

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Aspecte etiopatogenetice, evolutive și terapeutice în intestinul iritabil

Doctorand **Simona Mihaela Costin (Grad)**

---

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Oliviu Pascu**

---

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	15
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Intestinul iritabil – definiție, epidemiologie, diagnostic</b>	21
1.1. Definiția intestinului iritabil	21
1.2. Epidemiologie	22
1.3. Diagnostic	23
1.3.1. Criteriile ROMA III	23
1.3.2. Clasificarea intestinului iritabil	23
1.3.3. Evaluarea clinică	24
1.3.4. Investigații paraclinice	24
<b>2. Etiopatogeneza intestinului iritabil</b>	27
2.1. Axul creier-intestin	27
2.1.1. Hipersensibilitatea viscerală	27
2.1.2. Mecanismele serotoninergice	28
2.1.3. Receptorii pentru benzodiazepine	29
2.1.4. Receptorii pentru neurokinine	29
2.1.5. Receptorii steroizi	29
2.1.6. Receptorii Toll like	29
2.2. Tulburări ale motilității colonice	30
2.3. Factorii psihosociali	30
2.3.1. Factorii de mediu	31
2.3.2. Abuzul fizic și sexual	31
2.3.3. Stresul	33
2.3.4. Trăsături de personalitate	34
2.3.4.1. Neuroticism	34
2.3.4.2. Alexitimia	34
2.3.5. Tulburări psihice	35
2.3.5.1. Depresia	35
2.3.5.2. Anxietatea	35
2.3.5.3. Tulburări de somatizare	36
2.3.5.4. Neurastenia	36
2.3.6. Calitatea vieții	36
2.3.6.1. Aspecte legate de calitatea vieții la pacienții cu intestin iritabil	36
2.3.6.2. Evaluarea calității vieții	38
2.3.6.2.1. Chestionare generale	38
2.3.6.2.2. Chestionare specifice	38
2.4. Inflamația în intestinul iritabil	38
2.4.1. Rolul inflamației în apariția și exacerbarea intestinului iritabil	38
2.4.2. Intestinul iritabil postinfecțios	39
2.4.3. Utilitatea diagnostică a biomarkerilor din fecale (calprotectina și lactoferina)	40

2.5. Suprapopularea bacteriană a intestinului subțire în intestinul iritabil	41
2.6. Factorii genetici	42
2.6.1. Factorii genetici care influențează apariția inflamației	43
2.6.2. Factorii genetici care influențează neurotransmițătorii	43
2.7. Factorii alimentari	43
2.7.1. Alergiile alimentare	43
2.7.2. Malabsorbția carbohidraților	44
2.7.3. Intoleranța la gluten	44
<b>3. Tratamentul intestinului iritabil</b>	45
3.1. Măsuri generale	45
3.2. Terapia medicamentoasă	46
3.2.1. Antispastice	47
3.2.2. Agoniști opiacei periferici	47
3.2.3. Antidepresive	47
3.2.4. Anxiolitice	48
3.2.5. Antidiareice	48
3.2.6. Laxative	48
3.2.7. Probiotice	49
3.2.8. Antibiotice nonabsorbabile (rifaximina)	51
3.3. Terapia psihologică	53
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	
<b>1. Ipoteza de lucru/obiective</b>	57
<b>2. Metodologie generală</b>	58
<b>3. Studiul 1 - Calitatea vieții la pacienții cu intestin iritabil</b>	61
3.1. Introducere	61
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	61
3.3. Material și metodă	62
3.4. Rezultate	63
3.5. Discuții	76
3.6. Concluzii	77
<b>4. Studiul 2- Abuzul fizic și sexual la pacienții cu intestin iritabil</b>	79
4.1. Introducere	79
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	80
4.3. Material și metodă	80
4.4. Rezultate	81
4.5. Discuții	81
4.6. Concluzii	82
<b>5. Studiul 3- Stresul implicat în SII – Intestinul iritabil la studenții de la medicină</b>	83
5.1. Introducere	83
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	83
5.3. Material și metodă	84
5.4. Rezultate	84

5.5. Discuții	87
5.6. Concluzii	87
<b>6. Studiul 4 - Inflamația și suprapopularea bacteriană a intestinului subțire în intestinul iritabil</b>	<b>89</b>
<b>6.1. Inflamația și calprotectina fecală la pacienții cu intestin iritabil</b>	
6.1.1. Introducere	89
6.1.2. Ipoteza de lucru/obiective	90
6.1.3. Material și metodă	90
6.1.4. Rezultate	91
6.1.5. Discuții	93
6.1.6. Concluzii	95
<b>6.2. Suprapopularea bacteriană a intestinului subțire la pacienții cu intestin iritabil</b>	<b>97</b>
6.2.1. Introducere	97
6.2.2. Ipoteza de lucru/obiective	98
6.2.3. Material și metodă	98
6.2.4. Rezultate	98
6.2.5. Discuții	100
6.2.6. Concluzii	102
<b>7. Studiul 5 - Tratamentul cu rifaximină și probiotice la pacienții cu intestin iritabil</b>	<b>103</b>
7.1. Introducere	103
7.2. Ipoteza de lucru/obiective	104
7.3. Material și metodă	104
7.4. Rezultate	106
7.5. Discuții	119
7.6. Concluzii	122
<b>8. Concluzii generale</b>	<b>123</b>
<b>9. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	<b>125</b>
<b>REFERINȚE</b>	<b>127</b>

**Cuvinte cheie:** intestin iritabil, calitatea vieții, abuzul fizic și sexual, stresul, inflamația, suprapopularea bacteriană a intestinului subțire, rifaximină, probiotice

## Introducere

Sindromul de intestin iritabil (SII) este cea mai frecventă tulburare funcțională digestivă întâlnită în practica medicală; o boală cronică, cu evoluție îndelungată, cu episoade de exacerbări, acompaniată uneori de afectarea calității vieții, stigmate sociale și izolări.

Interesul cercetătorilor pentru această tulburare este în continuă creștere. Cu toate acestea o serie de aspecte legate de etiopatogeneză și tratament sunt incomplet cunoscute. În conceptele clasice factorii care stau la baza apariției SII sunt tulburările de motilitate intestinală, hipersensibilitatea viscerală, axul creier-intestin și factorii psihosociali. Noile teorii asupra etiopatogenezei constau în incriminarea inflamației, SBIS, factorilor genetici, factorilor imunologici, factorilor alimentari; confirmându-se faptul că simptomele SII nu pot fi explicate printr-un singur mecanism.

