

RISULTATI

1. Caratteristiche delle coorti esaminate nello studio

Nel presente studio sono stati valutati 200 pazienti e 200 volontari sani. I due gruppi sono composti da 154 donne e 46 uomini ciascuno. L'età media è 38,9 anni (intervallo:18-75 anni) nel gruppo dei pazienti e 40,4 anni (intervallo: 19-84 anni) nel gruppo dei volontari sani. I pazienti con IBS sono stati suddivisi in base alla manifestazione clinica della sindrome in: diarrea-predominante (D-IBS; n=69), costipazione-predominante (C-IBS; n=76) e alvo alternante (A-IBS; n=55).

2. Analisi del polimorfismo 5HTTLPR

In seguito alla reazione di PCR, è stato possibile verificare la presenza del trascritto di 572 paia di basi (bp) (variante L) e di 528 bp (variante S). Nella figura 2.1 sono raffigurati, rispettivamente, un esempio di genotipo eterozigote L/S, un esempio di genotipo omozigote normale L/L e omozigote mutato S/S del polimorfismo 5-HTTLPR.

3. Distribuzione dei genotipi 5HTTLPR nei pazienti con IBS e nei volontari sani

Analisi globale

Le distribuzioni dei genotipi 5HTTLPR nei pazienti e nei volontari sani sono mostrate nella figura 3.1. La distribuzione dei genotipi nei pazienti con IBS è risultata: L/L, 32,0% (n=64); L/S, 51,5% (n=103); S/S, 16,5% (n=33). La distribuzione dei genotipi dei volontari sani è risultata: L/L, 30% (n=60); L/S,

51,0% (n=102); S/S, 19,0% (n=38). L'analisi statistica non ha evidenziato variazioni significative tra i due gruppi esaminati (test di Pearson: $P=0.7843$).

Allo scopo di confrontare i dati ottenuti nel presente studio con altri studi simili riportati in letteratura, il gruppo dei pazienti con IBS e dei volontari sani caratterizzati dalla presenza di almeno un allele mutato (S/S e L/S) sono stati accorpati e confrontati con il genotipo L/L (normale). Successivamente, per la stessa ragione, il genotipo mutato (S/S) è stato confrontato con la distribuzione degli altri due genotipi (L/S+L/L). La distribuzione ottenuta è riportata in tabella 3.1. L'analisi statistica non ha evidenziato variazioni significative tra i due gruppi (test di Fisher: $P=0.6654$ e $P=0.5129$ rispettivamente).

Analisi per alvo

L'analisi della distribuzione dei genotipi 5HTTLPR nelle diverse manifestazioni cliniche della sindrome (alvo costipato, diarroico e alternante) è riassunta in tabella 3.2. L'analisi statistica non ha evidenziato variazioni significative (test di Pearson: $P=0.6633$). Tuttavia nei pazienti con C-IBS è stata riscontrata una tendenza del genotipo S/S ad essere meno frequente (13.2% vs 19.0% nei volontari sani), e del genotipo L/L ad essere più frequente.

Allo scopo di confrontare i dati ottenuti nel presente studio con risultati disponibili in letteratura, i gruppi di pazienti IBS caratterizzati dalla presenza di almeno un allele mutato (S/S e L/S) sono stati accorpati e confrontati con il genotipo L/L (normale) (tabella 3.3). Per la stessa ragione il genotipo mutato (S/S) è stato confrontato con la distribuzione degli altri due genotipi (L/S+L/L) (tabella 3.4). L'analisi statistica non ha evidenziato variazioni significative tra i due gruppi (test di Fisher: $P=0.1952$ $P=0.2527$ rispettivamente). Tuttavia nei pazienti con C-IBS è stata riscontrata una tendenza dei genotipi S/S+L/S ad

essere meno frequenti (61.8 % vs 70.0% nei volontari sani) e del genotipo L/L ad essere più frequente (38.2% vs 30.0%).

