

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**

**CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**



**Impatto dei cambiamenti ambientali imposti dalle  
misure restrittive della pandemia da COVID-19  
sullo sviluppo e sul decorso della Sindrome  
dell'Intestino Irritabile**

**Relatore:**

*Prof. Manuele Furnari*

**Candidato:**

*Antonio Pollice*

Anno accademico 2020-2021

## Indice

<b>1. INTRODUZIONE .....</b>	<b>2</b>
1.1 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA DELLA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE .....	2
1.2 FISIOPATOLOGIA DELLA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE .....	3
1.3 PRESENTAZIONE CLINICA E DIAGNOSI DELLA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE. ....	12
1.4 IMPATTO DELLA PANDEMIA COVID-19 SU IBS E CONNESSIONE CON FATTORI AMBIENTALI .....	17
1.5 OBIETTIVI DELLO STUDIO .....	19
<b>2. MATERIALI E METODI .....</b>	<b>20</b>
<b>3. RISULTATI.....</b>	<b>23</b>
3.1 IMPATTO DEI CAMBIAMENTI NELLO STILE DI VITA FORZATI DAL LOCKDOWN SULLO SVILUPPO DELLE MANIFESTAZIONI DI IBS. ...	23
3.2. VALUTAZIONE DI COME I DIVERSI FATTORI AMBIENTALI E INDIVIDUALI ABBIANO INCISO SULLO SVILUPPO, SUL DECORSO E SULLA GUARIGIONE DELL'IBS. ....	25
<b>4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI .....</b>	<b>30</b>
<b>5. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>35</b>

# 1. Introduzione

## 1.1 Definizione ed epidemiologia della Sindrome dell'Intestino Irritabile.

La Sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS) è un disordine gastrointestinale funzionale, cronico e debilitante che affligge dal 9% al 23% della popolazione mondiale (World Gastroenterology Organization, 2009) [1]. Storicamente è stata riconosciuta oltre 150 anni fa, quando nel 1849 Cumming scrisse: “The bowels are at one time constipated, another lax, in the same person. How the disease has two such different symptoms I do not profess to explain” [2].

Tipicamente, l'IBS si presenta con dolore e fastidio addominale alleviato dall'evacuazione o associato ad un cambiamento della frequenza delle evacuazioni (aumento o diminuzione) o un cambiamento dell'aspetto delle feci (feci non formate o di consistenza aumentata). L'assenza di sintomi di allarme come anemia, perdita di peso, febbre, sanguinamento gastrointestinale o massa addominale palpabile supportano il sospetto di IBS piuttosto che di malattia organica [3]. L'esordio dei sintomi deve risalire almeno a 6 mesi prima della diagnosi e i sintomi devono essere presenti nei 3 mesi antecedenti la diagnosi [4]. Diverse comorbidità possono presentarsi più frequentemente in pazienti con IBS, queste comprendono reflusso gastro-esofageo, sintomi genito-urinari, fibromialgia, cefalea, mal di schiena e disturbi psicologici. Pertanto, L'IBS può presentarsi a diversi specialisti ed è frequentemente sottodiagnosticata nelle fasi iniziali di malattia [5].

La Sindrome dell'Intestino Irritabile è il più frequente disordine gastrointestinale funzionale (FGID) [6]. Le donne hanno un rischio da due a quattro volte maggiore di sviluppare IBS rispetto agli uomini [7]. Sebbene

nella maggior parte dei casi i primi sintomi esordiscano prima del quarantacinquesimo anno di età, la prevalenza è in aumento anche nei soggetti più anziani [8]. L'insorgenza dei sintomi in pazienti con età superiore a 40 anni dovrebbe indurre il clinico ad una ricerca più approfondita di malattia organica sottostante [9].

La prevalenza varia a seconda delle aree geografiche considerate e dei criteri diagnostici utilizzati [7]. L'IBS mediamente rappresenta dal 10% al 15% delle visite di assistenza primaria e dal 25% al 50% delle visite specialistiche. Ciononostante, solo una limitata parte di pazienti affetti da IBS cerca assistenza medica per la sua condizione. Pertanto, la stima dell'epidemiologia dell'IBS è condizionata dalla ricerca nella popolazione generale [10].

## **1.2 Fisiopatologia della Sindrome dell'Intestino Irritabile**

Sebbene la prevalenza sia elevata, la fisiopatologia della Sindrome dell'Intestino Irritabile non è stata completamente chiarita e sembra essere multifattoriale. Diversi fattori patogenetici (Tabella 1), non necessariamente tutti presenti nello stesso paziente e con combinazioni tra loro differenti, possono svolgere un ruolo determinante nell'innescare della sindrome [11].

Tabella 1 [11]

---

1. Predisposizione genetica
  2. Alterata motilità intestinale
  3. Infiammazione e Infezione intestinale
  4. Alterata immunità intestinale
  5. Alterato microbiota intestinale
  6. Intolleranze alimentari
  7. Disordini Psicologici; abuso sessuale
- 

### *1. Predisposizione genetica*

L'influenza della predisposizione genetica nello sviluppo di IBS è stata ampiamente studiata. Nel 33% dei pazienti l'anamnesi familiare è positiva per IBS e diversi studi hanno dimostrato una maggiore incidenza nei gemelli omozigoti rispetto ai gemelli eterozigoti, indicando una possibile componente genetica coinvolta nello sviluppo della malattia [12]. Tuttavia, avere un genitore affetto da IBS è un fattore predittivo migliore rispetto ad avere un gemello affetto; questo dimostra che il fattore ambientale è preponderante [13].

Numerosi sono gli studi che hanno ricercato il possibile ruolo dei polimorfismi genici che codificano per i recettori della colecistochinina (CCK), della serotonina (SERT), delle interleuchine antinfiammatorie e proinfiammatorie e dei recettori alfa2 adrenergici [14].

Essendo la serotonina coinvolta nella regolazione della motilità del tubo digerente, nella secrezione e nella sensibilità viscerale, particolare attenzione si è posta nei confronti dei polimorfismi genici che ne regolano il reuptake a livello sinaptico. Diversi polimorfismi sono correlati con diverse concentrazioni di serotonina a livello sinaptico [15].

Tuttavia, i polimorfismi genici non sono prettamente legati allo sviluppo di IBS nel soggetto sano, ma ad un diverso fenotipo clinico nel paziente affetto, caratterizzato principalmente da una maggiore percezione del dolore addominale [16].

## *2. Alterata motilità intestinale*

I pazienti affetti da IBS presentano una dismotilità di piccolo e grande intestino provocata dall'interazione tra fattori ambientali e fattori stressogeni con il cosiddetto *brain-gut axis*, l'asse cervello-intestino. La risposta motoria ai fattori di stress è accentuata rispetto alla popolazione sana [5]. La dismotilità si manifesta con un transito accelerato nei pazienti con fenotipo clinico in cui prevale la diarrea e transito rallentato nei pazienti in cui prevale la costipazione. Alla base della dismotilità troviamo un'alterazione della frequenza delle onde lente, maggiore in pazienti con fenotipo diarroico [17].

Il controllo della motilità, della sensibilità e della secrezione gastrointestinale è regolato principalmente dalla serotonina, tramite il legame con i recettori 5-HT<sub>3</sub> e 5-HT<sub>4</sub> [18]. Sono state dunque studiate le concentrazioni plasmatiche di serotonina nei pazienti affetti da IBS, risultate aumentate in pazienti con diarrea e diminuite nei pazienti con costipazione. Pertanto, è di grande interesse l'interazione con i recettori 5-HT<sub>3</sub> e 5-HT<sub>4</sub> come possibile bersaglio terapeutico. Gli agonisti del recettore 5-HT<sub>4</sub> si comportano come procinetici, aumentando la peristalsi, mentre gli antagonisti del recettore 5-HT<sub>3</sub> rallentano la peristalsi e la sensibilità viscerale [19].

### *3. Infiammazione e infezione intestinale*

Diversi studi hanno evidenziato il ruolo dell'attivazione immunitaria nell'eziologia dell'IBS, analizzando i meccanismi che sono alla base dello sviluppo di IBS post infettiva [20].

Circa il 10% dei pazienti con IBS ritiene che la malattia abbia avuto inizio con un'infezione. Gli studi prospettici a riguardo, hanno dimostrato che dal 3% al 36% delle infezioni enteriche portano allo sviluppo de novo dei sintomi di IBS. L'incidenza varia a seconda del patogeno infettante. Le gastroenteriti virali sono più frequentemente associate a effetti a breve termine, mentre le enteriti batteriche sono più spesso seguite da IBS post infettiva prolungata [21]. Nei pazienti con infezione protozoaria da *Giardia Lamblia* la prevalenza di IBS è del 46,1% fino a 3 anni dopo l'esposizione, contro il 14% dei controlli [22].

La presenza di vomito durante l'infezione può ridurre il rischio di IBS post infettiva, probabilmente grazie alla riduzione del carico patogeno a livello intestinale [23].

I principali fattori di rischio per lo sviluppo dell'IBS post infettiva comprendono la durata prolungata della malattia infettiva, la tossicità del patogeno infettante, il fumo di sigaretta, i marker di flogosi della mucosa intestinale, il sesso femminile, la depressione e l'ipocondria. L'età superiore ai 60 anni sembra essere un fattore protettivo di malattia, mentre la terapia antibiotica porta ad un aumento del rischio.

I processi che portano all'IBS post infettiva sono ancora parzialmente sconosciuti, potrebbero includere l'infiammazione residua o i cambiamenti persistenti delle cellule del sistema immunitario della mucosa, delle cellule enterocromaffini, dei mastociti, dei nervi enterici e del microbiota intestinale [21].