În lucrarea de față am urmărit câteva aspecte legate de etiopatogeneză și tratament pe un lot de 156 de subiecți cu SII, selecționați din cadrul Clinicii Medicală III și Medicală II Cluj-Napoca.

SII nu influențează speranța de viață, dar are un impact negativ major asupra calității vieții, iar urmărirea ei în evoluție permite aprecierea cu acuratețe a răspunsului la tratament. În prima parte a tezei am validat în limba română chestionarul specific de calitate a vieții iar ulterior am evaluat calitatea vieții la pacienții cu SII comparativ cu cei cu boli inflamatorii intestinale. De asemenea în cadrul primei părți am evaluat unii factori psihosociali implicați în patogeneza SII. Întrucât în țara noastră există puține date în ceea ce privește implicarea stresului și abuzului fizic și sexual în apariția SII, ne-am propus să analizăm prevalența acestor factori.

Pornind de la ipoteza că inflamația ar reprezenta un mecanism patogenetic important în apariția SII iar SBIS are un rol major în apariția simptomelor SII; a doua parte a lucrării are ca obiective evaluarea inflamației colonice prin examenul histopatologic efectuat pe biopsiile colice etajate și aprecierea prevalenței suprapopulării bacteriene a intestinului subțire (SBIS) în rândul pacienților cu SII.

Luându-se în considerare relația dintre disbioză și apariția SII atât tratamentul cu antibiotice nonabsorbabile cât și cu probiotice au o justificare la pacienții cu SII; astfel în a treia parte a tezei am evaluat eficiența acestor noi metode terapeutice în SII.

## CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

### Metodologie generală

Studiile s-au desfășurat în cadrul Clinicilor Medicală III și Medicală II Cluj-Napoca în perioada ianuarie 2008- ianuarie 2011.

În studiu au fost incluși 156 subiecți diagnosticați cu SII. Diagnosticul SII a fost stabilit conform criteriilor Roma III.

Am exclus prezența următoarelor patologii: neoplasm colonic, boală inflamatorie intestinală, infecții gastrointestinale, intoleranța la lactoză, boală celiacă, disfuncții tiroidiene.

Pentru fiecare pacient am înregistrat date generale (vârstă, sex, mediul de proveniență), date clinice și paraclinice. Anamneza și examenul clinic au furnizat date despre prezența simptomelor: diaree, constipație, balonare, aspectul scaunelor, frecvența scaunelor. De asemenea am notat prezența următoarelor comorbidități : tulburare anxioasă și tulburare anxioasă-depresivă; antecedentele ereditare de cancer colorectal.

Am determinat calcoprotectina fecală- test calitativ Sofar (T0 – negativ, T1- inflamație ușoară, T2-inflamație moderată, T3 – inflamație severă).

Pentru evaluarea suprapopulării bacteriene am utilizat testul respirator cu hidrogen- cu glucoză. Rezultatele au fost clasificate în negative, pozitive și intens pozitive.

Fiecărui pacient i-am efectuat endoscopie digestivă inferioară, cu ileoscopie terminală. Am recoltat biopsii colice etajate; examenul histopatologic evidențiind infiltrat limfoplasmocitar ușor, moderat sau important.

Pentru pacienții cu diaree am efectuat și endoscopie digestivă superioară pentru excluderea enteropatiei glutenice.

Am efectuat un test de manometrie ano-rectală și test de inflație cu balon.

Rezultatele au fost clasificate în normal, hipersensibilitate, hipersensibilitate / hipertonie.

Am evaluat severitatea SII. Pentru aceasta am aplicat testul IBS SSS (Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System). Scorul IBS SSS ia în calcul intensitatea simptomelor SII timp de 10 zile: durerea abdominală, distensia, frecvența și consistența scaunelor și interferența cu activitatea (numărul zilelor cu simptome în ultimele 10 zile). Fiecare simptom se apreciază pe o scală analog vizuală (de la 0 la 100 mm) și se însumează. Numărul total maxim este de 500.

75- 175 – SII ușor

175-300 – SII moderat

peste 300 – SII sever

Calitatea vieții pacienților din studiu a fost evaluată cu ajutorul chestionarul IBS-QOL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life Instrument).

IBS QoL evaluează:

- disforia (DY);
- interferența cu activitatea cotidiană (IN);
- imaginea corporală (BI);
- îngrijorarea asupra stării de sănătate (HW);
- evitarea unor alimente (FA);
- reacțiile sociale/interacțiunea socială (SR);
- relațiile sexuale (SX);
- relațiile interumane (RL).

Fiecare răspuns se notează de la 1 la 5, ulterior după formule de calcul stabilite se obține un scor total și un scor pentru fiecare subgrupă. Scorul poate fi maxim 100. Cu cât este mai mic, cu atât este mai alterată calitatea vieții.

Pentru analiza statistică am utilizat programele SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiunea 20 și programul Medcalc versiunea 12.7.

Pentru analiza diferențelor unei variabile cantitative între mai mult de două grupuri, am utilizat testul ANOVA și analiza posthoc Tukey. Pentru analiza a două variabile continue am utilizat corelația Pearson.

Pentru analiza univariată a variabilelor nominale am folosit testul  $\chi^2$ . Analiza unei variabile nominale în două momente diferite s-a efectuat folosind testul de omogenitate marginală.

Ca prag de semnificația statistică am stabilit valoarea de 0,05 a parametrului p.

## **Studiul 1. Calitatea vieții la pacienții cu intestin iritabil**

### **Ipoteza de lucru**

Întrucât, până în prezent, nu există varianta românească a chestionarului specific de calitate al vieții (IBS QoL), obiectivul principal a fost validarea acestui chestionar și ulterior aplicarea acestuia la pacienții incluși în studiu pentru a aprecia impactul bolii asupra calității vieții. De asemenea alte

obiective propuse au fost compararea calității vieții pacienților cu SII și cel al pacienților cu boli inflamatorii intestinale (BII) și utilizarea chestionarului pentru aprecierea eficacității terapiei.

Pentru a evalua calitatea vieții și într-o patologie intestinală organică, am inclus în studiu un grup separat de 30 de pacienți diagnosticați cu BII.

### **Rezultate**

Din punct de vedere al **simptomatologiei digestive**: 56 (35,9%) pacienți au prezentat **diaree**, 59 (37,8%) pacienți au prezentat **constipație**, iar 41 (26,3%) pacienți au prezentat **alternanță diaree-constipație**.

