Artículo de Revisión / Review Article

Enfermedad diverticular: nuevas perspectivas en el tratamiento dieto-terapéutico

Diverticular disease: new perspectives in diet-therapeutic treatment

RESUMEN

La enfermedad diverticular corresponde a una condición habitual en el territorio occidental, siendo el hallazgo más frecuente en población de zonas urbanizadas. Respecto a su origen, se ha planteado la influencia de factores ambientales y genéticos, incluyendo en su etiología una inadecuada ingesta de fibra dietética, disbiosis de la microbiota intestinal y niveles alterados de vitamina D. A su vez, la enfermedad diverticular sintomática no complicada (EDNC) corresponde a un tipo de diverticulosis crónica cuyas características asemejan al síndrome de intestino irritable, lo que resalta la importancia en la comprensión de esta condición. Recientemente, se ha discutido la forma en que se aborda la enfermedad diverticular y en el siguiente escrito se expondrá evidencia sobre la patogénesis y su actual manejo.

Palabras clave: Diverticulitis; Enfermedad colónica; Enfermedad diverticular; Fibra dietética; Inflamación.

ABSTRACT

Diverticular disease corresponds to a habitual condition in the western territory, being frequently found among the population of urban areas. Regarding its origin, the influence of environmental and genetic factors, including the etiology of dietary fiber intake, intestinal microbiota dysbiosis and altered levels of vitamin D have been recognized. Symptomatic uncomplicated diverticular disease corresponds to a type of chronic diverticulosis whose characteristics resemble irritable bowel syndrome, highlighting the importance of understanding this condition. Recently, the treatment of the disease has been discussed and the following review presents evidence on pathogenesis and its management. **Key words:** Colonic disease; Dietary fiber; Diverticular disease; Diverticulitis; Inflammation.

INTRODUCCIÓN

Desde su primera descripción en el 1800, la diverticulosis de colon ha sido reconocida como una condición clínica cada vez más común en los países industrializados¹. La diverticulosis colónica es una de las principales enfermedades asintomáticas de los países occidentales, en los cuales

Edson Yáñez B^{1,3}, Javier Maturana D², Lautaro Briones S^{1*}.

1. Departamento de Nutrición y Salud Pública, FACSA, Universidad Del Bío-Bío, Chillán, Chile.

2. Carrera de Nutrición y Dietética, FACSA, Universidad Del Bío-Bío, Chillán, Chile.

3. Laboratorio de Investigación en Nutrición y Actividad Física (LABINAF), Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, INTA, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

*Dirigir correspondencia a: Lautaro Briones Suárez.

Departamento de Nutrición y Salud Pública, FACSA, Universidad Del Bío-Bío, Chillán, Chile. Fono: 56-422463294.

E-mail: lbriones@ubiobio.cl

Este trabajo fue recibido el 15 de octubre de 2017.
Aceptado con modificaciones: 19 de diciembre de 2018.
Aceptado para ser publicado: 24 de enero de 2019.

empezó a ser reconocida como un problema habitual en el siglo XX². Antiguamente, cerca del año 1800 esta patología era casi desconocida y fue descrita tempranamente en pacientes que eran operados por peritonitis³. La definición como tal, refiere una condición adquirida que resulta de una herniación de la mucosa a través de defectos en la capa muscular, evidenciado por la presencia de pequeños sacos invaginados en las capas de la mucosa y submucosa de la pared colónica^{1,4}.

La Enfermedad Diverticular (ED) es una de las patologías más comunes a nivel del intestino grueso en el mundo occidental, como lo es también su prevalencia durante el último siglo, la cual se ha incrementado probablemente debido a cambios en los estilos de vida, como el tabaquismo,

el sobrepeso, la inactividad física y la dieta baja en fibra⁵. Dada la poca actualización respecto a este tema en el habla hispana, es necesaria una actualización del manejo nutricional, de acuerdo con los distintos cursos que pueda alcanzar la enfermedad, dependiendo de su gravedad. En el presente artículo, se darán a conocer variadas actualizaciones a nivel mundial relacionadas con la ED, alcance nutricional y variantes en su tratamiento.

