UNIVERSITÀ
DI PAVIA

Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "L. Spallanzani"

Laurea Magistrale in Biologia Sperimentale e Applicata

Dall'adesione al mantenimento di un percorso nutrizionale strutturato per la sindrome dell'intestino irritabile: uno studio di coorte nella pratica clinica reale

Relatore:
Prof. Stefano Ciciliot

Correlatore:
Dott. Vincenzo Craviotto

Tesi Sperimentale di
Letizia Bonetto

Anno Accademico 2025/2026

INDICE

ABSTRACT *4*

1.INTRODUZIONE *5*

1.1 Sindrome dell'Intestino Irritabile: Inquadramento clinico e epidemiologico **5**

1.2 Fisiopatologia dell'IBS: un Modello Multifattoriale **7**

1.2.1 Motilità gastrointestinale e ipersensibilità viscerale 8

1.2.2 Infiammazione di basso grado e permeabilità 9

1.2.3 IBS Post Infettiva (PI-IBS) 10

1.2.4 Il ruolo del microbiota intestinale e della disbiosi 10

1.3. Asse intestino-cervello e comorbidità psicologiche **11**

1.3.1 Anatomia e biochimica della comunicazione bidirezionale 12

1.3.2 L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e lo stress 13

1.3.3 Comorbidità sistemiche e funzionali 14

1.4 Psiconutrizione e comportamento alimentare nell'IBS **15**

1.4.1 Percezione alimentare nei pazienti IBS 15

1.4.2 *Emotional eating* e *binge eating* nell'IBS 16

1.4.3 Impulsività 17

1.5 Approcci terapeutici e gestione nutrizionale dell'IBS **18**

1.5.1 Raccomandazioni dietetiche tradizionali 18

1.5.2 Dieta low-FODMAP 19

1.5.3 Strategie alimentari emergenti 23

1.6 Problema clinico dell'aderenza terapeutica e del dropout nei percorsi nutrizionali **24**

2.1 Obiettivo primario **26**

2.2 Obiettivi secondari **26**

3.MATERIALI E METODI *27*

3.1 Studio e setting clinico **27**

3.2 Popolazione dello studio **27**

3.4 Fonte dei dati e raccolta dei dati **30**

3.5.1 Outcome 30

3.5.2 Fenotipi clinici 31

3.5.3 Covariate 31

3.6 Analisi statistica **32**

3.6.1. Gestione dei dati mancanti 32

3.6.2 Soglia di significatività statistica 32

3.6.3 Statistica descrittiva e valutazione normalità 32

3.6.4. Analisi primaria: predittori dell'interruzione del programma prima di T3 35

3.6.5 Analisi secondarie 35

3.6.6. Analisi esplorative 36

3.6.7 Considerazioni sulla dimensione del campione 36
4.RISULTATI *37*
4.1 Popolazione dello studio e flusso dei pazienti **37**
4.2 Outcome primario: predittori dell'interruzione del programma prima di T3 ..... **37**
4.3 Adesione iniziale e mantenimento nel percorso intermedia **37**
4.4 Analisi esplorative e di sensibilità **38**
4.5 Variazioni longitudinali antropometriche e nutrizionali **38**
5.1 Sintesi dei risultati e divario tra Entry into Care e Retention **53**
5.2 Confronto con la letteratura: Trial Clinici Randomizzati (RCT) vs Pratica clinica real-world **55**
5.3 Le fasi del protocollo low-FODMAP: dinamiche di aderenza, food fear e fenotipi clinici **55**
5.4 Variazioni antropometriche, sicurezza nutrizionale e transizione al modello mediterraneo (Medi-Lite) **58**
5.5 Determinanti non clinici: Treatment Burden, impatto socioeconomico e barriere pratiche **60**
5.6 Punti di forza, limiti dello studio e modellistica statistica avanzata **61**
6. CONCLUSIONI *63*
BIBLIOGRAFIA *65*

INDICE TABELLE

Tabella 1 : Alimenti FODMAP 22
Tabella 2: Caratteristiche al basale della coorte di pazienti con IBS inviati al percorso e dei soggetti che hanno avviato il programma 40
Tabella 3: Regressione logistica multivariabile per l'interruzione del programma prima di T3 tra coloro che hanno iniziato il programma 43
Tabella 4: Modelli di regressione logistica multivariabile per l'adesione al programma e il mantenimento nel percorso al T1 e T2 46
Tabella 5:Evoluzione longitudinale dei parametri antropometrici e nutrizionali dal T0 al T3 48
Tabella 6: Tabelle Supplementari S1. Analisi esplorative e di sensibilità 51

INDICE FIGURE

Figura 1: Percorso Salute 29
Figura 2. Identificazione della coorte dello studio e flusso dei pazienti attraverso il programma strutturato di assistenza nutrizionale guidato da un nutrizionista 33
Figura 3. Cambiamenti longitudinali dei parametri antropometrici durante il programma nutrizionale strutturato 42
Figura 4. Associazione dei fenotipi clinici al baseline con adesione e il mantenimento nel programma 44

ABSTRACT

La sindrome dell'intestino irritabile (IBS) è un disturbo dell'interazione intestino-cervello nel quale gli interventi dietetici rappresentano una componente importante della gestione terapeutica. Tuttavia, mentre l'efficacia di strategie quali la dieta low-FODMAP è stata ampiamente studiata, sono meno noti i fattori associati all'ingresso e alla permanenza dei pazienti in percorsi nutrizionali strutturati nella pratica clinica reale.

Il presente studio osservazionale retrospettivo di coorte ha incluso tutti i pazienti adulti con diagnosi documentata di IBS inviati a un programma nutrizionale strutturato presso Humanitas Research Hospital tra giugno 2023 e novembre 2025. Il percorso prevedeva una fase iniziale di restrizione low-FODMAP di circa un mese, seguita da circa due mesi di reintroduzione e personalizzazione, con supporto nutrizionale settimanale e rivalutazioni mensili. Sono stati definiti prima della modellizzazione degli outcome tre fenotipi clinici di complessità: intestino-cervello, dietetico e farmacologico. L'outcome primario era l'interruzione del programma prima di T3 tra i pazienti che lo avevano iniziato. Outcome secondari erano la prenotazione della valutazione iniziale, il mantenimento nel percorso (*retention*) a T1 e T2 e le variazioni longitudinali dei parametri antropometrici e nutrizionali. Dei 1.030 pazienti complessivamente inviati al programma, 274 presentavano una diagnosi documentata di IBS e costituivano la coorte dello studio. Di questi, 173 (63,1%) prenotarono la valutazione nutrizionale iniziale e 158 iniziarono il programma. Tra gli iniziatori, 130 (82,3%) raggiunsero T1, 92 (58,2%) T2 e 49 (31,0%) T3; complessivamente, 109/158 pazienti (69,0%) interruppero il programma prima di T3. Nel modello multivariabile primario (n=125), nessuno dei tre fenotipi clinici risultò associato all'interruzione prima di T3 (p globale=0,479). Al contrario, il fenotipo intestino-cervello (OR 2,83; IC95% 1,10–7,23; p=0,030) e la complessità farmacologica (OR 2,84; IC95% 1,11–7,26; p=0,029) erano associati a maggiori odds di prenotazione, ma non al successivo mantenimento nel percorso a T1 o T2. Nei modelli lineari misti si osservarono modeste riduzioni aggiustate di peso corporeo, BMI e percentuale di massa grassa nel corso del follow-up. Le categorie Medi-Lite mostrarono descrittivamente uno spostamento verso livelli più elevati tra i pazienti con dati disponibili.

In conclusione, l'interruzione del programma era frequente e le misure di complessità clinica considerate non identificavano i pazienti a maggiore rischio di abbandono prima di T3. La complessità intestino-cervello e farmacologica risultava invece associata all'ingresso nel percorso, suggerendo che i determinanti dell'accesso e quelli della successiva permanenza possano essere differenti. Studi prospettici dovrebbero valutare direttamente le ragioni dell'interruzione, il carico terapeutico, l'accessibilità economica, l'andamento dei sintomi e l'esperienza del paziente.

1.INTRODUZIONE

1.1 Sindrome dell'Intestino Irritabile: Inquadramento clinico e epidemiologico

La Sindrome dell'Intestino Irritabile (SII) o (IBS, *Irritable Bowel Syndrome*), è un disturbo cronico dell'interazione intestino-cervello (DGBI, *Disorder of Gut-Brain Interaction*), caratterizzato da dolore addominale ricorrente associato ad alterazioni dell'alvo (1). Il concetto di DGBI riflette una fisiopatologia multifattoriale nella quale possono contribuire alterazioni della motilità intestinale, della sensibilità viscerale, della funzione di barriera e immunitaria mucosale, del microbiota intestinale e della modulazione bidirezionale tra sistema nervoso centrale ed enterico. La diagnosi è clinica e richiede un'appropriata valutazione volta a escludere condizioni alternative quando indicate.

La prevalenza dell'IBS varia sensibilmente in funzione dei criteri diagnostici utilizzati e della metodologia di rilevazione. Nel Rome Foundation Global Epidemiology Study, la prevalenza secondo i Criteri di Roma IV è risultata pari al 4,1% nelle survey online e all'1,5% nelle interviste domiciliari. (2) Nella popolazione generale il rapporto donne/uomini si attesta circa tra 1,5:1 e 2:1. (2,3) Questa differenza si amplia ulteriormente nei contesti ambulatoriali e clinici raggiungendo valori 3:1 e 4:1 a causa di una maggiore propensione del sesso femminile al consulto di uno specialista..(3) Nelle donne, una maggiore suscettibilità alla patologia si accompagna anche ad aumento del disagio psicologico, riduzione della produttività e aumento dell'utilizzo dell'assistenza sanitaria. (3) In relazione invece alle fasce d'età, l'IBS non presenta distinzioni, compresi i bambini e gli anziani, e la distribuzione dei sottotipi non varia in modo rilevante con l'età. La prevalenza, tuttavia, diminuisce con l'età, circa il 50% dei pazienti con IBS riferisce di aver avuto per la prima volta i sintomi prima dei 35 anni, e la prevalenza è inferiore del 25% in quelli di età superiore ai 50 anni rispetto a quelli più giovani. Oltretutto il rischio relativo di contrarre questa patologia è doppio in presenza di altri casi in famiglia. In alcuni studi svolti sui gemelli, avere una madre o un padre con IBS è un fattore di rischio indipendente per un individuo con IBS e un predittore più forte rispetto all'avere un gemello con IBS. Questi risultati suggeriscono quindi che l'ereditarietà possa essere più strettamente legata al comportamento appreso che a fattori genetici.(4)

Diversi studi, inoltre, suggeriscono che l'IBS sia associato a uno status socioeconomico inferiore, in associazione a condizioni sanitarie peggiori, una minor qualità della vita complessiva e un aumento dei fattori di stress nella quotidianità. Altri studi, al contrario, suggeriscono come durante l'infanzia il gruppo socioeconomico più agiato abbia una maggiore prevalenza di IBS. Ciò supporta l'ipotesi secondo cui l'IBS sia una malattia dell'industrializzazione e dell'urbanizzazione e che i tassi più elevati ad oggi riportati in Asia, Sud America e Africa siano dovuti all'aumento di ricchezza in queste regioni. (4) I lavoratori di entrambi i sessi con IBS presentano, in generale, maggiori fattori di stress

professionali e calo della produttività lavorativa e soffrono di disagio psicologico, bassa qualità della vita e problemi medici ed economici. (3) Lo stress, infatti, può esacerbare i sintomi dell'IBS, portando ad un circolo vizioso di peggioramento dei sintomi gastrointestinali e psicologici. Considerando studi epidemiologici di raccolta di dati basati su criteri diagnostici differenti (Criteri Manning, Roma I, II e III) la prevalenza dei sintomi nelle comunità internazionali sia circa l'11%, e le variazioni riflettono delle differenze nell'accesso all'assistenza sanitaria e l'accettabilità di una diagnosi, sia per il medico che fa la diagnosi che per il paziente nel riceverla e crederci.(4) Tuttavia, a seguito dell'introduzione dei Criteri di Roma IV si sono ridefinite tali stime con valori compresi tra il 4,1% nelle survey online e 1,5% nelle interviste domiciliari. (2) Molti pazienti, infatti, non cercano assistenza medica per sintomi indicativi di IBS. Le stime della percentuale di coloro che frequentano le cure primarie per i relativi sintomi sono comprese tra il 10% e il 70%. Nel Regno Unito, ad esempio, le stime della percentuale di chi consulta il medico specialista variano dal 30% al 50%. Questa situazione varia a seconda del paese in cui viene analizzata la risposta a cure mediche in Europa. Ad esempio, in Italia si ha la percentuale più alta con il 50% di consulenza. Queste differenze presenti nei diversi paesi possono riflettere le differenze nei criteri diagnostici impiegati, nell'accettabilità percepita dei sintomi e nella facilità di accesso alle cure primarie, che variano tra i diversi sistemi sanitari.(4)

In relazione alla diagnosi di questa sindrome sono stati sviluppati criteri diagnostici standardizzati. Durante il periodo di inclusione del presente studio, il riferimento utilizzato era rappresentato dai Criteri di Roma IV, pubblicati nel 2016. La diagnosi mediante questi criteri si basa principalmente sulla storia clinica e sull'anamnesi del paziente, senza necessità di ricorrere a indagini maggiormente invasive. Questi criteri non solo aiutano nel definire la diagnosi, ma facilitano anche l'individuazione dei relativi sottogruppi di pazienti, in base al tipo di feci secondo la Bristol Stool Form Scale, così da guidare il trattamento. I Criteri di Roma IV definiscono la comparsa di dolore addominale ricorrente (in media almeno un giorno a settimana nei tre mesi precedenti la diagnosi), associato ad almeno due dei seguenti criteri: relazione del dolore con la defecazione, modificazione della frequenza delle evacuazioni e modificazione della forma (aspetto) e consistenza delle feci. L'esordio dei sintomi deve risalire ad almeno 6 mesi prima della diagnosi. Questi nuovi criteri differiscono da quelli di Roma III, nei quali veniva definito non solo dolore addominale ma anche il "fastidio" o "discomfort", termine meno specifico che nei nuovi criteri è stato eliminato. Inoltre, nei criteri di Roma III il dolore addominale doveva presentarsi almeno tre giorni al mese negli ultimi tre mesi precedenti; con i nuovi criteri tale requisito è stato sostituito, come precedentemente spiegato, da almeno un giorno a settimana. (5) Questi criteri sono fondamentali per la diagnosi poiché non esiste un singolo biomarcatore diagnostico.

La classificazione formale dei sottotipi si basa sulla proporzione delle evacuazioni con feci di tipo 1–2 e 6–7 secondo la Bristol Stool Form Scale

- **IBS con predominante costipazione (IBS-C)**: la costipazione, detta anche stipsi o stitichezza, è frequente, ma l'alvo è variabile. La maggior parte dei pazienti presenta dolore in corrispondenza di almeno un'area del colon, in associazione a costipazione periodica che si alterna a una normale frequenza di evacuazioni. Le feci spesso contengono muco chiaro o bianco. Il dolore è di tipo colico, a crisi, oppure si presenta come dolenzia continua, che può essere alleviata dall'evacuazione. L'assunzione di cibo scatena comunemente i sintomi, tra cui possono comparire anche borborigmi, flatulenza, nausea, dispepsia e pirosi.
- **IBS con predominante diarrea (IBS-D)**: Prevalgono evacuazioni con feci molli o acquose. La comparsa dei sintomi notturni è rara. Sono frequenti dolore, borborigmi e tenesmo rettale; a volte può verificarsi incontinenza.
- **IBS mista (IBS-M)**: è caratterizzata da alvo alterno e presenta sintomi misti tra la tipologia con predominante costipazione e quella con predominante diarrea.
- **IBS non classificabile (IBS-U)**: il paziente soddisfa i criteri di Roma IV, ma le alterazioni delle feci non sono classificabili secondo le categorie precedenti.

Secondo lo studio "Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study" (2) analizzando la distribuzione globale su oltre 73.000 persone in 33 Paesi diversi dei sei continenti (Italia compresa), i ricercatori hanno potuto definire la distribuzione percentuale della sindrome dell'intestino irritabile. Nello specifico, nei 26 Paesi in cui la diagnosi è state eseguita tramite survey online (non in presenza), si è osservato il 28,7% di IBS-D, il 32,4% di IBS-C, il 32,4% di IBS-M e il 6,5% di IBS-U; diversamente, nelle interviste in presenza si è riscontrato il 28,8% per l'IBS-D, il 37,9% per l'IBS-C, il 17,2% per l'IBS-M e il 16,1% per l'IBS-U. Questi dati sottolineano come le percentuali dell'IBS-D rimangano stabili, facendo ipotizzare che il sintomo chiave di questo sottotipo, la diarrea, sia talmente impattante da emergere sempre in egual modo. Diversamente la forma mista (IBS-M) diminuisce nelle interviste di persona, mentre la forma non classificabile (IBS-U) raddoppia.

1.2 Fisiopatologia dell'IBS: un Modello Multifattoriale

La fisiopatologia della sindrome dell'intestino irritabile è multifattoriale e non completamente chiarita. Le prove attuali suggeriscono che l'IBS derivi da interazioni multifattoriali che coinvolgono predisposizione genetica, ipersensibilità viscerale, disbiosi del microbiota intestinale, disregolazione immunitaria e disturbi dell'asse intestino-cervello (*gut-brain axis*), oltre ai già citati fattori

psicosociali come stress, ansia e depressione, che contribuiscono ulteriormente alla gravità dei sintomi.(6–8)

Nello specifico è possibile raggruppare le correlazioni nelle sottostanti sottoclassi: (7)

- Fattori emozionali: quali lo stress e il conflitto emozionale che non sempre coincidono con l'inizio o con la riacutizzazione dei sintomi.
- Dieta e farmaci: possono entrambi far aggravare o precipitare l'aumentata motilità del tratto gastrointestinale.
- Pregressa infezione del tratto gastrointestinale, che causa persistenza di alterazioni immunologiche, iperattività muscolare e neuronale della parete intestinale.
- Alterazione di meccanismi neurormonali cerebrali.
- Alterata permeabilità della mucosa intestinale.
- Intolleranze alimentari
- Disturbi di natura psicologica: alcuni pazienti presentano dei disturbi d'ansia, in particolare disturbo da panico, disturbo depressivo maggiore e disturbo da sintomi somatici.
- Alterazione del microbiota intestinale

I sintomi, solitamente, si verificano nel paziente in stato di veglia e raramente causano il risveglio notturno. Possono essere scatenati da stress o dall'ingestione del cibo. I sintomi caratteristici sono di diverso tipo, quali: (6,8)

- Dolore alleviato dalla defecazione: il dolore di questa sindrome sembra essere dovuto a contrazioni violente della muscolatura liscia intestinale oppure ad un'aumentata sensibilità alla distensione.
- Alvo alternante.
- Distensione addominale: si ha un'ipersensibilità alla normale distensione addominale con un'aumentata percezione del dolore in presenza di normali quantità e qualità del gas intestinale.
- Presenza di muco nelle feci: l'eccessiva produzione di muco non è correlata ad una lesione mucosa. La sua causa non è chiara, ma potrebbe essere correlata all'iperattività colinergica.
- Sensazione di incompleta evacuazione dopo la defecazione.

