Η πλειοψηφία των γονιδιακών πολυμορφισμών δεν επηρεάζει άμεσα την ανθρώπινη υγεία, ορισμένοι όμως από αυτούς είναι κλινικά σημαντικοί καθώς μπορεί να επηρεάζουν την προδιάθεση σε συγκεκριμένες παθήσεις και την απόκριση σε φάρμακα. Μελέτες σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες συσχετίζουν την παρουσία πολυμορφισμών με προδιάθεση στην εμφάνιση πολυπαραγοντικών νοσημάτων, όπως είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η οστεοπόρωση, νευρολογικά νοσήματα, αιμοσφαιρινοπάθειες, η θρόμβωση, οι λοιμώξεις, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και συγκεκριμένοι τύποι καρκίνου [94].

Παραδείγματα στις καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν πολυμορφισμοί του

γονιδίου του αγγειοτενσινογόνουπου έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου [96] ή καρδιακής ανεπάρκειας [97] και του γονιδίου της Απολιποπρωτεΐνης Ε που συσχετίστηκαν με στεφανιαία νόσο [98]. Το τελευταίο έχει επίσης συσχετιστεί με την εμφάνιση της νόσου Alzheimer[99]και της πολλαπλούς σκλήρυνσης [100]. Αλληλόμορφα του γονιδίου του υποδοχέα PPAR $\gamma$  ευνοούν την παχυσαρκία, ενώ ο πιο συχνός πολυμορφισμός τουσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II[101]. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι πολυμορφισμοί του γονιδίου SLC22A4 συσχετίζονται με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα[102], ενώ αυτοί του γονιδίου ADAM33 έχουν συσχετιστεί με το άσθμα [103]. Ολοένα και περισσότερο, υπάρχουν δεδομένα δείχνουν ότι η προδιάθεση για εμφάνιση διαφόρων τύπων καρκίνου όπως πνεύμονα, γαστρεντερικού, μαστού, κ.α. επηρεάζεται από γονιδιακούς πολυμορφισμούς [104-106].

## 2.5 Θεραπευτικές εφαρμογές

Σήμερα, η μελέτη των γονιδιακών πολυμορφισμών που σχετίζονται με συγκεκριμένα νοσήματα περνά από το πειραματικό στάδιο στην κλινική πράξη και σε θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Η γονιδιακή θεραπεία έχει σαν στόχο την αποκατάσταση ενός παθολογικού φαινότυπου με διαδικασία η οποία περιλαμβάνει αλλαγή γενετικού υλικού στα κύτταρα του ιστού που πάσχει. Είναι πολλά υποσχόμενη θεραπεία για παθήσεις όπως αιμοσφαιρινοπάθειες, αιμορροφιλία και καρκίνος. Με τη γονιδιακή θεραπεία γίνεται προσθήκη του φυσιολογικού αντιγράφου στο

γονιδίωμα συγκεκριμένων σωματικών κυττάρων χωρίς να μεταβιβάζεται στους απογόνους [107-109].

Η φαρμακογενετική/φαρμακογονιδιωματική με τις σύγχρονες τεχνικές του γενετικού ελέγχου προσπαθεί να προσδιορίσει την επίδραση των γενετικών παραγόντων στην αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής θεραπείας και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Η «εξατομικευμένη θεραπεία» λαμβάνει υπόψιν το γενετικό προφίλ ενός ατόμου, για την καλύτερη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, αλλά και τη μείωση σημαντικών δαπανών από τα συστήματα υγείας [95].

Τα τελευταία χρόνια η στοχευμένη θεραπεία κατά του καρκίνου, έχει συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση της επιβίωσης των καρκινοπαθών. Η φαρμακευτική θεραπεία στοχεύει σε συγκεκριμένες μοριακές αλλαγές χαρακτηριστικές του καρκινικού κυττάρου που απουσιάζουν από τα φυσιολογικά κύτταρα. Επίσης γενετικά τεστ μπορούν να αναδείξουν την ύπαρξη μεταλλάξεων που σχετίζονται με συγκεκριμένο τύπο καρκίνου. Συνεπώς, η θεραπεία γίνεται περισσότερο στοχευμένη και λιγότερο τοξική [110].

Επίσης, η μελέτη των γονιδιακών πολυμορφών μπορεί να συμβάλει σημαντικά στη πρόληψη ασθενειών με γενετική προδιάθεση. Ο προγεννητικός έλεγχος, η εισαγωγή προγραμμάτων επιτήρησης ατόμων που φέρουν την υπεύθυνη μετάλλαξη, ακόμη και προφυλακτικές παρεμβάσεις σε κληρονομικούς καρκίνους έχουν υιοθετηθεί στα πλαίσια της πρόληψης.

### 3. ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΔΥΣΠΕΨΙΑ

#### 3.1 Οικογενής συσσώρευση

Ολοένα και περισσότερα δεδομένα δείχνουν ότι η προδιάθεση σε λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές επηρεάζεται από κληρονομικούς παράγοντες. Οι Locke και συνεργάτες [111] ανέφεραν οικογενή συσσώρευση σε ενήλικες με λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές. Μεταξύ 643 Αμερικανών, η παρουσία πρώτου βαθμού συγγενή με κοιλιακό πόνο ή «εντερικές» διαταραχές συσχετίστηκε σημαντικά με διάγνωση είτε συνδρόμου ευερεθίστου εντέρου (OR=2,3, 95%CI:1,3-3,9) ή δυσπεψίας (OR= 1,8, 95%CI: 1,05-3,0). Οι Gathaiya και συνεργάτες [112] έδειξαν ότι το θετικό οικογενειακό ιστορικό κοιλιακού πόνου (OR= 4,7, 95%CI: 1,5-14,9) και δυσπεψίας (OR= 3,4, 95%CI: 1,0-11,5) συσχετιζόταν ανεξάρτητα με λειτουργική δυσπεψία εγείροντας την πιθανότητα γενετικού στοιχείου στη νόσο, αν και περιβαλλοντικοί παράγοντες θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη. Σε αντίθεση με τα παραπάνω, μία μελέτη σε 986 ζευγάρια διδύμων στις ΗΠΑ έδειξε γενετική προδιάθεση για γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και για σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου, αλλά όχι για τη λειτουργική δυσπεψία [113]. Ωστόσο, η εισαγωγή ασθενών με μη διερευνηθείσα δυσπεψία μόνο, αποτελεί περιορισμό της μελέτης.

#### 3.2 Γονιδιακοί πολυμορφισμοί και λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές

Από τα δεδομένα που υπάρχουν φαίνεται πως οι μεταβολές στη λειτουργικότητα του άξονα εγκεφάλου-εντέρου είναι ο κύριος μηχανισμός που

σχετίζεται με κινητικές διαταραχές του γαστρεντερικού, σπλαχνική υπερευαισθησία και δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος [114, 115]. Ποικίλοι νευροδιαβιβαστές όπως η σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη, 5-HT), η ουσία P, το VIP και η χολοκυστοκίνη (CCK) συμμετέχουν στη ρύθμιση του άξονα. Αυτοί οι μηχανισμοί που επιδρούν στον άξονα εγκεφάλου-εντέρου μπορεί να επηρεάζονται από γενετικούς παράγοντες και μερικές αναφορές προτείνουν ότι γονίδια και ουσίες που εμπλέκονται στον άξονα εγκεφάλου-εντέρου ίσως είναι τα κλειδιά για την αποκάλυψη του μυστηρίου της παθογένεσης του συνδρόμου ευερεθίστου εντέρου [115, 116]. Σε λειτουργικές διαταραχές του πεπτικού σωλήνα έχουν διερευνηθεί γονιδιακοί πολυμορφισμοί που κωδικοποιούν αδρενεργικούς, σεροτονεργικούς υποδοχείς και υποδοχείς οπιοειδών, καθώς επίσης και γονίδια που σχετίζονται με πρωτεΐνες με ανοσορρυθμιστικά και/ή νευρορρυθμιστικά χαρακτηριστικά [117, 118].

Αυτές οι μελέτες έχουν αναδείξει τη σημασία του γονιδίου της *G-protein beta 3 subunit* (C825T), πολυμορφισμών στην περιοχή του υποκινητή του γονιδίου του μεταφορέα της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, του υποδοχέα της χολεκυστοκίνης (CCKAR) και του γονοτύπου υψηλής παραγωγής παράγοντα νέκρωσης όγκου στο σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου [119]. Γενετικές μεταλλαγές στο γονίδιο *NPSR1*, που κωδικοποιεί τον υποδοχέα του νευροπεπτιδίου S, επηρεάζει την προδιάθεση σε υποτροπιάζοντα κοιλιακό πόνο σε παιδιά, ενώ το σύστημα NSP-NPSR1 που ενεργεί στον άξονα εντέρου-εγκεφάλου για να ρυθμίσει τη φλεγμονή, το άγχος και την αίσθηση του πόνου προτείνεται ως ρυθμιστής της εντερικής λειτουργίας που μπορεί να προδιαθέσει σε ανάπτυξη λειτουργικών γαστρεντερικών διαταραχών [120].

Γονότυποι του *GABARA6* έχουν συσχετιστεί με ευαισθησία στο stress και στην έκκριση γαστρικού οξέος. Σε μία μελέτη από την Κίνα, υπήρξε μία θετική συσχέτιση μεταξύ *GABARA6* γονοτύπων και λειτουργικού καύσου [121].

### 3.3 Γονιδιακοί πολυμορφισμοί και Λειτουργική Δυσπεψία

#### 3.3.1 Ο πολυμορφισμός του γονιδίου της υπομονάδας *B3* της *G* πρωτεΐνης (C825T)

Οι πρωτεΐνες G είναι σημαντικές για τη σύνδεση ερεθίσματος – απάντησης, και βρίσκονται στο 80% περίπου των μεμβρανικών υποδοχέων που σχετίζονται με ενδοκυττάρια συστήματα μετάδοσης σήματος [122]. Ο πολυμορφισμός του γονιδίου της υπομονάδας *Gprotein B3 (GNB3)* (C825T) σχετίζεται με εναλλακτική δράση της πρωτεΐνης G και τροποποίηση στη μετάδοση σήματος. Το αλληλόμορφο 825T σχετίζεται με ενισχυμένη δραστηριοποίηση της πρωτεΐνης G, ενώ το αλληλόμορφο C είναι προγνωστικό μειωμένης ενεργοποίησης της πρωτεΐνης [123,124]. Μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμών του *GNB3* και κατάθλιψης [125], τροποποιημένης ενεργοποίησης των αδρενοϋποδοχέων  $\alpha_2$  [124] και αυξημένης ενεργοποίησης των ανοσοκυττάρων [126]. Η τροποποιημένη μετάδοση σήματος που σχετίζεται με τον γονότυπο CC ή TT μπορεί να συμβάλλει στις διαταραχές της γαστροδωδεκαδακτυλικής αισθητικής και κινητικής λειτουργίας που παρατηρούνται στη λειτουργική δυσπεψία.

Οι Holtmann και συνεργάτες [127] πρότειναν, για πρώτη φορά, ένα ρόλο για τον ομόζυγο γονότυπο *GNB3* 825CC στη δυσπεψία στους Καυκάσιους. Δότες αίματος με γαστρεντερικά συμπτώματα και δύο διαφορετικές κλινικά ομάδες

ασθενών με δυσπεψία έδειξαν μια συσχέτιση μεταξύ του ομόζυγου γονοτύπου 825CC και των ανεξήγητων ενοχλημάτων από την άνω κοιλιακή χώρα (OR= 2,2, 95% CI: 1,4-3,3). Επιπλέον, σε μια μελέτη από τις Ηνωμένες Πολιτείες οι Camilleri και συνεργάτες [128] έδειξαν ότι η δυσπεψία που δεν σχετίζεται με το γεύμα συνδέεται με τα ομόζυγα αλληλία 825 T ή C της πρωτεΐνης GNB3. Σε αυτή τη μελέτη, το DNA εξήχθη από 41 ασθενείς με δυσπεψία και από 47 υγιείς μάρτυρες. Ο ομόζυγος C γονότυπος αναγνωρίστηκε στο 67% των ασθενών με δυσπεψία μη σχετιζόμενη με το γεύμα και στο 43% των μαρτύρων, ο δε ομόζυγος T γονότυπος στο 20% των ασθενών με δυσπεψία μη σχετιζόμενη με το γεύμα και στο 3% των μαρτύρων. Μία Ιαπωνική μελέτη [129] με 89 δυσπεπτικούς και 94 ασυμπτωματικά άτομα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ομοζυγωτία GNB3 825T σχετίζεται με δυσπεψία σε απουσία λοίμωξης από *H. pylori* (CC έναντι TT: OR= 5,73, 95% CI: 1,27-25,82, CC έναντι άλλων: OR= 3,08, 95% CI: 1,0-29,25 μετά την στάθμιση ως προς το φύλο και την ηλικία). Οι van Lelyveld και συνεργάτες [130] ανέφεραν ότι οι φορείς του αλληλόμορφου T του GNB3 C825T πολυμορφισμού συσχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο δυσπεψίας (OR= 1,60, 95% CI: 1,0-32,49), σε μία πληθυσμιακή μελέτη από την Ολλανδία στην οποία συμμετείχαν 112 δυσπεπτικοί ασθενείς και 336 μάρτυρες ταιριασμένοι ως προς το φύλο και την ηλικία. Επιπλέον, οι Oshima και συνεργάτες σε πληθυσμό από 68 δυσπεπτικούς ασθενείς και 761 μάρτυρες έδειξαν ότι η ομοζυγωτία του αλληλόμορφου 825T σχετίζεται με δυσπεψία τύπου συνδρόμου επιγαστρικού πόνου (OR= 2,00, 95% CI: 1,0-73,76, σταθμισμένο για το φύλο και την ηλικία)[131]. Ωστόσο, δεν βρέθηκε καμία σημαντική σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού GNB3 και συμπτωμάτων μεταγευματικής δυσφορίας.

Αντίθετα, οι Shimraku και συνεργάτες[132]εντόπισαν μια σημαντική συσχέτιση ( $p= 0,045$ ) μεταξύ του γονότυπου 825CC και του του συνδρόμου μεταγευματικής δυσφορίας σε 74 δυσπεπτικούς ασθενείς με διαταραγμένη γαστρική εκκένωση συγκριτικά με 64 μάρτυρες. Ο γονότυπος 825CC επίσης συσχετίστηκε σημαντικά ( $p= 0,0485$ ) με το αίσθημα πείνας σε σύγκριση με τους άλλους γονότυπους. Επιπλέον, οι Park και συνεργάτες[133] ανέφεραν ότι ο γονότυπος CC του *GNB3* C825T μπορεί να συσχετίζεται με λειτουργική δυσπεψία και σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου του τύπου της διάρροιας σε παιδιατρικό πληθυσμό της Κορέας. Ωστόσο, οι Hwang και συνεργάτες [134], δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ αυτού του γονότυπου και της λειτουργικής δυσπεψίας σε μια άλλη Κορεατική μελέτη.

Αυτές οι αντικρουόμενες παρατηρήσεις μπορούν να εξηγηθούν από τη διαφορετική γονότυπική σύνθεση των πληθυσμών σε διάφορες χώρες και σε διαφορετικές φυλετικές ομάδες. Η συχνότητα του γονότυπου 825TT είναι υψηλότερη στους Ιάπωνες από ότι στους Καυκάσιους. Επιπλέον, ο ορισμός της λειτουργικής δυσπεψίας ή η επιλογή του δείγματος ενδέχεται να επηρεάζουν το αποτέλεσμα και μπορεί, τουλάχιστον εν μέρει, να εξηγήσει τις διαφορές που εντοπίστηκαν στις προαναφερθείσες δύο κορεατικές μελέτες [133,134]. Επιπλέον, η επίδραση του σφάλματος τύπου II δεν μπορεί να αποκλειστεί σε σχετικά μικρά μεγέθη δειγμάτων. Συμπερασματικά, παρόλο που η συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού *GNB3* C825T και της λειτουργικής δυσπεψίας έχει διερευνηθεί επιδημιολογικά, ο ρόλος του στην παθογένεση της λειτουργικής δυσπεψίας δεν είναι ακόμη σαφής.



### 3.3.2 Γονίδια του σεροτονινεργικού συστήματος

***Serotonin transporter protein (SERT ή SLC6A4)***: Η σεροτονίνη (5-HT) είναι νευροδιαβιβαστής του εγκεφάλου που συνδέεται με την ανάπτυξη ημικρανίας, κατάθλιψης και άλλων νευροψυχιατρικών διαταραχών. Το 95% της σεροτονίνης του σώματος βρίσκεται στο έντερο και συντίθεται στα εντεροχρωμαφαινικά κύτταρα. Αυτή η ορμόνη επηρεάζει τις κινητικές και αισθητικές λειτουργίες της γαστρεντερικής οδού [135] μέσω επτά υποκατηγοριών 5-HT υποδοχέων, που διαφοροποιούνται βάση μοριακών μηχανισμών, δομής και λειτουργίας [136]. Η δράση της 5-HT στο έντερο τερματίζεται με επαναπρόσληψη της μέσω του 5-HT μεταφορέα (SERT), ο οποίος κωδικοποιείται από ένα μόνο γονίδιο στο χρωμόσωμα 17q11 αποτελούμενο από 14 εξόνια [137]. Υπάρχει μια 44 bp εισαγωγή / εξάλλειψη στην 5'-πλευρική περιοχή του υποκινητή, η οποία δημιουργεί ένα βραχύ και ένα μακρύ αλληλίο. Το κοντό (S) αλληλόμορφο του γονιδίου *SERT* έχει ενοχοποιηθεί για χαμηλότερη μεταγραφική αποτελεσματικότητα και χαμηλότερη επαναπρόσληψη της σεροτονίνης σε σχέση με το μακρύ αλληλίο (L) [138].