Scorul mediu de severitate a bolii a fost  $278 \pm 95$ , cel minim 90 și cel maxim 448. Intestinul iritabil cu severitate ușoară a fost prezent la 23 (14,7%) pacienți, cu severitate moderată la 75 (48,1%) pacienți, și cu severitate mare la 58 (37,2%).

Scorul mediu de **disforie** a fost  $48,3 \pm 26$ .

Scorul mediu de **inteferență cu activitatea** a fost  $50,16 \pm 25,8$ .

Scorul **preocupării pentru imaginea corporală** a avut o mediană de 69 (44; 81).

Scorul **preocupării pentru sănătate** a avut o mediană de 25 (8; 58).

Scorul **evitării alimentației** a avut o mediană de 33 (17; 58).

Scorul **interacțiunii sociale** a avut o medie de  $59,9 \pm 25,2$ .

Scorul **activității sexuale** a avut o mediană de 68,5 (25; 100).

Scorul **relaționării interumane** a avut o mediană de 67 (33; 83).

Am evaluat consistența internă a chestionarului de calitate a vieții și am obținut un coeficient **Cronbach's alfa de 0,965**.

Am determinat o corelație inversă de putere mare înalt semnificativă statistic între valorile scorului calității vieții și severitatea bolii (corelație Pearson;  $r = -0,644$ ;  $p < 0,001$ ).

La pacienții cu BII, dintre cele 8 scale ale chestionarului de calitate a vieții două scale au fost mai sever afectate: preocuparea pentru sănătate și evitarea alimentației (cu scoruri sub 50, pentru un scor maxim de 100). Nu s-au observat diferențe semnificative statistic între aceste 2 subscale în funcție de tipul de boală inflamatorie.

La pacienții cu BII, mai puțin afectate au fost următoarele scale: imaginea corporală, relațiile sociale, disforia, relațiile sexuale (cu scoruri de peste 70 puncte).

## **Studiul 2. Abuzul fizic și sexual la pacienții cu intestin iritabil**

### **Ipoteza de lucru**

Ne-am propus să efectuăm un studiu pentru evaluarea prevalenței abuzului sexual la femeile cu SII din România și evaluarea prevalenței SII la copii abuzați fizic și sexual.

### **Metodologie**

În studiu au fost incluse 125 femei diagnosticate cu SII. Pacientele au fost intervievate în privința istoricului activității sexuale și au completat chestionarul Leserman (pentru abuzul fizic și sexual).

Altă ramură a studiului a inclus 15 copii cu istoric de abuz fizic și/sau sexual, aflați într-un centru de îngrijire specializat din Cluj Napoca. Aceștia li s-a aplicat chestionarul ROMA III pentru SII.

### **Rezultate**

Dintre cele 125 de paciente investigate doar una a recunoscut că a fost victima unui abuz sexual.

Dintre 15 copii abuzați, 7 copii (46,6%) au îndeplinit criteriile Roma III.

### **Studiul 3. Stresul implicat în SII – Intestinul iritabil la studenții de la medicină**

#### **Ipoteza de lucru**

Pornind de la faptul că prevalența SII și rolul stresului în SII sunt puțin cunoscute în zona noastră geografică ne-am propus să studiem prevalența SII la studenții de anul întâi de la medicină și să urmărim dacă există modificări ale acesteia pe parcursul a 5 ani.

#### **Metodologie**

În studiu au fost incluși studenți de anul I la Medicină din cadrul UMF Iuliu Hațieganu Cluj Napoca, cărora li s-a aplicat chestionarul Roma II pentru diagnosticul SII. După 5 ani, chestionarul a fost din nou aplicat aceluiași lot de studenți.

#### **Rezultate**

La studenții din anul întâi prevalența SII a fost de 4%; 50% SII cu diaree, 50% SII cu constipație, cu distribuția pe sexe 1: 1.

La studenții de anul VI - SII a fost prezent la 17% din cazuri ; 42% SII cu diaree, 58 % SII cu constipație.

### **Studiul 4. Inflamația și suprapopularea bacteriană a intestinului subțire în intestinul iritabil**

#### **Ipoteza de lucru**

Luând în considerare teoriile conform cărora inflamația poate reprezenta un factor etiopatogenetic în SII, obiectivele principale au fost să determinăm:

- dacă există inflamație intestinală la pacienții cu SII incluși în studiu
- dacă există corelații între valorile calprotectinei fecale și inflamația decelată la examenul histopatologic
- frecvența cu care inflamația există în SII și eventual în care forme clinice de manifestare;
- Corelația între inflamație și sensibilitatea viscerală

Obiectivele secundare au fost:

- stabilirea corelațiilor între inflamație și vârsta pacienților, sexul, severitatea bolii, calitatea vieții;
- stabilirea corelațiilor între valorile calprotectinei și vârsta pacienților, sexul, severitatea bolii, calitatea vieții, rezultatele manometriei anorectale, subtipul SII.

De asemenea, existând date controversate în ceea ce privește SBIS la pacienții cu SII, ne-am propus să analizăm și acest aspect. Alte obiective fiind:

- stabilirea corelațiilor între valorile testului respirator cu H<sub>2</sub>, inflamație și valorile calprotectinei fecale;
- stabilirea corelațiilor între prezența SBIS și subtipul SII;
- stabilirea corelațiilor între valorile testului respirator cu H<sub>2</sub>, vârsta pacienților, sexul, severitatea bolii, calitatea vieții, rezultatele manometriei anorectale.

#### **Rezultate**

Inflamația a fost înregistrată la 45 (28,8%) pacienți cu SII. Ea a fost obiectivizată prin biopsie: 13 (8,3%) pacienți cu **infiltrat limfoplasmocitar redus** la examenul histopatologic, 28 (17,9%) pacienți cu **infiltrat limfoplasmocitar moderat** și 4 (2,6%) pacienți cu **infiltrat limfoplasmocitar important**.

Am determinat testul calprotectinei pozitiv la 38 (24,45%) pacienți cu SII.

Am determinat o concordanță moderată între rezultatele histopatologice și cele ale calprotectinei în ceea ce privește detecția inflamației (coeficient Cohen's kappa;  $k=0,427$ ;  $p<0,001$ ).



Pacienții cu simptomatologie de tip constipație sau mixtă au avut o probabilitate înalt semnificativ statistic mai mică să prezinte infiltrat inflamator și testul calprotectinei pozitiv (test  $\chi^2$ ;  $p < 0,001$ ).

