

Andrea Peña Nieto

**REVISIÓ SISTEMÀTICA SOBRE L'EFECTE DELS PROBIÒTICS I LA DIETA EN LA MILLORA DE LA
QUALITAT DE VIDA DELS PACIENTS AMB COLITIS ULCEROSA**

TREBALL FI DE GRAU

dirigit per el Dr.Francesc X. Sureda Batlle

Grau de Nutrició Humana i Dietètica



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2022-2023

Treball grupal realitzat amb: Farah Kaamouchi Oukyadane

AGRAÏMENTS

Voldríem expressar el nostre agraïment a totes les persones que han contribuït de manera significativa a la realització del treball de fi de grau.

En primer lloc, volem agrair al nostre tutor, en Francesc X. Sureda, la seva guia constant i els valuosos suggeriments han estat decisius en l'elaboració del treball durant tot aquest període. El seu coneixement ha sigut immillorable per realitzar aquest treball. Agraïm la teva paciència, orientació i l'oportunitat que ens has donat d'explorar nous coneixements en aquesta investigació.

També, volem expressar la nostra gratitud als nostres familiars i amics, els quals, han estat al nostre costat aportant suport i ànim incondicional durant tot aquest camí. Gràcies per estar sempre al nostre costat i creure en nosaltres.

Per acabar, volem agrair a la URV per donar-nos el coneixement i les eines necessàries per portar a terme aquest treball, ja que l'aprenentatge d'aquests quatre anys de carrera han sigut fonamentals pel nostre desenvolupament acadèmic.

ÍNDEX

1. ABREVIATURES	4
2. RESUM/ABSTRACT	5
3. INTRODUCCIÓ	6
4. OBJECTIUS I HIPÒTESIS	10
5. METODOLOGIA	11
6. RESULTATS	12
7. DISCUSSIÓ	24
8. CONCLUSIONS	28
9. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES	29

1. ABREVIATURES

Nom	Abreviació
Àcid 5-aminosalicílic	5-ASA
Àcid araquidònic	AA
Àcid docosahexaenoic	DHA
Àcid eicosapentaenoic	EPA
Àcid grassos poliinsaturats	AGPI
Bifidobacterium	B.
Calprotectina fecal	CF
Colitis Ulcerosa	CU
Dieta antiinflamatòria	AID
Dieta baixa en greix i alta en fibra	LFD
Dieta nord-americana millorada	iSAD
Enquesta de Salut Short Form-36	SF-36
<i>Escherichia</i>	E.
Factor de necrosis tumoral	TNF- α
Grup control	GC
Grup intervenció	GI
Guía Alimentària de Canadà	CFG
Immunoglobulines G, M, A	IgM, IgG, IgA
Interleucina-1	L-1
Interleucina-6	L-6
Índex d'activitat de colitis ulcerosa simple	SCAAI
<i>Lactobacillus</i>	L.
Malaltia inflamatòria intestinal	MII
Puntuació de l'índex de l'activitat de colitis ulcerosa pediàtrica	PUDCAI
Proteïna C reactiva	PCR
Qualitat de vida	QV
Qüestionari curt de malaltia inflamatòria intestinal	SIBDQ

2. RESUM/ABSTRACT

Antecedents: La colitis ulcerosa (CU) és una malaltia inflamatòria intestinal (MII) crònica i idiopàtica que produeix inflamació en la mucosa del còlon. Presenta símptomes com dolor abdominal, diarrea i sagnat rectal. La CU té períodes de remissió i recaiguda, el que afecta la QV física, psicològica i social per la naturalesa crònica de la malaltia, els símptomes persistents i el risc de complicacions.

Objectiu: Avaluar si l'administració de probiòtics o el seguiment d'una dieta antiinflamatòria poden contribuir a una millora de la QV dels pacients amb CU.

Metodologia: Recerca sobre els articles publicats en bases de dades bibliogràfiques de l'àmbit de les ciències de la salut en el període 2010-2023, aplicant una estratègia de recerca sobre "probiotics" "ulcerative colitis" "treatment" i, els articles seleccionats s'han revisat rigorosament per tal de respondre a la hipòtesi inicial.

Resultats: Després d'aplicar l'estratègia de cerca, han sortit un total de 18 articles a revisar.

Conclusions: Tant l'administració de probiòtics com el seguiment d'una dieta de tipus antiinflamatori semblen tenir un efecte beneficiós en els pacients amb CU, per bé que les evidències que ho recolzen són febles, especialment degut a les deficiències en el disseny que presenten alguns dels estudis revisats.

Background: Ulcerative colitis (UC) is a chronic and idiopathic inflammatory bowel disease (IBD) that produces inflammation in the colonic mucosa. Presents symptoms with abdominal pain, diarrhea and rectal bleeding. UC has periods of remission and relapse which affects the physical, psychological and social QoL due to the chronic nature of the disease, the persistent symptoms and the risk of complications.

Objective: To evaluate whether the administration of probiotics and/or the adherence to an anti-inflammatory diet can contribute to an improvement in the QOL of patients with UC.

Methodology: Research on articles published in bibliographic databases in the field of health sciences in the period 2013-2023, applying a research strategy using a combination of the terms "probiotics", "ulcerative colitis" , "treatment" and "anti-inflammatory diet" and "ulcerative colitis". A series of articles were obtained that were rigorously reviewed in order to respond to the initial hypothesis.

Results: After applying the search strategy, a total of 18 articles were reviewed.

Conclusions: Both the administration of probiotics and adherence to an anti-inflammatory diet seem to have a beneficial effect in UC patients, although the evidence to support this is weak, especially due to deficiencies in the design of the reviewed study.

3. INTRODUCCIÓ

Les malalties inflamatòries intestinals

La malaltia inflamatòria intestinal (MII) idiopàtica es pot presentar de dues formes: malaltia de Crohn (MC), i colitis ulcerosa (CU)⁽¹⁾. La MC és una malaltia caracteritzada per una inflamació transmural, que afecta qualsevol part del tracte gastrointestinal des de la boca fins a l'anús⁽²⁾. La CU en canvi, ve determinada per una inflamació de la mucosa intestinal que comença al recte i es va estenent pels segments proximals del còlon⁽³⁾.

Els pacients amb CU acostumen a debutar amb símptomes agressius que inclouen diarrea amb sang, acompanyada de dolor abdominal, per bé que també poden presentar incontinència per la defecació, augment de la freqüència de les defecacions, fatiga, secreció de moc, molèsties abdominals, febre i pèrdua de pes.⁽⁴⁾ La CU es classifica segons el grau d'afectació del colon (Figura 1). De fet, la presentació de la malaltia es dona de diferents formes segons la part del colon afectada. La proctitis es caracteritza per la incontinència i el tenesme, un 10% dels pacients amb proctitis poden presentar estrenyiment, en canvi, la pancolitis es caracteritza per la diarrea amb sang i el dolor abdominal⁽⁵⁾.

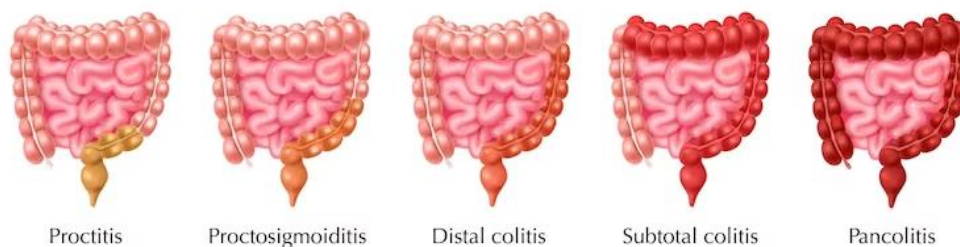


Figura 1: Tipus de colitis ulcerosa. <https://www.caringmedical.com/prolotherapy-news/gerd-neck/>

Tractament de la Colitis Ulcerosa

Un cop diagnosticada la malaltia per endoscòpia i com que aquesta es manifesta en forma de brot s'ha d'induir la curació de la mucosa inflamada i controlar la simptomatologia. La mesalamina és per ara el tractament farmacològic estàndard per la CU no complicada. Els glucocorticoides són efectius en el tractament en moments de brot de la CU, no obstant el seu ús es limita a curts períodes de temps. Altres fàrmacs s'utilitzen pel tractament en estadis de la malaltia més complicats. D'entre ells trobem immunosupressors inespecífics com l'azatioprina o immunosupressors selectius, com els agents biològics (anticossos anti-TNF- α , ustekinumab o vedolizumab), o els inhibidors STAT com el tofacitinib. En casos de resistència al tractament o displàsia epitelial d'alt grau s'ha de considerar la proctocolectomia.⁽⁶⁾ Un cop començat el

tractament s'ha de controlar l'estat histològic del colon de 3 a 6 mesos després amb endoscòpia⁽³⁾. Quan el pacient porta un temps amb un sol tractament i no presenta brots, s'utilitza com a marcador bioquímic la calprotectina fecal CF per tal de controlar la malaltia.

Quan es parla de tractament és necessari tenir en compte la importància de l'estil de vida en l'evolució de la malaltia. L'any 2022 un conjunt d'experts internacionals de l'Organització Internacional per l'estudi de malalties inflamatòries de l'intestí (OIIEMII) va emetre un consens sobre el maneig de la MII, publicat a la revista Lancet ⁽⁶⁴⁾. Entre les recomanacions descriuen: evitar el tabac, detectar símptomes de depressió, ansietat, o qualsevol factor estressant durant els brots, per tal de derivar a professionals de salut mental si precisa, practicar activitat física segons la tolerància del pacient, recomanar als pacients el seguiment d'una dieta avalada per evidència científica que inclogui components antiinflamatoris, avaluació dels pacients en cas d'obesitat o deficiència nutricional, recomanar als pacients mantenir un IMC normal.