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ των πολυμορφισμών του *SERT* και των διαταραχών συμπεριφοράς, ψυχολογικών διαταραχών [139-143] και συνδρόμου ευερεθίστου εντέρου [144-149]. Λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ του γονιδίου *SERT* και της λειτουργικής δυσπεψίας. Μεταξύ αυτών των μελετών, δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση σε μελέτες από τις Ηνωμένες Πολιτείες [128] και την Ολλανδία [130]. Αντίθετα, σε μια ιαπωνική μελέτη [150] που συμπεριέλαβε 53 δυσπεπτικούς και

646 μάρτυρες, σε σύγκριση με τον γονότυπο SS, οι φορείς *SERT* L είχαν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη συνδρόμου μεταγευματικής δυσπεψίας (OR = 2,32, 95% CI: 1,23-4,37), μετά από προσαρμογή ως προς φύλο και την ηλικία. Ωστόσο, σε μια άλλη μεγαλύτερη ιαπωνική μελέτη [151], ούτε το *SLC6A4* 185 A > C ούτε το 463 G > T συνδέθηκαν με προδιάθεση για ανάπτυξη λειτουργικής δυσπεψίας. Ωστόσο, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι το αλληλόμορφο rs5981521 T στο pri-miR-325, που στοχεύει στην *SLC6A4* 3' -untranslated region (UTR) ήταν παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη λειτουργικής δυσπεψίας, ειδικά σε ασθενείς χωρίς *H. pylori*. Αυτό το αλληλόμορφο επίσης αλληλεπιδρά με τους πολυμορφισμούς του *SLC6A4* στην αύξηση της προδιάθεσης για δυσπεψία στην Ιαπωνία. Την ίδια περίοδο, μια μελέτη από την Κορέα [133] έδειξε ότι οι πολυμορφισμοί του 5HTT-LPR (5'-flanking controlled *SERT* gene linked polymorphic region) γονιδίου δεν συσχετίστηκαν με λειτουργική δυσπεψία σε παιδιά από την Κορέα. Σε μια άλλη Κορεατική μελέτη [134] που συμπεριέλαβε 112 δυσπεπτικούς ασθενείς και 269 μάρτυρες, η συχνότητα του S/S γονοτύπου του *SLC6A4* 5HTTLPR πολυμορφισμού ήταν σημαντικά χαμηλότερη από εκείνη του γονοτύπου L/L + L/S σε ασθενείς με δυσπεψία σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Μετά τη κατηγοριοποίηση ανάλογα με την παρουσία ή όχι *H. pylori* λοίμωξης, ο γονότυπος S/S προστάτευε από σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας σε *H. pylori* θετικούς ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες (σταθμισμένο OR 0,46, 95% CI 0,22-0,99).

**Γονίδια του υποδοχέα 5-HT:** Ιδιαίτερο ενδιαφέρον μεταξύ των επτά

υποκατηγοριών των υποδοχέων της 5-HT [136] παρουσιάζει ο υποδοχέας 5-HT<sub>3</sub>, καθώς ο ανταγωνισμός του οδηγεί σε μείωση των δυσπεπτικών συμπτωμάτων και ανακούφιση του άγχους. Βρίσκεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και τους εντερικούς νευρώνες. Πέντε (A-E) διαφορετικές υπομονάδες γονιδίων έχουν ταυτοποιηθεί για αυτόν τον υποδοχέα, με την υπομονάδα 5-HT<sub>3A</sub> να είναι η πιο σημαντική στον σχηματισμό του υποδοχέα [152].

Πολύ λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ των γονιδίων που ελέγχουν τις σεροτονινεργικές λειτουργίες με την λειτουργική δυσπεψία. Οι Camilleri και συνεργάτες [128] δεν βρήκαν συσχέτισμό δυσπεψίας και 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, ενώ οι van Lelyveld και συνεργάτες [130] δεν ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού 5-*HTR3A* C178T και της λειτουργικής δυσπεψίας. Επιπρόσθετα, οι Tahara και συνεργάτες [153] πρότειναν ότι ο πολυμορφισμός T102C του υποδοχέα 5-HT<sub>2A</sub> δεν είναι πιθανό να συσχετίζεται με ευαισθησία σε συμπτώματα δυσπεψίας. Αντίθετα, μια μελέτη σε 592 Καυκάσιους δυσπεπτικούς [154] έδειξε ότι οι φορείς του αλληλόμορφου *HTR3A* c.-42T του *HTR3A* c.-42C> Τ πολυμορφισμού ήταν πιο συχνοί σε ασθενείς με σοβαρή δυσπεψία (OR= 1,50, 95%CI: 1,06-2,20). Αυτή η συσχέτιση φαίνεται να είναι ισχυρότερη στις γυναίκες (OR= 2,05, 95%CI: 1,25 - 3,39) και σε ασθενείς που είναι ομόζυγοι για τη μακρά (L) μετάλλαξη του γονότυπου 5-*HTTLPR* (OR= 2,00, 95%CI: 1,01-3,94). Οι γυναίκες με γονότυπο 5-*HTTLPR* LL έδειξαν την ισχυρότερη συσχέτιση (OR= 3,50, 95%CI: 1,37-8,90) με λειτουργική δυσπεψία.

### 3.3.3 Γονότυποι που μεταβάλλουν τις αδρενεργικές και χολοκυστοκινεργικές λειτουργίες

Οι αδρενεργικοί παράγοντες, κυρίως οι παράγοντες  $\alpha_2$ , επηρεάζουν την κινητική και αισθητηριακή λειτουργία του γαστρεντερικού σωλήνα του ανθρώπου. Έχουν ταυτοποιηθεί τρεις υπότυποι του  $\alpha_2$  αδρενεργικού υποδοχέα (AR): 2A, 2B και 2C. Οι προσυναπτικοί  $\alpha_2A$ - και  $\alpha_2C$ - αδρενεργικοί υποδοχείς αποτελούν το κατασταλτικό σκέλος του μηχανισμού ρύθμισης απελευθέρωσης νορεπινεφρίνης από τα συμπαθητικά νεύρα. Οι γενετικές διαταραχές των  $\alpha_2$  μηχανισμών μπορούν να επηρεάσουν λειτουργίες όπως την εντερική κινητικότητα και την αίσθηση του πόνου, καθώς και το άγχος και τη σωματοποίηση [155,156].

Η χολοκυστοκινίνη είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται μετά την πρόσληψη γεύματος και σηματοδοτεί την κορεσμό μέσω περιφερειακών ή κεντρικών δράσεων. Οι υποδοχείς χολοκυστοκινίνης που βρίσκονται στη γαστρεντερική οδό και στο κεντρικό νευρικό σύστημα επηρεάζουν επίσης τη γαστρική κένωση και τη χάλαση της κεντρικής μοίρας του στομάχου, ενώ ρυθμίζουν τον κορεσμό μέσω των ίδιων συνδέσεων [157].

Οι Camilleri και συνεργάτες [128] δεν ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών υποψήφιων γονιδίων των  $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2C$  αδρενοϋποδοχέων ή των υποδοχέων χολοκυστοκινίνης-1 και του υποκινητή χολοκυστοκινίνης (CCK promoter) με τη λειτουργική δυσπεψία. Επιπλέον, οι Hwang και συνεργάτες [134] δεν ανέδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ *ADR2A-1291C>G* ή *CCK1R intron 779T>C* με δυσπεπτικά συμπτώματα. Σε αντίθεση με τις προαναφερθείσες παρατηρήσεις, οι Tahara και συνεργάτες [158] πρότειναν ότι

οι Ιάπωνες άνδρες φορείς του αλληλόμορφου 779 T του *CCK-1 intron 1* σε βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη συνδρόμου μεταγευματικής δυσφορίας.

### 3.3.4 Γονίδια που σχετίζονται με φλεγμονή ή ανοσολογική απάντηση

**CD14:** Το *CD14* είναι μεσολαβητής στην φλεγμονώδη απάντηση στην πρώτη γραμμή άμυνας του ξενιστή με αναγνώριση του λιποπολυσακχαρίτη, κύριου συστατικού του κυτταρικού τοιχώματος του *H. pylori* [159]. Τα επίπεδα του διαλυτού *CD14* τείνουν να είναι υψηλότερα σε *H. pylori* θετικούς από ότι σε *H. pylori* αρνητικούς ασθενείς [160]. Επιπρόσθετα, οι δυσπεπτικοί ασθενείς με εκτεταμένη φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου που συνοδεύεται από υψηλή πυκνότητα *H. pylori* παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση του *CD14* [161]. Ο γονότυπος TT του πολυμορφισμού *CD14C-159T* έχει συσχετισθεί με την υψηλή πυκνότητα υποδοχέων *CD14* και υψηλά επίπεδα διαλυτού *CD14* [162]. Λόγω του σημαντικού ρόλου του *CD14* στη φλεγμονή, οι πολυμορφισμοί του υποκινητή του γονιδίου *CD14* μπορεί να επηρεάσουν τη γαστρική φλεγμονή και την προδιάθεση για δυσπεψία.

Οι Tahara και συνεργάτες [163] διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού C-159T του υποκινητή *CD14* και της λειτουργικής δυσπεψίας σε 108 δυσπεπτικούς και 99 μη δυσπεπτικούς ασθενείς από την Ιαπωνία. Υποστήριξαν ότι αυτός ο πολυμορφισμός του *CD14* δεν συσχετίζεται με δυσπεψία, ενώ υπήρξε ασθενής συσχέτιση μεταξύ του γονότυπου TT και του συνδρόμου μεταγευματικής δυσφορίας σε άνδρες ασθενείς.

**Macrophagemigrationinhibitoryfactor:** Ο παράγοντας αναστολής μετανάστευσης μακροφάγων (*MIF*), που απομονώνεται από Τ λεμφοκύτταρα, είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της φυσικής ανοσίας δρώντας είτε άμεσα είτε μέσω διέγερσης της έκφρασης των προφλεγμονωδών κυτοκινών από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος [164, 165]. Οι πολυμορφισμοί (*G-173C* και *-794 CATT*) που ταυτοποιήθηκαν στον υποκινητή του γονιδίου *MIF*, συσχετίστηκαν με μεταβολή των επιπέδων μεταγραφής. Ο *MIF* διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή που σχετίζεται με λοίμωξη από *H. pylori* [166].

Μια μελέτη από την Ιαπωνία [167] εξέτασε τη σχέση μεταξύ πολυμορφισμών του γονιδίου *MIF* και λειτουργικής δυσπεψίας. Οι ερευνητές έδειξαν ότι οι φορείς του αλληλόμορφου *MIF-173C* είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συνδρόμου επιγαστρικού πόνου. Αυτή η συσχέτιση είναι περισσότερο εμφανής σε άτομα με *H. pylori* λοίμωξη.

**Ιντερλευκίνη-17:** Τα μέλη της οικογένειας της ιντερλευκίνης-17 (*IL-17*) συντονίζουν την τοπική ιστική φλεγμονή προκαλώντας την απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και κυτταροκινών κινητοποίησης ουδετερόφιλων. Επιπλέον, οι *IL-17A* και *-17F* λειτουργούν με παρόμοιο τρόπο: εμπλέκονται στη στρατολόγηση και ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων [168]. Με βάση αυτόν τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό, οι Arisawa και συνεργάτες [167] έδειξαν ότι οι πολυμορφισμοί των γονιδίων *IL-17A* και *IL-17F* δεν συσχετίζονταν με τη λειτουργική δυσπεψία, συνολικά. Εν τούτοις, το αλληλόμορφο *IL-17F 7488T* συσχετίσθηκε θετικά με την εμφάνιση συνδρόμου

μεταγευματικής δυσφορίας σε ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη.

**Υποκινητής RANTES:** Το *RANTES* είναι ένας ισχυρός χημειοτακτικός παράγοντας για Τ λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα [169] συμβάλλοντας στη φλεγμονώδη απάντηση στην *H. pylori* γαστρίτιδα [170]. Η επίδραση του πολυμορφισμού C-28G του υποκινητή *RANTES* στον κίνδυνο ανάπτυξης δυσπεψίας έχει ερευνηθεί σε 134 δυσπεπτικούς και 112 ασυμπτωματικούς Ιάπωνες [171]. Αν και η συχνότητα των πολυμορφισμών του γονιδίου δεν διέφερε μεταξύ των δυσπεπτικών και των μαρτύρων συνολικά, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των φορέων G με χαμηλό κίνδυνο για σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας. Αυτή η συσχέτιση ήταν πιο εμφανής σε *H. pylori* θετικούς ασθενείς.

**Γονίδια Toll-like receptor 2 και mannan-binding lectin:** Ο Toll-like receptor 2 (TLR2) και η πρωτεΐνη mannan-binding lectin (MBL) παίζουν σημαντικούς ρόλους στην ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας [172]. Έχει αναφερθεί ότι ο TLR2 εκφράζεται σε γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα που έχουν προσβληθεί από το *H. pylori* [173]. Η MBL ενεργοποιεί το συμπλήρωμα και λειτουργεί ως οψονίνη [174,175]. Η έκφραση της MBL στον βλεννογόνο αυξάνεται στην φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου από *H. pylori* [176] και δύο μελέτες ανέφεραν πιθανή συσχέτιση μεταξύ του απλοτύπου *MBL2* και προδιάθεσης για *H. pylori* λοίμωξη καθώς και αυξημένου κινδύνου για γαστρική κακοήθεια [177,178]. Όσον αφορά τη λειτουργική δυσπεψία, παρατηρήθηκε απουσία συσχέτισης με τους πολυμορφισμούς *TLR2* -196 to -174 del και

*MBL2* κωδικονίου 54 G/A στον Ιαπωνικό πληθυσμό [179]. Ωστόσο, έχει προταθεί ότι η φορεία *TLR2*-196 to-174 del έχει αντίστροφη συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξης συνδρόμου μεταγευματικής δυσφορίας σε ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη. Ανάλογη συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε για την φορεία *MBL2* κωδικόνιο 54 G/A.

***p22PHOX***: Το υπεροξειδίο έχει συσχετιστεί με την παθογένεση των παθήσεων που σχετίζονται με το *H.pylori* μέσω επαγωγής της φλεγμονής. Η Nicotinamideadeninedinucleotidephosphateoxidase, κύρια πηγή υπεροξειδίου, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη γαστρίτιδα από *H. pylori*.

Οι Tahara και συνεργάτες [180] δεν αναγνώρισαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού *p22PHOX* C242T, ενός βασικού συστατικού της nicotinamideadeninedinucleotidephosphateoxidase και της δυσπεψίας. Ωστόσο, οι φορείς C242T βρίσκονταν σε χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης δυσπεψίας στην υποομάδα των ασθενών με *H. pylori* λοίμωξη.

**Κυκλοοξυγενάση-1**: Η κυκλοοξυγενάση (COX) είναι το βασικό ένζυμο στη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνες (PGs), οι οποίες εμπλέκονται σε πολλές φυσιολογικές γαστρικές διεργασίες και συμβάλλουν στη ακεραιότητα του γαστρεντερικού βλεννογόνου. Υπάρχει μόνο μία μελέτη που διερεύνησε γονότυπους *COX-1* και δυσπεψία. Οι Arisawa και συνεργάτες [181] ανέδειξαν ότι ο πολυμορφισμός T-1676C στον υποκινητή του γονιδίου *COX-1* συσχετίστηκε σημαντικά με την ανάπτυξη του συνδρόμου μεταγευματικής



δυσφορίας στις γυναίκες.

***Nitricoxidesynthase***: Το οξείδιο του αζώτου (NO) είναι ένας σημαντικός νευροδιαβιβαστής που μεσολαβεί στη χάλαση της κεντρικής μούρας του στομάχου και στο αίσθημα κορεσμού μετά το γεύμα [182]. Ως εκ τούτου, έχει υποτεθεί ότι η βλάβη αυτού του συστήματος διαβίβασης μπορεί να οδηγήσει σε δυσπεψία. Υπάρχουν τρεις διαφορετικές ισομορφές NOS: νευρωνική (*nNOS*), επαγωγίμη (*iNOS*) και ενδοθηλιακή (*eNOS*) [183].

Στη μόνη διαθέσιμη μελέτη για λειτουργική δυσπεψία, οι Park συνεργάτες [184] πρότειναν ότι οι συχνότητες των γονότυπων των *eNOS* και *iNOS* δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δυσπεπτικών ασθενών και των μαρτύρων. Ωστόσο, ο πολυμορφισμός του γονιδίου *nNOS* συσχετίστηκε με προδιάθεση σε λειτουργική δυσπεψία και επηρεάζει τον κορεσμό σε δυσπεπτικούς ασθενείς.

### 3.3.5 Catechol-o-methyltransferase

Η Catechol-o-methyltransferase (COMT) είναι ένα σημαντικό ένζυμο στη ρύθμιση της ευαισθησίας του πόνου στον άξονα εγκεφάλου-εντέρου και η παρουσία του γονιδίου *COMT val158met* έχει συσχετιστεί με δυσπεψία [185].

### 3.3.6 Capsaicin/vanilloid receptor (transient receptor potential vanilloid 1 receptor)

Ο υποδοχέας TRPV1 εκφράζεται στο γαστρεντερικό σωλήνα και είναι μέλος της υπεροικογένειας των αισθητικών ιοντικών διαύλων. Μελέτες που χρησιμοποιούν καψαϊκίνη παρέχουν στοιχεία ότι το *TRPV1* ρυθμίζει τη γαστρεντερική αισθητικότητα. Η χορήγηση καψαϊκίνης στην πεπτική οδό προκαλεί πόνο στους ανθρώπους [186] και στα ποντίκια [187]. Οι Hammer και συνεργάτες [188] πρότειναν ότι η εφαρμογή καψαϊκίνης παράγει επιγαστρικά συμπτώματα, που είναι πλέον σοβαρά στη λειτουργική δυσπεψία. Η συνεχής απευαισθητοποίηση στην καψαϊκίνη έχει επίσης αναφερθεί ότι είναι ευεργετική σε αυτούς τους ασθενείς [189]. Η καψαϊκίνη καταστέλλει τη γαστρεντερική υπεραλγησία με απευαισθητοποίηση / απενεργοποίηση *TRPV1* [190], υποδεικνύοντας ότι η αυξημένη δραστηριότητα του *TRPV1* μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεση της λειτουργικής δυσπεψίας.

Ο πολυμορφισμός G315C μεταβάλλει τα επίπεδα της TRPV1 πρωτεΐνης και η παραλλαγή 315C του TRPV1 G315C αυξάνει την έκφραση του TRPV1 mRNA και της πρωτεΐνης και οδηγεί σε μέγιστη απάντηση στην καψαϊκίνη [191]. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του γονότυπου TRPV1 315CC και της λειτουργικής δυσπεψίας, συνδρόμου επιγαστρικού πόνου, συνδρόμου μεταγευματικής δυσφορίας και δυσπεψίας σχετιζόμενης με *H. pylori* σε Ιάπωνες ασθενείς [192]. Επιπλέον, έχει αναδειχθεί μια σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της φορέας C του πολυμορφισμού *TRPV1* 945G> C και του συνδρόμου μεταγευματικής δυσφορίας και *H. pylori* θετικά άτομα με γονότυπο C/C βρίσκονται σε μειωμένο

κίνδυνο ανάπτυξης συνδρόμου επιγαστρικού πόνου[134].