Analisi per alvo nel sesso femminile

L'analisi della distribuzione dei genotipi 5HTTLPR nelle diverse manifestazioni cliniche della sindrome (alvo costipato, diarroico e alternante) nel sesso femminile è riassunta in tabella 3.5. L'analisi statistica non ha evidenziato variazioni significative (test di Pearson $P=0.3062$). Tuttavia nei pazienti costipati è stata riscontrata una tendenza del genotipo S/S ad essere meno rappresentato (13.1% vs 19,5% nei volontari sani) e ad essere più rappresentato nella variante diarroica (30.2% vs 19.5% nei volontari sani). Inoltre, nei pazienti costipati è stata osservata la tendenza del genotipo L/L ad essere più frequente (39.1% vs 31.2% nei volontari sani).

Questa analisi è stata condotta solo nelle pazienti di sesso femminile in quanto la scarsa consistenza numerica del campione maschile ($n=46$) non ha permesso la stratificazione in base all'alvo.

4. Analisi degli indici di gravità e frequenza dei sintomi di IBS: correlazione con il genotipo 5HTTLPR

Allo scopo di determinare se il polimorfismo 5HTTLPR possa essere posto in relazione agli indici di gravità della sintomatologia clinica dell'IBS, le medie di ogni indice preso in considerazione dal questionario IBS-SSS sono state stratificate in base al genotipo. I risultati ottenuti sono riportati in tabella 3.6. L'analisi statistica ha evidenziato differenze significative sia per il punteggio totale che per i singoli parametri.

5. Analisi degli indici di gravità e frequenza dei sintomi di IBS: stratificazione in base all'alvo

Allo scopo di determinare se le differenti manifestazioni cliniche della sindrome (alvo con predominanza di costipazione o diarrea, o alvo alternante) siano associati a diversi indici di gravità della sintomatologia clinica dell'IBS, le medie di ogni parametro valutato dal questionario IBS-SSS sono state stratificate in base all'alvo. I risultati ottenuti sono riportati in tabella 3.7. L'analisi statistica indica che i pazienti con alvo costipato mostrano valori di gravità del meteorismo ($P=0.003$) e insoddisfazione delle abitudini intestinali ($P=0.001$) significativamente più elevati rispetto agli altri due sottogruppi. Il valore del totale degli indici risulta significativamente più elevato nei pazienti con alvo costipato rispetto ai pazienti con alvo diarroico e alvo alternante ($P=0.007$). I risultati sono confermati se l'analisi viene eseguita solo nella popolazione femminile (Tabella 3.8).

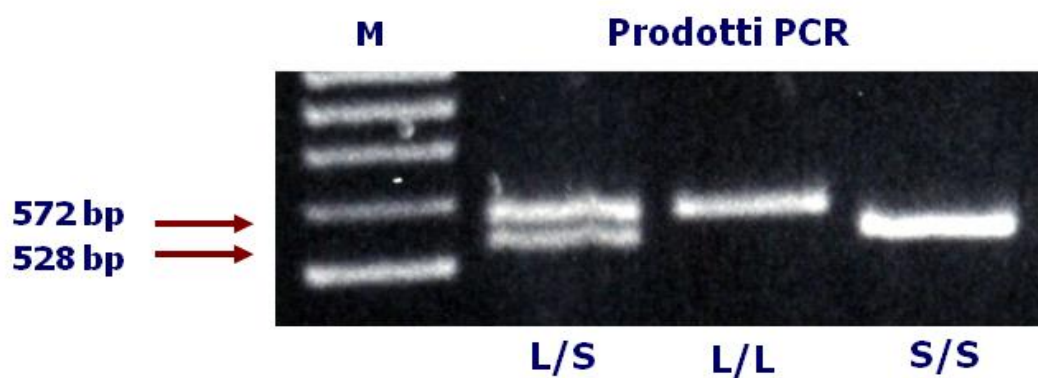


Figura 2.1 Visualizzazione di prodotti di PCR raffiguranti esempi di genotipo eterozigote L/S, omozigote normale L/L, omozigote mutato S/S. M: marcatori di peso molecolare.

