

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Functional dyspepsia: literature review

Emilija Šabatina¹, Mindaugas Stonis¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Functional dyspepsia is a common functional gastrointestinal disease. Functional dyspepsia is characterized by postprandial fullness, early satiation, epigastric pain, and/or epigastric burning, bloating, belching, nausea and vomiting. Functional dyspepsia is not usually a life-threatening disease, but the symptoms significantly worsen the quality of life for patients and decrease their ability to work. According to the latest Rome IV criteria, functional dyspepsia is divided into two main subtypes according to the predominant symptoms: postprandial distress syndrome (PDS) and epigastric pain syndrome (EPS). However, diagnosis is clinical and requires exclusion of structural gastrointestinal disease, evaluation of “alarm“ symptoms. Differential diagnosis is associated with drug-induced dyspepsia (nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and selective COX - 2 inhibitors) and irritable bowel syndrome (IBS). Prevalence of dyspepsia ranges from 20 % to 40 %, and dyspepsia accounts for 3 % to 5 % of primary care visits. Gastrointestinal infection caused by *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, recent use of antibiotics, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), obesity, smoking and psychosocial dysfunction are risk factors for functional dyspepsia. Functional dyspepsia involves many pathogenic factors, such as gastric motility disorders, visceral hypersensitivity, *Helicobacter pylori* infection, altered intestinal microbiota, eosinophilic duodenitis and psychological factors. When functional dyspepsia is diagnosed, it is recommended to explain to the patient that the symptoms are not related to the oncological process, also recommend relaxation exercises, try to identify possible psychosocial causes (anxiety, depression, stress). Diet has little effect on the onset of symptoms, but it should be recommended to abandon products that the patient does not tolerate. Because there is no etiological cure, treatments are focused on relieving symptoms and improving quality of life.

Keywords: functional dyspepsia, dyspepsia, Rome IV diagnostic criteria, postprandial distress syndrome, epigastric pain syndrome.

Funkcinė dispepsija: literatūros apžvalga

Emilija Šabatina¹, Mindaugas Stonis¹

¹ Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Funkcinė dispepsija yra vienas dažniausių funkcinų gastrointestinalinių sutrikimų. Funkcinei dispepsijai būdinga postprandialinis pilnumas, ankstyvas sotumo jausmas, skausmas epigastriume ir/ar deginimo pojūtis epigastriume, galimas pilvo pūtimas, raugėjimas, pykinimas ir vėmimas. Funkcinė dispepsija paprastai nėra gyvybei pavojų kelianti liga, tačiau simptomai ženkliai pablogina pacientų gyvenimo kokybę, mažėja darbingumas. Remiantis patvirtintais naujausiais Romos IV kriterijais, pagal vyraujančius simptomus, funkcinė dispepsija yra skirstoma į du pagrindinius potipius: postprandialinio distreso sindromas (PDS) ir epigastriumo skausmo sindromas (ESS). Diagnozuojant remiamasi klinikiniais simptomais, tačiau būtina atmesti struktūrinę gastrointestinalinę ligą, įvertinti „aliarmo“ (perspėjamuosius) požymius, galėjusius sukelti simptomus. Diferencijuojama su medikamentų sukelta dispepsija (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) ir selektyvių COX - 2 inhibitorių) bei dirgliosios žarnos sindromu (DŽS). Funkcinės dispepsijos papitimas svyruoja nuo 20 proc. iki 40 proc. ir sudaro nuo 3 proc. iki 5 proc. apsilankymų pirminės priežiūros grandyje. Žarnyno infekcija sukelta *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, neseniai vartoti antibiotikai, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) vartojimas, atsivoris, rūkymas ir psichosocialinė disfunkcija yra rizikos veiksniai. Yra daug veiksnių, kurie dalyvauja funkcinės dispepsijos patogenezėje tokių kaip skrandžio motorikos sutrikimai, padidėjęs visceralinis jautrumas, *H. pylori* infekcija, pakitusi žarnyno mikrobiota, eozinofilinis duodenitas ir psichologiniai veiksniai. Diagnozavus funkcinę dispepsiją rekomenduojama paaiškinti pacientui, jog simptomai nėra susiję su onkologiniu procesu, rekomenduoti atsipalaidavimo pratimus, išsiaiškinti galimas psichosocialines priežastis (nerimas, depresija, stresas). Dieta simptomų pasireiškimui turi mažą įtaką, tačiau reikėtų rekomenduoti atsakyti produktų, kurių pacientas netoleruoja. Kadangi etiologinio gydymo nėra, todėl gydymas yra orientuotas į simptomų palengvinimą ir gyvenimo kokybės gerinimą.