La manometrie, s-a înregistrat **hipersensibilitate** la 63 (40,4%) pacienți, **hipertonie** la 6 (3,8%) pacienți și hipersensibilitate/hipertonie la 9 (5,8%) pacienți.

De asemenea nu am demonstrat o corelație dintre prezența infiltratului limfoplasmocitar și vârsta pacienților (test Mann-Whitney;  $p = 0,1$ ), severitatea bolii (test Mann-Whitney;  $p = 0,2$ ), scorul de calitate a vieții (test Mann-Whitney;  $p = 0,3$ ), sexul pacienților (test  $\chi^2$ ;  $p = 0,8$ ), bolile asociate (test  $\chi^2$ ;  $p = 0,1$ ).

**La testul respirator cu hidrogen(cu glucoză)** am obținut rezultate pozitive la 49 de pacienți (31,4%).

Pacienții care au prezentat rezultate pozitive la testul respirator cu hidrogen au avut o probabilitate înalt semnificativ statistic mai mare să prezinte **infiltrat inflamator** și rezultate pozitive la **testul calprotectinei** (test  $\chi^2$ ;  $p < 0,001$ ).

Pacienții cu simptomatologie de tip constipație sau mixtă au avut o probabilitate înalt semnificativ statistic mai mică să prezinte rezultat pozitiv la testul respirator cu H<sub>2</sub> (test  $\chi^2$ ;  $p < 0,001$ ).

Nu am demonstrat o corelație dintre rezultatele testului respirator cu hidrogen și vârsta pacienților (test Mann-Whitney;  $p = 0,2$ ), severitatea bolii (test Mann-Whitney;  $p = 0,4$ ), scorul de calitate a vieții (test Mann-Whitney;  $p = 0,1$ ), sexul pacienților (test  $\chi^2$ ;  $p = 0,9$ ), bolile asociate (test  $\chi^2$ ;  $p = 0,7$ ), rezultatele manometriei (test  $\chi^2$ ;  $p = 0,4$ ).

## **Studiul 5. Tratamentul cu rifaximină și probiotice la pacienții cu intestin iritabil**

### **Ipoteza de lucru**

Având în vedere implicarea florei bacteriene în apariția sau exacerbarea SII, cât și eficiența relativ redusă a diverselor terapii, ne-am propus să studiem eficiența tratamentului cu rifaximină sau probiotice la pacienți cu această patologie.

Obiectivele secundare au fost să determinăm dacă există anumiți parametri care ar putea influența rata de succes/insucces terapeutic (ex: vârsta, sexul, inflamația, calprotectina, SBIS, hipersensibilitatea viscerală, tulburările psihice).

### **Metodologie**

Am definit **succesul terapeutic** ca fiind reducerea cu cel puțin 50% a scorului de severitate al bolii la 4 săptămâni după terminarea tratamentului comparativ cu valoare inițială, precum și ameliorarea calității vieții.

Primul lot de pacienți a primit rifaximină în doza de 1200 mg (3x400 mg/zi), timp de 2 săptămâni, iar al doilea lot a urmat tratament cu probiotic în doza de  $2 \times 10^6$  UFC/ml timp de 4 săptămâni.

### **Rezultate**

**Scorul mediu de severitate** a bolii înaintea administrării tratamentului cu **rifaximină** a fost  $293,2 \pm 107,8$ , cel minim 134 și cel maxim 487. Scorul mediu de severitate a bolii **la patru săptămâni** după terminarea tratamentului cu rifaximină a fost  $161,5 \pm 76,2$ , cel minim 64 și cel maxim 487. Diferența dintre scoruri a fost înalt semnificativă statistic (test T pentru variabile perechi;  $p < 0,001$ ).

Scorul de calitate a vieții a fost semnificativ mai mare după tratamentul cu rifaximină, comparativ cu cel dinainte de tratament (test T pentru variabile perechi;  $p < 0,001$ ).

Am observat succes terapeutic după tratamentul cu rifaximină (scor de severitate după terminarea tratamentului redus cu peste 50% față de scorului de severitate calculat înainte de

tratament) la 26 (56,5%) pacienți (fig. 41 ). Nici unul din parametri studiați nu a putut prezice succesul/insuccesul terapeutic.

**Scorul mediu de severitate** a bolii înainte administrării tratamentului cu probiotice a fost  $271 \pm 99,7$ , cel minim 110 și cel maxim 476. Scorul mediu de severitate a bolii la 4 săptămâni după terminarea tratamentului cu probiotice a fost  $150,2 \pm 72,1$ , cel minim 56 și cel maxim 356. Diferența dintre scoruri a fost înalt semnificativă statistic (test T pentru variabile perechi;  $p < 0,001$ ).

Scorul de calitate a vieții a fost semnificativ mai mare după tratamentul cu probiotice, comparativ cu cel dinaintea de tratament (test T pentru variabile perechi;  $p < 0,001$ ).

Am înregistrat **succes terapeutic** după 4 săptămâni de tratament cu probiotice (scor de severitate după terminarea tratamentului redus cu peste 50% față de scorului de severitate calculat înainte de tratament) la 22 (56,4%) pacienți.

## Concluzii generale

1. SII are o prevalență mai crescută la sexul feminin (femei:bărbați – 2:1), cu vârsta medie de 52 ani.

2. Scorul de severitate al bolii nu a diferit între bărbați și femei dar a fost corelat direct proporțional cu vârsta pacienților.

3. Factorii psihosociali, hipersensibilitatea viscerală, inflamația și disbioza și-au dovedit implicarea în etiopatogeneza SII.

4. SII are un impact negativ asupra calității vieții, aceasta fiind mai alterată comparativ cu cea a pacienților cu BII. Scorul total de calitate a vieții la pacienții cu BC, a fost similar cu cel al pacienților cu RCH.

5. Dintre parametrii calității vieții la pacienții cu SII mai sever afectate sunt evitarea alimentației, disforia și preocuparea pentru sănătate.

6. Scorul calității vieții nu este corelat cu vârsta pacienților, sexul, subtipul SII sau patologia psihiatrică asociată; fiind corelat doar cu severitatea bolii. Cu cât scorul de severitate este mai mare, cu atât scorul de calitate al vieții este mai mic.

7. S-a efectuat pentru prima dată în România validarea chestionarului pentru calitatea vieții specific pentru intestinul iritabil (IBSQoL).

