



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
EN MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

# TRABAJO FIN DE MÁSTER

## Dieta baja en FODMAP y enfermedad inflamatoria intestinal

**Alumno:** Sara Martínez Delgado

**Tutor:** Ana Gutiérrez Casbas

**Curso:** 2019-2020

## **ABSTRACT**

### **AIM**

Over the last decades, diet has been considered as a decisive tool in the gastrointestinal diseases. Recent evidence indicates that a diet low on fermentable oligo-di-mono-saccharides and polyols (FODMAPs) may improve symptoms of irritable bowel syndrome (IBS) in patients with inflammatory bowel disease (IBD).

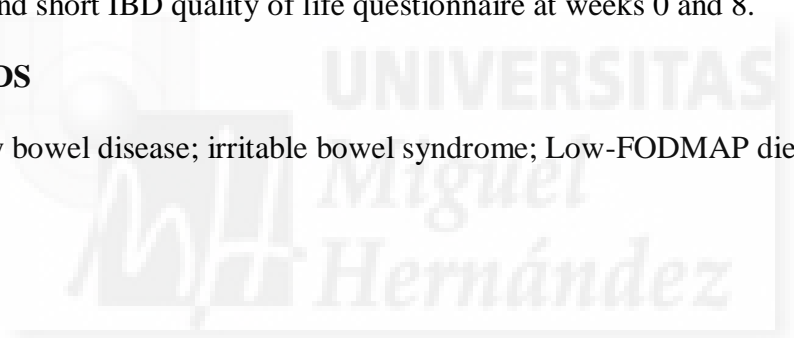
Aim: We run out a randomized controlled trial to compare results of low FODMAP or a mediterranean diet in the improvement of these symptoms.

### **METHODS**

This was a randomized controlled open-label trial of patients with IBD in remission and coexisting IBS-like symptoms. We assigned a Low-FODMAPs diet or mediterranean diet for eight weeks and we made visits with questionaries IBS symptom severity system, GSRS-IBB and short IBD quality of life questionnaire at weeks 0 and 8.

### **KEY-WORDS**

inflammatory bowel disease; irritable bowel syndrome; Low-FODMAP diet



## **OBJETIVO**

Antecedentes:

Durante las últimas décadas, la dieta ha sido considerada como un determinante decisivo en las enfermedades gastrointestinales. La evidencia reciente indica que una dieta baja en oligo-di-monosacáridos y polialcoholes (FODMAPs) puede mejorar los síntomas de intestino irritable (SII) en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Objetivo: comparar los resultados en términos de calidad de vida de una dieta baja en FODMAPs frente a una dieta mediterránea en la mejoría de los síntomas en los pacientes con EII

## **MÉTODOS**

Ensayo clínico randomizado controlado abierto en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en remisión con coexistencia de síntomas de SII. Se asignó una dieta baja en FODMAPs frente a una dieta mediterránea durante ocho semanas y se realizaron cuestionarios IBS-SSS, GSRs-IBB y el cuestionario corto de calidad de vida en la primera semana y en la última.

## **PALABRAS CLAVE**

Enfermedad inflamatoria intestinal; síndrome intestino irritable; dieta baja en FODMAPs.

## ÍNDICE

	Página
1. Abstract.....	2
2. Introducción.....	5
3. Hipótesis y objetivos.....	8
4. Material y métodos.....	9
a. Diseño.....	9
b. Protocolo de estudio.....	9
c. Definición de variables.....	11
d. Consideraciones éticas.....	13
e. Pacientes.....	13
i. Criterios de inclusión	
ii. Criterios de exclusión	
f. Evaluación de objetivos.....	14
g. Análisis estadístico.....	15
h. Tamaño muestral.....	16
5. Limitaciones.....	18
6. Conclusión.....	20
7. Anexos.....	22
8. Bibliografía.....	28

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología crónica que incluye dos entidades principales que son la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), y con menor frecuencia la colitis indeterminada. El curso habitual de la enfermedad alterna periodos de remisión y actividad inflamatoria. Las manifestaciones de los trastornos que afectan al sistema gastrointestinal suelen ser inespecíficas, de manera que existe solapamiento entre los síntomas del SII como la distensión abdominal, dolor o alteración del hábito<sup>1,2</sup>, hasta en un 40% de los casos.<sup>3,4</sup>

Este escenario genera el problema de discernir si los síntomas son funcionales o debidos a la actividad inflamatoria de la EII, ya que el manejo es completamente diferente. Para ello se han utilizado clásicamente herramientas como la endoscopia digestiva y la calprotectina fecal.<sup>5,6</sup>

El SII es un trastorno crónico, muy prevalente en la población general, con etiología incierta y sin tratamiento específico. Recibe un abordaje multidisciplinar. La nutrición puede tener un papel fundamental en el tratamiento, ya que la mayoría de los pacientes refieren agravamiento de los síntomas con ciertos alimentos.<sup>7</sup>

La dieta es un factor ambiental en contacto estrecho con el tubo, con relación etiológica con diversas enfermedades digestivas como la celiaquía y las intolerancias digestivas y estudiado por su influencia en otras como la EII y SII. La dieta sin gluten ha sido la más utilizada en pacientes con EII, sin embargo, con escasa evidencia científica.<sup>8</sup> Otras dietas estudiadas como un arma terapéutica han sido la de exclusión de IgG-4, semivegetariana, paleolítica, vegana o sin fibra.

La dieta occidental se caracteriza por su porcentaje alto en grasa, ácidos grasos poliinsaturados y carne roja, así como bajo en frutas y vegetales, extendida de forma global coincidiendo con un aumento de la incidencia de EII.<sup>9</sup>

En una larga cohorte de pacientes caucásicos se observó que el 40% de pacientes con EC y CU tenían malabsorción de lactosa, en comparación con pacientes sanos o con SII. Además, la tasa de malabsorción de fructosa fue mayor en los pacientes con EC, con afectación de íleon o colon proximal.<sup>10</sup>

En los últimos años se ha producido un incremento progresivo en el interés acerca de un grupo de alimentos clasificados bajo el acrónimo FODMAPs, oligo-di-monosacáridos y

polialcoholes, observando su relación con los síntomas de numerosas enfermedades gastrointestinales. La ingesta diaria habitual suele oscilar entre 15-30 gramos por día.<sup>11</sup> Se han validado cuestionarios para recoger la frecuencia de la ingesta FODMAPs en pacientes con EII, como es el “CNAQ” compuesto por 297 ítems.<sup>12</sup>

Los FODMAPs incluyen polisacáridos de cadena corta (fructanos), galactooligosacáridos (rafinosa), disacáridos (lactosa), monosacáridos (fructosa) y polialcoholes como el sorbitol, manitol, xilitol y maltitol.