Raktiniai žodžiai: funkcinė dispepsija, dispepsija, Romos IV diagnostiniai kriterijai, postprandialinio distreso sindromas, epigastriumo skausmo sindromas.

Apibrėžimas

Funkcinė dispepsija (FD) yra kompleksinis sutrikimas, apibūdinamas viršutinio virškinamojo trakto simptomais, įskaitant skausmą ir deginimo pojūtį epigastriume, postprandialinį pilnumą, ankstyvo sotumo jausmo atsiradimą, pilvo pūtimą, raugėjimą, pykinimą ir vėmimą, kai šie simptomai nėra susiję su struktūrine liga. [1]

Pagal Romos IV kriterijus funkcinė dispepsija yra apibūdinama, kai vienas ar daugiau iš išvardintų simptomų: postprandinis pilnumas, kai suvalgyto maisto porcija buvo maža, ankstyvas sotumo jausmo atsiradimas, skausmo ar diskomforto pojūtis epigastriumo srityje arba deginimo pojūtis epigastriumo srityje, pakankamai sunkūs, kad trukdytų kasdienei veiklai bei pasikartojantis mažiausiai tris dienas per savaitę per paskutinius tris mėnesius, kai simptomų pradžia yra mažiausiai šeši mėnesiai iki vertinimo. [2]

Vadovaujantis patvirtintais naujausiais Romos IV kriterijais, pagal vyraujančius simptomus, funkcinė dispepsija yra skirstoma į du pagrindinius potipius:

- 1) Postprandialinio distreso sindromas (PDS) – apibūdinamas kaip postprandialinis pilnumas ir/ ar ankstyvas sotumo jausmas,
- 2) Epigastriumo skausmo sindromas (ESS) – apibūdinamas, kaip skausmas arba deginimo pojūtis.

Nors dažnai potipių simptomai persidengia. [3, 4]

FD paplitimas

Dispepsijos paplitimas visuomenėje svyruoja nuo 20 proc. iki 40 proc. ir sudaro nuo 3 proc. iki 5 proc. apsilankymų pirminės priežiūros grandyje. Maždaug 70 proc. pacientų, kurie buvo tiriami dėl dispepsijos priežasties nustatymo, atlikus endoskopinius tyrimus patologijos nebuvo rasta, ir apie 50-60 proc. pacientų diagnozuota funkcinė dispepsija. [2, 5-10] Azijos šalyse FD paplitimas svyruoja nuo 8 proc. iki 23 proc.. [11] Apie 18 -20 proc. Vokietijos gyventojų skundžiasi pilvo pūtimu, meteorizmu, rėmens skausmu ir viduriavimu. [14] Apie 50 proc. Europos ir Šiaurės Amerikos gyventojų, sergančių dispepsija, taikomas medikamentinis gydymas. Nustatyta, jog daugiau nei 30 proc. pacientų, dėl sunkių simptomų pasireiškimo, negalėjo dirbti ar praleido mokykloje, vykstančius užsiėmimus. [13] Nors tai nėra gyvybei pavojų kelianti liga, tačiau ji ženkliai pablogina pacientų gyvenimo kokybę ir tampa didele ekonomine našta visuomenei. [12]

Etiologija

Dispepsijos etiologija išlieka menkai apibrėžta, tačiau siekiant paaiškinti šį sutrikimą yra pasiūlyta daugybė patofiziologinių mechanizmų. Daugybė mechanizmų šiuo metu yra tiriami kaip galimos funkcinės dispepsijos priežastys. Atsižvelgiant į galimai nenustatytų etiologinių dispepsijos priežasčių skaičių ir žodžio „funkcinis“ asociacijos su organinės priežasties, galėjusios sukelti simptomus, nebuvimu, terminas „funkcinė dispepsija“ yra atsargiai vartojamas apibūdinti dispepsijos simptomus, kai nėra nustatyta organinė simptomų kilmė. [15]