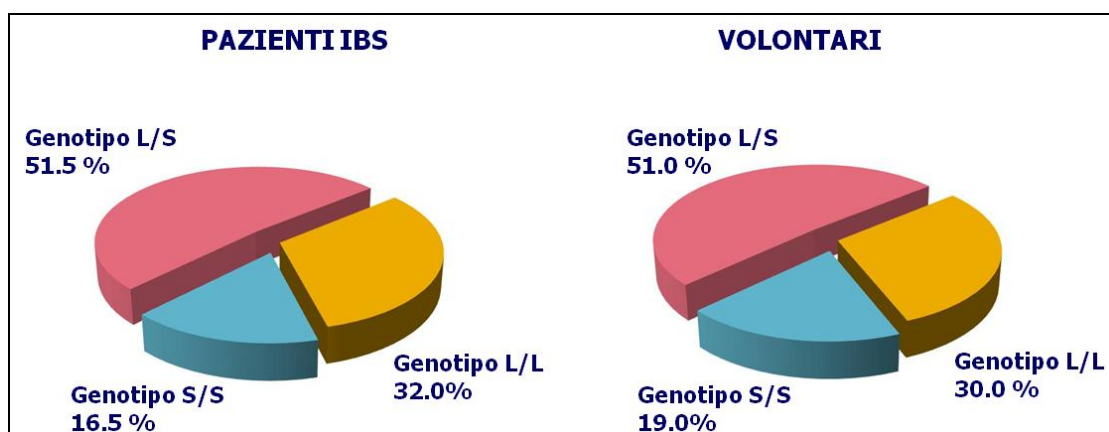


Figura 3.1: Distribuzione dei genotipi 5HTTLPR nel gruppo dei pazienti IBS e dei volontari sani

Tabella 3.1: Distribuzione del genotipo L/L vs il genotipo L/S+S/S (A) e del genotipo S/S vs il genotipo L/S+L/L (B) nei pazienti con IBS e nei volontari sani.

A	Pazienti IBS (n=200)	Volontari sani (n=200)
Omozigote L/L	32.0%	30%
Eterozigote L/S +Omozigote S/S	68.0%	70%

B	Pazienti IBS (n=200)	Volontari sani (n=200)
Omozigote S/S	16.5%	19%
Eterozigote L/S +Omozigote L/L	83.5%	81%

Tabella 3.2: Distribuzione dei genotipi 5HTTLPR nel gruppo dei pazienti con IBS dopo stratificazione per le manifestazioni cliniche della sindrome. (D-IBS= alvo diarroico, C-IBS= alvo costipato, A-IBS= alvo alternante)

	Pazienti D-IBS (n=69)	Pazienti C-IBS (n=76)	Pazienti A-IBS (n=55)	Volontari sani (n=200)
Omozigote L/L	31.9%	<u>38.1%</u>	23.6%	<u>30.0%</u>
Eterozigote L/S	49.3%	48.7%	58.2%	51.0%
Omozigote S/S	18.8%	<u>13.2%</u>	18.2%	<u>19.0%</u>

Tabella 3.3: Distribuzione del genotipo L/L vs il genotipo L/S+S/S nelle manifestazioni cliniche dell'IBS (D-IBS= alvo diarroico, C-IBS= alvo costipato, A-IBS= alvo alternante)

	Pazienti D-IBS (n=69)	Pazienti C-IBS (n=76)	Pazienti A-IBS (n=55)	Volontari sani (n=200)
Omozigote L/L	31.9%	<u>38.2%</u>	23.6%	<u>30.0%</u>
Eterozigote L/S+ Omozigote S/S	68.1%	<u>61.8%</u>	76.4%	<u>70.0%</u>