Estos compuestos son pobremente absorbidos en el intestino delgado y fermentados por las bacterias colónicas, generando gases, principalmente, dióxido de carbono e hidrogeno, estimulando los mecanorreceptores dando lugar a distensión abdominal. El efecto osmótico, con un aumento del contenido acuoso intestinal, conlleva a la aparición de múltiples síntomas como la distensión abdominal, dolor, estreñimiento o diarrea. Además, tienen impacto en la composición de la microbiota reduciendo las bifidobacterias y *Faecalibacterium prausnitzii*, asociadas a un aumento de la expresión de interleuquina 10 en las células dendríticas en la EC.<sup>13</sup> Se ha observado que el aumento del género bacteriano *Adlercreutzia*, con mayor utilización de hidrógeno, produce una reducción de la producción de gas.<sup>14</sup> La liberación de ácidos grasos de cadena corta de la fermentación influyen en la motilidad y en la liberación de histamina con afectación en la sensibilidad visceral.<sup>15</sup> Por otra parte, se ha demostrado como la LFD también actúa activando el plexo de Meissner modulando la transmisión sensitiva neuroentérica que se encarga de estimular la secreción intestinal, motilidad y acelera el tránsito intestinal.<sup>16</sup>

Una dieta baja en FODMAPs (LFD) supone la reducción de estos compuestos durante 4 a 8 semanas, seguida de la reintroducción progresiva de estos alimentos adaptándola a la tolerancia individual. De esta manera, permite la personalización de la dieta y su cumplimiento a largo plazo. Se ha observado la mejoría de la clínica y por tanto de la calidad de vida de estos pacientes. Así mismo, se ha comprobado en estudios que la dieta rica en FODMAPs provoca una exacerbación de los síntomas.<sup>17</sup>

Información procedente de Estudios observacionales y metaanálisis sugiere la eficacia de una dieta basada en menor cantidad de FODMAPs en los síntomas de los trastornos funcionales digestivos.<sup>18</sup> Por otra parte, el estudio retrospectivo de Geary et al. realizado en 2009 mostró en una serie de 72 pacientes con EII que siguieron una dieta baja en FODMAPs que el 56% mejoraron sintomáticamente de forma significativa.<sup>19</sup> Del mismo

modo, en el Reino Unido se llevó a cabo un estudio prospectivo con 88 pacientes con EII, siguiendo la dieta durante 6 semanas con una mejoría de los síntomas graves y especialmente, en la diarrea ( $p < 0.001$ ).<sup>20</sup> Un estudio danés con mayor tamaño muestral, 180 pacientes con EII, encontró resultados similares.<sup>21</sup> En Egipto, se llevó a cabo un estudio prospectivo en 100 pacientes con EC en remisión, modificando la dieta estándar egipcia por una dieta baja en FODMAPs durante 3 meses. Se observó una mejoría en los síntomas y en la calidad de vida, de manera más significativa en mujeres que en hombres (90% vs 49.4%).<sup>22</sup> A pesar de los resultados prometedores de estos estudios, carecen de grupo control por lo que la evidencia, al no eliminar el efecto placebo, es baja.

Recientemente, se ha publicado un ensayo clínico aleatorizado en 89 pacientes con EII y coexistencia de síntomas de SII en el que se observó una mejoría en el 80% de pacientes tratados con esta dieta frente a una dieta normal 46% ( $P < 0.01$ ).<sup>23</sup>



## **HIPÓTESIS**

La dieta baja en FODMAPs puede ser una intervención terapéutica útil para mejorar los síntomas gastrointestinales funcionales en una cohorte de pacientes con EII sin actividad inflamatoria intestinal asociada.

## **OBJETIVOS**

El objetivo primario del estudio es investigar si la dieta baja en FODMAPs produce una mejoría en los síntomas gastrointestinales correspondientes a SII que persisten en los pacientes con EII en periodo de remisión, frente a una dieta mediterránea basada en los consejos nutricionales estándar.

Como objetivos secundarios, evaluar:

- Impacto en la calidad de vida mediante cuestionarios validados.
- Comparativa en los niveles de calprotectina fecal según tipo de dieta.
- Variación en los parámetros analíticos de inflamación como son la PCR, hemoglobina y la ferritina.
- Determinar la composición de la flora intestinal y su modificación tras la modificación dietética específica.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO**

Se presenta un ensayo clínico controlado aleatorizado y abierto de 8 semanas de duración con el objetivo principal de evaluar el efecto de la dieta baja en FODMAPs en pacientes con EII en remisión, clasificándolos en CU y EC, que presentan síntomas compatibles con SII. La aleatorización se estratificará en función si es CU o EC.

Para calcular el tamaño muestral nos basaremos en anteriores ensayos clínicos que han estudiado la dieta FODMAP en EII.

### **PROTOCOLO DE ESTUDIO**

Gastroenterólogos especialistas en nutrición, así como dietistas, con experiencia en dieta baja en FODMAPs se encargarán de explicar, asesorar y dar las consecuentes instrucciones sobre la dieta como se realiza en la práctica habitual.

Al inicio del estudio, se realizará una visita de cribado incluyendo una historia médica completa (anamnesis, exploración física básica), tratamiento farmacológico habitual (incluyendo productos de herboristería, suplementos nutricionales, complementos alimenticios), estatus nutricional (peso, altura, IMC) así como un registro de la ingesta dietética habitual (Anexo, Tabla 1).

Posteriormente, la visita inicial de unos 45-60 minutos se hará con estos expertos en asesoramiento y realizarán la explicación detallada de la dieta a seguir, planes de dieta, recetas y resolución de dudas.

Los pacientes serán aconsejados para la restricción de fructanos (derivados de trigo, cebolla, ajo), galacto-oligosacáridos (legumbres) y polialcoholes (edulcorantes artificiales, ciruelas). La restricción se aplicará de la misma manera a la lactosa que a la fructosa.

Se entregará un cuestionario propio de ingesta dietética diaria, incluyendo los alimentos con proporción elevada de FODMAPs más frecuentes en la población española, para evaluar la adherencia a la dieta y para el cálculo de la ingesta de FODMAP diaria (g/l).