Rizikos veiksniai

Buvo pastebėta, jog žarnyno infekcijos tokios kaip *H. pylori* infekcija, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni* ir *Salmonella*, neseniai vartoti antibiotikai, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) vartojimas, antsvoris, rūkymas, psichosocialinė disfunkcija gali būti rizikos veiksniai susirgti funkcinė dispepsija. [16] Švedijos populiacijos tyrime nerimas ir nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) buvo siejami su postprandialinio distreso sindromu (PDS), bet ne su epigastriumo skausmo sindromu (ESS). [17] Depresija nebuvo nustatyta kaip svarbus abiejų FD potipių (PDS ir ESS) rizikos veiksniumi. Italijos populiacijos tyrime nustatyta, jog rūkymas yra susijęs su su PDS, bet nesusijęs su ESS. [18] Dideliame Taivano populiacijos tyrime, skirtame skrandžio vėžio profilaktikai, buvo gauti priešingi rezultatai, nustatyta, jog nerimas ir NVNU buvo rizikos veiksniai PDS ir ESS, o *H. pylori* infekcija ir depresija buvo siejama su PDS. [19] Jeigu rizikos veiksniai skiriasi tarp Rytų ir Vakarų populiacijų, reikėtų nustatyti to priežastis, nes tai gali padėti geriau suvokti funkcinės dispepsijos patogenezę. Pavyzdžiui, mitybos skirtumai

gali daryti įtaką žarnyno mikrobiomui, dėl to gali būti paveikiamas uždegiminis procesas ir šie pokyčiai gali būti funkcinės dispepsijos priežastis. Šiuo metu apie mikrobiomo įtaką FD žinoma nedaug. [20]

Patofiziologija

FD patofiziologija nėra aiškiai nustatyta, tačiau yra pasiūlytas keletas galimų mechanizmų.

1. Sutrikusi motorinė skrandžio funkcija – sulėtėjęs skrandžio išsistūtinimas, greitas skrandžio išsistūtinimas, prievartžio urvo hipomotorika,

skrandžio disritmijos ir sutrikusi skrandžio veikla kaip atsakas į maistą. [21]

2. Padidėjęs visceralinis jautrumas – apibūdinamas kaip sumažėjęs skausmo atsiradimo slenkstis, esant normaliai skrandžio motorikai ir evakuacijai. [22] Skrandžio mechanoreceptorių disfunkcija, sutrikęs aferentinis nervinis impulsas sklindantis į nugaros smegenis ar smegenis gali būti reikšmingas padidėjusio visceralinio jautrumo patofiziologijoje. [23]
3. *Helicobacter pylori* infekcija – *H. pylori* gali sukelti lygiųjų raumenų disfunkciją dėl sukkelto skrandžio gleivinės uždegimo ir antikūnių poveikio. [24] Tačiau atliktuose tyrimuose nenustatytas ryšys tarp *H. pylori* ir pakitusios skrandžio motorikos pacientams, sergantiems funkcinė dispepsija. [25]
4. Pakitusi žarnyno mikrobiota – pakitimai viršutinio virškinamojo trakto mikrobiotos gali paskatinti dispepsijos išsivystymą. Ši hipotezė yra paremta atliktais stebėjimais, kad dispepsijos simptomai atsiranda po persirgto gastroenterito. [26] Taip pat buvo iškelta hipotezė, jog FD simptomų sumažėjimas po *H. pylori* iradikacijos atsiranda dėl įtakos žarnyno mikrobiotai, o ne vien tik dėl *H. pylori* likvidavimo. [27]
5. Duodenitas – buvo nustatytas ryšys tarp funkcinės dispepsijos ir eozinofilinio duodenito. Pacientai, jautę ankstyvą sotumo jausmą, turėjo padidėjusį dvylikapirštės žarnos eozinofilų kiekį. [28] Australijos mokslininkai atlikę endoskopinius tyrimus ir biopsijas pacientams, bei Irano mokslininkai nustatė, jog rūkymas yra rizikos veiksnys eozinofilinio duodenito išsivystymui. [38,