8. În ceea ce privește implicarea factorilor psihosociali în apariția SII, se constată că abuzul sexual este foarte rar raportat de către femeile cu SII din România, spre deosebire de date din SUA și Europa de Vest unde prevalența este de până la 57,7%; aceste diferențe fiind cel mai probabil din cauza diferențelor culturale existente între România și țările occidentale. Pe de altă parte, prevalența SII la copii abuzati este de 46,6%; similară cu datele descrise în literatura occidentală.

9. Rolul stresului în etiopatogenia SII este demonstrat în studiul nostru prin creșterea prevalenței SII de la 4% la studenții de anul întâi la 17% în rândul studenților de medicină din anul VI; factorii stresanți incriminați fiind cel mai probabil din categoria „evenimentelor cotidiene” (deficit de somn, examene numeroase, schimbarea domiciliului și a stilului de viață).

10. Hipersensibilitatea viscerală a fost decelată la 40,4% dintre pacienții cu SII.

11. Inflamația la nivelul mucoasei colonice decelată la examenul histopatologic, a fost înregistrată la 28,8% dintre pacienții cu SII; aceasta nefiind corelată cu hipersensibilitatea viscerală, severitatea SII, vârsta și sexul pacienților, calitatea vieții și bolile asociate (anxietate/depresie).

12. S-a demonstrat o concordanță între inflamația decelată la examenul histopatologic și calprotectina fecală; putând afirma și noi că determinarea calprotectinei fecale este un marker noninvaziv util pentru aprecierea inflamației intestinale.

13. SBIS (diagnosticată prin testul respirator cu glucoză) are o prevalență de 31,4% în rândul pacienților cu SII; valorile din literatură fiind foarte variate (între 4 și 78%).

14. Studiul de față demonstrează asocierea între SBIS și inflamație decelată la examenul histopatologic și prin testul calprotectinei fecale.

15. SBIS nu se corelează cu hipersensibilitatea viscerală, vârsta, sexul pacienților, calitatea vieții, severitatea bolii și bolile asociate.

16. Pacienții cu simptomatologie de tip constipație sau mixtă au avut o probabilitate înalt semnificativă statistic mai mică să prezinte infiltrat inflamator, rezultat pozitiv la testul calprotectinei fecale sau rezultat pozitiv la testul respirator cu glucoză.

17. Terapia cu rifaximină a ameliorat simptomatologia și calitatea vieții la pacienții cu SII, succesul terapeutic înregistrându-se la 54,5% dintre pacienți.

18. Rifaximina este eficace în terapia SII în special la pacienții cu SII și inflamație redusă și în absența tulburărilor psihice (anxietate/depresie).

19. Succesul terapeutic al rifaximinei nu a fost influențat de vârsta pacienților, sexul, subtipul SII (diaree/constipație), prezența SBIS sau sensibilitatea viscerală.

20. Terapia cu probiotice a ameliorat simptomatologia și calitatea vieții la pacienții cu SII, succesul terapeutic înregistrându-se la 56,4% dintre pacienți.

21. Eficacitatea probioticelor nu a fost corelată cu vârsta pacienților, inflamația, calprotectina, SBIS sau subtipul SII.

22. Răspunsul terapeutic a fost mai redus la cei cu hipersensibilitate rectală comparativ cu cei la care manometria anorectală a fost normală; femeile au răspuns mai bine la terapia cu probiotice.

23. Succesul terapeutic a fost similar între rifaximină și probiotice.

PhD Thesis abstract

# Ethiopatogenetic, developmental and therapeutic aspects in irritable bowel syndrome

PhD student: **Simona Mihaela Costin (Grad)**

Mentor: **Prof. Dr. Oliviu Pascu**



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

## TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	15
<b>CURRENT KNOWLEDGE</b>	
<b>1. Irritable bowel syndrome- definition, epidemiology, diagnosis</b>	21
1.1. Definition of irritable bowel syndrome	21
1.2. Epidemiology	22
1.3. Diagnosis	23
1.3.1. ROMA III criteria	23
1.3.2. Classification	23
1.3.3. Clinical evaluation	24
1.3.4. Laboratory tests	24
<b>2. Etiopathogenesis of irritable bowel syndrome</b>	27
2.1. Brain gut axis	27
2.1.1. Visceral hypersensitivity	27
2.1.2. Serotonergic mechanisms	28
2.1.3. Benzodiazepine receptors	29
2.1.4. Receptors for neurokinins	29
2.1.5. Steroid receptors	29
2.1.6. Toll like receptors	29
2.2. Intestinal motility	30
2.3. Psychosocial factors	30
2.3.1. Environmental factors	31
2.3.2. Physical and sexual abuse	31
2.3.3. Stress	33
2.3.4. Personality traits	34
2.3.4.1. Neuroticism	34
2.3.4.2. Alexithymia	34
2.3.5. Psychiatric disorders	35
2.3.5.1. Depression	35
2.3.5.2. Anxiety	35
2.3.5.3. Somatization disorder	36
2.3.5.4. Neurasthenia	36
2.3.6. Quality of life	36
2.3.6.1. Aspects of quality of life in patients with irritable bowel syndrome	36
2.3.6.2. Quality of life assessment	38
2.3.6.2.1. General questionnaires	38
2.3.6.2.2. Specific questionnaires	38
2.4. Inflammation in irritable bowel syndrome	38
2.4.1. The role of inflammation in the development and exacerbation of irritable bowel syndrome	38
2.4.2. Postinfectious irritable bowel syndrome	39
2.4.3. Diagnostic utility of biomarkers in feces (calprotectin and lactoferrin)	40