Definición y clasificación de la ED

Uno de los problemas en la revisión de la literatura es una falta de claridad conceptual, respecto a las definiciones utilizadas en torno a la ED. La figura 1, ayuda a detallar y esclarecer la taxonomía con su respectiva clasificación, mencionando que diverticulosis corresponde a la presencia de divertículos en cualquier parte del intestino grueso, sea complicado o sintomático⁶. Un divertículo es una herniación adquirida de la mucosa, una protrusión en forma de bolsa a través de puntos de debilidad en la pared muscular del colon, típicamente en la inserción de los vasos rectos. En específico, cuando nos referimos a la ED hablamos de la diverticulosis sintomática, la cual representa la taxonomía de la diverticulosis.

A partir de la patología como tal, existe la enfermedad diverticular sintomática no complicada (EDNC), que es un subtipo de enfermedad caracterizado por persistentes síntomas tales como dolores abdominales y/o hábitos intestinales alterados, atribuibles al divertículo macroscópicamente abierto en ausencia de colitis o diverticulitis, ésta última corresponde a un síndrome clínico asociado a inflamación de los divertículos. Por otra parte, la diverticulitis crónica, incluye episodios recurrentes de aperturas macroscópicas o con grado bajo de inflamación⁷.

Enfermedad diverticular sintomática no complicada (EDNC)

La EDNC, es un subtipo de ED en la que hay persistentes síntomas abdominales atribuidos a la presencia de divertículos macroscópicamente manifiestos en ausencia de colitis. A diferencia de la diverticulitis, la cual está asociada a la inflamación de los divertículos con complicaciones agudas o crónicas^{6,8}.

Tursi et al., señalaron que el dolor abdominal inferior izquierdo, fue identificado como el síntoma más frecuente en esta variedad de la patología. Con respecto al diagnóstico, la colonoscopia es la primera herramienta diagnóstica para su

Figura 1. Clasificación de enfermedad diverticular.

clasificación, junto con las características clínicas inherentes a la patología⁹, asociado a un cuadro clínico inespecífico caracterizado principalmente por la evacuación de heces normalmente formadas, dolor abdominal de corta duración, hinchazón abdominal, síntomas similares al Síndrome de Intestino Irritable (SII), mientras que los síntomas de dispepsia funcional no están comúnmente presentes. Estos hallazgos sugieren que la EDNC, a menudo muestra resultados similares que coinciden con SII¹⁰. En la figura 2, se puede observar una síntesis sobre el tratamiento de la EDNC y sus efectos en la mejoría clínica de los síntomas.

Etiología y epidemiología de la ED

La nueva información disponible es enfática en señalar que la etiología de la ED es multifactorial^{8,11,12} dentro de los que destacan: edad, enfermedades hereditarias del tejido conectivo y bajo consumo de fibra, acompañado de una mayor ingesta de carne^{6,13,14}.

Sin embargo, existen trabajos que pretenden dilucidar esta interrogante, como buscar la asociación del estado nutricional y su desarrollo como tal. De esta forma, en los resultados de Crowe et al, se evidencia una vinculación positiva entre el índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de ED, siendo un 37% más bajo en aquellos con IMC <20 (kg/m²) y 67% más alto entre aquellos con IMC ≥27,5 (kg/m²)¹⁵. También, presenta una asociación importante el aumento de la relación cintura-cadera, resultando ser un factor independiente para el desarrollo de la condición¹³, posiblemente debido al rol de la grasa visceral respecto a una mayor liberación de citoquinas inflamatorias¹⁶. Además, los mismos investigadores relacionaron el hábito tabáquico y ED, encontrando a los participantes “ex

fumadores” y “fumadores”, con un 38% y un 86% de riesgo, respectivamente¹⁵.

Por otra parte, los factores que conducen a la diverticulitis en aquellos pacientes con diverticulosis es un fenómeno pobremente entendido, no obstante, se ha demostrado que el riesgo de diverticulitis decrece de manera brusca a medida que los niveles de 25(OH)D se incrementan entre 25 a 30 ng/mL, sugiriendo que deficientes niveles séricos de 25(OH)D podrían estar involucrados en su patogénesis¹⁷.