1.2.1 Motilità gastrointestinale e ipersensibilità viscerale

La motilità gastrointestinale è un variegato processo complesso che necessita dell'interazione tra neuroni enterici, cellule interstiziali di Cajal (che fungono da *pacemaker* intestinale e generano le cosiddette onde lente), cellule immunitarie e cellule muscolari lisce. Il microbiota intestinale e i suoi

metaboliti hanno la proprietà di interferire con le vie di segnalazione che coinvolgono le cellule neuronali enteriche, la glia e i macrofagi muscolari enterici, influenzando così la motilità intestinale. Ad esempio, i derivati dal microbiota intestinale, come acidi grassi a catena corta (SCFA), facilitano la sopravvivenza degli enterociti e delle cellule neuronali enteriche. Inoltre, gli acidi grassi a catena corta influenzano il rilascio di neurotrasmettitori e la comunicazione tra i neuroni enterici, le cellule muscolari lisce e i macrofagi muscolari regolando la motilità gastrointestinale. Un'ulteriore molecola che è importante nella modulazione delle vie di segnalazione degli enterociti, dei neuroni enterici e le cellule muscolari lisce è la serotonina, la quale stimola sia i neuroni afferenti primari intrinseci che estrinseci per avviare i riflessi peristaltici e secretori, entrambi per comunicare con il sistema nervoso centrale. Nella sindrome dell'intestino irritabile la disregolazione della motilità intestinale non è diagnosticabile tramite alcun marcatore. Questo rappresenta un grosso limite, dato che molti soggetti con diagnosi di DGBI presentano anomalie motorie nel tratto gastrointestinale. Quest'ultime includono un'irregolarità e una frequenza maggiore delle contrazioni luminali, tempistiche più prolungate di transito nell'IBS-C e risposte motorie esagerate alla colecistochinina e all'assunzione di cibo nell'IBS-D. Alcuni studi hanno mostrato come l'uso di farmaci per migliorare la motilità intestinale negli individui affetti da IBS-C possa ridurre/migliorare i sintomi. L'ipersensibilità viscerale è un processo multifattoriale che può verificarsi all'interno del sistema nervoso periferico o centrale e risulta importante nell'eziologia dei sintomi dell'IBS. Essa si manifesta come una ridotta soglia percettiva o dolorifica e un'aumentata intensità della percezione in risposta alla distensione viscerale. Due componenti principali dell'ipersensibilità viscerale sono l'allodinia e l'iperalgesia. Quest'ultima è definita come una sensazione di dolore intensificato in risposta a stimoli che solitamente provocano dolore, mentre l'allodinia è la percezione di dolore in risposta a stimoli normalmente non dolorosi. In diversi studi, l'ipersensibilità viscerale è stata descritta in una quota significativa di pazienti con IBS e può coesistere con alterazioni fisiopatologiche, comprese modificazioni della permeabilità intestinale. (9)

1.2.2 Infiammazione di basso grado e permeabilità

La barriera intestinale impedisce l'ingresso di microorganismi patogeni e di sostanze tossiche luminali, permettendo contemporaneamente la regolazione dell'assorbimento di nutrienti, elettroliti e acqua dal lume intestinale alla circolazione sanguigna. Queste funzioni sono conservate da un complesso sistema multistrato. Questo include uno strato di muco e un monostrato di cellule epiteliali interconnesse da giunzioni strette. La funzionalità della barriera gastro-intestinale può essere valutata misurando i tassi di flusso di molecole inerti attraverso cellule interconnesse da giunzioni strette. Una barriera intestinale intatta impedisce la permeazione di antigeni, endotossine, agenti patogeni e altre sostanze pro-infiammatorie nel corpo umano; al contrario, la sua compromissione ne consente

l'ingresso, il quale può andare innescare infiammazione, e di conseguenza malattie locali o sistemiche. Oltre che tramite saggi di permeabilità intestinale, è possibile valutare la funzionalità della barriera intestinale grazie all'utilizzo di biomarcatori di integrità epiteliale come le molecole di adesione solubili, biomarcatori di immunità o infiammazioni o ancora misurando il livello di endotossine circolanti. In sottogruppi di pazienti con IBS sono state descritte alterazioni della permeabilità intestinale associate a fenomeni di attivazione immunitaria di basso grado, in particolare nell'IBS-D e IBS post-infettiva. In alcuni studi sono stati riportati livelli sierici più elevati di fattori pro-infiammatori come il TNFα, IL-1β e IL-6. I mastociti che aumentano nel colon dei pazienti con IBS degranulano rilasciando mediatori infiammatori e immunitari e promuovono il reclutamento di ulteriori cellule infiammatorie, scatenando così il processo di infiammazione di basso grado. (10)

1.2.3 IBS Post Infettiva (PI-IBS)

La sindrome da IBS Post Infettiva (PI-IBS) viene diagnosticata, utilizzando i criteri Roma IV, quando la patologia in esame si manifesta in un individuo a seguito di un episodio di gastroenterite acuta, caratterizzata da una o più delle seguenti manifestazioni: diarrea, vomito, febbre e coprocultura positiva. Diversi studi mostrano che l'infezione da agenti batterici, virali e protozoari, causa di gastroenterite acuta, può dare seguito a questa sindrome. La patogenesi coinvolge fattori relativi all'interazione agente, ospite e ospite-agente. Diversi fattori dell'ospite interagiscono con l'agente infettivo, determinando un'infiammazione a lungo termine a livello intestinale, che potrebbe essere aggravata da risposte regolatorie inadeguate delle cellule T nel controllo dell'infiammazione. La mancata down-regolazione della risposta infiammatoria, successiva all'infezione gastrointestinale acuta, contribuisce allo sviluppo di questa sindrome. La maggior parte dei pazienti con questa sindrome manifesta la sottoclasse IBS-D o IBS-M. (11)

1.2.4 Il ruolo del microbiota intestinale e della disbiosi

Il microbiota intestinale umano è costituito da un numero elevatissimo di microrganismi, tra cui batteri, virus e funghi, che svolgono ruoli cruciali nel mantenimento della salute dell'ospite. Un microbiota intestinale equilibrato è fondamentale per il corretto sviluppo e il funzionamento del sistema immunitario e, allo stesso tempo, per il supporto alla gestione della funzione gastrointestinale generale, all'integrità della barriera intestinale e alla modulazione della permeabilità di quest'ultima. La composizione microbica varia in base alla modalità del parto (vaginale o cesareo, ad esempio) e al tipo di alimentazione (al seno o con latte artificiale). Diversi studi ipotizzano che il microbiota materno durante la gravidanza possa influenzare il microbiota del bambino. Il fenomeno chiamato disbiosi consiste in un'alterazione, o uno squilibrio, della composizione del microbiota intestinale. Questo squilibrio può avere impatto negativo sull'asse intestino-organo, contribuendo a vari problemi

di salute in più sistemi di organi. Più che la presenza di un ceppo di una specie specifica, si ritiene che la variabilità e la diversità del microbiota intestinale svolgano un ruolo importante nello sviluppo di diversi disturbi. Nei pazienti con IBS sono state descritte alterazioni della composizione e della funzione del microbiota intestinale rispetto ai controlli sani. Tuttavia, i risultati degli studi sono eterogenei e non è stata identificata una singola firma microbica caratteristica dell'IBS. Anche variazioni del rapporto tra Firmicutes e Bacteroidetes sono state riportate in alcuni studi, ma non rappresentano un biomarcatore specifico della malattia (12) Nello specifico, una diminuzione della presenza del phylum Bacteroidetes è stata osservata negli individui con una diagnosi di stitichezza funzionale. (13)

1.3. Asse intestino-cervello e comorbidità psicologiche

Sulla base di diversi studi condotti negli ultimi trent'anni, è stato riportato un sorprendente elenco di anomalie biologiche a vari livelli dell'asse intestino-cervello, proposte come potenziali biomarcatori o fattori fisiopatologici. Esiste infatti un'ulteriore branca del sistema nervoso a livello intestinale, denominata Sistema Nervoso Enterico (ENS, *Enteric Nervous System*). Esso è costituito da una vasta rete di diverse tipologie di neuroni enterici intrinseci e di cellule gliali, situate tra la mucosa e gli strati muscolari dell'intestino. Praticamente tutti i neurotrasmettitori presenti nel SNC sono riscontrabili anche in questo sistema. I relativi neuroni sono organizzati in due reti interconnesse, il plesso mienterico e il plesso sottomucoso, che regolano, nello specifico, la motilità e la secrezione ordinata di fluidi, enzimi e ormoni lungo il tratto gastrointestinale. All'interno dell'intestino, questo sistema è strettamente connesso al sistema immunitario e al sistema endocrino, nonché alle cellule gliali ed epiteliali, che cooperano tutti insieme dando origine al cosiddetto connettoma intestinale. Questo termine definisce la vicinanza e la connettività funzionale tra le diverse tipologie di cellule presenti nell'intestino, che interagiscono rispettivamente con il sistema nervoso enterico e quello centrale(14). Il sistema nervoso enterico è inoltre collegato al midollo spinale, al cervello e al tronco encefalico tramite nervi afferenti spinali, afferenze vagali primarie e fibre efferenti simpatiche postgangliari e parasimpatiche vagali pregangliari. Questo sistema è in grado di regolare gran parte delle funzioni intestinali indipendentemente dal SNC, ma quest'ultimo esercita comunque forti funzioni modulatorie nella regolazione dei comportamenti intestinali, in relazione agli altri sistemi e apparati dell'organismo. Per i motivi sopra elencati, l'ENS viene comunemente definito il "secondo cervello", che comunica con il primo grazie anche al contributo del microbiota intestinale.

1.3.1 Anatomia e biochimica della comunicazione bidirezionale

L'asse intestino-cervello è di vitale importanza in quanto svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi dell'essere umano. Numerosi sono i fattori intrinseci ed estrinseci che influenzano la segnalazione lungo quest'asse, modulando contemporaneamente entrambi i sistemi nervosi. Recentemente, come già accennato in precedenza, è emerso il ruolo del microbiota come fattore estremamente importante nella regolazione di quest'asse. L'influenza non è unidirezionale, poiché anche l'intestino invia informazioni a questi sistemi attraverso diversi percorsi complessi che funzionano come vie bidirezionali per l'omeostasi; per questo motivo, la presenza di alterazioni in questa comunicazione può essere associata allo sviluppo di diverse patologie.

Nello specifico, i microbi intestinali comunicano con il SNC attraverso canali di segnalazione neuronale, endocrina e immunitaria. Viceversa, il SNC può influenzare il microbiota intestinale direttamente, mediante l'espressione di geni di virulenza indotta da mediatori dello stress, e indirettamente, tramite il sistema nervoso autonomo (ANS). Inoltre, l'ENS comunica direttamente con il microbiota intestinale, mediando cambiamenti nella secrezione, motilità, permeabilità e difesa immunologica. Quest'intera matrice di comunicazione, estremamente complessa, è stata denominata connettoma intestinale, come già specificato nel paragrafo precedente. Secondo diversi studi, alcune disfunzioni gastrointestinali riscontrate in condizioni neurologiche possono essere anche dovute, oltre che a un'alterazione del microbiota, anche a difetti genetici e a influenze ambientali che possono interferire nello sviluppo e/o nella funzione cerebrale e intestinale. A sostegno di ciò vi sono le caratteristiche comuni e le somiglianze tra i due sistemi nervosi, SNC e ENS. Ciò ha costituito la base per lo studio di come i meccanismi patogeni all'origine di disturbi del SNC possano portare anche a disfunzione dell'ENS, e viceversa. Un esempio molto comune è la presenza, anche a livello dell'ENS, di uno dei neurotrasmettitori chiave dell'SNC: la serotonina (5-HT). Essa può agire a lungo termine in maniera neuroendocrina, endocrina e/o paracrina su entrambi i sistemi. È ben noto come la 5-HT svolga un ruolo fondamentale nell'alterazione della motilità e sensibilità intestinale, nonché della secrezione e sensibilità viscerale mediata dallo stress.(14)

La connessione tra questi due sistemi si realizza grazie al nervo vago, che invia segnali dal SNC all'ENS attraverso le fibre efferenti, e viceversa attraverso le fibre afferenti. Le vie afferenti vagali sono coinvolte nell'attivazione e nella regolazione dell'asse HPA, che coordina le risposte adattative dell'organismo ai fattori di stress. Sia le linee di comunicazione neurali (nervo vago) sia quelle ormonali (asse HPA) si combinano per consentire al cervello di influenzare le funzioni intestinali, e viceversa (15).

1.3.2 L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e lo stress

Lo stress è stato definito dall'endocrinologo Selye come la risposta non specifica dell'organismo a qualsiasi richiesta che gli viene posta. In generale esso comporta un insieme di risposte adattative fisiologiche a minacce percepite o reali per un organismo. (16) Un fattore di stress acuto può provocare una risposta di "lotta o fuga", descritta da Cannon, che prepara l'organismo a difendere la propria omeostasi interna, garantendone la sopravvivenza. (17) Quando invece lo stress diminuisce, entra in azione un meccanismo di feedback negativo che termina la risposta allo stress e ripristina l'omeostasi interna. Tuttavia, se lo stress permane, diventa cronico e supera la capacità dell'organismo di farvi fronte, esso diventa dannoso poiché l'omeostasi interna non viene più raggiunta (18). Nello specifico, può provocare l'iperattività cronica o l'ipoattività dei sistemi allostatici, come il già citato sistema ipotalamo-ipofisi-surrene HPA (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis*), il sistema metabolico, il sistema immunitario e il sistema nervoso autonomo. Si è potuto osservare, inoltre, come lo stress influisca direttamente o indirettamente sulla composizione e sulla crescita del microbiota. Per di più, esso altera la quantità di mastociti, di cellule enterocromaffini e di linfociti, nonché la produzione dei rispettivi neurotrasmettitori, tutti elementi coinvolti nell'attivazione immunitaria della mucosa attraverso l'interazione con il microbiota intestinale. È stato dimostrato, mediante diversi esperimenti, che lo stress cronico influisce sia sullo sviluppo sia sull'esacerbazione dei sintomi dell'IBS. I pazienti con IBS possono infatti mostrare alterazioni della motilità intestinale indotte dallo stress, ma anche della percezione rettale, del tono autonomico e delle risposte dell'asse HPA. Il carico allostatico si manifesta anche clinicamente con stanchezza, irritabilità e demoralizzazione, tra gli altri sintomi viscerali e somatici spesso evidenti nei pazienti IBS e con altre sindromi funzionali gastrointestinali.

In risposta allo stress si osserva un aumento del rilascio dell'ormone CRH (*Corticotropin-Releasing Hormone*), secreto dai neuroni del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, il quale agisce sui rispettivi recettori presenti sia a livello del SNC che nel tratto gastrointestinale, generando risposte motorie e sensitive legate all'ansia. A seguito di ciò si determina l'attivazione dell'asse HPA, con la secrezione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) da parte dell'ipofisi anteriore (adenoipofisi), che a sua volta stimola la corteccia surrenale a rilasciare cortisolo. Quest'ultimo, definito anche "ormone dello stress", altera le funzioni gastrointestinali, contribuisce all'aumento della pressione arteriosa, esercita un'azione antinfiammatoria e immunosoppressiva endogena, e agisce come glucocorticoide, mobilitando le riserve energetiche per la risposta di lotta e fuga. Allo stesso tempo, agisce con un meccanismo di feedback negativo sull'asse HPA, inibendo il rilascio di CRH e ACTH, nel tentativo di limitare l'azione dello stress. L'attivazione dell'asse HPA consente quindi di regolare la risposta endocrina allo stress, oltre a mediare le risposte autonome, immunitarie, comportamentali e viscerali

a esso legate. Le risposte intestinali a questi eventi possono includere, ad esempio, l'alterazione della motilità gastrointestinale, sia nel tratto superiore sia in quello inferiore dell'intestino, oppure l'aumento della sensibilità viscerale, della secrezione intestinale e della permeabilità. Questi fenomeni sono solitamente associati a pazienti con IBS-D. Nel complesso, la letteratura attuale suggerisce che nei pazienti con IBS vi sia una disregolazione dell'asse HPA legata allo stress, che più frequentemente è descritta come iperattivazione, con risultati peraltro eterogenei tra gli studi (18).

1.3.3 Comorbidità sistemiche e funzionali

Accanto allo sviluppo della patologia IBS sono state riscontrate diverse comorbidità. Le comorbidità funzionali sono disturbi che condividono meccanismi comuni con la patologia in esame, caratterizzati da alterazioni della funzione di un organo o di un apparato. Diverse, invece, sono le comorbidità sistemiche, che coinvolgono un intero sistema dell'organismo. Esempi di condizioni organiche o sistemiche che possono coesistere con IBS possono essere l'endometriosi, patologie immunomediate o metaboliche, le malattie tiroidee, le malattie autoimmuni e il diabete mellito. Per quanto riguarda le comorbidità funzionali, ricordiamo soprattutto, a livello gastrointestinale, la dispepsia funzionale, ovvero una sindrome definita da dolore epigastrico e/o da distress postprandiale, che possono sovrapporsi. Si stima che questa comorbidità si sovrapponga clinicamente all'IBS in una percentuale compresa tra il 30 e il 50%, poiché le due condizioni condividono numerosi meccanismi fisiopatologici, quali l'alterazione dell'asse intestino-cervello, la disbiosi del microbiota, fattori psicologici come ansia e stress, e l'ipersensibilità viscerale. Per quanto riguarda invece le comorbidità funzionali extra-gastrointestinali, una delle più comuni è la fibromialgia. Essa presenta una forte relazione con l'IBS ed è caratterizzata da dolore cronico diffuso, cefalea, disturbi del sonno, depressione, ecc. Queste due patologie mostrano numerose sovrapposizioni sintomatologiche e sono solitamente co-diagnosticate. Secondo diverse analisi, la prevalenza di IBS nei pazienti con fibromialgia è di circa il 50-70%, e viceversa (19). Entrambe le condizioni mostrano una maggiore attivazione delle vie del dolore eccitatorio ascendente e smorzamento delle vie del dolore inibitorio discendente, con conseguente maggior attivazione delle aree cerebrali associate a dolore, alle emozioni negative e all'attenzione agli stimoli sensoriali, rispetto ai soggetti non affetti (20). Tra i pazienti con fibromialgia, i sintomi intestinali che si verificano più frequentemente sono gonfiore, dolore addominale, costipazione e alvo alterno. Da diversi studi si è potuto osservare che la fibromialgia predomina nei pazienti con IBS-C e che, al contempo, i pazienti affetti da entrambe le condizioni sono prevalentemente di sesso femminile e presentano frequenti quadri di depressione, ansia, disturbi del sonno e affaticamento.

Uno stato di alterata elaborazione centrale del dolore, caratterizzato da una maggiore eccitabilità neuronale con conseguente iperalgesia (aumento della percezione dolorosa in risposta ad uno stimolo doloroso), e allodinia (dolore causato da uno stimolo normalmente non doloroso), rappresenta uno dei principali meccanismi proposti alla base dell'IBS e delle sue comorbidità. (21)

Da diversi studi emerge che, tra gli individui con sintomi di IBS persistenti da moderati a gravi, sono stati osservati livelli d'ansia, depressione e stress più elevati rispetto alla norma. Inoltre, è stato osservato che i pazienti che presentano un'evoluzione e un peggioramento dei sintomi dell'IBS riportano nel tempo anche un aumento dei sintomi psicologici (22). Tra le comorbidità psichiatriche, l'ansia, a differenza ad esempio del disturbo depressivo maggiore, è la comorbilità psichiatrica primaria nei pazienti con IBS.(23) Contribuiscono inoltre i disturbi del sonno, che amplificano il dolore, poiché la mancanza di sonno compromette le vie inibitorie del dolore, riducendo la capacità dell'individuo di farvi fronte (22). Risulta inoltre evidente l'importanza dell'ansia, definita come risposta a una minaccia prolungata e imprevedibile, che comprende cambiamenti cognitivi, fisiologici e affettivi. La comorbidità tra IBS e disturbi d'ansia è elevata. Come dimostrato negli ultimi anni, l'ansia e la depressione possono associarsi a maggiore burden sintomatologico e influenzare la risposta terapeutica, e i sintomi dell'IBS risultano spesso accentuati durante i periodi di eventi stressanti. A questo proposito si sottolinea come gli interventi psicologici e psichiatrici (psicoterapia e/o farmacoterapia) possano associarsi a un miglioramento della sintomatologia gastrointestinale. il trattamento psichiatrico (23).

1.4 Psiconutrizione e comportamento alimentare nell'IBS

I disturbi gastrointestinali e i disturbi alimentari spesso coesistono tra loro. Un numero crescente di evidenze ha dimostrato che i pazienti con un disturbo alimentare hanno una probabilità tre volte maggiore di presentare sintomi gastrointestinali rispetto a chi non ne è affetto. Questo fenomeno è riconducibile soprattutto alla presenza di comportamenti alimentari disordinati, restrittivi o irregolari. Patologie come l'IBS, che comportano dolore addominale, gonfiore, stitichezza, alterazioni dell'alvo, ecc., possono rendere l'atto di mangiare un'esperienza "scomoda". Questo, nel tempo, può causare carenze nutrizionali e problemi di salute in tali pazienti (24).

1.4.1 Percezione alimentare nei pazienti IBS

Nei pazienti IBS è stata riscontrata con frequenza non trascurabile la presenza del Disturbo Evitante/Restrittivo dell'Assunzione del Cibo (ARFID), caratterizzato da una persistente incapacità di soddisfare i bisogni nutrizionali con conseguente perdita di peso, carenze nutrizionali significative, dipendenza dall'alimentazione enterale o da integratori alimentari orali, oppure interferenza sostanziale con il funzionamento psicosociale. Questo disturbo non è guidato da preoccupazioni

relative al peso corporeo o alla forma fisica (comuni in altri disturbi alimentari, come l'anoressia), ma è causato dalla mancanza di interesse per il cibo, oppure dall'evitamento del cibo dovuto alla paura di subire conseguenze avverse, come soffocamento, vomito o dolore addominale, tipiche della patologia. I meccanismi che portano all'evitamento del cibo derivano probabilmente dal timore di una riacutizzazione dei sintomi. Diete eccessivamente restrittive possono esacerbare le carenze nutrizionali e il disagio psicologico, aumentando il rischio di comportamenti simili all'ARFID. Per questo motivo sono raccomandate supervisione professionale e reintroduzione graduale degli alimenti, che può migliorare la tolleranza e la fiducia nei confronti del cibo (1).

1.4.2 *Emotional eating* e *binge eating* nell'IBS

Nella patologia in analisi un aspetto molto importante su cui soffermarsi è sicuramente la presenza di due fenomeni distinti, riguardanti i disturbi alimentari analizzati dalla psiconutrizione. Il primo è il cosiddetto mangiare emotivo (*Emotional Eating*), associato alla tendenza a mangiare in risposta a forti emozioni negative: un concetto completamente diverso dall'alimentazione restrittiva, che rappresenta invece l'atto di ridurre l'apporto calorico per il controllo del peso corporeo. Secondo la letteratura, questo stile alimentare potrebbe influenzare negativamente la salute umana, correlandosi a depressione, eccesso di cibo e obesità. Diversi ricercatori hanno suggerito che i pazienti con alimentazione emotiva non riescano a distinguere la fame dalle emozioni negative, oppure risultino incapaci di individuare una modalità appropriata per affrontare tali emozioni. Pertanto, questi pazienti tendono a consumare grandi quantità di cibo, compresi alimenti altamente malsani, per regolare l'angoscia, l'ansia, lo stress e altri disagi psicologici. È stato inoltre osservato che le emozioni negative possono indebolire ulteriormente il controllo alimentare in questi pazienti. Alcuni studi suggeriscono che questo stile alimentare disfunzionale sia associato al cosiddetto *Binge Eating*, anch'esso associato all'IBS e secondo fenomeno correlato a questa patologia. (25).