Le infezioni intestinali inducono uno stato di infiammazione sistemica e mucosale persistenti di basso grado, caratterizzate da alterazione della popolazione di cellule circolanti, infiltrazione della mucosa da parte di cellule del sistema immunitario e dal rilascio di citochine proinfiammatorie [24]. Questi reperti suggeriscono il probabile ruolo che l'attivazione immunitaria svolge nella patogenesi dell'IBS.

Tuttavia, anche lo stress psicologico può essere un importante fattore di attivazione della risposta immunitaria. Ad oggi non è noto se l'attivazione immunitaria sia dovuta principalmente all'infezione o allo stress psicologico e sono necessari ulteriori studi per comprenderne la relazione con lo sviluppo di IBS [25].

#### *4. Alterata immunità intestinale*

A livello della mucosa intestinale è presente una grande varietà di cellule del sistema immunitario [26].

L'esposizione a cibo o infezioni, sia esse batteriche, virali o parassitarie, può portare alla sensibilizzazione del sistema immunitario e all'attivazione della cascata infiammatoria. I pazienti affetti da IBS presentano un numero maggiore di cellule immunitarie nella lamina propria della mucosa del colon, rispetto ai controlli sani [27]. Questo reperto è associato a livelli drasticamente ridotti di oleoiletanolamide, agonista PPAR-alfa endogeno e amide di acidi grassi con proprietà antinfiammatoria [28]. Pertanto, si è dimostrata la presenza di infiammazione cronica di basso grado in sede locale.

Inoltre, si riporta un aumento del numero di mastociti nella mucosa del cieco dei pazienti con IBS rispetto alla popolazione sana. L'attivazione di questi, seguita dalla loro degranolazione porta al rilascio di citochine



proinfiammatorie e peptidi vasoattivi, instaurando un circolo vizioso che mantiene attiva la risposta infiammatoria [29].

A livello della mucosa enterica sono presenti anche i linfociti T e B, facenti parte della risposta immunitaria acquisita del tratto gastrointestinale. Nei pazienti con IBS, le biopsie del colon hanno dimostrato un aumento della concentrazione e dell'attivazione dei linfociti T che confermano la tesi di una persistente attivazione immunitaria di basso grado [30].

L'attivazione immunitaria persistente è stata ricercata e dimostrata anche a livello duodenale, tramite biopsie [31].

Infine, lo studio dei campioni di sangue prelevati dai pazienti con IBS ha mostrato un aumento della frequenza di cellule T regolatore e T citotossiche che esprimono l'integrina gut homing beta-7, coerente con l'aumento dell'attivazione immunitaria intestinale [32].

### *5. Alterato microbiota intestinale*

Preservare, mantenere o ripristinare la normale composizione della flora batterica intestinale è cruciale per la corretta funzione intestinale [33].

Il colon dell'uomo presenta da 300 a 500 specie batteriche differenti e notevoli differenze inter-individuali. Il microbiota è influenzato da fattori non modificabili come l'età, il sesso e la genetica e da fattori modificabili come la dieta, le precedenti infezioni e le terapie antibiotiche. In condizioni normali i lattobacilli e i bifidobatteri si legano alle cellule epiteliali della mucosa inibendo il legame di eventuali patogeni e rafforzando le difese della mucosa stessa [34]. Rispetto ai controlli, i pazienti con IBS mostrano differenze rilevanti nella composizione del microbiota intestinale e nella scarsa diversità microbica fecale [35].

Il microbiota di questi pazienti presenta alterazioni che possono avere un ruolo nella genesi di malattia tramite diversi meccanismi, ad esempio, una

maggior permeabilità intestinale, un profilo immunitario alterato e una modulazione della normale funzione neuromuscolare [36].

Inoltre, la SIBO, ovvero la crescita eccessiva dei batteri dell'intestino tenue, è più frequente nei pazienti con IBS. Tuttavia, non è chiaro se questa rientri tra le cause di malattia. I dati indicano che il test utilizzato per evidenziare la SIBO, il breath test al glucosio, potrebbe non evidenziare la SIBO nelle fasi iniziali. Pertanto, non ci sono prove definitive che l'iperproliferazione batterica sia assente prima e sia presente dopo l'insorgenza dei sintomi in pazienti con IBS. Non sussiste quindi la relazione dose-risposta tra microbiota dell'intestino tenue e l'IBS.

L'IBS non rispecchia l'andamento delle tradizionali malattie infettive, suggerendo che i microbi potrebbero non essere la principale causa di malattia. I batteri possono comunque contribuire nella manifestazione di alcuni sintomi della sindrome, ma non possono essere l'unica causa di sviluppo della malattia [37].

Ad oggi, ci sono solide prove che i probiotici influenzano la fermentazione e stabilizzano il microbiota intestinale, regolando il rapporto tra espressione di citochine pro e antinfiammatorie. L'utilizzo di probiotici può avere effetto benefico sull'infiammazione e sulla permeabilità intestinale, riducendo anche la sensibilità viscerale [38].

## *6. Intolleranze alimentari*

L'alimentazione svolge un ruolo importante nella patogenesi dell'IBS. I pazienti sostengono che i loro sintomi siano esacerbati dai pasti o da specifici alimenti come i dolcificanti, i grassi etc. Tuttavia, escludiamo che la forma classica di allergia alimentare, Ig-E mediata, possa avere un ruolo nell'IBS. Rispetto ai controlli sani, elevati livelli di IgG-4 specifiche frumento, manzo, maiale e agnello, sono stati ritrovati nei pazienti. Sulla

base di ciò, è stata proposta una dieta ad esclusione. Ciononostante, questo sottogruppo di immunoglobuline, sembra essere solo un epifenomeno della produzione mucosale [39].

Complessivamente, circa il 60% dei pazienti con IBS riferisce un peggioramento dei sintomi dopo il consumo di specifici alimenti come latte e derivati, grano, cipolle, fagioli, spezie, carne rossa, frittura e caffeina. Questi alimenti configurano nei cosiddetti FODMAP, ovvero gli oligosaccaridi, monosaccaridi e polioli fermentabili scarsamente assorbiti dall'intestino tenue. Ciononostante, i pazienti manifestano solo un parziale miglioramento in seguito alla restrizione di questi alimenti [40].

Negli ultimi anni si è osservata anche la cosiddetta sensibilità al glutine, caratterizzata da insorgenza di sintomi simil-IBS in individui senza diagnosi di celiachia dopo il consumo di alimenti contenenti glutine. Tuttavia, i meccanismi alla base non sono ancora stati chiariti. Il glutine, presumibilmente, porta ad un aumento della permeabilità intestinale accompagnata dall'attivazione del sistema nervoso enterico ed autonomo, producendo i sintomi tipici dell'IBS. La sensibilità al glutine è stata recentemente messa in discussione, ritenendo che gli alimenti ricchi di glutine causano i sintomi tramite gli stessi meccanismi dei FODMAP. Il beneficio della dieta priva di glutine deriva dal ridotto consumo dei FODMAP, inevitabile in una dieta di questo tipo [41].

## *7. Disordini Psicologici*

I disturbi psicologici, dovuti anche ad abusi fisici e sessuali, hanno elevata prevalenza nei pazienti con disturbi gastrointestinali funzionali. Nonostante non siano i fattori causali o di progressione di malattia, provocano una diversa percezione dei sintomi e determinano richieste più frequenti di assistenza medica. Diversi studi dimostrano come questi

disturbi sono più comuni nei pazienti con IBS che richiedono assistenza medica rispetto ai pazienti che non la richiedono o rispetto a volontari sani [42,43].

I disturbi psicologici possono interagire con il *brain-gut axis*, aumentando il rilascio della corticotropina, in grado a sua volta di influenzare l'umore, la motilità e la permeabilità intestinale e la sensibilità viscerale.

È stato dimostrato che lo stress fisico e psicologico in pazienti con IBS porta ad un aumento dei livelli di interleuchine proinfiammatorie (IL-6 e IL-8), attivando l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e innalzando livelli sierici degli ormoni corticotropo e cortisolo. Pertanto, le ipotesi più recenti sostengono che l'IBS possa essere un disturbo infiammatorio supportato dalla disregolazione dell'HPA [44].

Tramite risonanza magnetica funzionale è stato osservato che lo stress psicologico e fisico attiva regione encefaliche differenti nei pazienti con IBS rispetto ai controlli sani. Le misurazioni del flusso sanguigno cerebrale hanno evidenziato nei pazienti con IBS una maggiore attivazione della corteccia cingolata anteriore, area legata alle sensazioni di ansia, paura e stato di ipervigilanza [45]. Nei volontari sani lo stress psicologico attiva invece la corteccia cingolata perigenuale, dalla quale originano le vie inibitorie discendenti che regolano le afferenze viscerali dalle corna posteriori del midollo spinale. Diversi farmaci antidepressivi hanno come bersaglio questa zona cerebrale [46].

Il *brain-gut axis* è il sistema che consente la reciproca interazione tra cervello e intestino, questa avviene grazie al rilascio di mediatori neuroendocrini (VIP, 5-HT, Ach, CCK e NO) da parte del sistema nervoso autonomo e del sistema nervoso enterico. I segnali generati a livello enterico giungono al cervello, a sua volta in grado di influenzare la motilità, la secrezione e l'attività immunitaria del tubo digerente. Le alterazioni del

*brain-gut axis* possono generare diversi disturbi digestivi funzionali, come l'IBS [47].

Il sistema neuroendocrino risulta composto da cellule endocrine, sparse tra le cellule epiteliali della mucosa intestinale e a contatto diretto con il lume intestinale e le fibre nervose del sistema nervoso enterico. Motilità, secrezione, assorbimento e microcircolazione intestinale sono tutti influenzati da questo sistema tramite i diversi mediatori che esercitano funzioni endocrine (rilasciate nel flusso ematico), paracrine e autocrine (con effetto locale) o neuroendocrine (rilasciate dalle sinapsi nel flusso sanguigno).

