

DISPEPSIA FUNCȚIONALĂ – PARTEA I

Functional Dyspepsia – Part I

Dan Olteanu, Oana Șchiopu

Spitalul Universitar de Urgență, București

REZUMAT

Sunt actualizate mecanismele patogenice și metodele terapeutice și diagnostice în dispepsia funcțională. Se promovează un algoritm terapeutic și diagnostic. Se oferă noi soluții în dispepsia funcțională refractară.

Cuvinte cheie: dispepsie refractară; sindromul durerii epigastrice; sindromul suferinței postprandiale

ABSTRACT

The present pathophysiological features and therapeutic methods are presented. A treatment and diagnostic algorithm is offered. New therapies in refractory functional dyspepsia are presented.

Keywords: refractory dyspepsia; epigastric pain syndrome; postprandial distress syndrome

Dispepsia funcțională (DF) se definește conform criteriilor de diagnostic ale consensului Roma III:

- Plenitudine postprandială deranjantă (după un prânz de volum normal) (4);
- Sațietate precoce (pacientul nu poate termina un prânz normal) (1);
- Durere epigastrică;
- Arsură epigastrică.

Pentru diagnostic este necesar unul sau mai multe din aceste criterii, care să fie cronice, să existe de peste 6 luni (1,4,8), în absența unei boli organice. Cel mai frecvent, simptomele sunt agravate de ingestia de alimente (1,8). Ele se manifestă în fiecare săptămână și evoluează ondulant, cu perioade de activare și remisie.

Alături de aceste criterii, pot exista și alte manifestări, mai puțin specifice (caracteristice): greață, distensie abdominală, eructații.

DF reprezintă cca 70% din toate dispepsiile, iar dispepsia organică cca 30%. Dispepsia are o prevalență de 10-45% (\approx 25%), iar DF de 5-11% (38,49) în populația generală (Fig. 1).

Subcategoriile DF sunt (48) reprezentate de sindromul durerii epigastrice. Pentru diagnostic, sunt necesare toate din următoarele 5 criterii:

- Durere sau arsură epigastrică, de intensitate cel puțin moderată, ce apare cel puțin o dată pe săptămână;
- Durerea este intermitentă;
- Nu este generalizată și nu se localizează în alte regiuni abdominale ori toracice (N.B. este numai în epigastru);
- Nu este ameliorată de defecație ori prin pasajul unui flatus;
- Nu sunt prezente criteriile pentru diskinezia biliară ori disfuncția sfîcterului Oddi.

La aceste 5 criterii se adaugă 3 criterii suportive:

- Când durerea are caracter de arsură, ea nu are componentă retrosternală;
- Durerea este de obicei indusă sau ameliorată de ingestia de alimente, dar poate apărea fără relație cu prânzurile (1);
- Poate coexista sindromul suferinței postprandiale.

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Dan Olteanu, Spitalul Universitar de Urgență, Str. Splaiul Independenței nr. 169, sector 5, București