Para evaluar la mejoría sintomática Los síntomas serán medidos con la escala validada Irritable Bowel Syndrome Severity Score (IBS-SSS), considerando significativa la reducción de al menos 50 puntos respecto al basal, así como el cuestionario Gastrointestinal Symptom Rating Scale - Irritable Bowel Syndrome (GSRS-IBS). Además, se medirá la actividad de la EII con el Simple Clinical Colitis Index (SCCAI), y

el índice de Harvey Bradshaw Index (HBI) para la EII. Los objetivos secundarios, se medirán mediante analítica sanguínea (marcadores inflamatorios como, PCR (polymerase chain reaction), hemoglobina y ferritina y mediante muestra de heces la calprotectina fecal.

Las deposiciones serán categorizadas mediante el cuestionario validado de Bristol.<sup>24</sup> Los tipos 3,4 y 5 son considerados de consistencia normal. La frecuencia se medirá con una escala de 7 puntos (Anexo,Tabla 2).

En relación a la calidad de vida, considerado objetivo secundario, se utilizará el cuestionario corto de EII (SIBDQ) (Anexo, Tabla 3).

### VISITA 1 (Screening)

En la primera visita se informará a los pacientes del estudio y sus objetivos, y se les entregará el consentimiento informado. Se explicará la existencia de dos dietas posibles. También se completará un cuestionario demográfico, así como historial médico y hábitos dietéticos.

### VISITA 2

Todos los pacientes deben cumplir los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, recibiendo la aleatorización estratificada según subtipo de EII, EC o CU, con la dieta A (FODMAP) o dieta B (dieta mediterránea) durante 8 semanas.

Se completará un cuestionario de la gravedad de los síntomas IBS-SSS para determinar los síntomas iniciales antes de empezar el estudio. Así mismo, se anotarán tanto la frecuencia como la consistencia de las deposiciones mediante la escala de Bristol.

Se usará un diario semanal para anotar los alimentos de forma que permita medir la ingesta diaria de FODMAPs.

Se extraerá una analítica sanguínea en la semana 0 para medir los parámetros a estudio, así como una muestra de heces para medir la calprotectina y para el estudio de microbiota.

### VISITA TELEFÓNICA SEMANAL

Semanalmente se realizará un seguimiento telefónico de manera que se asegure el seguimiento y cumplimiento de la dieta, así como asesoramiento en las dudas. Se facilitará una página web para rellenar los cuestionarios online y así registrarlos en la base de datos.

### VISITA 3

La semana 8 se realiza la tercera visita presencial para repetir un nuevo análisis sanguíneo, de heces y completar cuestionarios iniciales tanto de síntomas como de calidad de vida.

### **DEFINICIÓN DE VARIABLES**

La variable independiente, la dieta, es de tipo categórico nominal (dicotómico): dieta FODMAPs y dieta mediterránea. La variable dependiente, en nuestro caso la sintomatología medida mediante cuestionarios con una puntuación numérica es de tipo cuantitativa continua.

Respecto al resto de variables estudiadas encontramos:

- Variables categóricas nominales: sexo, hábito tabáquico, actividad de EII (sí/no), cirugía previa, medicación de mantenimiento.
- Variables categóricas ordinales: extensión de la CU y EC, tipo de EC, gravedad de IBS-SSS, medicación de mantenimiento.
- Variables cuantitativas continuas: PCR, calprotectina fecal, hemoglobina, ferritina, cuestionarios (HBI, SCCAI, SIBDQ).
- Variables cuantitativas discretas: edad, IMC, duración media de la enfermedad.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario y Politécnico la Fe. Se informará de las características y objetivos del estudio a los pacientes tanto verbal, como por escrito (hoja de información), y se solicitará consentimiento informado a todos los pacientes.

### PACIENTES

Se incluirán pacientes atendidos en la Consulta Externa de Gastroenterología del Hospital La Fe, desde Enero de 2017 a Julio de 2018.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Edad superior a los 18 años.
2. Diagnóstico de EII mínimo un año antes del inicio del estudio.
3. Enfermedad quiescente, con calprotectina menor de 100 microgramos/g y PCR < 10 y una ileocolonoscopia reciente <6 meses sin actividad. En caso de CU, con un índice de Mayo de 0 o 1, y en EC con Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) de 0 a 2.
4. Si los pacientes se encontraban con terapia de mantenimiento con 5-ASA, azatioprina o biológicos, con una dosis estable, se requería que no hubiera habido ajuste de dosis en el mes previo a la entrada al estudio.
5. Cumplir los criterios de ROMA III para SII con un Score basal de IBS-SSS de al menos 100 puntos.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

1. Cambios recientes en la medicación (en las últimas cuatro semanas).
2. Tratamiento con corticosteroides.
3. Pacientes con enfermedad grave a la inclusión.
4. Tratamiento antibiótico en el último mes o uso de probióticos.
5. Otras enfermedades digestivas como la enfermedad celiaca, pancreatitis crónica, con afectación vascular (angina de pecho, infarto de miocardio), enfermedad renal crónica (superior o igual a estadio 3), enfermedades psiquiátricas invalidantes (depresión grave, trastorno bipolar, esquizofrenia, demencia avanzada), diabetes o enfermedad tiroidea y embarazo.
6. Hábito vegetariano, intolerancias digestivas (lactosa) u alergias, así como pacientes con seguimiento de dietas de régimen.

No se permitirá el uso de suplementos probióticos ni vitamínicos y fármacos que alteran la motilidad gástrica (antidiarreicos, espasmolíticos).

## **EVALUACIÓN DE OBJETIVOS**

- **CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS:** Entre las características demográficas que se recogerán en los pacientes: Edad, sexo, IMC, tabaquismo, duración de la enfermedad, cirugía previa, extensión de la enfermedad y comportamiento, medicación de mantenimiento.

