

**EFFETTI DELLA SOMMINISTRAZIONE DI
ACQUA MINERALE BICARBONATO CALCICA “LETE”
NELLA DISPEPSIA FUNZIONALE**

Effects of the “Lete” bicarbonate - calcic water administration in functional dyspepsia

M. Tarocchi, E. Dabizzi, Mgo Ninotta, B. Casanova, C. Violanti, C. Surrenti*

Dipartimento di Fisiopatologia Clinica,

Unità di Gastroenterologia,

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE

***Prof. Calogero Surrenti, MD.**

Professore Ordinario di Gastroenterologia

Università degli Studi di Firenze

Viale Morgagni 85, 50134 Firenze

E-mail: c.surrenti@dfc.unifi.it

RIASSUNTO

Introduzione: La dispepsia è una sindrome clinica caratterizzata da sintomi, cronici o ricorrenti, a carico del tratto intestinale superiore. I sintomi, comprendenti dolenzia addominale, sazietà precoce, senso di ripienezza post-prandiale, nausea, vomito ed eruttazione, possono essere associati o meno all'assunzione di alimenti. In oltre il 60% di questi pazienti gli accertamenti eseguiti non mostrano alterazioni organiche evidenti ed in questo caso la dispepsia si definisce funzionale. Spesso il trattamento farmacologico convenzionale nei pazienti con dispepsia funzionale è del tutto inefficace o solo parzialmente efficace. Diverse osservazioni cliniche suggeriscono che le acque minerali, grazie alle loro particolari proprietà chimico-fisiche, sono in grado di modulare l'attività motoria gastrointestinale, la più frequente alterazione in corso di dispepsia funzionale.

Scopo dello studio è valutare l'effetto di un trattamento idropinico a base di acqua minerale bicarbonato calcica nella sintomatologia dispeptica.

Pazienti e metodi: Sono stati reclutati 50 pazienti affetti da dispepsia funzionale, suddivisi in due gruppi: un gruppo di 30 pazienti sottoposti ad un'assunzione giornaliera di 1000 mL di Acqua minerale Lete^o per 10 giorni ed un gruppo di 20 soggetti, utilizzati come controllo, sottoposto ad assunzione di acqua comune di rubinetto, sempre per il medesimo

periodo. A tutti i pazienti è stato somministrato, prima e dopo il trattamento, un questionario graduato per la valutazione della sintomatologia.

Risultati: Tutti i pazienti trattati con Acqua Lete^o hanno mostrato, rispetto ai soggetti che avevano assunto acqua comune di rubinetto, un miglioramento significativo della sintomatologia sia in termini di intensità che di frequenza, per tutti i sintomi analizzati, ad eccezione dell'intensità del dolore addominale, in cui si evidenzia un miglioramento non significativo rispetto al gruppo trattato con acqua di rubinetto.

Conclusione: La supplementazione con Acqua Minerale Lete^o riduce la sintomatologia dispeptica, attraverso una modulazione dell'attività motoria-secretoria del tratto gastrointestinale.

ABSTRACT

Background: Dyspepsia is a clinic syndrome characterized by recurrent or chronic symptoms of the upper intestinal tract. Symptoms, including abdominal pain or discomfort, bloating, nausea or vomit and belching, could be associated either with food consumption or not.

Dyspepsia, in the absence of a clinically identifiable structural lesion causing symptoms, is usually referred to as functional dyspepsia.

Frequently, drug therapy achieves only a partial relief of symptoms in the majority of cases. Clinical observations suggest that mineral waters, depending on their chemical and physical properties, may modulate gastrointestinal motility, which is the more frequent alteration in the development of symptoms.

This study aims to assess the effect of carbonated water intake in patients with dyspepsia symptoms.

Methods: 50 patients were recruited and divided into two groups: the first group was formed by 30 patients, who daily consumed 1000 mL of Lete⁰ mineral water for 10 days, and the second one, formed by 20 patients, as a control one, who consumed tap water of the Florence aqueduct.

We deliver to everyone, before and after the treatment, a questionnaire for the symptoms valuation.

Results: All the patients treated with Lete mineral water showed a significant improvement of symptoms respect to those patients who drank tap water, both in frequency and in intensity, with the exception of abdominal pain frequency, that isn't a statistic significant improvement.