**SCN10A:** Η σπλαχνική υπερευαισθησία ενοχοποιείται στην παθογένεση λειτουργικών διαταραχών του γαστρεντερικού συστήματος. Οι C ίνες συμβάλλουν στη μεταφορά σπλαχνικών αισθητικών ερεθισμάτων από το γαστρεντερικό σωλήνα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Το γονίδιο *SCN10A* κωδικοποιεί το tetrodotoxin-resistant (TTX-r) sodiumchannel, Na(V)1.8/SNS (sensory-neuronspecific), το οποίο έχει ταυτοποιηθεί στις C ίνες. Οι Arisawa και συνεργάτες[193] διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της λειτουργικής δυσπεψίας και πολυμορφισμών του *SCN10A* (2884 A>G, 3218 C>T και 3275 T>C) σε 297 δυσπεπτικούς ασθενείς και σε 345 μάρτυρες ελεύθερους συμπτωμάτων. Συμπέραναν ότι τα άτομα με το αλληλίο 2884 G, με το αλληλόμορφο 3275 T αλλά όχι με το αλληλόμορφο 3218 T του *SCN10A* βρίσκονταν σε μειωμένο κίνδυνο για λειτουργική δυσπεψία, τόσο για σύνδρομο του επιγαστρικού πόνου όσο και για το σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας, ειδικά στους *H.pylori* αρνητικούς ασθενείς.

### 3.4. Περιορισμοί των διαθέσιμων μελετών

Οι γενετικές μελέτες συσχέτισης πολυμορφισμών στη λειτουργική δυσπεψία έχουν αποφέρει ποικίλλα και μη συνεπή αποτελέσματα για τα υποψήφια γονίδια. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τις διαφορές στη σύνθεση των πληθυσμών και ενδέχεται να επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Επιπλέον, ο ορισμός της λειτουργικής δυσπεψίας έχει τροποποιηθεί με την πάροδο του χρόνου. Η διαδικασία επιλογής των μαρτύρων είναι επίσης αμφισβητήσιμη στις μελέτες λειτουργικών παθήσεων, καθώς τα άτομα χωρίς δυσπεπτικά συμπτώματα δεν είναι απαραίτητα υγιείς μάρτυρες [194]. Επιπλέον, στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες η συσχέτιση μεταξύ του υποψήφιου γονότυπου και λειτουργικής δυσπεψίας έχει διερευνηθεί σε μικρά δείγματα χωρίς να γίνει εκτίμηση του κατάλληλου μεγέθους του δείγματος. Επομένως δεν μπορεί να αποκλειστεί το σφάλμα τύπου II. Τέλος, οι περισσότερες μελέτες έχουν διεξαχθεί στην Ασία και οι δυτικοί πληθυσμοί έχουν χαμηλή εκπροσώπηση. Στους πίνακες 6 και 7 αναφέρονται οι γενετικές μελέτες συσχέτισης υποψηφίων πολυμορφισμών γονιδίων με τη δυσπεψία [195].

**Πίνακας 6. Γενετικές μελέτες συσχέτισης γονιδιακών πολυμορφισμών που σχετίζονται με τη γαστρεντερική κινητικότητα και αισθητικότηταστη λειτουργική δυσπεψία**

Αναφορά	Προέλευση μελέτης	ΛΔ ασθενείς / μάρτυρες, <i>n</i>	Πολυμορφισμοί που μελετήθηκαν	Συσχέτιση με τη νόσο
Holtmann και συν <sup>[127]</sup>	ΗΠΑ	ΜΕΛΕΤΗ Α: 67/259 ΜΕΛΕΤΗ Β: 56/112	GNB3 C825T (CC)	ΛΔ
Camilleri και συν <sup>[128]</sup>	ΗΠΑ	41/47	GNB3 C825T (CC) ή (TT)	Δυσπεψία μη σχετιζόμενη με το γεύμα
Van Lelyveld και συν <sup>[130]</sup>	Ολλανδία	112/336	GNB3 C825T 825T	ΛΔ
Tahara και συν <sup>[129]</sup>	Ιαπωνία	89/94	GNB3 C825T 825TT	ΛΔ σε <i>H. pylori</i> (-)
Oshima και συν <sup>[131]</sup>	Ιαπωνία	68/761	GNB3 C825T 825TT	ΣΕΠ

Shimpuku και συν <sup>[132]</sup>	Ιαπωνία	74/64	GNB3 C825T 825CC	ΣΜΔ με διαταραχή της γαστρικής κένωσης και του αισθήματος πείνας στη ΛΔ
Park και συν <sup>[133]</sup>	Κορέα	102/148	GNB3 C825T 825CC	ΛΔ στα παιδιά
Hwang και συν <sup>[134]</sup>	Κορέα	112/269	GNB3 C825T	Όχι συσχέτιση
Camilleri και συν <sup>[128]</sup>	ΗΠΑ	41/47	SERT-P(SLC6A4)	Όχι συσχέτιση
Van Lelyveld και συν <sup>[130]</sup>	Ολλανδία	112/336	SERT-P(SLC6A4)	Όχι συσχέτιση
Toyoshima και συν <sup>[150]</sup>	Ιαπωνία	53/646	SLC6A45-HTTLPR allele	ΣΜΔ
Arisawa και συν <sup>[151]</sup>	Ιαπωνία	223/172	SERT-P(SLC6A4)	Όχι συσχέτιση
Park και συν <sup>[133]</sup>	Κορέα	102/148	SERT-P(SLC6A4)	Όχι συσχέτιση
Hwang και συν <sup>[134]</sup>	Κορέα	112/269	SLC6A45-HTTLPR (S/S)	Αντίστροφη συσχέτιση με ΣΕΠ σε <i>H. pylori</i> (+)

Arisawa και συν <sup>[151]</sup>	Ιαπωνία	223/172	pri-microRNA-325	ΛΔ Αλληλεπιδρά μεSLC6A4 αυξάνοντας την ευαισθησία στη ΛΔ, ειδικά σε <i>H. pylori</i> (-)
Camilleri και συν <sup>[128]</sup>	ΗΠΑ	41/47	5-HT1A, 5-HT2A, 5HT2C	Όχι συσχέτιση
Van Lelyveld και συν <sup>[130]</sup>	Ολλανδία	112/336	HTR3A C178T	Όχι συσχέτιση
Mujakovic και συν <sup>[154]</sup>		NA	HTR3Ac-42C>T HTR3Ac-42T	Σοβαρή ΛΔ
Tahara και συν <sup>[153]</sup>	Ιαπωνία	91/93	5HTR2A C 102T	Όχι συσχέτιση
Camilleri και συν <sup>[128]</sup>	ΗΠΑ	41/47	a2a, a2c αδρενούποδοχέας	Όχι συσχέτιση

Hwang και συν <sup>[134]</sup>	Κορέα	112/269	a2a	Όχι συσχέτιση
Camilleri και συν <sup>[128]</sup>	ΗΠΑ	41/47	CCK1, CCK υποκινητής	Όχι συσχέτιση
Hwang και συν <sup>[134]</sup>	Κορέα	112/269	CCK1R intron779 T>C	Όχι συσχέτιση
Tahara και συν <sup>[158]</sup>	Ιαπωνία	124/119	CCK-1 intron 1 779T	ΣΜΔ σε άνδρες
Tahara και συν <sup>[192]</sup>	Ιαπωνία	109/98	TRPV1 G315C 315CC	Αντίστροφη συσχέτιση με ΛΔ, ΣΕΠ, ΣΜΔ, <i>H. pylori</i> (+)
Hwang και συν <sup>[134]</sup>	Κορέα	112/269	TRPV1 G945C CC	Αντίστροφη συσχέτιση με ΛΔ, ΣΜΔ, ΣΕΠ ειδικά σε <i>H. pylori</i> (+)



---

Arisawa και συν <sup>[193]</sup>	Ιαπωνία	297/345	SCN10A 3218CC	Αντίστροφη συσχέτιση με ΛΔ
Arisawa και συν <sup>[193]</sup>	Ιαπωνία	297/345	SCN10A 2884A>G	Αντίστροφη συσχέτιση με ΛΔ, ΣΕΠ, ΣΜΔ ειδικά σε <i>H. pylori</i> (-)
Arisawa και συν <sup>[193]</sup>	Ιαπωνία	297/345	SCN10A 3275T>5	Αντίστροφη συσχέτιση με ΛΔ, ΣΕΠ, ΣΜΔ ειδικά σε <i>H. pylori</i> (-)
Tahara και συν <sup>[185]</sup>	Ιαπωνία	91/94	COMT	ΛΔ

---

ΛΔ: Λειτουργική Δυσπεψία, ΣΕΠ: Σύνδρομο Επιγαστρικού Πόνου, ΣΜΔ: Σύνδρομο Μεταγευματικής Δυσφορίας.

**Πίνακας 7. Γενετικές μελέτες συσχέτισης γονιδιακών πολυμορφισμών που σχετίζονται με τη φλεγμονή ή την ανοσολογική απάντηση στη λειτουργική δυσπεψία**

Αναφορά	Προέλευση μελέτης	ΛΔ ασθενείς / μάρτυρες, <i>n</i>	Γονιδιακοί πολυμορφισμοί που μελετήθηκαν	Συσχέτιση με τη νόσο
Tahara και συν <sup>[163]</sup>	Ιαπωνία	108/99	CD 14	Όχι συσχέτιση
Arisawa και συν <sup>[167]</sup>	Ιαπωνία	90/188	MIF G173C 173C	ΣΕΠ, ειδικά σε <i>H. pylori</i> (+)
Arisawa και συν <sup>[167]</sup>	Ιαπωνία	90/188	IL-17A	Όχι συσχέτιση
Arisawa και συν <sup>[167]</sup>	Ιαπωνία	90/188	IL17F 7488T	ΣΕΠ σε <i>H. pylori</i> (+)
Tahara και συν <sup>[171]</sup>	Ιαπωνία	134/112	RANTES promoter C-28G G φορέας	Ελαττωμένος κίνδυνος για ΣΜΔ, ειδικά σε <i>H. pylori</i> (+)
Tahara και συν <sup>[179]</sup>	Ιαπωνία	111/106	TLR2 -196 to -174	Αντίστροφη συσχέτιση με ΛΔ και ΣΜΔ σε <i>H. pylori</i> (+)

Tahara και συν <sup>[179]</sup>	Ιαπωνία	111/106	MBL2	Όχι συσχέτιση
Tahara και συν <sup>[180]</sup>	Ιαπωνία	89/95	C242T p22PHOX	Αντιστρόφως συσχετίζεται με ΛΔ σε <i>H. pylori</i> (+)
Arisawa και συν <sup>[181]</sup>	Ιαπωνία	87/185	COX-1	ΣΕΠ σε γυναίκες
Park και συν <sup>[184]</sup>	Κορέα	89/180	NOS Τ αλληλόμορφο	ΛΔ

ΛΔ: Λειτουργική Δυσπεψία, ΣΕΠ: Σύνδρομο Επιγαστρικού Πόνου, ΣΜΔ: Σύνδρομο Μεταγευματικής Δυσφορίας.

**Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. Εισαγωγή

Η λειτουργική δυσπεψία είναι ένα κοινό κλινικό σύνδρομο που εμφανίζεται περίπου στο 25% του πληθυσμού [39]. Σύμφωνα με τα κριτήρια ROME III [2], η λειτουργική δυσπεψία ορίζεται ως η παρουσία ενός ή περισσότερων από τα ακόλουθα: επιγαστρικού πόνου ή καύσου, μεταγευματικής πληρότητας, πρόωρου κορεσμού στους τελευταίους τρεις μήνες, με έναρξη των συμπτωμάτων τουλάχιστον έξι μήνες πριν από τη διάγνωση απουσία οργανικής νόσου που να εξηγεί τα συμπτώματα.

Ποικίλοι παθογενετικοί μηχανισμοί όπως η σπλαχνική υπερευαισθησία [13,14], οι γαστρεντερικές κινητικές διαταραχές [10-12], και οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες [33-35] έχουν προταθεί για τη λειτουργική δυσπεψία. Επιπλέον, υπάρχουν ολοένα αυξανόμενα στοιχεία ότι η προδιάθεση στη λειτουργική δυσπεψία επηρεάζεται από κληρονομικούς παράγοντες και τη φλεγμονή καθώς έχουν αναφερθεί οικογενής συσσώρευση περιστατικών [111] και συσχετίσεις διάφορων γονοτύπων με λειτουργική δυσπεψία [195]. Αν και ο ρόλος της λοίμωξης από *H.pylori* στην παθογένεση της λειτουργικής δυσπεψίας παραμένει ασαφής [39], η θεραπεία εκρίζωσης μπορεί να οδηγήσει σε ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ένα ποσοστό των ασθενών [49,50], υποδεικνύοντας έναν ρόλο της φλεγμονής στην παθογένεση του συνδρόμου.

## 1.1 Συσχετίσεις γονιδιακών πολυμορφισμών με λειτουργική δυσπεψία

**1.1.1** Το γονίδιο *CD14* είναι μεσολαβητής της φλεγμονώδους απάντησης στην πρώτη γραμμή άμυνας του ξενιστή με αναγνώριση του λιποπολυσακχαρίτη, ενός συστατικού του εξωτερικού κυτταρικού τοιχώματος του *H. pylori* [159]. Πρόσφατα αναφέρθηκε ότι τα επίπεδα της διαλυτής πρωτεΐνης CD14 ήταν υψηλότερα σε *H. pylori* θετικούς ασθενείς [160]. Οι πολυμορφισμοί του υποκινητή του γονιδίου *CD14* μπορούν να επηρεάσουν τη βαρύτητα της φλεγμονής του γαστρικού βλεννογόνου και συνεπώς ενδέχεται να τροποποιήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης λειτουργικής δυσπεψίας.

**1.1.2** Ο πολυμορφισμός γονιδίου της υπομονάδας B3 της πρωτεΐνης G (*GNB3*) σχετίζεται με εναλλακτική δραστηριότητα της πρωτεΐνης G και της μετάδοσης σήματος. Το αλληλόμορφο 825T του πολυμορφισμού rs5443 σχετίζεται με αυξημένη ενεργοποίηση της πρωτεΐνης G, ενώ η παρουσία του αλληλόμορφου C είναι προγνωστική μειωμένης ενεργοποίησης της πρωτεΐνης G. Η μεταβολή στη μετάδοση σήματος που σχετίζεται με CC ή TT γονότυπο μπορεί να συμβάλλει στις διαταραχές της γαστροδωδεκαδακτυλικής κινητικότητας και αισθητικότητας που παρατηρούνται στη λειτουργική δυσπεψία [123-126].

**1.1.3** Το γονίδιο του παράγοντα αναστολής μετανάστευσης μακροφάγων (*MIF*), που οδηγεί σε υπέρμετρη φλεγμονώδη απάντηση τόσο άμεσα όσο και μέσω επαγωγής της έκκρισης προφλεγμονώδους κυτοκίνης [164,165] έχει συσχετιστεί με τη φλεγμονώδη απόκριση στην *H. pylori* λοίμωξη [166]. Επομένως, υπάρχει η πιθανότητα οι πολυμορφισμοί του γονιδίου *MIF* να προδιαθέτουν σε ανάπτυξη λειτουργικής δυσπεψίας σε άτομα με *H. pylori*

λοίμωξη.

**1.1.40** υποδοχέας capsaicin/vanilloid (transientreceptorpotentialvanilloid1, TRPV1) έχει δειχθεί ότι εκφράζεται στο γαστρεντερικό σωλήνα ως ένα μέλος της υπερικογένειας των αισθητικών ιοντικών διαύλων [188, 190]. Επομένως μπορεί να υπάρχει μια πιθανή συσχέτιση του πολυμορφισμού του γονιδίου *TRPV1* με τη ρύθμιση της γαστρεντερικής αισθητικότητας.

Οι μελέτες συσχέτισης των πολυμορφισμών του γονιδίου *GNB3* με τη λειτουργική δυσπεψία έχουν δώσει ποικίλα αποτελέσματα μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών, κάτι που θα μπορούσε να οφείλεται στη διαφορετική γονοτυπική σύνθεση των πληθυσμών [127-133]. Από την άλλη πλευρά, οι πολυμορφισμοί των γονιδίων *CD14*, *MIF*, και *TRPV1* έχουν μελετηθεί στους Ιάπωνες, αλλά όχι σε δυτικό πληθυσμό [163, 167, 192].

Ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν να διερευνήσουμε τη συσχέτιση των γονιδιακών πολυμορφισμών *CD14* rs2569190, *GNB3* rs5443, *MIF* rs755622, και *TRPV1* rs222747 με τη λειτουργική δυσπεψία σε μία σαφώς καθορισμένη κοόρτη του ελληνικού πληθυσμού.

## 2. Ασθενείς και Μέθοδοι

### 2.1 Ο πληθυσμός της μελέτης

Συμπεριλήφθηκαν εξωτερικοί ασθενείς με συμπτώματα δυσπεψίας που εξετάστηκαν στην Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Άττικόν από τον Ιανουάριο του 2011 έως τον Μάρτιο του 2013.

Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ROME III για τη λειτουργική δυσπεψία κατηγοριοποιήθηκαν στις ομάδες του συνδρόμου επιγαστρικού πόνου ή της μεταγευματικής δυσφορίας ανάλογα [2], και συμπλήρωσαν ένα τροποποιημένο ερωτηματολόγιο βαθμολόγησης των γαστρεντερικών ενοχλημάτων (Gastrointestinal Symptoms Rated Scale, GSRS) [196] -στην ελληνική γλώσσα- για να αξιολογηθεί η βαρύτητα των συμπτωμάτων. Τους ζητήθηκε να βαθμολογήσουν τη σοβαρότητα έξι διαφορετικών συμπτωμάτων (τομείς GSRS) κατά την τελευταία εβδομάδα από το 1 έως 7 (1 = το πιο θετικό και 7 = το πιο αρνητικό σκορ). Τα συμπτώματα που εκτιμήθηκαν ήταν ο πόνος ή η δυσφορία στο άνω μέρος της κοιλιάς, το αίσθημα καύσου, το άλγος πείνας, η ναυτία, ο μετεωρισμός στο άνω μέρος της κοιλιάς και οι ερυγές. Για την ένταξη στη μελέτη, έπρεπε δύο από αυτά τα συμπτώματα να βαθμολογηθούν πάνω από 3.