Epidemiologia

El cost mèdic anual per pacient és d'entre 6.217\$-11.477\$ als EUA mentre que va de 8.949€-10.395€ a Europa. Al voltant de 41-55% es deuen a les hospitalitzacions i en total s'estima que les despeses de la malaltia suposen 8 100-14 900 milions de dòlars/any als EUA mentre que a Europa oscil·la entres 12 500-29 100 milions d'euros/any.⁽⁷⁾

La CU afecta tant a homes com dones amb la mateixa proporció⁽⁸⁾. La prevalença més alta es troba a Europa amb 505 per cada 100.000 habitants, a Canadà és de 243 per cada 100.000 habitants i EUA 214 per cada 100.00 habitants⁽⁹⁾. No obstant el risc de desenvolupar la malaltia en fills d'immigrants de països de baixa incidència és similar a la dels fills de no immigrants⁽¹⁰⁾, i hi ha menys dades dels països en via de desenvolupament.

Influència de l'estil de vida

Del 8 al 14% dels pacients amb CU tenen familiars amb MII i els familiars de primer grau tenen quatre vegades més risc de desenvolupar la malaltia ⁽¹¹⁾, tot i així el factor genètic no prediu la malaltia⁽¹²⁾. En canvi, el tabaquisme⁽¹³⁾, antecedents de gastroenteritis⁽¹⁴⁾ semblen tenir relació causal amb la malaltia, d'altra banda, apendicectomia⁽¹⁵⁾, i la lactància materna⁽¹⁶⁾, semblen ser factors protectors de la malaltia. I com és d'esperar, donat que la CU afecta l'aparell digestiu, la relació entre la dieta i el desenvolupament de la CU s'ha assenyalat en diversos estudis epidemiològics.⁽¹⁷⁾ De fet, seguir una dieta occidental rica en greixos saturats i sucres senzills, s'ha relacionat amb canvis en la microbiota intestinal, i en la funció de la barrera epitelial a més d'afectar directament a la funció immunològica, el que produiria un entorn inflamatori relacionat amb la CU⁽¹⁸⁾ L'ESPEN (Societat Europea de Nutrició Enteral i Parenteral) recomana la

dieta Mediterrània en pacients amb CU,⁽¹⁹⁾ caracteritzada per l'alta ingesta de verdures, fruites, llegums i cereals integrals, els quals són rics en antioxidants i fibra, a més, hi ha una alta ingesta de fruits secs, peix i oli d'oliva com a font principal de greix.⁽²⁰⁾ Així mateix, inclou làctics, especialment productes fermentats, com és el cas de iogurt, quefir i formatge i els ous. D'altra banda, el consum de carn vermella és relativament baix, i se sol substituir per pollastre, gall dindi i conill.⁽²¹⁾ Per tant, és possible que seguir una dieta inadequada pugui comportar el desencadenament d'una microbiota poc saludable que resultaria en un deteriorament de la funció immunitària, generant una disbiosis intestinal i un augment de mediadors proinflamatoris i marcadors d'inflamació, com és el cas de la proteïna C reactiva i la CF entre d'altres.⁽²²⁾ Totes aquestes conseqüències es poden minimitzar produint canvis en la dieta.

El paper de la microbiota

La microbiota intestinal es defineix com el conjunt de microorganismes vius que es troben en el tracte gastrointestinal i que exerceixen importants funcions fisiològiques i immunològiques en l'hoste.⁽²³⁾ La microbiota intestinal pateix canvis significatius pel que fa a la seva composició i funció en diferents situacions. Per exemple, durant l'envelliment, i conseqüentment aquesta alteració pot afectar a la salut i a les malalties relacionades amb l'edat.⁽²⁴⁾ Actualment, s'està posant de manifest que mantenir una microbiota equilibrada durant l'envelliment és essencial per tenir una vida saludable durant aquest període d'edat.⁽²⁵⁾ També, s'ha pogut observar que la microbiota desenvolupa un paper en la patogènia de l'obesitat i altres malalties associades a aquesta.⁽²⁶⁾ Això es produeix perquè influeixen en la ingesta energètica i en l'absorció dels nutrients, però per l'altra banda també poden contribuir amb beneficis com la reducció de la inflamació associada a l'obesitat i la síndrome metabòlica.⁽²⁷⁾ La intervenció dietètica a través de probiòtics, prebiòtics o simbiòtics té com a finalitat modificar l'alteració de la microbiota intestinal en diferents patologies o circumstàncies per tal d'obtenir-ne beneficis per a la salut en facilitar la pèrdua de pes i en el manteniment d'aquest.⁽²⁸⁾ Fins i tot existeixen estudis en els quals, la microbiota intestinal podria estar associada al càncer de mama, que és la segona causa de mort de les dones. Com sabem, la genètica té un paper important en el desenvolupament d'aquesta malaltia, però els factors ambientals com ara la microbiota poden tenir un paper rellevant en el desenvolupament i progressió de la malaltia.⁽²⁹⁾ Respecte a les característiques generals de la microbiota intestinal, quan hi ha una microbiota saludable predominen microorganismes dels gèneres com *Firmicutes* i *Bacteroidetes* i, en menor quantitat, *Actinobacteria* i *Proteobacteria*. En la MII, quan hi ha presència de disbiosis hi ha una reducció de *Firmicutes* i un augment d'*Actinobacteria*.⁽³⁰⁾ La modulació de la microbiota intestinal es pot dur a terme mitjançant antibiòtics o probiòtics, ara bé, la utilització d'antibiòtics no és

aconsellable degut als efectes adversos i a la possibilitat de produir l'efecte conegut com la resistència als antibiòtics.⁽³¹⁾ Els probiòtics es defineixen com un conjunt de microorganismes vius que si són administrats en quantitats adequades i confereixen un efecte beneficiós per a l'hoste és a dir, són bacteris vius no patògens com, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* o *Enterococcus*.⁽³²⁾

Donat el creixement d'aquest problema de salut, l'impacte social i econòmic que té, juntament amb l'ambigüitat existent per al seu tractament, i tenint en compte el creixement dels enfocaments terapèutics relacionats amb l'estil de vida, la present revisió té com a objectiu donar una idea global del panorama del tractament amb probiòtics i dieta per millorar la qualitat de vida (QV) dels pacients que pateixen aquest afectació.

4. OBJECTIUS I HIPÒTESIS

Aquesta revisió afronta certes preguntes encara sense resposta. No queda clar quines soques probiòtiques són més efectives per tractar la CU ni la capacitat d'aquestes per colonitzar el tracte gastrointestinal, i per tant afectar a la microbiota intestinal, i com això es tradueix en una millora en la QV. Tanmateix, la creixent demanda per part dels pacients amb CU sobre com adaptar la dieta per a controlar els símptomes i millorar la QV ens empeny a buscar l'opció òptima per a poder assolir les seves expectatives. Així doncs, en aquest treball s'ha fet una cerca sobre CU i dieta juntament amb una búsqueda de CU i probiòtics per tal de generar coneixement i recomanacions basades en l'evidència científica.

Objectius:

L'objectiu principal d'aquesta revisió és avaluar si existeix suficient evidència que doni suport a l'administració de probiòtics o el seguiment d'una dieta antiinflamatòria per tal de millorar la QV dels pacients amb CU.

Els objectius secundaris són:

- Avaluar les evidències bibliogràfiques publicades en que l'administració de probiòtics pugui millora el curs de la malaltia.
- Determinar si l'evidència publicada indica que l'adherència a una dieta antiinflamatòria millora l'activitat de la malaltia.
- Avaluar canvis en els marcadors d'inflamació descrits en la bibliografia seleccionada.
- Observar quins canvis s'hi descriuen sobre la microbiota fecal.

Hipòtesis:

La suplementació amb probiòtics o una dieta antiinflamatòria, millora la QV dels pacients amb CU.

5. METODOLOGIA

La cerca dels articles ha sigut realitzada durant el mes de març del 2023, en la base de dades Pubmed dels National Institutes of Health dels EUA, utilitzant la sintaxi “probiotics” AND “ulcerative colitis” AND “treatment”.

Per als estudis, es van establir els criteris d’inclusió següents:

- Pacients amb CU lleu a moderada i majors de divuit anys
- Pacients tractats amb 5-ASA, immunosupressors, corticoides o qualsevol altre medicament sempre que portin una dosi estable durant un mínim de 3 mesos.
- Pacients en fase de brot de la malaltia o en remissió

Els criteris d’exclusió van ser els següents:

- Assaigs fets en pacients amb CU activa, pacients pediàtrics i en models animals
- Assaigs fets en pacients amb reservoritis (resultat de la cirurgia d’anastomosis ileocecal), pancolitis (grau d’extensió de la CU que afecta a tot el còlon, per tant, dificultat dels bacteris per colonitzar un colon totalment afectat)
- Assaigs que estan clarament sotmesos a conflictes d’interessos
- Assaigs que suplementen probiòtics per via rectal.
- Metaanàlisis

S’ha realitzat una segona cerca utilitzant la sintaxi “anti-inflammatory” AND “diet” AND “ulcerative colitis” utilitzant la mateixa metodologia.