Le alterazioni del sistema neuroendocrino sono caratterizzate dalla diminuzione del numero delle cellule produttrici GIP (polipeptide gastrico inibitore) e somatostatina nei pazienti con diarrea prevalente; e riduzione di cellule che producono secretina e colecistochinina nei pazienti con stipsi prevalente [48].

Un'anomala risposta infiammatoria in risposta a stress, infezioni o consumo di alimenti potrebbe essere la causa della cellularità anormale della mucosa del colon e dell'incremento dei livelli di interleuchine proinfiammatorie [49].

### **1.3 Presentazione clinica e diagnosi della Sindrome dell'intestino irritabile.**

Il discomfort o il dolore addominale, associato ad un cambiamento nella frequenza delle evacuazioni e nella consistenza delle feci ed alleviato dall'evacuazione è la tipica manifestazione dell'IBS [11]. I pazienti con IBS riferiscono abitudini intestinali alterate che vanno da diarrea, costipazione o

dall'alternanza di diarrea e costipazione, spesso accompagnate da sintomi come il gonfiore o la distensione addominale.

Fino a un terzo dei pazienti passa da un fenotipo ad un altro.

Nelle forme con costipazione, il malato solitamente lamenta una sensazione di evacuazione incompleta o di difficoltà nell'evacuazione e periodi di stipsi di durata variabile, alternati a normale funzione intestinale o diarrea [50].

L'IBS spesso si associa ad altri disturbi del tubo digerente come disfagia, dispepsia, nausea e dolore toracico non cardiaco. La prevalenza di comorbidità in presenza di un disturbo gastrointestinale funzionale (FGID) è elevata e potrebbe essere ricondotta a meccanismi patofisiologici di ipersensibilità viscerale condivisi. L'IBS può associarsi a un corteo di disturbi extra-intestinali come la fibromialgia, la sindrome da stanchezza cronica e il dolore pelvico cronico [11]. Frequente è l'associazione con i disturbi psichiatrici, principalmente ansia e depressione maggiore ma anche sindrome da stress post-traumatico talvolta correlata ad una storia di abuso in età precoce. Tutti questi fattori riducono la qualità di vita dei pazienti con IBS e vanno prontamente riconosciuti come parte del corteo sintomatologico dell'IBS al fine di esami specialistici aggiuntivi non dirimenti [51].

La diagnosi tempestiva di IBS è importante per impostare un trattamento adeguato che fornisca sollievo dai sintomi. Molti fornitori di assistenza primaria non conoscono i criteri diagnostici di IBS e inviano i pazienti a gastroenterologi specializzati per l'esecuzione di ulteriori test diagnostici [52]. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti potrebbe essere efficacemente trattata dai medici che forniscono cure primarie, con notevole riduzione dei costi [53].

Nell'approccio diagnostico ad un paziente con IBS bisogna considerare che i sintomi possono mimare quelli di una patologia organica oppure

possono coesistere con i disturbi organici. I criteri diagnostici hanno subito un'importante evoluzione nel corso degli anni; i primi redatti sono stati quelli di Manning nel 1978, basati sui sintomi della malattia (Tabella 2) [54].

Successivamente, nel 1984, Kruis creò dei criteri basati su sintomi che potessero suggerire una patologia funzionale. I criteri di Kruis, tuttavia, non sono mai stati ampiamente utilizzati [55].

Nel corso degli anni, si è studiato molto questo disturbo funzionale, tanto che a Roma è stata creata la Fondazione Roma con il ruolo fondamentale di creare dei precisi criteri diagnostici e divulgare le nuove conoscenze nell'ambito delle malattie gastrointestinali funzionali. Nel 1990 furono pubblicati i criteri di Roma I, aggiornati dapprima nel 1999 con i criteri di Roma II e successivamente nel 2006 con i criteri di Roma III [56]. I recenti criteri di Roma IV, pubblicati nel Maggio 2016, sono un compendio di conoscenze aggiuntive rispetto ai precedenti; introducono anche nuove classificazioni, algoritmi diagnostici e terapeutici [57].

Tabella 2 [58]

<b>Manning</b>	<b>Rome I</b>	<b>Rome II</b>	<b>Rome III</b>	<b>Rome IV</b>
Onset of pain linked to more frequent movements	Abdominal pain and discomfort that is	Abdominal pain or discomfort at least 12 weeks (which need not be consecutive) in the preceding 12 months associated with 2 or more of the following	Recurrent abdominal pain or discomfort at least 3 days/month in the last 3 months associated with 2 or more of the following	Recurrent abdominal pain on average, at least 1 day/week in the last 3 months associated with 2 or more of the following criteria
Looser stools associated with onset of pain	Relieved with defecation and/or	Relieved with defecation; and/or	Improvement with defecation	Related to defecation
Pain relief with defecation	Associated with a change in frequency of stool; and/or	Onset associated with a change in frequency of stool; and/or	Onset associated with a change in frequency of stool	Associated with a change in frequency of stool
Noticeable abdominal bloating/visible abdominal distension	Associated with a change in the consistency of stool and	Onset associated with a change in appearance of stool	Onset associated with a change in appearance of stool	Associated with a change in appearance of stool
Sensation of incomplete evacuation >25% of the time	Two/more of the following at least on one fourth of occasions/days: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Altered stool frequency</li> <li>- Altered stool form</li> <li>- Altered stool passage</li> <li>- Passage of mucus and/or bloating or feeling abdominal distension</li> </ul>			
Diarrhea with mucus >25% of the time				
Patient must meet			Criteria fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months before diagnosis	Criteria fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months before diagnosis
IBS, irritable bowel syndrome.				



Per rientrare nei criteri Roma II i pazienti devono avere dolore o fastidio addominale per almeno 12 settimane, non consecutive, negli ultimi 12 mesi. Al dolore o al fastidio devono accompagnarsi almeno due delle seguenti caratteristiche: sollievo con l'evacuazione, associazione con un cambiamento della consistenza delle feci o della frequenza delle evacuazioni. Inoltre, i pazienti vengono divisi in due sottotipi in base alla presentazione clinica: IBS-D con diarrea predominante e IBS-C con costipazione predominante [59].

Con i successivi criteri di Roma III la diagnosi veniva confermata qualora un paziente presentasse dolore o fastidio addominale ricorrente per almeno 3 giorni al mese negli ultimi 3 mesi; associato ad almeno due delle seguenti caratteristiche: sollievo con l'evacuazione, cambiamento della frequenza delle evacuazioni o della consistenza delle feci. Inoltre, viene ampliata la classificazione dei pazienti, inserendo due nuove categorie: IBS-M, una forma mista caratterizzata dall'alternanza della diarrea con la costipazione e IBS-U, una forma non classificabile negli altri tre gruppi.

Nel 2009, l'American College of Gastroenterology afferma che nessun criterio basato diagnosticamente sui sintomi ha un'accuratezza ideale per la diagnosi di IBS, definendo l'IBS come dolore o discomfort addominale accompagnato da abitudini intestinali alterate per almeno 3 mesi [60].

I criteri di Roma IV mantengono la suddivisione dei pazienti sulla base del pattern intestinale [61]. Tuttavia, hanno ampiamente modificato l'approccio diagnostico rispetto ai criteri di Roma III. Secondo i criteri di Roma IV, l'IBS è un disordine intestinale funzionale in cui il dolore addominale ricorrente è associato ad un cambiamento delle abitudini intestinali. I pazienti presentano abitudini intestinali disordinate (diarrea, costipazione o alternanza di diarrea e costipazione) concomitanti a sintomi come il gonfiore o la distensione addominale. L'esordio deve verificarsi

almeno 6 mesi prima della diagnosi e i sintomi devono essere presenti nei 3 mesi antecedenti la diagnosi [62].

Come mostrato nella Tabella 2, il termine discomfort addominale è stato escluso dai criteri di Roma IV rispetto ai precedenti poiché ritenuto aspecifico e di differente interpretazione tra le diverse lingue. Alcuni pazienti ascrivono il discomfort ad un dolore lieve, mentre altri lo considerano un'urgenza. Nonostante il cambio di definizione, la prevalenza di IBS non è diminuita dai criteri precedenti ai Criteri di Roma IV [63].

Uno studio del 2018 ha dimostrato che l'85% dei pazienti Roma III positivi, soddisfaceva i criteri di Roma IV. I pazienti Roma IV positivi presentavano complessivamente una probabilità maggiore di essere donne, avere una qualità di vita peggiore, una maggiore severità del dolore, gonfiore e maggiore sensibilità rettale rispetto ai pazienti Roma IV negativi. Non sono risultate significative le differenze nella gravità di ansia e depressione, sottotipi di IBS, evacuazione insoddisfacente e tempo di transito oro-ale.

Pertanto, la maggior parte dei pazienti positivi ai criteri di Roma III in cerca di assistenza primaria soddisfa i criteri di Roma IV, presentando generalmente un quadro clinico di malattia più severo rispetto a chi perde la diagnosi di IBS [64].

## **1.4 Impatto della pandemia COVID-19 su IBS e connessione con fattori ambientali**

L'Italia è stato uno tra i primi paesi europei coinvolti dalla diffusione dell'infezione da SARS-CoV-2, con severe ripercussioni sulla salute dei cittadini e sul sistema socio-economico. Il 23 febbraio, il Servizio Sanitario Nazionale ha segnalato i primi due cluster di casi di COVID-19 in due

differenti aree geografiche del Nord Italia, rispettivamente nelle regioni Veneto e Lombardia. Il governo italiano ha reagito istituendo le prime due “zone rosse” dove dal 24 Febbraio sono state introdotte misure restrittive per contenere l’epidemia. Tali misure includevano la quarantena delle aree, l’imposizione di restrizioni alla libera circolazione delle persone e la chiusura temporanea di scuole, attività commerciali e industriali [65].