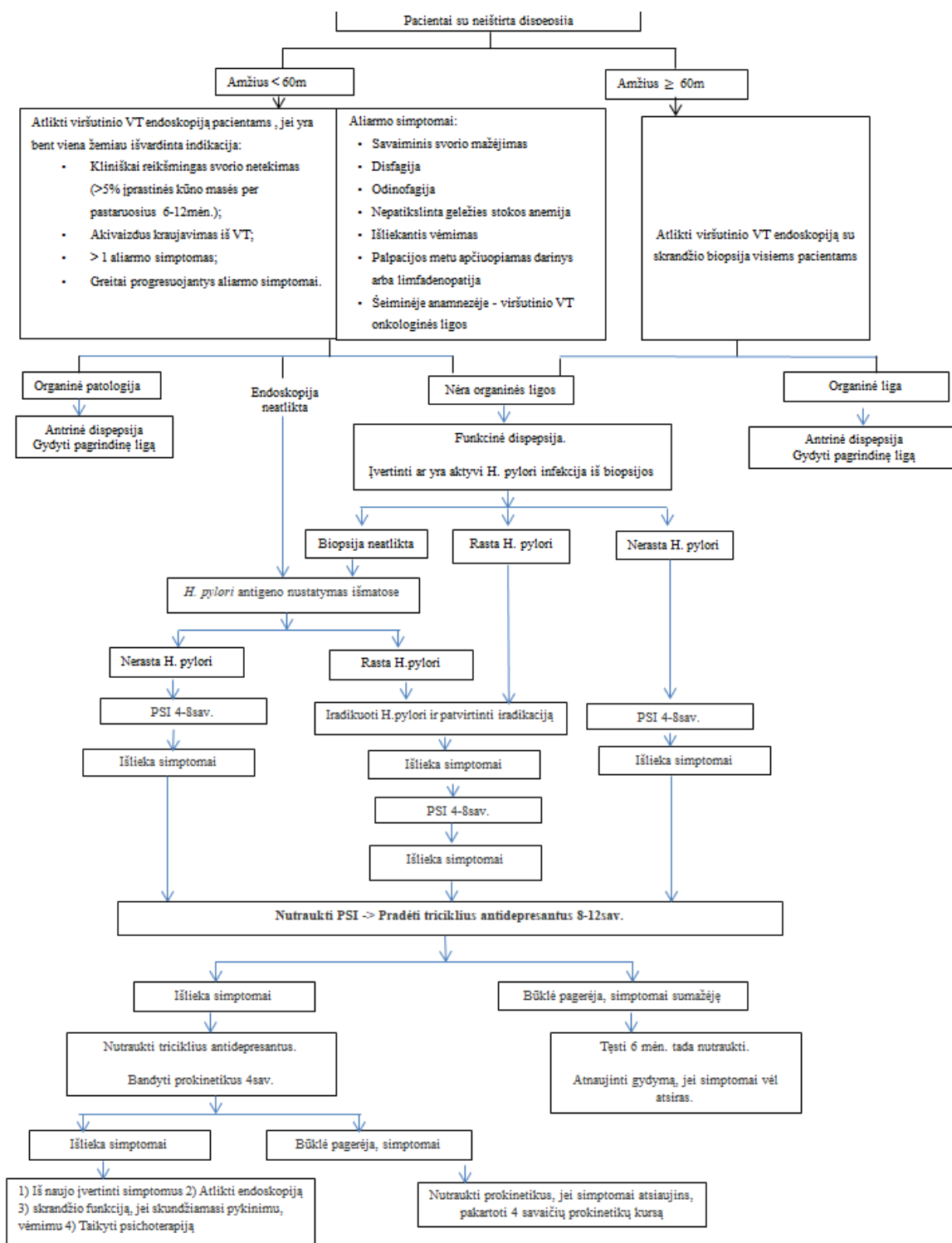
39] Toliau atliktas Australijos mokslininkų tyrimas plonojoje žarnoje nustatė padidėjusį T ląstelių kiekį, rodantį žarnų uždegimo procesą, bei padidėjęs citokinų ir žmogaus TNF-alfa kiekis cirkuliacijoje reikšmingai koreliuoja su padidėjusiu nerimu. [40] Tyrimo rezultatai rodo, kad imuninės sistemos funkcijos sutrikimas yra pagrindinis didelio pogrupio, turinčio FD, bruožas, ir geresnis imunologijos supratimas gali padėti atrasti naujus gydymo būdos. [41]