Il *Binge Eating*, definito anche disturbo da alimentazione incontrollata, rappresenta un fenomeno molto più severo rispetto all'*Emotional Eating*: non va considerato semplicemente una cattiva abitudine alimentare, ma un vero e proprio disturbo del comportamento alimentare. A differenza dell'*Emotional Eating*, in cui è presente una componente emotiva estremamente forte ma viene comunque mantenuto un certo grado di consapevolezza, nel *Binge Eating* i fattori scatenanti sono spesso emozioni negative intense o diete altamente restrittive, che sfociano in un'abbuffata compulsiva e frenetica, durante la quale il paziente sperimenta una sensazione di perdita di controllo, seguita da marcato disagio. Questo disturbo si differenzia tuttavia da altri disturbi alimentari per l'assenza di comportamenti compensatori, come il vomito autoindotto o l'uso di lassativi (26).

Si potrebbe individuare un filo conduttore comune a questi tre fenomeni - *Emotional Eating*, *Binge Eating* e IBS - che li collega e li amplifica reciprocamente: lo stress. Sono state infatti identificate importanti correlazioni con lo stress psicosociale. Molti individui che manifestano questi comportamenti potrebbero essere predisposti a svilupparli nel tentativo di ridurre l'ansia o la disforia (26). Un'ulteriore ipotesi è che i sintomi acuti dell'IBS possano indurre i pazienti stessi a limitare severamente la propria dieta, evitando cibi specifici o sottoponendosi a lunghi periodi di restrizione, per il timore di riacutizzare i sintomi dell'IBS. Studi trasversali e revisioni indicano un'associazione tra pazienti che soffrono di *Binge Eating* e disturbi gastrointestinali funzionali, tra cui l'IBS.(26,27) È stato ipotizzato che i sintomi di quest'ultima, spesso innescati da specifici alimenti, (in particolare quelli ad alto contenuto di grassi), possano essere esacerbati dagli episodi di abbuffata. Per questo motivo, i pazienti che soffrono di *Binge Eating* potrebbero essere più inclini alla riacutizzazione dell'IBS o al suo sviluppo. In alcuni casi, infatti, sono stati osservati miglioramenti dei sintomi della patologia in correlazione con il miglioramento del *Binge Eating*, grazie a interventi psicologici.

1.4.3 Impulsività

All'interno del quadro biopsicosociale, la fisiopatologia dell'IBS può essere interpretata come il risultato di numerose interazioni tra fattori psicosociali e meccanismi biologici. I fattori di stress esterni, compresi gli eventi della vita, possono influenzare e alterare la regolazione e l'attività dell'asse cervello-intestino, contribuendo quindi all'insorgenza della patologia, all'aumento dei sintomi e alla risposta al trattamento. Secondo i ricercatori, i tratti di personalità identificati nei pazienti con disturbi gastrointestinali funzionali sono il nevroticismo, l'impulsività, l'estroversione, l'apertura all'esperienza, l'amicalità e la coscienziosità. Il primo, nello specifico, si riferisce ad una tendenza verso le emozioni negative (ansia, ostilità, depressione), con un'elevata reattività ai cambiamenti fisiologici, instabilità emotiva, vulnerabilità allo stress e un'inclinazione verso comportamenti impulsivi. Analizzando i pazienti con IBS, i punteggi di nevroticismo sono risultati significativamente più elevati soltanto nei soggetti con IBS a predominanza di diarrea (IBS-D), rispetto ai pazienti affetti da colite ulcerosa e ai pazienti di medicina generale. Questi pazienti risultavano significativamente più nevrotici e meno estroversi rispetto alla popolazione generale, ma significativamente meno nevrotici ed estroversi rispetto ai pazienti affetti da disturbi psiconevrotici (stato fobico d'ansia, disturbo ossessivo, disturbo isterico) (28).

L'impulsività rappresenta un altro aspetto estremamente importante: i soggetti con tratti impulsivi elevati presentano infatti un deficit nei meccanismi di inibizione della risposta a livello della corteccia prefrontale, in seguito a uno stimolo avverso esterno. L' impulso a ricercare una gratificazione immediata tramite il cibo può superare la capacità di autocontrollo, sfociando così nell'abbuffata

compulsiva (29,30). Elevati livelli di impulsività sono stati associati a una peggior risposta e a un maggior abbandono nei trattamenti per i disturbi alimentari (31,32). Nell'IBS i dati disponibili sull'aderenza alla dieta low-FODMAP sono limitati e i fattori psicologici sono stati indicati come possibili predittori della risposta (33). L'impulsività potrebbe avere inoltre un impatto potenzialmente rilevante sulla gestione clinica dei pazienti con IBS, in quanto i protocolli nutrizionali tipicamente proposti ai pazienti con IBS richiedono una forte capacità di pianificazione e di differimento della gratificazione. È pertanto un'ipotesi, che richiede conferma, che elevati livelli di impulsività rendano più complessa l'aderenza a protocolli nutrizionali che richiedono pianificazione e modificazioni comportamentali prolungate. In tal caso la valutazione neuropsicologica potrebbe essere utile per identificare i pazienti a maggior rischio di fallimento terapeutico, suggerendo un approccio terapeutico integrato e multidisciplinare.

1.5 Approcci terapeutici e gestione nutrizionale dell'IBS

L'intervento dietetico si riferisce a qualsiasi modifica o trattamento della dieta di un individuo, con un obiettivo pianificato che, di solito, è finalizzato a migliorare la salute generale dell'individuo o, più nello specifico, la sintomatologia della patologia (34). La gestione dietetica può essere considerata uno dei primi approcci terapeutici nei pazienti con IBS, in linea con l'esperienza comune dei pazienti secondo cui l'assunzione di cibo innesca o peggiora i sintomi della patologia.

1.5.1 Raccomandazioni dietetiche tradizionali

I consigli dietetici tradizionali, pur non costituendo una dieta strutturata, ma piuttosto una serie di raccomandazioni sullo stile di vita e sull'alimentazione, sono comunemente utilizzati come terapia di prima linea e forniscono una solida base per il miglioramento dei sintomi nei pazienti con IBS (1).

Le raccomandazioni per l'approccio iniziale nell'ambito delle cure primarie sono state presentate nelle linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Regno Unito. Viene sottolineata l'importanza dell'autogestione, che include l'incoraggiamento a migliorare i fattori generali dello stile di vita, come adottare abitudini alimentari sane, aumentare l'attività fisica e seguire semplici consigli dietetici, quali mangiare regolarmente, masticare accuratamente, evitare di saltare i pasti e assumere una quantità sufficiente di liquidi. È inclusa inoltre la limitazione di alcuni fattori dietetici, quali caffeina, alcol, cibi piccanti e cibi grassi. Queste restrizioni alimentari sono spesso segnalate dai pazienti con IBS come fattori che comportano un peggioramento dei sintomi gastrointestinali. Ad esempio, la caffeina può causare sintomi gastrointestinali non solo a causa dell'aumento della secrezione di acido gastrico ma anche attraverso una maggiore attività motoria del colon e della giunzione retto-sigmoidea. Inoltre, il consumo cronico di alcol altera l'assorbimento e disturba la motilità gastrointestinale e la permeabilità intestinale. I cibi piccanti, invece, possono

causare sensazioni di bruciore e dolore addominale, il cui effetto è dovuto alla sostanza bioattiva presente nei peperoncini, la capsaicina, che accelera il transito gastrointestinale attraverso recettori specifici e può indurre ipersensibilità viscerale, favorendo così la comparsa dei sintomi gastrointestinali. I cibi grassi, infine, influenzano la motilità dell'intestino tenue, stimolano il riflesso gastrocolico e amplificano l'ipersensibilità viscerale nei pazienti con IBS, contribuendo anch'essi al peggioramento dei sintomi gastrointestinali. Le linee guida suggeriscono inoltre di ridurre l'assunzione di amido resistente, cioè l'amido che sfugge alla digestione nell'intestino tenue e raggiunge integro il colon, spesso presente in alimenti processati o ricotti (35). L'amido resistente è tuttavia presente anche in legumi, patate cotte e raffreddate, banane acerbe e cereali integrali, e non è una caratteristica esclusiva degli alimenti ultra-processati. Un'ulteriore limitazione riguarda gli alimenti flatulenti, come cipolle, cavoli e legumi, nonché le bevande gassate e i dolcificanti artificiali. Un altro aspetto degno di nota è la modulazione dell'apporto di fibre, la cui quantità e tipologia (solubili o insolubili) devono essere calibrate in base al profilo sintomatologico del paziente (36).

In generale, se queste strategie iniziali non riescono a migliorare i sintomi, il medico può prendere in considerazione l'invio del paziente refrattario alle cure secondarie, per una gestione dietetica più avanzata.

1.5.2 Dieta low-FODMAP

Una dieta sviluppata specificamente per la cura dell'IBS è la dieta a basso contenuto di oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e polioli fermentabili (low-FODMAP). Quando la strategia di gestione dietetica di prima linea, citata nel paragrafo precedente, non porta a un adeguato controllo dei sintomi, viene spesso proposta questa tipologia di dieta (36).

FODMAP è l'acronimo di *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols* (oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e polioli fermentabili); un gruppo di carboidrati a catena corta scarsamente assorbiti e non completamente digeriti nell'intestino tenue umano. Questo gruppo include fruttani, frutto-oligosaccaridi, galatto-oligosaccaridi, fruttosio in eccesso, polioli e lattosio. A causa della mancanza di enzimi digestivi idrolitici specifici (fruttani e GOS), la capacità limitate del trasportatore GLUT5 (fruttosio in eccesso), l'assorbimento lento per diffusione passiva (polioli) e la ridotta attività della lattasi in età adulta (lattosio), questi FODMAP vengono fermentati dal microbiota del colon, con conseguente produzione di gas quali idrogeno, metano e anidride carbonica. Questa fermentazione può provocare distensione luminale e sintomi quali dolore addominale, gonfiore e flatulenza. Inoltre, i FODMAP sono composti osmoticamente attivi, in grado di attirare acqua nel lume intestinale, il che può aumentare la liquidità delle feci, portando potenzialmente a diarrea e a un ulteriore disagio correlato alla distensione. Questi effetti si verificano

in tutti gli individui, ma diventano sintomatici solamente in quelli più suscettibili: nei pazienti con IBS, spesso caratterizzati da una maggiore permeabilità intestinale o da ipersensibilità viscerale, i sintomi possono risultare più evidenti ed accentuati, contribuendo in modo significativo al carico sintomatologico del fenotipo IBS e a una ridotta qualità della vita (1) .

Nello specifico, gli alimenti ad alto contenuto di FODMAP, temporaneamente limitati durante la fase iniziale della dieta, sono elencati nella tabella riportata di seguito (Tabella 1).

Si è potuto osservare che gli alimenti FODMAP, una volta raggiunto il tratto intestinale, producono questi effetti non solo attraverso la fermentazione, ma probabilmente anche attraverso interazioni con il microbiota, il metaboloma, la permeabilità e l'immunità intestinale. Essendo carboidrati a catena corta altamente fermentabili, i FODMAP sono rapidamente fermentati dai batteri con una produzione di acidi grassi a catena corta e acidi organici. Inoltre, tendono a sostenere la crescita di batteri benefici come i Bifidobatteri. È per questo che la restrizione di tali alimenti si associa a una riduzione dei Bifidobatteri, mentre gli effetti sulla diversità complessiva sono poco chiari.(37) Inoltre, è stato ipotizzato che la fermentazione rapida di questi substrati possa favorire l'espansione della popolazione batterica dell'intestino tenue (37).

Questa dieta è stata valutata in molteplici studi controllati e randomizzati, che ne hanno rivelato i benefici sintomatici in una percentuale significativa di pazienti con IBS. Ad oggi è riconosciuta come una terapia efficace ed è adottata in diverse linee guida cliniche nazionali. Questa dieta prevede tre fasi:

1. **Prima fase**: fase di restrizione, di durata prevista di 4-6 settimane, che prevede una drastica riduzione degli alimenti ad alto contenuto FODMAP.
2. **Seconda fase**: fase di reintroduzione, della durata prevista di 6-8 settimane, che prevede la progressiva reintroduzione degli alimenti FODMAP, un alimento o un gruppo alimentare alla volta, al fine di individuare quale gruppo generi i sintomi.
3. **Terza fase**: fase di personalizzazione (mantenimento) a lungo termine, che consente di mantenere il controllo dei sintomi e l'adeguatezza nutrizionale.

Come riportato dall'articolo citato(38), la network meta-analysis di trial clinici randomizzati ha permesso di stimare che la dieta low-FODMAP, rispetto alla dieta abituale, riduce il rischio di non miglioramento dei sintomi globali dell'IBS (RR 0,67; IC 95% 0,48-0,91) ed è risultata superiore ad altri interventi dietetici, inclusi i consigli BDA/NICE. Inoltre, per quanto riguarda la fase di reintroduzione e personalizzazione, la review di Zhang e Su (37) riporta che fino all'83% dei pazienti, dopo la fase di reintroduzione e personalizzazione della dieta, ha mostrato una riduzione superiore a

50 punti sulla scala di gravità dei sintomi dell'IBS, con una riduzione dei sintomi compresa tra il 55% e l'89%. Inoltre, l'adeguatezza nutrizionale della dieta e i livelli di assunzione di FODMAP sono tornati ai valori basali abituali, con conseguenti miglioramenti della qualità della vita (37).

Ad oggi sono in corso ricerche volte a ottenere risposte definitive sui potenziali effetti a lungo termine di tale dieta sull'adeguatezza nutrizionale e sul microbiota intestinale, poiché si ritiene che la riduzione dell'apporto di substrati prebiotici, tipica della fase restrittiva della dieta low-FODMAP, possa alterare la composizione batterica intestinale, riducendo i ceppi protettivi. Un ulteriore rischio è rappresentato dalla possibile insorgenza di carenze nutrizionali, dovute a una drastica riduzione dell'introito di fibre, fruttani e micronutrienti essenziali, qualora la dieta non venga seguita sotto la supervisione di un professionista. Infine, va considerato anche il risvolto psicologico della dieta: trattandosi di un protocollo estremamente rigido, esso può esacerbare l'ansia alimentare e favorire lo sviluppo di disturbi alimentari funzionali in soggetti vulnerabili.

Tabella 1 : Alimenti FODMAP

Gruppo FODMAP	Esempio	Spiegazione
Oligosaccaridi (fruttani e galatto-oligosaccaridi)	Frumento/grano (pane, pasta e biscotti), orzo, segale, legumi, pistacchi e anacardi, carciofi, cipolle, aglio	- Fruttani: catene di molecole di fruttosio - Galatto-oligosaccaridi: carboidrati non digeriti nell'intestino tenue che arrivano nel colon
Disaccaridi (lattosio = glucosio+galattosio)	Latte di mucca/capra/pecora, yogurt, formaggi freschi e cremosi	Carenza/assenza di enzima lattasi (mancata scissione del lattosio nell'intestino tenue)
Monosaccaridi (fruttosio)	Mele, pere, anguria, mango, miele, fichi	Mancanza di equilibrio tra glucosio e fruttosio: determina uno scarso assorbimento del fruttosio (eccesso)
Polioli (alcoli di zucchero, come sorbitolo, mannitolo, maltitolo)	Pere, mele, funghi, cavolfiore, frutta a nocciolo, piselli, gomme da masticare, dolci senza zucchero	Alcoli degli zuccheri scarsamente assorbiti, o molto lentamente per diffusione passiva

Note. Raffigurati i gruppi FODMAP con i relativi esempi e la spiegazione del gruppo alimentare

1.5.3 Strategie alimentari emergenti

Negli ultimi anni, nonostante l'efficacia della dieta low-FODMAP nella gestione sintomatologica dell'IBS, a causa dei potenziali limiti spiegati nel paragrafo precedente, sono state valutate ulteriori strategie nutrizionali alternative. Queste strategie alternative sono utilizzate per ridurre al minimo la disbiosi del microbiota, evitando restrizioni eccessive e cercando di aumentare l'aderenza dei pazienti al piano alimentare.

Fino al 20 % della popolazione generale non celiaca, compresi i pazienti IBS, ha mostrato un aumento dei sintomi gastrointestinali in seguito all'assunzione di grano o glutine. Ciò può essere dovuto al fatto che i componenti del grano - tra cui il glutine, i FODMAP come i fruttani, i frutto-oligosaccaridi, e proteine come gli inibitori dell'alfa-amilasi/tripsina - sono considerati, in alcuni casi, elementi scatenanti dei sintomi dell'IBS. Per questo motivo, tra le più recenti strategie alimentari per il trattamento della sintomatologia dell'IBS vi è l'introduzione di piani alimentari privi di glutine in pazienti con IBS non celiaci. La relazione tra il glutine e gli altri componenti del grano è ulteriormente complicata dalla presenza di fruttani, che possono aumentare il contenuto di acqua luminale e la produzione di gas, esacerbando i sintomi nei pazienti sensibili. I risultati riportati nell'articolo citato (1) suggeriscono che questo tipo di dieta possa migliorare i sintomi nei pazienti con IBS, in particolare quelli con fenotipo a predominanza diarroica (IBS-D); tuttavia, si è ipotizzato che questo effetto positivo sia da attribuire principalmente alla riduzione dei fruttani e altri FODMAP presenti nel grano, piuttosto che al glutine in sé (1). Allo stesso tempo, se non correttamente bilanciata, questa dieta potrebbe comportare un aumento dell'assunzione di lipidi e carboidrati semplici a scapito di proteine e carboidrati complessi, aumentando il rischio di obesità, diabete e sindrome metabolica. Inoltre, questo piano alimentare presenta un rischio a lungo termine di squilibri nell'apporto di micronutrienti, in particolare per quanto riguarda l'assunzione giornaliera di vitamina D, B12, ferro, zinco, magnesio, calcio e fibre, che possono risultare insufficienti, con conseguenti complicazioni cliniche (es. osteopenia, osteoporosi, anemia o stitichezza).

Un'ulteriore strategia emergente è rappresentata dall'utilizzo della dieta mediterranea per il suo effetto antinfiammatorio. Essa è un modello dietetico tradizionale caratterizzato da un elevato consumo di cereali integrali, frutta, verdura, frutta secca e semi. Vengono consumati con moderazione pesce, pollame e latticini, mentre carne rossa e i cibi ricchi di zuccheri vengono solo occasionalmente inseriti. È stato ampiamente studiato come questo modello alimentare sia associato a numerosi benefici per la salute, sia a livello cardiovascolare, metabolico e cognitivo, sia nella prevenzione e nel miglioramento di disturbi psicologici. Questi effetti positivi sono stati ricondotti alla produzione di molecole antinfiammatorie di derivazione microbica e di composti neuroattivi. Parallelamente, è

stato ipotizzato che questa dieta possa esercitare effetti benefici anche sui sintomi gastrointestinali, attraverso la modulazione del microbiota intestinale, la riduzione dell'infiammazione della mucosa intestinale, il rafforzamento della barriera intestinale e la corretta regolazione della motilità gastrointestinale. Nello specifico, l'aderenza a questo piano alimentare è stata associata anche a un aumento della diversità del microbiota intestinale e a una maggiore produzione di SCFA, molecole importanti per le loro proprietà antinfiammatorie.

Un'ultima dieta emergente associata al trattamento dell'IBS è la dieta a ridotto contenuto di amido e saccarosio. Nello specifico, recenti studi hanno evidenziato varianti ipomorfiche (a perdita parziale di funzione) del gene della sucrasi-isomaltasi in pazienti adulti con IBS-D. Applicando una dieta priva di substrati di questo enzima, ovvero saccarosio e amido, si sono ottenuti miglioramenti sintomatologici. Questo piano alimentare prevede l'eliminazione della maggior parte degli zuccheri e degli alimenti ad alto contenuto di amido, permettendo all'organismo di digerire i carboidrati residui senza il ricorso a tale enzima. In questo modo si previene l'accumulo, a livello del colon, dei substrati enzimatici che, nei pazienti con deficit di questo enzima, andrebbero incontro a fermentazione, causando flatulenza e diarrea osmotica. Tuttavia, poiché i test genetici non vengono eseguiti di routine nei pazienti con IBS, questa dieta non può essere ancora pienamente raccomandata, in attesa di dati più consistenti (1).

