

Sindromul de intestin iritabil – diagnostic și tratament în practica medicinei de familie

Irritable bowel syndrome – diagnosis and treatment in family medicine practice

Asist. Univ. Dr. Ana-Maria SLĂNINĂ¹, Șef Lucr. Dr. Adriana COSMESCU¹,
Asist. Univ. Dr. Liliana BARBACARIU¹, Asist. Univ. Dr. Otilia NOVAC¹,
Asist. Univ. Dr. Antoneta PETROAIE¹, Asist. Univ. Dr. Agnes BACUSCA¹,
Asist. Univ. Dr. Mihaela MANOLE¹, Drd. Farm. Irina MACOVEI², Șef Lucr. Dr. Adorata Elena COMAN¹

¹Disciplina de Medicina Familiei, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași

²Disciplina de Farmacognozie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași

REZUMAT

Sindromul de intestin iritabil (SII) reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni din sfera gastro-enterologică, asociind dureri abdominale, tulburări de tranzit și modificări ale consistenței scaunelor.

Material și metodă. Lotul de studiu a fost format din 200 de pacienți suferind de SII, selecționați dintr-un total de 2.300 de pacienți ai unui cabinet de medicină de familie din mediul urban. Pentru diagnostic și subtipare s-au utilizat criteriile Roma III și, respectiv, scala Bristol. La un sublot s-a aplicat chestionarul de evaluare a calității vieții, QoL-SII. Tratamentul a fost inițiat pe trei paliere.

Rezultate. Incidența afecțiunii pe perioada celor 3 ani de studiu (2013-2016) a fost de 2,9%. Tipul de SII cel mai frecvent întâlnit a fost cel cu dominanța constipației (SII-C 32,5%), urmat de forma alternantă (SII-A 26%), de forma mixtă (SII-M – 24%) și de cel cu dominanța diareei (18,5%). Forma cu impact mai sever asupra calității vieții este SII-C – scor 52,24, iar forma cel mai ușor tolerată fiind cea alternantă – scor 69. Tratamentul s-a inițiat la nivelul palierului I la 33% dintre pacienți, la nivelul palierului II la 36%, iar la nivelul palierului III la 31% dintre pacienți. Scorul maxim de eficiență a tratamentului s-a obținut la pacienții situați la nivelul palierului III terapeutic. Remisia completă a simptomelor se obține doar la 9,5% din totalul pacienților.

Concluzii. SII este o afecțiune frecventă în medicina de familie, din cauza modificărilor dietei moderne. Diagnosticul poate fi facilitat de aplicarea chestionarelor, iar tratamentul se bazează pe modificări ale stilului de viață și pe agenți farmacologici.

Cuvinte cheie: sindrom de intestin iritabil, medicină de familie, terapia ghidată

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common diseases of gastro-enterology, associating abdominal pain, transit disorders and changes in the consistency of the stools.

Material and method. The study included 200 patients suffering from IBS, selected from a total of 2,300 patients of a family medicine practice in urban area. For diagnosis and classification, Rome III criteria and

Adresă de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Adorata Elena Coman, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. V. Conta nr. 2-4, Iași
E-mail: ado_coman@yahoo.com

Bristol scale were used. For a subgroup was applied a questionnaire for the evaluation of quality of life, QoL. Treatment was initiated on three levels.

Results. *The incidence of the disease during the 3 years of study (2013-2016) was 2.9%. The type of IBS most often encountered was the one with dominance of constipation (IBS-C 32.5%), followed by the alternating form (IBS-A 26%), mixed (IBS-M-24%) and the dominance of diarrhea (IBS-D 18.5%). Form with more severe impact on the quality of life is IBS-C – 52.24 score, and most easily tolerated IBS-A – 69 score. Treatment was initiated at the on level I at 33% of the patients at the on level II to 36 %, and on level III to 31% of the patients. Maximum efficiency of treatment scores were obtained from patients on treatment level III. Complete remission of symptoms is obtained only in 9.5% of total patients.*