Conclusion: Lete mineral water supplementation to the diet improves dyspepsia symptoms, modulating gastrointestinal motility and secretion activity.

INTRODUZIONE

La dispepsia è una condizione patologica eterogenea, caratterizzata dalla presenza di dolore o fastidio ad andamento cronico o ricorrente, localizzato a livello dell'addome superiore della durata di almeno 3 mesi (1). Essa rappresenta una delle principali cause di visite specialistiche gastroenterologiche (circa il 30%) (2) e di indagini ematochimiche e strumentali. In oltre il 60% di questi pazienti gli accertamenti eseguiti non mostrano alterazioni organiche evidenti ed in questo caso la dispepsia si definisce funzionale. I sintomi più frequenti sono sazietà precoce, ripienezza post-prandiale, nausea, conati di vomito o vomito ricorrente, associati o meno ai pasti. I meccanismi fisiopatologici alla base della dispepsia funzionale non sono chiari.

Studi recenti hanno evidenziato anomalie della motilità gastrointestinale quali un ritardo dello svuotamento gastrico, documentato con Breath test all'acido ottanico (3), un'ipomotilità antrale postprandiale e un'alterazione del tempo di transito oro-cecale. In altri casi è stata dimostrata una modificazione della percezione viscerale sotto forma di una aumentata sensibilità all'acidità gastrica, associata o meno ad infiammazione mucosale (4-7).

Sebbene l'*Helicobacter pylori* sia spesso chiamato in causa come cofattore della dispepsia, il suo ruolo nella patogenesi di questa sindrome e l'efficacia delle eventuali terapie eradicanti rimane incerta (8).

La terapia attuale della dispepsia funzionale è largamente empirica e si basa sull'uso di farmaci quali procinetici, antiacidi, antisecretivi (inibitori di pompa protonica, H₂-antagonisti) e antispastici. Purtroppo il trattamento farmacologico nei pazienti con dispepsia funzionale è spesso inefficace o di beneficio parziale e limitato nel tempo (9).

Alcune osservazioni cliniche suggeriscono che modificazioni dello stile di vita e delle abitudini alimentari possono giocare un ruolo determinante nella terapia della dispepsia funzionale (10-12).

È infatti ben documentato che alcune acque minerali, grazie alle loro particolari proprietà chimico-fisiche, hanno la capacità di stimolare lo svuotamento gastrico e l'attività motoria interdigestiva nei pazienti con dispepsia funzionale e rallentato svuotamento gastrico (3).

È stato ipotizzato inoltre che l'influenza positiva su tali disturbi possa dipendere dall'alta concentrazione di ioni calcio e bicarbonato: il calcio potrebbe avere un effetto diretto sulla contrattilità della muscolatura liscia, mentre i bicarbonati agirebbero diminuendo il tempo di svuotamento gastrico e regolando le secrezioni acide (12, 13).

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare l'effetto sulla sintomatologia dispeptica di un trattamento idropinico a base di Acqua minerale Lete, che si differenzia dalle acque in commercio per la composizione in bicarbonato, calcio e CO₂, in un gruppo di pazienti con dispepsia funzionale.

PAZIENTI E METODI

Lo studio è stato condotto su 50 pazienti (28 maschi e 22 femmine, età media 46,4 anni, range 26-63 anni) con dispepsia funzionale arruolati prospetticamente tra Giugno e Luglio 2005. La diagnosi di dispepsia funzionale è stata formulata in accordo con i criteri Roma II, (1) sulla base della sintomatologia e della assenza di alterazioni organiche documentabili all'esame obiettivo, all'esofagogastroduodenoscopia, e all'esame ecografico dell'addome.

Criteri di esclusione per l'arruolamento sono stati:

- la presenza di patologie organiche addominali
- pregressi interventi chirurgici addominali
- malattie dismetaboliche (diabete mellito, distiroidismo) e psichiatriche
- infezione da *Helicobacter pylori*
- assunzione di farmaci nei quattro mesi precedenti lo studio
- assunzione di quantità maggiori di 40 grammi/die di alcol per gli uomini e di 20 grammi/die per le donne

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un trattamento idropinico con 1000 mL al giorno di Acqua minerale Lete, divisa in 4 somministrazioni, per 10 giorni a stomaco vuoto.