E-mail: dr_olteanu@yahoo.com

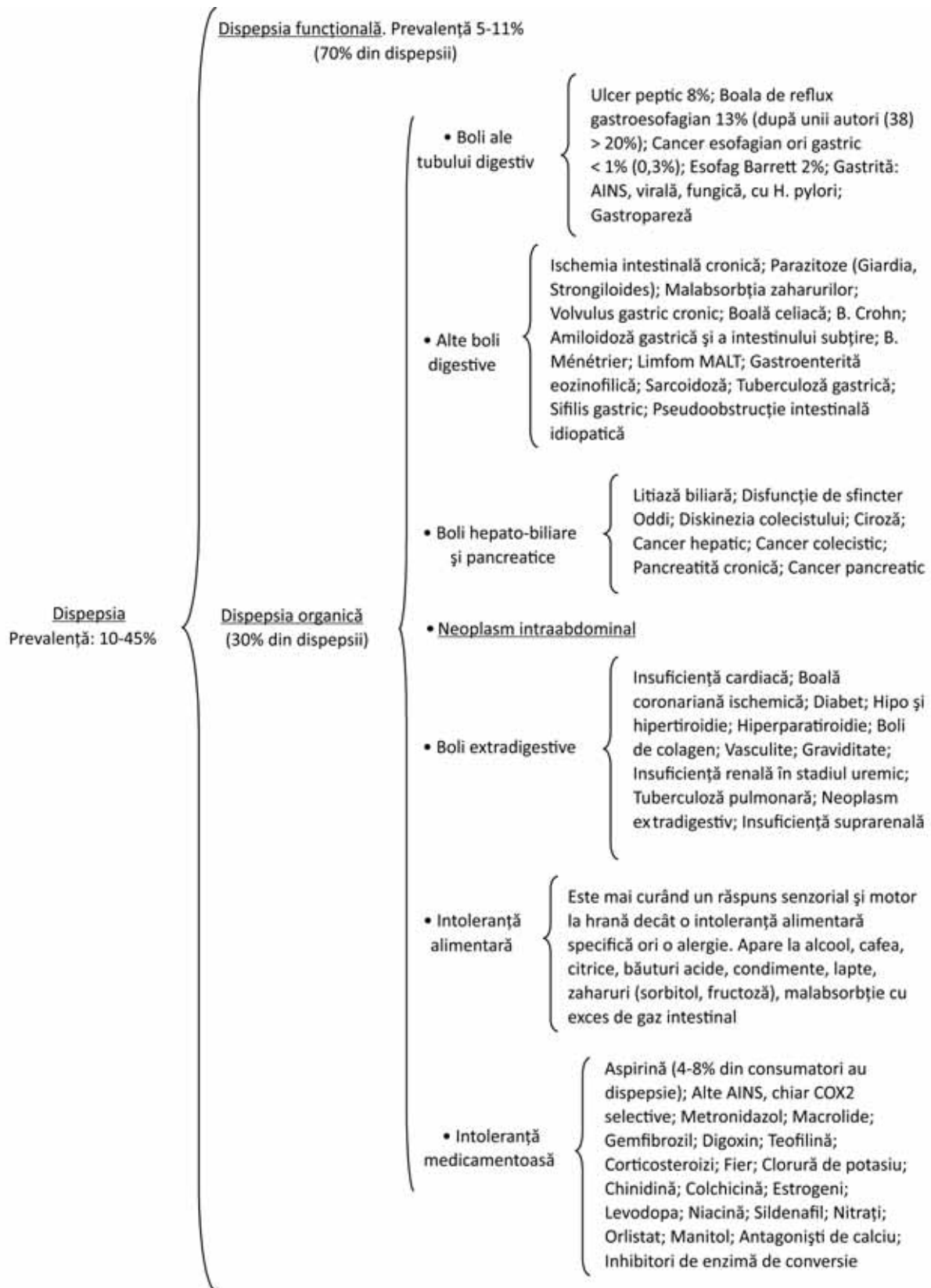


FIGURA 1. Condiții etiologice în dispepsie

Criteriile de diagnostic trebuie să fie prezente de cel puțin 6 luni.

Sindromul durerii epigastrice există în 48,2% din DF: izolat în 32,4% din DF și asociat cu sindro-

mul suferinței postprandiale în 15,8% din DF (Fig. 2).

Sindromul suferinței postprandiale se afirmă în prezența unuia sau ambelor criterii:

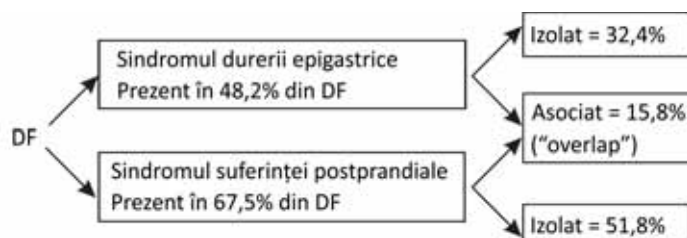


FIGURA 2. Incidența subcategoriilor DF (7)

1. Plenitudine postprandială deranjantă (dar nedureroasă) după un prânz de volum normal, care apare cel puțin de câteva ori pe săptămână.
2. Sațietate precoce ce împiedică terminarea unui prânz normal, care apare cel puțin de câteva ori pe săptămână.

Simptomele apar întotdeauna legate de ingestia unui prânz.

Criterii suportive

1. Asocierea cu:
 - distensie abdominală;
 - greață;
 - eructații excesive.
2. Sindromul durerii epigastrice poate coexista.

Criteriile de diagnostic trebuie să fie prezente de cel puțin 6 luni.

Sindromul suferinței postprandiale există în 67,5% din DF izolat în 51,8% și asociat cu sindromul durerii epigastrice în 15,8% din DF (Fig. 2).

Impact socio-economic

Din cei 5-11% suferinzi de DF, 40% consultă un medic (1), ceea ce generează costuri semnificative. În Regatul Unit, DF explică peste 10% din costurile medicației prescrise în asistența primară, iar costurile anuale indirecte și directe pentru societate sunt 1,46 de miliarde de dolari și respectiv 730 de milioane de dolari. Costurile globale rezultă din absenteismul și scăderea productivității la locul de muncă, costurile vizitelor la medic, costurile medicației, costurile explorărilor, costurile implicării organizațiilor din domeniul sănătății.