Conclusions. *SII is a common condition in family medicine practice, due to changes in the modern diet. The diagnosis can be facilitated by the application of questionnaires, and treatment is based on changes in lifestyle and on pharmacological agents.*

Keywords: irritable bowel syndrome, family medicine, guided therapy

INTRODUCERE

Patologia sindromului de intestin iritabil (SII) a luat amploare în ultimele decenii în special în Europa și SUA, studiile efectuate indicând o prevalență de 10-20% și o incidență medie de 1-2%/an (1-3). O serie de factori au fost incriminați în apariția acestor fenomene, importanți fiind stresul și obiceiurile alimentare. Un alt factor esențial este alimentația necorespunzătoare (1,3).

Obiectivele acestui studiu sunt: evaluarea prevalenței SII în populația desemnată; evaluarea impactului pe care SII îl are asupra calității vieții; evaluarea complianței pacienților în aplicarea recomandărilor terapeutice; evaluarea eficienței acestor recomandări. Conform criteriilor Roma III, pentru un diagnostic pozitiv de SII, este necesară prezența disconfortului și/sau a durerilor abdominale recurente cu durată de minimum 3 zile/lună în ultimele 3 luni și asocierea a minimum 2 dintre următoarele caractere: ameliorare în urma defecației, debut asociat cu modificări de consistență sau aspect al scaunelor. Criteriile trebuie să fie întrunite complet pentru ultimele 3 luni, iar debutul să fi avut loc cu minimum 6 luni anterior prezentării la medic. Tendința actuală, în cazul SII, este de a considera modificările stilului de viață și ale dietei a fi atitudinea terapeutică de primă intenție. Terapia farmacologică este adjuvantă în controlul simptomelor severe ce interferează în mod constant cu viața socială și profesională a pacientului (1).

MATERIAL ȘI METODĂ

Populația țintă reprezintă 529 de pacienți cu vârste peste 18 ani, inclusă în populația arondată unui cabinet urban de medicină de familie, în

număr de 2.300. Aceștia au prezentat afecțiuni digestive pe perioada ultimilor 3 ani, dintre care au avut o pondere dominantă: SII, dispepsia (ulcer-like, biliară, mixtă), boala ulceroasă, BRGE. Eșantionul de lucru, selectat din populația țintă, s-a ales pe baza datelor din fișele medicale și pe baza rezultatelor obținute în urma aplicării chestionarului de departajare, adaptat după cel creat de către Jennifer di Palma și publicat în 2009 (5). Eșantionul final este reprezentat de 200 de pacienți cu diagnostic pozitiv de SII, cu scor de departajare peste 10 și care au întrunit criteriile de includere. Cei 200 de pacienți, consultați în perioada 1 ianuarie 2013 – 1 ianuarie 2016, reprezintă 8,7% din populația țintă, cu un raport pe sexe de 3,44:1.

Criteriile de includere au cuprins: consimțământ informat, diagnosticul pozitiv de SII a fost stabilit după 31 decembrie 2012, scorul de departajare a fost mai mare sau egal cu 20 și Criteriile Roma III au fost întrunite integral; scorul de departajare a fost între 10 și 19, criteriile Roma au fost întrunite integral, iar explorările suplimentare au exclus altă patologie. Pentru pacienții cu vârsta de peste 40 ani la momentul diagnosticului, debutul simptomelor a avut loc înaintea vârstei de 40 ani.

Criteriile de excludere din eșantion au fost: vârsta sub 18 ani, diagnosticul de SII stabilit înainte de 1 ianuarie 2013, antecedente personale de BII, neoplasm colo-rectal sau disfuncție tiroidiană, neoplazie, altă formă decât cancerul colo-rectal, scor de departajare mai mic de 10, scor de departajare între 10 și 19, dar: criteriile Roma III nu sunt întrunite integral și/sau sunt prezente semne de alarmă și/sau examenul clinic și anamneza sugerează un alt diagnostic, în special BII, confirmată sau nu de explorările complementare. Pacienții nou diagnosticați au

fost supuși unei manevre de subtipare a SII. Aceștia au fost rugați să specifice, la momentul anamnezei, care tip de scaun din scala Bristol caracterizează cel mai bine scaunul lor, în peste 25% din timp. În funcție de caracterizarea oferită de pacienți, s-a făcut încadrarea SII în una din cele 4 forme clinice. Un subplot de pacienți a fost rugat să completeze chestionarul QoL-SII (University of Washington, Seattle Quality of Life Group 2011) pentru evaluarea gradului de afectare a calității vieții de către SII.