Desde otra mirada, se puede esperar una mayor prevalencia de ED mientras más industrializado sea un país¹¹, sin embargo, información reciente ha revelado un incremento en la proporción de ED colónica a través del mundo⁸. Asimismo, estudios epidemiológicos señalan que esta condición afecta a un 50% de las personas a los 50 años, 60% de las personas a los 60 años y a un 70% de las personas a los 70 y 80 años¹⁸, quedando en evidencia que su incidencia incrementa con la edad¹⁹, siendo probablemente asociado a una reducción de la fuerza de tracción de la pared colónica¹². La gran mayoría (80%) de pacientes con diverticulosis no van a desarrollar complicaciones, ya que muchos de ellos se mantendrán asintomáticos durante su vida y el diagnóstico será solo un hallazgo endoscópico con baja significancia clínica¹¹.

En países como Nigeria y Kenia la incidencia no supera el 10%^{20,21}, este valor se puede deber al acceso limitado a servicios de salud en la población en general, además de la baja expectativa de vida en esa área²². Caso similar ocurre en la región asiática, caracterizada también por una baja incidencia que varía entre un 8% a 25%^{23,24}, alcanzando su máxima expresión a los 50 años de edad^{25,26}. Un hecho que llama la atención de investigadores es la propensión asiática

Figura 2. Tratamiento de Enfermedad Diverticular no complicada.

del colon derecho para la formación de divertículos^{24, 26, 27, 28}, llegando a ocurrir hasta en un 98% de algunas poblaciones de la región oriental^{26, 27}.

Por su parte, en países árabes no se ofrecen grandes resultados, ya que la información existente corresponde a pequeños grupos de pacientes, pero un reciente estudio de Arabia Saudita evidencia una incidencia de ED cercana al 7,5%, siendo los 60 años la edad más expuesta²⁹. Mientras tanto, en Israel se reportó una prevalencia de un 9,5%, representando un incremento de 7 veces la condición, en un periodo de 10 años³⁰.

En referencia a los pacientes occidentales, aquellos con predominancia de población blanca se caracterizan por la presencia de divertículos en el colon izquierdo y en promedio, la prevalencia de diverticulosis se encuentra entre 15% y 35%, mientras que en países desarrollados oscila entre 21% y 50%^{31, 32, 33}, probablemente atribuido a un menor consumo de fibra y por el envejecimiento de la población³⁴. En el caso de Estados Unidos, la prevalencia de ED varía según los diferentes grupos étnicos, sin embargo, destaca en ancianos de origen afroamericano, que presentan esta condición en un 57,7%³⁵, no obstante, entre las otras poblaciones los datos no difieren en gran medida de los presentados en los países europeos occidentales.

Fisiopatología

La causa de los divertículos en el colon sigue siendo poco clara y se han realizado varias asociaciones entre ED y situaciones tales como: baja ingesta de fibra, cambios relacionados con la edad, sitios de debilidad en la pared colónica, distribución de colágeno y elastina, entre otros. En este sentido, esta patología es considerada una “enfermedad de la civilización”, ya que en zonas rurales las personas no ocultan la necesidad de defecar, lo que disminuye la presión intracolónica³⁶.

Anatómicamente, el colon sigmoide es el sitio de formación de divertículos en el 95% de los casos⁷ donde los vasos sanguíneos del mesenterio, que alimentan la mucosa y la submucosa del colon o vasa recta, se extienden desde el mesenterio en la subserosa hacia las taenia antimesentéricas a ambos lados de la pared intestinal, y en cada lado penetran el músculo circular en 2 puntos entre las taenia mesentéricas y antimesentéricas (Figura 3). En consecuencia, la pared es más débil en estos puntos y las herniaciones en las mucosas pueden ocurrir a través de los portales vasculares en el músculo circular en la subserosa³⁷. Por otra parte, las contracciones en el colon pueden separar distintos compartimentos de altas presiones intraluminales, lo que corresponde a un proceso fisiológico llamado segmentación.

Figura 3. Anatomía colónica.