Ασθενείς με σοβαρή συστηματική νόσο, κακοήθεια σε άλλα όργανα, ασθενείς με λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και αντιβιοτικών αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Επίσης τρέχουσα ή κατά τη διάρκεια των τριών



τελευταίων μηνών χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων ή H<sub>2</sub> αποκλειστών αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού.

## 2.2 Παρεμβάσεις

Οι κατάλληλοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού για να αποκλειστούν σημαντικά νοσήματα και να ελεγχθούν για λοίμωξη από το *H. pylori*. Ασθενείς με σημαντικά ευρήματα από την ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού, όπως πεπτικό έλκος, οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση, κακοήθειες ή ενδοσκοπικά ευρήματα που υποδεικνύουν σοβαρή γαστρίτιδα, αποκλείστηκαν.

Η λοίμωξη από *Helicobacter pylori* καθορίστηκε με βάση την ιστολογία και τη δοκιμασία ταχείας ουρεάσης. Η λοίμωξη διαγνώστηκε όταν τουλάχιστον μία από τις δύο εξετάσεις ήταν θετική.

Τέλος, 20 cc περιφερικού αίματος ελήφθη από τους ασθενείς για εξαγωγή του DNA.

Αίμα από αρχείο υγιών ατόμων ταιριασμένων ως προς το φύλο και την ηλικία (άτομα χωρίς συμπτώματα από το άνω και κάτω μέρος της κοιλιάς για περίοδο 12 μηνών τουλάχιστον) χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα ελέγχου.

Η επιτροπή δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αττικών ενέκρινε το πρωτόκολλο της διδακτορικής διατριβής και οι συμμετέχοντες υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης κατά την εισαγωγή.

### 2.2.1 Γονοτύπηση

Μελετήθηκαν οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί *CD14* rs2569190, *GNB3* rs5443, *MIF* rs755622 και *TRPV1* rs222747, χρησιμοποιώντας μεθόδους που βασίζονται στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης.

Γονιδιακό DNA εξήχθη από το περιφερικό αίμα χρησιμοποιώντας το NucleoSpin® (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren, Germany) κιταίματος σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Η γονοτύπηση για το rs2569190 του γονιδίου *CD14* διεξήχθη χρησιμοποιώντας μεθόδους που περιγράφονται από τους Gazouli και συνεργάτες [197]. Ο υποκινητής του γονιδίου του *CD14* υποδοχέα ενισχύεται από τους εκκινητές CDP-1(5' TTGGTGCCAACAGATGAGGTTTCAC3') και CDP- 2 (5' TTCTTTCCTACACAGCGGCACCC 3') κάτω από τις εξής συνθήκες: αρχική αποδιάταξη στους 95 °C για 5 min, ακολουθούμενη από 35 κύκλους στους 92 °C για 40 sec, στους 62 °C για 35 sec, και στους 72 °C για 50 sec. Το τελικό βήμα της επέκτασης επιμηκύνεται για 5 min. Το 561 bp προϊόν της PCR διασπάται με το ένζυμο περιορισμού *HaeIII* (New England Biolabs Inc., Beverly, MA, USA) σε τεμάχια μήκους 204, 201 και 156bp κατά την παρουσία του αυθεντικού τύπου αλληλίου. Η παραλλαγή του αλληλόμορφου δείχνει απώλεια μιας *HaeIII* θέσης διαχωρισμού, οδηγώντας στην παρουσία των τεμαχίων μήκους 360 και 201 bp.

Το *GNB3*rs5443 καθορίστηκε με την τεχνική PCR-ανάλυση πολυμορφισμού μεγέθους περιοριστικών τμημάτων που έχει παλαιότερα περιγραφεί [123,129].

Οι εκκινητές για το *GNB3* είναι ως εξής: εμπρόσθιος 5'-tgaccacttgccacccgtgc-3' και ανάστροφος 5'-gcagcagccagggctggc-3'. Έγινε αποδιάταξη του DNA στους 95 °C για 5 min, ακολουθούμενη από 30 κύκλους στους 95 °C για 45 sec, στους 68 °C για 45 sec, και στους 72 °C για 45 sec, με τελική επέκταση 7 min στους 72 °C. Το 268-bp προϊόν περιορίζεται με *Bsa*JI (New England Biolabs, Inc.). Το μη περιορισμένο 268-bp προϊόν αντιπροσωπεύει το T αλληλόμορφο, ενώ το C αλληλόμορφο αποκόπτεται σε 116-bp και 152-bp τεμάχια.

Η γονοτύπηση για το *MIFrs755622* πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο που περιγράφηκε από τους Choi H J και συνεργάτες [198]. Οι εκκινητές για το MIF: εμπρόσθιος 5'-CTAAGAAAGACCCGAGGCGA -3' και ανάστροφος 5'-GGCACGTTGGTGTTCACGAT-3'. Ακολουθεί πέψη του προϊόντος με το ένζυμο περιορισμού *Alu*I (New England Biolabs, Inc.).

Το αλληλόμορφο -173G είχε ως αποτέλεσμα 268- και 98-bp τεμάχια, ενώ το αλληλόμορφο -173C αναγνωρίστηκε με τα 206-, 98- και 62-bp τεμάχια.

Για το *TRPV1rs222747* γίνεται αλληλοειδική PCR με τους εξής εκκινητές:

TRPV315R: 5'- CCAGGCTCCCGCAGTGAGTCAGGCA -3',

TRPV315FWG: 5'-GACGAGCATCTACAATGAGATTCTGATG -3'

TRPV315FMC: 5'- GACGAGCATCTACAATGAGATTCTGATC -3'

Μετά από αποδιάταξη στους 96 °C για 15 min, διεξάγονται 35 PCR κύκλοι (στους 96 °C για 15 sec, στους 56 °C για 30 sec, και στους 72 °C για 30 sec), ακολουθούμενοι από τελική επέκταση στους 72 °C για 5 min [192].

### 2.2.2 Καταληκτικά σημεία της διδακτορικής διατριβής

Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν να εξεταστεί η συσχέτιση των γονιδιακών πολυμορφισμών που μελετήθηκαν με τη λειτουργική δυσπεψία.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία μελέτης ήταν να διερευνηθεί η συσχέτιση των πολυμορφισμών των γονιδίων που μελετήθηκαν με (i) τον κλινικό υπότυπο της λειτουργικής δυσπεψίας και τη λοίμωξη από το *H. pylori* και (ii) τη βαρύτητα των συμπτωμάτων μεταξύ των δυσπεπτικών.

### 2.2.3 Στατιστική επεξεργασία

Τα κατηγορικά δεδομένα παρουσιάζονται ως αριθμός (%) και τα ποσοτικά δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή ( $\pm$  τυπική απόκλιση ή  $\pm$  τυπικό σφάλμα της μέσης τιμής), ανάλογα με την κατανομή τους.

Η ισορροπία Hardy-Weinberg των συχνοτήτων των υπό μελέτη γονιδιακών πολυμορφισμών στους ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία και στους μάρτυρες αξιολογήθηκε με τον έλεγχο chi-squared ( $\chi^2$ ) καλής προσαρμογής.

Οι συχνότητες γονότυπου / αλληλόμορφου προσδιορίστηκαν με το λογισμικό [http:// bioinfo.iconologia.net/SNPstats](http://bioinfo.iconologia.net/SNPstats) [199]. Χρησιμοποιήσαμε το μοντέλο της συγκυριαρχίας για να συγκρίνουμε συχνότητες πολυμορφισμών και αλληλόμορφων με chi-square με τη διόρθωση του Yates και να υπολογίσουμε το λόγο σχετικών πιθανοτήτων (OR) και το κατά 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI). Αυτό το μοντέλο επιτρέπει στον κάθε γονότυπο να δώσει έναν διαφορετικό και μη προσθετικό κίνδυνο. Συγκρίνει ετερόζυγους και ομόζυγους

γονοτύπους για το αλληλόμορφο φέρει την παραλλαγή με τους ομόζυγουςγονότυπους για το πιο συχνό αλληλόμορφο. Για κάθε πολυμορφισμό με δύο αλληλόμορφα σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων, η υπόθεση ενός μοντέλου συγκυριαρχίας απαιτεί δοκιμασία πίνακα  $2 \times 3$ , ως κατάλληλη δοκιμασία συσχέτισης. Οι μετρήσεις του μεγέθους επίδρασης είναι οι σχετικοί κίνδυνοι για τον ετεροζυγωτικό και τον ομοζυγωτικό γονότυπο (με τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους).

Από όσο γνωρίζουμε, το μοντέλο συγκυριαρχίας έχει χρησιμοποιηθεί σε όλες τις γονιδιακές μελέτες συσχέτισης της λειτουργικής δυσπεψίας, μέχρι στιγμής. Ως εκ τούτου, το χρησιμοποιήσαμε για να έχουμε αποτελέσματα συγκρίσιμα με εκείνα των προηγούμενων μελετών. Επιπλέον, το μοντέλο δεν είναι κατώτερο από τα άλλα μοντέλα που χρησιμοποιούνται σε μελέτες συσχέτισης, όσον αφορά τη στατιστική ισχύ [200].

Χρησιμοποιήσαμε μη παραμετρικέςδοκιμασίες για να αναλύσουμε τις κατηγορικές και τις μη συνεχείς ποσοτικές μεταβλητές.

Η σημαντικότητα για όλες τις στατιστικές μεθόδους ορίστηκε ως  $p < 0.05$ .

### **2.2.3.1 Εκτίμηση μεγέθους δείγματος**

Υπολογίσαμε το μέγεθος του δείγματός μας χρησιμοποιώντας τον επιπολασμό του *GNB3 rs5443* στις δυτικές μελέτες [127, 128, 130]. Σε μία εξομοιωμένη μελέτη ασθενών-μαρτύρων όπως η δική μας, με πιθανότητα έκθεσης στο δείγμα των μαρτύρων ίση με 0,50 και με συντελεστή συσχέτισης για έκθεση μεταξύ εξομοιωμένων ασθενών και μαρτύρων 0,20, ένα δείγμα με

τουλάχιστον 170 περιπτώσεις ασθενών και (ίσο αριθμό εξομοιωμένων μαρτύρων) απαιτείται για να επιτευχθεί με ισχύ 80% ανίχνευση λόγου σχετικών πιθανοτήτων (oddsratio) ίσο με 2,00 (με βάση μέσο επιπολασμό της παραλλαγής *GNB3* rs5443 TT στις Δυτικές μελέτες: 11,3% έναντι 6,5% σε δυσπεπτικούς και μάρτυρες, αντίστοιχα), έναντι της εναλλακτικής επιλογής των ίσων πιθανοτήτων χρησιμοποιώντας *chi-squared test* με επίπεδο σημαντικότητας 0,05.

### 2.3 Αποτελέσματα

Αρχικά εξετάσαμε 289 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ROME III για τη λειτουργική δυσπεψία. 31 από αυτούς εξαιρέθηκαν εξαιτίας των ευρημάτων της ενδοσκόπησης, συννοσηροτήτων και φαρμάκων που απαγορεύονται από το πρωτόκολο της διατριβής, ενώ 81 δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης λόγω χαμηλής βαθμολογίας της βαρύτητας των συμπτωμάτων. Τρεις επιπλέον ασθενείς εξαιρέθηκαν, επειδή δεν εξήχθη επαρκής ποσότητα DNA από το αίμα τους.

Ως εκ τούτου, έγινε γονοτύπηση 174 ασθενών με λειτουργική δυσπεψία και αρχειοθετημένου αίματος 181 υγιώνatóμων εξομοιωμένων ως προς το φύλο (άρρηνες: 61 έναντι 68) και την ηλικία ( $50.2 \pm 15$  έναντι  $53.7 \pm 12$  ετών) που δεν είχαν ενοχλήματα από την κοιλιά κατά τους τελευταίους 12 μήνες, τουλάχιστον.

Τα βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Συμπεριλήφθησαν 115 ασθενείς (66%) με σύνδρομο επιγαστρικού πόνου και 59 (34%) ασθενείς με σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας. Η λοίμωξη από *Helicobacter pylori* ανιχνεύθηκε σε 71 (41%) ασθενείς (46 και 25 στην ομάδα του επιγαστρικού πόνου και της μεταγευματικής δυσφορίας, αντίστοιχα). Ο κοιλιακός πόνος / δυσφορία και ο μετεωρισμός κυριαρχούσαν στα συμπτώματα δυσπεψίας (υψηλότερες βαθμολογίες στις αντίστοιχες περιοχές της GSRS).

**Πίνακας 8. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία**

Χαρακτηριστικά των ασθενών	N=174
Φύλο, n (%)	
Άρρεν/Θήλυ	61 (35,1)/113 (64,9)
Ηλικία (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση), έτη	50,2 ± 15,0
Τύπος δυσπεπτικού συνδρόμου, n (%)	
Επιγαστρικός πόνος	115 (66,1)
Μεταγευματική δυσφορία	59 (33,9)
<i>H.pylori</i> λοίμωξη, n (%)	71 (40,8)
Σκορ βαρύτητας συμπτωμάτων (μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα της μέσης τιμής)	
Επιγαστρικός πόνος ή δυσφορία	4,18 ± 0,08
Αίσθημα επιγαστρικού καύσου	1,91 ± 0,10
Άλγος πείνας	1,80 ± 0,10
Ναυτία	1,78 ± 0,10
Μετεωρισμός επιγαστρίου	2.51 ± 0.12
Ερυγές	2,03 ± 0,11



### 2.3.1 Πρωτογενές καταληκτικό σημείο

Καμία απόκλιση από την ισορροπία Hardy-Weinberg δεν παρατηρήθηκε ούτε σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία ούτε στους μάρτυρες, όσον αφορά την κατανομή του γονότυπου για όλους τους πολυμορφισμούς.

Ο επιπολασμός των γονιδιακών πολυμορφισμών που μελετήθηκαν σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία και σε μάρτυρες παρουσιάζεται στον Πίνακα 9. Ειδικότερα:

- Η ομοζυγωτία για το γονότυπο TT και το T αλληλίο του γονιδίου *CD14* συσχετίστηκαν σημαντικά ([95% CI]) με τη λειτουργική δυσπεψία (OR= 2,65, 95%CI 1,42 – 4,94 και OR= 1,67, 95%CI 1,23 – 2,26, αντίστοιχα).
- Οι γονότυποι CT, TT και οι συχνότητες του T αλληλίου της *GNB3* έδειξαν επίσης σημαντική συσχέτιση με λειτουργική δυσπεψία (OR= 2,18, 95%CI 1,35 – 3,54, OR= 3,46 95%CI 1,30 – 9,23 και OR= 2,18 95%CI 1,48 – 3,19).
- Ο ετερόζυγος γονότυπος GC *MIF* ήταν πιο συχνός στους δυσπεπτικούς ασθενείς (OR= 1,67 95%CI 1,07 – 2,60).
- Ο ομόζυγος γονότυπος CC και το αλληλίο C του γονιδίου *TRPV1* ήταν πιο συχνά στους μάρτυρες (OR= 0,47 95%CI 0,25–0,87 και OR= 0,69 95%CI 0,51–0,92, αντίστοιχα).

**Πίνακας 9. Επιπολασμός των υπό μελέτη πολυμορφισμών στους  
δυσπεπτικούς ασθενείς και τους μάρτυρες**

	Δυσπεπτικοί ασθενείς (N=174), n (%)	Υγιείς μάρτυρες (N=181), n(%)	OR (95% CI), p
<b><i>CD14</i> rs2569190</b>			
CC γονότυπος	61 (35,06)	87 (48,07)	1
CT γονότυπος	74 (42,53)	73 (40,33)	1,45 (0,97–2,29), 0,129
TT γονότυπος	39 (22,41)	21 (11,23)	2,65 (1,42–4,94), 0,002
C αλληλόμορφο	196 (56,32)	247 (68,23)	1
T αλληλόμορφο	152 (43,68)	115 (32,67)	1,67 (1,23–2,26), 0,0011
<b><i>GNB3</i> rs5443</b>			
CC γονότυπος	99 (56,89)	137 (75,69)	1
CT γονότυπος	60 (34,48)	38 (20,99)	2,18 (1,35–3,54), 0,0013
TT γονότυπος	15 (8,62)	6 (3,32)	3,46 (1,30–9,23), 0,009
C αλληλόμορφο	258 (74,14)	312 (86,19)	1
T αλληλόμορφο	90 (25,86)	50 (13,81)	2,18 (1,48–3,19) 0,00005
<b><i>MIF</i> rs755622</b>			
GG γονότυπος	95 (54,60)	119 (65,75)	1
GC γονότυπος	72 (41,38)	54 (29,83)	1,67 (1,07–2,60), 0,025
CC γονότυπος	7 (4,02)	8 (4,42)	1,09 (0,38–3,13), 1
G αλληλόμορφο	262 (75,29)	292 (80,66)	1
C αλληλόμορφο	86 (24,71)	70 (19,34)	1,37 (0,96–1,96), 0,08
<b><i>TRPV1</i> rs222747</b>			

---

GG γονότυπος	64 (36,78)	48 (26,52)	1
GC γονότυπος	83 (47,70)	90 (49,72)	0,69 (0,43–1,12), 0,14
CC γονότυπος	27 (15,52)	43 (23,76)	0,47 (0,25–0,87), 0,02
G αλληλόμορφο	211 (60,63)	186 (51,38)	1
C αλληλόμορφο	137 (39,37)	176 (48,62)	0,69 (0,51–0,92); 0,015

---

### 2.3.2 Δευτερεύοντα τελικά σημεία

Στον Πίνακα 10 παρατηρούμε ότι όλοι οι πολυμορφισμοί των γονιδίων που μελετήθηκαν κατανέμονται ομοιόμορφα στους δύο τύπους του κλινικού συνδρόμου της δυσπεψίας, δηλαδή στον επιγαστρικό πόνο και την μεταγευματική δυσφορία.

Παρόμοια κατανομή των πολυμορφισμών που μελετήθηκαν ανιχνεύθηκε μεταξύ *H. pylori* θετικών και αρνητικών ατόμων με λειτουργική δυσπεψία.