6. Psichologiniai veiksniai – funkcinė dispepsija gali atsirasti dėl kompleksinės psichosocialinių ir fiziologinių veiksnių sąveikos. Dispepsija siejama su generalizuotu nerimo sutrikimu, somatizacijos sutrikimu ir sunkia depresija. [29] Psichosocialiniai stresoriai, dažnai pasikartojantys arba ilgesnį laiką besitęsiantys, dažnai pasireiškia prieš funkcinės dispepsijos simptomų atsiradimą arba lemia šių simptomų paūmėjimą bei gali paveikti gydymo rezultata. [30]

3.4 FD diagnostika

Surinkus tikslią anamnezę, atlikus medicininį ištyrimą, nesant „aliarmo“ (perspėjamųjų) simptomų ir požymių (vėmimas, svorio netekimas, melena, disfagija, anemija) pacientams yra nustatoma funkcinės dispepsijos diagnozė, kuri gydoma empiriškai, atsižvelgiant į vyraujančius simptomus. [31]

Funkcinė dispepsija yra įtariama pacientams, kurie skundžiasi postprandiniu pilnumo jausmu, kai suvalgyto maisto porcija buvo maža, ankstyvo sotumo jausmo atsiradimu, skausmo ar diskomforto pojūčiu epigastriumo srityje arba deginimo pojūčiu epigastriumo srityje. Klinikinės FD diagnozė nustatoma, remiantis simptomais ir atlikus ištyrimą, atmetus kitas galimas dispepsijos priežastis. Ištyrimą sudaro: anamnezė (dieta, gretutinės ligos, ankstesnės chirurginės procedūros, šeiminė, vartojami medikamentai), medicininė apžiūra, laboratoriniai tyrimai ir endoskopinis tyrimas, kurių rezultatai galėtų leisti paneigti organinę/struktūrinę simptomų priežastį. [32]



1 pav. FD diagnostikos algoritmas [32]

Diferencinė diagnostika

1. Medikamentų sukelta dispepsija – NVNU ir selektyvūs COX-2 inhibitoriai gali sukelti dispepsijos simptomus, kai nesergama opalige. Taip pat dispepsijos simptomus gali sukelti: kalcio kanalų blokatoriai, metilksantinai, alendronatas, orlistatas, kalio preparatai, akarbozė, dabigatranas, geležies preparatai, vitaminas D, SSRI, sildenafilis, kai kurie antibiotikai (pvz.: eritromicinas). [33, 34]
2. Dirgliosios žarnos sindromas (DŽS) – klinikinėje praktikoje FD ir DŽS simptomų pasireiškimas yra labiau norma, nei išimtis. Abiejų sutrikimų (FD ir DŽS) simptomų pasireiškimas tam pačiam pacientui yra sietinas su labiau išreikštų simptomų pasireiškimu. [35]

Funkcinės dispepsijos gydymo rekomendacijos

1. Nustačius FD diagnozę yra rekomenduojama pacientui paaiškinti žemiau išvardintus dalykus:
 - 1.1. Pranešti pacientui diagnozę, interpretuojant gautų tyrimų rezultatus (paaiškinti, jog simptomai nėra susiję su onkologiniu procesu);
 - 1.2. Paaiškinti FD simptomų galimas priežastis;
 - 1.3. Paaiškinti apie galimas psichosocialines priežastis;
 - 1.4. Rekomenduoti atsipalaidavimo pratimus;
 - 1.5. Paaiškinti ilgalaikio gydymo planą, siekiant geriausio gydymo rezultato (simptomų pasireiškimo sumažėjimas);
 - 1.6. Psichoterapija kaip gydymo būdas.