Este mecanismo se exagera en personas con heces de bajo volumen, generando presiones notoriamente elevadas en el colon intrasegmental, donde a posterior se transmiten a la pared intestinal. Según este concepto y aplicando la Ley de Laplace (P presión) = kT [tensión de la pared] / R [radio]), es posible señalar que la presión intraluminal esta inversamente relacionada con el diámetro del lumen, por lo que, bajo estas condiciones, y llevado a la realidad intestinal del colon, estaría probablemente condicionando la formación de divertículos³⁸.

Anormalidades estructurales de la pared colónica

El colon, a diferencia del intestino delgado y el recto, contiene solo una capa muscular completa, la capa circular interna. La capa longitudinal externa está concentrada en las 3 *taenia coli*. Estas dos capas juntas forman la muscularis propias. Una de las *taenia coli*, está en el aspecto mesentérico, (*taenia mesentericus*) y las otras 2 están localizadas en los aspectos medios y laterales de la pared intestinal (*taenia omentalis* y *libra*), mientras que los vasos rectos suministran la mucosa y tejidos submucosales³⁹.

En la ED, la *taenia coli* se acorta debido a que el exceso de elastina provoca un endurecimiento de la pared, dando lugar a la ondulación y el engrosamiento del músculo circular. También hay degeneración neuronal relacionada con la edad que conduce a la reducción de neuronas en el plexo mesentérico, así como células de la glándula mesentérica y las células intestinales de Cajal⁷. Además, la pared colónica es más débil en los puntos entre *taenia mesentérica* y *anti mesentérica*, donde los vasos rectos penetran el músculo. De esta manera, la disminución del tamaño del lumen conduce la transmisión de presión de la contracción muscular a la pared del colon, en lugar de las heces. El resultado del aumento de presión en la pared es la formación de divertículos en el punto más débil de la pared, donde se produce la penetración de los vasos sanguíneos⁴⁰.

En particular a nivel clínico, cuando se compara la anatomía macro y microscópica de la pared colónica, entre controles sanos y pacientes con ED muestran diferencias sorprendentes; en éstos últimos se observa, un marcado engrosamiento del músculo circular, acortando la *taenia* y estrechando el lumen intestinal. El engrosamiento del músculo circular no se debe a una hipertrofia o hiperplasia muscular, sino a una disposición anormal de elastina. Está demostrado que el contenido de elastina, de la *taenia* del colon, aumenta sobre el 200% en pacientes con ED comparados con controles. Esto conduce a un acortamiento característico de la capa muscular y a un efecto tipo "acordeón" conocido como concertina; encontrado en 2/3 del intestino, entre la *taenia mesentérica* y *anti mesentéricas*⁴¹. Con respecto al colágeno, se han observado reticulados anormales en las paredes del colon de pacientes con ED, cambios histológicos asociados a la matriz extracelular, que se observan con el proceso normal de envejecimiento, especialmente después de los 40 años, donde las tasas de diverticulosis aumentan.

De igual forma, aquellos pacientes con ED tienen mayores tasas de reticulación del colágeno³⁹.

Microbiota e inflamación en ED

Nuevas investigaciones atribuyen un rol a la microbiota intestinal en las alteraciones e inflamaciones de bajo grado en este grupo de enfermedades. Bajo este contexto, los resultados obtenidos por Barbara G. et al sugieren que, tanto en diverticulosis como en la EDNC, la microbiota fecal redujo, tanto su número de *Clostridium clúster IV* como *Faecalibacterium prausnitzii*, grupos de bacterias con características anti-inflamatorias y butirato productoras, respectivamente. De este modo, la disminución de estas especies se ha informado en la literatura que tiene participación en la patogénesis de SII⁴². Sumado a esto, se ha encontrado una mayor acumulación de elastina en las paredes colónicas de los pacientes con ED, llevando a la suposición de que la inflamación causa debilidad de la pared del colon resultando la formación de divertículos.

Entonces, las variaciones en el número, distribución y la composición de las bacterias podrían alterar este equilibrio generando consecuencias para el huésped, como la exposición entérica a patógenos o inclusive sobre crecimiento bacteriano a nivel del intestino delgado. Por lo tanto, los cambios cuantitativos o cualitativos locales en la población bacteriana del colon podrían inducir los cambios inflamatorios y neuromusculares asociados con la enfermedad diverticular sintomática⁴³.