S-a stabilit un plan de tratament care a început de pe unul din cele 3 paliere în funcție de severitatea simptomelor.

Palierul I se referă la modificări în ceea ce privește dieta și stilul de viață. În acest sens, pacienții au fost întrebați dacă au observat ce alimente le exacerbează simptomele și au primit la rândul lor un tabel ce conține alimentele ce ar trebui evitate (3). De asemenea, pacienților le-a fost prezentată dieta low-FODMAP, bazată pe reducerea aportului, până la excludere, a unor alimente ce produc exacerbarea simptomelor SII (7).

Palierul II conține, pe lângă recomandări dietetice și legate de stilul de viață, administrarea de suplimente alimentare, respectiv probiotice, fibre alimentare, enzime pancreatice, agenți laxativi cum ar fi lactuloza.

Palierul III cuprinde palierele I și/sau II la care se adaugă agenții farmacologici. Din categoria acestora, au fost recomandați agenții antispastici – mebeverina, otilium bromid și reglatorii motilității intestinale – trimebutina. De asemenea, pentru anumite forme de SII-D, a fost administrată rifaximina. Evaluarea terapiei în funcție de palierul ales a fost făcută inițial la 2 săptămâni de la începutul tratamentului, iar ulterior, la 1 lună și 3 luni, pe baza unui chestionar.

REZULTATE

Vârsta minimă a participanților la studiu este de 18 ani, iar vârsta maximă este de 77 ani, cu o

valoare medie de 31,28 și o mediană de 26 ± 12,7. Predominanța sexului feminin (77,5%) poate fi explicată de către diferențele morfofuncționale existente între cele două sexe. Valoarea medie a incidenței pentru cei trei ani de urmărire a fost 2,9% pe an. Prevalența reală a SII, respectiv cele 200 de cazuri diagnosticate în perioada 2013-2016, la care se adaugă cazurile vechi diagnosticate înainte de 2013 (332 de cazuri), în cadrul lotului țintă (2.300 de pacienți) a fost determinată la o valoare de 24%, corelată în sens pozitiv cu rata mare obținută pentru incidență. Ponderea maximă o au cazurile de SII-C, urmate de aproape de SII-A (Fig. 1). Frecvența mai mare a cazurilor de SII-C poate fi ușor explicată de problemele contemporane legate de alimentația nesănătoasă. În cadrul eșantionului, domină sexul feminin, la care constipația este cea mai prevalentă tulburare de tranzit, în mare parte cauzată de profilul hormonilor sexuali, estrogenii și progesteronul. Chestionarul de evaluare a severității simptomelor a fost completat de 65 de pacienți reprezentând 32,5% din efectivul eșantionului de studiu (Tabelul 1).

Se constată că distribuția globală, a simptomelor asociate SII, este dominată de prezența durerii/disconfortului abdominal, la toți pacienții. Urmează – în ordinea frecvenței – meteorismul, care apare la 93,85% dintre pacienți, fiind o cauză majoră a disconfortului abdominal. La mică distanță, se află constipația (86,15% dintre cazuri), din cauza predominanței sexului feminin în cadrul eșantionului nostru. Diareea este mai puțin frecventă, deoarece aceasta predomină la sexul masculin, ce reprezintă doar o treime din eșantion. Dintre simptomele gastro-intestinale asociate, predomină eructațiile, ce apar la peste 60% dintre pacienți, manifestare ce trădează pe de o parte aerofagia, dar și afectarea globală a motilității la nivelul tubului digestiv inferior (TGI) (1). Mai apar frecvent greața și pirozisul, ce reprezintă tot manifestări dispeptice ale TGI superior. Observăm că astenia apare la