In seguito alla diffusione del contagio, le misure restrittive sono state estese a tutta la Lombardia e ad alcune province di Veneto, Piemonte ed Emilia-Romagna l’8 Marzo 2020. Successivamente, dall’11 Marzo, sono state estese a tutto il territorio nazionale. Le restrizioni adottate dal governo italiano limitavano la circolazione dei cittadini, i viaggi nazionali ed internazionali, le attività industriali e commerciali non essenziali e le interazioni sociali. Non sono state poste limitazioni agli spostamenti per stato di necessità o alla fruizione dei beni di prima necessità (supermercati, farmacie etc.), con l’obbligo di presentare un certificato in caso di controllo di polizia, ed è stato fortemente raccomandato il lavoro da casa per le professioni che lo consentissero.

Si è entrati nella Fase 1 di contenimento dell’epidemia, denominata lockdown, proseguita fino al 14 Aprile. Nella successiva Fase 2 si è assistito alla parziale riapertura delle attività commerciali e alla libera circolazione sul territorio nazionale e internazionale nella Fase 3 [66]. In conseguenza alle severe misure di emergenza nazionale adottate, come il blocco della comunità, una profonda riorganizzazione delle abitudini di vita è stata obbligata per limitare la diffusione del contagio.

La pandemia da COVID-19 ha rappresentato una fonte di stress multidimensionale. La stessa pandemia è una delle fonti principali di stress dovuta alla paura della malattia o della morte per sé o per i propri cari [67].

La seconda fonte di stress è legata alla privazione della libertà di spostamento causata dal lockdown, ulteriormente influenzata dalle

condizioni di confinamento. L'ultimo fattore di stress è correlato al timore delle possibili conseguenze finanziarie immediate e consecutive, legate alla paralisi del Paese [68].

La connessione tra IBS e stress è già stata descritta, sia per l'insorgenza e sia per il peggioramento dei sintomi [69]. Pertanto, abbiamo progettato e proposto un questionario online per studiare gli effetti dello stress e del cambiamento delle abitudini di vita causati dalla pandemia COVID-19, sull'insorgenza, sul decorso e sulla guarigione dell'IBS in un blocco di partecipanti con e senza IBS.

## **1.5 Obiettivi dello studio**

In questo lavoro è stato condotto uno studio con l'obiettivo di valutare l'impatto indiretto della pandemia da COVID-19 sulla Sindrome dell'Intestino Irritabile, in particolare come l'applicazione delle relative misure restrittive di sicurezza abbia condizionato lo sviluppo e il decorso della malattia.

Gli endpoint primari hanno riguardato la valutazione delle variazioni nell'ambito dell'incidenza della Sindrome dell'Intestino Irritabile nei soggetti sani e del decorso e della guarigione della malattia nei soggetti affetti.

Gli endpoint secondari sono stati rappresentati dalla valutazione di come diversi fattori ambientali siano andati ad incidere nello sviluppo e nel decorso della malattia calcolandone i relativi rischi di insorgenza e di guarigione della stessa, in relazione ad ogni fattore ambientale studiato.

## 2. Materiali e Metodi

È stato condotto uno studio monocentrico, retrospettivo e trasversale presso l'Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Università degli Studi di Genova.

Per analizzare l'influenza dei cambiamenti dello stile di vita forzati dal lockdown e dello stress legato alla pandemia da COVID-19 sullo sviluppo delle manifestazioni di IBS o sulla guarigione, è stato redatto un sondaggio online, inviato a diversi gruppi di persone rappresentativi della popolazione generale. Questi comprendevano studenti, liberi professionisti, imprenditori, dirigenti, lavoratori dipendenti, operatori sanitari, forze dell'ordine, disoccupati e pensionati.

Il responsabile dello studio ha provveduto ad arruolare i pazienti fornendo informazioni complete su ogni aspetto dello stesso e facendo sottoscrivere il consenso informato all'arruolamento e al trattamento dei dati in forma anonima e aggregata.

La partecipazione volontaria al sondaggio è stata resa disponibile dal 1° Aprile al 30 Aprile 2020.

Sono stati presi in considerazione tutti i pazienti compatibili con i criteri d'inclusione al momento di diagnosi delle patologie oggetto di studio.

I criteri di inclusione comprendevano:

- I. Età >18 anni;
- II. Aver risieduto in Italia durante il periodo di lockdown;
- III. Compilazione completa del sondaggio.

I criteri di esclusione comprendevano:

- I. Età <18 anni;
- II. Aver risieduto in un Paese estero durante il periodo di lockdown;
- III. Compilazione parziale/incompleta del sondaggio.

L'indagine conteneva quesiti riguardanti:

I. Dati socio-demografici:

- Genere, età, altezza, peso corporeo prima e durante il lockdown;
- Regione in cui si ha trascorso l'isolamento, numero di persone isolate nell'abitazione;
- Tipo di impiego ed eventuale variazione nelle modalità di lavoro.

II. Abitudini alimentari:

- Numero dei pasti giornalieri prima e durante l'isolamento;
- Variazione della quantità di cibo consumato giornalmente;
- Cambiamento della composizione della dieta e del consumo di alcol.

III. Abitudine al fumo, ore di sonno settimanali e quantità di attività fisica prima e durante l'isolamento;

IV. Abitudini intestinali:

- Regolarità intestinale e utilizzo di probiotici/fermenti lattici per il mantenimento del benessere o per i disturbi gastrointestinali, prima e durante l'isolamento;
- Presenza di sintomi legati allo stomaco o intestino (bruciore retrosternale, dolore epigastrico, ripidezza postprandiale, sazietà precoce, nausea, vomito, meteorismo e tenesmo), dolore addominale ricorrente e sintomi abitualmente percepiti, prima e durante l'isolamento;
- Dolore addominale presente almeno un giorno a settimana negli ultimi 3 mesi associato almeno a due dei seguenti fattori: dolore che si modifica con l'evacuazione, correlato a cambi di frequenza dell'alvo o nell'aspetto delle feci;
- Frequenza della comparsa dei sintomi e momento della giornata in cui si presentano

#### V. Stress:

- Livello di stress percepito nei mesi precedenti alla pandemia e durante il lockdown;
- Fattori che influivano maggiormente sul livello di stress.

#### VI. Anamnesi farmacologica:

- Come ha influito il limitato accesso ai servizi sanitari sul benessere personale;
- Difficoltà a continuare le medicine abituali e necessità di consumo di medicinali al bisogno durante l'isolamento;
- Necessità di visite di controllo periodiche per malattia cronica e influenza del blocco delle visite sulla malattia cronica.

La definizione di IBS era basata sui Criteri di Roma IV.

I dati ricavati sono stati conservati, in forma anonima, dal responsabile dello studio mediante l'utilizzo di apposito modulo elettronico. Ogni paziente è stato identificato con un codice per garantirne l'anonimato nella fase di rielaborazione dei dati stessi.

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software statistico R. Un valore  $P < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo.

Per testare la normalità delle variabili continue è stato utilizzato il test di Kolmogorov-Smirnov. Le analisi Univariata e Multivariata con il metodo di Cox sono state utilizzate per valutare l'associazione tra le variabili categoriali di esposizione e l'insorgenza o la risoluzione della Sindrome dell'Intestino Irritabile. Per le variabili categoriali non binarie è stato utilizzato il Test di Wald per ottenere il valore globale di P.

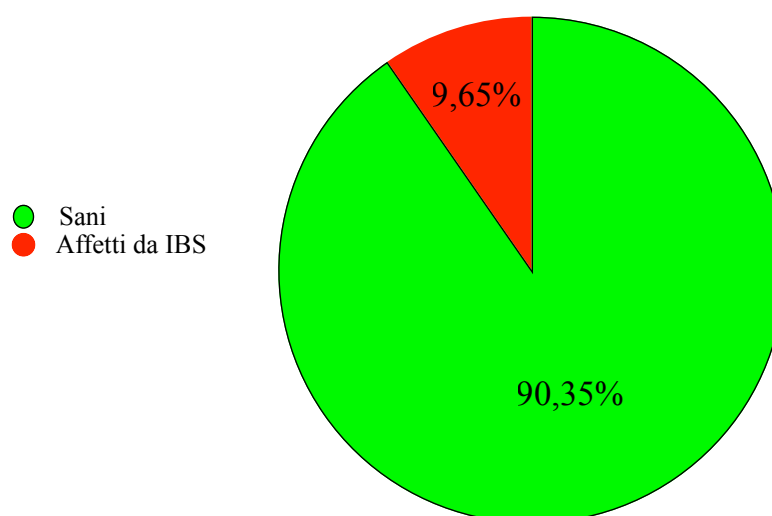
# 3. Risultati

## 3.1 Impatto dei cambiamenti nello stile di vita forzati dal lockdown sullo sviluppo delle manifestazioni di IBS.

Dal 1° Aprile al 30 Aprile 2020, 2735 partecipanti hanno completato il sondaggio, rispettando i criteri di inclusione ed esclusione. L'età media registrata era 39.7 anni con una deviazione standard di  $\pm 16.1$  anni. L'indagine è stata completata da 1852 partecipanti di sesso femminile, rappresentanti il 67.6% del totale, e 883 di sesso maschile, corrispondenti al restante 32.4%. 2333 (85.3) individui hanno trascorso l'isolamento in Liguria mentre i restanti 402 (14.7%) erano equamente distribuiti nelle altre Regioni italiane.

Nel periodo pre-pandemia 264 pazienti (9.65%) lamentavano sintomi coerenti con i Criteri di Roma IV per IBS mentre 2461 (90.35%) erano negativi.

**Figura 1.** Grafico relativo alla percentuale di pazienti affetti da IBS e pazienti sani sul totale dei partecipanti al sondaggio, nel periodo pre-pandemia.