Ο Πίνακας 10 δείχνει επίσης τη συσχέση των πολυμορφισμών που μελετήθηκαν με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία, μετρούμενη στα έξι πεδία της τροποποιημένης κλιμακας GSRS.

Συγκεκριμένα:

- Ο ομόζυγος γονότυπος TT του *CD14* rs2569190 και η παρουσία του αλληλόμορφου T συσχετίστηκαν σημαντικά με χαμηλότερη βαθμολογία του επιγαστρικού πόνου ( $p = 0,011$  και  $p = 0,004$ ), ενώ ο ετερόζυγος γονότυπος συσχετίστηκε σημαντικά με υψηλότερες βαθμολογίες επιγαστρικού καύσου ( $p = 0,038$ ) και ναυτίας ( $p = 0,012$ ), αντίστοιχα.
- Χαμηλότερη βαθμολογία στις ερυγές ( $p = 0,027$ ) συσχετίστηκε με τον ετεροζυγώτο *MIF* rs755622 γονότυπο.
- Επιπλέον, οι ετεροζυγώτες *MIF* rs755622 δυσπεπτικοί είχαν χαμηλότερες βαθμολογίες για άλγος πείνας, ναυτία και μετεωρισμό, ωστόσο, αυτή η παρατήρηση δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

**Πίνακας 10. Συσχέτιση των υπό μελέτη πολυμορφισμών με τον τύπο του κλινικού συνδρόμου της λειτουργικής δυσπεψίας, τη λοίμωξη με το *H.pylori* και το σκορ βαρύτητας των συμπτωμάτων**

	Χαρακτηριστικά ασθενών		Σκορ βαρύτητας συμπτωμάτων, μέση τιμή (τυπικό σφάλμα της μέσης τιμής)					
	Σύνδρομο επιγαστρικού πόνου / σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας, n (%)	<i>H. pylori</i> θετικοί / αρνητικοί, n (%)	Επιγαστρικός πόνος και δυσφορία	Αίσθημα επιγαστρικού καύσου	Άλγος πείνας	Ναυτία	Μετεωρισμός επιγαστρίου	Ερυγές
<i>CD14rs2569190</i>	p=0,950	p=0,913	p=0,011	p=0,038	p=0,858	p=0,012	p=0,155	p=0,117
CC γονότυπος	41 (35,7) / 20 (33,9)	24 (33,8) / 37 (35,9)	4,36 (0,10)	1,77 (0,15)	1,72 (0,16)	1,62 (0,15)	2,41 (0,19)	1,72 (0,16)
CT γονότυπος	49 (42,6) / 25 (42,4)	30 (42,5) / 44 (42,7)	4,28 (0,12)	2,19 (0,16)	1,86 (0,17)	2,14 (0,18)	2,78 (0,20)	2,31 (0,18)
TT γονότυπος	25 (21,7) / 14 (23,7)	17 (23,9) / 22 (21,4)	3,72 (0,18)	1,62 (0,19)	1,82 (0,21)	1,36 (0,15)	2,15 (0,23)	1,97 (0,22)
<i>CD14rs2569190</i>	p=0,739	p=0,664	p=0,004	p=0,500	p=0,688	p=0,541	p=0,561	p=0,386
C αλληλόμορφο	131 (56,9) / 65 (55,1)	78 (54,9) / 118 (57,3)	4,33 (0,06)	1,93 (0,09)	1,78 (0,10)	1,82 (0,10)	2,55 (0,11)	1,94 (0,10)
T αλληλόμορφο	99 (43,1) / 53 (44,9)	64 (45,1) / 88 (42,7)	3,99 (0,09)	1,89 (0,10)	1,84 (0,11)	1,74 (0,11)	2,46 (0,13)	2,14 (0,12)
<i>GNB3 rs5443</i>	p=0,365	p=0,990	p=0,697	p=0,125	p=0,160	p=0,240	p=0,963	p=0,237
CC γονότυπος	64 (55,6) / 35 (59,3)	41 (57,7) / 58 (56,3)	4,20 (0,10)	1,83 (0,12)	1,72 (0,13)	1,65 (0,12)	2,51 (0,16)	2,05 (0,14)

CT γονότυπος	43 (37,4) / 17 (28,8)	24 (33,8) / 36 (35,0)	4,20 (0,12)	2,17 (0,18)	2,05 (0,20)	2,00 (0,20)	2,55 (0,22)	2,13 (0,20)
TT γονότυπος	8 (7,0) / 7 (11,9)	6 (8,5) / 9 (8,7)	4,00 (0,24)	1,47 (0,27)	1,40 (0,27)	1,80 (0,35)	2,40 (0,36)	1,47 (0,27)
<i>GNB3</i> rs54443	p=0,970	p=0,974	p=0,522	p=0,729	p=0,851	p=0,142	p=0,783	p=0,279
C αλληλόμορφο	170 (73,9) / 87 (73,7)	105 (73,9) / 152 (73,8)	4,19 (0,06)	1,91 (0,08)	1,78 (0,08)	1,71 (0,08)	2,51 (0,10)	2,07 (0,09)
T αλληλόμορφο	60 (26,1) / 31 (26,3)	37 (26,1) / 52 (26,2)	4,15 (0,10)	1,92 (0,14)	1,87 (0,13)	1,98 (0,16)	2,52 (0,16)	1,90 (0,14)
<i>MIF</i> rs755622	p=0,855	p=0,795	p=0,379	p=0,718	p=0,073	p=0,057	p=0,062	p=0,027
GG γονότυπος	64 (55,7) / 31 (52,5)	39 (54,9) / 56 (54,4)	4,12 (0,11)	1,93 (0,12)	1,91 (0,15)	1,96 (0,15)	2,74 (0,17)	2,23 (0,15)
GC γονότυπος	46 (40,0) / 26 (44,1)	30 (42,3) / 42 (40,8)	4,22 (0,11)	1,93 (0,16)	1,60 (0,14)	1,54 (0,14)	2,18 (0,17)	1,72 (0,15)
CC γονότυπος	5 (4,3) / 2 (3,4)	2 (2,8) / 5 (4,8)	4,71 (0,36)	1,57 (0,43)	2,57 (0,65)	1,86 (0,56)	2,86 (0,46)	2,43 (0,62)
<i>MIF</i> rs755622	p=0,966	p=0,434	p=0,333	p=0,506	p=0,868	p=0,112	p=0,110	p=0,188
G αλληλόμορφο	173 (75,2) / 89 (75,4)	110 (77,5) / 152 (73,8)	4,15 (0,06)	1,93 (0,08)	1,81 (0,08)	1,84 (0,08)	2,60 (0,10)	2,08 (0,09)
C αλληλόμορφο	57 (24,8) / 29 (24,6)	32 (22,5) / 54 (26,2)	4,28 (0,10)	1,87 (0,14)	1,79 (0,14)	1,59 (0,13)	2,26 (0,15)	1,87 (0,15)
<i>TRPV1</i> rs222747	p=0,524	p=1	p=0,766	p=0,965	p=0,447	p=0,172	p=0,857	p=0,278
GG γονότυπος	39 (33,9) / 25 (42,4)	26 (36,6) / 38 (36,9)	4,02 (0,16)	1,91 (0,15)	1,69 (0,16)	1,89 (0,17)	2,59 (0,20)	1,92 (0,17)
GC γονότυπος	58 (50,4) / 25 (42,4)	34 (47,9) / 49 (47,6)	4,27 (0,09)	1,92 (0,14)	1,82 (0,15)	1,61 (0,14)	2,47 (0,17)	2,20 (0,17)
CC γονότυπος	18 (15,7) / 9 (15,3)	11 (15,5) / 16 (15,5)	4,33 (0,16)	1,93 (0,25)	2,04 (0,27)	2,04 (0,30)	2,44 (0,32)	1,74 (0,25)
<i>TRPV1</i> rs222747	p=0,423	p=0,983	p=0,546	p=0,888	p=0,242	p=0,828	p=0,601	p=0,991

G αλληλόμορφο	136 (59,1) / 75 (63,5)	86 (60,6) / 125 (60,7)	4,11 (0,08)	1,91 (0,08)	1,74 (0,09)	1,78 (0,09)	2,55 (0,11)	2,03 (0,10)
C αλληλόμορφο	94 (40,9) / 43 (36,5)	56 (39,4) / 81 (39,3)	4,29 (0,07)	1,92 (0,11)	1,91 (0,12)	1,78 (0,12)	2,46 (0,14)	2,02 (0,12)

Τέλος, πραγματοποιήσαμε μια post-hoc ανάλυση για να εξετάσουμε την πιθανή συσχέτιση των εξεταζόμενων γονιδιακών πολυμορφισμών / αλληλόμορφων με την *H. pylori* λοίμωξη στους δύο κλινικών υπότυπους της δυσπεψίας (Πίνακας 11). Η ανάλυση αποκάλυψε ότι το αλληλόμορφο MIF rs755622G ήταν σημαντικά ( $p = 0,03$ ) συχνότερο στους *H. pylori* θετικούς με σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας ασθενείς.



**Πίνακας 11.Συσχέτιση των υπό μελέτη πολυμορφισμών με την *H. pylori* λοίμωξη στα δύο κλινικά σύνδρομα της λειτουργικής δυσπεψίας (σύνδρομο επιγαστρικού πόνου και σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας)**

	Σύνδρομο επιγαστρικού πόνου, N= 115	Σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας, N= 59
	<i>H. pylori</i> θετικοί / αρνητικοί, n (%)	<i>H. pylori</i> θετικοί / αρνητικοί, n (%)
<i>CD14rs2569190</i>	p=0,833	p=0,668
CC γονότυπος	15 (32,6) / 26 (37,7)	9 (36,0) / 11 (32,3)
CT γονότυπος	10 (21,7) / 15 (21,7)	7 (28,0) / 7 (20,6)
TT γονότυπος	21 (45,7) / 28 (40,6)	9 (36,0) / 16 (47,1)
<i>CD14rs2569190</i>	p=0,704	p=0,839
C αλληλόμορφο	51 (55,4) / 80 (58,0)	27 (54,0) / 38 (55,9)
T αλληλόμορφο	41 (44,6) / 58 (42,0)	23 (46,0) / 30 (44,1)
<i>GNB3rs5443</i>	p=0,395	p=0,244
CC γονότυπος	24 (52,2) / 40 (58,0)	17 (68,0) / 18 (52,9)
CT γονότυπος	5 (10,9) / 3 (4,3)	1 (4,0) / 6 (17,6)
TT γονότυπος	17 (36,9) / 26 (37,7)	7 (28,0) / 10 (29,5)
<i>GNB3rs5443</i>	p=0,220	p=0,09
C αλληλόμορφο	64 (69,6) / 106 (76,8)	41 (82,0) / 46 (67,6)
T αλληλόμορφο	28 (30,4) / 32 (23,2)	9 (18,0) / 22 (32,4)
<i>MIFrs755622</i>	p=0,591	p=0,202
GG γονότυπος	23 (50,0) / 41 (59,4)	16 (64,0) / 15 (44,1)
GC γονότυπος	2 (4,3) / 3 (4,3)	0 (0) / 2 (5,9)
CC γονότυπος	21 (45,7) / 25 (36,3)	9 (36,0) / 17 (50,0)
<i>MIFrs755622</i>	p=0,493	p=0,03

G αλληλόμορφο	67 (72,8) / 106 (76,8)	43 (86,0) / 46 (67,6)
C αλληλόμορφο	25 (27,2) / 32 (23,2)	7 (14,0) / 22 (32,4)
<i>TRPV1</i> rs222747	p=0,523	p=0,356
GG γονότυπος	13 (28,3) / 26 (37,7)	13 (52,0) / 12 (35,3)
GC γονότυπος	7 (15,2) / 11 (15,9)	3 (16,0) / 5 (14,7)
CC γονότυπος	26 (56,5) / 32 (46,4)	8 (32,0) / 17 (50,0)
<i>TRPV1</i> rs222747	p=0,511	p=0,390
G αλληλόμορφο	52 (56,5) / 84 (60,9)	34 (68,0) / 41 (60,3)
C αλληλόμορφο	40 (43,5) / 54 (39,1)	16 (32,0) / 27 (39,7)

## 2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής εμπλουτίζουν την τρέχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τους πολυμορφισμούς των γονιδίων που σχετίζονται με τη λειτουργική δυσπεψία [195]. Ενώ οι μελέτες συσχέτισης του *GNB3* rs5443 με τη λειτουργική δυσπεψία έχουν διεξαχθεί σε Ευρώπη [127, 130], ΗΠΑ [128], Απω Ανατολή [129, 131-134, 201, 202] και Ινδία [203] με αντικρουόμενα αποτελέσματα, οι *CD14* rs2569190 [163], *MIF* rs755622 [167], και *TRPV1* rs222747 [192] γονότυποι έχουν μελετηθεί μόνο σε Ιάπωνες δυσπεπτικούς ασθενείς, μέχρι στιγμής.

Τα αποτελέσματά μας περιγράφουν για πρώτη φορά ότι η προδιάθεση στη λειτουργική δυσπεψία συσχετίζεται με πολυμορφισμούς γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή (*CD14*, *MIF*) και την αισθητική δυσλειτουργία (*TRPV1*) στον Ελληνικό πληθυσμό.

Επιπλέον, ο αυξημένος επιπολασμός των γονοτύπων CT και TT *GNB3* rs5443 στους δυσπεπτικούς είναι σε αντίθεση με τα ευρήματα των δυτικών μελετών. Η γερμανική μελέτη αποκάλυψε προδιάθεση στη λειτουργική δυσπεψία σχετιζόμενη με το γονότυπο CC [127], η αμερικανική μελέτη έδειξε ότι και οι δύο γονότυποι CC και TT συσχετίστηκαν με δυσπεψία μη σχετιζόμενη με γεύματα [128] και η ολλανδική μελέτη ανίχνευσε συσχέτιση μεταξύ του αλληλόμορφου γονιδίου T και της λειτουργικής δυσπεψίας [130].

Τέλος, δείξαμε για πρώτη φορά ότι μεταξύ των δυσπεπτικών, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων της νόσου σχετίζεται με τους γονότυπους *CD14* rs2569190 και *MIF* rs755622.

Το γονίδιο *GNB3* κωδικοποιεί την υπομονάδα βήτα, η οποία ρυθμίζει τη μετάδοση σημάτων που επάγονται από την κυτταρική μεμβράνη στους ενδοκυτταρικούς καταρράκτες. Ομονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (SNP) rs5443 σε αυτό το γονίδιο έχει συσχετιστεί, μεταξύ άλλων νοσημάτων, με λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές όπως η δυσπεψία και το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου [144, 195]. Το υπόβαθρο αυτής της συσχέτισης είναι ότι η διαφορετική μεταγωγή σήματος που σχετίζεται με το C ή το T αλληλόμορφο μπορεί να εμπλέκεται σε μεταβαλλόμενη γαστροδωδεκαδακτυλική αισθητικότητα και κινητικότητα που παρατηρούνται σε αυτά τα νοσήματα [204].

Το 2014, οι Dai και συνεργάτες μετα-ανάλυσαν τα δεδομένα οκτώ μελετών συσχέτισης [127-133, 201] μονονουκλεοτιδικού πολυμορφισμού rs5443 του γονιδίου *GNB3* με τη λειτουργική δυσπεψία [205]. Ο υψηλός βαθμός ετερογένειας μεταξύ των μελετών απέκλεισε την εντόπιση συσχέτισης, συνολικά. Ωστόσο, κατά την ανάλυση ευαισθησίας αποκαλύφθηκε συσχέτιση του πολυμορφισμού *GNB3* rs5443 με λειτουργική δυσπεψία στις Κορεατικές μελέτες [133, 201], αλλά όχι στις μελέτες που περιελάμβαναν συμμετέχοντες από ΗΠΑ, Ευρώπη [127, 128, 130] και Ιαπωνία [129, 131, 132].

Στην παρούσα διατριβή, ο αυξημένος επιπολασμός του αλληλόμορφου T στους δυσπεπτικούς συνέβαλε στην υψηλότερη συχνότητα των ετεροζυγωτικών CT και ομοζυγωτικών TT γονοτύπων σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Το εύρημά μας, μαζί με τα ευρήματα τριών ακόμη μελετών που δεν συμπεριλήφθηκαν στη

μετανάλυση [205]-μία υπέρ της συσχέτισης του γονοτύπου CC με το σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας [132] και μία μικρή μελέτη [202] υπέρ της συσχέτισης του T αλληλόμορφου με δυσπεψία από την Κορέα, καθώς και η μεγαλύτερη μελέτη μέχρι στιγμής, που ανίχνευσε μια σαφή συσχέτιση του TT γονοτύπου με τη λειτουργική δυσπεψία από την Ινδία [203], συμβάλλει περαιτέρω στη σύγκριση σχετικά με αυτή τη συσχέτιση.

Ο Πίνακας 12 συνοψίζει τις συχνότητες των πολυμορφισμών *GNB3* rs5443 σε μελέτες συσχέτισης με τη λειτουργική δυσπεψία:

Είναι προφανές ότι η πρωταρχική εξήγηση των προαναφερθέντων διαφορετικών αποτελεσμάτων είναι ο ποικίλος βαθμός επιπολασμού των μελετηθέντων μονονουκλεοτιδίων πολυμορφισμών στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές.

Ενώ ο επιπολασμός των αλληλομόρφων γονιδίων C και T είναι ομοιογενής μεταξύ των μαρτύρων στις ασιατικές μελέτες, η συχνότητα του αλληλόμορφου T είναι χαμηλότερη και αρκετά μεταβλητή στις ομάδες ελέγχου σε μελέτες από ΗΠΑ και Ευρώπη. Στην πραγματικότητα, αναφέρουμε εδώ τη χαμηλότερη συχνότητα του αλληλόμορφου T του *GNB3* rs5443 πολυμορφισμού μεταξύ των μαρτύρων στις δυτικές μελέτες. Μένει να αποδειχθεί αν αυτός ο χαμηλός επιπολασμός του T αλληλόμορφου από μόνος του συμβάλλει στα αντιφατικά αποτελέσματά μας σε σύγκριση με εκείνα των υπολοίπων μελετών εκτός Ασίας.