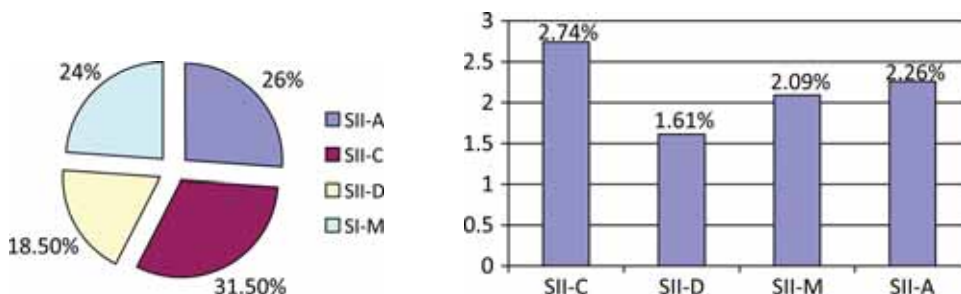


FIGURA 1. Incidența și prevalența subtipurilor de SII

TABELUL 1. Frecvența simptomelor specifice asociate SII și scorul mediu de severitate

Simptome	Frecvența	Nr. cazuri			% din 65 de pacienți	Scor de severitate		
		Total	F	M		F	M	Global
1. Specifice SII								
Durere/disconfort abdominal	65	52	13	100	2,73	2,4	2,57	
Constipație	56	48	8	86,15	2,21	1,7	1,96	
Diaree	38	31	7	58,46	1,73	1	1,37	
Meteorism	61	49	12	93,85	2,89	1,09	2	
2. Simptome gastro-intestinale asociate								
Greață	18	16	2	27,69	0,77	0,3	0,54	
Vărsături	3	2	1	4,62	0,13	0,12	0,13	
Erucții	42	35	7	64,62	0,92	1,01	0,97	
Pirozis	17	12	5	26,15	0,9	0,9	0,9	
3. Alte simptome asociate								
Dismenoree	32	32	–	61,54 #	1,92	–	1,92	
Disurie	11	9	2	16,92	1,08	0,1	0,6	
Dispareunie	7	7	–	13,46 #	0,63	–	0,63	
Cefalee	30	24	6	46,15	1,63	1,3	1,47	
Astenie	54	46	8	83,08	2,6	0,4	1,5	
Tulburări psiho-emoționale								
a. Anxietate	13	12	1	20	0,33	0,14	0,24	
b. Stări depresive	9	8	1	13,85	0,17	0,05	0,11	
c. Atacuri de panică	8	6	2	12,31	0,09	0,1	0,1	
d. Instabilitate emoțională	16	16	0	24,62	0,23	0,2	0,22	

Procentul este raportat doar la populația de sex feminin care a completat chestionarul

peste 86% dintre pacienți, urmată de cefalee la aproape 50%. Aceste simptome sunt asociate tulburărilor de ordin psihologic și pot fi corelate cu stilul de viață modern, dominat de stresul cronic și de dieta necorespunzătoare. Astenia poate fi cauzată și de modificările ritmului somn-veghe, asociate tulburărilor în metabolismul 5-HT, mediator ce intervine în apariția simptomelor din cadrul SII (9,10). Dismenoreea apare la 61,54% dintre femei, aspect direct corelat cu severitatea manifestărilor algice viscerale din cadrul SII la sexul feminin.

Impactul simptomelor experimentate de către pacienți a fost evaluat și prin chestionarul de evaluare a calității vieții specific pentru SII, QoL-SII, completat de 109 dintre participanții la studiu. Aceștia reprezintă 54,50% din efectivul eșantionului studiat, 88 fiind femei (80,73%) și 21 bărbați (19,27%), cu un raport pe sexe de aproximativ 4:1.