- **GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS**

- **IBS-SSS**: se trata de un cuestionario validado internacional para los síntomas de SII. Está estructurado en una escala análoga visual (VAS), de manera que evalúa la intensidad de los síntomas durante los últimos 10 días: intensidad y duración de dolor abdominal, distensión abdominal, frecuencia y consistencia de las deposiciones y la interferencia con la vida habitual. Cada uno de los ítems puntúa un máximo de 100 puntos con un máximo de 500. Para considerar una mejoría significativa se exigió una reducción de 50 puntos en el score. Por debajo de <75 se considera enfermedad en remisión, entre 75-175 leve; 175-300 moderado y por encima severo.<sup>25</sup>
- Se utilizará además la escala **GSRS-IBS**, que consiste en 13 síntomas puntuados en una escala del 1-7 según la severidad de los síntomas (Anexo, Tabla 4). A su vez estos síntomas se encuentran subdivididos en cinco síndromes.<sup>26,27</sup>

- **ACTIVIDAD DE LA EII:**

- La actividad de la CU se medirá el Simple Clinical Colitis Index (SCAAI).<sup>28</sup>(Anexo, Tabla 5) Si es igual o menor a dos indica remisión, mayor de dos enfermedad leve-moderada y más de seis indica severidad.
- En caso de la EC se evaluará con el índice de Harvey Bradshaw Índice (HBI) (Anexo, Tabla 6): <5 remisión, 5-7 actividad leve, 8-12 moderada y más de 12 actividad severas.<sup>29</sup>
- Otros parámetros medidos en la semana 0 y en la semana 8 son la calprotectina considerando por debajo de 100 µg/g se consideró remisión tanto en CU como en EC. La PCR, ferritina y hemoglobina serán también evaluados.
- La calidad de vida se evaluará mediante el cuestionario de vida corto **SIBDQ** en la semana 0 y en la semana 8. La respuesta se evalúa del 1 al 7, con una puntuación global de 10 a 70.<sup>30</sup>

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se utilizará el programa SPSS v.20.0. Los datos clínicos y demográficos basales de los pacientes se analizan de forma descriptiva. Primero, el test

de Kolmogorov-Smirnov se utilizará para estudiar si la distribución de las variables continuas, como la edad, presentan una distribución normal. En el caso de presentar normalidad, se utilizan la media y la desviación estándar; en caso de lo contrario, se representarían con la mediana y los rangos intercuartílicos.

Las variables categóricas, como son el sexo o el diagnóstico, se expresarán con frecuencias y porcentajes. Cuando sea posible, las diferencias entre subgrupos (EC vs. CU) se analizarán usando t test si presenta normalidad o mediante la U de Mann Whitney si no la presentara.

El análisis de los datos se plantea mediante ensayo por protocolo (PP) y por intención a tratar (ITT) para el objetivo primario. Para comparar la diferencia obtenida en las escalas que miden los objetivos, entre la semana 0 y la semana 8, se utiliza la prueba de t Student para muestras apareadas en caso de que cumpla la normalidad o el test de Wilcoxon como medida no paramétrica si esto no se cumple. La relación entre variables categóricas nominales dicotómicas, por ejemplo, dieta y edad, se utilizó el test de Chi-Cuadrado como test paramétrico o McNemar no paramétrico.

En cuanto a variables categóricas ordinales (tipo de enfermedad) con categorías dicotómicas (tipo de dieta) utilizaremos la U de Mann Whitney, y en caso de querer comparar la dieta antes o después el test de Friedman.

La correlación de Pearson puede ser utilizada para estudiar la relación entre las diferentes puntuaciones en los cuestionarios obtenidos.

Un valor de p menor a 0.05 se considerará significativa.

El análisis de regresión lineal múltiple se usará para evaluar el impacto en el IBS-SSS para las diferentes covariables o factores: puntuación basal de IBS-SSS, dieta, edad menor de 50 años, IMD, sexo, diagnóstico, duración de EII menor a 10 años, tabaquismo, cirugía previa, tratamiento de mantenimiento y actividad de la enfermedad.

Los síntomas individuales serán recodificados de forma dicotómica entre no/leve o moderado/severo y comparado con los basales.

La consistencia de las heces también es reclasificada en normal (tipo 3, 4 y 5) y no normal (tipo 1, 2, 6 y 7) y analizado como información dicotómica.

## **TAMAÑO MUESTRAL**

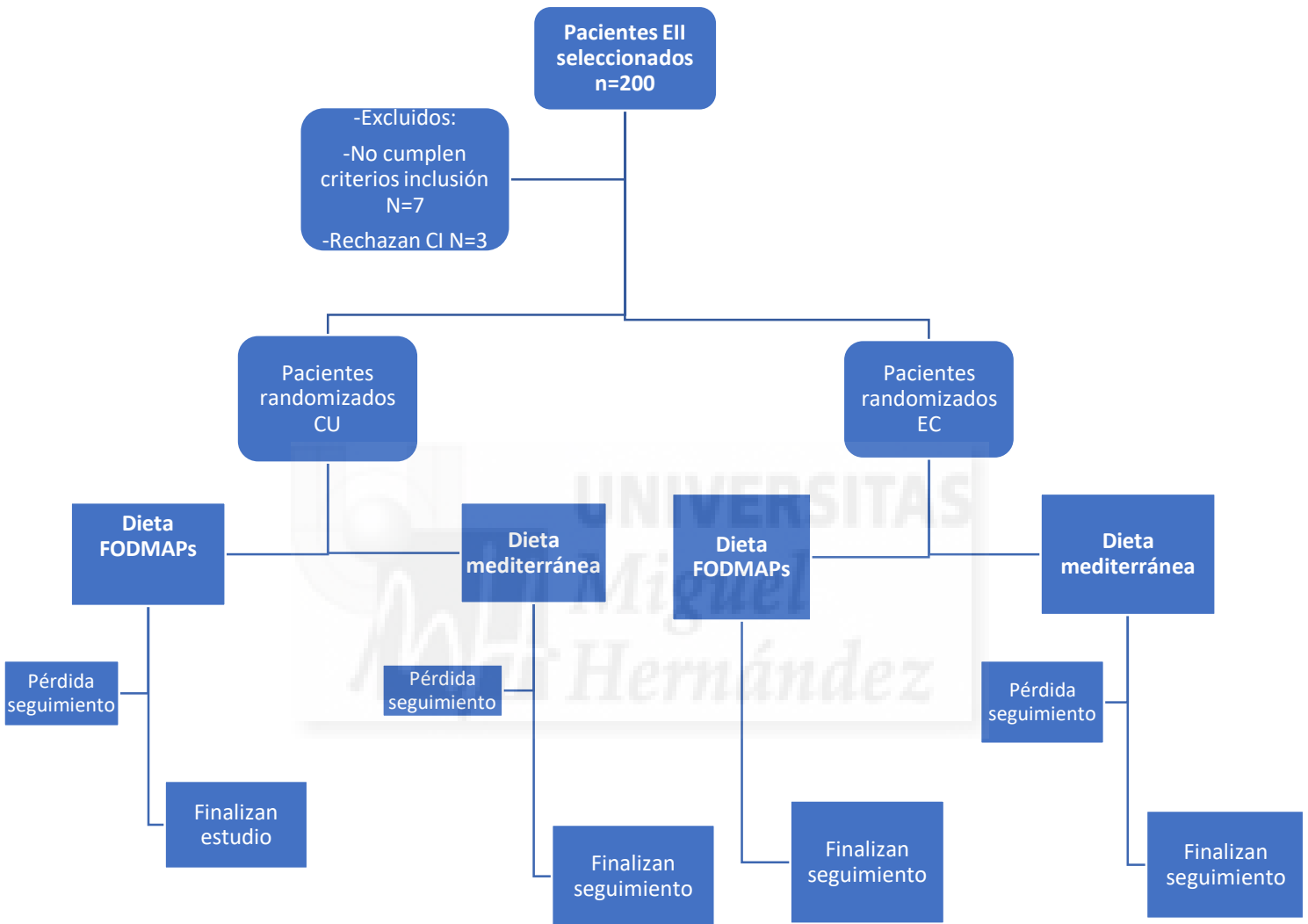
Para el cálculo del tamaño de la muestra necesaria en este estudio se utilizará el programa Epidat versión 4.2, para el objetivo primario del estudio: la evaluación de la reducción