Els criteris d’inclusió van ser els següents:

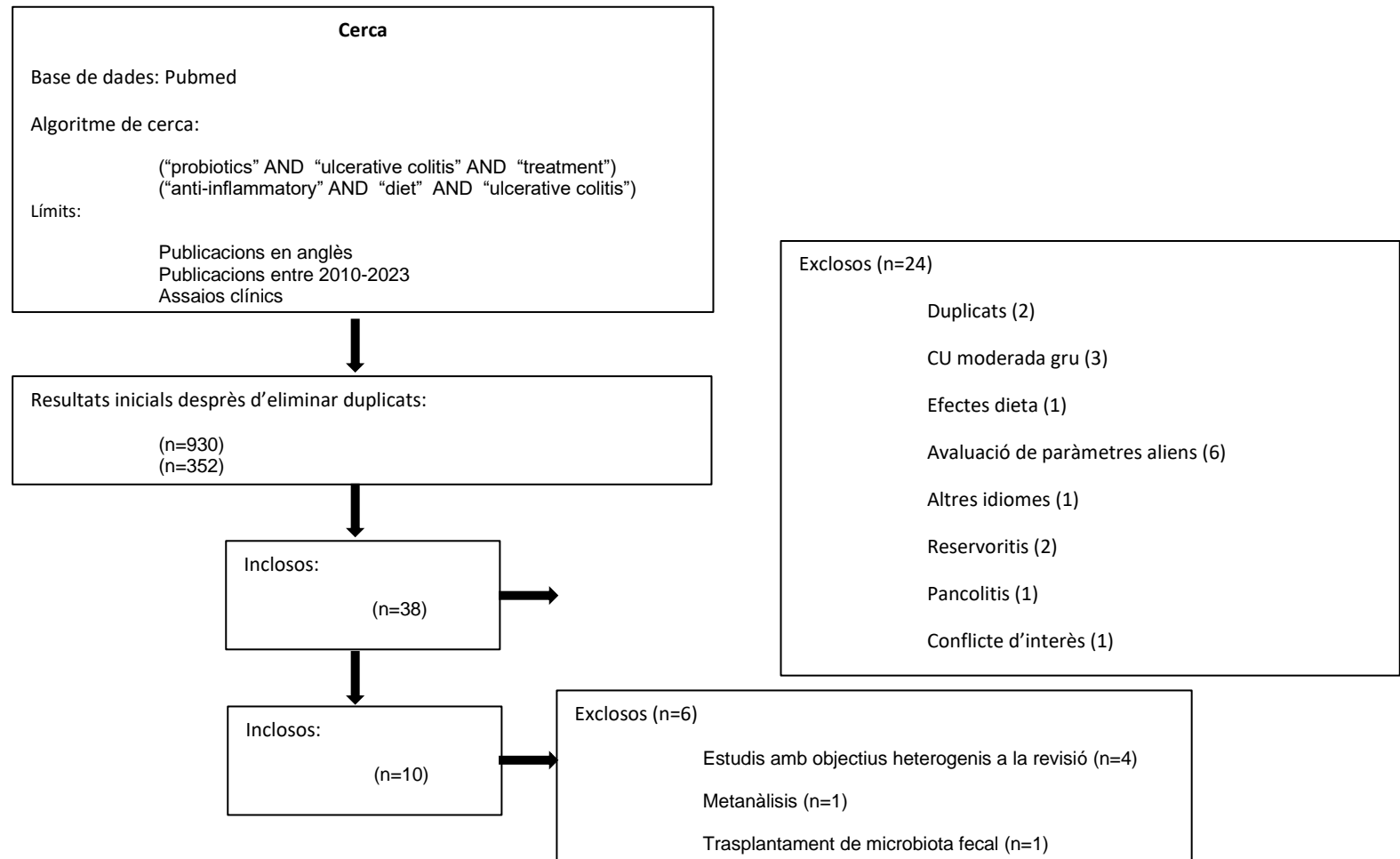
- Pacients amb CU en remissió o de lleu a moderada
- Pacients des de pediàtrics fins a adults
- Pacients tractats amb 5-ASA, immunosupressors, corticoides o qualsevol altre medicament sempre que els pacients portin una dosi estable durant un mínim de tres mesos
- Assajos amb qualsevol tipus de tractament dietètic

Els criteris d’exclusió van ser els següents:

- Assajos fets en pacients amb CU moderada a greu
- Assajos de trasplantament de la microbiota fecal
- Metaanàlisis
- Assajos realitzats en models animals
- Assajos que estan clarament sotmesos a conflictes d’interessos
- Assajos portats a terme conjuntament en pacients amb CU, MC i Síndrome d’Intestí irritable.

6. RESULTATS

Taula 1. Resultats de cerca de CU, probiòtics i dieta antiinflamatòria



Estudi	Població d'estudi		Variables	Intervenció		Resultat de l'estudi
	Mostra	Edat		Duració (set)	Grups	
Bjarnason I, et al. 2019 Jun ⁽⁴⁶⁾	81	18-70	QV, CF, Paràmetres bioquímics i hematològics	4	GI: Symprove [®] (1ml/kg/día) GC: placebo	La QV i la CF i els paràmetres bioquímics disminueixen no significativament
Sánchez-Morales A et al. 2019 Apr ⁽⁴⁷⁾	34	>18	Manifestacions clíniques, Canvis histològics, Tolerància alimentària	13	GI: Probiòtics 4*10 ⁷ UFC GC: Placebo	Millora significativa en manifestacions clíniques, remissió histològica i tolerància alimentària
Yılmaz İ et al. 2019 Mar ⁽⁴⁸⁾	45	>18	Microbiota fecal, símptomes, QV, Paràmetres bioquímics	4	GI: Kefir 400 ml/dia GC: Res	Mes <i>Lactobacillus</i> en la microbiota del GI, diferències significatives en paràmetres bioquímics, millores simptomatologia
Ou Q, Wang L et al. 2021 Jun ⁽⁴⁹⁾	147	>18	Paràmetres bioquímics, QV	12	GI: Probiòtic GC: Placebo	Disminució en paràmetres bioquímics i millores en QV significativa.
Park SK et al. 2022 Mar ⁽⁵⁰⁾	133	>19	QV, remissió clínica, millores endoscòpiques, composició microbioma	8	GI: E.coli Nissle 2,5*10 ⁹ GC: Placebo	No hi ha millores en QV, no diferències en el microbioma dels pacients, no diferència endoscòpica ni remissió clínica
Groeger D et al. 2013 Jun ⁽⁵¹⁾	131	>18	PCR, TFN- α , IL-6	8	GI: B. infantis , compara efectes entre subjectes sans i malalts	Disminució dels paràmetres inflamatoris
Matsuoka K et al. 2018 Feb ⁽⁵²⁾	195	20-70	Supervivència lliure de caigudes, temps fins la recaiguda	48	GI: Llet fermentada GC: Beguda energètica	No diferències en recaiguda clínica ni el temps fins la recaiguda

Petersen AM et al. 2014 Jun ⁽⁵³⁾	100	>18	Remissió clínica	7	G1:Ciprofloxacina (50mg/2 al día) → 1 set EcN (100mg/1 día) → 4 dies / (100mg/2 día) G2: Cipro (50mg/2 al día) → 1 set Placebo G3: Placebo 1 set EcN 7 set G4: Placebo 1 set + placebo	Diferències significatives entre els grups.
Ahmed J et al. 2013 Sep ⁽⁵⁴⁾	20	>18	Microbiota intestinal	4	GI: Simbiòtic GC: dextrosa	No canvis significatius en la microbiota
Yoshimatsu Y et al. 2015 May ⁽⁵⁵⁾	46	>13	Evitar recaiguda, microbiota fecal	52	GI: probiòtic GC: placebo	Els probiòtics són útils per mantenir la remissió clínica
Agraib LM et al. 2022 Oct ⁽⁵⁶⁾	30	18-65	Activitat clínica i paràmetres bioquímics	6	GI: probiotic 10 billion active cells® GC: placebo	No hi ha diferències significatives
Tursi A et al. 2010 Jun ⁽⁵⁷⁾	73	>18	Activitat clínica, canvis endoscòpics, remissió clínica, símptomes	8	GI: VSL#3 ® GC: placebo	Millora la activitat clínica i s'indueix la remissió clínica.
Wildt S et al. 2011 Apr ⁽⁵⁸⁾	32	>18	Remissió clínica, temps fins la recaiguda	52	GI: Probio-Tec ab-25 ® GC: Placebo	Hi ha diferències en la remissió clínica però no son significatives
Ishikawa H et al. 2011 Apr ⁽⁵⁹⁾	20	>18	Canvis endoscòpics	52	GI: Simbiòtic GC: Placebo	La simptomatologia endoscòpica ha millorat

Taula 2. Estudis seleccionats per a la revisió sistemàtica sobre la cerca “probiotics” AND “ulcerative colitis” AND “treatment”, els quals, han complert els criteris d’inclusió i han sigut revisats i analitzats detalladament, per tal, de respondre als objectius establerts.

Descripció dels estudis

La recerca bibliogràfica va donar un total de 930 articles. Posteriorment, després d'aplicar el rang d'any de 2010-2023 i incloure només assajos clínics, s'han obtingut 38 articles. D'aquests, només el 36% compleixen amb els criteris d'inclusió. La resta han sigut exclosos pels següents motius: dos articles eren duplicats, tres articles realitzaven la intervenció en pacients amb CU moderada a greu, un estudi avalua els efectes de la dieta antiinflamatòria, sis articles per avaluar l'efecte dels probiòtics sobre paràmetres que no aporten resposta a la hipòtesi de la present revisió, un article per estar en xinès, dos articles investiguen sobre l'aplicació de probiòtics en pacients amb reservoritis, un article per estar sotmès clarament a conflicte d'interessos, tres articles per inaccessibilitat del text complet, dos articles, per administració dels probiòtics per via rectal, dos articles per avaluar els efectes en població pediàtrica. Finalment, s'han obtingut resultats segons 14 articles dels quals 9 estudien els efectes de la suplementació amb probiòtics en pacients en fase de remissió mentre que 5 avaluen els seus efectes en CU activa.