Scorurile medii obținute la acest chestionar au fost corelate cu sexul pacienților și subtipul clinic de SII. Astfel, scorul mediu pentru toți pacienții a fost de $60,92 \pm 21,64$. Menționăm faptul că, la nivel global, scorurile medii care indică cea mai scăzută calitate a vieții se regăsesc la subtipul SII-C ($52,24 \pm 25,8$), urmat la mică distanță de subtipul SII-D ($56,12 \pm 27,32$), iar scoru-

rilor pentru cea mai bună calitate a vieții la subtipurile SII-A ($69 \pm 12,2$) și SII-M ($66,34 \pm 21,22$). Cel mai mic scor al calității vieții a fost obținut de un pacient de sex masculin care suferă de subtipul SII-C (13,44), sugerând că bărbații, deși prezintă mai rar decât femeile fenomene de constipație, au fie o toleranță mai scăzută, fie un ansamblu mai complex de simptome asociate. Schema inițială de tratament la un pacient nou diagnosticat a fost stabilită pe 3 paliere în funcție de gravitatea simptomelor:

Palier I. Modificări ale dietei și ale stilului de viață;

Palier II. Palier I. + Suplimente alimentare: fibre alimentare, probiotice, enzime pancreatice, lactuloză;

Palier III. Palier II. + Tratament farmacologic (Fig. 2).

Modificările dietetice și privind stilul de viață au fost recomandate la toți pacienții. La cazurile încadrate în palierul II de tratament s-au recomandat probiotice, enzime pancreatice, precum și lactuloză în situația constipației. Per ansamblu, ponderea cea mai mare a recomandărilor o are palierul II.

Un număr redus de cazuri au urmat ședințe de psihoterapie, atât din cauza reținerilor prezente în rândul pacienților de a accepta asocie-

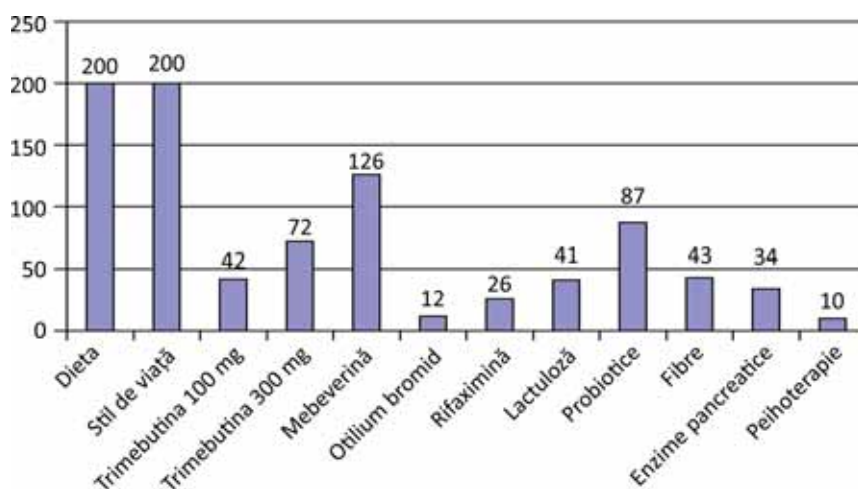


FIGURA 2. Distribuția recomandărilor terapeutice

rea fenomenelor digestive cu manifestări din sfera psihiatrică, cât și din cauza costurilor asociate. Dintre cei 200 de participanți la studiu, 65 de pacienți au completat tabelul de evaluare a eficienței terapiei, aceiași care au completat chestionarul de cuantificare a severității simptomelor. Precizăm faptul că un scor situat în intervalul 0-1 indică o eficiență absentă sau redusă, cu remiterea severității simptomelor sub 25%; un scor între 1 și 2 indică o eficiență modestă, cu remitere 25-50% a simptomelor; între 2 și 3, eficiența este bună, remitere 50-75%, iar între 3 și 4, eficiența este excelentă, spre 100%. Scorurile medii de eficiență au fost mai ridicate pentru pacienții încadrați în palierul III, la care s-a administrat și tratament medicamentos. După două săptămâni de tratament, scorul de eficiență cel mai bun este prezent la pacienții care au primit mebeverină, datorită acțiunii sale antispastice rapide, cu efect asupra durerii (scor 2,5). După prima lună de tratament, cel mai bun scor de eficiență îl prezintă preparatul cu trime-

butină 300 mg (scor 3), la fel și după 3 luni de tratament (scor 3,2), datorită efectului de reglare a motilității intestinale. În ansamblu, dintre cele 2 preparate, maleatul de trimebutină s-a dovedit puțin mai eficient decât mebeverina, având un scor mediu de eficiență de 2,8 versus 2,7 pentru mebeverină (Fig. 3).