del IBS-SSS en el grupo tratamiento comparado con el grupo no intervención. Con un nivel de confianza del 95%, un error tipo I del 5%, error tipo II del 20% y con una potencia del test del 80%, basándose en estudios previos serán **necesarios 39 pacientes en cada grupo** de tratamiento, esperando una tasa de respuesta en el primero del 80% en el primero y 50% en el segundo.

Se estima que inicialmente serán elegibles 200 pacientes (Figura 1), la mitad con CU y la otra mitad con EC. Tras ello se verificará que cumplen criterios de inclusión y se excluirán aquellos que tengan algún criterio de exclusión.

Tras ello, las diferentes dietas se aleatorizarán de forma estratificada, según sean Colitis Ulcerosa CU o Enfermedad de Crohn EC.







## LIMITACIONES

Una dieta baja en FODMAPs supone una intervención relativamente compleja y es necesaria una instrucción detallada sobre la misma. Por ello, es necesaria tanto la participación de nutricionistas habituados y expertos en esta dieta, como el conocimiento en los profesionales que forman parte de este estudio. De esta manera, se debe asegurar que se transmite una información veraz y completa a los participantes del estudio. La complejidad de esta dieta puede llevar al mal cumplimiento o incumplimiento de ésta, por lo que se programa el contacto semanal telefónico para poder asesorar en las dudas y comprobar el correcto seguimiento.

La adherencia a la dieta puede suponer un problema, ya sea derivado de una falta de información sobre la misma o por la actitud del propio paciente. Así mismo, resulta menos económico el cumplimiento de esta dieta, siendo un motivo importante de fracaso.

Uno de los principales síntomas derivados de una dieta restrictiva de este tipo notificado en otros estudios es el estreñimiento. Esto puede ser debido a la reducción de la ingesta en fibra, la fruta y vegetales ricos en FODMAPs, así como la reducción del efecto osmótico en el lumen intestinal. Muchos investigadores indican que podría ser relevante para aquellos con predominio de diarrea. Sin embargo, la falta de evidencia no permite el uso de forma generalizada en el SII puesto que podría empeorar en aquellos con estreñimiento de base.<sup>31</sup>

Otro aspecto importante a tener en cuenta es el estado nutricional basal de los pacientes. En ocasiones, el estado nutricional de los pacientes con EII se encuentra comprometido, con desnutrición debida a intervenciones quirúrgicas previas o cuadros malabsortivos asociados. El indicar una dieta restrictiva puede empeorar este estado, llevando a una pérdida de peso excesiva, por una menor ingesta calórica, así como una reducción en el aporte de calcio. Por ello, es necesario un adecuado examen nutricional y físico previo.

El seguimiento es mayor que en la mayoría de los estudios publicados. A pesar de ello, es limitado, de manera que no permite observar el impacto a largo plazo. Tras el cumplimiento de las 8 semanas, los pacientes deben reintroducir selectiva y

progresivamente los FODMAPs para así comprobar la tolerancia o intolerancia de unos u otros, no contemplado en nuestro ensayo.

La mayor limitación de este estudio es la falta de enmascaramiento de la dieta “ciego” de los pacientes incluidos en cada uno de los grupos de estudio, por lo que es posible que busquen información en internet u otras vías, siendo influenciados y consecuentemente modificando sus hábitos alimentarios. Es posible realizar un cegamiento en la asignación de la dieta, pero resulta una intervención difícil de aplicar.



## DISCUSIÓN

Se trata del primer estudio controlado, prospectivo y randomizado a realizar en la población española con el objetivo de investigar el impacto de una dieta baja en FODMAPs en pacientes con EII en remisión y síntomas compatibles con SII, en comparación con una dieta mediterránea. Se aleatorizará de manera estratificada según el subtipo de EII. Este estudio, plantea un tamaño muestral muy superior a los estudios controlados que existen hasta el momento.

Los objetivos son medidos mediante cuestionarios validados. En este estudio el objetivo primario será la mejoría de los síntomas, utilizándose tanto IBS-SSS y el GSRS-IBS, añadiendo información adicional respecto a otros estudios que sólo utilizaban una escala.

El efecto sobre la inflamación intestinal de la reducción de los compuestos FODMAPs únicamente ha sido estudiado mediante los niveles de calprotectina fecal, no observándose cambios significativos. Hay que tener en cuenta que este parámetro no es específico de esta enfermedad, encontrándolo alterado en otras patologías como infecciones gastrointestinales, por lo que se aconseja usar otros métodos como la endoscopia digestiva con toma de biopsias y análisis anatomopatológico para corroborar la actividad inflamatoria.