L'assunzione della dose singola 250 mL avveniva almeno 2 ore dopo l'ultimo pasto e prima dell'inizio del pasto successivo. Per tutto il periodo del trattamento con Acqua Lete[®], è stato chiesto ai soggetti di mantenere le normali abitudini alimentari e di stile di vita.

All'inizio e alla fine del trattamento, ai soggetti reclutati nello studio è stato consegnato un questionario (14) (appendice A) che analizza, secondo punteggi prestabiliti, l'intensità e la frequenza dei sintomi dispeptici, ed in particolare il dolore epigastrico, la sazietà precoce, il gonfiore addominale, l'eruttazioni, la nausea ed il vomito.

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE
DIPARTIMENTO DI FISIOPATOLOGIA CLINICA - SEZIONE DI GASTROENTEROLOGIA

NOME E COGNOME..... DATA DI NASCITA.....
INDIRIZZO..... N. TELEFONO.....

QUESTIONARIO DI VALUTAZIONE DELLA DISPEPSIA (Tempo 0)

1. Soffre di dolore epigastrico?

- Sì
 No

2. Abitualmente, quanto è intensa questa sensazione?

- Assente (0)
 Lieve, ma posso ignorarlo e non modifica le mie abitudini di vita (1)
 Moderato, mi costringe a modificare alcune mie abitudini di vita (2)
 Forte, mi costringe a modificare molto le mie abitudini di vita (3).

3. Quanto è frequente?

- Assente (0)
 Rara, 1 giorno a settimana (1)
 Occasionale, 2-4 giorni a settimana (2)
 Frequente, almeno 5 giorni a settimana (3)

4. Le capita di sentirsi eccessivamente sazio dopo un pasto moderato?

- Sì
 No

5. Abitualmente, quanto è intensa questa sensazione?

- Assente (0)
 Lieve, ma posso ignorarlo e non modifica le mie abitudini di vita (1)
 Moderato, mi costringe a modificare alcune mie abitudini di vita (2)
 Forte, mi costringe a modificare molto le mie abitudini di vita (3).

6. Quanto è frequente?

- Assente (0)
 Rara, 1 giorno a settimana (1)
 Occasionale, 2-4 giorni a settimana (2)
 Frequente, almeno 5 giorni a settimana (3)

7. Soffre di gonfiore addominale?

- Sì
 No

8. Abitualmente, quanto è intensa questa sensazione?

- Assente (0)
 Lieve, ma posso ignorarlo e non modifica le mie abitudini di vita (1)
 Moderato, mi costringe a modificare alcune mie abitudini di vita (2)
 Forte, mi costringe a modificare molto le mie abitudini di vita (3).

9. Quanto è frequente?

- Assente (0)
 Rara, 1 giorno a settimana (1)
 Occasionale, 2-4 giorni a settimana (2)
 Frequente, almeno 5 giorni a settimana (3)

10. Soffre di nausea (sensazione di dover vomitare)?

- Sì
 No

11. Abitualmente, quanto è intensa questa sensazione?

- Assente (0)
 Lieve, ma posso ignorarlo e non modifica le mie abitudini di vita (1)
 Moderato, mi costringe a modificare alcune mie abitudini di vita (2)
 Forte, mi costringe a modificare molto le mie abitudini di vita (3).

12. Quanto è frequente?

- Assente (0)
 Rara, 1 giorno a settimana (1)
 Occasionale, 2-4 giorni a settimana (2)
 Frequente, almeno 5 giorni a settimana (3)

13. Le capita di vomitare?

- Sì
 No

14. Abitualmente, quanto è intensa questa sensazione?

- Assente (0)
 Lieve, ma posso ignorarlo e non modifica le mie abitudini di vita (1)
 Moderato, mi costringe a modificare alcune mie abitudini di vita (2)
 Forte, mi costringe a modificare molto le mie abitudini di vita (3).