Estudi	Multicèntric	Un centre	Obert	Doble cec	Aleatoritzat	Controlats
Bjarnason I et al 2019		X		X	X	X
Sánchez-Morales A et al 2019		X	X		X	X
Yilmaz İ et al 2019		X	X		X	X
Ou Q, Wang L et al 2021		X			X	X
Park SK et al 2022	X			X	X	X
Groeger D et al 2013				X	X	X
Matsuoka K et al 2018	X			X	X	
Petersen AM et al 2014		X		X	X	X
Ahmed J et al 2013					X	
Yoshimatsu Y et al 2015		X		X	X	X
Agraib LM, et al 2022	X			X	X	X
Ng SC et al 2010	X			X	X	X
Tursi A, et al 2010	X			X	X	X
Wildt S et al 2011	X			X	X	X
Ishikawa H, et al 2011		X	X		X	X

Taula 3. Característiques generals dels estudis seleccionats

Estudi	Combinació	Soca única	Soques probiòtiques	Tractament base
Bjarnason I 2019	X		<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> i <i>Enterococcus faecium</i>	5-ASA, Azatioprina, Prednisolon
Sánchez-Morales A et al 2019	x		<i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. bifidus</i> , <i>L. casei</i> i <i>Bifidobacterium infantis</i>	Mesalazina
Yilmaz I et al 2019		X	<i>L. kefir</i>	5-ASA
Ou Q, Wang L et al 2021		X	<i>Bifidobacterium</i>	Mesalazina
Park SK et al 2022		X	<i>E. coli</i> Nissle	5-ASA
Groeger D et al 2013		X	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	5-ASA
Matsuoka K et al 2018	X		<i>B. breve</i> , <i>L. acidophilus</i>	5-ASA
Petersen AM et al 2014		X	<i>E. coli</i> Nissle	5-ASA
Ahmed J et al 2013	X		<i>L. acidophilus</i> <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bi. animalis</i> subsp. <i>Lactis</i> i <i>Streptococcus thermophilus</i>	Sulfasalazina
Yoshimatsu Y et al 2015	X		<i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Bacillus mesentericus</i>	Sulfasalazina o mesalazina
Agraib LM, et al 2022	X		<i>L. paracasei</i> , <i>L. gasser</i> , <i>L. rhamnosus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> subsp. <i>Longum</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> subsp. <i>infantis</i>	azatropina o mesalamina
Ng SC et al 2010	X		<i>L. casei</i> , <i>L. Plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> .	mesalamina i azotropina
Tursi A, et al 2010	X		<i>L. casei</i> , <i>L. Plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> .	5-ASA o immunosupressors
Wildt S et al 2011	X		<i>L. acidophilus</i> , <i>B. animalis</i> subsp	5-ASA
Ishikawa H, et al 2011		X	<i>B. breve</i> strain Yakult	Sulfasalazina, mesalazina o corticoides

Taula 4. Soques probiòtiques utilitzades en els estudis seleccionats.

Variabls estudiades

Pel que fa a les variables estudiades i els estudis que les avaluen, tenim la QV cinc estudis, paràmetres bioquímics sis estudis, composició microbiana quatre estudis, endoscòpia quatre estudis, simptomatologia cinc estudis, recaiguda clínica dos estudis i remissió clínica tres estudis.

Qualitat de vida

La mitjana de duració dels estudis que avaluen aquest paràmetre es de 6,8 setmanes i la n mitjana es de 87. Trobem que Bjarnason i cols i Park i cols, utilitzen el mateix índex, *Guayatt i cols* i no troben

diferències estadísticament significatives entre l'inici i el final del estudi. Pel que fa a aquest article Yilmaz i cols, avalua la QV amb la seva pròpia escala. La puntuació de dolor abdominal que es veu reduïda significativament després de l'estudi, la puntuació del fet de sentir-se bé que ha augmentat significativament després de l'estudi. Per últim, trobem que Ou Q, Wang i cols, avalua la QV amb l'índex SF-36 i troba que les puntuacions augmenten significativament en el grup intervenció.

Per tant, el 50% dels articles que avaluen la QV no troben diferències estadísticament significatives entre l'inici de l'estudi i el final, tots aquests articles avaluen la QV en pacients que estan en remissió clínica.

D'altra banda, i tenint en compte la relació de la salut mental en la QV tenim aquest altre assaig Agraib i cols, et al mitjançant l'índex *Global Assessment Score* que avalua com afecta mentalment, la malaltia als pacients en el seu dia a dia, troba que la mitjana de diferència entre els dos grups des de l'inici fins al final varia de forma estadísticament significativa $p = 0,026$, cal destacar que aquest és un estudi pilot.

Paràmetres bioquímics

- CF: Només Bjarnason i cols, avalua aquest paràmetre, ha observat que disminueix el seu valor en el grup intervenció.
- Hemoglobina, hematòcrit, glòbuls blancs i glòbuls vermells: Agraib i cols, troba que hi ha una diferència significativa entre el inici i el final de l'estudi.
- IL-6: Dels tres estudis que avaluen la IL-6, Groeger i cols, troba que els nivells d'IL-6 són més baixos en el grup intervenció, el mateix passa amb Ou Q, Wang i cols.
- IL-8: Ou Q, Wang i cols troba que hi ha una disminució significativa d'aquest paràmetre.
- IL-10: Agraib i cols, troba que hi ha diferències significatives entre la mitjana de canvi d'aquest paràmetre entre el grup probiòtic i el grup placebo.
- TFN- α : Dels tres estudis que avaluen aquest paràmetre tenim que només Ou Q, Wang i cols, troba diferències significatives entre l'inici i el final de l'estudi

Pel que fa a la velocitat de sedimentació globular, PCR, IgG, IgM, IgA, IL-1, neutròfils, limfòcits, monòcits, i eosinòfils no es troben diferències significatives quan els pacients són suplementats amb probiòtics.

Supervivència lliure de recaiguda

Yoshimatsu i cols, troben que la taxa acumulativa de manteniment de la remissió al cap de dotze mesos en el grup control és de 56,6% (12 pacients) mentre que en el grup intervenció és de 69,5% (16 pacients), la diferència no és significativa.

Matsuoka K i cols, observen que la supervivència lliure de recaigudes no és significativa.

Composició microbiana

Ahmed J i cols, per tal de demostrar el consum dels probiòtics van una anàlisi de les seqüències d'ADNr 16S a partir del qual s'han identificat tres fragments que es relacionen amb els organismes probiòtics administrats. No s'ha pogut demostrar un canvi significatiu en la flora microbiana amb l'administració d'aquests simbiòtics durant un mes. Park SK i cols troben que les diferències no són estadísticament significatives entre la diversitat microbiana dels pacients tractats amb probiòtics vs els pacients tractats amb placebo.

Yilmaz i cols, analitzen les comunitats de *Lactobacillus* abans i després d'administrar el quefir. Troba que les comunitats de *L.kefir* augmenten entre el principi i el final de l'estudi, sobretot en aquells pacients que no tenien *L.kefir* en el seu espectre microbià.

Yoshimatsu i cols, primer divideixen als pacients en conglomerats segons la seva composició microbiana, per tal d'identificar quin conglomerat és més susceptible de manifestar canvis amb la suplementació de probiòtics, troba que els pacients del conglomerat 1 son més susceptibles de presentar remissió al final de l'estudi.

Simptomatologia

Yilmaz i cols no troben diferències significatives en les primeres dues setmanes de seguiment en els pacients intervinguts, pel que fa al dolor abdominal, la freqüència de les deposicions, la consistència de la femta i el fet de sentir-se bé. S'ha detectat una diferència significativa pel que fa a la puntuació del dolor abdominal, i la puntuació de sentir-se bé en les últimes dues setmanes de seguiment. Sánchez-Morales i cols, avaluen la disminució de la diarrea i troba que després de l'administració de 6 soques probiòtiques durant 3 mesos aquest símptoma disminueix un 82,4% vs un 47,1% en el grup control, pel que fa a la presència de sang en femta troba que en el grup intervingut disminueix un 70,6% vs un 17,6% en el grup control. Matsuoka K i cols no troben diferències significatives en els símptomes abdominals, la freqüència de les deposicions, el sagnat rectal entre el grup intervenció i el grup control, en canvi Agraib i cols, troben que la mitjana de canvi entre el grup probiòtic i el grup intervenció pel que fa a l'índex de freqüència de defecació canvia de manera significativa, en canvi, per el que fa al sagnat rectal no troba diferències significatives. A més Tursi i cols, un estudi amb una duració de vuit setmanes, troben que el sagnat rectal disminueix de manera significativa en els pacients intervinguts amb VSL#3®, també disminueix la freqüència de defecació encara que no de manera significativa.

Canvis histològics o millores endoscòpiques

Park SK i cols, demostren que l'administració *E.coli Nissle* afavoreix la remissió endoscòpica de forma significativa 46,4% (intervenció) vs 27,1% (placebo). Sánchez-Morales i cols, troben que la millora histològica en el grup intervenció és del 82,3% vs un 41,1% en el grup control. Tursi i cols no troba millores significatives en l'endoscopia dels pacients (índex utilitzat UCDAI). Per altra banda, Ishikawa i cols, si que troben diferències significatives entre els grups control i intervenció, segons l'índex que s'ha emprat (Matts classification), grau 1 = normal, grau 2 = mitjana deterioració de la mucosa, sagnat mitjà, grau 3 = clar deteriorament de la mucosa, amb edema i sagnat espontani, grau 4 = ulceració severa amb hemorràgia.

Activitat clínica de la malaltia

Pel que fa a l'activitat de la malaltia, Sánchez-Morales i cols, troben que d'acord amb l'índex d'activitat clínica (Truelove Witts) el 52,3% dels pacient millora, en el grup intervenció vs un 23,5% en el grup control després de tres mesos. Agraib i cols, d'acord amb l'índex de (Mayo) troben que la mitjana de diferència des de l'inici de l'estudi fins al final entre els dos grup control i intervenció varia de forma significativa. Aquest altre estudi Tursi A i cols segons l'índex (UCDAI) troben una millora en la puntuació (superior al 50%) significativa.

Remissió clínica

Pel que fa a la remissió clínica, Petersen i cols, que és un estudi creuat que avalua l'administració del probiòtic amb la Ciprofloxacina més el tractament estàndard del pacient, observen que en el grup tractat amb cipro/ placebo i cipro/EcN el 78% i el 66% han assolit la remissió respectivament. No obstant en el grup tractat amb placebo i EcN només el 54% de pacients ha assolit la remissió al final de l'estudi. La diferència entre el grup placebo/placebo i placebo/EcN ha sigut significativa. Tursi i cols, han comprovat que la remissió ha sigut major en el grup VSL#3[®] en comparació amb el grup placebo 47,7% vs 32,4%. Wildt i cols, han observat que el 25% dels pacients del grup intervenció i el 8% del grup control han mantingut la remissió després d'un any de tractament. La mitjana de temps fins a la recaiguda és de 125,5 dies en el grup de probiòtic mentre que va ser de 104 dies en el grup placebo.