1.6 Problema clinico dell'aderenza terapeutica e del dropout nei percorsi nutrizionali

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'**aderenza** come il grado in cui il comportamento della persona, in termini di assunzione di farmaci, diete o cambiamenti nello stile di vita, corrisponde alle raccomandazioni concordate con un operatore sanitario. Da essa si differenzia la **compliance**, definita come il grado in cui un paziente segue correttamente i consigli medici. Un altro termine frequente è la **persistenza**, definita come la durata del tempo durante la quale un paziente prosegue il trattamento (39). Nel presente studio viene indicato con il termine *mantenimento del percorso (retention),* il proseguimento del programma nel tempo nelle rivalutazioni previste tra coloro che hanno avviato il programma. Nel contesto della gestione di un paziente con IBS, l'aderenza terapeutica a un percorso nutrizionale può risultare variabile e instabile. Sebbene i protocolli dietetici, come ad esempio la dieta low-FODMAP, rappresentino un pilastro del percorso terapeutico, la loro natura restrittiva li rende al contempo difficili da mantenere costantemente nel tempo. Nei trial clinici pubblicati la natura restrittiva della dieta low-FODMAP può favorire l'abbandono dello studio: in un RCT pilota il dropout per effetti collaterali o difficoltà di aderenza ha raggiunto circa il 26% dei pazienti con dieta low-FODMAP tradizionale (40). Nelle meta-analisi i pazienti che abbandonano lo studio sono inoltre conteggiati come fallimenti terapeutici nell'analisi Intention-to-Treat (38). Nel

presente studio, il **dropout** non è stato considerato sinonimo di mancata aderenza dietetica, ma è stato definito operativamente come interruzione del percorso assistenziale prima del raggiungimento di T3 tra i pazienti che avevano iniziato il programma.

Alla luce di queste criticità, questi percorsi nutrizionali richiedono un'attenta supervisione da parte di uno specialista, in particolare quelli che comportano restrizioni dietetiche. Frequentemente, infatti, molti pazienti tendono a seguire gli interventi dietetici in autonomia, avvalendosi di una guida scarsa o assente da parte dei professionisti. Per tali ragioni, prima di raccomandare forme più sofisticate di percorsi nutrizionali, è indispensabile tenere conto del contesto socio-ambientale del paziente, compresa la volontà e la capacità di cucinare, l'accessibilità economica agli alimenti e il grado di supporto familiare. (41)

Tra i potenziali fattori organizzativi può anche essere considerata la **latenza** - ovvero il tempo di attesa tra l'invio al percorso e il primo contatto, la cui possibile associazione con l'ingresso nel percorso è stata valutata nel presente studio.

In questo scenario, un aspetto certamente importante da non sottovalutare, ai fini della prevenzione dell'abbandono terapeutico, è la **multidisciplinarità**. Essa si definisce come l'integrazione sinergica tra i diversi specialisti - quali il gastroenterologo e il nutrizionista, affiancati, laddove necessario, dallo psicologo - che consente di edificare un'alleanza terapeutica solida. Tale alleanza può contribuire a motivare il paziente, a rafforzarne il supporto e a favorire la continuità del percorso.

2. SCOPO DELLA RICERCA

Nello specifico, per questo studio sono stati considerati tutti i pazienti adulti con diagnosi documentata di IBS inviati consecutivamente al percorso clinico nutrizionale denominato "Percorso Salute" tra giugno 2023 e novembre 2025, indipendentemente dall'effettiva prenotazione. Il Percorso Salute si propone di offrire ai pazienti, a seguito di una visita medica con uno specialista, la possibilità di essere inseriti in un percorso nutrizionale strutturato. L'analisi condotta è di tipo retrospettivo, in quanto sono stati presi in considerazione tutti i pazienti IBS inviati al Percorso Salute tra giugno 2023 e novembre 2025, indipendentemente dal completamento del percorso. Lo studio ha valutato distintamente i fattori associati alla permanenza nel programma, all'adesione iniziale e al mantenimento nel percorso nei diversi timepoint di follow-up.

2.1 Obiettivo primario

L'obiettivo primario dello studio consisteva nel valutare se le caratteristiche di complessità clinica presenti al basale fossero associate all'interruzione del Percorso Salute prima del T3 nei pazienti con IBS che avevano iniziato il programma. In particolare, sono stati considerati tre fenotipi clinici: fenotipo intestino-cervello, fenotipo di complessità dietetica e fenotipo di complessità farmacologica.

L'outcome primario era pertanto l'interruzione del programma prima di T3, definita come il

mancato raggiungimento della valutazione T3 tra i pazienti che avevano iniziato il percorso al T0.

2.2 Obiettivi secondari

Gli obiettivi secondari dello studio erano:

- descrivere le caratteristiche demografiche e cliniche della coorte di pazienti con IBS inviati al programma e dei pazienti che avevano effettivamente iniziato il percorso
- valutare i fattori associati all'adesione iniziale al programma, definita come prenotazione della valutazione nutrizionale iniziale tra tutti i pazienti inviati
- valutare i fattori associati al mantenimento nel percorso ai timepoint intermedi T1 e T2 tra i pazienti che avevano iniziato il programma
- analizzare le variazioni longitudinali del peso corporeo, dell'indice di massa corporea (BMI) e della percentuale di massa grassa dal T0 al T3 e descrivere l'andamento nel tempo dell'aderenza alla dieta mediterranea mediante il punteggio Medi-Lite

Sono state inoltre condotte analisi esplorative volte a valutare l'associazione tra il carico fenotipico complessivo e l'interruzione del programma e analisi di sensibilità nei pazienti con sottotipo di IBS documentato.

3.MATERIALI E METODI

3.1 Studio e setting clinico

Il presente studio è stato impostato come uno studio di coorte retrospettivo volto a valutare l'adesione iniziale e il mantenimento nel percorso in un programma nutrizionale strutturato rivolto a pazienti con sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS). La ricerca è stata condotta presso l'Humanitas Research Hospital di Rozzano, Milano, Italia, nello specifico all'interno del progetto multidisciplinare in atto denominato "Percorso Salute" (PS). Il Percorso Salute è un programma nutrizionale strutturato attivato dopo l'invio medico. Il programma prevede valutazioni nutrizionali periodiche e supporto tra le visite, con possibilità di rinnovo mensile concordato tra paziente e professionista della nutrizione. Nel presente studio sono state analizzate esclusivamente le componenti del percorso rilevanti per la gestione nutrizionale dei pazienti con IBS.

Lo studio è stato riportato in conformità alle linee guida Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (42).

Lo studio ha consentito di valutare retrospettivamente i fattori associati all'adesione iniziale e al successivo mantenimento nel percorso nel programma. Nello specifico l'analisi retrospettiva sviluppata è caratterizzata da una coorte composta da 274 pazienti affetti da IBS (di cui 173 con la prenotazione alla prima visita e i restanti 101 senza di essa) inviati al Percorso Salute nel periodo compreso tra giugno 2023 e novembre 2025. Tali percorsi risultavano quindi terminati o interrotti al momento delle analisi. L'analisi ha consentito l'identificazione dei predittori del completamento del percorso, dei fattori di rischio di dropout (abbandono del percorso) e della mancata prenotazione iniziale.

3.2 Popolazione dello studio

Durante il periodo di studio, 1.030 pazienti sono stati inviati al PS per qualsiasi indicazione. Per il presente studio sono stati considerati i pazienti adulti con diagnosi di IBS formulata dal medico gastroenterologo inviante.

Erano eleggibili i pazienti di età ≥18 anni con diagnosi documentata di IBS effettuata dal medico inviante. Complessivamente, 274 pazienti soddisfacevano tali criteri e tutti sono stati inclusi nella coorte analitica. Non sono state applicate ulteriori esclusioni dopo l'identificazione della coorte IBS.

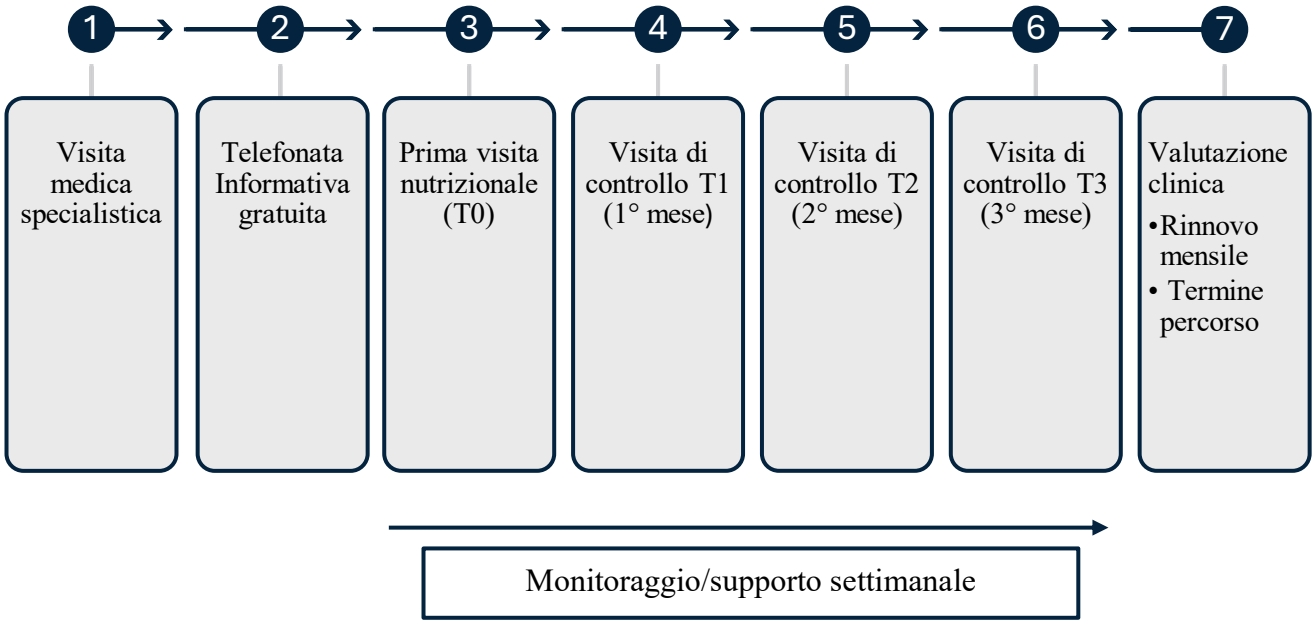
3.3 Il protocollo nutrizionale e le fasi del "Percorso Salute"

Il protocollo nutrizionale consiste in un piano alimentare personalizzato per lo specifico paziente, elaborato tramite l'anamnesi e la valutazione dello stato di salute del paziente. Nello specifico dopo

aver effettuato una prima visita con un professionista medico specialista Humanitas, i pazienti venivano contattati telefonicamente, a titolo informativo e gratuito, da un professionista qualificato della nutrizione, dietista o biologo nutrizionista, che illustrava la struttura e gli obiettivi del programma, nonché il supporto nutrizionale disponibile, per iniziare contestualmente a creare un primo rapporto di fiducia professionista-paziente. In un secondo momento, i pazienti che accettavano di partecipare venivano successivamente sottoposti ad una valutazione nutrizionale completa al basale (T0), della durata di trenta minuti, nella quale viene definita l'anamnesi del paziente e viene effettuata un'indagine strumentale, con la bilancia impedenzometrica, che rileva il peso corporeo, la massa grassa, l'indice di massa corporea BMI, tutti parametri che consentono al nutrizionista di proseguire nell'analisi della composizione corporea e, di conseguenza, di scegliere e prescrivere il corretto piano alimentare individualizzato. A seguito della prima visita, definita all'interno del database di raccolta dei dati, visita T0, seguono le visite di controllo T1, T2, T3. Il dataset analitico è stato limitato alle visite da T0 a T3. T3 è stato selezionato come endpoint principale di mantenimento nel percorso perché corrispondeva approssimativamente al completamento del percorso programmato di restrizione, reintroduzione e personalizzazione della durata complessiva di circa tre mesi.

Durante il programma, i pazienti ricevevano un supporto nutrizionale telefonico con frequenza approssimativamente settimanale, mentre le rivalutazioni formali venivano effettuate a intervalli di circa un mese. Nei pazienti con IBS il percorso dietetico era generalmente basato su un approccio low-FODMAP. Quest'ultimo prevedeva un adattamento più breve del protocollo standard (cfr. par. 1.5.2): una fase iniziale restrittiva, di durata circa un mese, seguita da circa due mesi di progressiva reintroduzione degli alimenti e personalizzazione del piano alimentare, per un totale di circa tre mesi. La reintroduzione è un processo individuale e altamente specifico per il singolo paziente, in base alla risposta sintomatologica, inclusi i sintomi riferiti durante i contatti settimanali, le preferenze alimentari, le esigenze pratiche o legate allo stile di vita del paziente. Nello specifico la visita T1 corrispondeva approssimativamente al termine della prima fase restrittiva, mentre le tempistiche T2 e T3 riflettevano la fase progressiva di reintroduzione e successiva personalizzazione. Ad ogni rivalutazione mensile la prosecuzione del programma veniva concordata tra il paziente e il professionista e i pazienti potevano interrompere il programma in qualsiasi momento. (Figura 1)

Figura 1: Percorso Salute



Note. Il diagramma raffigurato illustra lo sviluppo temporale del protocollo nutrizionale del Percorso Salute. È articolato in 7 fasi successive. L'intervento comprende la valutazione medica specialistica (fase 1), l'ingaggio telefonico informativo gratuito (fase 2), la prima visita nutrizionale con la caratterizzazione fenotipica-nutrizionale al basale (T0, fase 3). Il protocollo prosegue con le successive rivalutazioni clinico-nutrizionali a cadenza mensile (T1, T2, T3; fasi 4-6), corrispondenti alle fasi sequenziali della dieta low-FODMAP. Contemporaneamente a queste visite è presente un monitoraggio/supporto settimanale da parte del professionista per aiutare il paziente. Il percorso converge con la valutazione clinica (fase 7) che determina la conclusione del protocollo o l'eventuale estensione del follow-up.

3.4 Fonte dei dati e raccolta dei dati

I dati relativi allo studio sono stati estratti da due fonti: il database amministrativo del Percorso Salute, che contiene informazioni demografiche, relative all'invio, ai contatti, e al follow-up, registrate contestualmente nell'ambito dell'assistenza clinica di routine; e la documentazione clinica del medico inviante, dalla quale sono state estratte retrospettivamente le variabili cliniche specifiche dell'IBS.

Le variabili demografiche, relative all'invio e al follow-up sono state estratte direttamente dal database amministrativo. Le variabili cliniche specifiche dell'IBS (sottotipo di IBS, caratteristiche dei sintomi, precedenti trattamenti dietetici e farmacologici e comorbidità dell'asse intestino-cervello) sono state estratte dalla documentazione clinica da un unico revisore, utilizzando una scheda di raccolta dati standardizzata (case report form, CRF).

Le misurazioni antropometriche sono state effettuate direttamente durante le valutazioni nutrizionali mediante analizzatori professionali di bioimpedenza disponibili presso l'ambulatorio, principalmente un Tanita DC-240 MA (Classe III). Il peso corporeo è stato misurato direttamente, mentre l'indice di massa corporea BMI e la percentuale di massa grassa sono stati derivati dalle misurazioni effettuate dal dispositivo e dall'output del relativo software. L'aderenza alla dieta mediterranea è stata valutata mediante il punteggio validato Medi-Lite e classificata nelle categorie ≤5, 6–9 e ≥10, secondo le categorie utilizzate nel database nutrizionale (43).

Il dataset analitico è stato limitato ai timepoint da T0 a T3, indipendentemente dalla disponibilità di ulteriori osservazioni nel database amministrativo per i pazienti che proseguivano il programma oltre T3. Le variabili cliniche utilizzate per la fenotipizzazione sono state ricavate dalla documentazione disponibile prima o al momento dell'invio al programma nutrizionale.

Per limitare il selection bias, sono stati inclusi tutti gli invii consecutivi eleggibili durante il periodo di studio. I fenotipi clinici sono stati definiti prima della modellizzazione degli outcome. Sono state effettuate analisi di sensibilità per valutare l'impatto della documentazione incompleta del sottotipo IBS e dei dati mancanti relativi all'età sull'analisi dell'adesione iniziale al programma.

3.5.1 Outcome

L'endpoint primario era l'interruzione del programma prima della visita T3, definita operativamente come il mancato raggiungimento della valutazione T3 tra i pazienti che avevano iniziato il programma. T3 è stato selezionato come principale endpoint di mantenimento poiché corrispondeva approssimativamente al completamento del percorso programmato di tre mesi di restrizione, reintroduzione e personalizzazione del piano alimentare previsto. Gli endpoint secondari comprendevano l'adesione iniziale al programma, definita come prenotazione della valutazione

nutrizionale iniziale tra tutti i pazienti inviati, il mantenimento a T1 e T2 e le variazioni longitudinali dei parametri antropometrici e nutrizionali da T0 a T3.

3.5.2 Fenotipi clinici

Sono stati individuati e definiti tre fenotipi clinici binari sulla base della documentazione clinica antecedente all'invio e prima della modellizzazione degli outcome:

- Fenotipo intestino-cervello: presenza di almeno una delle seguenti condizioni ansia o depressione, disturbi del sonno oppure fibromialgia/cefalea cronica. Questo fenotipo era finalizzato a cogliere la dimensione delle comorbidità dell'asse intestino-cervello nella patologia IBS.
- Fenotipo di complessità dietetica: presenza di almeno una delle seguenti condizioni precedente ricorso a molteplici strategie dietetiche, restrizione dietetica in corso clinicamente rilevante oppure un comportamento di evitamento degli alimenti. Questo fenotipo era finalizzato a cogliere una maggiore complessità della gestione dietetica precedente.
- Fenotipo di complessità farmacologica: precedente esposizione ad almeno due delle quattro categorie terapeutiche, antispastici, terapie modificanti l'alvo, neuromodulatori e rifaximina e/o probiotici. Questo fenotipo era finalizzato a cogliere una maggiore complessità della precedente gestione farmacologica.

È stata inoltre calcolata, per le analisi esplorative, una variabile derivata aggiuntiva, definita carico fenotipico (0, 1, 2, o 3 fenotipi presenti). Questa variabile non è mai stata inclusa nello stesso modello insieme ai tre fenotipi individuali.

Quando la documentazione clinica disponibile non era sufficiente per assegnare un fenotipo, lo stato fenotipico è stato codificato come mancante. Non è stata effettuata alcuna imputazione. I fenotipi erano concepiti come sintesi clinicamente interpretabili delle informazioni routinariamente disponibili e non costituivano strumenti di classificazione validati esternamente.

3.5.3 Covariate

Il modello multivariabile primario include sesso ed età (continua). Il sottotipo di IBS era stato inizialmente considerato come covariata aggiuntiva. Tuttavia, la verifica retrospettiva dei dati ha evidenziato che il sottotipo non poteva essere determinato in modo affidabile sulla base della documentazione disponibile in una proporzione sostanziale di pazienti. Il sottotipo di IBS è stato pertanto escluso dai modelli multivariabili primari. È stata effettuata un'analisi di sensibilità post hoc nei pazienti con sottotipo documentato (IBS-D, IBS-C, IBS-M), includendo il sottotipo di IBS come covariata aggiuntiva.

3.6 Analisi statistica

Tutte le analisi statistiche sono state svolte utilizzando il software jamovi (versione 2.6 con il modulo GAMLj3). Il database è stato creato in precedenza in un documento di fogli di calcolo elettronici di Microsoft Excel, (versione 16.111.1), con tutti i relativi campi organizzati in colonne, associate per ciascuna riga al singolo paziente. Solo al termine della compilazione dei fogli elettronici si è passati all'importazione della matrice dati nel software statistico per l'analisi.

Non è stata applicata alcuna correzione per confronti multipli alle analisi secondarie ed esplorative. Tali risultati sono stati pertanto considerati generatori di ipotesi.

3.6.1. Gestione dei dati mancanti

Prima di procedere con le analisi statistiche è stata condotta una prima fase di verifica della qualità, pulizia e completezza del dataset.

Le analisi descrittive sono state basate sulle osservazioni disponibili. I modelli di regressione logistica multivariabile sono stati basati sui casi completi per le variabili incluse in ciascun modello. I modelli longitudinali a effetti misti includevano tutte le osservazioni ripetute disponibili e non richiedevano dati completi a tutti i timepoint. Non è stata effettuata alcuna imputazione dei dati mancanti.