La deficiencia de fibra dietética está íntimamente asociada a la dieta occidental, resultando en un factor patogénico crucial para la ED. Así, estudios han comparado la microbiota intestinal de poblaciones rurales africanas que consumen dietas altas en fibra y poblaciones inglesas que ingieren dietas bajas en fibra, encontrando mayores niveles de bacterias y menos indicadores de nivel de bifidobacterias en aquellas que consumían una dieta baja en fibra, incluso secuencias de ADN confirmaron que la composición fecal de la microbiota se ve afectada por el consumo de fibra suplementada⁴⁴.

A pesar de nuestra comprensión del desarrollo de los divertículos, se sabe menos sobre la inflamación diverticular y el posterior desarrollo de la ED sintomática. La enseñanza clásica señalaba que la obstrucción de un divertículo se debía a una fecalito o una partícula alimenticia, dando paso a una mayor presión intra-diverticular y posterior perforación⁴⁵. Sin embargo, Strate et al, demostraron, a través de un estudio de cohorte prospectivo, con hombres americanos con ED, que la ingesta de nueces, maíz o palomitas de maíz no se asociaba con cuadros de diverticulitis o sangrado diverticular. Asimismo, examinaron la relación entre el consumo combinado de fresa y arándano con complicaciones diverticulares, hallazgos que no arrojaron asociaciones significativas⁴⁶.

La inflamación de bajo grado asociada al desequilibrio en la microbiota puede ser detectada en pacientes con ED, la cual junto a su impacto sobre la función neuromuscular

del colon podría ser parcialmente responsable por la EDNC. Los cambios en la microbiota colónica, donde disminuye la fracción saludable por un aumento en las bacterias patógenas se denominan disbiosis, lo que permitiría una inflamación crónica acompañada de proliferación celular epitelial alrededor de los divertículos de la mucosa colónica. En respuesta a ello, los probióticos parecen resultar una buena propuesta para el tratamiento de estos pacientes, prometiendo restaurar el microambiente colónico, actuando en la prevención de la disbiosis en el colon, contribuyendo a evitar la aparición de síntomas^{9,47}.

Fibra y ED

La digestión de la fibra comienza en la boca y abarca diferentes órganos, además de glándulas que procesan la matriz alimentaria con el objetivo de transformar las macromoléculas en sus constituyentes, sin embargo, algunas partículas no logran ser digeridas en el intestino delgado y son fermentadas en el colon⁴⁸. Estas partículas pobremente asimiladas por los seres humanos se denominan fibra⁴⁹, en este sentido el Comité del Codex sobre Nutrición y Alimentos para usos Dietéticos Especiales, es claro en definir a la fibra dietética como polímeros de carbohidratos con cierto grado de polimerización (GP) [unidades monoméricas (azúcares individuales) no inferiores a 3, que no se digieren ni se absorben en el intestino delgado]⁴⁸. Es decir, un GP no inferior a 3 pretende excluir mono y disacáridos.

Por otra parte, la fibra puede ser catalogada por su estructura química, solubilidad, viscosidad y fermentación, pero la clasificación más utilizada consta de 2 categorías, las formas soluble e insoluble, la primera engloba a la fibra viscosa y fermentable en el colon, como β -glucanos, gomas, psilio, pectinas y algunas hemicelulosas. Ejemplos de fuentes alimentarias ricas en fibra soluble incluye leguminosas, manzanas y frutas cítricas. Mientras que la fibra insoluble se caracteriza por su acción "abultadora" y que en contacto con el colon tiene una fermentación limitada por sus bacterias, esta incluye a la celulosa, lignina, algunas pectinas y hemicelulosas. Algunas fuentes alimentarias son el salvado de trigo, pieles de frutas, nueces, lino y centeno^{50,51}. En consecuencia, el consumo regular de fibra dietética y su presencia en el colon, contribuye a evitar la excesiva presión intraluminal aumentando la masa fecal, normalizando la velocidad del tránsito intestinal y la disponibilidad de prebióticos como fuente para suscitar bacterias benéficas para la salud, como lactobacilos y bifidobacterias^{14,50}.