**Πίνακας 12. Συχνότητες των *GNB3*rs5443 γονιδιακών πολυμορφισμών στις γενετικές μελέτες συσχέτισης της λειτουργικής δυσπεψίας. \* υποδηλώνει σημαντικότητα υπέρ της λειτουργικής δυσπεψίας σε Δυτικούς και σε Ασιατικούς πληθυσμούς**

Δυτικές μελέτες	Παρούσα μελέτη		Holtmann και συν. (A) [127]		Holtmann και συν. (B) [127]		van Lelyveld και συν. [130]		Camilleri και συν. [128]	
	Δυσπεπτικοί (N=174), n (%)	Μάρτυρες (N=181), n (%)	Δυσπεπτικοί (N=165), n (%)	Μάρτυρες (N=161), n (%)	Δυσπεπτικοί (N=56), n (%)	Μάρτυρες (N=112), n (%)	Δυσπεπτικοί (N=112), n (%)	Μάρτυρες (N=336), n (%)	Δυσπεπτικοί (N=50), n (%)	Μάρτυρες (N=39), n (%)
<i>GNB3</i> rs5443										
CC γονότυπος	99 (56,89)	137 (75,69)	89 (53,94)*	67 (41,61)	34 (60,72)*	46 (41,07)	48 (42,86)	180 (53,57)	32 (64,00)*	17 (43,00)
CT γονότυπος	60 (34,48)*	38 (20,99)	54 (32,73)	77 (47,83)	18 (32,14)	62 (55,36)	54 (48,21)	126 (37,50)	10 (20,00)	21 (54,00)
TT γονότυπος	15 (8,62)*	6 (3,32)	22 (13,33)	17 (10,56)	4 (7,14)	4 (3,57)	10 (8,93)	30 (8,93)	8 (16,00)*	1 (3,00)
C αλληλόμορφο	258 (74,14)	312 (86,19)	232 (70,30)	211 (65,53)	86 (76,79)	154 (68,75)	150 (66,96)	486 (72,32)	74 (74,00)	55 (70,51)
T αλληλόμορφο	90 (25,86)*	50 (13,81)	98 (29,70)	111(34,47)	26 (23,21)	70 (31,25)	74 (33,04)*	186 (27,68)	26 (26,00)	23 (29,49)



Τα γονίδια *CD14* και *MIF* έχουν ενοχοποιηθεί στη διαδικασία της φλεγμονής σε λοίμωξη από *H. pylori* [159, 160, 165, 166]. Τα αποτελέσματά μας αποκαλύπτουν ότι οι γονότυποι TT *CD14* rs2569190 και CG*MIF* rs755622 είναι συχνότεροι στους δυσπεπτικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες με πηλικά διαγώνιων γινομένων (OR) 2,65 και 1,67 αντίστοιχα. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σε αντίθεση με την υπάρχουσα βιβλιογραφία από την Ιαπωνία, στην οποία δεν ανιχνεύθηκε συσχέτιση των πολυμορφισμών είτε του *CD14*rs2569190 [163] είτε του *MIF*rs755622 [167] με τη λειτουργική δυσπεψία όπως φαίνεται στον Πίνακα 13.



**Πίνακας 13. Συχνότητες των *CD14rs2569190*, *MIFrs755622* and *TRPV1rs222747* γονιδιακών πολυμορφισμών στις γενετικές μελέτες συσχέτισης της λειτουργικής δυσπεψίας. \* υποδηλώνει σημαντικότητα υπέρ της λειτουργικής δυσπεψίας**

	Παρούσα μελέτη		Tahara T και συν. [163]		Arisawa και συν. [167]		Tahara T και συν. [192]	
	Δυσπεπτικοί (N=174), n (%)	Μάρτυρες (N=181), n (%)	Δυσπεπτικοί (N= 109), n (%)	Μάρτυρες (N= 99), n (%)	Δυσπεπτικοί (N= 88), n (%)	Μάρτυρες (N= 186), n (%)	Δυσπεπτικοί (N= 109), n (%)	Μάρτυρες (N= 98), n (%)
<i>CD14rs2569190</i>								
CC γονότυπος	61 (35,06)	87 (48,07)	31 (28,40)	28 (28,30)				
CT γονότυπος	74 (42,53)	73 (40,33)	56 (51,40)	51 (51,50)				
TT γονότυπος	39 (22,41)*	21 (11,23)	22 (20,20)	21 (21,20)				
C αλληλόμορφο	196 (56,32)	247 (68,23)	118 (54,70)	107 (54,04)				
T αλληλόμορφο	152 (43,68)*	115 (32,67)	100 (46,30)	93 (46,96)				
<i>MIF rs755622</i> ,								
GG γονότυπος	95 (54,60)	119 (65,75)			47 (53,41)	119 (63,98)		
GC γονότυπος	72 (41,38)*	54 (29,83)			38 (43,18)	59 (31,72)		
CC γονότυπος	7 (4,02)	8 (4,42)			3 (3,41)	8 (4,30)		
G αλληλόμορφο	262 (75,29)	292 (80,66)			132 (75,00)	297 (79,80)		
C αλληλόμορφο	86 (24,71)	70 (19,34)			44 (25,00)	75 (20,20)		
<i>TRPV1 rs222747</i>								
GG γονότυπος	64 (36,78)*	48 (26,52)					34 (31,20)*	23 (23,50)
GC γονότυπος	83 (47,70)	90 (49,72)					59 (54,10)	46 (46,90)
CC γονότυπος	27 (15,52)	43 (23,76)					16 (14,70)	29 (29,60)
G αλληλόμορφο	211 (60,63)*	186 (51,38)					127 (58,26)	92 (46,94)
C αλληλόμορφο	137 (39,37)	176 (48,62)					91 (41,74)	104 (53,06)

Η διαταραγμένη σπλαχνική ευαισθησία είναι ένας σημαντικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός για την ανάπτυξη των λειτουργικών γαστρεντερικών διαταραχών [14, 206]. Σε αυτό το πλαίσιο, γονιδιακοί πολυμορφισμοί του υποδοχέα καψαϊκίνης / βανιλλοειδούς (transientreceptorpotentialvanilloid1, TRPV1), ο οποίος είναι μέλος της υπεροικογένειας των αισθητικών ιοντικών διαύλων [207, 208], μπορεί να εμπλέκονται στη ρύθμιση της γαστρεντερικής αισθητικότητας.

Τα αποτελέσματά μας είναι σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μόνης διαθέσιμης μελέτης που διεξήχθη στην Ιαπωνία [192]. Και οι δύο μελέτες έδειξαν ότι ο wild-type του γονιδιακού πολυμορφισμού *TRPV1* rs222747 (GG γονότυπος) σχετίζεται με τη λειτουργική δυσπεψία (Πίνακας 13).

Το δεύτερο μοναδικό εύρημα της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η συσχέτιση ορισμένων γονοτύπων με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της λειτουργικής δυσπεψίας, όπως μετρήθηκε με το σκορ σε έξι πεδία της τροποποιημένης κλίμακας GSRS, και παρουσιάζεται στον Πίνακα 10. Αν και η διατριβή δεν είχε σχεδιαστεί για να έχει στατιστική ισχύ για την ανίχνευση διαφορών στους μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς ανάλογα με τη βαθμολόγηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων, εντοπίσαμε ότι μεταξύ των δυσπεπτικών, ο γονότυπος TT του *CD14* rs2569190 και η παρουσία του αλληλόμορφου T συσχετίζονταν σημαντικά με τη χαμηλότερη βαθμολογία επιγαστρικού πόνου, ο CT γονότυπος του *CD14* rs2569190 σχετίζεται σημαντικά με την υψηλότερη βαθμολογία επιγαστρικού καύσου και ναυτίας, ενώ η βαθμολογία για τις ερυγές ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους *MIF*

rs755622 ετεροζυγώτες. Σε τρεις επιπλέον τομείς της GSRS, οι βαθμολογίες βαρύτητας των συμπτωμάτων, δηλαδή του άλγους πείνας, της ναυτίας και του επιγαστρικού μετεωρισμού, συσχετίστηκαν επίσης με τον γονότυπο GC του *MIF* rs755622, αν και αυτή η συσχέση δεν έφθασε σε στατιστική σημαντικότητα.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 10, όλοι οι υπό μελέτη μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί γονιδίων κατανέμονται ομοιόμορφα στα δύο είδη κλινικών συνδρόμων δυσπεψίας. Ομοίως, δεν ανιχνεύσαμε συσχετισμό μεταξύ της συχνότητας των μελετηθέντων γονοτύπων και αλληλομόρφων και της λοίμωξης από το *H. pylori*.

Η βιβλιογραφία παρέχει αντικρουόμενα αποτελέσματα σε αυτά τα δύο θέματα [195]: η αμερικανική μελέτη [128] που συμπεριέλαβε μόνο λειτουργική δυσπεψία μη σχετιζόμενη με το γεύμα, ανίχνευσε υψηλότερο επιπολασμό γονοτύπων CC και TT *GNB3* rs5443 σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Οι Oshima και συνεργάτες [131] έδειξαν μια συσχέση του ομόζυγου T γονότυπου του *GNB3* rs5443 με το σύνδρομο επιγαστρικού πόνου, σε αντίθεση με τους Shimpruku και συνεργάτες [132] που ανέδειξαν τη συσχέτιση του γονότυπου CC *GNB3* rs5443 με σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας στην Ιαπωνία. Τέλος, οι Arisawa και συνεργάτες [167] αναγνώρισαν τη σημαντική συσχέση του αλληλόμορφου C του *MIF* rs5443 με το σύνδρομο επιγαστρικού πόνου σε *H. pylori* θετικούς ασθενείς. Το εύρημα της post-hoc ανάλυσής μας, ότι το G αλληλόμορφο του *MIF* rs755622 είναι σημαντικά συχνότερο μεταξύ των *H. pylori* θετικών δυσπεπτικών με σύνδρομο μεταγευματικής δυσφορίας, πρέπει

να ερμηνεύεται προσεκτικά: η ανάλυση αυτή δεν είχε προσχεδιαστεί και ο κίνδυνος σφάλματος είναι υψηλός λόγω πολλαπλών δοκιμών. Ωστόσο, αυτό είναι ένα εύρημα που απαιτεί περαιτέρω αξιολόγηση.

Πέραν του διαφορετικού επιπολασμού των πολυμορφισμών των γονιδίων που μελετήθηκαν (πιο εμφανείς για το *GNB3*, λιγότερο εμφανείς για τα υπόλοιπα γονίδια), υπάρχουν διάφορες ερμηνίες για την ετερογένεια των αποτελεσμάτων των μελετών:

- Πρώτον, ο ορισμός της λειτουργικής δυσπεψίας είναι διαφορετικός μεταξύ των μελετών. Έχει αλλάξει τις τελευταίες δύο δεκαετίες, ενώ πρόσφατος είναι ο τελευταίος ορισμός που αποκλείει την ομάδα των ασθενών με λοίμωξη από το *H. pylori* [51] από το σύνδρομο της λειτουργικής δυσπεψίας. Τα κριτήρια ROME II εφαρμόστηκαν στις παλαιότερες μελέτες [127,128,130,131], ενώ αυτά της ROMEIII χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες που διεξήχθησαν μετά το 2010.
- Δεύτερον, οι κλινικοί υποτύποι της ΛΔ δεν ορίζονται ομόφωνα: για παράδειγμα, πώς σχετίζεται η «δυσπεψία που δεν σχετίζεται με το γεύμα» [128] με τους κλινικούς υποτύπους της ROMEIII;
- Τρίτον, η εξέταση για τη λοίμωξη από τον *H. pylori* δεν εφαρμόστηκε σε όλες τις μελέτες.
- Τέταρτον, με εξαίρεση λίγες μελέτες [127, 130, 131, 167], δεν υπάρχει αιτιολόγηση του μεγέθους του δείγματος, το οποίο είναι μικρό στις περισσότερες από αυτές.
- Πέμπτον, τα αποτελέσματα της πλειοψηφίας των μελετών δεν είναι

σταθμισμένα ως προς το φύλο, την ηλικία και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από το *H. pylori*.

- Έκτον, υπήρξε απόκλιση από την ισορροπία Hardy-Weinberg σε τρεις μελέτες για το γονίδιο *GNB3*. Πιο συγκεκριμένα, οι μάρτυρες της Γερμανικής μελέτης (στη μελέτη Β) [127], και οι δυσπεπτικοί της Γερμανικής μελέτης (στη μελέτη Α), η αμερικανική [128] και η Κορεατική μελέτη [133] αποκλίνουν από την ισορροπία, καθιστώντας την ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους προβληματική.
- Τέλος, μερικές μελέτες συμπεριέλαβαν πραγματικούς μάρτυρες, ενώ άλλες χρησιμοποίησαν αρχειακό αίμα από «υγιείς μάρτυρες». Ωστόσο, η διαδικασία επιλογής των μαρτύρων είναι επίσης αμφισβητήσιμη στις μελέτες λειτουργικών παθήσεων, καθώς τα άτομα ελεύθερα συμπτωμάτων δεν ταυτίζονται υποχρεωτικά με υγιείς μάρτυρες [194].

Πέρα από τα πλεονεκτήματα της παρούσας διατριβής (μελέτη των *CD14*, *MIF*, *TRPV1* μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών σε τυπικό δυτικό πληθυσμό, συσχέτισμός των μελετηθέντων γονοτύπων με τη βαρύτητα των δυσπεπτικών συμπτωμάτων, ορισμοί ROME III, προσδιορισμός *H. pylori* λοίμωξης, αποτελέσματα σταθμισμένα ως προς την ηλικία και το φύλο, χρησιμοποίηση μιας επικυρωμένης κλίμακας στην ελληνική γλώσσα για τη μέτρηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων της λειτουργικής δυσπεψίας), υπάρχουν επίσης ορισμένοι περιορισμοί που αξίζουν να ληφθούν υπόψη:

- Δεν χρησιμοποιήσαμε πραγματικούς υγιείς μάρτυρες, αλλά αρχειακό αίμα από υγιή άτομα (άτομα χωρίς συμπτώματα από την άνω και κάτω κοιλία κοιλιακά για την περίοδο των 12 μηνών προ της στρατολόγησης,

τουλάχιστον) σταθμισμένα ως προς το φύλο και την ηλικία για τον έλεγχο της μελέτης μας.

- Ο ακριβής επιπολασμός των γονοτύπων που μελετήθηκαν είναι άγνωστος στον ελληνικό πληθυσμό. Η διατριβή σχεδιάστηκε για να έχει στατιστική ισχύ μόνο για τον εντοπισμό του επιπολασμού των πολυμορφισμών *GNB3 rs5443* χρησιμοποιώντας δεδομένα επιπολασμού από τις ευρωπαϊκές και αμερικανικές μελέτες και υποθέτοντας ότι η κατανομή των γονότυπων θα ήταν η ίδια στη χώρα μας.
- Η διατριβή δεν είχε στατιστική ισχύ για τη μέτρηση του επιπολασμού των υπολλείπων μελετηθέντων μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών, για την ανίχνευση διαφορών μεταξύ των κλινικών υποτύπων της λειτουργικής δυσπεψίας, μεταξύ ατόμων με ή χωρίς την *H. pylori* λοίμωξη και διαφορών στη βαρύτητα των συμπτωμάτων της λειτουργικής δυσπεψίας.
- Αναγνωρίζουμε ότι ορισμένα από τα αποτελέσματα των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων μπορεί να υπόκεινται σε σφάλμα είτε λόγω μη επαρκούς στατιστικού δείγματος είτε εξαιτίας πολλαπλών συσχετίσεων.
- Λόγω έλλειψης άλλων ερωτηματολογίων αξιολόγησης της βαρύτητας των δυσπεπτικών συμπτωμάτων στην ελληνική γλώσσα, χρησιμοποιήσαμε ένα που δεν περιλαμβάνει βαθμολόγηση της μεταγευματικής πληρότητας και του πρώιμου κορεσμού.
- Δεν παρακολουθήσαμε τους ασθενείς και δεν έχουμε καταγράψει το αποτέλεσμα της θεραπείας ώστε να αξιολογήσουμε την επίδραση των μελετηθέντων πολυμορφισμών σε αυτά τα αποτελέσματα.

- Η χρήση του μοντέλου συγκυριαρχίας αντί για το πρόσφατα προτεινόμενο στις μελέτες για το σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου προσθετικό μοντέλο που ελαχιστοποιεί τη στατιστική επίδραση των πολλαπλών δοκιμασιών [200], θα μπορούσε να επικριθεί. Πράγματι, ο έλεγχος των διαφορών μεταξύ κάθε ζεύγους γονότυπων είναι μια ανάλυση υποομάδων και μεγεθύνει το πρόβλημα πολλαπλών δοκιμασιών στο μοντέλο συγκυριαρχίας. Για να αποφευχθεί αυτό το ζήτημα, έχει προταθεί η χρήση του προσθετικού μοντέλου. Ωστόσο, όλα τα μοντέλα που χρησιμοποιούνται στις μελέτες συσχέτισης για το σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου παρουσιάζουν παρόμοια στατιστική ισχύ [200]. Αυτή η παρατήρηση ισχύει προφανώς για όλες τις λειτουργικές διαταραχές, αν και δεν υπάρχει άμεση απόδειξη. Επιπλέον, το μοντέλο συγκυριαρχίας έχει εφαρμοστεί σε όλες τις μελέτες συσχέτισης στη λειτουργική δυσπεψία, μέχρι στιγμής. Έτσι, η εφαρμογή ενός διαφορετικού μοντέλου θα καθιστούσε τα αποτελέσματα της μελέτης μας μη συγκρίσιμα με αυτά των προηγούμενων μελετών.

## 2.5 Συμπεράσματα

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή παρουσιάζουμε για πρώτη φορά δεδομένα που δείχνουν ότι:

1. Ορισμένοι πολυμορφισμοί των γονιδίων *CD14*, *GNB3*, *MIF* και *TRPV1* συσχετίζονται με τη λειτουργική δυσπεψία στον ελληνικό πληθυσμό.
2. Αυτοί οι μονονουκλεοτικοί πολυμορφισμοί δεν μπορούν να διακρίνουν ούτε τους κλινικούς υποτύπους της λειτουργικής δυσπεψίας ούτε τη δυσπεψία που σχετίζεται με λοίμωξη από το *H. pylori*.
3. Ωστόσο, ορισμένοι γονότυποι των γονιδίων *CD14* και *MIF* σχετίζονται με τη βαρύτητα των δυσπεπτικών συμπτωμάτων.