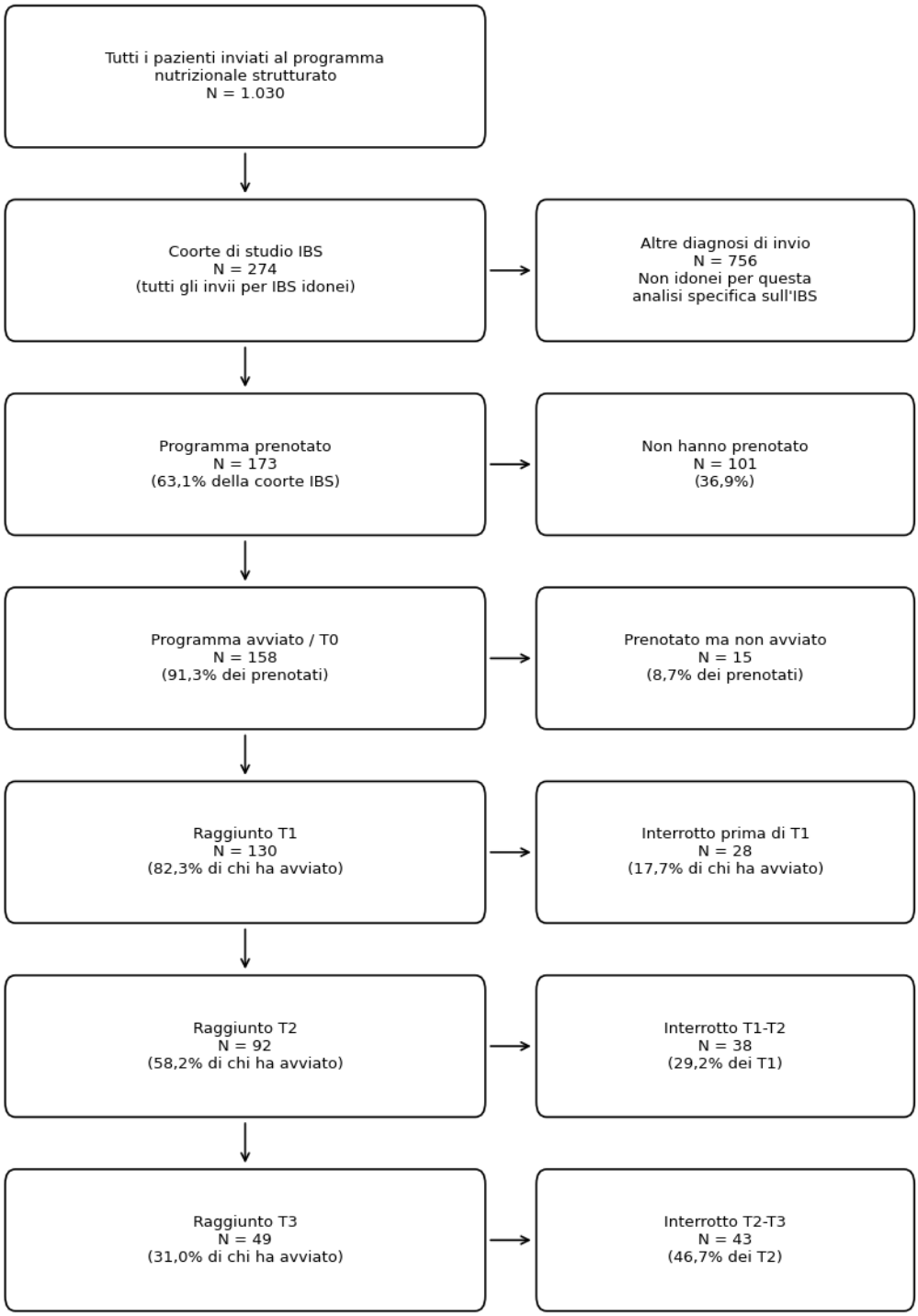
3.6.2 Soglia di significatività statistica

Per tutte le analisi condotte per questo studio, la soglia di significatività statistica è stata fissata a 0,05. Pertanto, un valore di $p < 0,05$ (a due code) è considerato indicativo di una differenza o associazione statisticamente significativa.

3.6.3 Statistica descrittiva e valutazione normalità

L'analisi statistica descrittiva consente di organizzare e raccogliere i dati completi necessari per lo svolgimento dell'analisi. Essa fornisce una panoramica generale della coorte dei pazienti con IBS inviati al programma e per i pazienti che lo avevano iniziato, eseguita distintamente sulle variabili continue e sulle variabili categoriali. Nello specifico per le variabili continue sono state riportate la media +/- la deviazione standard (DS) se la distribuzione dei dati risulta normale, la mediana [IQR] se la distribuzione non è normale. Diversamente per le variabili categoriali sono state riportate la frequenza assoluta (n) e la percentuale relativa (%). Sono state inoltre riportate la prevalenza di ciascun fenotipo clinico e la distribuzione del carico fenotipico (0-3). È stato costruito un diagramma di flusso dei pazienti per illustrare il percorso dall'invio all'inizio del programma e le successive valutazioni T1, T2, T3. (Figura 2)

Figura 2. Identificazione della coorte dello studio e flusso dei pazienti attraverso il programma strutturato di assistenza nutrizionale guidato da un nutrizionista



Note. Durante il periodo di studio, 1.030 pazienti sono stati inviati al programma di assistenza nutrizionale strutturato. Di questi pazienti, 274 pazienti inviati con diagnosi di IBS hanno costituito la coorte di studio. I rimanenti 756 invii presentavano altre diagnosi primarie e non sono risultati idonei per questa analisi specifica sull'IBS. Le percentuali relative alla prenotazione sono calcolate sulla coorte IBS. Le percentuali relative alle successive interruzioni si basano sullo stadio pertinente precedente. Complessivamente, 109 dei 158 pazienti che hanno avviato il programma (69,0%) non hanno raggiunto il T3. Le motivazioni della mancata prenotazione, del mancato avvio dopo la prenotazione e della successiva interruzione non sono state registrate in modo sistematico.

3.6.4. Analisi primaria: predittori dell'interruzione del programma prima di T3

Tra i pazienti che avevano iniziato il percorso, le associazioni con l'interruzione prima del T3 sono state valutate mediante una regressione logistica multivariabile, includendo età, sesso, fenotipo intestino-cervello, fenotipo di complessità dietetica e fenotipo di complessità farmacologica.

I risultati sono stati riportati come odds ratio (OR) con intervalli di confidenza al 95% e valori di p a due code. La multicollinearità tra i predittori è stata valutata mediante i variance inflation factor (VIF).

3.6.5 Analisi secondarie

3.6.5.1 Adesione iniziale al programma

La prima analisi secondaria risulta l'adesione iniziale al programma. È stata valutata nella coorte di pazienti con IBS inviati mediante una regressione logistica multivariabile. Il modello è stato limitato alle variabili disponibili prima dell'inizio del programma e adeguatamente rappresentate sia tra i pazienti che avevano prenotato sia tra quelli che non avevano prenotato la valutazione iniziale.

Il modello finale includeva sesso, fenotipo intestino-cervello, fenotipo di complessità farmacologica e latenza tra invio e contatto. L'età non è stata inclusa nel modello primario di adesione poiché la sua disponibilità risultava fortemente sbilanciata in base allo stato di prenotazione, circostanza che avrebbe ridotto sostanzialmente il campione di casi completi. È stata pertanto effettuata un'analisi di sensibilità includendo l'età nei pazienti con dati completi relativi all'età. La complessità dietetica non è stata inclusa poiché risultava documentata in modo inadeguato nei pazienti che non avevano prenotato il programma.

3.6.5.2 Mantenimento ai singoli timepoint

La seconda analisi secondaria ha valutato il mantenimento nel percorso ai singoli timepoint. Sono stati applicati modelli separati di regressione logistica per il mantenimento a T1 e T2 nella coorte degli iniziatori, utilizzando lo stesso set di base di predittori. Queste analisi hanno valutato se gli stessi fenotipi clinici basali fossero associati al mantenimento nelle fasi iniziali del programma.

3.6.5.3 Evoluzione longitudinale dei parametri antropometrici e nutrizionali

Un'ulteriore analisi secondaria ha valutato l'evoluzione longitudinale dei parametri antropometrici e nutrizionali.

L'evoluzione del peso, BMI e percentuale di massa grassa da T0 a T3 è stata analizzata mediante modelli lineari a effetti misti, con un'intercetta casuale per paziente e il tempo modellato come fattore

categorico (T0, T1, T2, T3). Gli effetti fissi includevano il tempo, con aggiustamento per sesso ed età.

Sono state inizialmente valutate strutture di covarianza residua autoregressiva di primo ordine [AR (1)] e non strutturata. Quando una struttura candidata non raggiungeva la convergenza o generava avvertimenti relativi all'identificabilità dei parametri, veniva valutata una struttura residua più semplice di tipo identity. Tra i modelli tecnicamente validi e convergenti, la struttura di covarianza residua è stata selezionata sulla base dell'Akaike Information Criterion (AIC), privilegiando la specificazione più parsimoniosa quando l'adattamento del modello risultava comparabile.

Questi modelli consentono di includere tutte le osservazioni disponibili assumendo che i dati mancanti siano missing at random (MAR), condizionalmente alle covariate osservate. Tuttavia, dato l'elevato tasso di abbandono (69%), tale condizione rappresenta un'assunzione di lavoro da interpretare con cautela (cfr. par. 5.6).

Poiché alle valutazioni di follow-up più avanzate le frequenze delle categorie diventano esigue, le categorie del Medi-Lite sono state riassunte in modo descrittivo nei diversi timepoint.

3.6.6. Analisi esplorative

Sono state effettuate le seguenti analisi esplorative:

- Un modello logistico alternativo che sostituiva i tre fenotipi individuali con il carico fenotipo (0-3) come predittore continuo, stimando la variazione degli odds associata alla presenza di ciascun fenotipo aggiuntivo, al fine di valutare una relazione dose-risposta tra la complessità fenotipica cumulativa e il rischio di interruzione del programma.
- Una misura binaria riassuntiva di elevata complessità fenotipica, definita come presenza di almeno due dei tre fenotipi clinici, è stata valutata in un modello separato come predittore riassuntivo alternativo.

3.6.7 Considerazioni sulla dimensione del campione

Non è stato effettuato un calcolo formale a priori della dimensione del campione, poiché lo studio includeva tutti i pazienti eleggibili identificati durante il periodo di studio predefinito. La complessità dei modelli è stata deliberatamente limitata in relazione alla dimensione del campione disponibile e alla distribuzione dell'outcome, al fine di ridurre il rischio di overfitting.

4.RISULTATI

4.1 Popolazione dello studio e flusso dei pazienti

Durante il periodo di studio, 1.030 pazienti sono stati inviati al Percorso Salute (PS). Tra questi, 274 presentavano una diagnosi documentata di Sindrome dell'Intestino irritabile (IBS) ed hanno costituito la coorte di studio. Di questi pazienti, 173 (63,1%) hanno prenotato la valutazione nutrizionale iniziale con il professionista di nutrizione, mentre 158, ovvero 57,7% della coorte IBS, hanno successivamente iniziato il percorso al basale (T0). Tra i pazienti che hanno avviato il percorso, 130 (82,3%) hanno raggiunto il T1, 92 pazienti (58,2%) hanno raggiunto il T2, e infine 49 pazienti (31,0%) hanno raggiunto il T3.

Complessivamente, 109 dei 158 pazienti che hanno iniziato il percorso (69,0%) hanno soddisfatto l'endpoint primario di interruzione del programma prima del T3. (Figura 2).

Le caratteristiche al tempo basale sono riportate nella seguente tabella riassuntiva (Tabella 2). L'età mediana nella coorte degli inviati con IBS era di 43 anni [IQR 31-55] e il 68,2% era di sesso femminile. Il sottotipo di IBS non è stato determinato in modo affidabile in 118 pazienti inviati (43,1%): 57 pazienti che hanno iniziato il percorso (36,1%) e 61 tra quelli che non lo hanno iniziato (52,6%). Tali pazienti sono stati classificati come "sottotipo non documentato", e non come IBS-U definita dai criteri di Roma. Tra i pazienti che hanno avviato il percorso, i fenotipi intestino-cervello, di complessità dietetica e di complessità farmacologica erano presenti rispettivamente nel 17,6%, 19,7% e 18,4% dei soggetti con dati disponibili.

4.2 Outcome primario: predittori dell'interruzione del programma prima di T3

L'analisi primaria condotta sui casi completi (complete-case analysis) ha incluso 125 pazienti che hanno avviato il percorso. Nessuno dei tre fenotipi clinici è risultato associato in modo indipendente all'interruzione del programma prima del T3: fenotipo intestino-cervello OR 0,71 (IC 95% 0,27-1,84, $\rho = 0{,}477$), complessità dietetica OR 1,33 (IC 95% 0,49-3,56, $\rho = 0{,}576$) e complessità farmacologica OR 2,40 (IC 95% 0,82-7,03, $\rho = 0{,}111$). Né l'età né il sesso sono risultati associati all'interruzione del percorso. Il modello complessivo non è risultato statisticamente significativo (X^2 del rapporto di verosimiglianza=4,51, df= 5, $\rho = 0{,}479$), senza evidenza di multicollinearità rilevante (VIF massimo 1,02) (Tabella 3, Figura 4)

4.3 Adesione iniziale e mantenimento nel percorso intermedia

Il modello di adesione iniziale (program uptake) ha incluso 256 pazienti inviati ed è risultato complessivamente significativo (X^2 del rapporto di verosimiglianza =14,0, $\rho = 0{,}007$). Sia il fenotipo intestino-cervello (OR 2,83, IC 95% 1,10-7,23, $\rho = 0{,}030$) sia la complessità farmacologica

(OR 2,84, IC 95% 1,11-7,26, $\rho = 0{,}029$) sono risultati associati a maggiori odds di prenotazione della valutazione nutrizionale iniziale, a differenza del sesso e della latenza tra invio e contatto. (Tabella 4).

Nessuno dei tre fenotipi clinici è risultato associato al mantenimento nel percorso al T1 o al T2. Il sesso maschile è risultato associato ad una maggior probabilità di raggiungere il T1 (OR 4,94, IC 95% 1,07-22,75, $\rho = 0{,}040$), sebbene l'intervallo di confidenza fosse ampio e il modello complessivo per il T1 non sia risultato significativo ($\rho = 0{,}247$). Nessun predittore è risultato significativamente associato al mantenimento nel percorso al T2 (modello complessivo $\rho = 0{,}665$) (Tabella 4). Poiché la completezza della documentazione è risultata inferiore nei pazienti che non hanno iniziato il percorso, l'associazione osservata potrebbe riflettere, almeno in parte, una registrazione più accurata nei pazienti che hanno poi iniziato, e non una maggior complessità clinica.

In un'analisi di sensibilità che ha incluso l'età tra i 211 pazienti con dati completi, l'età non è risultata associata all'adesione iniziale al programma (OR 0,99 per anno, IC 95% 0,97-1,01, $\rho = 0{,}254$), mentre le associazioni con il fenotipo intestino-cervello e la complessità farmacologica sono rimaste statisticamente significative.

4.4 Analisi esplorative e di sensibilità

Il carico fenotipico (phenotypic burden) non è risultato associato all'interruzione del programma (OR 1,20 per ogni fenotipo aggiuntivo, IC 95% 0,70-2,05, $\rho = 0{,}503$). Una complessità fenotipica elevata, definita dalla presenza di almeno due fenotipi, ha mostrato odds stimate di interruzione più elevate, ma con una stima imprecisa e non statisticamente significativa (OR 3,34, IC 95% 0,70-15,96, $\rho = 0{,}131$).

In un'analisi di sensibilità limitata ai 77 pazienti che hanno avviato il percorso con sottotipo documentato IBS-D, IBS-C o IBS-M, l'inclusione del sottotipo di IBS non ha modificato sostanzialmente i risultati. Né il sottotipo né alcuno dei tre fenotipi clinici sono risultati associati all'interruzione del programma prima del T3 (modello complessivo $\rho = 0{,}956$, Tabella 6).

4.5 Variazioni longitudinali antropometriche e nutrizionali

Sono state osservate variazioni significative nel tempo per il peso e il BMI (entrambi $\rho < 0{,}001$). Al T3, le variazioni aggiustate rispetto al T0 sono state pari a -1,36 kg per il peso corporeo (IC 95% da -2,04 a -0,67, $\rho < 0{,}001$) e -0,66 kg/m^2 per il BMI (IC 95% da -0,86 a -0,47, $\rho < 0{,}001$). Anche la percentuale di massa grassa ha mostrato un effetto tempo complessivo significativo ($\rho = 0{,}018$), con una variazione al T3 di -1,76 punti percentuali (IC 95% da -2,90 a -0,62, $\rho = 0{,}003$) (Tabella 5, Figura 3).

Le traiettorie dietetiche sono state riassunte in modo descrittivo. Tra i pazienti con dati disponibili, la percentuale appartenente alla categoria Medi-Lite più bassa (≤ 5) è diminuita dal 51,4% al T0 al 27,3% al T2 e al 34,3% al T3, con uno spostamento corrispondente verso le categorie Medi-Lite intermedie ed elevate.

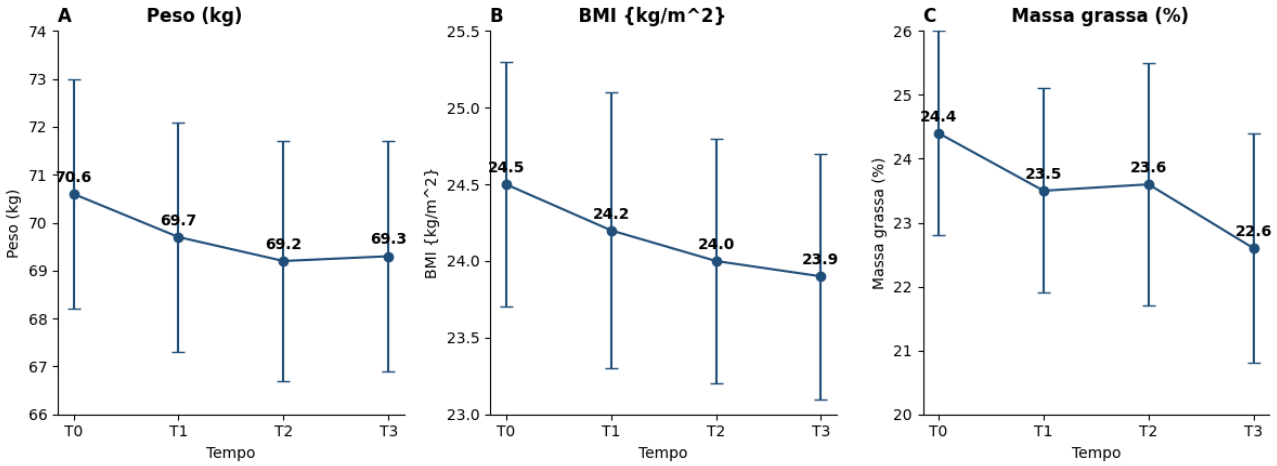
Tabella 2: Caratteristiche al basale della coorte di pazienti con IBS inviati al percorso e dei soggetti che hanno avviato il programma

Caratteristiche	Coorte di riferimento per IBS (N=274)	Iniziatori di programma (N=158)
Caratteristiche demografiche e cliniche		
Età, anni	43 [31-55] (n=229)	42 [30-54] (n=157)
Sesso femminile	187/274 (68.2%)	109/158 (69.0%)
Sottotipo IBS/documentazione		
IBS-D	49/274 (17.9%)	31/158 (19.6%)
IBS-C	80/274 (29.2%)	45/158 (28.5%)
IBS-M	27/274 (9.9%)	25/158 (15.8%)
Sottotipo non documentato	118/274 (43.1%)	57/158 (36.1%)
Durata dei sintomi		
<1 anno	25/71 (35.2%)	20/57 (35.1%)
1-5 anni	39/71 (54.9%)	32/57 (56.1%)
>5 anni	7/71 (9.9%)	5/57 (8.8%)
Sintomo predominante		
Dolore addominale	32/274 (11.7%)	21/158 (13.3%)
Gonfiore	97/274 (35.4%)	60/158 (38.0%)
Altro	145/274 (52.9%)	77/158 (48.7%)
Gonfiore clinicamente rilevante	142/273 (52.0%)	92/157 (58.6%)
Dolore addominale clinicamente rilevante	77/271 (28.4%)	56/156 (35.9%)
Latenza tra invio e primo contatto, giorni	7.5 [3.0-15.0] (n=264)	7.0 [3.0-15.0] (n=149)
Caratteristiche nutrizionali e antropometriche al baseline (T0)		
Peso, kg	-	66.2 [57.0-76.7] (n=158)
BMI, kg/m²	-	23.6 [20.6-27.2] (n=158)
Massa grassa, %	-	25.2 [19.7-30.7] (n=112)
Categoria Medi-Lite		
≤5		72/140 (51.4%)
6-9		54/140 (38.6%)
≥10		14/140 (10.0%)

Fenotipi clinici		
Fenotipo asse intestino-cervello	34/269 (12.6%)	27/153 (17.6%)
Fenotipo complessità dietetica	35/148 (23.6%)	25/127 (19.7%)
Fenotipo complessità farmacologica	35/261 (13.4%)	27/147 (18.4%)
Carico fenotipico		
0 fenotipi	71/144 (49.3%)	58/116 (50.0%)
1 fenotipo	57/144 (39.6%)	45/116 (38.8%)
2 fenotipi	13/144 (9.0%)	10/116 (8.6%)
3 fenotipi	3/144 (2.1%)	3/116 (2.6%)

Note. Se non diversamente specificato, i dati sono espressi come mediana [IQR] (con il valore di n disponibile) o come n/N (%). Le variabili nutrizionali e antropometriche al T0 sono state rilevate dopo l'avvio del programma e sono pertanto riportate esclusivamente per i pazienti che hanno iniziato il percorso. I denominatori relativi ai fenotipi variano in base alla documentazione clinica antecedente l'invio effettivamente disponibile. Non è stata effettuata alcuna imputazione dei dati. IBS-D: IBS a prevalenza di diarrea. IBS-C: IBS a prevalenza di stipsi. IBS-M: IBS a alvo alternato (misto). BMI: indice di massa corporea. "Sottotipo non documentato" indica che il sottotipo non è stato determinato in modo affidabile dalla documentazione retrospettiva e non deve essere interpretato come IBS-U definita dai criteri di Roma. L'aderenza alla dieta mediterranea è stata valutata mediante il punteggio Medi-Lite e classificata in categorie ($\leq 5,6-9$ e ≥ 10) in conformità con le categorie utilizzate nel database nutrizionale.