La hipótesis inicial sobre la deficiencia de fibra como etiología de la ED fue propuesta por Burkitt y Painter en 1971, que durante su estadía en Uganda evidenciaron que la diverticulitis era inexistente en la zona rural africana. Burkitt asoció esta ausencia con la observación de las heces de los nativos, documentando que estas eran considerablemente más largas y suaves, comparadas con los habitantes del occidente. Este hecho lo llevó a proponer que esta diferencia era atribuible al alto consumo de fibra de los individuos

de Uganda y que se debía colocar particular atención a la porción de la dieta que no es absorbida en el intestino delgado y que alcanza finalmente el colon⁵².

Similarmente Aldoori et al, señalaron que la ingesta total de fibra estaba inversamente asociada con el riesgo de ED luego de ajuste por edad, consumo de grasa total ajustado por energía y actividad física⁵³. Otra investigación realizada en Suecia, país caracterizado por su gran incidencia de ED, apoyó este concepto y estudió el riesgo de ED ajustado por sexo y edad en inmigrantes de Europa occidental, Australia, Nueva Zelanda y América del Norte, encontrando riesgo similar al de los Suecos nativos, mientras que los inmigrantes con un origen no occidental como África, Asia (lejano Oriente y sur), Europa del Este, la península Balcánica, y el Medio Este, presentaron un riesgo significativamente más bajo de ED, concluyendo que los inmigrantes de países con una baja incidencia de ED alcanzan el mismo nivel de riesgo que los individuos residentes después de adoptar los hábitos alimenticios occidentales, caracterizados por un menor consumo de fibra¹⁹.

Sin ir más lejos, un estudio prospectivo de vegetarianos y no vegetarianos británicos publicado en el año 2011, encontró una asociación inversamente proporcional entre el consumo de fibra y el desarrollo de ED, demostrando que el riesgo se reducía en aquellos participantes con un consumo más alto de fibra dietética ($\geq 25,5$ g/día para las mujeres y $\geq 26,1$ g/día para los hombres)¹⁵.

En este contexto, la evidencia emergente ha llevado a incluir la fibra dietética en las Directrices de la Sociedad de Gastroenterología y Enfermedades Metabólicas Alemanas, sobre el manejo de la profilaxis primaria de diverticulitis, afirmando que, en conjunto con ejercicio físico regular y mantenimiento de un normal peso corporal, logra disminuir el riesgo de diverticulitis⁵⁴. En este contexto, las directrices del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) establecen que una dieta alta en fibra es la única recomendación dietética para la ED⁵¹, aconsejando a los individuos que padecen de esta enfermedad, un consumo de 6–10 g/día sobre la recomendación normal de 25-35g/día⁵⁵.

CONCLUSIÓN

Finalmente, la ED es una condición preocupante ya que las causas y su tratamiento aún se encuentran sin resolver. Asimismo, en este documento se han revisado varios antecedentes relacionados a esta condición, abarcando el rol de la fibra en su etiología, también factores de riesgo como el estado de la microbiota, hábito tabáquico e incluso niveles alterados de vitamina D (Figura 4). Por lo tanto, es necesario considerar en el tratamiento, la selección y entrega adecuada de fibra dietética, debido a que la baja ingesta ha reflejado una fuerte relación con el desarrollo de la ED, en especial sus complicaciones agudas, característica común asociada a la dieta occidental. Por último, se sugiere considerar la relevancia de la fibra en la alimentación, en grupos de riesgo donde es característico su exclusión en la ingesta diaria.