Estudi	Població d'estudi		Variables	Intervenció		Índex de qualitat	Resultats d'estudi
	Mostra	Edat		Duració (setmanes)	Grups		
Fritsch J et al. 2021 Jun. ⁽⁶⁰⁾	17	Mitja 42	QV,Puntuació parcial Mayo (determinació activitat malaltia, Inflamació intestinal (CF, PCR, amiloide A en sèrum), microbioma i metaboloma	10	GI: dieta baixa en greix i alta en fibra (LFD) GC: dieta nord-americana estàndard millorada (iSAD)	Qüestionari curt de MII (SIBDQ) i la enquesta de Salut Short Form-36 (SF-36)	Millora de QV més significativa en el grup LFD. La CF i PCR no canvis. No augment de citoquines inflamatòries en cap dieta. Disminució de l'amiloide séric després de la dieta LFD. Canvis del microbioma després de LFD en comparació amb iSAD.
Keshteli AH et al. 2022 Aug. ⁽⁶¹⁾	53	18-75	QV,Recaiguda clínica (Mayo parcial >2) CF, Microbioma	26	GI: dieta antiinflamatòria (AID) GC: Guia Alimentària de Canadà (CFG)	Qüestionari curt de MII (SIBDQ)	Major proporció de pacients del grup CFG han experimentar una recaiguda clínica. Les puntuacions del SIBDQ no han canviat significativament durant l'intervenció. Els nivells de CF han disminuït en el grup AID i han augmentat en el grup CFG. Canvis en la microbiota en els dos grups.
Suskind DL et al. 2013 Mar. ⁽⁶²⁾	11	11-18	Activitat de la malaltia (PUCAI o PCDAI) Velocitat de sedimentació globular, PCR, Creatinina, Amilasa, Alanina transaminasa	9	Setmana 0 a 3: 500 mg 2/dia curcumina Setmana 4 a 6: 1g 2/dia curcumina Setmana 7 a 9: 2g 2/dia curcumina	No avaluació de la QV relacionada amb la salut	Les dades del laboratori es van mantenir dins de la normalitat. En dos pacients amb CU les puntuacions de PUCAI van disminuir 20 punts.
Grimstad T et al. 2011 Feb. ⁽⁶³⁾	12	35-65	Activitat clínica (SCAAI), Paràmetres bioquímics: IL-1b, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α i PCR, CP, homocisteína), Histiològica, Àcids grassos en plasma (EPA, DHA, ácido docosapentaenoico, àcid araquidònic (AA), AGPI n-3 i n-6)	12	GI: 200g de filet de salmó de l'Atlàntic tres vegades a la setmana	No avaluació de la QV relacionada amb la salut	Paràmetres bioquímics, no canvis significatius. SCAAi reducció significativa. Disminució dels nivells de PCR i homocisteína. Els nivells de AGPI n-3 van augmentar de manera significativa juntament amb EPA i DHA. No es van observar canvis en els nivells de AA.

Taula 5. Estudis seleccionats per a la revisió sistemàtica sobre la cerca "anti-inflammatory" AND "diet" AND "ulcerative colitis", els quals, han complert els criteris d'inclusió i han sigut revisats i analitzats detalladament, per tal, de respondre als objectius establerts.

Descripció dels estudis

La recerca bibliogràfica va donar un total de 352 articles. Posteriorment, després d'aplicar el rang d'any de 2010-2023 i incloure només assajos clínics, es van obtenir un total de 10 articles relacionats amb l'estratègia de cerca. Dels 10 articles, compleixen amb els criteris d'inclusió, el 40%. Sis han sigut exclosos per tractar amb trasplantament de microbiota fecal, metaanàlisis, o tenen objectius que no concorden amb la nostra recerca mentre que un dels estudis fa referència conjunta a la MC, CU i Síndrome d'intestí irritable sense delimitar diferències. Finalment s'han obtingut 4 articles.

Característiques principals

Keshteli i cols, és un estudi realitzat en un sol centre, obert, aleatoritzat, controlat i creuat.

Fritsch J et al és un estudi executat en un sol centre, obert, aleatoritzat i creuat. Suskind i cols i Grimstad i cols són estudis formats per un sol grup, realitzats en un centre, oberts i un d'ells controlat.

Pel que fa a la intervenció de cada estudi, Fritsch i cols, conté dos períodes, dels quals, el primer és de quatre setmanes amb dues setmanes de rentat i el segon període només de quatre setmanes. Keshteli i cols, realitzen l'estudi amb una duració de sis mesos format per un grup control i un grup d'intervenció. Suskind i cols, té una duració de nou setmanes i Grimstad i cols, una duració de dotze setmanes, ja que les primeres quatre setmanes fan referència al rentat i són seguides de vuit setmanes d'intervenció.

Pel que respecta a la població dels articles inclosos, Fritsch i cols, Keshteli i cols, Grimstad i cols han sigut efectuats en pacients amb CU en remissió o amb malaltia lleu. D'altra banda, Suskind i cols han realitzat l'intervenció en població amb malaltia de Crohn i CU en remissió o malaltia lleu.

Dieta i tractament de base

Fritsch i cols volien investigar els efectes d'una dieta baixa en greix i alta en fibra (LFD) comparada amb una dieta nord-americana estàndard millorada (iSAD) caracteritzada per majors quantitats de fruites, verdures i fibra. Els participants van ser assignats aleatòriament en els dos grups, LFD conté 10% de calories provinents del greix. Pel que fa a iSAD el 35-40% de les calories provenen del greix. El tractament de base que prenién alguns pacients en el moment de la intervenció eren els immunomoduladors (n=4), mesalamines (n=10), productes biològics (n=6) hi havia d'altres que no prenién medicació.

Keshteli i cols tenien l'objectiu d'avaluar si una dieta rica en components amb propietats antiinflamatòries podria ser efectiva per mantenir la remissió en pacients amb CU. Els subjectes

van ser assignats a una AID o a una CFG. AID és una dieta rica en aliments amb antioxidants com les baies, els llegums, a més de, fibres dietètiques, probiòtics com el iogurt natural amb cultiu actiu, omega-3 enriquits amb PUFA com el salmó i pobre en carn vermella, carn processada i sucre afegida. Respecte al tractament de base, els participants podien rebre qualsevol medicament estàndard per la CU com l'àcid 5-aminosalicílic, immunosupressors o factor de necrosis tumoral.

Suskind i cols no fa referència al seguiment de diferents dietes, vol estudiar la tolerabilitat de diferents dosis de curcumina en pacients amb CU, ja que s'ha pogut observar que la curcumina conté propietats antiinflamatòries, antioxidants i antitumorals. Grimstad i cols, segueixen el mateix mètode basant-se en la ingesta de 200 g de salmó de l'Atlàntic, perquè volen avaluar l'efecte antiinflamatori dels àcids grassos PUFA (n-3) a partir de la dieta.

Variables estudiades

Dels articles inclosos en la revisió, el 50% avaluen la QV, l'activitat de la malaltia, mitjançant els índex Mayo, índex d'activitat de CU simple i el microbioma, el 75% observen la CF i la PCR. La resta avaluen paràmetres com l'amiloide A en sèrum, l'amilasa, la creatinina, l'alanina transaminasa i la velocitat de sedimentació, marcadors inflamatoris com IL-1b, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , marcadors d'oxidació com homocisteína, àcids grassos en plasma i un estudia el metaboloma.

Qualitat de vida relacionada amb la salut i activitat de la malaltia

Fritsch i cols van observar una millora en la puntuació Mayo tant en la dieta LFD com en la iSAD, ja que 9 pacients van iniciar amb una puntuació de 2,7. Aquesta puntuació va disminuir pes sota dels 2 punts, però va ser més significativa en la dieta LFD amb una puntuació de 0,6 en comparació amb el grup iSAD amb una puntuació de 0.8.

Tots dos grups van millorar la qualitat de vida mesurada per SIBDQ, però va ser més significatiu en LDF. A més, la QV també és mesurada amb l'enquesta SF-36 que abasta cinc dimensions com la salut física i emocional, el funcionament social, dolor corporal i la salut en general. Tots dos grups van tindre una millora significativa de les 5 dimensions que conforma el SF-36. Per el general, basant-nos en aquestes dades, totes dues dietes milloren la QV l'activitat de la malaltia. Keshteli i cols del total de pacients, el 19,2% dels pacients del grup AID i 29,6% del grup CFG van experimentar una recaiguda clínica, però no va ser estadísticament significativa. Les puntuacions de SIBDQ no van fluctuar significativament des de l'inici fins al final de la intervenció.

Suskind i cols troba que dos pacients van millorar en l'índex que avalua la remissió clínica Grimstad i cols troba que SCCAI es va reduir significativament de 3.0 en la primera visita a 1,5 en la segona visita.

Marcadors d'inflamació intestinal

Fritsch i cols va veure que la CF i PCR van disminuir a l'inici i després de l'iSAD, però van disminuir més després de LFD. A més, van tindre una disminució significativa de l'amiloide A en sèrum, un marcador d'inflamació de la mucosa, després de l'administració de LFD.

Keshteli i cols, va observar una disminució progressiva del CF des de l'inici fins al final de l'assaig en els pacients del grup AID. Suskind i cols,, demostra que els paràmetres bioquímics es van mantenir en un rang normal durant tota la intervenció. Grimstad i cols, van observar una tendència més baixa de la PCR després de la intervenció, però no va ser significativa. Pel que fa a la TNF- α i la puntuació histiològica no van observar canvis després del consum de filet de salmó. La CF va augmentar de forma no significativa.