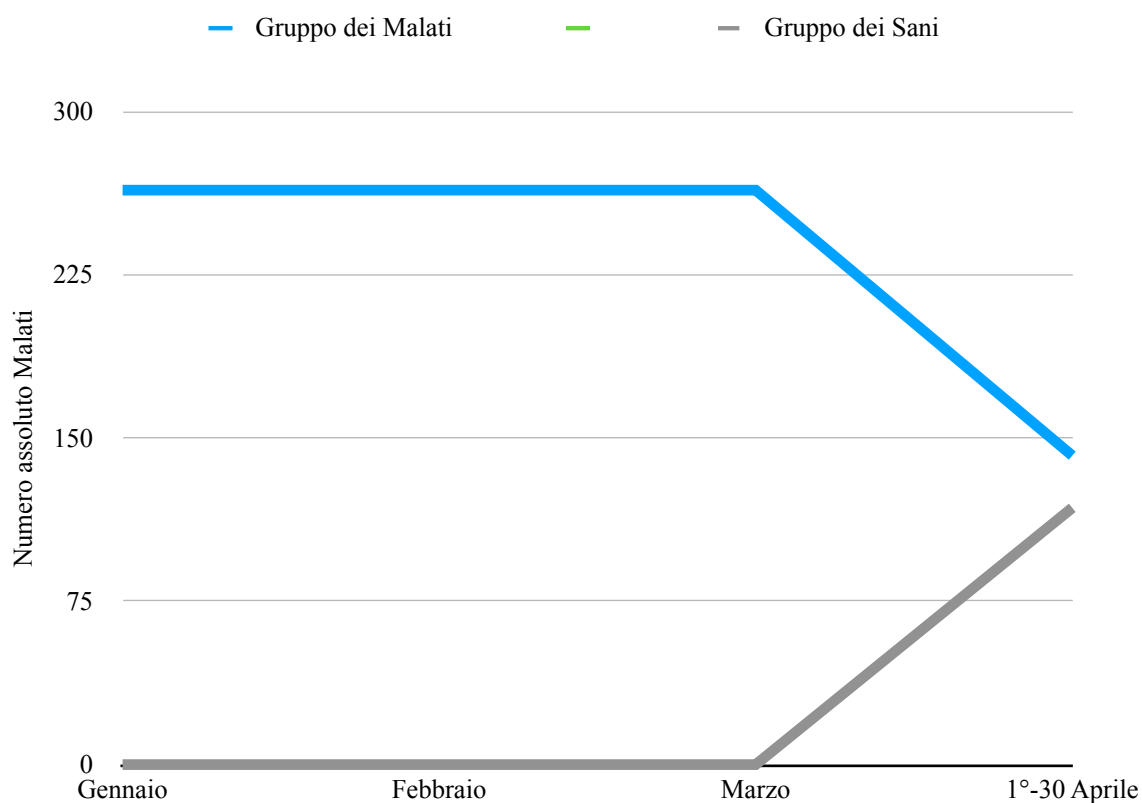


Nel gruppo dei pazienti malati, durante il primo periodo del lockdown, 122 pazienti (46.2%) hanno riportato un miglioramento dei sintomi, mentre 118 soggetti precedentemente negativi (4.8%) hanno sviluppato sintomi coerenti con la diagnosi di IBS.

**Tabella 1.** Dati riepilogativi del numero di individui sani e pazienti affetti da IBS secondo i Criteri di Roma IV nel periodo pre-pandemia e nel primo periodo di lockdown.

Partecipanti	Pre-Pandemia	1°-30 Aprile 2020
<b>Sani</b>	2461	2465
<b>Malati</b>	264	260

**Figura 2.** Grafico relativo all'andamento del numero dei malati nel gruppo dei malati e nel gruppo dei sani nel periodo pre-pandemia e nel primo periodo di isolamento.



La tabella 1 mostra complessivamente come il numero assoluto di pazienti affetti da IBS sia diminuito di 4 unità dal periodo pre-pandemia al primo periodo di isolamento. Tuttavia, come mostrato nella figura 2, sono state registrate notevoli differenze all'interno dei due gruppi iniziali. Il gruppo dei malati a inizio pandemia si è ridotto da 264 a 142 pazienti, 122 pazienti (46,2%) hanno mostrato un miglioramento dei sintomi. Nel gruppo dei sani, 118 individui (4.8%) hanno mostrato un peggioramento dei sintomi, compatibili con la diagnosi di IBS basata sui Criteri di Roma IV.

### **3.2 Valutazione di come i diversi fattori ambientali e individuali abbiano inciso sullo sviluppo, sul decorso e sulla guarigione dell'IBS.**

L'associazione con l'esordio o la risoluzione delle manifestazioni dell'IBS, sia nel gruppo dei sani sia nel gruppo dei malati, non è risultata statisticamente significativa ( $p > 0.05$ ) per diversi fattori ambientali e individuali. Questi comprendono:

- I. Età;
- II. Sesso;
- III. Indice di massa corporea;
- IV. Tipologia di impiego;
- V. Esposizione al fumo di sigaretta e variazione della quantità di tabacco consumato durante il confinamento.

## *2.1 Gruppo pazienti affetti da IBS.*

I pazienti affetti da IBS nel periodo pre-pandemia erano 264 (9.7%) sul totale di 2735 partecipanti.

Durante il primo periodo di isolamento, 97 (36.7%) hanno riportato una riduzione dello stress generale. 33 pazienti (12.5%) non hanno riferito alcun cambiamento nella percezione dello stesso e i restanti 134 (57.8%) hanno avuto un incremento dello stress generale. I fattori che hanno maggiormente influito sulla percezione dello stress sono stati il lavoro, i rapporti personali e familiari, lo stato di salute e i fattori economici. La riduzione dello stress generale (OR =2,23, IC95% 1,09-4,56, p =0,029) è risultata significativamente associata ad un'alta probabilità di risoluzione dell'IBS.

La dieta ha avuto un impatto significativo sulle probabilità di guarigione della malattia. Più in dettaglio, il consumo di fibre, inteso come consumo di verdura, è stato aumentato da 99 pazienti (37.5%), invariato da 142 (53.8%) e diminuito da 23 pazienti (8.7%). L'aumento del consumo di fibre (OR = 2,83, IC95% 1,60-5,02, p <0,001) è risultato associato ad un'alta probabilità di risoluzione dell'IBS in maniera statisticamente significativa.

Infine, dopo aver analizzato le ore di sonno settimanali, è stata osservata una riduzione in 71 pazienti (26.9%), un aumento in 113 (42.8%), mentre 72 pazienti (27.3) non hanno variato le ore di sonno settimanali. L'aumento delle ore di sonno (OR =2,00, 95 %CI 1,07-3,76, p =0,031) è stato associato ad una maggiore probabilità di guarigione della malattia.

Tuttavia, è stato individuato un fattore associato ad una bassa probabilità di risoluzione dei sintomi di IBS, rappresentato dall'aumentata assunzione di pillole ansiolitiche (OR =0,14, 95%CI 0,04-0,46, p =0,001). Dei 264 pazienti affetti da IBS, 27 (10.2%) hanno aumentato l'utilizzo di ansiolitici, 6 (2.3) lo hanno ridotto e 231 (87.5) non hanno variato o non assumevano pillole ansiolitiche.

**Tabella 2.** Dati riepilogativi dei fattori associati ad alta e bassa probabilità di guarigione dell'IBS.

<b>FATTORI</b>	<b>OR</b>	<b>95%IC</b>	<b>p VALUE</b>	<b>PROBABILITÀ DI GUARIGIONE</b>
<b>Riduzione stress generale</b>	2.23	1.09-4.56	0,029	Alta
<b>Aumento consumo di fibre</b>	2.83	1.60-5.02	<0,001	Alta
<b>Aumento ore di sonno settimanali</b>	2.00	1.07-3.76	0,031	Alta
<b>Aumento pillole ansiolitiche</b>	0.14	0.04-0.46	0,001	Bassa

Sono risultati statisticamente non significativi ( $p > 0.05$ ) i fattori complementari a quelli analizzati, come l'aumento dello stress generale percepito, la riduzione del consumo di fibre, delle ore di sonno settimanali e delle pillole ansiolitiche.

Infine, è stato dimostrato che la risoluzione dell'IBS non ha influito sull'insorgenza di sintomi funzionali del tratto gastroenterico superiore (OR = 0,18, 95% CI 0,11-0,31,  $p < 0,001$ ).

## *2.2 Gruppo individui sani*

Gli individui sani nel periodo pre-pandemia erano 2471 (90.35%) sul totale di 2735 partecipanti.

È stato calcolato il rischio di sviluppo di sintomi coerenti con i Criteri di Roma IV per diversi fattori ambientali, alcuni dei quali risultati statisticamente significativi.

Nel primo periodo di isolamento, 1010 individui sani (40.9%) hanno ridotto la quantità di attività fisica svolta, 972 (39.3%) non hanno variato la

quantità e solo 489 (19.8) hanno aumentato le ore di sport praticato. È stato osservato che la riduzione dell'attività fisica (OR = 2,04, IC 95% 1,30-3,19, p =0,002) ha rappresentato un fattore di rischio per l'insorgenza dei sintomi di IBS.

Tra i vari fattori analizzati, sono risultati statisticamente significativi l'aumento del consumo di farmaci, quali antinfiammatori e ansiolitici.