2. Dieta turi mažą įtaką FD simptomams. Pacientas turėtų būti informuotas vengti maisto produktų, kurių netoleruoja. Rekomenduoti reguliariai maitintis, vengti per didelių maisto porcijų, neskubėti valgant. [36]
3. Medikamentinis gydymas rekomenduojamas kaip palaikomoji priemonė. Kadangi nėra etiologinio FD gydymo, todėl gydymo trukmė yra ribota ir orientuota į paciento pagrindinius simptomus. Placebo efektas labia didelis, siekia iki 60 proc. Dėmesys skiriamas simptomų palengvinimui. Gydymui gali būti skiriama: PSI, *H.pylori* iradikacija, fitoterapija, antidepresantai, psichoterapija, skrandžio rūgščių neutralizuojantys vaistai (antacidai), prokinetiniai vaistai. [37]

Medikamentinis gydymas

1. Protonų siurblių inhibitoriai (PSI). Buvo atlikta daug randomizuotų kontroliuojamų tyrimų, kuriuose nustatytas ženklaus PSI pranašumas lyginant su placebo gydant funkcinę dispepsiją. Vienoje metaanalizėje nustatytas nuo 10 proc. iki 20 proc. PSI didesnis poveikis nei placebo. [42]
2. *H. pylori* iradikacija. Po *H. pylori* iradikacijos, kai pacientui buvo diagnozuota funkcinė dispepsija dėl *H. pylori*, apie 10 proc. pacientų funkcinės dispepsijos simptomai išnyksta, o likusiems pacientams simptomai išlieka arba po kurio laiko vėl atsiranda. Iki šiol yra literatūroje yra ginčijamasi dėl to ar su *H. pylori* susijusi dispepsija yra pogrupis funkcinės dispepsijos ar

yra atskira, funkcinė dispepsijai nepriskiriama liga. [43, 44]

3. Fitoterapija. Daugybė placebo-kontroliuojamų tyrimų parodė reikšmingą teigiamą fitoterapijos poveikį, lyginant su placebo, gydant funkcinę dispepsiją. Funkcinei dispepsijai gydyti dažnai vartojami kombinuoti preparatai. Dažniausiai tai yra pipirmėčių ir kmynų aliejų derinys, karčiosios rudgrūdėlės (*Iberis amara*), pelyno, gencijono, šventagaršvės šaknų mikstūros, dažniausiai derinami su spazmolitikais ir raminančiais ekstraktais, tokiais kaip ramunėlių, pipirmėčių, kmynų ir citrinu balzamu. [45]
4. Antidepresantai vartojami tada, kai taikant aukščiau išvardintus gydymo metodus nebuvo pasiektas teigiamas efektas. Triciklių antidepresantų veiksmingumas patvirtintas. Didžiausiame iki šiol atliktame tyrime buvo tirtas amitriptilino (po 25mg/d vartoti 2 savaites, vėliau po 50mg/d vartoti 10 savaičių), escitalopram (10mg/d 12 savaičių) ir placebo poveikis. Buvo tirti 292 pacientai. Escitalopramo vartojimas nedarė jokio poveikio, amitriptilinas ženkliai sumažino vyraujančią simptomą, pilvo skausmą, lyginant su placebo grupe. Kiti tyrimai taip pat parodė, kad antidepresantai yra ypač veiksmingi mažinant dispepsijos simptomus, kai pagrindinis skundas yra pilvo skausmas ir/ arba kartu yra gretutinė psichikos liga. [46,47]
5. Prokinetikai. Kadangi motorikos sutrikimai yra galima funkcinės dispepsijos simptomus sukelianti priežastis, todėl prokinetikų vartojimas gali būti svarstomas funkcinės

dispepsijos gydymui. 14tyrimų atlikta metaanalizė parodė, jog prokinetikai yra veiksmingesni nei placebo. [48]