Composició microbioma

Fritsch i cols a partir de la seqüència de l'ARN ribosomal 16S van determinar la composició del microbioma. Hi va haver varies variables que es van associar en la composició de la microbiota com és el cas de SIBDQ, CF, IL6, IL1 β i 32 components dietètics. Es van observar canvis significatius al comparar el grup LFD amb un valor inicial inferior de *Bacteroidetes* i una disminució significativa de Actinobacteria, *Faecalibacterium prausnitzii* va augmentar de forma significativa, *prevotella* va augmentar de forma significativa en el grup LFD en comparació amb iSAD. Aquests canvis suggereixen un canvi antiinflamatori en la microbiota després de la administració de LFD. Keshteli i cols, van observar una disminució significativa de *Bifidobacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *Clostridiaceae* i *Ruminococcaceae* en el grup CFG. Es va observar un augment significatiu de *Bifidobacteriaceae*, *Lachnospiraceae* i *Ruminococcaceae* en el grup AID des de l'inici fins a l'última visita.

7. DISCUSSIÓ

La nostra revisió té com a objectiu avaluar si les evidències bibliogràfiques actuals recolzen que els probiòtics i la dieta antiinflamatòria poden ajudar a disminuir la inflamació en la CU.

Ou Q, Wang i cols és un dels articles que troba diferències estadísticament significatives en la QV, utilitzant un índex validat, no obstant no podem avaluar l'efecte placebo, pel que fa a l'altre article, Yilmaz i cols, que utilitza la seva pròpia escala i obert, administra quefir als seus pacients, aquests dos troben diferències significatives. Pel que fa a Park i cols, i Bjarnason i cols, aquests són estudis doble cec encara que les puntuacions milloren en el grup intervenció aquesta diferència no és significativa. Per altra banda Agraib i cols, que avalua com afecta mentalment la malaltia troba diferències entre els grups. Per tant, podem afirmar que dos de cinc estudis no estan influenciats per l'efecte placebo, i troben diferències significatives, un en paràmetres de la salut mental i l'altre utilitzant una escala de QV no validada. És difícil obtenir conclusions dels estudis tenint en compte que les respostes interindividuals entre la primera vegada que es realitzen les preguntes i després d'un temps varien, a més de la dificultat que suposa poder mesurar la QV de forma objectiva. En quant a la CF, únicament Bjarnason i cols, avalua la relació que té aquest paràmetre amb l'administració de Symprove[®], en aquest cas si que s'observen millores en el grup intervingut, no obstant cal mencionar que la investigació ha estat recolzada pel laboratori que subministra el producte administrat. Pel que fa a l'hemoglobina, hematòcrit, i glòbuls vermells, aquests tenen una implicació important en la MII⁽⁶⁴⁾ donat que la inflamació de la mucosa provoca disminució de l'absorció de ferro, sumat del sagnat rectal i l'augment de la freqüència de defecació provoca un dèficit de ferro i una consegüent anèmia que és la responsable de la fatiga en aquests pacients, un de tres estudis que avaluen l'hemoglobina un de dos, l'hematòcrit, i un d'un els glòbuls vermells troben diferències significatives entre l'inici i el final de l'estudi Agraib i cols, troba diferències significatives en els glòbuls blancs. Cal mencionar que aquest estudi avalua aquests paràmetres en pacients en fase de brot i al final de l'estudi al voltant del 67% dels pacients havien assolit la remissió, donat que els brots es caracteritzen per la inflamació de la mucosa que ve acompanyada de sagnat, podem enllaçar la millora dels paràmetres relacionats amb l'anèmia amb la remissió dels pacients, no obstant aquest mateix estudi avalua la simptomatologia dels pacients, i no troba diferències significatives en el sagnat rectal entre els dos grups d'estudi, per contra si que troba diferències pel que fa a la freqüència de les deposicions, per tant, això crea ambigüitat, sobre si la millora dels paràmetres hematològics és deguda a la remissió de la malaltia o bé els probiòtics poden millorar l'absorció del Fe, tal com indica una revisió que relaciona la biodisponibilitat dels minerals amb un microbioma saludable.⁽⁶⁵⁾ Pel que fa a la IL-6 donat que aquesta molècula és

una proteïna, la síntesis continua de la qual pot empitjorar la inflamació crònica i l'autoimmunitat⁽⁶⁶⁾ trobem que dos dels tres estudis troben que aquesta disminueix, cal destacar que els dos estudis que troben aquesta millora són estudis que utilitzen com a soca única *Bifidobacterium* o subespècies d'aquest. Similar a aquesta molècula tenim la IL-8 que també disminueix amb *Bifidobacterium*. Pel que fa a la IL-10 que regula la inflamació evitant la producció de citocines.⁽⁶⁷⁾ Agraib i cols, troba que aquesta augmenta significativament en el grup intervenció aquest utilitza una combinació de soques probiòtiques entre les quals es troba *Bifidobacterium*, a més segons Ou Q, Wang i cols, *Bifidobacterium* redueix els nivells de TFN- α que té implicació patològica en les malalties autoimmunes.⁽⁶⁸⁾ Pel que fa al microbioma humà s'ha d'entendre com a una col·lectivitat viva, per tant, presenta canvis i és única en cada individu, sí que s'han pogut relacionar diferents perfils microbians amb MII.⁽⁶⁹⁾ El dilema actual recau en el fet de conèixer si és la malaltia d'origen genètic és la que modula la microbiota i la converteix en desfavorable, o es la microbiota que ha sigut modulada per factors mediambientals com la dieta, tabaquisme, activitat física, la que indueix l'aparició o no de la malaltia en individus genèticament susceptibles, per exemple, en alguns estudis fets en animals (rates) s'ha pogut demostrar la prevenció que suposa un ambient lliure de microorganismes patògens en aquells organismes genèticament susceptibles,⁽⁷⁰⁾ altres estudis demostren que el trasplantament de microbiota d'organismes amb inflamació a organismes sans indueix inflamació.⁽⁷¹⁾ Un dels assaigs de la present revisió fa un estudi previ de la microbiota dels pacients per tal de veure quin perfil microbià és susceptible a rebre més canvis amb la suplementació de probiòtics, i efectivament divideix els microbiomes en tres conglomerats i troba que el conglomerat 1 és susceptible a majors canvis, no obstant la n en aquest conglomerat és de set pacients. Yilmaz i cols, sí que troben diferències en la comunitat de *L.kefir* sobretot en aquells pacients que no tenien representació d'aquest bacteri en el seu perfil microbià aquesta troballa és important donada la importància del gènere *Lactobacillus*, millora les respostes immunitàries de l'hoste, mantenen la integritat de la barrera mucosa.⁽⁷²⁾ Yilmaz i cols, observa que la suplementació amb quefir pot millorar el dolor abdominal i el fet de sentir-se bé en pacients en remissió, donat que modifica la microbiota dels pacients suplementats, pot ser degut a aquest fet, ja que si millora el dolor abdominal directament millorarà el fet de sentir-se bé, en aquest estudi al grup control no se'ls hi administra res, per tant l'efecte placebo pot tenir intervenció en els resultats, a més no s'utilitza una escala validada. Sánchez-Morales i cols, també troba millores en la diarrea i el sagnat rectal la combinació de probiòtics que utilitza conté cinc soques de *Lactobacillus*, entre altres espècies igual que l'assaig anterior, cal destacar que aquest estudi també es un estudi obert. Tenim aquest altre assaig Agraib i cols amb la suplementació amb set espècies de *Lactobacillus* combinada amb altres soques disminueix la

frequència de defecació. Aquest Tursi i cols observen que disminueix el sagnat rectal amb una combinació de bacteris del gènere *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Streptococcus*, no es declaren conflictes d'interessos, però la investigació ha sigut patrocinada pel laboratori que proporciona el producte administrat. Trobem que tres dels quatre estudis que avaluen les millores endoscòpiques i histològiques, troben millores significatives Tursi et al troben diferències entre els dos grups però no són significatives, dels assaigs que troben diferències tenim l'estudi creuat que combina probiòtics + tractament estàndard + ciprofloxacino, un altre en el qual alguns dels seus pacients estan tractats amb corticoides per tant l'efecte beneficiós en la mucosa pot estar determinat per l'administració d'aquests, i un últim que no avalua la millora histològica amb endoscopia. Per tant encara que de forma general s'observa una millora en la remissió endoscòpica l'evidència de que aquesta millora sigui deguda a l'administració de probiòtics és escassa. En el grup d'intervenció un nombre major de pacients assoleix la remissió clínica que dura més en el temps, cal remarcar que per exemple Tursi i cols, els seus pacients estan tractats amb 5-ASA o immunosupressors sent aquests últims més agressius per al tractament, un altre estudi es Petersen i cols que avaluen la teràpia amb *E.coli Nissle*, conjuntament amb Ciprofloxacina i 5-ASA, les diferències entre el subgrup tractat només amb placebo i el grup tractat amb placebo i *E.coli Nissle* sí que són significatives. En el Wildt i cols que administren Probio-Tec AB-25,[®] troba diferències significatives cal dir que un dels autors de l'estudi treballa en el laboratori que proporciona el producte. Aquest estudi també troba que el temps mitjà fins a la recaiguda és major en el grup intervenció amb una diferència de 21 dies en un total de 364 dies d'estudi. En definitiva cap dels estudis que troben diferència avaluen detalladament la relació dels probiòtics i la remissió clínica donat que en els dos poden estar esbiaixats per l'administració als seus pacients de fàrmacs com ciprofloxacino i immunosupressors, altres estudis poden estar esbiaixats per la presència de conflicte d'interessos.