2.5. Small intestinal bacterial overgrowth	41
2.6. genetic factors	42
2.6.1. Genetic factors influencing the onset of inflammation	43
2.6.2. Genetic factors influencing neurotransmitters	43
2.7. Dietary factors	43
2.7.1. Food allergies	43
2.7.2. Carbohydrate malabsorption	44
2.7.3. Gluten Intolerance	44
<b>3. Treatment of irritable bowel syndrome</b>	45
3.1. General measures	45
3.2. Drug therapy	46
3.2.1. Antispasmodic agents	47
3.2.2. Peripheral opiate agonists	47
3.2.3. Antidepressants	47
3.2.4. Anxiolytics	48
3.2.5. Antidiarrheal agents	48
3.2.6. Laxatives	48
3.2.7. Probiotics	49
3.2.8. Nonabsorbable antibiotic (rifaximin)	51
3.3. Psychological therapy	53
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	
<b>1. Hypothesis / objectives</b>	57
<b>2. General Methodology</b>	58
<b>3. Study 1 - Quality of life in patients with irritable bowel</b>	61
3.1. Introduction	61
3.2. Hypothesis / objectives	61
3.3. Materials and methods	62
3.4. Results	63
3.5. Discussions	76
3.6. Conclusions	77
<b>4. Study 2- Physical and sexual abuse in patients with irritable bowel syndrome</b>	79
4.1. Introduction	79
4.2. Hypothesis / objectives	80
4.3. Materials and methods	80
4.4. Results	81
4.5. Discussions	81
4.6. Conclusions	82
<b>5. Study 3- The stress involved in IBS - Irritable bowel syndrome in medical students</b>	83
5.1. Introduction	83
5.2. Hypothesis / objectives	83

5.3. Materials and methods	84
5.4. Results	84
5.5. Discussions	87
5.6. Conclusions	87
<b>6. Study 4 – Inflammation and small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome</b>	<b>89</b>
<b>6.1. Inflammation and fecal calprotectin in patients with bowel irritable syndrome</b>	
6.1.1. Introduction	89
6.1.2. Hypothesis / objectives	90
6.1.3. Materials and methods	90
6.1.4. Results	91
6.1.5. Discussions	93
6.1.6. Conclusions	95
<b>6.2. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome</b>	<b>97</b>
6.2.1. Introduction	97
6.2.2. Hypothesis / objectives	98
6.2.3. Materials and methods	98
6.2.4. Results	98
6.2.5. Discussions	100
6.2.6. Conclusions	102
<b>7. Study 5 - Treatment with rifaximin and probiotics in patients with irritable bowel syndrome</b>	<b>103</b>
7.1. Introduction	103
7.2. Hypothesis / objectives	104
7.3. Material and methods	104
7.4. Results	106
7.5. Discussions	119
7.6. Conclusions	122
<b>8. general conclusions</b>	<b>123</b>
<b>9. Originality</b>	<b>125</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>127</b>

Keywords: irritable bowel syndrome, quality of life, physical and sexual abuse, stress, inflammation, small intestinal bacterial overgrowth, rifaximin, probiotics

## **Introduction**

Irritable bowel syndrome (IBS) is the most common functional gastrointestinal disorder encountered in medical practice; a chronic, long-term condition with episodes of exacerbation, sometimes accompanied by impaired quality of life, social stigma and isolation.

Researchers interest for this disorder is growing. However some aspects of the etiopathogenesis and treatment are incompletely known. In the classical concepts the underlying factors on intestinal motility disorders SII are hypersensitivity visceral, gut brain axis and psychosocial factors. New theories on etiopathogenesis consist of inflammation, SIBO, genetic factors, immunological factors, food factors; confirming that IBS symptoms can not be explained by a single mechanism.

In the present study we followed some aspects of etiopathogenesis and treatment in a group of 156 subjects with IBS, selected from the Second and Third Medical departemnt Cluj Napoca.

IBS does not influence life expectancy, but has a major negative impact on quality of life and following her progress allows accurate assessment of treatment response. In the first part of the thesis we validated in Romanian language the specific quality of life questionnaire and then we evaluated the quality of life in patients with IBS compared with those with inflammatory bowel disease. Also in the first part we evaluated some psychosocial factors involved in the pathogenesis of IBS. Since in our country there are few data regarding the involvement of stress and physical and sexual abuse in the development SII, we aimed to analyze the prevalence of these factors.

Assuming that inflammation may be an important pathogenetic mechanism in the occurrence of IBS and SIBO has a major role in IBS symptoms; The second part of the paper aims to evaluate colonic inflammation by histopathology performed on colonic biopsies and appreciation prevalence of SIBO in patients with IBS.

Taking into account the relationship between the prevalence of SIBO in IBS both rifaximin and probiotics have a justification in patients with IBS; in the third part of the thesis we evaluated the effectiveness of these new methods of treatment in IBS.

## **PERSONAL CONTRIBUTION**

### **General methodology**

The studies were conducted in Second and Third Medical departemnt from Cluj-Napoca beetwen January 2008 - January 2011.

The study included 156 subjects diagnosed with IBS. IBS diagnosis was established according to Rome III criteria.

We excluded the presence of the following diseases: colon cancer, inflammatory bowel disease, gastrointestinal infections, lactose intolerance, celiac disease, thyroid dysfunction.

For each patient we recorded general data (age, sex, origin), clinical and laboratory data. History and physical examination provided data on the presence of symptoms: diarrhea, constipation, bloating, stool appearance stool frequency. We also note the presence of the following comorbidities: anxiety disorders and anxiety-depressive disorder; history of hereditary colorectal cancer.

We determined the Sofar calcoprotectina qualitative fecal test (T0 - no, mild inflammation T1-, T2- moderate inflammation, T3 - severe inflammation).



For evaluation we used hydrogen breath test with glucose. The results were classified into negative, positive and strongly positive.

Each patient have lower GI endoscopy with ileoscopy. We took colonic biopsies ; histopathology showing infiltrated limfoplasmocitar easy, moderate or important.

For patients with diarrhea we performed also upper gastrointestinal endoscopy to exclude gluten enteropathy.

We conducted a test of ano-rectal manometry and balloon inflation test.

The results were classified into normal, hypersensitivity, hypersensitivity / hypertonia.

We evaluated the severity of IBS. For this test we applied SSS IBS (Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System). IBS SSS score takes into account the intensity of IBS symptoms for 10 days: abdominal pain, distension, frequency and stool consistency and interference with activity (number of days with symptoms in the last 10 days). Each symptom was assessed on a visual analogue scale (0 to 100 mm) and added together. Maximum total number is 500.

75-175 - mild IBS

175-300 - moderate IBS

300 - sever SII

Quality of life of patients in the study was assessed using IBS-QOL questionnaire (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life Instrument).

IBS QoL assess:

- Dysphoria (DY);
- Interference with daily activities (IN);
- Body image (BI);
- Health worry (HW);
- Foods avoidance(FA);
- Social reactions / social interaction (SR);
- Sexual relations (SX);
- Relationships (RL).

Each response is noted from 1 to 5, further determined by the calculation formula to give a total score as a score for each subgroup. The maximum score is 100. The lower the score the more impaired quality of life.