15. Se sì, quante volte a settimana?

- Una (1)
 Da 2 a 4 (2)
 Più di quattro (3)

16. Nell'ultimo mese ha avuto spesso problemi di eruttazioni?

- Sì
 No

17. Abitualmente, quanto è intensa questa sensazione?

- Assente (0)
 Lieve, ma posso ignorarlo e non modifica le mie abitudini di vita (1)
 Moderato, mi costringe a modificare alcune mie abitudini di vita (2)

Forte, mi costringe a modificare molto le mie abitudini di vita (3).

18. Quanto è frequente?

- Assente (0)
 Rara, 1 giorno a settimana (1)
 Occasionale, 2-4 giorni a settimana (2)
 Frequente, almeno 5 giorni a settimana

QUESTIONARIO DI VALUTAZIONE DELLA DISPEPSIA (Tempo 1)

19. In questo periodo, ha sofferto di dolore epigastrico?

- Sì
 No

20. Quanto è stata intensa questa sensazione?

- Assente (0)
 Lieve, ma posso ignorarlo e non modifica le mie abitudini di vita (1)
 Moderato, mi costringe a modificare alcune mie abitudini di vita (2)
 Forte, mi costringe a modificare molto le mie abitudini di vita (3).

21. Quanto è stata frequente?

- Assente (0)
 Rara, 1 giorno a settimana (1)
 Occasionale, 2-4 giorni a settimana (2)
 Frequente, almeno 5 giorni a settimana (3)

22. Le è capitato in questo periodo di sentirsi eccessivamente sazio dopo un pasto moderato?

- Sì
 No

23. Quanto è stata intensa questa sensazione?

- Assente (0)
 Lieve, ma posso ignorarlo e non modifica le mie abitudini di vita (1)
 Moderato, mi costringe a modificare alcune mie abitudini di vita (2)
 Forte, mi costringe a modificare molto le mie abitudini di vita (3).

24. Quanto è stata frequente?

- Assente (0)
 Rara, 1 giorno a settimana (1)
 Occasionale, 2-4 giorni a settimana (2)
 Frequente, almeno 5 giorni a settimana (3)

25. In questo periodo, ha sofferto di gonfiore addominale?

- Sì
 No

26. Quanto è stata intensa questa sensazione?

- Assente (0)
- Lieve, ma posso ignorarlo e non modifica le mie abitudini di vita (1)
- Moderato, mi costringe a modificare alcune mie abitudini di vita (2)
- Forte, mi costringe a modificare molto le mie abitudini di vita (3).

27. Quanto è stata frequente?

- Assente (0)
- Rara, 1 giorno a settimana (1)
- Occasionale, 2-4 giorni a settimana (2)
- Frequente, almeno 5 giorni a settimana (3)

28. Ha sofferto di nausea (sensazione di dover vomitare)?

- Sì
- No

29. Quanto è stata intensa questa sensazione?

- Assente (0)
- Lieve, ma posso ignorarlo e non modifica le mie abitudini di vita (1)

Moderato, mi costringe a modificare alcune mie abitudini di vita (2)

Forte, mi costringe a modificare molto le mie abitudini di vita (3).

30. Quanto è stata frequente?

- Assente (0)
- Rara, 1 giorno a settimana (1)
- Occasionale, 2-4 giorni a settimana (2)
- Frequente, almeno 5 giorni a settimana (3)

31. Le è capitato di vomitare?

- Sì
- No

32. Quanto è stata intensa questa sensazione?

- Assente (0)
- Lieve, ma posso ignorarlo e non modifica le mie abitudini di vita (1)
- Moderato, mi costringe a modificare alcune mie abitudini di vita (2)
- Forte, mi costringe a modificare molto le mie abitudini di vita (3).

33. Se sì, quante volte?

- Una (1)
- Da 2 a 4 (2)
- Più di quattro (3)

34. Ha avuto problemi di eruttazioni?

- Sì
- No

35. Quanto è stata intensa questa sensazione?

- Assente (0)
- Lieve, ma posso ignorarlo e non modifica le mie abitudini di vita (1)
- Moderato, mi costringe a modificare alcune mie abitudini di vita (2)
- Forte, mi costringe a modificare molto le mie abitudini di vita (3).