Este de remarcat eficiența bună (scoruri de peste 2,5) la trei luni de la inițierea tratamentului pentru majoritatea preparatelor administrate (trimebutină, mebeverină, otilium bromid), o departajare a acestora fiind dificilă și eficacitatea fiind supusă subiectivismului. Perioada medie de remisie este un indicator esențial pentru aprecierea eficienței tratamentului. Astfel, la majoritatea pacienților, intervalul de remisie este între 1 și 3 luni, indiferent de subtip. Mai frecvent, prezintă un interval scurt de remisie pacienții cu SII-D (Fig. 4). Doar un procent redus (9,5%) din totalul pacienților nu a prezentat recurențe în cele 6 luni care au urmat inițierii tratamentului, în timp ce peste 50% au prezentat

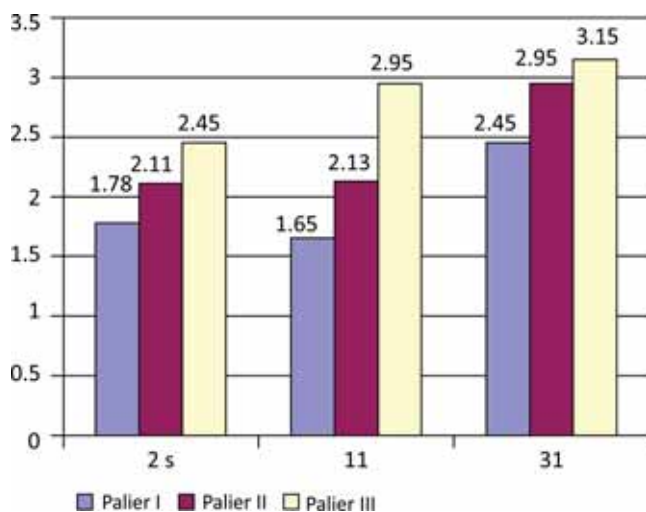


FIGURA 3. Scorurile medii globale de eficiență

2 S = 2 Săptămâni; 1 L = 1 Lună; 3 L = 3 Luni.

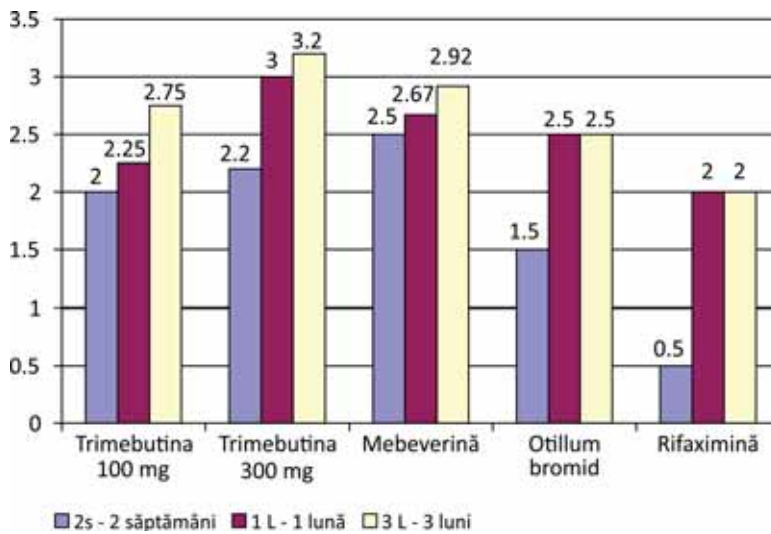


FIGURA 4. Scorurile medii de eficiență pentru principalele medicamente utilizate în tratamentul SII

2s = 2 Săptămâni; 1L = 1 Lună; 3L = 3 Luni

1-3 recurențe în acest interval de timp. Peste un sfert dintre pacienți au avut 4 până la 6 recurențe în acest interval de timp (Fig. 5).