Apibendrinimas

Funkcinė dispepsija yra vienas dažniausių funkcinų gastrointestinalių sutrikimų. Žarnyno infekcijos, neseniai vartoti antibiotikai, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo vartojimas, ansvoris, rūkymas ir psichosocialinė disfunkcija yra laikomi pagrindiniais rizikos veiksniais susirgti funkcinė dispepsija. Iki šiol nėra aiški etiologija, atlikus daug mokslinių tyrimų nustatyta galimi patofiziologiniai veiksniai, kurie gali turėti įtakos simptomų atsiradimui. Funkcinė dispepsija diagnozuojama remiantis diagnostiniais Roma IV kriterijais, pagrinde remiantis simptomais, atlikus tyrimus, būtinus atmesti organines patologijas, galėjusias sukelti simptomus. Nustačius diagnozę svarbiausia yra pasikalbėti su pacientu, paaiškinti priežastis galėjusias lemti simptomų atsiradimą, užtikrinti, jog simptomai nėra sukelti onkologinio proceso. Gydymas pradedamas nuo atsipalaidavimo pratimų, sudarymas ilgalaikio gydymo planas. Gydymui naudojami medikamentai skirti pašalinti arba sumažinti simptomus, skiriami atsižvelgiant į dominuojančią simptomą. Pagrindinis gydymo tikslas pagerinti paciento gyvenimo kokybę.

Literatūros sąrašas

1. Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia-- symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013 Mar;10(3):134-141.
2. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016 May;150(6):1380-1392.
3. Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, Simren M, Tornblom H, Vanuytsel T, et al. Pathophysiological Abnormalities in Functional Dyspepsia Subgroups According to the Rome III Criteria. *Am J Gastroenterol* 2017 Jan;112(1):132-140.
4. Carbone F, Holvoet L, Tack J. Rome III functional dyspepsia subdivision in PDS and EPS: recognizing postprandial symptoms reduces overlap. *Neurogastroenterol Motil* 2015 Aug;27(8):1069-1074.
5. Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol* 2006 May 7;12(17):2661-2666.
6. El-Serag HB, Talley NJ. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Mar 15;19(6):643-654.
7. Castillo EJ, Camilleri M, Locke GR, Burton DD, Stephens DA, Geno DM, et al. A community-based, controlled study of the epidemiology and pathophysiology of dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 Nov;2(11):985-996.
8. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015 Jul;64(7):1049-1057.
9. Zagari RM, Fuccio L, Bazzoli F. Investigating dyspepsia. *BMJ* 2008 Sep 15;337:a1400.
10. 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 Oct;8(10):830-7, 837.e1-2.
11. Ghoshal UC, Singh R, Chang FY, Hou X, Wong BC, Kachintorn U, et al. Epidemiology of uninvestigated and functional dyspepsia in Asia: facts and fiction. *J Neurogastroenterol Motil* 2011 Jul;17(3):235-244.
12. Lu CL, Lang HC, Chang FY, Chen CY, Luo JC, Wang SS, et al. Prevalence and health/social impacts of functional dyspepsia in Taiwan: a study based on the Rome criteria questionnaire survey assisted by endoscopic exclusion among a physical check-up population. *Scand J Gastroenterol* 2005 Apr;40(4):402-411.
13. Overland MK. Dyspepsia. *Med Clin North Am* 2014 May;98(3):549-564.
14. Talley NJ, Walker MM, Holtmann G. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol* 2016 Nov;32(6):467-473.
15. Kimberly N. Harer, William L. Hasler. Functional dyspepsia: a review of the symptoms, evaluation, and treatment options. *Gastroenterology & Hepatology* 2020 Feb.