## 2.6 Ελληνική περίληψη

Η προδιάθεση στη λειτουργική δυσπεψία μπορεί να επηρεαστεί από πολυμορφισμούς γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή (*CD14*, παράγοντας αναστολής της μετανάστευσης μακροφάγων [*MIF*]), την κινητικότητα (*GNB3*) και την αισθητικότητα (*GNB3*, *TRPV1*).

Στην παρούσα διατριβή εξετάσαμε την συσχέτιση μεταξύ των γονιδιακών πολυμορφισμών *CD14* rs2569190, *GNB3*rs5443, *MIF*rs222747, και *TRPV1* rs755622 με τη λειτουργική δυσπεψία (κριτήρια ROME III) στον ελληνικό πληθυσμό.

Μέθοδοι: Έγινε γονοτύπηση 174 δυσπεπτικών (115 με σύνδρομο επιγαστρικού πόνου, 41% με *H.pylori* λοίμωξη) και 181 μαρτύρων χρησιμοποιώντας μεθόδους που βασίζονται στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης. Παράλληλα μετρήσαμε τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της νόσου με μία τροποποιημένη κλίμακα βαθμολόγησης γαστρεντερικών ενοχλημάτων.

Αποτελέσματα: Η ομοζυγωτία για το γονότυπο TT και το T αλληλίο του γονιδίου *CD14* συσχετίστηκαν σημαντικά (OR [95% CI]) με τη λειτουργική δυσπεψία (2,65 [1,42 – 4,94] και 1,67 [1,23 – 2,26], αντίστοιχα). Οι γονότυποι CT, TT και οι συχνότητες του T αλληλίου του *GNB3* έδειξαν επίσης σημαντική συσχέτιση με λειτουργική δυσπεψία (2,18 [1,35 – 3,54], 3,46 [1,30 – 9,23], και 2,18 [1,48 – 3,19]). Ενώ ο ετερόζυγος γονότυπος GC *MIF* ήταν πιο συχνός στους δυσπεπτικούς (1,67 [1,07 – 2,60]), ο ομόζυγος γονότυπος CC και το αλληλίο C του γονιδίου *TRPV1* ήταν πιο συχνά στους μάρτυρες (0,47 [0,25 – 0,87] και 0,69 [0,51-0,92], αντίστοιχα). Κανένας πολυμορφισμός γονιδίου δεν συσχετίστηκε είτε με τον τύπο του κλινικού συνδρόμου της δυσπεψίας είτε με

τη λοίμωξη από *H. pylori*. Μεταξύ των δυσπεπτικών, ο γονότυπος *CD14* TT συσχετίστηκε με χαμηλότερο σκορ επιγαστρικού πόνου ( $p < 0,011$ ), ο *CD14* CT γονότυπος συσχετίστηκε με υψηλότερα σκορς επιγαστρικού καύσου και ναυτίας ( $p < 0,04$ ), ενώ το σκορ για τις ερυγές ήταν χαμηλότερο ( $p = 0,027$ ) σε *MIF* CG δυσπεπτικούς.

Συμπεράσματα: Η προδιάθεση στη λειτουργική δυσπεψία συσχετίζεται με πολυμορφισμούς των γονιδίων *CD14*, *GNB3*, *MIF* και *TRPV1*, ενώ γονιδιακοί πολυμορφισμοί των *CD14* και *MIF* συνδέονται επίσης με τη βαρύτητα δυσπεπτικών ενοχλημάτων.

Λέξεις κλειδιά: Λειτουργική δυσπεψία, γονιδιακοί πολυμορφισμοί, μελέτη συσχέτισης

## 2.7 Αγγλική περίληψη

Background: Functional dyspepsia susceptibility might be influenced by polymorphisms of genes related to inflammation (*CD14*, *MIF*), motor (*GNB3*) and sensory dysfunction (*GNB3*, *TRPV1*).

We examined the association between *CD14* rs2569190, *GNB3* rs5443, *MIF* rs222747 and *TRPV1* rs755622 gene polymorphisms with functional dyspepsia (Rome III criteria) in the Greek population.

Methods: We genotyped 174 dyspeptics (115 with epigastric pain syndrome; 41% *H. pylori* positive) and 181 controls using polymerase chain reaction-based methods and we measured disease symptoms' burden with a modified GSRS scale.

Results: Homozygous for the TT genotype and the T allele of the *CD14* gene were significantly associated (OR [95%CI]) with functional dyspepsia (2.65 [1.42-4.94] and 1.67 [1.23-2.26], respectively). CT, TT genotypes and T allele frequencies of *GNB3* showed also significant association with functional dyspepsia (2.18 [1.35-3.54], 3.46 [1.30-9.23] and 2.18 [1.48-3.19]). While heterozygous GC *MIF* genotype was more common in dyspeptics (1.67 [1.07-2.60]), homozygous CC genotype, as well as, the C allele of *TRPV1* gene were more prevalent in controls (0.47 [0.25-0.87] and 0.69 [0.51-0.92], respectively). None gene polymorphism was related either to dyspepsia clinical syndrome type or to the *H. pylori* infection. Among dyspeptics, *CD14* TT genotype was related to lower epigastric pain burden score ( $p < 0.011$ ); *CD14* CT genotype was related to higher epigastric burning and nausea burden scores ( $p < 0.04$ ) while belching score was lower ( $p = 0.027$ ) in *MIF* CG dyspeptics.

Conclusion:Functional dyspepsia susceptibility is related to *CD14*, *GNB3*, *MIF* and *TRPV1* gene polymorphisms while *CD14* and *MIF* gene variants are also associated with dyspepsia symptoms burden.

Keywords:Functional dyspepsia, gene polymorphisms, association study

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1380–1392 PMID:27147122
2. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastro- duodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1466–1479 PMID: 16678560
3. Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol* 2006;12:2661–2666 PMID: 16718749
4. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015;64:1049-1057 PMID: 25147201
5. Papatheodoridis GV, Karamanolis DG. Prevalence and impact of upper and lower gastrointestinal symptoms in the Greek urban general population. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:412-21 PMID: 16028435
6. Shaib Y, El-Serag HB. The prevalence and risk factors of functional dyspepsia in a multiethnic population in the United States. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2210–2216 PMID: 15555004
7. Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(Suppl 7):31-39 PMID: 15521853
8. Moayyedi P, Mason J. Clinical and economic consequences of dyspepsia in the community. *Gut* 2002; 50(Suppl 4): iv10-iv12 PMID: 11953338
9. Vanheel H, Farré R. Changes in gastrointestinal tract function and structure

in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:142–149  
PMID: 23318268

10. Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut* 2014; 63:1972–1978 PMID: 25260920

11. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;115:1346–1352 PMID: 9834261

12. 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 gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:581-8 PMID: 24533836

13. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, et al. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001;121:526–535 PMID: 11522735

14. Farré R, Vanheel H, Vanuytsel T, et al. In functional dyspepsia, hypersensitivity to postprandial distention correlates with meal-related symptom severity. *Gastroenterology* 2013; 145:566-73.PMID: 23702005

15. 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 PMID: 19318982

16. Collen MJ, Loebenberg MJ. Basal gastric acid secretion in nonulcer dyspepsia with or without duodenitis. *Dig Dis Sci* 1989;34:246-50 PMID:

2914546

17. Talley NJ. Functional Dyspepsia: Advances in Diagnosis and Therapy. *Gut and Liver* 2017;11:349-357 PMID: 28452210

18. di Stefano M, Vos R, Vanuytsel T, et al. Prolonged duodenal acid perfusion and dyspeptic symptom occurrence in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:712-e40 PMID: 19236580

19. Vanuytsel T, Karamanolis G, Vos R, et al. Role of duodenal mucosal nerve endings in the acid- induced duodenogastric sensorimotor reflex: effect of benzocaine in healthy humans. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:e353-e361 PMID: 23565580

20. 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; 29:474-9 PMID: 24304041

21. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut* 2014;63:262-71 PMID: 23474421

22. Mearin F, Perez-Oliveras M, Perello A, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastro-enteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:98–104 PMID: 16012939

23. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post- infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:177-

88 PMID: 25348873

24. Suzuki H, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:168–174 PMID: 23358394

25. Suzuki H., Suzuki M., Imaeda H, Hibi T. *Helicobacter pylori* and microcirculation. *Microcirculation* 2009;16:547–558 PMID: 19707930

26. Suzuki S, Suzuki H, Horiguchi K, et al. Delayed gastric emptying and disruption of the interstitial cells of Cajal network after gastric ischaemia and reperfusion. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22:585–593 PMID: 20040059

27. Takahasi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract. *Journal of Gastroenterology* 2003;38:421-430 PMID: 12768383

28. Liu Y, Vosmaer G. D, Tytgat G. N, et al. Gastrin (G) cells and somatostatin (D) cells in patients with dyspeptic symptoms: *Helicobacter pylori* associated and non- associated gastritis. *J Clin Pathol* 2005;58:927–931 PMID: 16126872

29. Isomoto H, Ueno H, Saenko VA, et al. Impact of *Helicobacter pylori* infection on gastric and plasma ghrelin dynamics in humans. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1711–1720 PMID: 16086706

30. Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K. Ghrelin and Functional Dyspepsia. *International Journal of peptides* 2010; 2010:548-457 PMID: 20721353

31. Jang EJ, Park SW, Park JS, et al. The influence of the eradication of



*Helicobacter pylori* on gastric ghrelin, appetite, and body mass index in patients with peptic ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 (Suppl 2):S278–S285 PMID: 19120912

32. Choe YH, Lee JH, Lee HJ, *et al.* Ghrelin levels in gastric mucosa before and after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut Liver* 2007;1:132–137 PMID: 20485629

33. Gathaiya N, Locke GR 3rd, Camilleri M, *et al.* Novel associations with dyspepsia: a community-based study of familial aggregation, sleep dysfunction and somatization. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:922-e69 PMID: 19496951

34. Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically un- explained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med* 2003; 65:528–533 PMID: 12883101

35. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Investigating the directionality of the brain-gut mechanism in functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2012;61:1776–1777 PMID: 23293789

36. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:830-7 PMID: 20541625

37. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1756-80 PMID: 16285971

38. Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2006;131:390-401 PMID: 16890592
39. Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2015;373:1853–1863 PMID: 26535514
40. Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100(10):2324-37 PMID: 16181387
41. 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;98:2621-6 PMID: 14687807
42. Xiao YL, Peng S, Tao J, et al. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2626-2631 PMID: 20823838
43. Walker MM, Talley NJ, Prabhakar M, et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:765-773 PMID: 19183150
44. Tziatzios G, Giamarrellos-Bourboulis EJ, Papanikolaou I et al. Is small intestinal bacterial overgrowth involved in the pathogenesis of functional dyspepsia? *Medical Hypotheses* 2017;106:26-32 PMID: 28818267

45. Choung RS, Locke GR 3rd, Lee RM et al. Cyclic vomiting syndrome and functional vomiting in adults: association with cannabinoid use in males. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:20-e1 PMID: 21951771
46. Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Associations between medication use and functional gastrointestinal disorders: a population-based study. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:413-9 PMID: 23360217
47. Lacy BE. Functional dyspepsia and gastroparesis: one disease or two? *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1615-20 PMID: 23160285
48. 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- 21 PMID: 22472745
49. Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;16(2):CD002096) PMID: 21328254
50. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med* 2011;171:1929–36 PMID: 22123802
51. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353–1367 PMID: 26187502
52. Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer

dyspepsia. *BMJ* 2000; 321:659-64 PMID: 10987767

53. Lan L, Yu J, Chen YL, et al. Symptom- based tendencies of *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2011;17:3242-7 PMID: 21912474

54. 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;6:747-56 PMID: 24179567

55. Suzuki H, Mori H. *Helicobacter pylori*: *Helicobacter pylori* gastritis-a novel distinct disease entity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:556–557 PMID: 26369312

56. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD001960 PMID: 17054151

57. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:178. PMID: 17174612

58. Suzuki H, Kusunoki H, Kamiya T, et al. Effect of lansoprazole on the epigastric symptoms of functional dyspepsia (ELF study): A multicentre, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *United European Gastroenterol J* 2013;1:445-52 PMID: 24917996

59. Iwakiri R, Tominaga K, Furuta K, et al. Randomised clinical trial: rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:729-40 PMID: 23957383
60. Hondeghem LM. Domperidone: limited benefits significant risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;61:218-225 PMID: 23188128
61. Talley NJ, Tack J, Ptak T, Gupta R, Giguère M. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008;57:740-746 PMID: 17965059
62. Huang X, Lv B, Zhang S, et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012;18:7371-7377 PMID: 23326147
63. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006;354:832-840 PMID: 16495395
64. Bang CS, Kim JH, Baik GH, et al. Mosapride treatment for functional dyspepsia: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:28-42 PMID: 25041564
65. Matsueda K, Hongo M, Tack J, et al. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia *Gut* 2012;61:821-828. PMID: 22157329
66. Xiao G, Xie X, Fan J, et al. Efficacy and safety of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *ScientificWorld Journal* 2014;2014:541950 PMID: 25197703

67. 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 PMID: 22813445
68. 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;104:2779-87 PMID: 19638966
69. Kessing BF, Smout AG, Bennink RJ et al. Prucalopride decreases esophageal acid exposure and accelerates gastric emptying in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1079-86 PMID: 24891067
70. 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 PMID: 25921377
71. Lu Y, Chen M, Huang Z, Tang C. Antidepressants in the Treatment of Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0157798 PMID: 27310135
72. Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2017;66:411-420 PMID: 26567029
73. 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 PMID: 26538208

74. Friesen CA, Kearns GL, Andre L, et al. Clinical efficacy and pharmacokinetics of montelukast in dyspeptic children with duodenal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:343-351 PMID: 15076638
75. Pilichiewicz AN, Horowitz M, Russo A, et al. Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1276-1283 PMID: 17378904
76. Holtmann G, Talley NJ. Herbal medicines for the treatment of functional and inflammatory bowel disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:422-432 PMID: 24674944
77. Haag S, Senf W, Tagay S, et al. Is there a benefit from intensified medical and psychological interventions in patients with functional dyspepsia not responding to conventional therapy? *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:973-986 PMID: 17403002
78. Pang Bo, Jiang T, Du Y-H, 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 PMID: 28119758
79. Palsson OS. Hypnosis Treatment of Gastrointestinal Disorders: A Comprehensive Review of the Empirical Evidence. *Am J Clinical Hypnosis* 2015; 58:134-158 PMID: 26264539
80. 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 PMID: 20160713

81. Aro P, Talley NJ, Johansson SE, Agréus L, Ronkainen J. Anxiety is linked to new-onset dyspepsia in the Swedish population: a 10-year follow-up study.

Gastroenterology 2015;148:928-937 PMID: 25644097

82. Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. BMC Med Genomics 2015;

8: 37 PMID:26173390

83.Chanock S. Candidate genes and single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the study of human disease. Dis Markers 2001;17:89-98 PMID: 11673655

84. Mullaney JM, Mills RE, Pittard WS, Devine SE. Small insertions and deletions (INDELs) in human genomes. Human Molecular Genetics 2010;19:131–136 PMID: 20858594

85. Batzer MA, Deininger PL. Alu repeats and human genomic diversity. Nat Rev Genet 2002;3:370–379 PMID: 11988762

86. Zhang W, Edwards A, Fan W et al. *Alu* distribution and mutation types of cancer genes BMC Genomics. 2011;12:157 PMID:21429208

87. Payseur BA, Jing P, Haasl RJ. A Genomic Portrait of Human Microsatellite Variation. Mol Biol Evol 2011; 28:303–312 PMID: 20675409

88. Lee JE, Cooper TA. Pathogenic mechanisms of myotonic dystrophy. Biochem Soc Trans. 2009; 37:1281-1286 PMID: 19909263

89. Hearn RP, Arblaster KE. DNA extraction techniques for use in



education. *Biochem Mol Biol Educ* 2010; 38:161–166 PMID: 21567818

90. Bartlett JM, Stirling D. A Short History of the Polymerase Chain Reaction". *PCR Protocols. Methods in Molecular Biology* 2003; 226:3–6 PMID: 12958470

91. Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, et al. The real-time polymerase chain reaction. *Mol Aspects Med* 2006;27:95-125 PMID: 16460794

92. Ota M, Fukushima H, Kulski JK, Inoko H. Single nucleotide polymorphism detection by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. *Nat Protoc.* 2007; 2:2857-64 PMID: 18007620

93. Newton CR, Graham A, Heptinstall LE, et al. Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). *Nucleic Acids Res* 1989;17:2503-16 PMID: 2785681

94. Sripichai O, Fucharoen S. Genetic polymorphisms and implications for human diseases. *J Med Assoc Thai.* 2007; 90:394-398 PMID: 17375650

95. Tomalik-Scharte D, Lazar A, Fuhr U, Kirchheiner J. The clinical role of genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes. *Pharmacogenomics J.* 2008; 8:4-15 PMID: 17549068

96. Wang YJ1, Pan Y2. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014; 15:294-300 PMID: 23283824

97. Chen S, Zhang L, Wang HW, et al. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and heart failure: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2014;15:190-195 PMID: 23154270
98. Xu M, Zhao J, Zhang Y, et al. Apolipoprotein E Gene Variants and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2016;2016:3912175 PMID: 27868062
99. Xiao H, Gao Y, Liu L, Li Y. Association between polymorphisms in the promoter region of the apolipoprotein E (APOE) gene and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *EXCLI J* 2017;16:921-938 PMID: 28900374
100. Giau VV, Bagyinszky E, An SS, Kim SY. Role of apolipoprotein E in neurodegenerative diseases. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1723-37 PMID: 26213471
101. Janani C, Ranjitha Kumari BD. PPAR gamma gene-a review. *Diabetes Metab Syndr* 2015; 9:46-50 PMID: 25450819
102. Han TU, Lee HS, Kang C, Bae SC. Association of joint erosion with SLC22A4 gene polymorphisms inconsistently associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Autoimmunity* 2015; 48:313-317 PMID: 25707686
103. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyper-responsiveness. *Nature* 2002; 418: 426-30 PMID: 12110844
104. Liu C, Cui H, Gu D, et al. Genetic polymorphisms and lung cancer risk: Evidence from meta-analyses and genome-wide association studies. *Lung*

Cancer. 2017; 113:18-29 PMID: 29110844

105. Kim J, Yum S, Kang C, Kang SJ. Gene-gene interactions in gastrointestinal cancer susceptibility. *Oncotarget* 2016; 7:67612-67625 PMID: 27588484