Figura 3. Cambiamenti longitudinali dei parametri antropometrici durante il programma nutrizionale strutturato



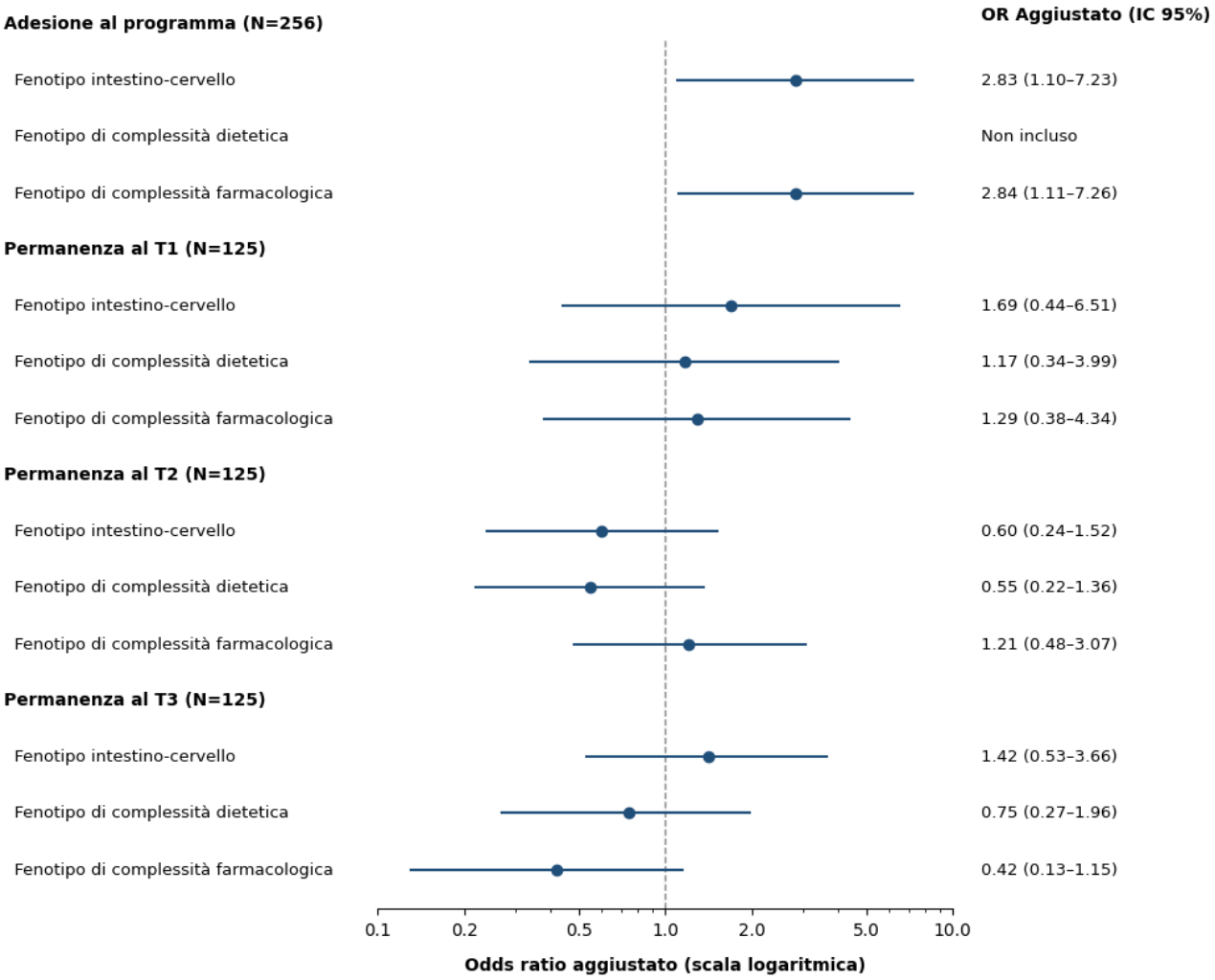
Note. Vengono mostrate le medie marginali stimate e gli intervalli di confidenza al 95%, derivati da modelli lineari a effetti misti, per (A) peso corporeo, (B) indice di massa corporea (BMI) e (C) percentuale di massa grassa al baseline (T0) e alle visite di follow-up T1-T3. I modelli includevano un'intercetta casuale a livello di paziente, con il tempo modellato come fattore categorico e l'aggiustamento per età e sesso. I modelli a effetti misti hanno utilizzato tutte le osservazioni ripetute disponibili, senza richiedere misurazioni complete in tutti e quattro i punti temporali.

Tabella 3: Regressione logistica multivariabile per l'interruzione del programma prima di T3 tra coloro che hanno iniziato il programma

Predittori	OR aggiustato	95% CI	p value
Età, per anno	1.013	0.988-1.04	0.323
Sesso maschile	0.984	0.424-2.29	0.971
Fenotipo asse intestino-cervello	0.707	0.271-1.84	0.477
Fenotipo complessità dietetica	1.326	0.494-3.56	0.576
Fenotipo complessità farmacologica	2.397	0.817-7.03	0.111
Informazioni sul modello			
Campione a casi completi	125		
Interruzione del programma prima di T3	85		
Raggiungimento del T3	40		
Test del rapporto di verosimiglianza	χ^2=4.51, df=5, p=0.479		
VIF massimo	1.02		

Note. L'outcome è stato codificato come 1= interruzione del programma prima di T3 e 0= raggiungimento di T3. Le categorie di riferimento erano il sesso femminile e l'assenza di ciascun fenotipo clinico. Il modello ha incluso simultaneamente età, sesso, fenotipo intestino-cervello, fenotipo di complessità dietetica e fenotipo di complessità farmacologica. Il sottotipo di IBS è stato escluso perché non poteva essere accertato in modo affidabile in una percentuale significativa di pazienti. L'analisi di sensibilità basata sui sottotipi documentati è riportata nella tabella supplementare S1. Gli odds ratio sono aggiustati per tutte le variabili mostrate nella tabella.

Figura 4. Associazione dei fenotipi clinici al baseline con adesione e il mantenimento nel programma



Note. Vengono mostrati gli odds ratio aggiustati (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% derivati da modelli di regressione logistica multivariabile per l'adesione iniziale al programma e per il mantenimento a T1, T2 e T3. Gli OR superiori a 1 indicano una maggiore probabilità di prenotare la valutazione nutrizionale iniziale o di rimanere nel programma al punto temporale di follow-up

specificato. La complessità dietetica non è stata inclusa nel modello di adesione poiché la documentazione era inadeguata tra i pazienti che non avevano prenotato il programma.

Per coerenza grafica, l'esito a T3 è espresso come mantenimento, mentre l'analisi primaria nel manoscritto modellava l'interruzione prima di T3. Pertanto, gli OR per T3 mostrati qui sono orientati in direzione reciproca, fermo restando che la significatività statistica rimane invariata.

Tabella 4: Modelli di regressione logistica multivariabile per l'adesione al programma e il mantenimento nel percorso al T1 e T2

Predittore	Adesione al programma (N=256)			Ritenzione al T1 (N=125)			Ritenzione al T2 (N=125)		
	OR aggiustato	**95% CI**	**p value**	**OR aggiustato**	**95% CI**	**p value**	**OR aggiustato**	**95% CI**	**p value**
Età, per anno	-	-	-	1.01	0.980-1.04	0.488	1.003	0.979-1.03	0.823
Sesso maschile	0.772	0.445-1.34	0.359	4.94	1.073-22.75	0.040	1.234	0.540-2.82	0.619
Latenza di contatto da invio, per giorno	1.000	0.990-1.01	0.941	-	-	-	-	-	-
Fenotipo asse intestino-cervello	2.826	1.104-7.23	0.030	1.69	0.440-6.51	0.444	0.605	0.241-1.52	0.285
Fenotipo complessità dietetica	-	-	-	1.17	0.342-3.99	0.805	0.552	0.224-1.36	0.196
Fenotipo complessità farmacologica	2.843	1.114-7.26	0.029	1.29	0.382-4.34	0.682	1.214	0.480-3.07	0.682
Informazioni sul modello									
Adesione al programma	158 prenotati	98 non prenotati	N=256						
Ritenzione al T1	104 aderenti	21 non aderenti	N=125						
Ritenzione al T2	79 aderenti	46 non aderenti	N=125						
Test del rapporto di verosimiglianza globale	χ^2=14.0, p=0.007			χ^2=6.66, p=0.247			χ^2=3.23, p=0.665		

Note. Per l'adesione al programma, l'outcome 1 corrisponde all'avvenuta prenotazione della valutazione nutrizionale iniziale. Per modelli di mantenimento nel percorso, l'outcome uno corrisponde al raggiungimento del timepoint di follow-up specificato. Le categorie di riferimento erano il sesso femminile e l'assenza di ciascun fenotipo clinico. Il modello di adesione è stato limitato alle variabili disponibili prima dell'avvio del programma e adeguatamente rappresentate sia tra i pazienti che hanno effettuato la prenotazione sia tra quelli che non l'hanno effettuata. L'età è stata omessa a causa di una forte sproporzione nella disponibilità dei dati in base allo stato di prenotazione, mentre la complessità dietetica non era adeguatamente rappresentata tra i pazienti non prenotati. I modelli al T1 e al T2 hanno utilizzato gli stessi predittori principali del modello primario di interruzione: età, sesso e i tre fenotipi clinici. Il sottotipo di IBS non è stato incluso poiché la classificazione retrospettiva del sottotipo non era determinabile in modo affidabile in una quota consistente di pazienti. Le analisi secondarie non sono state aggiustate per confronti multipli e devono essere interpretate con finalità generatrici di ipotesi.

Tabella 5:Evoluzione longitudinale dei parametri antropometrici e nutrizionali dal T0 al T3

A. Parametri antropometrici: distribuzione osservata e cambiamenti dal T0

Outcome	T0 mediana [IQR]	T1 mediana [IQR]	Variazione aggiustata T1 vs T0 (95% CI)	p value	T2 mediana [IQR]	Variazione aggiustata T2 vs T0 (95% CI)	p value	T3 mediana [IQR]	Variazione aggiustata T3 vs T0 (95% CI)	p value
Peso, kg	66.2 [57.0-76.7] (n=158)	67.2 [56.4-77.5] (n=120)	-0.96 kg (-1.28 a -0.63)	<0.001	67.2 [57.4-79.2] (n=89)	-1.37 kg (-1.87 to -0.87)	<0.001	70.5 [58.5-80.5] (n=49)	-1.36 kg (-2.04 to -0.67)	<0.001
BMI, kg/m²	23.6 [20.6-27.2] (n=158)	23.5 [20.3-27.6] (n=120)	-0.34 kg/m² (-0.48 a -0.21)	<0.001	23.9 [20.7-27.5] (n=89)	-0.53 kg/m² (-0.69 to -0.38)	<0.001	24.7 [21.5-28.1] (n=49)	-0.66 kg/m² (-0.86 to -0.47)	<0.001
Massa grassa, %	25.2 [19.7-30.7] (n=112)	23.4 [18.4-31.9] (n=86)	-0.86 punti percentuali (-1.69 a -0.03)	0.042	24.5 [20.7-28.3] (n=49)	-0.73 punti percentuali (-1.75 to 0.29)	0.161	24.6 [19.7-28.8] (n=37)	-1.76 punti percentuale (-2.90 to -0.62)	0.003

B. Parametri nutrizionali: traiettorie descrittive

Parametro	T0	T1	T2	T3
Categoria Medi-Lite ≤5	72/140 (51.4%)	38/105 (36.2%)	15/55 (27.3%)	12/35 (34.3%)
Categoria Medi-Lite 6-9	54/140 (38.6%)	56/105 (53.3%)	33/55 (60.0%)	17/35 (48.6%)
Categoria Medi-Lite ≥10	14/140 (10.0%)	11/105 (10.5%)	7/55 (12.7%)	6/35 (17.1%)

C. Disponibilità dei dati per la modellizzazione statistica

Outcome	Pazienti contribuiscono ≥1 misurazione	Osservazioni totali	Struttura residui correlati	Tempo globale p	Note sulla selezione della struttura
Peso, kg	157	415	Unstructured	<0.001	AR(1) non è riuscito a convergere. Mantenuto modello convergente non strutturato (AIC 2315).
BMI, kg/m²	157	415	Identity	<0.001	La struttura non strutturata ha prodotto un avviso di identificabilità. AR(1) non è riuscito a convergere. Identità mantenuta.
Massa grassa, %	114	284	Identity	0.018	La struttura non strutturata ha prodotto un avviso di identificabilità. L'identità ha superato le prestazioni di AR(1) (AIC 1702 vs 1704).

Note. I valori continui osservati sono espressi come mediana [IQR], con il valore di n disponibile indicato tra parentesi. La massa grassa è espressa in percentuale, mentre le categorie del punteggio Medi-Lite sono riportate come n/N (%). Le variazioni aggiustate rappresentano i contrasti degli effetti fissi derivati da modelli misti lineari a livello di paziente con intercetta casuale, considerando il tempo come fattore categoriale e aggiustando per età e sesso. Il T0 costituisce il timepoint di riferimento. Le variazioni della massa grassa sono espresse in punti percentuali. La struttura della covarianza residua è stata selezionata tra i modelli convergenti tecnicamente validi mediante il criterio AIC. I modelli misti hanno utilizzato tutte le misurazioni ripetute disponibili, senza richiedere osservazioni complete per tutti e quattro i timepoint. Le categorie del punteggio Medi-Lite sono riportate in modalità descrittiva in quanto la scarsa frequenza nei timepoint avanzati limitava una modellizzazione ordinale longitudinale stabile. Le mediane osservate rappresentano sintesi trasversali e non sono direttamente confrontabili con i contrasti intra-paziente basati sul modello, poiché la composizione del campione osservato è variata nel tempo.

Tabella 6: Tabelle Supplementari S1. Analisi esplorative e di sensibilità

A. Modello del carico fenotipico (N = 116)

Predittore	OR aggiustato	95% CI	p value
Sesso maschile	0.817	0.354-1.89	0.636
Età, per anno	1.006	0.982-1.03	0.631
Carico fenotipico, per fenotipo aggiuntivo	1.201	0.703-2.05	0.503

B. Modello della complessità fenotipica (N = 116)

Predittore	OR aggiustato	95% CI	p value
Sesso maschile	0.786	0.338-1.82	0.574
Età, per anno	1.007	0.982-1.03	0.597
Elevata complessità fenotipica (≥2 fenotipi)	3.337	0.697-15.96	0.131

C. Analisi di sensibilità limitata ai pazienti con IBS-D/C/M documentata (N = 77)

Predittore	OR aggiustato	95% CI	p value
Sesso maschile	0.672	0.213-2.12	0.498
Età, per anno	0.997	0.961-1.03	0.855
IBS-D	Reference	-	-
IBS-C vs IBS-D	0.850	0.215-3.36	0.816
IBS-M vs IBS-D	0.437	0.099-1.92	0.273
Fenotipo asse intestino-cervello	0.869	0.194-3.90	0.854
Fenotipo complessità dietetica	0.745	0.196-2.83	0.666
Fenotipo complessità farmacologica	1.598	0.393-6.50	0.512

D. Analisi di sensibilità dell'adesione al programma con inclusione dell'età (N = 211)

Predittore	OR aggiustato	95% CI	p value
Età, per anno	0.988	0.968-1.009	0.254
Sesso maschile	0.71	0.36-1.38	0.313
Fenotipo asse intestino-cervello	4.81	1.08-21.39	0.039
Fenotipo complessità farmacologica	4.86	1.10-21.53	0.037
Latenza di contatto da invio, per giorno	1.006	0.988-1.024	0.518

Note. Pannelli A-C: outcome 1= interruzione del programma prima del T3 e 0 = raggiungimento del T3. Pannello D: outcome 1= prenotazione della valutazione nutrizionale iniziale e 0= mancata prenotazione. I modelli sono stati aggiustati per le variabili indicate. Il carico fenotipico variava da 0 a 3. Un'elevata complessità fenotipica è stata definita dalla presenza di almeno due fenotipi clinici. L'analisi di sensibilità sul sottotipo ha escluso i pazienti con sottotipo non documentato. I dati relativi all'età presentavano una quota sproporzionata di valori mancanti tra i pazienti non prenotati, riducendo il campione dei casi completi per l'adesione iniziale da N= 256 a N= 211 quando l'età veniva inclusa nel modello.

5.DISCUSSIONE

5.1 Sintesi dei risultati e divario tra Entry into Care e Retention

In questa coorte retrospettiva di real-world di pazienti con IBS inviati da uno specialista ad un programma nutrizionale strutturato e gestito da nutrizionisti, circa due terzi dei pazienti inviati hanno prenotato la valutazione iniziale, ma la successiva perdita al follow-up è risultata consistente: unicamente il 31% dei pazienti che hanno avviato il programma ha raggiunto la valutazione al T3. Nonostante questo, elevato tasso di interruzione del percorso, nessuna delle tre dimensioni di complessità clinica indagate (complessità intestino-cervello, dietetica o farmacologica) ha identificato in modo indipendente i pazienti a maggior rischio di abbandono del programma. Tali risultati suggeriscono che la sola complessità al basale, per quanto clinicamente riconoscibile, non sembra sufficiente, nei limiti della potenza statistica disponibile, per stratificare il rischio di interruzione a lungo termine delle cure nutrizionali.

L'adesione iniziale e il mantenimento nel percorso hanno mostrato pattern di associazione differenti. Sia il fenotipo intestino-cervello sia la complessità farmacologica sono risultati associati a odds quasi triplicate di prenotazione del programma nutrizionale (OR 2,83, IC 95% 1,10-7,23 e OR 2,84, IC 95% 1,11-7,26), mentre nessuno dei due fenotipi è risultato associato al mantenimento nel percorso dopo l'avvio del trattamento. La complessità clinica al basale sembra pertanto caratterizzare l'ingresso nel percorso di cura più che il successivo mantenimento nel percorso, sebbene questa associazione vada interpretata con cautela. Una spiegazione alternativa è che la maggiore frequenza di fenotipi complessi tra gli iniziatori rifletta una documentazione più completa in questo gruppo e non una reale maggiore complessità clinica. Poiché la classificazione si basa su dati clinici di routine i due contributi non possono essere separati.

I pazienti con comorbidità intestino-cervello o con una storia terapeutica più complessa potrebbero essere maggiormente propensi a esplorare opzioni terapeutiche aggiuntive dopo che i sintomi o i trattamenti precedenti non hanno garantito un controllo adeguato. Ciò è coerente con la concettualizzazione dell'IBS come disturbo dell'interazione intestino-cervello, in cui un maggior carico sintomatologico guida la ricerca di assistenza sanitaria. Al contrario, la partecipazione continuativa a un programma di tipo longitudinale è verosimilmente influenzata da fattori non completamente catturati dai descrittori clinici convenzionali, tra cui il beneficio percepito, il carico del trattamento, i vincoli socioeconomici e di accesso al cibo, le aspettative, l'alleanza terapeutica, gli impegni concorrenti e le esigenze pratiche legate all'attuazione del cambiamento dietetico nella vita quotidiana. Nel presente percorso, la partecipazione e i successivi rinnovi erano a carico del paziente, rendendo la sostenibilità economica un ulteriore, verosimile determinante della

mantenimento nel percorso, difficilmente separabile dai fattori clinici. Questi elementi dovranno essere affrontati direttamente in futuri studi prospettici. Da un punto di vista pratico, ciò suggerisce inoltre che un intensificarsi del follow-up non debba essere allocato esclusivamente sulla base della complessità clinica iniziale.

Per poter comprendere nella loro totalità questi risultati ci si può concentrare sui motivi per cui le percentuali di partecipazione e abbandono seguono delle evoluzioni differenti. Nella pratica clinica l'adesione a un percorso nutrizionale viene spesso concepita come un processo lineare e coerente, quando in realtà la decisione di prenotare la visita e la capacità di mantenere costante il percorso e portarlo al termine nell'arco di diversi mesi sono due fenomeni completamente diversi che rispondono a esigenze pratiche e spinte emotive molto differenti. La fase iniziale di ingresso al percorso, quindi corrispondente al momento in cui il paziente prende la decisione di prenotare la prima visita, potrebbe essere verosimilmente influenzata da un incremento percepito dei sintomi della patologia. Questo accade quando durante la vita quotidiana la qualità di vita diventa difficile e i tentativi precedenti di risoluzione dei sintomi non hanno portato reali risultati. È proprio in questa situazione che la concomitanza di disturbi dell'interazione intestino-cervello o una storia di terapie farmacologiche complesse potrebbero teoricamente alimentare la motivazione a rivolgersi allo specialista. Questo perché proprio i pazienti che presentano un quadro complesso mostrino odss più elevate, quasi triplicate, di prenotare la prima visita nutrizionale. Successivamente le dinamiche cambiano, in quanto mantenere l'impegno del percorso fino all'ultimo controllo previsto (T3), consentendo così di far sì che la dieta si stabilizzi, potrebbe non dipendere più dai sintomi iniziali ma da come si riesce a convivere durante la vita quotidiana con la terapia e il piano nutrizionale imposto dallo specialista. Il mantenimento nel percorso a lungo termine richiede di inserire nella propria vita quotidiana, fatta di impegni familiari, vita sociale e lavoro, il nuovo piano alimentare. Pertanto, la gravità dei sintomi e la preoccupazione iniziale del paziente vengono superate dal bilancio quotidiano tra il peso effettivo del trattamento e i benefici percepiti. Questo andamento ha riscontro nei dati relativi alla perdita progressiva dei soggetti lungo il percorso: si osserva un calo del 17,7% dei pazienti tra T0 e T1, del 29,2% tra T1 e T2 e una perdita del 46,7% tra T2 e T3. Soprattutto nelle fasi centrali e avanzate del protocollo low-FODMAP emergono i fattori che potrebbero portare il paziente all'abbandono del percorso. La capacità di proseguire questo percorso potrebbe infatti essere testata con le proprie capacità di gestione, dalla sostenibilità economica dei controlli mensili a pagamento, dalla paura della possibile ricomparsa dei sintomi iniziali e dalla capacità di organizzazione dei pasti fuori casa. Questa netta differenza tra i pazienti capaci di iniziare un percorso simile e quelli capaci di portare a termine il percorso mette in luce un vero divario di attuazione. Si può concludere quindi che la complessità clinica che spinge il paziente a iniziare il percorso non assicura il completamento del percorso fino al

termine. Questa considerazione supporta l'ipotesi che l'attenzione e il supporto continuativo non vadano riservati esclusivamente ai pazienti con sintomi evidenti e quadro complessivo al basale più grave, in modo tale da intercettare con anticipo le difficoltà pratiche, emotive ed economiche evidenziabili durante il percorso.