Dispepsia funcțională și alte boli digestive funcționale

Asocierea a cel puțin 2 afecțiuni funcționale digestive este frecventă și nu poate nega diagnosticul de dispepsie funcțională.

Boala de reflux gastroesofagian se asociază cu DF (1,3): deficitul de acomodare a fundului gastric la aportul alimentar, prezent în DF în 35-40% din

cazuri, se asociază frecvent cu relaxarea tranzitorie a sfincterului esofagian inferior care permite refluxul gastroesofagian. Boala de reflux asociată unei DF este susținută de prezența arsurii retrosternale și a regurgitațiilor acide, precum și de examenul endoscopic. Circa 50% din DF prezintă pirozis și regurgitații acide, simptome care sunt preponderente la 30% din bolnavi (2).

Sindromul intestinului iritabil este prezent ca boală asociată la 33% din bolnavii cu DF. De asemenea, peste 40% din bolnavii cu colon iritabil au dispepsie.

Colonul iritabil evoluează cu durere în abdomenul inferior (nu în epigastru) și cu perturbarea tranzitului intestinal (absentă în DF), cu modificarea frecvenței și/sau consistenței scaunului.

Coexistența intestinului iritabil cu DF nu influențează (ori influențează prea puțin) mecanismele și clinica dispepsiei. Un sindrom de intestin iritabil poate migra în timp spre o DF în 22% dintre cazuri și invers – o DF poate evolua spre sindromul intestinului iritabil în cca 16% dintre cazuri.

Gastropareză idiopatică se poate asocia cu DF. În 30% din DF evacuarea gastrică este întârziată (1,4) și $\geq 80\%$ din pacienții cu gastropareză întrunesc și criteriile diagnostice pentru DF (5). Sucusiunea epigastrică lipsește în DF. La fel, vărsăturile cu alimente nedigerate, prezente în gastropareză idiopatică, diabetică, lipsesc în DF.

Gradul ridicat de suprapunere între DF și gastropareză idiopatică se justifică și prin capacitatea limitată de diagnostic a testelor de diagnostic (ca scintigrafia gastrică), care nu pot distinge între gastropareză și DF (6). Gastropareză idiopatică apare în lipsa oricărei boli sistemice; ea poate urma unei infecții virale cu rol declanșator (9).

Fiziopatologie

Mai multe perturbări motorii și ale sensibilității gastroduodenale au fost implicate în geneza simptomelor din DF: evacuarea lentă a stomacului, afectarea acomodării gastrice la prânzuri, hipersensibilitatea gastrică la distensie și a duodenului la acid. Sunt implicate disfuncții ale sistemului nervos cen-

tral (SNC). Este probabil un rol al infecțiilor gastroduodenale care antrenează inflamația și o imunitate perturbată în peretele intestinal, și o asociere a factorilor genetici (legăturile ce s-au putut stabili cu DF sunt slabe) (36).

Boala este declanșată sau agravată de stres și anxietate, de unele alimente (excesul de grăsimi, alimente iritante, condimente, citrice), de alcool, cafeină (cafea), infecțiile gastrointestinale. Grăsimile digerate prezente în duoden cresc nivelul de colecistokinină și alterează răspunsul altor hormoni intestinali, cu afectarea fiziologiei gastroduodenale. Grăsimile prezente în duoden cresc sensibilitatea gastrică la distensia cu balon.

A. Perturbările motorii și ale sensibilității gastroduodenale

a) Evacuarea lentă (întârziată) a stomacului se manifestă prin evacuarea lentă a solidelor și este prezentă în 30% din DF (1,4). Se constată o hipomotilitate antrală în 50% din DF care se concretizează în evacuarea lentă a solidelor. Gradul de suprapunere cu gastropareza este ridicat (5,6). Evacuarea gastrică lentă poate genera disconfort, chiar durere și mai rar greață. Voma apare foarte rar în DF, dar este prezentă în gastropareza din afara sferei DF;

b) Acomodare gastrică afectată, ce constă în relaxare insuficientă a fundului gastric, ca mecanism adaptativ, reflex vagal, la ingestia de alimente. Este citată în > 35-40% din DF. Se produce un tranzit rapid al alimentelor din stomacul proximal, cu distensia precoce a antrului, cu stimularea mecanoreceptorilor sensibili la tensiune.