For statistical analysis we used SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 20 and MedCalc software version 12.7.

For analysis of the differences of the quantitative variables between more than two groups, we used the ANOVA and Tukey Posthoc analysis. For the analysis of two continuous variables, we used Pearson correlation.

For univariate analysis of nominal variables we used  $\chi^2$  test. Analysis of nominal variables at two different times was performed using the marginal homogeneity test.

As a statistical significance level of 0.05 we set the parameter p

## **Study 1. Quality of life in patients with irritable bowel**

### **Aims**

Since, so far, there is no Romanian version of the questionnaire specific quality of life (QoL IBS), the main objective was to validate the questionnaire and subsequently its application to the study population to assess the impact of disease on quality of life. The other objective was to compare the proposed quality of life of patients with IBS and the patients with inflammatory bowel disease (IBD) and use the questionnaire to assess the effectiveness of the therapy.

In order to evaluate the quality of life also in an organic intestinal pathology, we include a separate study a group of 30 patients diagnosed with IBD.

## **Results**

From the point of view of digestive symptoms 56 (35.9%) patients had diarrhea, 59 (37.8%) patients had constipation and 41 (26.3%) patients had alternation of diarrhea-constipation.

The average score of disease severity was  $278 \pm 95$ , the minimum 90 and maximum 448. Mild IBS severity was present in 23 (14.7%) patients with moderate severity in 75 (48.1%) patients, and high severity in 58 (37.2%).

The average score was  $48.3 \pm 26$  for dysphoria.

The average score was 50.16 for impaired activity  $\pm 25.8$ .

Preoccupation with body image score was a median of 69 (44, 81).

Health concern score had a median of 25 (8, 58).

Food avoidance score had a median of 33 (17, 58).

Social interaction score averaged  $59.9 \pm 25.2$ .

Sexual activity score had a median of 68.5 (25, 100).

Interpersonal relations score had a median of 67 (33, 83).

We evaluated the internal consistency of the questionnaire of quality of life and obtained a Cronbach's alpha of 0.965.

We determined an inverse high power correlation between the values statistically significant quality of life and disease severity score (Pearson correlation  $r = -0.644$ ,  $p < 0.001$ ).

In patients with IBD, from the 8 scales of quality of life questionnaire two scales were more severely affected: health concerns and avoiding food (with scores below 50, from a maximum score of 100). No statistically significant differences were observed between the two subscales depending on the type of inflammatory disease.

Patients with IBD were less affected by the following scales: body image, social relations, dysphoria, sexual relations (with scores over 70 points).

## **Study 2. Physical and sexual abuse in patients with irritable bowel**

### **Aims**

We decided to conduct a survey to assess the prevalence of sexual abuse in women with IBS in Romania and the evaluation of IBS prevalence in physically and sexually abused children.

### **Methodology**

The study included 125 women diagnosed with IBS. Patients were interviewed about history of sexual activity and completed the questionnaire Leserman for physical and sexual abuse.

Another part of the study included 15 children with a history of physical abuse and / or sexual, who are in a specialized care center in Cluj Napoca. The ROME III IBS questionnaire was applied to them.

### **Results**

From the 125 patients investigated only one admitted that he was the victim of sexual abuse.

From the 15 abused children, 7 children (46.6%) fulfilled the Rome III criteria.

## **Study 3. Stress involved in IBS - Irritable bowel syndrome in medical students**

### **Aims**

Starting from the fact that the prevalence of IBS and the role of stress in IBS are less known in our region we aimed to study the prevalence of IBS in first-year students from medicine and to follow if there are any changes over 5 years.

## **Methodology**

The study included students from first year at UMF Iuliu Hațieganu Cluj Napoca diagnosed with IBS based on Rome II questionnaire. After five years, the questionnaire was applied again to the same group of students.

## **Results**

In the first year students IBS prevalence was 4%; 50% IBS with diarrhea, IBS with constipation 50%, with gender distribution 1: 1.

In the fourth year students - IBS was present in 17% of cases; 42% IBS with diarrhea, IBS with constipation 58%.

## **Study 4. Inflammation and SIBO in IBS**

### **Aims**

Considering the theories involving the inflammation as etiopathogenetic factor in IBS the main objectives were to determine:

- if there is any intestinal inflammation in patients with IBS in the study
- if there is correlation between fecal calprotectin values and inflammation detected in histopathology
- frequency of inflammation in IBS and the possible clinical forms of manifestation;
- correlation between inflammation and visceral sensitivity

Secondary endpoints were:

- the correlations between inflammation and patient age, sex, disease severity, quality of life;
- correlations between calprotectin values and patient age, sex, disease severity, quality of life, anorectal manometry results, IBS subtype.

Also with controversial data regarding SIBO in patients with IBS, we plan to analyze this issue. Other objectives are:

- Correlations between the values of H<sub>2</sub> breath test, inflammation and the fecal calprotectin values;
- Correlations between the presence of SIBO and IBS subtype;
- Correlations between H<sub>2</sub> breath test values, patient age, sex, disease severity, quality of life, anorectal manometry results.

### **Results**

Inflammation was recorded in 45 (28.8%) patients with IBS. It was objectified by biopsy: 13 (8.3%) patients with reduced limfoplasmocitar infiltration at the histopathological examination, 28 (17.9%) patients with moderate limfoplasmocitar infiltration and 4 (2.6%) patients with important limfoplasmocitar infiltration.

We determined the positive calprotectin test in 38 (24.45%) patients with IBS.

We determined a moderate correlation between histopathological findings and those of the detection of calprotectin in inflammation (Cohen's Kappa factor  $k = 0.427$ ,  $p < 0.001$ ).

Patients with symptoms of constipation or mixed type had a high significantly statistically probability of less inflammatory infiltrate and less positive calprotectin test ( $\chi^2$  test,  $p < 0.001$ ).

At manometry, there was hypersensitivity in 63 (40.4%) of patients, hypertonic in 6 (3.8%) patients, and hypersensitivity / hypertonia in 9 (5.8%) patients.

It was also demonstrated a correlation between the presence of limfoplasmocitar infiltration and the age of patients (Mann-Whitney test,  $p = 0.1$ ), the severity of the disease (Mann-Whitney test,  $p = 0.2$ ), quality of life score (Mann -Whitney,  $p = 0.3$ ), sex of patients ( $\chi^2$  test,  $p = 0.8$ ), associated diseases ( $\chi^2$  test,  $p = 0.1$ ).