Quant a la cerca relacionada amb la dieta antiinflamatòria, dels 10 articles resultants, només quatre són del nostre interès. Pel que fa a la mostra de cada estudi, només Keshteli i cols, conté un nombre de pacients que correspon a 53. Fritsch i cols, Suskind i cols i Grimstad i cols realitzen la intervenció en una població de menys de 20 individus. La duració de l'intervenció més llarga és de 6 mesos de Keshteli i cols, la resta tenen una duració mitjana de deu setmanes. Pel que fa a la QV, dels dos estudis que avaluen aquesta variable només un reflecteix canvis significatius aquest és l'estudi que té una mostra major i té una duració més llarga en el temps. L'altre estudi, en canvi, no observa canvis significatius en la QV. Per tant, d'acord amb aquest últim s'obtenen resultats contradictoris, no obstant cal destacar que no fan la intervenció amb el mateix tipus de dieta, per tant, basant-nos en les dades dels resultats les dietes LDF i iSAD milloren la QV a

llarg termini, podem deduir que la intervenció en curts períodes de temps no produeixen millores. Pel que fa a les altres variables estudiades en les intervencions amb dieta antiinflamatòria com la CF, PCR i altres marcadors inflamatoris, Fritsch i cols i Keshteli i cols en general troben una disminució significativa d'aquests paràmetres. Tanmateix Grimstad i cols observa que no hi ha canvis significatius dels marcadors estudiats. Dels tipus de dieta que administren els estudis revisats només un avalua una dieta antiinflamatòria. No s'han trobat estudis que observen l'eficàcia de la dieta Mediterrània com a teràpia antiinflamatòria sobre la inflamació de la CU en la recerca bibliogràfica realitzada, tampoc evidència de si les dietes vegetarianes i veganes poden ser efectives, o si el fet de menjar més grups d'aliments i reduir-ne uns altres poden donar resultats beneficiosos. Respecte a la composició microbiana, només s'analitza en dos estudis, i varia depenent dels factors ambientals que envolten al hoste, en el nostre cas, el factor ambiental d'interès és la dieta. Fritsch i cols van observar un canvi en la microbiota després de la dieta LFD, que representa un augment de *Bacteroidetes* mentre que *Actinobacteria* va disminuir el que suggereix una millora en la disbiosis⁽⁷³⁾. A més s'ha vist un augment en *Faecalibacterium prausnitzii* i *Prevotella* el que pot ser beneficiós en el context de MII⁽⁷⁴⁾. *Prevotella* s'ha relacionat amb una dieta rica en hidrats de carboni, el que podria explicar aquesta expansió en la dieta LFD⁽⁷⁵⁾. Keshteli i cols indiquen que la CFG es relaciona amb la disminució de *Bifidobacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *Clostridiaceae* i *Ruminococcaceae*, el AID va augmentar l'abundància de *Bifidobacteriaceae*, *Lachnospiraceae* i *Ruminococcaceae*. A més, en aquest estudi es va observar una correlació entre els canvis dels nivells de CF i les modificacions en els bacteris esmentats. Aquests canvis de bacteris destaca el paper antiinflamatori d'aquests en pacients amb CU. Només un estudi parla del metaboloma que és Fritsch i cols, el qual, observa canvis estadísticament significatius en el metaboloma en el grup AID, vs el grup CFG des de l'inici fins al final de la intervenció. No obstant això, les gràfiques d'anàlisis no mostren gran rellevància en la diferència esmentada. Finalment, un assaig estudia l'efecte dels àcids grassos a través de la ingesta d'un filet de salmó ric en omega-3 PUFA, ja que es creu que poden disminuir els nivells de citocines proinflamatòries involucrades en la inflamació de MII⁽⁷⁶⁾, però sembla que segons els resultats no es produeixen els canvis esperats.

8. CONCLUSIONS

Els probiòtics poden millorar la QV en pacients amb CU, però l'evidència que ho sustenta és limitada. De totes maneres, s'ha demostrat que els probiòtics són efectius per millorar els símptomes, l'activitat clínica de la malaltia, els resultats endoscòpics i indueixen la remissió en els pacients, el que hauria d'influir en la millora de la QV, ja que aquesta depèn del curs de la malaltia. Cal destacar que per obtenir resultats més significatius sobre la QV, seria necessari avaluar-la amb un índex validat.

En relació als paràmetres bioquímics, la concentració de CP no ha estat àmpliament estudiada en relació als probiòtics, tot i que és un paràmetre clau per controlar la inflamació de la CU. Segons la nostra revisió una combinació entre *Lactobacillus* i *Enterococcus* pot millorar aquest paràmetre, però l'evidència també és moderada. D'altra banda, la soca probiòtica *Bifidobacterium* s'ha associat a una millora de les citocines que modulen la resposta inflamatòria.

Els probiòtics suplementats tenen una integració parcial en el microbioma, ja que no tots els perfils microbians reaccionen de la mateixa manera a la suplementació oral. *Lactobacillus* és el gènere d'elecció per avaluar les modificacions en la microbiota. Els probiòtics poden millorar la simptomatologia clínica, però l'evidència per a aquestes troballes és limitada, ja que el disseny dels estudis és deficient i existeixen també possibles conflictes d'interessos.

Els probiòtics semblen ser eficaços en la inducció de la remissió endoscòpica, però aquesta observació pot estar influenciada per la combinació del tractament amb altres medicaments no estàndard o per la falta d'avaluació endoscòpica en remissió.

La recerca sobre la dieta antiinflamatòria escassa, i es necessiten més estudis per oferir recomanacions òptimes per reduir la inflamació i millorar la QV en pacients amb CU. Donat l'escàs nombre d'assaigs trobats i la importància de la dieta en el curs de la malaltia, l'estudi d'aquest àmbit podria ser una prometedora línia de recerca per proporcionar suport terapèutic higiènic i sanitari als pacients amb CU.

9. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009 Nov 19;361(21):2066-78.
2. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017 Jul;92(7):1088-1103.
3. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Geary R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015 Sep;110(9):1324-38.
4. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007 May 12;369(9573):1641-57.
5. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, French LE, Safroneeva E, Fournier N, Straumann A, Froehlich F, Fried M, Michetti P, Seibold F, Lakatos PL, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer AM. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1794-800.
6. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Aug 17;117(33-34):564-574. doi: 10.3238/arztebl.2020.0564. PMID: 33148393; PMCID: PMC8171548.
7. Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, Xie J, Mulani PM, Chao J. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Apr;31(7):693-707.
8. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, Fedorak R, Israel D, Blanchard JF. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1559-68.
9. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54.e42; quiz e30.
10. Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, Nguyen GC, To T, Mojaverian N, Quach P, Manuel DG. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2015 Apr;110(4):553-63.
11. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol*. 2015 Apr;110(4):564-71.
12. UK IBD Genetics Consortium; Barrett JC, Lee JC, Lees CW, Prescott NJ, Anderson CA, Phillips A, Wesley E, Parnell K, Zhang H, Drummond H, Nimmo ER, Massey D, Blaszczyk K, Elliott T, Cotterill L, Dallal H, Lobo AJ, Mowat C, Sanderson JD, Jewell DP, Newman WG, Edwards C, Ahmad T, Mansfield JC, Satsangi J, Parkes M, Mathew CG; Wellcome Trust Case Control Consortium 2; Donnelly P, Peltonen L, Blackwell JM, Bramon E, Brown MA, Casas JP, Corvin A, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, Jankowski J, Markus HS, Mathew CG, McCarthy MI, Palmer CN, Plomin R, Rautanen A, Sawcer SJ, Samani N, Trembath RC, Viswanathan AC, Wood N, Spencer CC, Barrett JC, Bellenguez C, Davison D, Freeman C, Strange A, Donnelly P, Langford C, Hunt SE, Edkins S, Gwilliam R, Blackburn H, Bumpstead SJ, Dronov S, Gillman M, Gray E, Hammond N, Jayakumar A, McCann OT, Liddle J, Perez ML, Potter SC, Ravindrarajah R, Ricketts M, Waller M, Weston P, Widaa S, Whittaker P, Deloukas P, Peltonen L, Mathew CG, Blackwell JM, Brown MA, Corvin A, McCarthy MI, Spencer CC, Attwood AP, Stephens J, Sambrook J, Ouwehand WH, McArdle WL, Ring SM, Strachan DP. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nat Genet*. 2009 Dec;41(12):1330-4.
13. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 Nov;10(6):848-59.
14. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006 May;130(6):1588-94.
15. Sahami S, Kooij IA, Meijer SL, Van den Brink GR, Buskens CJ, Te Velde AA. The Link between the Appendix and Ulcerative Colitis: Clinical Relevance and Potential Immunological Mechanisms. *Am J Gastroenterol*. 2016 Feb;111(2):163-9.
16. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2012 May 24;12:51.
17. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):563-73.
18. Khalili H, Chan SSM, Lochhead P, Ananthakrishnan AN, Hart AR, Chan AT. The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Sep;15(9):525-535.
19. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Bischoff SC. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2017 Apr;36(2):321-347.
20. Reddavid R, Rotolo O, Caruso MG, Stasi E, Notarnicola M, Miraglia C, Nouvenne A, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F, Leandro G. The role of diet in the prevention and treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17;89(9-5):60-75.