Consecința clinică este senzația de plenitudine, sațietate precoce, distensie, greață și prin relaxarea temporară a sfincterului esofagian inferior, asocierea bolii de reflux gastroesofagian (1-3);

c) Hipersensibilitatea gastrică și duodenală, cu disconfort ori durere (37) este implicată în 35-65% din DF. Sunt implicați receptorii (cei pentru tensiune în orice caz) și apar perturbări la nivelul nervilor viscerali aferenți, precum și la nivelul SNC. Distensia luminală fiziologică, peristaltica ori stimularea chimică fiziologică, care nu produc disconfort la pacienții normali, sunt percepute ca durere ori/și disconfort epigastric (ex.: hipersensibilitatea antrală la acid). Pragul visceral scăzut în percepția durerii este prezent nu numai la stomac, ci și la duoden (uneori și esofag, rect). Există o hipersensibilitate a duodenului proximal la infuzia exogenă de acid gastric și la distensie, precum și o evacuare lentă a acidului gastric din duoden (14). Lipidele digerate (sau infuzia de nutrienți lipidici) în duoden

cresc percepția distensiei gastrice (după eliberarea de colecistokinină); hipersensibilitatea gastrică deja existentă este exacerbată prin prezența grăsimilor în duoden. Referirea viscerosomatică la distensia stomacului cu balon este alterată în 50% din DF.

B. Tulburări psihice și anomalii la nivelul sistemului nervos central

Anxietatea, stresul, dar și somatizarea și chiar depresia se asociază cu DF.

Anxietatea în mod special se asociază cu DF (32), ea precedând simptomele DF sau urmând acestor simptome. Anxietatea acută inhibă acomodarea gastrică. Apariția simptomelor DF înaintea anxietății sugerează o perturbare a creierului generată ascendent de la stomac-duoden în cadrul unei anomalii a axei creier-tub digestiv; hipersensibilitatea viscerală și motilitatea gastroduodenală perturbate pot genera anxietate și stres, după cum acestea – anxietatea și stresul pot genera descendent hipersensibilitate viscerală și perturbarea motilității (1,33); sunt afectate și funcțiile secretorii, precum și funcția imună. Alterările axei creier-intestin sunt insuficient înțelese, dar ele funcționează bidirecțional. Semnalele viscerale sunt percepute augmentat la SNC, iar semnalele SNC spre tractul gastrointestinal, pe calea sistemului nervos vegetativ și hormonal, sunt la rândul lor alterate.

Stresul declanșează și/sau agravează simptomele DF. El este implicat în geneza hipersensibilității viscerale, a motilității gastrice perturbate. Stresul acut scade contractilitatea stomacului și stimulează axa hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală cu creșterea nivelului de cortizol, activarea sistemului nervos vegetativ și creșterea unor citokine proinflamatorii (incluzând TNF-alfa, IL-6). Crește secreția de factor eliberator al corticotropinei; acest factor eliberator este un hormon de stres care determină stază gastrică, hipersensibilitate viscerală, alterarea funcției imune, creșterea tranzitului colonic (38).

Stresul crește permeabilitatea epitelului mucoas intestinal, slăbind joncțiunile intercelulare cu creșterea translocării bacteriene în peretele intestinal, numărului de mastocite și eozinofile; degranularea acestora în vecinătatea nervilor enterici duce la hipersensibilitate viscerală (38). În istoricul celor cu DF se notează evenimente stresante la vârste precoce (incluzând abuzul sexual ori fizic) care pot interacționa cu o predispoziție genetică spre a condiționa o vulnerabilitate crescută la stres la vârsta adultă; abuzul sexual ori fizic în istoric se asociază cu hipersensibilitatea viscerală (38).

Procesarea centrală a durerii poate fi anormală în DF (34). Se semnalează o amplificare a durerii la nivel central. Această anomalie se ameliorează la antidepresive triciclice. Nu se știe dacă este o anomalie cerebrală indusă de perturbările la nivelul tubului digestiv ori o anomalie primar cerebrală (35).

Tulburările de somn sunt mai frecvente la cei cu DF decât la sănătoși și se corelează cu severitatea simptomelor (29).

Anomalii psihologice. Nu rareori, pacienților „le convine” să fie bolnavi, întrucât pot obține beneficii: li se acordă mai multă atenție, se eliberează de unele sarcini și obligații obișnuite, pot obține unele compensații sociale și financiare. De aceea, ei preferă să se mențină în boală decât să renunțe la boală, iar tratarea cu succes a unor simptome duce la dezvoltarea altor simptome.

În multe cazuri, plângerile somatice ale pacientului sunt o cale de încercare greșită de a comunica un stres emoțional, o cale de proastă adaptare la stres.

C. Infecțiile gastrointestinale

20% din DF apar după un episod acut de gastroenterită virală sau bacteriană: cu Salmonella (DF a fost de 5 ori mai frecventă la 1 an după o gastroenterită cu Salmonella decât la cei care nu au suferit de gastroenterită) (38), Escherichia coli O157, Campylobacter jejuni, norovirus, Giardia. Aceste gastroenterite pot induce o DF, un sindrom de intestin iritabil ori o asociere între ele (1,40).