16. Enck P, Azpiroz F, Boeckxstaens G, Elsenbruch S, Feinle-Bisset C, Holtmann G, et al. Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Primers* 2017 Nov 3;3:17081.
17. Aro P, Talley NJ, Ronkainen J, Storskrubb T, Vieth M, Johansson SE, et al. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III criteria) in a Swedish population-based study. *Gastroenterology* 2009 Jul;137(1):94-100.
18. Zagari RM, Law GR, Fuccio L, Cennamo V, Gilthorpe MS, Forman D, et al. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2010 Apr;138(4):1302-1311.
19. Fang YJ, Liou JM, Chen CC, Lee JY, Hsu YC, Chen MJ, et al. Distinct aetiopathogenesis in subgroups of functional dyspepsia according to the Rome III criteria. *Gut* 2015 Oct;64(10):1517-1528.
20. Walker MM, Talley NJ. Review article: bacteria and pathogenesis of disease in the upper gastrointestinal tract--beyond the era of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 Apr;39(8):767-779.
21. Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, Simren M, Tornblom H, Vanuytsel T, et al. Pathophysiological Abnormalities in Functional Dyspepsia Subgroups According to the Rome III Criteria. *Am J Gastroenterol* 2017 Jan;112(1):132-140.
22. Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998 Jun;42(6):814-822.
23. Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Dupont P, Geeraerts B, Vos R, Dirix S, et al. Abnormal regional brain activity during rest and (anticipated) gastric distension in functional dyspepsia and the role of anxiety: a H(2)(15)O-PET study. *Am J Gastroenterol* 2010 Apr;105(4):913-924.
24. Bercík P, De Giorgio R, Blennerhassett P, et al. Immune-mediated neural dysfunction in a murine model of chronic *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2002; 123:1205.
25. Minocha A, Mokshagundam S, Gallo SH, Rahal PS. Alterations in upper gastrointestinal motility in *Helicobacter pylori*-positive nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1994 Oct;89(10):1797-1800.
26. Pike BL, Porter CK, Sorrell TJ, Riddle MS. Acute gastroenteritis and the risk of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013 Oct;108(10):1558-63; quiz 1564.
27. Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication for functional dyspepsia: what are we treating?: comment on "Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia". *Arch Intern Med* 2011; 171:1936.
28. Talley NJ, Walker MM, Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, Hindley LA, et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 Oct;5(10):1175-1183.

29. Mak AD, Wu JC, Chan Y, Chan FK, Sung JJ, Lee S. Dyspepsia is strongly associated with major depression and generalised anxiety disorder - a community study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 Oct;36(8):800-810.
30. Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Geeraerts B, Vos R, Persoons P, Demyttenaere K, et al. Relationship between anxiety and gastric sensorimotor function in functional dyspepsia. *Psychosom Med* 2007 Jun;69(5):455-463.
31. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016 Feb 19.
32. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2017 Jul;112(7):988-1013.
33. Hallas J, Bytzer P. Screening for drug related dyspepsia: an analysis of prescription symmetry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:27.
34. Talley NJ. Dyspepsia. *Gastroenterology* 2003; 125:1219.
35. von Wulffen M, Talley NJ, Hammer J, McMaster J, Rich G, Shah A, et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci* 2019 Feb;64(2):480-486.
36. Madisch A, Miehke S, Labenz J: Management of functional dyspepsia: Unsolved problems and new perspectives. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6577–81
37. Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieeling T, Schemann M: The diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 222–32. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0222
38. Walker MM, Aggarwal KR, Shim LS, et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:474–479. doi: 10.1111/jgh.12419.
39. Esmailzadeh A, Keshteli AH, Tabesh M, Feizi A, Adibi P. Smoking status and prevalence of upper gastrointestinal disorders. *Digestion.* 2014;89:282–290. doi: 10.1159/000358169.
40. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, et al. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1089–1098. doi: 10.1038/ajg.2010.512.
41. Keely S, Walker MM, Marks E, Talley NJ. Immune dysregulation in the functional gastrointestinal disorders. *Eur J Clin Invest.* 2015;45:1350–1359. doi: 10.1111/eci.12548.
42. 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;5:178–185.
43. Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for

- dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev. 2005;19 CD00196
44. Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, et al. S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. Z Gastroenterol. 2016;54:327–363.
 45. Madisch A, Miehlke S, Labenz J. Management of functional dyspepsia: Unsolved problems and new perspectives. World J Gastroenterol. 2005;11:6577–6581.
 46. Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. Gut. 2017;66:410–420.
 47. 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.
 48. Talley NJ. Functional dyspepsia: Advances in diagnosis and therapy. Gut and Liver. 2017;3:349–357