La microbiota es esencial en el mantenimiento del equilibrio intestinal y está directamente regulada por la alimentación del individuo. La reducción de los FODMAPs conlleva una modificación de ésta y una disminución de las especies bacterianas causantes de la fermentación de estos compuestos. Sin embargo, los fructanos y galacto-oligosacáridos también tienen efectos prebióticos y regulan la abundancia de las *Bifidobacterias*. La disbiosis es considerada uno de los factores etiológicos del SII, por lo que disminuir su ingesta de forma excesiva podría resultar contraproducente. Sin embargo, los efectos clínicos de estos cambios persisten sin estar claros y los cambios en la microflora intestinal no han sido estudiados tras la reintroducción progresiva de los FODMAPs.<sup>32</sup>

La evidencia apunta a una mejoría en los síntomas de estos pacientes con este tipo de dieta. La aplicación exclusiva de la dieta como terapéutica frente a otras terapias o medicamentos es una cuestión aún sin responder. En un reciente ensayo clínico aleatorizado y controlado llevado a cabo por Peters, SL. et al.<sup>33</sup> se compara la dieta baja en FODMAPs frente a la hipnoterapia en 74 pacientes, con tres brazos de tratamiento:

hipnoterapia (n=25), dieta (n=24) o ambos (n=35). Se observó mejoría de los síntomas en los tres brazos de manera similar (72%, 71% y 73% respectivamente) persistente durante 6 meses. En otro ensayo clínico se comparó con el yoga, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambas, pero con mejoría en la sintomatología con las dos intervenciones.<sup>34</sup>

Se han estudiado marcadores biológicos y clínicos para intentar predecir la respuesta a la reducción de los FODMAPs entre ellos el test de hidrógeno espirado, sin obtener beneficios ya que los oligosacáridos son siempre malabsorbidos y depende en la dosis ingerida (el 80% de los pacientes malabsorbe 50 gramos de fructosa, pero sólo el 10% unos 25g)<sup>35</sup>

La restricción de los FODMAP no debe ser utilizada como una herramienta diagnóstica en las enfermedades intestinales.

En conclusión, la dieta supone un importante factor tanto etiológico como terapéutico en el tratamiento de las enfermedades, especialmente las digestivas. En referencia a la dieta baja en FODMAPs, podría ser una herramienta útil para tratar múltiples síntomas gastrointestinales. La alimentación es algo amplio y complejo, por ello se requieren más estudios para solidificar una mayor evidencia.

## ANEXO

	Dieta baja en FODMAP		Dieta mediterránea		P valor
	CU	EC	CU	EC	
Sexo: Mujer/Hombre					
Edad (años)					
IMC					
Fumador/No fumador					
Extensión CU <ul style="list-style-type: none"> <li>- E1, proctitis</li> <li>- E2, CI</li> <li>- E3, pancolitis</li> </ul>					
Localización EC <ul style="list-style-type: none"> <li>- L1, ID</li> <li>- L2, colon</li> <li>- L3, ileocólico</li> </ul>					
Tipo EC <ul style="list-style-type: none"> <li>- B1, inflamatorio</li> <li>- B2, estenosis</li> <li>- B3, penetrante</li> </ul>					
Duración media enfermedad					
Escala CU: SCCAI					
Escala EC: HBI					
IBS-SSS <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leve (&lt;175)</li> <li>- Moderada (175-300)</li> <li>- Grave (&gt;300)</li> </ul>					
SIBDQ					
PCR (mg/L)					
Calprotectina fecal (µg/L)					
Hemoglobina (g/dl)					
Ferritina (g/dl)					
FODMAPs (g/d)					
Cirugía previa (sí/no)					
Medicación actual: Sí/No <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5-ASA/Sulfasalazina</li> <li>- Azatioprina</li> <li>- Metrotexato</li> <li>- Biológicos</li> </ul>					

Tabla 1. Características de los diferentes grupos

1 vez a la semana	1 punto
1 vez cada 4-6 días	2 puntos
1 vez cada 2-3 días	3 puntos
1 vez al día	4 puntos
2-3 veces al día	5 puntos
4-6 veces al día	6 puntos
7 o más veces al día	7 puntos

Tabla 2. Frecuencia de las deposiciones: se considera normal una vez cada tres días o tres veces al día normal.

<b>The Colitis SIBDQ</b>	
This is the short 10-item form of the IBDQ. Scores from each item are summed to produce a total score.	
<b>1) BOWEL</b>	
a. How frequent have your bowel motions been, during the last 2 weeks, in comparison to when your disease is stable?	
More frequent than they have ever been	1 <input type="checkbox"/>
Extremely frequent	2 <input type="checkbox"/>
Very frequent	3 <input type="checkbox"/>
Moderate increase in frequency	4 <input type="checkbox"/>
Some increase in frequency	5 <input type="checkbox"/>
Slight increase in frequency	6 <input type="checkbox"/>
No increase in frequency	7 <input type="checkbox"/>
b. How often, during the last 2 weeks, have you been troubled by abdominal cramps?	
All of the time	1 <input type="checkbox"/>
Most of the time	2 <input type="checkbox"/>
A good bit of the time	3 <input type="checkbox"/>
Some of the time	4 <input type="checkbox"/>
A little of the time	5 <input type="checkbox"/>
Hardly any of the time	6 <input type="checkbox"/>
None of the time	7 <input type="checkbox"/>
<b>2) SYSTEMIC</b>	
a. How often has the feeling of fatigue, or of being tired and worn out been a problem for you, during the last 2 weeks?	
All of the time	1 <input type="checkbox"/>
Most of the time	2 <input type="checkbox"/>
A good bit of the time	3 <input type="checkbox"/>
Some of the time	4 <input type="checkbox"/>
A little of the time	5 <input type="checkbox"/>
Hardly any of the time	6 <input type="checkbox"/>
None of the time	7 <input type="checkbox"/>
b. How much energy have you had during the last 2 weeks?	
No energy at all	1 <input type="checkbox"/>
Very little energy	2 <input type="checkbox"/>
A little energy	3 <input type="checkbox"/>
Some energy	4 <input type="checkbox"/>
A moderate amount of energy	5 <input type="checkbox"/>
A lot of energy	6 <input type="checkbox"/>
Full of energy	7 <input type="checkbox"/>
<b>3) EMOTION</b>	
a. How often during the last 2 weeks, did you feel worried about the possibility of needing surgery because of your inflammatory bowel disease?	
All of the time	1 <input type="checkbox"/>
Most of the time	2 <input type="checkbox"/>
A good bit of the time	3 <input type="checkbox"/>
Some of the time	4 <input type="checkbox"/>
A little of the time	5 <input type="checkbox"/>
Hardly any of the time	6 <input type="checkbox"/>
None of the time	7 <input type="checkbox"/>

36

Tabla 3. SIBDQ

<b>SÍNDROME DOLOROSO</b>	<b>Dolor abdominal</b>	<p>Cada síntoma puntúa según la intensidad:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. No presenta</li> <li>2. Mínima molestia</li> <li>3. Molestia leve</li> <li>4. Molestia moderada</li> <li>5. Molestia moderadamente severa</li> <li>6. Molestia severa</li> <li>7. Molestia muy severa</li> </ol>
	<b>Dolor que mejora con la defecación</b>	
<b>SÍNDROME HINCHAZÓN</b>	<b>Sensación de hinchazón</b>	
	<b>Flatulencias</b>	
	<b>Distensión abdominal objetiva</b>	
<b>SÍNDROME ESTREÑIMIENTO</b>	<b>Estreñimiento</b>	
	<b>Heces duras</b>	
<b>SÍNDROME DIARREA</b>	<b>Diarrea</b>	
	<b>Incontinencia fecal</b>	
	<b>Urgencia fecal</b>	
	<b>Tenesmo</b>	
<b>SACIEDAD</b>	<b>Saciedad precoz</b>	
	<b>Plenitud</b>	

Tabla 4. Escala GRS-IBS.