Factori de risc sunt fumatul și factorii genetici (39) (când, după o infecție gastrointestinală, inflamația afectează stomacul și duodenul se constituie o DF, iar când afectează colonul și intestinul subțire distal apare sindromul de intestin iritabil; când atât stomacul, cât și intestinul subțire proximal și distal, ca și colonul sunt afectate de inflamație, apare asocierea între DF și SII (40); sunt necesare încă alte confirmări) (1). Infecția cu Helicobacter pylori este implicată în geneza DF deoarece într-un număr mic (7-10%) de cazuri eradicarea H. Pylori duce la dispariția simptomelor DF pe termen lung (39). Gastroenteritele presupun inflamația în peretele intestinal. Inflamația peretelui duodenal este citată în $\leq 40\%$ din DF (1). În peretele duodenal se observă limfocite, eozinofile, creșterea numărului de mastocite. Eozinofilia duodenală se asociază cu sașietaatea precoce, durerea și fumatul, precum și cu creșterea permeabilității peretelui duodenal, cu disrupția barierei epiteliale (41-44). În prezența inflamației în peretele tubului digestiv, se poate admite și un mecanism lezional organic în explicarea simptomelor DF (1). Recent, a fost propus un model fiziopatologic care include inflamația, perturbările imune, implicarea genetică și a SNC, declanșate de pătrunderea în peretele intestinal cu permeabilitate crescută a factorilor infecțioși și a altor alergeni (1).

Permeabilitatea epiteliului intestinal este crescută în condițiile prezenței unei gastroenterite infecțioase, în prezența stresului și a unor factori genetici.

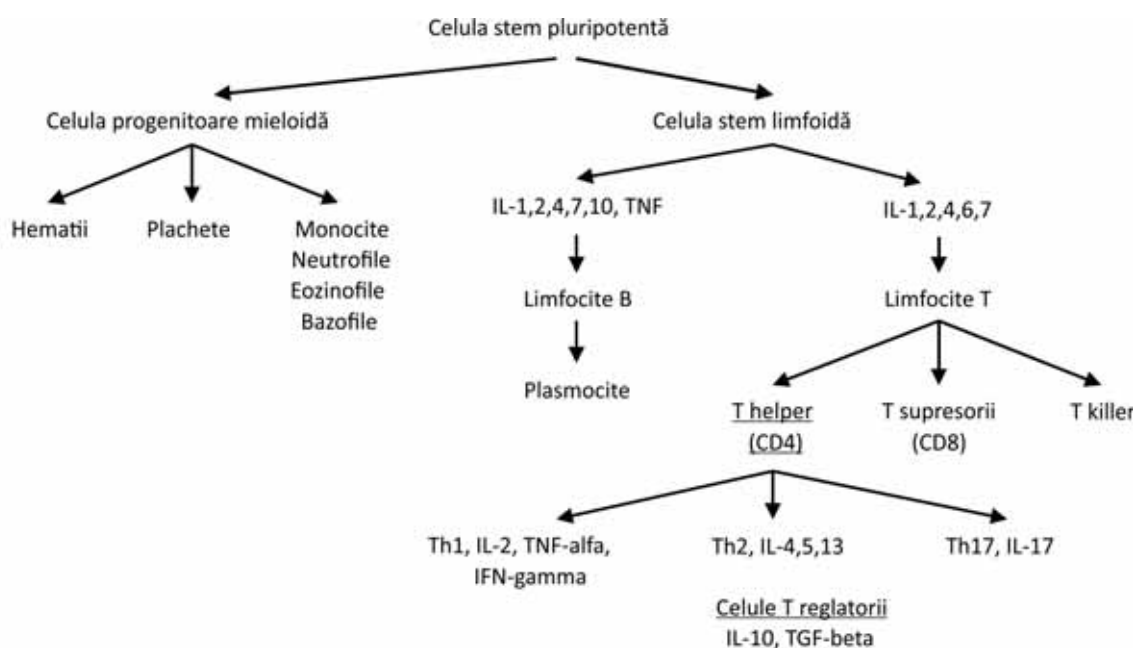


FIGURA 3. Originea citokinelor proinflamatorii în DF (adaptat după Kunar and Klark, *Clinical Med 8th ed*) (50) 2012 p. 61 și 372)

Alergenii și germenii patogeni pătrund prin epiteliul permeabil în lamina propria și determină eliberarea de eotoxină (constitativ exprimată în lamina propria) care activează eozinofilele normal existente local. De asemenea, alergenii și patogenii sunt prezentați (de către celulele prezentatoare de antigen) limfocitelor, cu proliferare de limfocite T helper2 (LTh2). Se eliberează citokine din sistemul limfocitar Th2: IL-5 care activează eozinofilele, promovează degranularea lor (51); IL-4 și IL-13 care stimulează LB cu secreție de IgE care recrutează eozinofile, al căror număr crește.