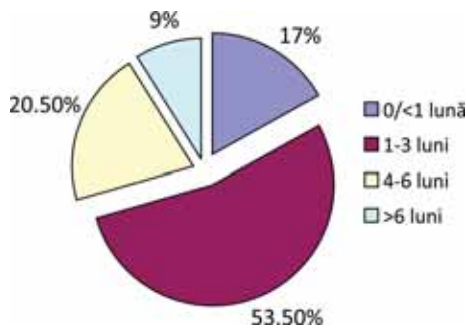


FIGURA 5. Distribuția globală a perioadelor medii de remisie a simptomelor

DISCUȚII

SII reprezintă cea mai frecventă afecțiune gastro-enterologică, constituind 20-50% din totalul consultațiilor în cadrul acestei specialități și cea de-a doua cauză de absenteism după infecțiile virale intercurrente (1,3). În Europa de Vest și SUA, femeile sunt de 2-3 ori mai afectate, mai frecvent cele tinere sau de vârstă mijlocie, cel mai probabil din cauza influențelor hormonale (ale estrogenilor și progesteronului) (1). Se avansează în ultimul timp ipoteza unor intoleranțe alimentare, variabile de la un pacient la altul, care induc inflamație microscopică la nivelul mucoasei. Tulburările de motilitate afectează atât intestinul subțire, cât și colonul și ar putea avea la bază alterarea mecanismelor neurohormonale centrale, care controlează în parte activitatea intestinală, prin modificări în metabolis-

mul 5-HT și al glutamatului, la fel și sistemul limbic și substanța P (7). Unii autori constată prezența unei afecțiuni psihice sau a unui stres psiho-emoțional important la debutul SII într-o proporție de 50% până la 77% (9). Cert este faptul că, la pacienții ce prezintă această asocieră, simptomele SII sunt mai importante, mai frecvente și mai debilitante. Industria alimentară a evoluat în paralel cu ritmul de viață accelerat, venind în întâmpinarea necesităților consumatorilor prin creșterea producției de alimente prelucrate, rafinate, cu adaos de ingrediente artificiale cu efecte nocive asupra stării de sănătate. Acest fapt a dus la creșterea cazurilor de constipație cronică și SII-C, reprezentând un factor de risc pentru obezitate și afecțiunile asociate acesteia, dar și pentru neoplasmul colorectal. Există și o predispoziție genetică, incomplet elucidată de studiile actuale, transmisă poligenic. Este o cauză importantă de absenteism devenind astfel o problemă economică. În ceea ce privește distribuția subtipurilor clinice de SII, în cadrul lotului nostru de studiu, SII-C s-a dovedit a fi cel cu prevalența cea mai mare, urmat la o distanță de 5,5% de către subtipul SII-A și de 7,5% de către subtipul SII-M. Cel mai puțin frecvent s-a dovedit a fi SII-D, la 13% distanță de SII-C. Engsbro et al., în 2011, observă, de asemenea, o distribuție uniformă a subtipurilor de SII în rândul pacienților lor (4). Pe de altă parte, prevalența mai mare a SII-C în cadrul lotului nostru este cauzată și de ponderea de 3 ori mai mare a sexului feminin, care mai frecvent suferă de constipație ca tulburare de tranzit, după cum declară și Lawrence Leung et al., în august 2011