170 individui sani (6.9%) hanno aumentato l'assunzione di antinfiammatori, 2033 (82.3%) non hanno variato il consumo e 268 (10.8%) lo hanno ridotto. Per le pillole ansiolitiche si è assistito ad un aumento dell'utilizzo da parte di 160 soggetti (6.5%), consumo ridotto per 59 soggetti (2.4%), mentre 2252 individui (91.1%) non assumevano o non hanno variato gli ansiolitici. L'aumento di ambedue le classi di farmaci, antinfiammatori (OR = 2,38, IC 95% 1,39-4,10, p =0,002) e ansiolitici (OR = 3,52, 95%CI 2,08-5,95, p <0,001), considerate singolarmente, ha rappresentato un fattore di rischio significativo per lo sviluppo delle manifestazioni dell'IBS.

Infine, è stato valutato lo stress correlato al lavoro. 639 individui (25.9%) hanno indicato un aumento della percezione dello stress lavorativo, per 1238 (50.1%) non è variato e per 594 (24.0%) si è ridotto. Per i soggetti sani, l'aumento dello stress legato al lavoro (OR =1,81, 95%CI 1,16-2,83, p =0,009) ha rappresentato un fattore di rischio significativo di sviluppo di sintomi coerenti con la diagnosi di IBS.

Molteplici sono i fattori ambientali risultati statisticamente non significativi (p >0.05) per l'aumento del rischio d'insorgenza dell'IBS nel gruppo dei sani. Questi comprendono: la riduzione delle pillole ansiolitiche e degli antinfiammatori, la difficoltà nel reperire i farmaci necessari, l'aumento e la riduzione delle ore di sonno settimanali e la diversa organizzazione del lavoro (sul luogo di lavoro, in smart-working e mista).

**Tabella 3.** Dati riepilogativi dei fattori di rischio per l'insorgenza di sintomi coerenti con la diagnosi di IBS

<b>FATTORI</b>	<b>OR</b>	<b>95%IC</b>	<b>p VALUE</b>
<b>Ridotta attività fisica</b>	2.04	1.30-3.19	0,002
<b>Aumento antinfiammatori</b>	2.38	1.39-4.10	0,002
<b>Aumento ansiolitici</b>	3.52	2.08-5.95	<0,001
<b>Aumentato stress lavoro correlato</b>	1.81	1.16-2.83	0,009

## 4. Discussione e Conclusioni

Il nostro studio fornisce diverse informazioni riguardo all'impatto della pandemia da Covid-19 e delle misure restrittive ad essa connesse sui pazienti affetti da Sindrome dell'intestino irritabile.

La prevalenza della malattia nella popolazione oggetto di indagine si è attestata intorno al 9.6%, dato conforme alle evidenze epidemiologiche presenti in letteratura per cui la prevalenza di IBS in Italia è stimata essere tra il 5.4% e il 11.5% [70]. Tale risultato conferma come la popolazione oggetto di studio sia rappresentativa della popolazione generale.

Nella nostra indagine abbiamo analizzato fattori ambientali di diversa natura valutando l'impatto sulla malattia di fattori legati a stress, abitudini alimentari, attività fisica e ciclo sonno-veglia.

In letteratura è noto l'effetto di elementi stressogeni sull'attività di malattia. Nel nostro studio è risultato evidente come la maggior parte degli individui, sia sani sia affetti da IBS, sia andata incontro in maniera sovrapponibile ad un aumento dello stress percepito (55.8% vs 57.8%). Questo fenomeno ha avuto però conseguenze differenti nei due gruppi di persone. In modo particolare tra i sani lo stress correlato al lavoro si è associato in maniera statisticamente significativa a un rischio quasi doppio (OR= 1.81, p=0,009) di sviluppare sintomi coerenti con nuova diagnosi di IBS. Questo risultato è in linea con i dati presenti in letteratura per cui l'aumento di fattori stressogeni si associa a sviluppo di IBS [71]. Ad oggi pochi studi hanno indagato il rapporto tra fattori occupazionali e la malattia da Intestino Irritabile [72, 73, 74]. Questi ultimi hanno dimostrato, in accordo con i nostri risultati, i potenziali effetti che lo stress occupazionale è in grado di causare nei pazienti affetti da IBS e malattie croniche gastrointestinali in genere.

Tale dato è inoltre concorde con il nostro riscontro di una probabilità due

volte maggiore (OR=2.23, p=0.029) di guarigione nei pazienti affetti da IBS che hanno ridotto lo stress percepito (36.7%).

L'utilizzo di farmaci ansiolitici, per natura correlato a più alti livelli di stress ed ansia, si è dimostrato associato in maniera statisticamente significativa a cambiamenti nello stato di malattia sia nei sani che nei malati. L'aumento della loro assunzione si è verificato in una percentuale minoritaria di soggetti, 10.2% dei malati e 6.5% dei sani. Nei primi essa si è associata a una più bassa probabilità di guarigione (OR=0.14, p=0.001) mentre nei secondi il rischio di sviluppare malattia è risultato essere tre volte maggiore (OR=3.52, p<0.001). Di conseguenza fattori psico-sociali e sintomi da IBS paiono essere tra loro relati. Sfortunatamente, la direzione di causalità in tale relazione non può essere determinata dato che il presente studio ha un disegno cross-sectional.

Le abitudini alimentari sono andate incontro a diverse modifiche durante il lockdown. Secondo Scarmozzino et al circa il 50% della popolazione italiana ha variato la propria dieta, in modo particolare essi hanno dimostrato come si sia verificato un maggior ricorso a “comfort-foods” quali alimenti ricchi di carboidrati e grassi [75]. È inoltre noto in letteratura come una dieta sbilanciata sia in grado di influenzare la sintomatologia di pazienti affetti da IBS [76]. Sebbene nel nostro studio l'aumento di tali classi di alimenti non si sia associato a significativo rischio di sviluppo di malattia, le modifiche nell'assunzione di verdure, classicamente correlate in Italia una dieta mediterranea bilanciata, si sono dimostrate essere in grado di influenzare la sintomatologia da IBS nei malati. In modo particolare, l'aumento nel consumo di alimenti vegetali nei malati si è associato a una probabilità di guarigione quasi tripla (OR= 2.83, p<0.001).

In merito alle abitudini voluttuarie una ridotta assunzione di alcolici nei pazienti sani ha dimostrato un effetto protettivo (OR=0.46, p=0.006) sullo



sviluppo di sintomi coerenti con IBS. Dato in accordo con la maggior parte degli studi presenti in letteratura [77].

La forzata permanenza al domicilio ha determinato cambiamenti nell'attività fisica e nelle ore di sonno giornaliera.

La maggior parte dei soggetti sia nel gruppo dei sani che in quello dei malati ha aumentato le proprie ore di sonno giornaliera, in maniera tra l'altro equiparabile nei due gruppi (40.3% vs 42.8%). Tale cambiamento ha però mostrato effetti statisticamente significativi solo nei malati, in questi ultimi infatti esso si è associato a una probabilità doppia di guarigione (OR=2.00, p=0.031).

L'attività fisica è stata invece sacrificata, anch'essa in maniera equiparabile, in entrambe le popolazioni (40.9% dei sani vs 38.6% nei malati). In modo particolare la sua riduzione si è associata nei sani ad un rischio due volte maggiore di insorgenza di sintomi di malattia da intestino irritabile (OR=2.04, p=0.002), in linea con quanto presente in letteratura [78].

Sorprendentemente, la nostra indagine ha mostrato come durante le restrizioni legate al Lockdown anziché assistere a un peggioramento dei sintomi da IBS nei pazienti malati, questi ultimi siano andati incontro a un miglioramento degli stessi in quasi la metà dei casi (46.2%). Nei soggetti sani, inoltre, la percentuale di coloro che hanno sviluppato IBS si è attestata solamente al 4.8%. Queste evidenze sono concordi con altri studi di recente pubblicazione che hanno evidenziato questo fenomeno arrivando a definirlo come il "paradosso COVID-19-IBS" [79, 80, 81]. Tale effetto sembrerebbe in prima istanza connesso alla possibilità, al domicilio, di gestire in maniera migliore, anche grazie a un libero accesso ai servizi igienici svincolato da vincoli sociali o lavorativi, episodi ricorrenti di dolore addominale che per definizione caratterizzano la malattia e che sono in grado di peggiorare in maniera molto importante la qualità della vita dei pazienti [82, 83]. La permanenza a casa inoltre ha permesso di aumentare le ore di sonno

giornaliere, come da noi dimostrato quest'ultimo si è rilevato essere un fattore in grado di influenzare positivamente il decorso di malattia nei pazienti. Infine, le tempistiche più regolari dei pasti e la minor assunzione di alimenti raffinati e fermentabili, tipicamente consumati sul luogo di lavoro, possono aver contribuito a tale effetto. Ciò anche alla luce degli effetti benefici sul decorso di malattia che alimenti “Low-FODMAP” hanno in questi pazienti [84]. Sono ad oggi però necessari ulteriori studi che approfondiscano queste tematiche per confermare le nostre ipotesi.

Lo studio presenta diversi punti di forza e limitazioni.

I primi includono lo svolgimento del sondaggio tramite piattaforma online, questo ha consentito ai partecipanti di rispondere all'indagine senza necessità di spostamento e relativi rischi di contrarre l'infezione da Sars-Cov-2. Inoltre, lo svolgimento via internet ci ha consentito di coinvolgere partecipanti da diverse regioni italiane, rendendo la nostra coorte di soggetti sovrapponibile alla popolazione italiana. Un rilevante punto di forza è rappresentato dall'alto numero di partecipanti. Il sondaggio è stato completato da 2735 soggetti, rendendo questo studio, in termini di casistica analizzata, di gran lunga il più grande in letteratura. Infine, tutti i pochi studi pubblicati sino ad ora si sono concentrati su specifici e limitati fattori ambientali in grado di modificare i sintomi da Sindrome dell'intestino irritabile. Nel nostro lavoro abbiamo analizzato, singolarmente e nel complesso, plurimi fattori ambientali al fine di diminuire eventuali bias legati ad analisi ristrette a solo alcune tematiche, non rappresentative della realtà.