Eozinofilele acumulate în peretele duodenal sunt în număr redus. Degranularea lor permeabilizează în plus epiteliul intestinal și activează terminațiile nervoase locale cu durere, contracție muscu-

lară, sațietate precoce, hipersensibilitate viscerală (41-44). Se acumulează și un oarecare număr de mastocite, care sunt implicate în recrutarea de eozinofile și, prin degranulare, stimulează aceleași terminații nervoase. Un duoden cu perete inflammat poate deveni sensibil la acid, ceea ce induce răspunsuri reflexe și eliberare de citokine. IL-10, TNF-alfa, IL-1 beta se eliberează din celulele limfoide stem, din celulele T reglatorii (Fig. 3); TNF-alfa provine și din Th1; aceste citokine promovează starea de anxietate, de stres, determină evacuare gastrică lentă și durere (45).

Pe de altă parte, ele sunt eliberate în condiții de stres și anxietate (1). Circuitul este bidirecțional: TNF-alfa, IL-10, IL-1 beta eliberate în circulație din celulele imune, fapt cauzat de stres și anxietate,

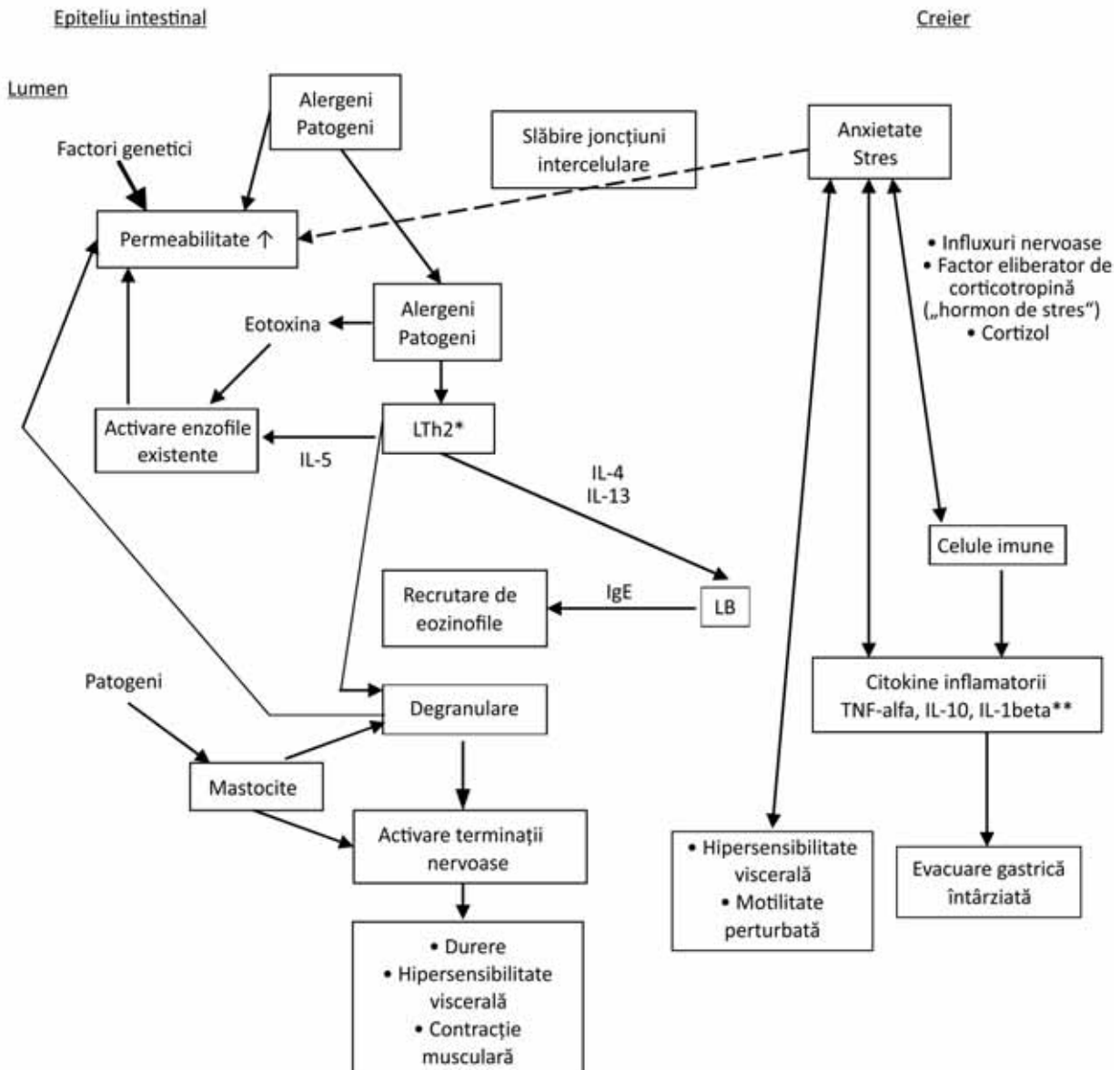


FIGURA 4. Model fiziopatologic în DF – adaptat după (1) și (51)

* Aceste limfocite sunt pozitive pentru integritățile alfa 4 și beta 7 și pentru receptorul chemokinic 9.

** Eliberate de celula limfoidă stem, Th1 și celulele T reglatorii.

produc anxietate și stres, ceea ce influențează LTh2 și promovează evacuare gastrică lentă, hipersensibilitate viscerală, creșterea în plus a permeabilității epiteliului intestinal.

Terapiile vizând activarea imună nu sunt atestate încă, dar la copii antagonistul receptorilor leucotrienelor – Montelukast – ameliorează simptomele (studiu preliminar) (1).

Evoluția și prognosticul dispepsiei funcționale

Dispepsia funcțională este o boală benignă. Deși boală cronică, DF nu reduce durata de viață:

- 30-35% din cazuri au evoluție fluctuantă, cu perioade simptomatice și perioade de acalmie, asimptomatice (care pot fi lungi, de luni ori chiar ani). Aceste cazuri asociază adesea o altă boală funcțională digestivă (10);

- 30-50% dintre cazuri au o rezoluție spontană a simptomelor;
- 15-20% dintre cazuri au simptome persistente, fără perioade asimptomatice.

Formele care, sub tratament convențional, au simptome persistente ori perioade de acalmie scurte se încadrează în „dispepsia funcțională refractară” care la rândul ei poate beneficia ori nu de anume măsuri terapeutice (Fig. 4). Apariția unui ulcer peptic sau existența sa asociat dispepsiei nu are relație cu dispepsia funcțională, ci este urmarea consumului de AINS ori a infecției cu *H. pylori*. Este posibil ca în timp o DF să migreze spre criteriile sindromului de intestin iritabil și invers, un SII să migreze spre criteriile unei DF.

BIBLIOGRAFIE

1. Talley N.J., Ford A. Functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2015; 373:1853-63
2. Vakil N., Halling K., Ohlsson L., Wernerson B. Symptom overlap between postprandial distress and epigastric pain syndromes of the Rome III dyspepsia classification. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:767-74
3. Pauwels A., Altan E., Track 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