5.2 Confronto con la letteratura: Trial Clinici Randomizzati (RCT) vs Pratica clinica real-world

Rispetto ai Trial Clinici Randomizzati (RCT), nella pratica clinica reale analizzata in questo studio si osserva una minore percentuale completamento del percorso. Nello specifico nei trial clinici randomizzati il completamento del protocollo low-FODMAP risulta superiore all'80% (38). Diversamente dalla pratica clinica reale, analizzata in questo studio, in cui solo il 31% dei pazienti ha raggiunto la valutazione al T3 (con un tasso di abbandono del 69%). I motivi di queste evidenti differenze sono innanzitutto la presenza di criteri di inclusione nella selezione del paziente nei RCT rispetto alla pratica clinica reale, nella quale la popolazione risulta poco selezionata ed eterogenea (comprendendo pazienti con stili di vita complessi, disturbi alimentari latenti, ansia, depressione). Un'ulteriore differenza si basa sul supporto e monitoraggio, in quanto nei RCT si ha la fornitura gratuita dei pasti oppure un counseling dietetico continuo all'interno del trial, diversamente nella pratica clinica reale il paziente deve gestire autonomamente la spesa, la preparazione dei pasti e la vita sociale. Differentemente ancora nei RCT il paziente è consapevole di essere monitorato clinicamente e dal punto di vista psicologico questo induce a non abbandonare lo studio. Mentre nella pratica clinica reale se il percorso diventa troppo complesso e/o i sintomi non migliorano nell'immediato, il paziente può interrompere il percorso senza alcun vincolo. (44)

Come riportato nell'articolo "The efficacy and real-world effectiveness of a diet low in fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis" pubblicato su Clinical Nutrition (2024), si ha il confronto diretto di 11 trial clinici (RCT) con 19 studi condotti nel mondo reale. Nell'articolo si discute come nei trial clinici i tassi di aderenza rimangono molto elevati grazie ad un monitoraggio intensivo, alla fornitura di cibo e ai criteri di inclusione molto selettivi; diversamente negli studi reali l'impatto risulta decrescere sul lungo termine a causa della complessità di mantenimento del percorso quotidiano. (45)

5.3 Le fasi del protocollo low-FODMAP: dinamiche di aderenza, food fear e fenotipi clinici

Durante lo sviluppo di questo percorso con l'introduzione di una dieta stringente come la dieta low-FODMAP a pazienti IBS può verificarsi un crollo del numero dei pazienti nel transito tra le diverse fasi che prevede il percorso nutrizionale. La terapia dietetica attualmente applicata consta di 3 fasi: una prima fase di eliminazione FODMAP, seguita da una fase di reintroduzione e infine una fase di dieta personalizzata. Nello specifico può essere visualizzato un calo di aderenza a seguito del

completamento della fase di eliminazione, nella quale molti pazienti ottengono un sollievo dai sintomi gastrointestinali dell'IBS eliminando gli alimenti FODMAP e questo evidente miglioramento può bloccare il paziente nel passaggio alla fase due di reintroduzione, a causa della paura che si scatena in essi del possibile ritorno dei sintomi, così rimanendo bloccati in un regime alimentare altamente restrittivo. Successivamente si può evidenziare anche un ulteriore calo di aderenza al piano nella fase di reintroduzione che richiede rigore nel rispettare gli alimenti FODMAP da reinserire nelle abitudini alimentari, come ad esempio rispettare la pesatura specifico degli alimenti. Questa fase può essere percepita come estenuante e frustante e a tratti anche difficile da conciliare con la vita sociale del paziente. Una mancata aderenza può essere anche evidenziata nella fase di personalizzazione, dove il paziente senza una guida continuativa da parte dello specialista può non riuscire a mantenere la dieta personalizzata a lungo termine. Questo può portare sia all'abbandono totale della dieta, con conseguente ricomparsa dei sintomi gastrointestinali, sia a una restrizione cronica ingiustificata, con squilibrio calorico e conseguente maggior rischio di disbiosi e carenze nutrizionali.(46)

L'assenza di un'associazione tra la complessità dietetica e l'interruzione del programma potrebbe essere clinicamente rilevante, pur con le cautele dovute all'imprecisione delle stime. Ci si sarebbe plausibilmente potuti attendere che la precedente esposizione a molteplici strategie dietetiche, le restrizioni in corso o i comportamenti di evitamento alimentare rendessero più difficile la aderenza a un ulteriore intervento nutrizionale. In questa coorte, tuttavia, tale fenotipo non è risultato associato né all'interruzione del programma prima del T3 né al mantenimento nel percorso nei timepoint precedenti. La complessità farmacologica e l'elevata complessità fenotipica hanno mostrato stime puntuali nella direzione di un aumento dell'interruzione, ma le stime si sono rivelate imprecise e gli intervalli di confidenza ampi. Tali riscontri esplorativi richiedono pertanto conferma in coorti di ampiezza maggiore. Analogamente, l'associazione isolata tra il sesso maschile e il mantenimento nel percorso al T1 è risultata imprecisa, non sostenuta da un modello complessivo significativo ed è venuta meno al T2: deve quindi essere interpretata con cautela. I risultati si sono dimostrati consistenti attraverso il modello primario, l'analisi del carico fenotipico cumulativo, l'analisi dell'elevata complessità fenotipica e l'analisi di sensibilità limitata ai sottotipi di IBS documentati. Gli intervalli di confidenza sono rimasti ampi per alcune stime; pertanto, non si possono escludere associazioni moderate, ma le analisi non hanno fornito evidenza di un forte effetto predittivo delle misure di complessità al basale qui esaminate. Le dimensioni utili per descrivere il carico sintomatologico o la prognosi dell'IBS potrebbero quindi non predire necessariamente il mantenimento del percorso di cura. Sostenere il trattamento dietetico nell'IBS è complesso, in particolare durante le fasi di reintroduzione e personalizzazione a lungo termine. Le linee guida attuali (47,48) supportano la consulenza nutrizionale specialistica e riconoscono le barriere pratiche all'assistenza guidata da

dietisti/nutrizionisti. Le revisioni della letteratura (49,50) hanno inoltre evidenziato come l'aderenza dietetica sia valutata in modo non uniforme e i suoi determinanti siano scarsamente caratterizzati. Seguendo i pazienti dall'invio all'adesione iniziale e ai successivi follow-up ripetuti, questo studio descrive un divario di attuazione (*implementation gap*) che gli studi di efficacia limitati ai soli partecipanti o a chi completa il trattamento potrebbero non cogliere.

Secondo i criteri di Roma IV, i disturbi dell'interazione intestino-cervello (DGBI), tra cui l'IBS, non sono classici disturbi di motilità intestinale ma disturbi caratterizzati da un'alterata comunicazione bidirezionale lungo l'asse intestino-cervello. L'interazione tra sintomi gastrointestinali e disagio psicologico crea un circolo vizioso, in cui lo stress emotivo amplifica i sintomi intestinali, mentre la disfunzione gastrointestinale cronica contribuisce al carico psicologico.(51) Attraverso una revisione della letteratura recente, sono stati identificati fattori reciproci significativi che influenzano queste due categorie di disturbi. La prevalenza dei disturbi d'ansia nei i pazienti con DGBI è più elevata rispetto a quella della popolazione generale, e inoltre i sintomi intestinali dei DGBI sono più comuni e diffusi negli individui con disturbi d'ansia. Queste associazioni sono probabilmente associate a disfunzioni dell'asse intestino-cervello derivante da una disfunzione del sistema nervoso, endocrino e immunitario. Inoltre, la disbiosi intestinale, i fattori genetici e lo stress precoce possono avere un ruolo significativo in questo contesto. Per queste motivazioni gli interventi farmacologici si basano principalmente sull'uso di antagonisti selettivi del recettore della 5-idrossitriptamina (5-HT3) e antidepressivi, come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI), i quali possono alleviare contemporaneamente sia i sintomi d'ansia sia quelli gastrointestinali. Parallelamente la modulazione del microbiota intestinale attraverso la somministrazione dei probiotici e della dieta low-FODMAP sono considerate vie promettenti per il trattamento. L'approccio più efficace secondo l'articolo sarebbe molto probabilmente un modello terapeutico integrato che combina la modulazione farmacologica, psicologica, del microbiota e la gestione dello stile di vita attraverso un approccio multidisciplinare. (52)

La letteratura suggerisce una relazione complessa tra sintomi gastrointestinali, ansia specifica per i sintomi e comportamenti alimentari restrittivi. Nei DGBI sono inoltre descritti comportamenti di evitamento alimentare e, in una minoranza di pazienti, quadri compatibili con ARFID. Questi fenomeni potrebbero influenzare in modo diverso sia l'adesione alle prescrizioni dietetiche sia la permanenza nel percorso assistenziale. Nel presente studio, tuttavia, l'ansia specifica gastrointestinale e l'ARFID non sono stati valutati mediante strumenti dedicati e non è quindi possibile stabilire il loro ruolo nella mantenimento nel percorso o nell'interruzione del programma.(53)

5.4 Variazioni antropometriche, sicurezza nutrizionale e transizione al modello mediterraneo (Medi-Lite)

Tra i pazienti che hanno fornito osservazioni longitudinali, il peso e il BMI aggiustati sono diminuiti modestamente nel tempo, con variazioni al T3 rispettivamente di $-1{,}36$ kg e $-0{,}66$ kg/m^2. L'aumento dei valori mediani trasversali nei timepoint più avanzati non è in contrasto con le riduzioni intra-paziente basate sul modello, poiché la composizione del campione osservato è variata sostanzialmente durante il follow-up. Anche la percentuale di massa grassa ha mostrato un effetto tempo complessivo, con la riduzione aggiustata maggiore osservata al T3 ($-1{,}76$ punti percentuali). Variazioni antropometriche modeste sono state riportate anche durante interventi dietetici strutturati per l'IBS (54), suggerendo che il peso e la composizione corporea richiedano un monitoraggio durante il trattamento nutrizionale. Tali variazioni meritano attenzione, in particolare perché le linee guida attuali (47,48) raccomandano lo screening per il rischio di malnutrizione prima di interventi dietetici restrittivi e sottolineano l'opportunità di una supervisione professionale adeguata della terapia nutrizionale. Tra i pazienti con dati di follow-up disponibili, la riduzione descrittiva della quota nella categoria Medi-Lite più bassa è risultato coerente con una crescente aderenza a un modello dietetico mediterraneo durante le fasi di reintroduzione e personalizzazione, sebbene il mantenimento nel percorso selettivo precluda conclusioni definitive sull'intera coorte. L'interpretazione è limitata dal progressivo abbandono al follow-up. Nei modelli a effetti misti si sono utilizzate tutte le osservazioni intra-paziente disponibili, ma solo 49 pazienti hanno raggiunto il T3; pertanto, le misurazioni più avanzate provengono da un sottogruppo selezionato. Non è quindi possibile attribuire al programma la causa diretta delle variazioni antropometriche o dietetiche osservate, né tali variazioni possono essere generalizzate ai pazienti che hanno interrotto il percorso. Non essendo disponibili gli outcome clinici sintomatologici, il mantenimento nel percorso non deve essere utilizzata come sostituto (*proxy*) del beneficio clinico.

Le principali società scientifiche internazionali di gastroenterologia e nutrizione clinica considerano le diete di eliminazione per l'IBS non prive di rischi. Questo perché il monitoraggio rigoroso del calo ponderale non intenzionale e dello stato nutrizionale è indispensabile per evitare malnutrizione e/o carenze di micronutrienti. La fase infatti di restrizione iniziale, ad esempio quella corrispondente alla fase 1 della dieta low-FODMAP, dovrebbe essere esplicitamente inquadrata come una prova diagnostico-terapeutica a tempo limitato. Per questi motivi nei pazienti che non presentano un miglioramento significativo entro circa 6 settimane gli specialisti dovrebbero interrompere la dieta e prendere in considerazione strategie di gestione alimentare alternative.(55)

L'American Gastroenterological Association (AGA), nella expert review del 2022, sottolinea come i gastroenterologi e gli altri operatori sanitari che hanno in cura pazienti con IBS debbano familiarizzare con comportamenti alimentari disordinati e disturbi alimentari. L'alimentazione disordinata è molto frequente nei pazienti con disturbi gastrointestinali che richiedono restrizioni dietetiche estreme o prolungate. I disturbi alimentari includono anoressia nervosa, bulimia nervosa, disturbo dell'alimentazione incontrollata e anche l'ARFID. Dati recenti suggeriscono che il 20% dei pazienti visti nella pratica gastrointestinale risulta positivo allo screening per l'ARFID. Per queste motivazioni lo screening per la malnutrizione dovrebbe essere considerato prima di iniziare un intervento dietetico specifico. Quando si considera un piano alimentare restrittivo come la dieta low-FODMAP, soprattutto nelle prime fasi, è buona pratica clinica fornire indicazioni sulla durata prevista del trattamento ad evitare, in caso di rischio di malnutrizione, l'estensione della fase di eliminazione oltre le quattro/sei settimane senza supervisione.(56)

Ulteriori linee guida riportate invece dalla European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) suggeriscono il monitoraggio del calo ponderale non intenzionale all'interno dei criteri generali di screening del rischio nutrizionale. Inoltre raccomandano, come anche altre linee guida britanniche e italiane, la dieta low-FODMAP come un'opzione di seconda linea eventualmente a seguito di un fallimento di consigli dietetici tradizionali, che possono prevedere l'intervento direttamente su una dieta comune, mediterranea, personalizzata al fine di diminuire la sintomatologia.(1)

Il fine ultimo della dieta low-FODMAP non è la restrizione perenne ma il raggiungimento della fase finale di personalizzazione a lungo termine. A questo proposito gli specialisti in nutrizione al termine del percorso nutrizionale risultano orientati verso un modello di dieta Mediterranea (MD) adattata per il singolo paziente. Nella fase iniziale di restrizione degli alimenti contenenti FODMAP si ha una riduzione globale della fermentazione intestinale e del dolore, ma allo stesso tempo i batteri presenti nel microbiota intestinale vengono privati dei loro substrati energetici (57). Nello specifico, infatti, alcuni studi riportano una riduzione dell'abbondanza di specie eubiotiche importanti come i Bifidobatteri e il Faecalibacterium prausnitzii, con una conseguente riduzione degli acidi grassi a catena corta, importanti per l'integrità della barriera intestinale. Ciò non consente di stabilire un meccanismo mediato dal microbiota alla base di un beneficio clinico duraturo, in quanto con questa tipologia di dieta è risultato necessario un'integrazione di fibre e probiotici per limitare la stitichezza e la disbiosi a seguito del trattamento. Un recente follow-up randomizzato a 12 mesi ha riportato una maggiore mantenimento nel percorso del miglioramento sintomatologico con una dieta personalizzata microbiome-guided rispetto al comparatore low-FODMAP. Gli stessi autori considerano tuttavia i risultati esplorativi e sottolineano che il braccio low-FODMAP non comprendeva una prosecuzione

strutturata della fase di reintroduzione, limitando la generalizzabilità del confronto alla moderna strategia low-FODMAP in tre fasi.(58)

Per favorire uno stile alimentare bilanciato e sostenibile a lungo termine senza riscatenare la sintomatologia gastrointestinale, la transizione clinica alla fase tre della proposta alimentare potrebbe mirare a incrementare l'indice di aderenza alla dieta Mediterranea. L'aderenza al modello dietetico mediterraneo è valutata utilizzando il punteggio dietetico mediterraneo (Medi-Lite). I gruppi alimentari tipici della dieta mediterranea (ad esempio, frutta, pesce, verdure, legumi, cereali integrali e il rapporto MUFA/SFA) sono stati valutati in base alla distribuzione del terzile: 2 punti per il terzile più alto, 1 punto per il terzile medio e 0 per quello più basso. Al contrario i gruppi alimentari non compresi nella dieta mediterranea sono stati considerati con punteggio inverso.(43)

Nel nostro studio come riportato nella Tabella 5.B il punteggio Medi-Lite è stato classificato nelle categorie ≤5, 6–9 e ≥10, secondo la categorizzazione utilizzata nel database nutrizionale.

5.5 Determinanti non clinici: Treatment Burden, impatto socioeconomico e barriere pratiche

Esistono inoltre dei determinanti non clinici che influenzano l'aderenza del paziente al percorso e al conseguente successo della terapia. Nel contesto della dieta low-FODMAP, il carico del trattamento (Treatment Burden) rappresenta una delle principali barriere all'efficacia clinica nel mondo reale. Esso trasforma una prescrizione medica in un "impegno gestionale" per il paziente. Non si tratta del sintomo fisico ma dello sforzo che viene richiesto per curarlo. Il costo e la disponibilità del trattamento sono due di questi determinanti correlati di accettabilità e aderenza. Nello specifico i prodotti alimentari richiesti in questo piano alimentare completo per l'IBS sono più costosi e meno disponibili delle opzioni standard. Ad oggi è quindi probabile che il costo aggiuntivo associato alla gestione dietetica dell'IBS, così come il costo delle visite di controllo sia proibitivo per alcuni pazienti.(59)

Ugualmente cambiare le abitudini alimentari e parallelamente lo stile di vita quotidiano non è semplice e spesso richiede notevoli cambiamenti. Ad esempio, cambiare la posizione di acquisto, le marche alimentari, l'apprendimento della composizione e preparazione del cibo. Nell'articolo citato (59) è stato riportato che le persone con IBS hanno una qualità della vita inferiore rispetto agli individui sani e a individui con altre malattie croniche. Cambiare e stravolgere le abitudini alimentari impiantate nella vita quotidiana dei pazienti è molto complesso e i medici dovrebbero valutare e considerare di ridurre al minimo le potenziali sfide degli interventi dietetici prima di raccomandarli alle persone con IBS.

Secondo la letteratura (59), lo status socioeconomico può influenzare l'aderenza terapeutica del paziente, sottolineando le differenze di prezzo dei prodotti inclusi nel nuovo piano alimentare rispetto al normale; come i prodotti senza glutine e/o senza lattosio, proteine fresche, olii di qualità e specifiche verdure e cereali. Durante la vita quotidiana per non abbandonare il percorso il paziente necessita visite dal nutrizionista ripetute, che comportano un costo non trascurabile. Ciò potrebbe rappresentare un'ulteriore motivazione di dropout del percorso, interrompendo i follow-up senza terminare il percorso al controllo T3.

5.6 Punti di forza, limiti dello studio e modellistica statistica avanzata

Un principale punto di forza di questo studio è la valutazione di una coorte consecutiva di pratica reale (*real-world*) lungo l'intero percorso assistenziale, dall'invio all'adesione iniziale fino al successivo mantenimento nel percorso, piuttosto che limitare l'analisi ai soli pazienti che hanno iniziato o completato con successo il trattamento dietetico. I risultati principali si sono dimostrati consistenti nelle analisi primarie, esplorative e di sensibilità per sottotipo. Questo disegno di studio coglie due transizioni clinicamente distinte che negli studi di intervento dietetico sono solitamente accorpate o rappresentate in modo incompleto: se i pazienti intraprendono le cure nutrizionali e se successivamente vi rimangono aderenti.

Lo studio presenta anche importanti limiti. Il disegno retrospettivo ha reso la classificazione dipendente dalla documentazione clinica di routine, in particolare per il sottotipo di IBS. I tre fenotipi clinici sono stati definiti binari e non validati esternamente, e l'estrazione dei dati clinici è stata eseguita da un singolo revisore. Determinanti fondamentali del mantenimento nel percorso, tra cui le condizioni socioeconomiche, l'accesso al cibo, le aspettative, la risposta sintomatica percepita, la relazione terapeutica, il carico del trattamento, la sostenibilità economica e le motivazioni dell'interruzione, non sono stati registrati in modo sistematico. Poiché la partecipazione e i rinnovi erano a carico del paziente, i risultati potrebbero non essere generalizzabili a percorsi con differenti modalità di finanziamento. Il mancato raggiungimento del T3 non deve essere interpretato come un fallimento del trattamento, poiché l'interruzione potrebbe riflettere fattori clinici, pratici, finanziari o legati alle preferenze del paziente. L'analisi primaria ha utilizzato i casi completi e la presenza di ampi intervalli di confidenza implica che non si possano escludere associazioni di modesta entità. L'elevato tasso di dropout registrato nel percorso (69%) rappresenta un limite critico, sebbene i modelli longitudinali abbiano assunto un meccanismo di dati mancanti MAR, l'entità del dropout rende plausibile la presenza di dati mancanti informativi, imponendo cautela nell'interpretazione e nella generalizzabilità delle stime. L'assenza di dati sugli outcome sintomatologici ha impedito la valutazione del beneficio clinico. Infine, si tratta di uno studio monocentrico.