21. Merra G, Noce A, Marrone G, Cintoni M, Tarsitano MG, Capacci A, De Lorenzo A. Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota. *Nutrients*. 2020 Dec 22;13(1):7.
22. Chicco F, Magri S, Cingolani A, Paduano D, Pesenti M, Zara F, Tumbarello F, Urru E, Melis A, Casula L, Fantini MC, Usai P. Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Jan 1;27(1):1-9.
23. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*. 2016 May 27;16(6):341-52.
24. O'Toole PW, Jeffery IB. Gut microbiota and aging. *Science*. 2015 Dec 4;350(6265):1214-5.
25. Clark RI, Walker DW. Role of gut microbiota in aging-related health decline: insights from invertebrate models. *Cell Mol Life Sci*. 2018 Jan;75(1):93-101.
26. Bouter KE, van Raalte DH, Groen AK, Nieuwdorp M. Role of the Gut Microbiome in the Pathogenesis of Obesity and Obesity-Related Metabolic Dysfunction. *Gastroenterology*. 2017 May;152(7):1671-1678.
27. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, Tuohy K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018 Feb;57(1):1-24.
28. Martinez KB, Leone V, Chang EB. Western diets, gut dysbiosis, and metabolic diseases: Are they linked? *Gut Microbes*. 2017 Mar 4;8(2):130-142.
29. Wang J, Huang Y, Guan Z, Zhang JL, Su HK, Zhang W, Yue CF, Yan M, Guan S, Liu QQ. E3-ligase Skp2 predicts poor prognosis and maintains cancer stem cell pool in nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*. 2014 Jul 30;5(14):5591-601.
30. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008 Feb;134(2):577-94.
31. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, Forti G, Morini S, Hassan C, Pistoia MA, Modeo ME, Rodino S, D'Amico T, Sebkova L, Sacca N, Di Giulio E, Lizza F, Imeneo M, Larussa T, Di Rosa S, Annesse V, Danese S, Gasbarrini A. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2010 Oct;105(10):2218-27.
32. Oelschlaeger TA. Mechanisms of probiotic actions - A review. *Int J Med Microbiol*. 2010 Jan;300(1):57-62.
33. Mahadea D, Adamczewska E, Ratajczak AE, Rychter AM, Zawada A, Eder P, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases-A Narrative Review. *Nutrients*. 2021 Nov 10;13(11):4008. doi: 10.3390/nu13114008. PMID: 34836263;
34. Bielik V, Kolisek M. Bioaccessibility and Bioavailability of Minerals in Relation to a Healthy Gut Microbiome. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 24;22(13):6803.
35. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Sep 4;6(10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295. PMID: 25190079; PMCID: PMC4176007
36. Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol*. 2010 Mar;10(3):170-81. doi: 10.1038/nri2711. Epub 2010 Feb 15.
37. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, Lee SR, Yang SH. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 8;22(5):2719.
38. Schaubek M, Clavel T, Calasan J, Lagkouvardos I, Haange SB, Jehmlich N, Basic M, Dupont A, Hornef M, von Bergen M, Bleich A, Haller D. Dysbiotic gut microbiota causes transmissible Crohn's disease-like ileitis independent of failure in antimicrobial defence. *Gut*. 2016 Feb;65(2):225-37. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309333. Epub 2015 Apr 17.
39. Veltkamp C, Tonkonogy SL, De Jong YP, Albright C, Grenther WB, Balish E, Terhorst C, Sartor RB. Continuous stimulation by normal luminal bacteria is essential for the development and perpetuation of colitis in Tg(epsilon26) mice. *Gastroenterology*. 2001 Mar;120(4):900-13.
40. Schaubek M, Clavel T, Calasan J, Lagkouvardos I, Haange SB, Jehmlich N, Basic M, Dupont A, Hornef M, von Bergen M, Bleich A, Haller D. Dysbiotic gut microbiota causes transmissible Crohn's disease-like ileitis independent of failure in antimicrobial defence. *Gut*. 2016 Feb;65(2):225-37.
41. Rastogi S, Singh A. Gut microbiome and human health: Exploring how the probiotic genus *Lactobacillus* modulate immune responses. *Front Pharmacol*. 2022 Oct 24;13:1042189. doi: 10.3389/fphar.2022.1042189.
42. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol*. 2015 Jan;37(1):47-55.
43. Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, Schirmer M, Avila-Pacheco J, Poon TW, Andrews E, Ajami NJ, Bonham KS, Brislawn CJ, Casero D, Courtney H, Gonzalez A, Graeber TG, Hall AB, Lake K, Landers CJ, Mallick H, Plichta DR, Prasad M, Rahnavard G, Sauk J, Shungin D, Vázquez-Baeza Y, White RA 3rd; IBDMDB Investigators; Braun J, Denson LA, Jansson JK, Knight R, Kugathasan S, McGovern DPB, Petrosino JF, Stappenbeck TS, Winter HS, Clish CB, Franzosa EA, Vlamakis H, Xavier RJ, Huttenhower C. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*. 2019 May;569(7758):655-662.
44. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen YY, Knight R, Ahima RS, Bushman F, Wu GD. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*. 2009 Nov;137(5):1716-24.e1-2.
45. Meydani SN, Endres S, Woods MM, Goldin BR, Soo C, MorrillLabrode A, Dinarello CA, Gorbach SL. La suplementación oral con ácidos grasos (n-3) suprime la producción de citoquinas y la proliferación de linfocitos. Comparación entre mujeres jóvenes y mayores. *J Nutr* 1991; 121: 547-55.
46. Bjarnason I, Sission G, Hayee B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammopharmacology*. 2019 Jun;27(3):465-473.
47. Sánchez-Morales A, Pérez-Ayala MF, Cruz-Martínez M, Arenas-Osuna J, Ramírez-Mendoza P, Cenicerós RA, Mora-Cañas EM, Cruz-Domínguez P, Saavedra-Salinas MÁ. Efectividad de probióticos sobre síntomas, histología y tolerancia alimentaria en colitis ulcerativa [Probiotics' effectiveness on symptoms, histological features and feeding tolerance in ulcerative colitis]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2019 Apr 1;57(1):9-14. Spanish.
48. Yılmaz İ, Dolar ME, Özpınar H. Effect of administering kefir on the changes in fecal microbiota and symptoms of inflammatory bowel disease: A randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol*. 2019 Mar;30(3):242-253.

49. Ou Q, Wang L, Wang K, Shao P. Effect of probiotics supplementation combined with WeChat platform health management on nutritional status, inflammatory factors, and quality of life in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a randomized trial. *Ann Palliat Med*. 2021 Jun;10(6):6606-6616.
50. Park SK, Kang SB, Kim S, Kim TO, Cha JM, Im JP, Choi CH, Kim ES, Seo GS, Eun CS, Han DS, Park DI. Additive effect of probiotics (Mutaflor) on 5-aminosalicylic acid therapy in patients with ulcerative colitis. *Korean J Intern Med*. 2022 Sep;37(5):949-957.
51. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B, Shanahan F, Quigley EM. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*. 2013 Jul-Aug;4(4):325-39.
52. Matsuoka K, Uemura Y, Kanai T, Kunisaki R, Suzuki Y, Yokoyama K, Yoshimura N, Hibi T. Efficacy of Bifidobacterium breve Fermented Milk in Maintaining Remission of Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci*. 2018 Jul;63(7):1910-1919.
53. Petersen AM, Mirsepasi H, Halkjær SI, Mortensen EM, Nordgaard-Lassen I, Krogfelt KA. Ciprofloxacin and probiotic Escherichia coli Nissle add-on treatment in active ulcerative colitis: a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *J Crohns Colitis*. 2014 Nov;8(11):1498-505. doi: 10.1016/j.crohns.2014.06.001. Epub 2014 Jun 25.
54. Ahmed J, Reddy BS, Mølbak L, Leser TD, MacFie J. Impact of probiotics on colonic microflora in patients with colitis: a prospective double blind randomised crossover study. *Int J Surg*. 2013;11(10):1131-6.
55. Yoshimatsu Y, Yamada A, Furukawa R, Sono K, Osamura A, Nakamura K, Aoki H, Tsuda Y, Hosoe N, Takada N, Suzuki Y. Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2015 May 21;21(19):5985-94.
56. Agraib LM, Yamani MI, Tayyem R, Abu-Sneineh AT, Rayyan YM. Probiotic supplementation induces remission and changes in the immunoglobulins and inflammatory response in active ulcerative colitis patients: A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr ESPEN*. 2022 Oct;51:83-91.
57. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, Forti G, Morini S, Hassan C, Pistoia MA, Modeo ME, Rodino' S, D'Amico T, Sebkova L, Sacca' N, Di Giulio E, Luzzza F, Imeneo M, Larussa T, Di Rosa S, Annese V, Danese S, Gasbarrini A. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2010 Oct;105(10):2218-27.
58. Wildt S, Nordgaard I, Hansen U, Brockmann E, Rumessen JJ. A randomised double-blind placebo-controlled trial with Lactobacillus acidophilus La-5 and Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2011 Apr;5(2):115-21.
59. Ishikawa H, Matsumoto S, Ohashi Y, Imaoka A, Setoyama H, Umesaki Y, Tanaka R, Otani T. Beneficial effects of probiotic bifidobacterium and galacto-oligosaccharide in patients with ulcerative colitis: a randomized controlled study. *Digestion*. 2011;84(2):128-33.
60. Fritsch J, Garces L, Quintero MA, Pignac-Kobinger J, Santander AM, Fernández I, Ban YJ, Kwon D, Phillips MC, Knight K, Mao Q, Santaolalla R, Chen XS, Maruthamuthu M, Solis N, Damas OM, Kerman DH, Deshpande AR, Lewis JE, Chen C, Abreu MT. Low-Fat, High-Fiber Diet Reduces Markers of Inflammation and Dysbiosis and Improves Quality of Life in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun;19(6):1189-1199.e30.
61. Keshteli AH, Valcheva R, Nickurak C, Park H, Mandal R, van Diepen K, Kroeker KI, van Zanten SV, Halloran B, Wishart DS, Madsen KL, Dieleman LA. Anti-Inflammatory Diet Prevents Subclinical Colonic Inflammation and Alters Metabolomic Profile of Ulcerative Colitis Patients in Clinical Remission. *Nutrients*. 2022 Aug 11;14(16):3294.
62. Suskind DL, Wahbeh G, Burpee T, Cohen M, Christie D, Weber W. Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: a forced-dose titration study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Mar;56(3):277-9.
63. Grimstad T, Berge RK, Bohov P, Skorve J, Gøransson L, Omdal R, Aasprong OG, Haugen M, Meltzer HM, Hausken T. Salmon diet in patients with active ulcerative colitis reduced the simple clinical colitis activity index and increased the anti-inflammatory fatty acid index--a pilot study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011 Feb;71(1):68-73. d
64. Kotze PG, Heuthorst L, Lightner AL, Damião AOMC, Bemelman WA. New insights on the surgical management of ulcerative colitis in the 21st century. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jul;7(7):679-688.