Lo studio presenta delle limitazioni. La somministrazione del questionario a 30 giorni dall'inizio del Lockdown in Italia ci ha permesso di valutare gli effetti del primo mese di misure restrittive. Tali limitazioni sono però proseguite per diverse altre settimane per diverse classi lavorative. Non è possibile escludere una diversa distribuzione dei sintomi da intestino

irritabile dopo tale periodo. Inoltre, la durata del confinamento forzato di soli 30 giorni prima della somministrazione del sondaggio potrebbe essere considerato insufficiente per verificare alcune tipologie di effetti, tuttavia una precedente review ha mostrato come una durata di soli 10 giorni sia già in grado di determinare conseguenze psico-sociali rilevanti [67]. Infine, un'ulteriore limitazione è stata rappresentata dall'invio del questionario via web, cosa che ha reso la partecipazione allo stesso esclusiva dei soggetti con accesso ad una connessione internet.

## 5. Bibliografia

1. World Gastroenterology Organization. Irritable bowel syndrome: a global perspective. World Gastroenterology Organization Global Guideline 2009.
2. Horwitz BJ, Fisher RS. The irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2001 Jun 14;344(24):1846-50. doi: 10.1056/NEJM200106143442407. PMID: 11407347.
3. Hammer J, Eslick GD, Howell SC, Altiparmak E, Talley NJ. Diagnostic yield of alarm features in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Gut*. 2004 May;53(5):666-72. doi: 10.1136/gut.2003.021857. PMID: 15082584; PMCID: PMC1774043.
4. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016 Feb 18:S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031. Epub ahead of print. PMID: 27144627.
5. Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE. Rome II: The Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment: A Multinational Consensus. 2nd ed. McLean, VA: Degnon Associates 2000
6. Grad S, Dumitrascu DL. Irritable Bowel Syndrome Subtypes: New Names for Old Medical Conditions. *Dig Dis*. 2020;38(2):122-127. doi: 10.1159/000505287. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31851972.
7. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014 Feb 4;6:71-80. doi: 10.2147/CLEP.S40245. PMID: 24523597; PMCID: PMC3921083.
8. Grundmann O, Yoon SL. Irritable bowel syndrome: epidemiology, diagnosis and treatment: an update for health-care practitioners. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;25(4):691-9. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06120.x. Epub 2010 Jan 13. PMID: 20074154.
9. Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun

- 14;20(22):6759-73. doi: 10.3748/wjg.v20.i22.6759. PMID: 24944467; PMCID: PMC4051916.
10. Choung RS, Locke GR 3rd. Epidemiology of IBS. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011 Mar;40(1):1-10. doi: 10.1016/j.gtc.2010.12.006. PMID: 21333897.
  11. Soares RL. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *World J Gastroenterol.* 2014 Sep 14;20(34):12144-60. doi: 10.3748/wjg.v20.i34.12144. PMID: 25232249; PMCID: PMC4161800.
  12. Bengtson MB, Rønning T, Vatn MH, Harris JR. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut.* 2006 Dec;55(12):1754-9. doi: 10.1136/gut.2006.097287. Epub 2006 Sep 28. PMID: 17008364; PMCID: PMC1856463.
  13. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in irritable bowel syndrome: a twin study. *Am J Gastroenterol.* 2005 Jun;100(6):1340-4. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41700.x. PMID: 15929767.
  14. Park MI, Camilleri M. Genetics and genotypes in irritable bowel syndrome: implications for diagnosis and treatment. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005 Jun;34(2):305-17. doi: 10.1016/j.gtc.2005.02.009. PMID: 15862937.
  15. Van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Jansen JB. Meta-analysis: a functional polymorphism in the gene encoding for activity of the serotonin transporter protein is not associated with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Oct 1;26(7):979-86. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03453.x. PMID: 17877505.
  16. Palsson OS, Drossman DA. Psychiatric and psychological dysfunction in irritable bowel syndrome and the role of psychological treatments. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005 Jun;34(2):281-303. doi: 10.1016/j.gtc.2005.02.004. PMID: 15862936.
  17. Lehrer JK. Irritable Bowel Syndrome. *Medscape.* Available at <http://emedicine.medscape.com/article/180389>. 2017. Updated: Apr 04, 2017.

18. Spiller RC. *Effects of serotonin on intestinal secretion and motility. Curr Opin Gastroenterol.* 2001 Mar;17(2):99-103. doi: 10.1097/00001574-200103000-00001. PMID: 11224663.
19. Tack J, Broekaert D, Fischler B, Van Oudenhove L, Gevers AM, Janssens J. *A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. Gut.* 2006 Aug;55(8):1095-103. doi: 10.1136/gut.2005.077503. Epub 2006 Jan 9. PMID: 16401691; PMCID: PMC1856276.
20. Matricon J, Meleine M, Gelot A, Piche T, Dapoigny M, Muller E, Ardid D. *Review article: Associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Dec;36(11-12):1009-31. doi: 10.1111/apt.12080. Epub 2012 Oct 15. PMID: 23066886.
21. Spiller R, Garsed K. *Postinfectious irritable bowel syndrome. Gastroenterology.* 2009 May;136(6):1979-88. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.074. Epub 2009 May 7. PMID: 19457422.
22. Hanevik K, Wensaas KA, Rortveit G, Eide GE, Mørch K, Langeland N. *Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 6 years after giardia infection: a controlled prospective cohort study. Clin Infect Dis.* 2014 Nov 15;59(10):1394-400. doi: 10.1093/cid/ciu629. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25115874; PMCID: PMC4207419.
23. DuPont AW. *Postinfectious irritable bowel syndrome. Clin Infect Dis.* 2008 Feb 15;46(4):594-9. doi: 10.1086/526774. PMID: 18205536.
24. Belmonte L, Beutheu Youmba S, Bertiaux-Vandaële N, Antonietti M, Lecleire S, Zalar A, Gourcerol G, Leroi AM, Déchelotte P, Coëffier M, Ducrotté P. *Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune activation according to the disease subtype. PLoS One.* 2012;7(8):e42777. doi: 10.1371/journal.pone.0042777. Epub 2012 Aug 17. PMID: 23028414; PMCID: PMC3461726.
25. Ishihara S, Tada Y, Fukuba N, Oka A, Kusunoki R, Mishima Y, Oshima N, Moriyama I, Yuki T, Kawashima K, Kinoshita Y. *Pathogenesis of irritable*

- bowel syndrome--review regarding associated infection and immune activation. Digestion. 2013;87(3):204-11. doi: 10.1159/000350054. Epub 2013 May 23. PMID: 23712295.*
26. Castro GA. Gut immunophysiology: Regulatory pathways within a common mucosal immune system. *Physiology. 1989;4(2):59–64*
  27. Salzmann JL, Peltier-Koch F, Bloch F, Petite JP, Camilleri JP. Morphometric study of colonic biopsies: a new method of estimating inflammatory diseases. *Lab Invest. 1989 Jun;60(6):847-51. PMID: 2733385.*
  28. Cremon C, Stanghellini V, Barbaro MR, Cogliandro RF, Bellacosa L, Santos J, Vicario M, Pigrau M, Alonso Cotoner C, Lobo B, Azpiroz F, Bruley des Varannes S, Neunlist M, DeFilippis D, Iuvone T, Petrosino S, Di Marzo V, Barbara G. Randomised clinical trial: the analgesic properties of dietary supplementation with palmitoylethanolamide and polydatin in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther. 2017 Apr;45(7):909-922. doi: 10.1111/apt.13958. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28164346.*
  29. O'Sullivan M, Clayton N, Breslin NP, Harman I, Bountra C, McLaren A, O'Morain CA. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil. 2000 Oct;12(5):449-57. doi: 10.1046/j.1365-2982.2000.00221.x. PMID: 11012945.*
  30. Ohman L, Isaksson S, Lindmark AC, Posserud I, Stotzer PO, Strid H, Sjövall H, Simrén M. T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol. 2009 May;104(5):1205-12. doi: 10.1038/ajg.2009.116. Epub 2009 Apr 14. PMID: 19367268.*
  31. Foley S, Garsed K, Singh G, Duroudier NP, Swan C, Hall IP, Zaitoun A, Bennett A, Marsden C, Holmes G, Walls A, Spiller RC. Impaired uptake of serotonin by platelets from patients with irritable bowel syndrome correlates with duodenal immune activation. *Gastroenterology. 2011 May;140(5):1434-43.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.052. Epub 2011 Mar 23. PMID: 21315720.*
  32. Ohman L, Isaksson S, Lundgren A, Simrén M, Sjövall H. A controlled study of colonic immune activity and beta7+ blood T lymphocytes in patients with

- irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005 Oct;3(10):980-6. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00410-6. PMID: 16234043.*
33. *Matricon J, Meleine M, Gelot A, Piche T, Dapoigny M, Muller E, Ardid D. Review article: Associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Dec;36(11-12):1009-31. doi: 10.1111/apt.12080. Epub 2012 Oct 15. PMID: 23066886.*
34. *Begtrup LM, de Muckadell OB, Kjeldsen J, Christensen RD, Jarbøl DE. Long-term treatment with probiotics in primary care patients with irritable bowel syndrome--a randomised, double-blind, placebo controlled trial. Scand J Gastroenterol. 2013 Oct;48(10):1127-35. doi: 10.3109/00365521.2013.825314. Epub 2013 Aug 19. PMID: 23957590.*
35. *Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. Therap Adv Gastroenterol. 2013 Jul;6(4):295-308. doi: 10.1177/1756283X13482996. PMID: 23814609; PMCID: PMC3667473.*
36. *Hyland NP, Quigley EM, Brint E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions. World J Gastroenterol. 2014 Jul 21;20(27):8859-66. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8859. PMID: 25083059; PMCID: PMC4112904.*
37. *Spiegel BM. Questioning the bacterial overgrowth hypothesis of irritable bowel syndrome: an epidemiologic and evolutionary perspective. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 Jun;9(6):461-9; quiz e59. doi: 10.1016/j.cgh.2011.02.030. Epub 2011 Mar 11. PMID: 21397724.*
38. *Ohman L, Simrén M. Intestinal microbiota and its role in irritable bowel syndrome (IBS). Curr Gastroenterol Rep. 2013 May;15(5):323. doi: 10.1007/s11894-013-0323-7. PMID: 23580243.*
39. *Zar S, Benson MJ, Kumar D. Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2005 Jul;100(7):1550-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41348.x. PMID: 15984980.*



40. Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? *Therap Adv Gastroenterol*. 2012 Jul;5(4):261-8. doi: 10.1177/1756283X11436241. PMID: 22778791; PMCID: PMC3388522.
41. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*. 2013 Aug;145(2):320-8.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.051. Epub 2013 May 4. PMID: 23648697.
42. Delvaux M, Denis P, Allemand H. Sexual abuse is more frequently reported by IBS patients than by patients with organic digestive diseases or controls. Results of a multicentre inquiry. French Club of Digestive Motility. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997 Apr;9(4):345-52. doi: 10.1097/00042737-199704000-00006. PMID: 9160196.
43. El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2012 Oct 7;18(37):5151-63. doi: 10.3748/wjg.v18.i37.5151. PMID: 23066308; PMCID: PMC3468846.
44. Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L, O'Mahony S, Shanahan F, Keeling PW. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2):304-11. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.033. PMID: 16472586.
45. Mertz H. Role of the brain and sensory pathways in gastrointestinal sensory disorders in humans. *Gut*. 2002 Jul;51 Suppl 1(Suppl 1):i29-33. doi: 10.1136/gut.51.suppl\_1.i29. PMID: 12077061; PMCID: PMC1867728.
46. Mertz H. Review article: visceral hypersensitivity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Mar 1;17(5):623-33. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01447.x. PMID: 12641510.
47. Bellini M, Alduini P, Bassotti G, Bove A, Bocchini R, Sormani MP, Bruzzi P, Pucciani F; Italian Constipation Study Group. Self-perceived normality in

- defecation habits. *Dig Liver Dis.* 2006 Feb;38(2):103-8. doi: 10.1016/j.dld.2005.09.022. Epub 2005 Nov 2. PMID: 16263343.
48. Stasi C, Rosselli M, Bellini M, Laffi G, Milani S. Altered neuro-endocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: the top-down and the bottom-up model. *J Gastroenterol.* 2012 Nov;47(11):1177-85. doi: 10.1007/s00535-012-0627-7. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22766747.
49. Collins SM. Is the irritable gut an inflamed gut? *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1992;192:102-5. doi: 10.3109/00365529209095988. PMID: 1439559.
50. Seo AY, Kim N, Oh DH. Abdominal bloating: pathophysiology and treatment. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013 Oct;19(4):433-53. doi: 10.5056/jnm.2013.19.4.433. Epub 2013 Oct 7. PMID: 24199004; PMCID: PMC3816178.
51. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology.* 2000 Sep;119(3):654-60. doi: 10.1053/gast.2000.16484. PMID: 10982758.
52. Hungin AP, Molloy-Bland M, Claes R, Heidelbaugh J, Cayley WE Jr, Muris J, Seifert B, Rubin G, de Wit N. Systematic review: the perceptions, diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care--a Rome Foundation working team report. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Nov;40(10):1133-45. doi: 10.1111/apt.12957. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25230281.
53. Soubieres A, Wilson P, Poullis A, Wilkins J, Rance M. Burden of irritable bowel syndrome in an increasingly cost-aware National Health Service. *Frontline Gastroenterol.* 2015 Oct;6(4):246-251. doi: 10.1136/flgastro-2014-100542. Epub 2015 Feb 24. PMID: 28839818; PMCID: PMC5369587.
54. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J.* 1978 Sep 2;2(6138):653-4. doi: 10.1136/bmj.2.6138.653. PMID: 698649; PMCID: PMC1607467.

55. Kruis W, Thieme C, Weinzierl M, Schüssler P, Holl J, Paulus W. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology*. 1984 Jul;87(1):1-7. PMID: 6724251.
56. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(5):1377-90. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.008. PMID: 16678553.
57. Drossman DA, Chang L, Chey WD, Kellow J, Tack J, Whitehead WE. *Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction*. McLean: Degnon Associates; 2016.
58. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017 Apr 30;23(2):151-163. doi: 10.5056/jnm16214. PMID: 28274109; PMCID: PMC5383110.
59. Occhipinti K, Smith JW. Irritable bowel syndrome: a review and update. *Clin Colon Rectal Surg*. 2012 Mar;25(1):46-52. doi: 10.1055/s-0032-1301759. PMID: 23449495; PMCID: PMC3348735.
60. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, Talley NJ, Quigley EM. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jan;104 Suppl 1:S1-35. doi: 10.1038/ajg.2008.122. PMID: 19521341.
61. Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017 Apr;19(4):15. doi: 10.1007/s11894-017-0554-0. PMID: 28374308; PMCID: PMC5378729.
62. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016 Feb 18:S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031. Epub ahead of print. PMID: 27144627.
63. Whitehead WE, Palsson OS, Simrén M. Irritable bowel syndrome: what do the new Rome IV diagnostic guidelines mean for patient management? *Expert*

- Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Apr;11(4):281-283. doi: 10.1080/17474124.2017.1292130. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28276814.
64. Aziz I, Törnblom H, Palsson OS, Whitehead WE, Simrén M. How the Change in IBS Criteria From Rome III to Rome IV Impacts on Clinical Characteristics and Key Pathophysiological Factors. *Am J Gastroenterol.* 2018 Jul;113(7):1017-1025. doi: 10.1038/s41395-018-0074-z. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29880963.
65. Sebastiani G, Massa M, Riboli E Covid-19 epidemic in Italy: evolution, projections and impact of government measures. *Eur J Epidemiol.* 2020 Apr;35(4):341-345. doi: 10.1007/s10654-020-00631-6. Epub 2020 Apr 18.
66. <http://www.protezionecivile.gov.it/en/risk-activities/health-risk/emergencies/coronavirus>.
67. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020;395:912–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
68. Rosenbaum L. The Untold Toll - The pandemic's effects on patients without Covid-19. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMms2009984>.
69. Bennett EJ, Tennant CC, Piesse C, Badcock CA, Kellow JE. Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. *Gut* 1998;43:256–61. <https://doi.org/10.1136/gut.43.2.256>.
70. Manzoli L, Flacco ME, Marzuillo C, Lopetuso L. Prevalence of severe irritable bowel syndrome among Italian adults. A meta-analysis. *European review for medical and pharmacological sciences.* 2017;21(24):5751-64.
71. Fujii Y, Nomura S. A prospective study of the psychobehavioral factors responsible for a change from non-patient irritable bowel syndrome to IBS patient status. *BioPsychoSocial medicine.* 2008;2:16.
72. Hod K, Melamed S, Dekel R, Maharshak N, Sperber AD. Burnout, but not job strain, is associated with irritable bowel syndrome in working adults. *Journal of psychosomatic research.* 2020;134:110121.

73. Huerta-Franco MR, Vargas-Luna M, Tienda P, Delgadillo-Holtfort I, Balleza-Ordaz M, Flores-Hernandez C. *Effects of occupational stress on the gastrointestinal tract. World journal of gastrointestinal pathophysiology.* 2013;4(4):108-18.
74. Nam Y, Kwon SC. *Relationship between job stress and functional dyspepsia in display manufacturing sector workers: a cross-sectional study.* 2018;30:62.
75. Scarmozzino F, Visioli F. *Covid-19 and the Subsequent Lockdown Modified Dietary Habits of Almost Half the Population in an Italian Sample.* 2020;9(5).
76. Hislop TG, Bajdik CD, Balneaves LG, Holmes A, Chan S, Wu E, et al. *Physical and emotional health effects and social consequences after participation in a low-fat, high-carbohydrate dietary trial for more than 5 years. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2006;24(15):2311-7.
77. McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, Gulia P, Horobin J, O'Sullivan NA, et al. *British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). Journal of Human Nutrition and Dietetics.* 2016;29(5):549-75.
78. Sadeghian M, Sadeghi O, Hassanzadeh Keshteli A, Daghighzadeh H, Esmailzadeh A, Adibi P. *Physical activity in relation to irritable bowel syndrome among Iranian adults. PloS one.* 2018;13(10):e0205806.
79. Quek SXZ, Loo EXL, Demutska A, Chua CE. *Impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on irritable bowel syndrome.* 2021.
80. Sabate JM, Deutsch D, Melchior C, Entremont A, Mion F, Bouchoucha M, et al. *COVID-19 pandemic and lockdown stress consequences in people with and without Irritable Bowel Syndrome. Ethics, medicine, and public health.* 2021;18:100660.
81. Piskorz M, Stefanolo JP, Ibañez A, Hesse E, Velez GB, Tevez A, et al. *Su093 GUT-BRAIN AXIS AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME DURING SARS COV-2 PANDEMIC. A SURVEY BASED STUDY. Gastroenterology.* 2021;160(6):S-615.

82. Hahn BA, Yan S, Strassels S. *Impact of Irritable Bowel Syndrome on Quality of Life and Resource Use in the United States and United Kingdom. Digestion. 1999;60(1):77-81.*
83. Canavan C, West J, Card T. *Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2014;40(9):1023-34.*
84. Simrén M. *Diet as a therapy for irritable bowel syndrome: progress at last. Gastroenterology. 2014;146(1):10-2.*