4. Sarnelli G., Caenepeel P., Geypens B., Janssens J., Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:783-8
5. Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L. et al. Clinical features of idiopathic gastroparesis vary with sex, body mass, symptom onset, delay in gastric emptying and gastroparesis severity. *Gastroenterology* 2011; 140:101-15
6. Stanghellini V., Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut* 2014; 63:1972-8
7. Zagari R.M., Law G.R., Fuccio L. et al. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2010; 138:1302-11
8. Talley N.J., Tack J., Ptak T., Gupta R., Giguere M. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008; 57:740-6
9. Harrison's Principles of Internal Medicine 19^{ed} 2015 McGraw Hill:158-63;1924
10. Olafsdottir L.B., Gudjonsson H., Jonsdottir H.H., Bjornsson E., Thjodleifsson B. Natural history of functional gastrointestinal disorders: comparison of two longitudinal population-based studies. *Dig Liver Dis* 2012; 44:211-7
11. Lacy B.E., Weiser K.T., Kennedy A.T., Crowell M.D., Talley N.J. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:170-7
12. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2:CD002096 [Withdrawn: *Cochrane Database Syst Rev* 2011 February 16]
13. van Kerkhoven L.A., van Rossum L.G., van Oijen M.G., Tan A.C., Laheij R.J., Jansen J.B. Upper gastrointestinal endoscopy does not reassure patients with functional dyspepsia. *Endoscopy* 2006; 38:879-85
14. Samsom M., Verhagen M.A., vanBerge Henegouwen G.P., Smout A.J. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999; 116:515-20
15. Talley N.J., Vakil N.B., Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129:1756-80
16. 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
17. Kusunoki H., Haruma K., Manabe N. et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24:540-5
18. Matsueda K., Hongo M., Tack J., Saito Y., Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut* 2012; 61: 821-8
19. Tack J., Janssen P., Masaoka T., Farre R., van Oudenhove L. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:1239-45
20. Miwa H., Nagahara A., Tominaga K. et al. Efficacy of the 5-HT1A agonist tandospirone citrate in improving symptoms of patients with functional dyspepsia: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2779-87
21. van Kerkhoven L.A., Laheij R.J., Aparicio N. et al. Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:746-52
22. Tap V.P., Cheung T.K., Wong W.M., Pang R., Wong B.C. Treatment of functional dyspepsia with sertraline: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *World J Gastroenterol* 2012; 18:6127-33
23. Ly H.G., Carbone F., Holvoet L. et al. Mirtazapine improves early satiation, nutrient intake, weight recovery and quality of life in functional dyspepsia with weight loss: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *Gastroenterology* 2013; 144:S37
24. Talley N.J., Locke G.R., Saito Y.A. et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multi-center, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2015; 149:340-9