Hydrogen breath test (glucose) we have obtained positive results in 49 patients (31.4%).

Patients who were positive at hydrogen breath test had a high significantly statistic probability to have inflammatory infiltrate positive calprotectin test results ( $\chi^2$  test,  $p < 0.001$ ).

Patients with symptoms of constipation or mixed type had a significantly statistic lower probability to present positive H<sub>2</sub> breath test ( $\chi^2$  test,  $p < 0.001$ ).

It was shown a correlation between the results of the hydrogen breath test and the age of patients (Mann-Whitney test,  $p = 0.2$ ), the severity of the disease (Mann-Whitney test,  $p = 0.4$ ), quality of life score (Mann -Whitney,  $p = 0.1$ ), sex of patients ( $\chi^2$  test,  $p = 0.9$ ), diseases associated ( $\chi^2$  test,  $p = 0.7$ ), manometry results ( $\chi^2$  test,  $p = 0.4$ ).

## **Study 5. Treatment with rifaximin and probiotics in patients with irritable bowel syndrome**

### **Aims**

Given the involvement of bacterial flora in the development or exacerbation of IBS and relatively low effectiveness of various therapies, we propose to study the efficacy of treatment with rifaximin or probiotics in patients with this pathology.

Secondary objectives were to determine if there are certain parameters that could influence the rate of success / failure treatment (eg age, gender, inflammation, calprotectin, SIBO, visceral hypersensitivity, psychiatric disorders).

### **Methodology**

We defined successful treatment as at least 50% reduction in disease severity score at 4 weeks after treatment compared with baseline, and improving quality of life.

The first group of patients received rifaximin 1200 mg dose (3x400 mg / day) for 2 weeks and the second group received treatment with probiotic at a dose of  $2 \times 10^6$  CFU / mL for 4 weeks.

### **Results**

The average score of disease severity before treatment with rifaximin administration was  $293.2 \pm 107.8$ , the minimum 134 and maximum 487. Disease severity score of four weeks after completing treatment with rifaximin was  $161.5 \pm 76.2$ , the minimum 64 and maximum 487. difference between scores was highly significant (t test for variables pairs,  $p < 0.001$ ).

Quality of life score was significantly higher after treatment with rifaximin compared with that before treatment (t test for variables pairs,  $p < 0.001$ )

We observed that after treatment with rifaximin treatment success (severity score after treatment reduced by more than 50% of the severity score measured before treatment) 26 (56.5%) patients (Figure 41). None of the studied parameters could not predict success / failure therapy.

The average score of the severity of the disease prior to administration of the probiotic treatment was  $271 \pm 99.7$ , the minimum 110 and maximum 476. Average score of the severity of the disease to 4 weeks after treatment with probiotics was  $150.2 \pm 72.1$  at minimum 56 and maximum 356. The difference between scores was highly significant (t test for variables pairs,  $p < 0.001$ ).

Quality of life score was significantly higher after treatment with probiotics, compared to pre-treatment (t test for variables pairs,  $p < 0.001$ )

We recorded therapeutic success after 4 weeks of treatment with probiotics (severity score after treatment decreased by 50% from the calculated severity score before treatment) to 22 (56.4%) patients.

## **General conclusions**

1. IBS has a higher prevalence in women (women: men - 2:1) with a mean age of 52 years.
2. Severity score had no difference between men and women but was correlated directly proportional to age.
3. We proved that psychosocial factors, visceral hypersensitivity, inflammation and intestinal flora are having an involvement in the etiopathogenesis of IBS.
4. IBS has a negative impact on quality of life, compared to the patients with IBD. Total score of the quality of life in patients with Chron's disease was similar to patients with ulcerative colitis.
5. Food avoidance, dysphoria and health worry are more severely affected in IBS.
6. The score of the quality of life is not correlated with patient age, sex, or IBS subtype associated psychiatric pathology; it is correlated with the severity of disease only. If the severity score is higher, the quality of life score is lower.
7. It is validated for the first time in Romania the specific quality of life questionnaire for IBS (IBSQoL).
8. Regarding the involvement of psychosocial factors in the occurrence of IBS, we found that sexual abuse is rarely reported by women with IBS in Romania, unlike data from the U.S. and Western Europe where the prevalence is up to 57.7% ; These differences are most likely due to cultural differences between Romania and Western countries. On the other hand, the prevalence of IBS in children abuse is 46.6%; similar to the data described in Western literature.
9. The role of stress in the etiopathogenesis of IBS is demonstrated in our study by the increased prevalence of IBS from 4% to first-year students to 17% among medical students in the fourth year; stress factors incriminated the most likely category "everyday events" (lack of sleep, numerous tests, relocation and lifestyle).
10. Visceral hypersensitivity was detected in 40.4% of patients with IBS.
11. Inflammation of the colonic mucosa detected in histopathology was recorded in 28.8% of patients with IBS; it is not correlated with visceral hypersensitivity, IBS severity, age and sex of patients, quality of life and associated diseases (anxiety / depression).
12. It has been shown a correlation between inflammation at histopathology and fecal calprotectin; we can say that the determination of faecal calprotectin is a useful noninvasive marker for assessing intestinal inflammation.
13. SIBO (diagnosed by glucose breath test) has a prevalence of 31.4% among patients with IBS; values differ in the diverse literature (between 4 and 78%).
14. The study demonstrates the association between SIBO and inflammation at histopathology and fecal calprotectin test.
15. SIBO visceral hypersensitivity does not correlate with the age, sex, patient's quality of life, disease severity and related diseases.
16. Patients with symptoms of constipation or mixed type had a lower probability to present inflammatory infiltration, positive fecal calprotectin or positive glucose breath test.

17. Rifaximin therapy improved symptoms and quality of life in patients with IBS, successful response occurring in 54.5% of patients.
18. Rifaximin is effective in IBS therapy, especially in patients with IBS and reduced inflammation in the absence of mental disorders (anxiety / depression).
19. Success of rifaximin treatment was not influenced by age, sex, subtype IBS (diarrhea / constipation), the presence of SBIs or visceral sensitivity.
20. Probiotic therapy improved symptoms and quality of life in patients with IBS, in 56.4% of patients.
21. Effectiveness of probiotics have been correlated with patient age, inflammation, calprotectin, SIBO or IBS subtype.
22. Response was lower in patients with rectal hypersensitivity compared to anorectal manometry that was normal; women responded better to treatment with probiotics.
23. Successful outcome was similar between rifaximin and probiotics.