Tabella 3.4: Distribuzione del genotipo S/S vs il genotipo L/S+L/L nelle manifestazioni cliniche dell'IBS (D-IBS= alvo diarroico, C-IBS= alvo costipato, A-IBS= alvo alternante)

	Pazienti D-IBS (n=69)	Pazienti C-IBS (n=76)	Pazienti A-IBS (n=55)	Volontari sani (n=200)
Omozigote S/S	18.8%	13.2%	18.2%	19.0%
Eterozigote L/S+ Omozigote L/L	81.2%	86.8%	81.8%	81.0%

Tabella 3.5: Distribuzione dei genotipi 5HTTLPR nel gruppo dei pazienti con IBS di sesso femminile dopo stratificazione per le manifestazioni cliniche della sindrome (D-IBS= alvo diarroico, C-IBS= alvo costipato, A-IBS= alvo alternante)

	Pazienti D-IBS (n=43)	Pazienti C-IBS (n=69)	Pazienti A-IBS (n=42)	Volontari sani (n=154)
Omozigote L/L	25.6%	<u>39.1%</u>	26.2%	<u>31.2%</u>
Eterozigote L/S	44.2%	48.8%	57.1%	49.3%
Omozigote S/S	<u>30.2%</u>	<u>13.1%</u>	16.7%	<u>19.5%</u>

	Gravità del dolore	Frequenza del dolore	Gravità del meteorismo	Insoddisfazione delle abitudini intestinali	Influenza dell'IBS sulla qualità di vita	Totale
L/S	53.3±21.9	57.9±30.2	52.8±27.2	74.4±25.1	55.8±29.0	294.6±21.9
L/L	51.1±20.5	51.8±30.6	54.2±26.7	72.6±24.5	55.9±29.8	285.7±74.3
S/S	56.1±18.8	55.7±29.4	58.6±25.5	75.0±27.2	57.8±33.3	303.6±89.1
ANOVA	P=0.5361	P=0.4515	P=0.5566	P=0.8730	P=0.9417	P=0.5628

Tabella 3.6: Valutazione della distribuzione degli indici di gravità clinica della sindrome in base ai genotipi 5HTTLPR

	Gravità del dolore	Frequenza del dolore	Gravità del meteorismo	Insoddisfazione delle abitudini intestinali	Influenza dell'IBS sulla qualità di vita	Totale
D-IBS	52.1±22.1	51.1±31.6	46.7±27.0	67.7±28.1	56.7±30.9	274.8±84.0
C-IBS	54.6±21.8	59.6±30.0	62.0±26.6	82.1±21.2	56.8±30.9	315.1±75.8
A-IBS	52.2±18.4	55.8±28.4	52.8±24.1	70.6±23.6	54.8±27.3	286.4±73.1
ANOVA	P=0.724	P=0.244	P=0.003	P=0.001	P=0.920	P=0.007

Tabella 3.7: Valutazione della distribuzione degli indici di gravità clinica della sindrome in base all'alvo (D-IBS= alvo diarroico, C-IBS= alvo costipato, A-IBS= alvo alternante)

	Gravità del dolore	Frequenza del dolore	Gravità del meteorismo	Insoddisfazione delle abitudini intestinali	Influenza dell'IBS sulla qualità di vita	Totale
D-IBS	55.1±22.9	50.2±30.6	53.2±26.4	67.5±27.8	52.7±32.6	279.4±86.9
C-IBS	54.4±21.7	60.4±30.2	65.1±25.5	83.1±20.9	55.8±31.5	319.1±76.7
A-IBS	54.0±17.9	55.7±27.8	54.5±23.7	72.2±24.7	56.7±27.1	293.5±77.4
ANOVA	P=0.9729	P=0.2116	P=0.0249	P=0.0026	P=0.8159	P=0.0320

Tabella 3.8: Valutazione della distribuzione degli indici di gravità clinica della sindrome in base all'alvo nel sesso femminile (D-IBS= alvo diarroico, C-IBS= alvo costipato, A-IBS= alvo alternante)