Figura 4. Factores involucrados en el desarrollo de la enfermedad diverticular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boynton W, Floch M. New strategies for the management of diverticular disease: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6: 205-213.
2. Touzios JG, Dozois EJ. Diverticulosis and Acute Diverticulitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2009; 38: 513-525.
3. Pearlman M. Diet and the role of food in common gastrointestinal diseases. *Med Clin North Am* 2019; 103: 101-110.
4. Comparato G, Pilotto A, Franze A, Franceschi M, Di Mario F. Diverticular disease in the elderly. *Dig Dis* 2007; 25: 151-159.
5. Gargallo Puyuelo CJ, Sopena F, Lanas Arbeloa A. Colonic diverticular disease. Treatment and prevention. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 38: 590-599.
6. Strate LL, Modi R, Cohen E, Spiegel BM. Diverticular disease as a chronic illness: evolving epidemiologic and clinical insights. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1 486-493.
7. Gaglia A, Probert CS. Diverticular disease. *Medicine* 2015; 43: 320-323.
8. Tursi A. Diverticulosis today: unfashionable and still under-researched. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9: 213-228.
9. Tursi A, Picchio M, Elisei W, Di Mario F, Scarpignato C, Brandimarte G. Current management of patients with diverticulosis and diverticular disease: a survey from the 2nd international symposium on diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50 Suppl 1: S97-s100.
10. Annibale B, Lahner E, Maconi G, Usai P, Marchi S, Bassotti G. Clinical features of symptomatic uncomplicated diverticular disease: a multicenter Italian survey. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1151-1159.
11. Razik R, Nguyen GC. Diverticular disease: changing epidemiology and management. *Drugs Aging* 2015; 32: 349-360.
12. Simpson J, Scholefield JH, Spiller RC. Pathogenesis of colonic diverticula. *Br J Surg* 2002; 89: 546-554.
13. Kruse E, Leifeld L. Prevention and conservative therapy of diverticular disease. *Viszeralmedizin* 2015; 31: 103-106.
14. Peery AF. Recent advances in diverticular disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18: 37.
15. Crowe FL, Appleby PN, Allen NE, Key TJ. Diet and risk of diverticular disease in Oxford cohort of European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): prospective study of British vegetarians and non-vegetarians. *BMJ* 2011; 343: d4131.
16. Hjern F, Wolk A, Hakansson N. Obesity, physical inactivity, and colonic diverticular disease requiring hospitalization in women: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 296-302.
17. Maguire LH, Song M, Strate LE, Giovannucci EL, Chan AT. Higher serum levels of vitamin D are associated with a reduced risk of diverticulitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1631-1635.
18. Bafutto M, Oliveira EC. Myths and evidences in diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: S41-S3.
19. Hjern F, Johansson C, Mellgren A, Baxter NN, Hjern A. Diverticular disease and migration--the influence of acculturation to a Western lifestyle on diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 797-805.
20. Alatise OI, Arigbabu AO, Agbakwuru EA, Lawal OO, Ndububa DA, Ojo OS. Spectrum of colonoscopy findings in Ile-Ife Nigeria. *Niger Postgrad Med J* 2012; 19: 219-224.
21. Calder JF. Diverticular disease of the colon in Africans. *Br Med J* 1979; 1: 1465-1466.
22. Aboagye E, Agyemang OS, Sidney K. Socioeconomic factors and health outcome metrics in Africa: cross-national comparisons from 1995-2011. *Popul Health Manag* 2014; 17: 318-319.
23. Chan CC, Lo KK, Chung EC, Lo SS, Hon TY. Colonic diverticulosis in Hong Kong: distribution pattern and clinical significance. *Clin Radiol* 1998; 53: 842-844.
24. Munakata A, Nakaji S, Takami H, Nakajima H, Iwane S, Tsuchida S. Epidemiological evaluation of colonic diverticulosis and dietary fiber in Japan. *Tohoku J Exp Med* 1993; 171: 145-151.
25. Fong SS, Tan EY, Foo A, Sim R, Cheong DM. The changing trend of diverticular disease in a developing nation. *Colorectal Dis* 2011; 13: 312-316.