(1). Conform observațiilor lor, femeile suferă de constipație de 2-3 ori mai frecvent decât bărbații, cel mai probabil din cauza afecțiunilor la nivelul etajului pelvin, dar și din cauza unei adreabilități mai mari și, în consecință, a unei rate mai bune de diagnostic (13). Calitatea vieții pacienților suferinzi de SII a fost apreciată utilizând chestionarul QoL-SII, un alt instrument util de implementat în practica medicală curentă. Astfel, observăm că segmentul dominant din totalul pacienților care au completat acest chestionar (80,73% femei și 19,27% bărbați, din total) a prezentat scoruri medii de $60,92 \pm 21,64$. Măsurile dietetice (evitarea alimentelor flatulogene sau recomandarea dietei low-FODMAP), asociate schimbării stilului de viață, au condus la scoruri de eficiență globale bune, respectiv 2,08 pentru palierul I, 2,13 pentru palierul II și 2,85 pentru palierul III (6,8). Scorurile mai mici la pacienții situați pe palierul I sau pe palierul II (la care s-au asociat suplimente nutritive, fibre și preparate cu lactobacili) au fost asociate cu o

frecvență a recidivelor ușor mai ridicată decât la cei la care s-au administrat și agenți medicamentoși (8,11). Cât privește medicația administrată pacienților din palierul III, cele mai bune rezultate pe termen lung s-au obținut prin utilizarea trimebutinei, în timp ce remisia cea mai rapidă a simptomatologiei s-a obținut pentru mebeverină. Extrem de important este faptul că această afecțiune poate fi manageriată cu succes în cadrul asistenței medicale primare, datorită faptului că nu necesită investigații laborioase și costisitoare, bazându-se pe o anamneză corectă și pe aplicarea instrumentelor de lucru specifice: chestionarul de departajare, criteriile Roma III pentru diagnostic, chestionarul privind scorul de gravitate al simptomelor, scala Bristol pentru determinarea subtipului clinic și chestionarul de evaluare a calității vieții. Aceste instrumente de lucru pot fi utilizate în mod facil, includerea lor într-un ghid de bune practici privind diagnosticul și managementul SII fiind esențială.



BIBLIOGRAFIE

- Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E. et al.**, for the American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2009 Jan. 104 suppl 1:S1-35.
- Phillip K. Henderson, Jack DiPalma.** Diagnosing Irritable Syndrome. A changing clinical paradigm. *South Med J.* 2011; 104(3):195-199.
- Liana Gheorghe, Cristian Gheorghe.** Sindromul de intestin iritabil. În: Liana Gheorghe, Cristian Gheorghe. *Vademecum în gastroenterologie. Partea I: Afecțiuni ale tubului digestiv.* Editura Nemira: București; 2002. p: 219-226.
- Engsbro L., Simren M., Bytzer P.** Short-term stability of subtypes in the Irritable Bowel Syndrome. Prospective evaluation using the Rome III classification. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2011; 35(3):350-359.
- Iustin Lupu.** Calitatea vieții în sănătate. Definiție și instrumente de evaluare. *Revista Calitatea vieții în sănătate* 2006, XVII nr.1-2 ,2006, p.73-91
- Chumpitazi B.P., McMeans A.R., Vaughan A. et al.** Fructans exacerbate symptoms in a subset of children with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Feb. 16 (2):219-25.e1.
- Wensaas K.A., Langeland N., Hanevik K., Morch K., Eide G.E., Rortveit G.** Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 3 years after acute giardiasis: Historic cohort study. *Gut.* 2012 Feb. 61 (2):214-9.
- Lacy B.E.** The science, evidence, and practice of dietary interventions in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Nov. 13 (11):1899-906.
- Simona Grad, Dan L. Dumitrașcu.** Abuzul fizic și sexual în patogeneza tulburărilor funcționale digestive. *Clujul Medical* 2011; 84(1):44-47.
- Sylvie Bradesi, James A. McRoberts, Peter A., Emeran A. Mayer.** Inflammatory Bowel Disease and Irritable Bowel Syndrome: separate or unified? *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19(4).
- Principi N., Cozzali R., Farinelli E., Brusafarero A., Esposito S.** Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: The potential role of probiotics. *J Infect.* 2018 Feb. 76 (2):111-20.
- Phillip K. Henderson, Jack DiPalma.** Diagnosing Irritable Syndrome. A changing clinical paradigm. *South Med J* 2011; 104(3):195-199.
- Lawrence Leung, J.A. Kotecha, T. Riutta, W. Rosser.** Chronic Constipation: An Evidence-Based Review. *The Journal of the American Board of Family Medicine* 24(4):436-51, July 2011