25. **Soo S., Moayyedi P., Deeks J.J., Delaney B., Lewis M., Forman D.** Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2:CD002301
26. **Orive M., Barrio I., Orive V.M. et al.** A randomized controlled trial of a 10-week group psychotherapeutic treatment added to standard medical treatment in patients with functional dyspepsia. *J Psychosom Res* 2015; 78:563-8
27. **von Arnim U., Peitz U., Vinson B., Gundermann K.J., Malfertheiner P.** STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1268-75
28. **Bortolotti M., Coccia G., Grossi G., Miglidi M.** The treatment of functional dyspepsia with red pepper. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1075-82
29. **Lacy B.E., Everhart K., Crowell M.D.** Functional dyspepsia is associated with sleep disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:410-4
30. **Ford A.C., Forman D., Bailey A.G., Axon A.T.R., Moayyedi P.** Effect of dyspepsia on survival: a longitudinal 10-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:912-21
31. **Drossman D., Szigethy E.** The narcotic bowel syndrome: a recent update. *Am J Gastroenterol* 2014; 2:22-30
32. **Aro P., Talley N.J., Johansson S.E., Agreus L., Ronkainen J.** Anxiety is linked to new-onset dyspepsia in the Swedish population: a 10-year follow-up study. *Gastroenterology* 2015; 148:928-37
33. **Koloski N.A., Jones M., Kalantar J., Weltman M., Zaguirre J., Talley N.J.** The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut* 2012; 61:1284-90
34. **Vandenbergh J., Dupont P.P., van Oudenhove L. et al.** Regional cerebral blood flow during gastric balloon distension in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2007; 132:1684-93
35. **Wilder-Smith C.H., Li X., Shen L., Cao Y., Ho K.Y., Wong R.K.** Dysfunctional endogenous pain modulation in patients with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26:489-98
36. **Oshima T., Toyoshima F., Nakajima S., Fukui H., Watari J., Miwa H.** genetic factors for functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26:Suppl 3:83-7
37. **Carbone F., Tack J.** Gastroduodenal mechanisms underlying functional gastric disorders. *Dig Dis* 2014; 32:222-9
38. **Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases 10th ed** 2016 Elsevier: 194-206; 349
39. **Futagami S., Itoh T., Sakamoto C.** Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:177-88
40. **Spiller R.** Postinfectious functional dyspepsia and postinfectious irritable bowel syndrome: different symptoms but similar risk factors. *Gastroenterology* 2010; 138:1660-3
41. **Walker M.M., Aggarwal K.R., Shim L.S. 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
42. **Futagami S., Shindo T., Kawagoe T. et al.** Migration of eosinophils and CCR2-/CD68-double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1835-42
43. **Talley N.J., Walker M.M., Aro P. et al.** Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1175-83
44. **Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T. et al.** Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut* 2014; 63:262-71
45. **Liebrechts T., Adam B., Bredack C. et al.** Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1089-98
46. **Feinle-Bisset C., Azpiroz F.** Dietary lipids and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:737-47
47. **Friesen C.A., Schurman J.V., Colombo J.M., Abdel-Rahman S.M.** Eosinophils and mast cells as therapeutic targets in pediatric functional dyspepsia. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2013; 4:86-96
48. **Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al.** Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1466-79
49. **Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P.** Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015; 64:1049-57
50. **Kumar and Clark, Clinical Medicine 8th ed** 2012 Saunders: 61; 372
51. **Walker M.M., Powell N., Talley N.J.** Atopy and the gastrointestinal tract – a review of a common association in unexplained gastrointestinal disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8:289-99