26. Miura S. Kodaira S. Shatari T. Nishioka M. Hosoda Y. Hisa TK. Recent trends in diverticulosis of the right colon in Japan: retrospective review in a regional hospital. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1383-1289.
27. Sugihara K. Muto T. Morioka Y. Asano A. Yamamoto T. Diverticular disease of the colon in Japan. A review of 615 cases. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 531-537.
28. Pan GZ. Liu TH. Chen MZ. Chang HC. Diverticular disease of colon in China. A 60-year retrospective study. *Chin Med J (Engl)* 1984; 97: 391-394.
29. Azzam N. Aljebreen AM. Alharbi O. Almadi MA. Prevalence and clinical features of colonic diverticulosis in a Middle Eastern population. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 391-397.
30. Levy N. Stermer E. Simon J. The changing epidemiology of diverticular disease in Israel. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 416-418.
31. Golder M. Ster IC. Babu P. Sharma A. Bayat M. Farah A. Demographic determinants of risk, colon distribution and density scores of diverticular disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1009-1017.
32. De Cecco CN. Ciolina M. Annibale B. Rengo M. Bellini D. Muscogiuri G. Prevalence and distribution of colonic diverticula assessed with CT colonography (CTC). *Eur Radiol* 2016; 26: 639-645.
33. Weismuller TJ. Bleich F. Negm AA. Schneider A. Lankisch TO. Manns MP. Screening colonoscopy in liver transplant candidates: risks and findings. *Clin Transplant* 2013; 27: E161-168.
34. Mäkelä J. Kiviniemi H. Laitinen S. Prevalence of perforated sigmoid diverticulitis is increasing. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 955-961.
35. Smoot DT. Collins J. Dunlap S. Ali-Ibrahim A. Nouraie M. Lee EL. Outcome of colonoscopy in elderly African-American patients. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2484-2487.
36. Meyer GW. Diverticulosis is a disease of civilization. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1580.
37. Brian West A. The pathology of diverticulosis: classical concepts and mucosal changes in diverticula. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 Suppl 3: S126-131.
38. Sheth AA. Longo W. M.D. Floch MH. Diverticular disease and diverticulitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1550-1556.
39. Matrana MR. Margolin DA. Epidemiology and pathophysiology of diverticular disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22: 141-146.
40. Scaoli E. Colecchia A. Marasco G. Schiumerini R. Festi D. Pathophysiology and therapeutic strategies for symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 673-683.
41. Whiteway J. Morson BC. Elastosis in diverticular disease of the sigmoid colon. *Gut* 1985; 26: 258-266.
42. Barbara G. Scaoli E. Barbaro MR. Biagi E. Laghi L. Cremon C. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut* 2017; 66: 1252-1261.
43. Quigley EM. Gut microbiota, inflammation and symptomatic diverticular disease. New insights into an old and neglected disorder. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 127-129.
44. Daniels L. Philipszoon LE. Boermeester MA. A hypothesis: important role for gut microbiota in the etiopathogenesis of diverticular disease. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 539-543.
45. Hemming J. Floch M. Features and management of colonic diverticular disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 399-407.
46. Strate LL. Liu YL. Syngal S. Aldoori WH. Giovannucci EL. Nut, corn, and popcorn consumption and the incidence of diverticular disease. *JAMA* 2008; 300: 907-914.
47. Tursi A. Brandimarte G. Elisei W. Picchio M. Forti G. Pianese G. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease--a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 741-751.
48. Vanhauwaert E. Matthys C. Verdonck L. De Preter V. Low-residue and low-fiber diets in gastrointestinal disease management. *Adv Nutr* 2015; 6: 820-827.
49. Trowell H. Dietary fibre and coronary heart disease. *Rev Eur Etud Clin Biol* 1972; 17: 345-349.
50. Anderson JW. Baird P. Davis RH. Jr. Ferreri S. Knudtson M. Koraym A. Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev* 2009; 67: 188-205.
51. Tarleton S. DiBaise JK. Low-residue diet in diverticular disease: putting an end to a myth. *Nutr Clin Pract*. 2011; 26:137-42.
52. Burkitt D. Diverticular disease of the colon epidemiological evidence relating it to fibre-depleted diets. *Trans Med Soc Lond* 1973; 89: 81-84.
53. Aldoori WH. Giovannucci EL. Rimm EB. Wing AL. Trichopoulos DV. Willett WC. A prospective study of diet and the risk of symptomatic diverticular disease in men. *The Am J Clin Nutr* 1994; 60: 757-764.
54. Kruis W. Germer CT. Leifeld L. Diverticular disease: guidelines of the german society for gastroenterology, digestive and metabolic diseases and the german society for general and visceral surgery. *Digestion* 2014; 90: 190-207.
55. Marlett JA. McBurney MI. Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 993-1000.