36. Quanto è stata frequente?

- Assente (0)
- Rara, 1 giorno a settimana (1)
- Occasionale, 2-4 giorni a settimana (2)
- Frequente, almeno 5 giorni a settimana

L'intensità della sintomatologia è graduata come segue: 0 assente; 1 lieve (che non influenza le normali abitudini di vita); 2 moderato (che costringe a modificare alcune abitudini di vita); 3 forte (che costringe a modificare marcatamente le abitudini di vita). La frequenza dei sintomi è graduata in: 0 mai; 1 rara (1 giorno a settimana); 2 occasionale (2-4 giorni a settimana); 3 frequente (almeno 5 giorni a settimana).

Allo scopo di verificare la ripetibilità dei punteggi forniti da ogni soggetto, la compilazione del questionario è stata eseguita due volte, a distanza di circa 45 minuti l'una dall'altra, prima del trattamento e due volte dopo il termine del trattamento, in presenza di due investigatori diversi. In caso di discordanza del punteggio rispettivamente pre o post terapia, il questionario è stato somministrato una terza volta.

Venti soggetti (10 maschi e 10 femmine, età media 45,1 anni, range 32-60 anni), utilizzati come controllo, affetti da dispepsia funzionale ed arruolati secondo gli stessi criteri dei pazienti sottoposti a trattamento con Acqua Lete^o, sono stati sottoposti a supplementazione con 1000 mL al giorno di acqua comune di rubinetto, assunta con le stesse modalità dell'Acqua Lete^o ed a valutazione mediante il questionario graduato della sintomatologia prima e dopo il trattamento.

ANALISI STATISTICA

Le differenze tra le percentuali dei pazienti in cui si è verificato un miglioramento dopo trattamento con Acqua Minerale Lete[®] e con acqua di rubinetto sono state analizzate mediante il Test del chi-quadro, considerando significativo un valore di $P < 0,05$.

RISULTATI

Tutti i soggetti hanno completato lo studio. In sette soggetti è emersa una discordanza nel punteggio fornito durante la compilazione dei questionari, ed a ciascuno di essi è stato somministrato un terzo questionario.

I sintomi dispeptici riferiti dai soggetti reclutati (pazienti e controlli) erano rappresentati da dolore epigastrico, presente in 20/50 (40%) pazienti, sazietà precoce, presente in 29/50 (58%) pazienti, gonfiore addominale, presente in 35/50 (70%) dei pazienti, nausea, in 19/50 (38%) dei pazienti ed eruttazioni, in 25/50, (50%) dei pazienti. Nessun paziente riferiva episodi di vomito.

Assumendo la riduzione di almeno un punto per ciascun sintomo come indice di miglioramento, i pazienti trattati con Acqua Minerale Lete hanno presentato un significativo miglioramento sia della intensità (**Figura 1**) che della frequenza (**Figura 2**) dei sintomi, se confrontato con i risultati ottenuti dopo trattamento con acqua del rubinetto.

Si evidenzia una riduzione anche dell'intensità del dolore epigastrico, senza raggiungere significatività statistica ($p < 0,20$).

Tabella 1: Elementi caratterizzanti Acqua Lete[®] e l'Acqua dell'Acquedotto di Firenze

Elemento	Acqua Lete [®]	Acqua del Rubinetto
Calcio Ca ²⁺	314 mg/L	61,2 mg/L
Magnesio Mg ²⁺	14,5 mg/L	13,2 mg/L
Sodio Na ⁺	4,9 mg/L	42,5 mg/L
Potassio K ⁺	2 mg/L	5 mg/L
Bicarbonati HCO ₃ ⁻	980,50 mg/L	-
Cloruri Cl ⁻	8,10 mg/L	64,2 mg/L
Nitrati NO ₃ ⁻	4,50 mg/L	7,3 mg/L
Fluoruri F	0,30 mg/L	-
Silice SiO ₂	16,20 mg/L	-

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio hanno evidenziato come una somministrazione quotidiana per dieci giorni di Acqua minerale Lete^o induca un miglioramento della dispepsia funzionale.

I dati mostrano una riduzione statisticamente significativa sia di intensità che di frequenza del dolore epigastrico, del senso di sazietà precoce, del gonfiore addominale, della nausea e dell'eruttazione. Questi risultati indicano che l'Acqua minerale Lete^o, ricca di bicarbonati e di calcio, può determinare una modulazione sia motoria che secretoria del tratto gastrointestinale tale da migliorare la sintomatologia clinica nei pazienti con dispepsia funzionale.