<b>Nº deposiciones (por el día)</b>	<p>1=0 puntos</p> <p>0-3=0 punto</p> <p>4-6=1 punto</p> <p>7-9=2 puntos</p> <p>&gt;9= 3 puntos</p>
<b>Nº deposiciones (nocturnas)</b>	<p>1-3=1 punto</p> <p>&gt;3=2 puntos</p>
<b>Urgencia defecatoria</b>	<p>Ninguna= 0 punto</p> <p>Leve=1 punto</p> <p>Inmediata=2 puntos</p> <p>Incontinencia=3 puntos</p>
<b>Sangre en las heces</b>	<p>No=0 punto</p> <p>Trazos=1 punto</p> <p>Ocasional &lt;50% deposiciones=2 puntos</p> <p>Frecuente &gt;50% deposiciones=3 puntos</p>
<b>Estado general (0-10)</b>	<p>Muy bien &gt;7 = 0 punto</p> <p>Bien 6 = 1 punto</p> <p>Regular 5 =2 puntos</p> <p>Mal 4 = 3 puntos</p> <p>Terrible &lt;4 = 4 puntos</p>
<b>Manifestaciones extracolónicas</b>	<p>1 por manifestación. Sí =1 punto. No= 0 punto</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Artritis</li> <li>- Uveitis</li> <li>- Eritema nodoso</li> <li>- Pioderma gangrenoso</li> </ul>

Tabla 5. SCCAI



<b>Dolor abdominal</b>	No=0 puntos Leve=1 punto Moderado=2 puntos Intenso= 3 puntos
<b>Nº deposiciones (nocturnas)</b>	1-3=1 punto >3=2 puntos
<b>Masa abdominal</b>	Ninguna= 0 punto Dudosa=1 punto Diagnóstica=2 puntos Diagnóstica y blando =3 puntos
<b>Número de deposiciones líquidas</b>	
<b>Estado general (0-10)</b>	Muy bien >7 = 0 punto Bien 6 = 1 punto Regular 5 =2 puntos Mal 4 = 3 puntos Terrible <4 = 4 puntos
<b>Complicaciones</b>	1 punto por cada una. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Artralgias</li> <li>- Uveitis</li> <li>- Eritema nodoso</li> <li>- Aftas</li> <li>- Pioderma grangrenoso</li> <li>- Fisura anal</li> <li>- Fístula nueva</li> <li>- Absceso</li> </ul>

Tabla 6. Harvey Bradshaw index

## DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D. Antonio J. Orduña Galán, vocal del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia, por delegación de la Dra. María Tordera Baviera, titular de la secretaría técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha 22 de julio de 2020, el Trabajo Fin de Máster:

Título: **"DIETA BAJA EN FODMAP Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL."**

Nº de registro: 2020-315-1

Versión/fecha de la memoria del proyecto: TFM

Versión/fecha de la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado: 1/ 08 de julio de 2020

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Trabajo Fin de Máster que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, siendo el Tutor en el Hospital el/la Dr. / Dra. **Marisa Iborra Colomino** del servicio/unidad/grupo de investigación de **MEDICINA DIGESTIVA**, y el **INVESTIGADOR D/ Dña. SARA MARTINEZ DELGADO**.

Que el CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a 22 de julio de 2020

Firmado por Antonio J. Orduña Galán el  
23/07/2020 14:04:29  
Cargo: Seguridad y Calidad de los Sistemas  
de Información

Fdo.: D. Antonio J. Orduña Galán

## ANEXO I COMPOSICIÓN CEIm

**Presidente:**

Dra. Adela Cañete Nieto (Oncología Pediátrica)

**Vicepresidente:**

Dr. Salvador Aliño Pellicer (Catedrático Farmacólogo Clínico)

**Secretaria Técnica:**

Dra. María Tordera Baviera (Farmacéutica del Hospital)

**Miembros:**

Dr. Bonaventura Casanova Estruch (Neurología)

Dra. M<sup>a</sup> Isabel Izquierdo Macián (Neonatología)

Dr. Luis Vicente Martínez Dolz (Cardiología)

Dra. Paula Ramírez Gallego (Medicina Intensiva - Miembro de la Comisión de Investigación)

Dra. Sara Brugger Frigols (Radiodiagnóstico)

D. Serafín Rodríguez Capellán (Licenciado en derecho - Ajeno a las profesiones sanitarias)

Dña. María Victoria Paricio Gómez (Enfermería)

Dr. José María Canelles Gamir (Farmacéutico de Atención Primaria)

Dr. Matteo Frasson (Cirugía General y Aparato Digestivo)

Dr. José Vicente Solanas Prats (Atención Primaria)

Dr. Oscar Díaz Cambrero (Anestesiología y Reanimación)

Dr. Javier Lluna González (Cirugía Pediátrica - Miembro del Comité de Ética Asistencial - Formación acreditada en Bioética)