106. Russnes HG, Lingjarde OC, Borresen-Dale AL, Caldas C. Breast Cancer Molecular Stratification: From Intrinsic Subtypes to Integrative Clusters. *Am J Pathol* 2017; 187:2152-2162 PMID: 28733194

107. Dong A, Rivella S, Breda L. Gene therapy for hemoglobinopathies: progress and challenges. *Transl Res.* 2013;161:293-306 PMID: 23337292

108. Rogers GL, Herzog RW. Gene therapy for hemophilia. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2015;20:556-603 PMID: 25553466

109. Cross D, Burmester JK. Gene Therapy for Cancer Treatment: Past, Present and Future. *Clin Med Res* 2006; 4:218–227 PMID: 16988102

110. Baudino TA. Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment. *Curr Drug Discov Technol* 2015;12:3-20 PMID: 26033233

111. Locke GR, Zinsmeister AR, Talley NJ, et al. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:907-912 PMID: 10994826

112. Gathaiya N, Locke GR 3rd, Camilleri M, et al. Novel associations with dyspepsia: a community-based study of familial aggregation, sleep dysfunction and somatization. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:922-e969 PMID: 19496951

113. Lembo A, Zaman M, Jones M, Talley NJ. Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a twin study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:1343-1350 PMID: 17509102
114. Drossman DA, Morris CB, Hu Y, et al. A prospective assessment of bowel habit in irritable bowel syndrome in women: defining an alternator. *Gastroenterology* 2005; 128:580-589 PMID: 15765393
115. Fukudo S, Kanazawa M. Gene, environment, and brain-gut interactions in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 (Suppl 3):110-115. PMID: 21443722
116. Saito YA, Petersen GM, Locke GR, Talley NJ. The genetics of irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:1057-1065 PMID: 16271334
117. Adam B, Liebrechts T, Holtmann G. Mechanisms of disease: genetics of functional gastrointestinal disorders--searching the genes that matter. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4:102-110 PMID: 17268545
118. Cervio E, Rondanelli M, Balestra B, Dellabianca A, Agazzi A, Giacosa A, Tonini M. [Recent insights into the pathogenesis of abdominal symptoms in functional bowel disorders]. *Recenti Prog Med* 2007; 98:69-73. PMID: 17439064
119. Hotoleanu C, Popp R, Trifa AP, et al. Genetic determination of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 14:6636-6640. PMID: 19034965

120. Henström M, Zucchelli M, Söderhäll C, et al. NPSR1 polymorphisms influence recurrent abdominal pain in children: a population-based study. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26:1417-1425 PMID: 25091462
121. Lee YC, Wang HP, Chiu HM, et al. GABRA6 genetic polymorphism is associated with the risk of functional heartburn in Chinese. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:227-233 PMID: 17295876
122. Kleuss C, Scherübl H, Hescheler J, et al. Different beta-subunits determine G-protein interaction with transmembrane receptors. *Nature* 1992; 358:424-426 PMID: 1322501
123. Siffert W, Roskopf D, Siffert G, et al. Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet* 1998; 18:45-48 PMID: 9425898
124. Baumgart D, Naber C, Haude M, et al. G protein beta3 subunit 825T allele and enhanced coronary vasoconstriction on alpha(2)-adrenoceptor activation. *Circ Res* 1999; 85:965-969 PMID: 10559144
125. Zill P, Baghai TC, Zwanzger P, et al. Evidence for an association between a G-protein beta3-gene variant with depression and response to antidepressant treatment. *Neuroreport* 2000; 11:1893-1897 PMID: 10884039
126. Lindemann M, Virchow S, Ramann F, et al. The G protein beta3 subunit 825T allele is a genetic marker for enhanced T cell response. *FEBS Lett* 2001; 495:82-86 PMID: 11322952
127. 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 PMID: 15057736

128. Camilleri CE, Carlson PJ, Camilleri M, et al. A study of candidate genotypes associated with dyspepsia in a U.S. community. Am J Gastroenterol 2006; 101:581-592 PMID: 16464220

129. Tahara T, Arisawa T, Shibata T, et al. Homozygous 825T allele of the GNB3 protein influences the susceptibility of Japanese to dyspepsia. Dig Dis Sci 2008; 53:642-646 PMID: 17717746

130. van Lelyveld N, Linde JT, Schipper M, Samsom M. Candidate genotypes associated with functional dyspepsia. Neurogastroenterol Motil 2008; 20:767-773 PMID: 18331431

131. 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 PMID: 20102604

132. Shimpuku M, Futagami S, Kawagoe T, et al. G-protein  $\beta$ 3 subunit 825CC genotype is associated with postprandial distress syndrome with impaired gastric emptying and with the feeling of hunger in Japanese.

Neurogastroenterol Motil 2011; 23:1073-1080 PMID: 21902766

133. Park CS, Uhm JH. Polymorphisms of the Serotonin Transporter Gene and G-Protein  $\beta$ 3 Subunit Gene in Korean Children with Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia. Gut Liver 2012; 6:223-228 PMID: 22570752

134. Hwang SW, Kim N, Jung HK, et al. The association of SLC6A4 5-HTTLPR and TRPV1 945G > C with functional dyspepsia in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29:1770-1777 PMID: 24720453
135. Lesurtel M, Soll C, Graf R, Clavien PA. Role of serotonin in the hepato-gastrointestinal tract: an old molecule for new perspectives. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65:940-952 PMID: 18080089
136. Kim DY, Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2698-2709 PMID: 11051338
137. Heils A, Teufel A, Petri S, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996; 66:2621-2624 PMID: 8632190
138. Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv* 2004; 4:109-123 PMID: 15087484
139. Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274:1527-1531 PMID: 8929413
140. Lin PY, Tsai G. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2004; 55:1023-1030 PMID: 15121487
141. Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ, et al. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet*

1996; 347:731-733 PMID: 8602004

142. Ho PS, Shih MC, Ma KH, et al. Availability of the serotonin transporter in patients with alcohol dependence. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12:134-142 PMID: 20642399

143. Kremer I, Bachner-Melman R, Reshef A, et al. Association of the serotonin transporter gene with smoking behavior. *Am J Psychiatry* 2005; 162:924-930 PMID: 15863794

144. Markoutsaki T, Karantanos T, Gazouli M, et al. Serotonin transporter and G protein beta 3 subunit gene polymorphisms in Greeks with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2011; 56:3276-3280 PMID: 21559741

145. Park JM, Choi MG, Park JA, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18:995-1000 PMID: 17040410

146. Yeo A, Boyd P, Lumsden S, et al. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut* 2004; 53:1452-1458 PMID: 15361494

147. Li Y, Nie Y, Xie J, Tang W, et al. The association of serotonin transporter genetic polymorphisms and irritable bowel syndrome and its influence on tegaserod treatment in Chinese patients. *Dig Dis Sci* 2007; 52:2942-2949 PMID: 17394071

148. Saito YA, Locke GR, Zimmerman JM, et al. A genetic association study of 5-HTT LPR and GNbeta3 C825T polymorphisms with irritable bowel



syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19:465-470 PMID: 17564628

149. Sikander A, Rana SV, Sinha SK, et al. Serotonin transporter promoter variant: Analysis in Indian IBS patients and control population. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43:957-961 PMID: 19687750

150. Toyoshima F, Oshima T, Nakajima S, et al. Serotonin transporter gene polymorphism may be associated with functional dyspepsia in a Japanese population. *BMC Med Genet* 2011; 12:88 PMID: 21714874

151. Arisawa T, Tahara T, Fukuyama T, et al. Genetic polymorphism of pri-microRNA 325, targeting SLC6A4 3'-UTR, is closely associated with the risk of functional dyspepsia in Japan. *J Gastroenterol* 2012; 47:1091-1098 PMID: 22438098

152. Walstab J, Rappold G, Niesler B. 5-HT(3) receptors: role in disease and target of drugs. *Pharmacol Ther* 2010; 128: 146-169 PMID: 20621123

153. Tahara T, Arisawa T, Shibata T, et al. Serotonin-2A receptor gene T102C polymorphism in patients with dyspeptic symptoms. *Hepatogastroenterology* 2008; 55:1921-1924 PMID: 19102423

154. Mujakovic S, ter Linde JJ, de Wit NJ, et al. Serotonin receptor 3A polymorphism c.-42C & gt; T is associated with severe dyspepsia. *BMC Med Genet* 2011; 12:140 PMID: 22014438

155. Viramontes BE, Malcolm A, Camilleri M, et al. Effects of an alpha(2)-adrenergic agonist on gastrointestinal transit, colonic motility, and sensation in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;

281:G1468-G1476 PMID: 11705752

156. Small KM, McGraw DW, Liggett SB. Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43:381-411 PMID: 12540746

157. Feinle C, Meier O, Otto B, et al. Role of duodenal lipid and cholecystinin A receptors in the pathophysiology of functional dyspepsia. *Gut* 2001; 48:347-355 PMID: 11171824

158. Tahara T, Arisawa T, Shibata T, et al. 779 TC of CCK-1 intron 1 is associated with postprandial syndrome (PDS) in Japanese male subjects. *Hepatogastroenterology* 2009; 56:1245-1248 PMID: 19760980

159. Rietschel ET, Kirikae T, Schade FU, et al. Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function. *FASEB J* 1994;8:217-225 PMID: 8119492

160. Karhukorpi J, Yan Y, Niemela S, et al. Effect of CD14 promoter polymorphism and *H. pylori* infection and its clinical outcomes on circulating CD14. *Clin Exp Immunol* 2002; 128:326-332 PMID: 11985523

161. Andersen LP, Holck S, Janulaityte-Günther D, et al. Gastric inflammatory markers and interleukins in patients with functional dyspepsia, with and without *Helicobacter pylori* infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 44:233-238 PMID: 15866221

162. Hubacek JA, Rothe G, Pit'ha J, et al. C(-260)--& gt; T polymorphism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene as a risk factor for

- myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99:3218-3220 PMID: 10385492
163. Tahara T, Arisawa T, Shibata T, et al. A Genetic Variant of the CD14 C-159T in Patients with Functional Dyspepsia (FD) in Japanese Subjects. *J Clin Biochem Nutr* 2008; 42:104-110 PMID: 18385826
164. Bloom BR, Bennett B. Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity. *Science* 1966; 153:80-82 PMID: 5938421
165. Calandra T, Echtenacher B, Roy DL, et al. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. *Nat Med* 2000; 6:164-170 PMID: 10655104
166. Xia HH, Lam SK, Huang XR, et al. Helicobacter pylori infection is associated with increased expression of macrophage migratory inhibitory factor--by epithelial cells, T cells, and macrophages in gastric mucosa. *J Infect Dis* 2004; 190:293-302 PMID: 15216464
167. Arisawa T, Tahara T, Shibata T, et al. Genetic polymorphisms of molecules associated with inflammation and immune response in Japanese subjects with functional dyspepsia. *Int J Mol Med* 2007; 20:717-723 PMID: 17912466
168. Kawaguchi M, Adachi M, Oda N, et al. IL-17 cytokine family. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1265-1273 PMID: 15577820
169. Schall TJ, Bacon K, Toy KJ, Goeddel DV. Selective attraction of monocytes and T lymphocytes of the memory phenotype by cytokine RANTES. *Nature* 1990; 347:669-671 PMID: 1699135

170. Kikuchi T, Kato K, Ohara S, et al. The relationship between persistent secretion of RANTES and residual infiltration of eosinophils and memory T lymphocytes after *Helicobacter pylori* eradication. *J Pathol* 2000; 192:243-250 PMID: 11004702
171. Tahara T, Shibata T, Yamashita H, et al. The Role of RANTES Promoter Polymorphism in Functional Dyspepsia. *J Clin Biochem Nutr* 2009; 45:235-240 PMID: 19794934
172. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol* 2001; 2: 675-680 PMID: 11477402
173. Ding SZ, Torok AM, Smith MF, Goldberg JB. Toll-like receptor 2-mediated gene expression in epithelial cells during *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2005; 10:193-204 PMID: 15904477
174. Turner MW, Hamvas RM. Mannose-binding lectin: structure, function, genetics and disease associations. *Rev Immunogenet* 2000; 2:305-322 PMID: 11256742
175. Super M, Thiel S, Lu J, et al. Association of low levels of mannan-binding protein with a common defect of opsonisation. *Lancet* 1989; 2236-1239 PMID: 2573758
176. Bak-Romaniszyn L, Cedzyński M, Szemraj J, et al Mannan-binding lectin in children with chronic gastritis. *Scand J Immunol* 2006; 63:131-135 PMID: 16476012

177. Baccarelli A, Hou L, Chen J, et al. Mannose-binding lectin-2 genetic variation and stomach cancer risk. *Int J Cancer* 2006; 119:1970-1975 PMID: 16721783
178. Scudiero O, Nardone G, Omodei D, et al. A mannose-binding lectin-defective haplotype is a risk factor for gastric cancer. *Clin Chem* 2006; 52:1625-1627 PMID: 16873315
179. Tahara T, Shibata T, Wang F, et al. Genetic Polymorphisms of Molecules Associated with Innate Immune Responses, TRL2 and MBL2 Genes in Japanese Subjects with Functional Dyspepsia. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 47:217-223 PMID: 21103030
180. Tahara T, Shibata T, Wang F, et al. A genetic variant of the p22PHOX component of NADPH oxidase C242T is associated with reduced risk of functional dyspepsia in *Helicobacter pylori*-infected Japanese individuals. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21:1363-1368 PMID: 19531958
181. Arisawa T, Tahara T, Shibata T, et al. Genetic polymorphisms of cyclooxygenase-1 (COX-1) are associated with functional dyspepsia in Japanese women. *J Womens Health (Larchmt)* 2008; 17:1039-1043 PMID: 18582172
182. Tack J, Demedts I, Meulemans A, et al. Role of nitric oxide in the gastric accommodation reflex and in meal induced satiety in humans. *Gut* 2002; 51:219-224 PMID: 12117883
183. Levecque C, Elbaz A, Clavel J, et al. Association between Parkinson's disease and polymorphisms in the nNOS and iNOS genes in a

community-based case-control study. *Hum Mol Genet* 2003; 12:79-86 PMID: 12490535

184. Park JM, Baeg MK, Lim CH, et al. Nitric oxide synthase gene polymorphisms in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2014; 59:72-77 PMID: 24114042

185. Tahara T, Arisawa T, Shibata T, et al. COMT gene val158met polymorphism in patients with dyspeptic symptoms. *Hepatogastroenterology* 2008; 55:979-982 PMID: 18705311

186. Drewes AM, Schipper KP, Dimcevski G, Gut pain and hyperalgesia induced by capsaicin: a human experimental model. *Pain* 2003; 104:333-341 PMID: 12855343

187. Laird JM, Martinez-Caro L, Garcia-Nicas E, Cervero F. A new model of visceral pain and referred hyperalgesia in the mouse. *Pain* 2001; 92:335-342 PMID: 11376906

188. Hammer J, Führer M, Pipal L, Matiassek J. Hypersensitivity for capsaicin in patients with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20:125-133 PMID: 17931342

189. Bortolotti M, Coccia G, Grossi G, Miglioli M. The treatment of functional dyspepsia with red pepper. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1075-1082 PMID: 12030948

190. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev* 1999; 51:159-212 PMID: 10353985

191. Xu H, Tian W, Fu Y, Oyama TT, Anderson S, Cohen DM. Functional effects of nonsynonymous polymorphisms in the human TRPV1 gene. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293:F1865-F1876 PMID: 17913835
192. Tahara T, Shibata T, Nakamura M, et al. Homozygous TRPV1 315C influences the susceptibility to functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:e1-e7 PMID: 19770677
193. Arisawa T, Tahara T, Shiroeda H, et al. Genetic polymorphisms of SCN10A are associated with functional dyspepsia in Japanese subjects. *J Gastroenterol* 2013; 48: 73-80 PMID: 22618805
194. Ghorbani S, Nejad A, Law D, et al. Healthy control subjects are poorly defined in case-control studies of irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol* 2015; 28:87-93 PMID: 25609236
195. Kourikou A, Karamanolis GP, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. Gene polymorphisms associated with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2015;21:7672-82 PMID: 26167069
196. Dimenäs E, Glise H, Hallerbäck B, et al. Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms. An improved evaluation of treatment regimens? *Scand J Gastroenterol* 1993;28:681–687 PMID: 8210982
197. Gazouli M, Mantzaris G, Kotsinas A, et al. Association between polymorphisms in the Toll-like receptor 4, CD14, and CARD15/NOD2 and inflammatory bowel disease in the Greek population. *World J Gastroenterol* 2005;11:681–685 PMID: 15655821

198. Choi HJ, Cho HY, Lee SH, et al. Polymorphisms of the MDR1 and MIF genes in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*2011;26:1981–1988 PMID: 21553324
199. Sole X, Guino E, Valls J, Iñiesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*2006;22:1928– 1929 PMID: 16720584
200. Gazouli M, Wouters MM, Kapur-Pojskić L, et al. Lessons learned - resolving the enigma of genetic factors in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:77–87 PMID: 26726033
201. Kim HG, Lee KJ, Lim SG, Jung JY, Cho SW. Protein Beta3 Subunit C825T polymorphism in patients with overlap syndrome of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*2012;18:205–210 PMID: 22523731
202. Chung HA, Lee S-Y, Lee HJ, et al. G protein  $\beta$ 3 subunit polymorphism and long-term prognosis of functional dyspepsia. *Gut Liv*2014;8:271–276 PMID: 24827623
203. Singh R, Mittal B, Ghoshal UC. Functional dyspepsia is associated with GN $\beta$ 3 C825T and CCK-AR T/C polymorphism. *Eur J Gastroenterol Hepatol*2016;28:226–232 PMID: 26551933
204. Shiffert W. G-protein beta3 subunit 825T allele and hypertension. *Curr Hypertens Rep*2003;5:47–53 PMID: 12530935
205. Dai F, Liu Y, Shi H, et al. Association of genetic variants in GN $\beta$ 3 with functional dyspepsia: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*2014;59:1823– 1830 PMID:



24557575

206. Li X, Cao Y, Wong RK, Ho KY, Wilder-Smith CH. Visceral and somatic sensory function in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*2013;25:246–253 PMID: 23171089

207. Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V. ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. *Nat Rev Neurosci*2003;4:529–539 PMID: 12838328

208. Holzer P. Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system. *Pharmacol Ther*2011;131:142– 170 PMID: 21420431