I meccanismi di azione sono ancora poco noti, ma si ritiene che l'Acqua minerale Lete^o possa esplicare la sua azione a vari livelli. Innanzitutto è stato dimostrato che il carico di liquidi, anche in virtù del suo contenuto elettrolitico, ha la capacità, se assunto in discrete quantità, di accelerare il transito oro-cecale (15).

Inoltre la ricchezza in queste acque minerali, di ioni calcio sembra avere sia un effetto diretto sulla muscolatura liscia (16) sia sul sistema neuroendocrino intestinale, tramite l'attivazione di chemorecettori tali da favorire l'aumento della contrazioni della muscolatura gastrointestinale (12).

Infine, la presenza di bicarbonato incrementa l'attività motoria ciclica interdigestiva del tratto gastrointestinale, diminuisce i tempi di svuotamento gastrico e promuove la secrezione acido-peptica dello stomaco (12).

È stato anche attribuito alle bevande ricche in bicarbonato un effetto di stimolazione chimica dei nocicettori della cavità orale che interagendo con le vie della sensibilità viscerale avrebbero un effetto positivo sulla sintomatologia dispeptica (17,18).

In conclusione, i dati di questo studio indicano che una assunzione regolare di acqua bicarbonato calcica, modulando l'attività motoria e secretoria del tratto gastrointestinale induce un significativo miglioramento dei sintomi associati a dispepsia funzionale, senza richiedere importanti modificazioni delle abitudini alimentari e dello stile di vita: l'Acqua Lete^o può quindi costituire un valido strumento terapeutico da utilizzare nella dispepsia funzionale in associazione ai trattamenti farmacologici attualmente utilizzati in tale patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Talley N.J. et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut*. 1999 Sep;45 Suppl 2:II37-42.
2. Talley N.J. et al. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992;136:165-77;
3. Anti M, Gasbarrini A. et al, Effects of mineral-water supplementation on gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia assessed with the ¹³C-octanoic acid breath test. *Hepatogastroenterology* 2004 Nov-Dec; 51(60): 1856-59.
4. L. Agreus, Talley N.J. Dyspepsia: current understanding and management. *Annu Rev Med* 1997; 49: 475-493.
5. Montalto M. et al. Functional dyspepsia: definition, classification, clinical and therapeutic management. *Ann Ital Med Int*. 2004 Apr-Jun;19(2):84-9
6. Malagelada JR. Gastrointestinal motor disturbances in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26 (Suppl. 182) : 29-32.
7. Mansi C. et al. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 561-569.
8. Sarnelli G. et al. Symptom patterns and pathophysiological mechanisms in dyspeptic patients with and without *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci*. 2003;48:2229-2236.
9. Dobrilla G. et al. Drug treatment of functional dyspepsia. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Clin Gastroenterol*. 1989; 11:169-177.
10. Grossi F. Influence of mineral waters on functional dyspepsia. *Clin Ter* 1989; 129:261-270;
11. Grassi M. Dyspeptic syndrome. Aspects of physiopathology, clinical features and pharmacological and hydrologic therapy. *Clin Ter*. 1991 137:199-208.
12. Bertoni M. et al Effects of a bicarbonate-alkaline mineral water on gastric functions and functional dyspepsia: a preclinical and clinical study. *Pharmacol Res*. 2002; 46:525-531.
13. Bortolotti M. et al. Modifications induced by mineral water on gastrointestinal motility of patients with idiopathic dyspepsia. *Minerva Medica* 1999;90:187-194.
14. Tucci A. et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. *Gastroenterology* 1992;103:768-774.
15. Anti M. et al. Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *Hepatogastroenterology* 1998;45:727-732

16. Cuomo R. et al. Effects of carbonated water on functional dyspepsia and constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:991-999.
17. Dessiner JM. Et al. Psychophysical and neurobiological evidence that the oral sensation elicited by carbonated water is of chemogenic origin. *Chemical Senses* 2000;25:227-284.
18. Wood JD. Et al. Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut* 1999;45 (Suppl II):II6-II16.