D. Miguel Angel Cano Torres (Secretario de ASLEUVAL - Miembro Lego - Ajeno a las profesiones sanitarias)

D. Vicente Inglada Alcaide (Secretario Unión de Consumidores de Valencia - Miembro ajeno a las profesiones sanitarias)

D. Antonio Juan Orduña Galán (Experto en Protección de Datos)

## BIBLIOGRAFIA

---

- <sup>1</sup> Jonefjäll, B. Strid, H. Ohman, L. Svedlund J, Bergstedt A, Simren M. Characterization of IBS-like symptoms in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25:756–578
- <sup>2</sup> Keohane J, O'Mahony C, O'Mahony L, O'Mahony S, Quigley EM, Shanahan F. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? *Am Gastroenterol.* 2010;105:1788, 1789–1794
- <sup>3</sup> Halpin, SJ. Ford, AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1474–1482.
- <sup>4</sup> Simrén M, Axelsson J, Gillberg R, Abrahamsson H, Svedlund J, Björnsson ES. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:389–396
- <sup>5</sup> Jelsness-Jørgensen, LP. Bernklev T, Moum B. Calprotectin Is a useful tool in distinguishing coexisting irritable bowel-like symptoms from that of occult inflammation among inflammatory bowel disease patients in remission. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013; 2013: 620-707
- <sup>6</sup> Berrill, JW. Green, JT. Hood, K. Campbell, AK. Symptoms of irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease: examining the role of sub-clinical inflammation and the impact on clinical assessment of disease activity. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 38: 44–51
- <sup>7</sup> Zahedi, M. J., Behrouz, V., and Azimi, M. Low fermentable oligo-di-mono-saccharides and polyols diet versus general dietary advice in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *J Gastroent Hepatol.* 2018.33: 1192– 1199

---

<sup>8</sup> Gibson, P. R. Use of the low-FODMAP diet in inflammatory bowel disease. *J Gastroent Hepatol.* 2017, 32: 40– 42

<sup>9</sup> Kakodkar S, Mutlu EA. Diet as a Therapeutic Option for Adult Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(4):745–767

<sup>10</sup> Barrett JS, Irving PM, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Comparison of the prevalence of fructose and lactose malabsorption across chronic intestinal disorders. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 30: 165–174

<sup>11</sup> Bellini M, Tonarelli S, Nagy AG, Pancetti A, Costa F, Ricchiuti A, de Bortoli N, Mosca M, Marchi S, Rossi A. Low FODMAP Diet: Evidence, Doubts, and Hopes. *Nutrients.* 2020 Jan 4;12(1):148

<sup>12</sup> Barrett, JS. Gibson, PR. Development and validation of a comprehensive semi-quantitative food frequency questionnaire that includes FODMAP intake and glycemic index. *J Am Diet Assoc.* 2010 Oct;110(10):1469-0176

<sup>13</sup> Ng, S., Benjamin, J., McCarthy, N. et al. Relationship between human intestinal dendritic cells, gut microbiota, and disease activity in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17: 2027–2037

<sup>14</sup> McIntosh K., Reed D.E., Schneider T., Dang F., Keshteli A.H., De Palma G., Madsen K., Bercik P., Vanner S. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: A randomised controlled trial. *Gut.* 2017;66:1241–1251

<sup>15</sup> Vanhoutvin, SA. Troost, FJ, Kilkens, TO. et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(9):952-957, e76.

<sup>16</sup> Gershon, MD. Tack, J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology.* 2007 Jan; 132(1):397-414

---

<sup>17</sup> Cox, SR. Prince, AC. Myers, CE. Irving, PM. Lindsay, JO. Lomer, MC. Whelan, K. Fermentable Carbohydrates [FODMAPs] Exacerbate Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over, Re-challenge Trial, *Journal of Crohn's and Colitis*. Dec 2017. 11 (12). 1420–1429

<sup>18</sup> Marsh, A. Eslick, EM. Eslick, GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2016;55(3):897-906

<sup>19</sup> Geary, RB. Irving, PM. Barrett, JS. Nathan, DM. Shepherd, SJ. Gibson, PR. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease-a pilot study. *J Crohns Colitis*. 2009;3:8–14

<sup>20</sup> Prince, AC Myers, CE. Joyce, T. et al. Fermentable carbohydrate restriction (low FODMAP diet) in clinical practice improves gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2016; 22: 1129–1136

<sup>21</sup> Maagaard, L. Ankersen, DV. Végh, Z. et al. Follow-up of patients with functional bowel symptoms treated with a low FODMAP diet. *World J. Gastroenterol*. 2016; 22: 4009–4019

<sup>22</sup> Elhusseiny, M.H., Amine, A.K., Salem, O.E., Tayel, D.I. and Elsayed, E.A. Low FODMAP diet in Egyptian patients with Crohn's disease in remission phase with functional gastrointestinal symptoms. *JGH*. 2018. 2: 15-20

<sup>23</sup> Pedersen, N. Ankersen, DV. Felding, M. et al. Low-FODMAP diet reduces irritable bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(18):3356–3366

<sup>24</sup> Lewis, SJ. Heaton, KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:920–924

- 
- <sup>25</sup> Francis, CY. Morris, J. Whorwell, PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 395-402
- <sup>26</sup> Svedlund, J. Sjodin, I. Dotevall, G. GSRS—a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig. Dis. Sci.* 1988; 33: 129–134
- <sup>27</sup> Wiklund, IK. Fullerton, S. Hawkey, CJ. Jones, RH. Longstreth, GF. Mayer, EA. et al. An irritable bowel syndrome-specific symptom questionnaire: development and validation. *Scand J Gastroenterol.* 2003 Sep;38(9):947-954
- <sup>28</sup> Jowett, SL. Seal, CJ. Phillips, E. Gregory, W. Barton, JR. Welfare, MR. Defining relapse of ulcerative colitis using a symptom-based activity index. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 164-171
- <sup>29</sup> Best, WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 304-310
- <sup>30</sup> Irvine EJ, Zhou Q, Thompson AK. The short inflammatory bowel disease questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterology.* 1996; 91: 1571–8.
- <sup>31</sup> Hill, P. Muir, JG. PhD and Gibson, PR. Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet Peta Hill. *Gastroenterol Hepat.* Jan. 2017; 13
- <sup>32</sup> Halmos, EP. Christophersen, CT. Bird, AR. Shepherd, SJ. Gibson, PR. Muir, JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut.* 2015;64(1):93-100
- <sup>33</sup> Peters, SL. Yao, CK. Philpott, H. Yelland, GW. Muir, JG. Gibson, PR. Randomised clinical trial: the efficacy of gut-directed hypnotherapy is similar to

---

that of the low FODMAP diet for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(5):447-459

<sup>34</sup> Schumann D, Langhorst J, Dobos G, Cramer H. Randomised clinical trial: yoga vs a low-FODMAP diet in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(2):203-211

<sup>35</sup> Rao, SS. Attaluri, A. Anderson, L. Stumbo, P. Ability of the normal human small intestine to absorb fructose: evaluation by breath testing. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(8):959-963

<sup>36</sup> Han, SW. Gregory, W. David Nylander, D. Tanner, A. Trewby, P. Barton, R. et al. The SIBDQ: further validation in ulcerative colitis patients, *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95(1):145-151