Nella presente ricerca si è scelto di utilizzare i modelli misti lineari (Linear Mixed-Effects Models - LMM) in alternativa a un'analisi limitata ai soli pazienti che hanno completato il percorso. Per l'analisi longitudinale dei parametri antropometrici sono stati utilizzati modelli lineari a effetti misti, che consentono di utilizzare tutte le misurazioni ripetute disponibili senza limitare l'analisi ai soli pazienti con osservazioni complete a tutti i timepoint. Questo approccio riduce la perdita di informazione associata a una complete-case analysis longitudinale e, sotto l'assunzione di dati missing at random, consente di stimare le variazioni intra-paziente nel tempo. Tuttavia, i modelli misti non eliminano il possibile bias derivante da un abbandono informativo: se la probabilità di avere dati mancanti dipende da fattori non osservati correlati all'outcome, le stime possono risultare distorte. Per questo motivo, le variazioni longitudinali osservate devono essere interpretate con cautela e non possono essere considerate una misura causale dell'efficacia del programma.

6. CONCLUSIONI

Il presente lavoro di tesi fornisce una descrizione real-world dell'accesso e della permanenza in un percorso nutrizionale strutturato dedicato a pazienti con IBS. Lo studio permette di descrivere aspetti del percorso assistenziale, quali l'accesso iniziale e il successivo mantenimento nel percorso, che non coincidono necessariamente con l'aderenza dietetica o con gli outcome di efficacia valutati nei trial clinici.

Considerando l'accesso iniziale al programma, l'analisi multivariata ha evidenziato che il fenotipo intestino-cervello e la complessità farmacologica erano associati a odds quasi triplicate di prenotazione della valutazione nutrizionale iniziale. Tale associazione suggerisce che alcune dimensioni di complessità clinica possano caratterizzare maggiormente l'ingresso nel percorso di cura rispetto alla successiva permanenza, senza tuttavia consentire di stabilire i meccanismi che determinano la decisione del paziente di iniziare il programma.

Il 69,0% dei pazienti che avevano iniziato il programma non ha raggiunto T3, evidenziando una marcata differenza tra adesione iniziale e successiva mantenimento nel percorso. Né i tre fenotipi clinici considerati né età e sesso sono risultati significativamente associati all'interruzione prima di T3. Le misure di complessità clinica disponibili al basale non hanno quindi consentito di identificare i pazienti a maggiore rischio di interruzione. Fattori quali carico del trattamento, sostenibilità economica, organizzazione quotidiana, aspettative e beneficio percepito potrebbero contribuire al mantenimento nel percorso, ma non sono stati registrati sistematicamente nel presente studio e dovranno essere valutati prospetticamente

Nell'analisi longitudinale, i modelli lineari a effetti misti, che hanno utilizzato tutte le osservazioni disponibili, hanno mostrato nel tempo modeste riduzioni aggiustate dei parametri antropometrici. Al T3, rispetto al T0, la variazione aggiustata era pari a −1,36 kg per il peso corporeo, −0,66 kg/m² per il BMI e −1,76 punti percentuali per la massa grassa. Tra i pazienti con dati disponibili è stato inoltre osservato uno spostamento descrittivo verso categorie Medi-Lite più elevate. Questi risultati devono essere interpretati alla luce dell'elevata perdita al follow-up e non consentono di attribuire causalmente al programma le variazioni osservate né di valutarne l'efficacia clinica, in assenza di outcome sintomatologici.

Nel complesso, questi risultati suggeriscono che la sola caratterizzazione clinica basale potrebbe non essere sufficiente per identificare i pazienti a rischio di interruzione di un percorso nutrizionale strutturato. Studi prospettici dovrebbero quindi valutare direttamente le motivazioni dell'interruzione, il carico terapeutico, la sostenibilità economica, l'andamento dei sintomi e l'esperienza del paziente durante il follow-up. In questo contesto, strategie quali strumenti di supporto digitale tra le visite,

interventi mirati di supporto psicologico o psiconutrizionale e modalità assistenziali volte a ridurre il burden del trattamento potrebbero essere valutate come possibili strumenti per favorire la continuità del percorso. L'ottimizzazione dell'alleanza terapeutica e dell'accessibilità ai controlli rappresenta pertanto un ambito rilevante per future strategie di gestione nutrizionale dell'IBS.

BIBLIOGRAFIA

1. Colecchia L, Marasco G, Meacci D, Cremon C, Pivetti A, Manni G, et al. Nutritional Management of Irritable Bowel Syndrome. Nutrients. 22 febbraio 2026;18(4):699. doi:10.3390/nu18040699 PubMed PMID: 41754216; PubMed Central PMCID: PMC12943509.

2. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. Gastroenterology. gennaio 2021;160(1):99-114.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.014 PubMed PMID: 32294476.

3. Marano G, Traversi G, Pola R, Gasbarrini A, Gaetani E, Mazza M. Irritable Bowel Syndrome: A Hallmark of Psychological Distress in Women? Life. 11 febbraio 2025;15(2):277. doi:10.3390/life15020277 PubMed PMID: 40003686; PubMed Central PMCID: PMC11856493.

4. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. Clin Epidemiol. 2014;6:71–80. doi:10.2147/CLEP.S40245 PubMed PMID: 24523597; PubMed Central PMCID: PMC3921083.

5. Chuah KH, Mahadeva S. Defining the irritable bowel. JGH Open Open Access J Gastroenterol Hepatol. 20 aprile 2022;6(4):229–30. doi:10.1002/jgh3.12741 PubMed PMID: 35475208; PubMed Central PMCID: PMC9021703.

6. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology. 19 febbraio 2016;S0016-5085(16)00223-7. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.032 PubMed PMID: 27144617.

7. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. Lancet. 21 novembre 2020;396(10263):1675–88. doi:10.1016/S0140-6736(20)31548-8 PubMed PMID: 33049223.

8. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. Nat Rev Dis Primer. 24 marzo 2016;2:16014. doi:10.1038/nrdp.2016.14 PubMed PMID: 27159638; PubMed Central PMCID: PMC5001845.

9. Farzaei MH, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Rahimi R. The Role of Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome: Pharmacological Targets and Novel Treatments. J Neurogastroenterol Motil. 30 ottobre 2016;22(4):558–74. doi:10.5056/jnm16001 PubMed PMID: 27431236; PubMed Central PMCID: PMC5056566.

10. Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? Inflamm Intest Dis. ottobre 2016;1(3):135–45. doi:10.1159/000447252 PubMed PMID: 29922669; PubMed Central PMCID: PMC5988153.

11. Ghoshal UC. Postinfection Irritable Bowel Syndrome. Gut Liver. 15 maggio 2022;16(3):331–40. doi:10.5009/gnl210208 PubMed PMID: 34789582; PubMed Central PMCID: PMC9099396.

12. Saleem MM, Masood S, Rahmatullah MM, Ayesha Imdad I, Mohammed Aslam Sange A, Nasr D. Gut Microbiota Dysbiosis and Its Role in the Development of Irritable Bowel Syndrome. Cureus. aprile 2025;17(4):e83084. doi:10.7759/cureus.83084 PubMed PMID: 40438840; PubMed Central PMCID: PMC12116818.

13. Ionescu VA, Gheorghe G, Georgescu TF, Bacalbasa N, Gheorghe F, Diaconu CC. The Latest Data Concerning the Etiology and Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome. J Clin Med. 29 agosto 2024;13(17):5124. doi:10.3390/jcm13175124 PubMed PMID: 39274340; PubMed Central PMCID: PMC11395839.

14. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. Gastroenterology. aprile 2021;160(5):1486–501. doi:10.1053/j.gastro.2020.10.066 PubMed PMID: 33493503; PubMed Central PMCID: PMC8634751.

15. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. Front Psychiatry. 2018;9:44. doi:10.3389/fpsyt.2018.00044 PubMed PMID: 29593576; PubMed Central PMCID: PMC5859128.

16. Tan SY, Yip A. Hans Selye (1907–1982): Founder of the stress theory. Singapore Med J. aprile 2018;59(4):170–1. doi:10.11622/smedj.2018043 PubMed PMID: 29748693; PubMed Central PMCID: PMC5915631.

17. Goldstein DS. Adrenal responses to stress. Cell Mol Neurobiol. novembre 2010;30(8):1433–40. doi:10.1007/s10571-010-9606-9 PubMed PMID: 21061156; PubMed Central PMCID: PMC3056281.

18. Chang L. The role of stress on physiologic responses and clinical symptoms in irritable bowel syndrome. Gastroenterology. marzo 2011;140(3):761–5. doi:10.1053/j.gastro.2011.01.032 PubMed PMID: 21256129; PubMed Central PMCID: PMC3039211.

19. Garofalo C, Cristiani CM, Ilari S, Passacatini LC, Malafoglia V, Viglietto G, et al. Fibromyalgia and Irritable Bowel Syndrome Interaction: A Possible Role for Gut Microbiota and Gut-Brain Axis. Biomedicines. 13 giugno 2023;11(6):1701. doi:10.3390/biomedicines11061701 PubMed PMID: 37371796; PubMed Central PMCID: PMC10296515.

20. Islam Z, D'Silva A, Raman M, Nasser Y. The role of mind body interventions in the treatment of irritable bowel syndrome and fibromyalgia. Front Psychiatry. 2022;13:1076763. doi:10.3389/fpsyt.2022.1076763 PubMed PMID: 36620663; PubMed Central PMCID: PMC9814478.

21. Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. Annu Rev Med. 2011;62:381–96. doi:10.1146/annurev-med-012309-103958 PubMed PMID: 21090962; PubMed Central PMCID: PMC3817711.

22. Heath MR, Abber SR, Luo Y. Beyond the Gut: How to Integrate Psychological Screening Into the Standard of Care for Irritable Bowel Syndrome? Neurogastroenterol Motil. maggio 2026;38(5):e70345. doi:10.1111/nmo.70345 PubMed PMID: 42212822.

23. Popa SL, Dumitrascu DL. Anxiety and IBS revisited: ten years later. Clujul Med. 2015;88(3):253–7. doi:10.15386/cjmed-495 PubMed PMID: 26609253; PubMed Central PMCID: PMC4632879.

24. Alsaud AS, Aldoweesh OH, Aljurayyed SM, Alharbi FB, Alaqeel SA, Alkhuwaildy HS, et al. Association between eating disorders and functional gastrointestinal disorders: a systematic review. Front Psychol. 2026;17:1785045. doi:10.3389/fpsyg.2026.1785045 PubMed PMID: 42183509; PubMed Central PMCID: PMC13190171.

25. Jia W, Liang H, Wang L, Sun M, Xie X, Gao J, et al. Associations between Abnormal Eating Styles and Irritable Bowel Syndrome: A Cross-Sectional Study among Medical School Students. Nutrients. gennaio 2022;14(14):2828. doi:10.3390/nu14142828

26. Peat CM, Huang L, Thornton LM, Von Holle AF, Trace SE, Lichtenstein P, et al. Binge Eating, Body Mass Index, and Gastrointestinal Symptoms. J Psychosom Res. novembre 2013;75(5):10.1016/j.jpsychores.2013.08.009. doi:10.1016/j.jpsychores.2013.08.009 PubMed PMID: 24182635; PubMed Central PMCID: PMC3817501.

27. Santonicola A, Gagliardi M, Guarino MPL, Siniscalchi M, Ciacci C, Iovino P. Eating Disorders and Gastrointestinal Diseases. Nutrients. dicembre 2019;11(12):3038. doi:10.3390/nu11123038

28. Muscatello MRA, Bruno A, Mento C, Pandolfo G, Zoccali RA. Personality traits and emotional patterns in irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 28 luglio 2016;22(28):6402–15. doi:10.3748/wjg.v22.i28.6402 PubMed PMID: 27605876; PubMed Central PMCID: PMC4968122.

29. Giel KE, Teufel M, Junne F, Zipfel S, Schag K. Food-Related Impulsivity in Obesity and Binge Eating Disorder-A Systematic Update of the Evidence. Nutrients. 27 ottobre 2017;9(11):1170. doi:10.3390/nu9111170 PubMed PMID: 29077027; PubMed Central PMCID: PMC5707642.

30. Schag K, Schönleber J, Teufel M, Zipfel S, Giel KE. Food-related impulsivity in obesity and binge eating disorder--a systematic review. Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes. giugno 2013;14(6):477–95. doi:10.1111/obr.12017 PubMed PMID: 23331770.

31. Manasse SM, Espel HM, Schumacher LM, Kerrigan SG, Zhang F, Forman EM, et al. Does impulsivity predict outcome in treatment for binge eating disorder? A multimodal investigation. Appetite. 1 ottobre 2016;105:172–9. doi:10.1016/j.appet.2016.05.026 PubMed PMID: 27230611; PubMed Central PMCID: PMC4980181.

32. Fassino S, Pierò A, Tomba E, Abbate-Daga G. Factors associated with dropout from treatment for eating disorders: a comprehensive literature review. BMC Psychiatry. 9 ottobre 2009;9:67. doi:10.1186/1471-244X-9-67 PubMed PMID: 19818137; PubMed Central PMCID: PMC2765944.

33. Manning LP, Van Den Houte M, Tuck CJ, Van Oudenhove L, Biesiekierski JR. Psychological Factors Predict Response to a Low Fermentable Oligo-, di-, Monosaccharide and Polyol Dietary Intervention in Irritable Bowel Syndrome: A Prospective Cohort Study. United Eur Gastroenterol J. 24 marzo 2026;14(3):e70204. doi:10.1002/ueg2.70204 PubMed PMID: 41874426; PubMed Central PMCID: PMC13140198.

34. Kim SE. Importance of nutritional therapy in the management of intestinal diseases: beyond energy and nutrient supply. Intest Res. ottobre 2019;17(4):443–54. doi:10.5217/ir.2019.00075 PubMed PMID: 31474088; PubMed Central PMCID: PMC6821938.

35. Overview | Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2008 [citato 7 ottobre 2026]. Disponibile su: https://www.nice.org.uk/guidance/cg61

36. Algera J, Colomier E, Simrén M. The Dietary Management of Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Narrative Review of the Existing and Emerging Evidence. Nutrients. 9 settembre 2019;11(9):2162. doi:10.3390/nu11092162 PubMed PMID: 31505870; PubMed Central PMCID: PMC6770052.

37. Zhang H, Su Q. Low-FODMAP Diet for Irritable Bowel Syndrome: Insights from Microbiome. Nutrients. 31 gennaio 2025;17(3):544. doi:10.3390/nu17030544 PubMed PMID: 39940404; PubMed Central PMCID: PMC11819959.

38. Black CJ, Staudacher HM, Ford AC. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. Gut. giugno 2022;71(6):1117–26. doi:10.1136/gutjnl-2021-325214 PubMed PMID: 34376515.

39. Maningat P, Gordon BR, Breslow JL. How Do We Improve Patient Compliance and Adherence to Long-Term Statin Therapy? Curr Atheroscler Rep. gennaio 2013;15(1):291. doi:10.1007/s11883-012-0291-7 PubMed PMID: 23225173; PubMed Central PMCID: PMC3534845.

40. P S, Sw C, J N, S E, A L, Wd C. Is a Simplified, Less Restrictive Low FODMAP Diet Possible? Results From a Double-Blind, Pilot Randomized Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. febbraio 2025;23(2). doi:10.1016/j.cgh.2024.04.021 PubMed PMID: 38729393.

41. Murray HB, Doerfler B, Harer KN, Keefer L. Psychological Considerations in the Dietary Management of Patients With DGBI. Am J Gastroenterol. 1 giugno 2022;117(6):985–94. doi:10.14309/ajg.0000000000001766 PubMed PMID: 35404301; PubMed Central PMCID: PMC9169764.

42. Elm E von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. The Lancet. 20 ottobre 2007;370(9596):1453–7. doi:10.1016/S0140-6736(07)61602-X PubMed PMID: 18064739.

43. Sofi F, Dinu M, Pagliai G, Marcucci R, Casini A. Validation of a literature-based adherence score to Mediterranean diet: the MEDI-LITE score. Int J Food Sci Nutr. settembre 2017;68(6):757–62. doi:10.1080/09637486.2017.1287884 PubMed PMID: 28276908.

44. Tashkin DP, Amin AN, Kerwin EM. Comparing Randomized Controlled Trials and Real-World Studies in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Pharmacotherapy. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2 giugno 2020;15:1225–43. doi:10.2147/COPD.S244942 PubMed PMID: 32581529; PubMed Central PMCID: PMC7276323.

45. Jent S, Bez NS, Haddad J, Catalano L, Egger KS, Raia M, et al. The efficacy and real-world effectiveness of a diet low in fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. Clin Nutr. giugno 2024;43(6):1551–62. doi:10.1016/j.clnu.2024.05.014 PubMed PMID: 38754307.

46. Houte KV den, Colomier E, Routhiaux K, Mariën Z, Schol J, Bergh JV den, et al. Efficacy and Findings of a Blinded Randomized Reintroduction Phase for the Low FODMAP Diet in Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 1 luglio 2024;167(2):333–42. doi:10.1053/j.gastro.2024.02.008 PubMed PMID: 38401741.

47. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. Gut. luglio 2021;70(7):1214–40. doi:10.1136/gutjnl-2021-324598 PubMed PMID: 33903147.

48. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. Am J Gastroenterol. 1 gennaio 2021;116(1):17–44. doi:10.14309/ajg.0000000000001036 PubMed PMID: 33315591.

49. van Lanen AS, de Bree A, Greyling A. Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Eur J Nutr. settembre 2021;60(6):3505–22. doi:10.1007/s00394-020-02473-0 PubMed PMID: 33585949; PubMed Central PMCID: PMC8354978.

50. Kasti AN, Katsas K, Pavlidis DE, Stylianakis E, Petsis KI, Lambrinou S, et al. Clinical Trial: A Mediterranean Low-FODMAP Diet Alleviates Symptoms of Non-Constipation IBS—Randomized Controlled Study and Volatomics Analysis. Nutrients. 30 aprile 2025;17(9):1545. doi:10.3390/nu17091545 PubMed PMID: 40362860; PubMed Central PMCID: PMC12073482.

51. Siah KTH, Freud T, Zhang VRY, Sperber AD, Palsson OS, Bangdiwala SI, et al. Disorders of Gut–Brain Interaction and Psychological Comorbidity in Singapore: Insights From the Rome IV Global Epidemiology Study. J Neurogastroenterol Motil. 30 luglio 2026;32(3):372–86. doi:10.5056/jnm25190 PubMed PMID: 42504654; PubMed Central PMCID: PMC13425139.

52. Liu Z. The Bidirectional Relationship Between FGIDs and Anxiety: Pathophysiological Mechanisms and New Therapeutic Strategies. Actas Esp Psiquiatr. 5 agosto 2025;53(4):914–26. doi:10.62641/aep.v53i4.1852 PubMed PMID: 40791052; PubMed Central PMCID: PMC12353245.

53. Berschback M, Abber S, Smith J, Staller K, Burton-Murray H, Atkins M. Avoidant/restrictive food intake disorder in disorders of gut-brain interaction. Best Pract Res Clin Gastroenterol. dicembre 2025;79:102078. doi:10.1016/j.bpg.2025.102078 PubMed PMID: 41423307.

54. Bellini M, Tonarelli S, Barracca F, Morganti R, Pancetti A, Bertani L, et al. A Low-FODMAP Diet for Irritable Bowel Syndrome: Some Answers to the Doubts from a Long-Term Follow-Up. Nutrients. agosto 2020;12(8):2360. doi:10.3390/nu12082360

55. The Low-FODMAP Diet in Clinical Practice: Evidence-Based Indications, Implementation, and Interprofessional Care - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [citato 2 settembre 2026]. Disponibile su: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562224/

56. Chey WD, Hashash JG, Manning L, Chang L. AGA Clinical Practice Update on the Role of Diet in Irritable Bowel Syndrome: Expert Review. Gastroenterology. maggio 2022;162(6):1737-1745.e5. doi:10.1053/j.gastro.2021.12.248 PubMed PMID: 35337654.

57. Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, Louis P, Fava F, Franciosi E, et al. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome and A Probiotic Restores Bifidobacterium Species: A Randomized Controlled Trial. Gastroenterology. ottobre 2017;153(4):936–47. doi:10.1053/j.gastro.2017.06.010 PubMed PMID: 28625832.

58. Tunali V, Arslan NÇ, Derviş Hakim G, Gündoğdu A, Ermiş BH, Hora M, et al. Long-term microbiome and clinical effects of a microbiome-guided personalized diet versus low-FODMAP diet in irritable bowel syndrome: A 12-month follow-up randomized controlled trial. Gut Microbes. 31 dicembre 2026;18(1):2719125. doi:10.1080/19490976.2026.2719125 PubMed PMID: 42623122; PubMed Central PMCID: PMC13502004.

59. Whelan K, Ford AC, Burton-Murray H, Staudacher HM. Dietary management of irritable bowel syndrome: considerations, challenges, and solutions. Lancet Gastroenterol Hepatol. dicembre

2024;9(12):1147–61. doi:10.1016/S2468-1253(24)00238-3 PubMed PMID: 39521003; PubMed Central PMCID: PMC12242951.