

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

**FACULTAD DE CIENCIAS Y FILOSOFÍA
“ALBERTO CAZORLA TALLERÍ”**



**LOS PREBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL
SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE. ESTADO DEL
ARTE**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
GRADO DE BACHILLER EN CIENCIAS CON MENCIÓN EN
NUTRICIÓN**

AUTOR:

KEIKO SOFÍA LLALLAHUI BAUTISTA

ASESOR:

JOHNNY AMBULAY BRICEÑO, Mag.

LIMA, PERÚ

2021

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
I. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1 Antecedentes.....	5
1.2 Problema.....	6
1.3 Objetivos.....	7
1.4 Metodología.....	7
II. CARACTERIZACIÓN DE LOS PREBIÓTICOS.....	11
III. EFECTO DE LOS PREBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE.....	15
IV. CONCLUSIONES.....	22
V. RECOMENDACIONES.....	22
REFERENCIAS.....	23

RESUMEN

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno crónico que se caracteriza por el dolor abdominal persistente y cambios en la frecuencia y forma de las heces. Varios estudios han reportado que los pacientes presentan alteraciones en la microbiota intestinal como una baja diversidad de especies, disminución de bacterias beneficiosas y un incremento de potenciales patógenos en el intestino. Por otro lado, los ensayos clínicos con prebióticos han mostrado incrementar bacterias benéficas, inhibir el crecimiento de patógenos y mejorar los síntomas de algunas enfermedades gastrointestinales. Por consiguiente, se investigó si los prebióticos pueden mejorar la sintomatología del SII mediante la modulación de la microbiota intestinal. En base a 3 revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados entre el año 2000 y 2020, el uso de los prebióticos no es respaldado en el tratamiento del SII.

PALABRAS CLAVE:

Síndrome de intestino irritable, prebióticos, microbiota intestinal

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic disorder characterized by persistent abdominal pain and changes in the frequency and shape of stool. Several studies have reported that patients present alterations in the intestinal microbiota such as a low diversity of species, a decrease in beneficial bacteria and an increase in potential pathogens in the intestine. On the other hand, clinical trials with prebiotics have shown to increase beneficial bacteria, inhibit the growth of pathogens and improve the symptoms of some gastrointestinal diseases. Therefore, it was investigated whether prebiotics can improve the symptoms of IBS by modulating the gut microbiota. Based on 3 systematic reviews and meta-analyzes published between 2000 to the present, the use of prebiotics is not supported in the treatment of IBS.

KEYWORDS:

Irritable bowel syndrome, prebiotics, gut microbiota

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno crónico intestinal caracterizado por el dolor abdominal recurrente y por las alteraciones en la frecuencia y forma de las heces(1). De acuerdo al criterio Roma IV, el SII se subdivide en: SII con constipación, SII con diarrea, SII con patrón de heces mixto y sin clasificación(2). Esta patología afecta a la población en general en un rango aproximado de 5%-10%, siendo la mayor prevalencia en países occidentales y más frecuente en personas entre 20 y 40 años edad (1).

La fisiopatología de esta enfermedad no está del todo claro; sin embargo, se ha sugerido mecanismos como deficiente comunicación en el eje intestino-cerebro, asociaciones genéticas, función inmunológica defectuosa y alteraciones en la microbiota intestinal(2). Particularmente, en este último, varios estudios han reportado modificaciones de las bacterias que habitan en el intestino. Por ejemplo, en una revisión sistemática se concluye que los pacientes con SII tenían una diversidad de especies bacterianas más baja que los grupos control, también se reportó un aumento de Firmicutes, una disminución de Bacteroidetes, un incremento en la relación Firmicutes/Bacteroidetes y un aumento de Clostridia y Clostridiales(3). Dos estudios encontraron un incremento significativo de patógenos oportunistas causantes de infecciones como *Pseudomona aeruginosa* y *Escherichia coli* enteroagregativa en pacientes con SII(4,5). Asimismo, se encontró una menor abundancia de bacterias beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en pacientes con SII. De modo

que, se ha sugerido que estas alteraciones en la microbiota pueden agravar la sintomatología del SII(6).

El tratamiento para SII está principalmente dirigido a reducir los síntomas, por lo general, incluye educación al paciente, cambios en la dieta y tratamiento farmacológico(7). La modulación de la microbiota intestinal puede ser una nueva alternativa para el tratamiento del SII. Esta modulación puede realizarse mediante el consumo de alimentos funcionales, ya que cada vez se reconoce que los alimentos pueden cumplir una función más allá de la nutrición básica(8). Específicamente, los prebióticos pueden producir cambios en la microbiota, dado que diferentes estudios han informado que los prebióticos pueden incrementar bacterias beneficiosas intestinales, inhibir el crecimiento de patógenos e incluso mejorar la sintomatología de algunas enfermedades gastrointestinales(9–14). Por tanto, es necesario evaluar si los prebióticos podrían mejorar los síntomas del SII mediante la modulación de la microbiota intestinal.

1.2. Problema

Se ha reportado diferentes enfoques dietéticos para mejorar los síntomas de pacientes con SII, entre ellos los prebióticos (15). Sin embargo, la calidad científica es muy variable y no está del todo claro los efectos de los prebióticos en el tratamiento de SII. Por ello, se investigará si los prebióticos pueden mejorar la sintomatología del SII mediante la modulación de la microbiota intestinal.

1.3. Objetivos

Objetivo general:

Elaborar un estado del arte sobre la situación del conocimiento de los prebióticos en el tratamiento de los síntomas del SII.

Objetivo específico:

- Describir las investigaciones en relación a los prebióticos en el tratamiento de los síntomas de SII mediante la modulación de la microbiota intestinal.

1.4 Metodología

Diseño de investigación

Se realizará una investigación documental

Fuentes de información

Se recogerá investigaciones de revistas científicas en temas relacionados a SII, prebióticos y microbioma intestinal, tales como:

- The American Journal of Gastroenterology,
- World Journal of Gastroenterology,
- Gastroenterology,
- Alimentary Pharmacology,
- Annual Review of Nutrition,
- American Journal of Clinical Nutrition,

- Journal of Functional foods,
- Nutrients,
- Gut microbes, entre otras.

Además, se incorporará información de organizaciones internacionales como:

- Functional Food Center (FFC),
- Academy of Nutrition and Dietetics
- International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP), y
- The Internacional Society for Nutraceuticals and Functional Foods (ISNFF).

Asimismo, se buscará revistas indexadas en base de datos como SCOPUS, PUBMED, MEDLINE, SCIENCE DIRECT y SCIELO.

Estrategia de búsqueda

Se usarán las combinaciones de términos en inglés y sus respectivas traducciones en español de las siguientes palabras(16):

Palabras clave relacionado con SII, prebióticos y microbiota intestinal:

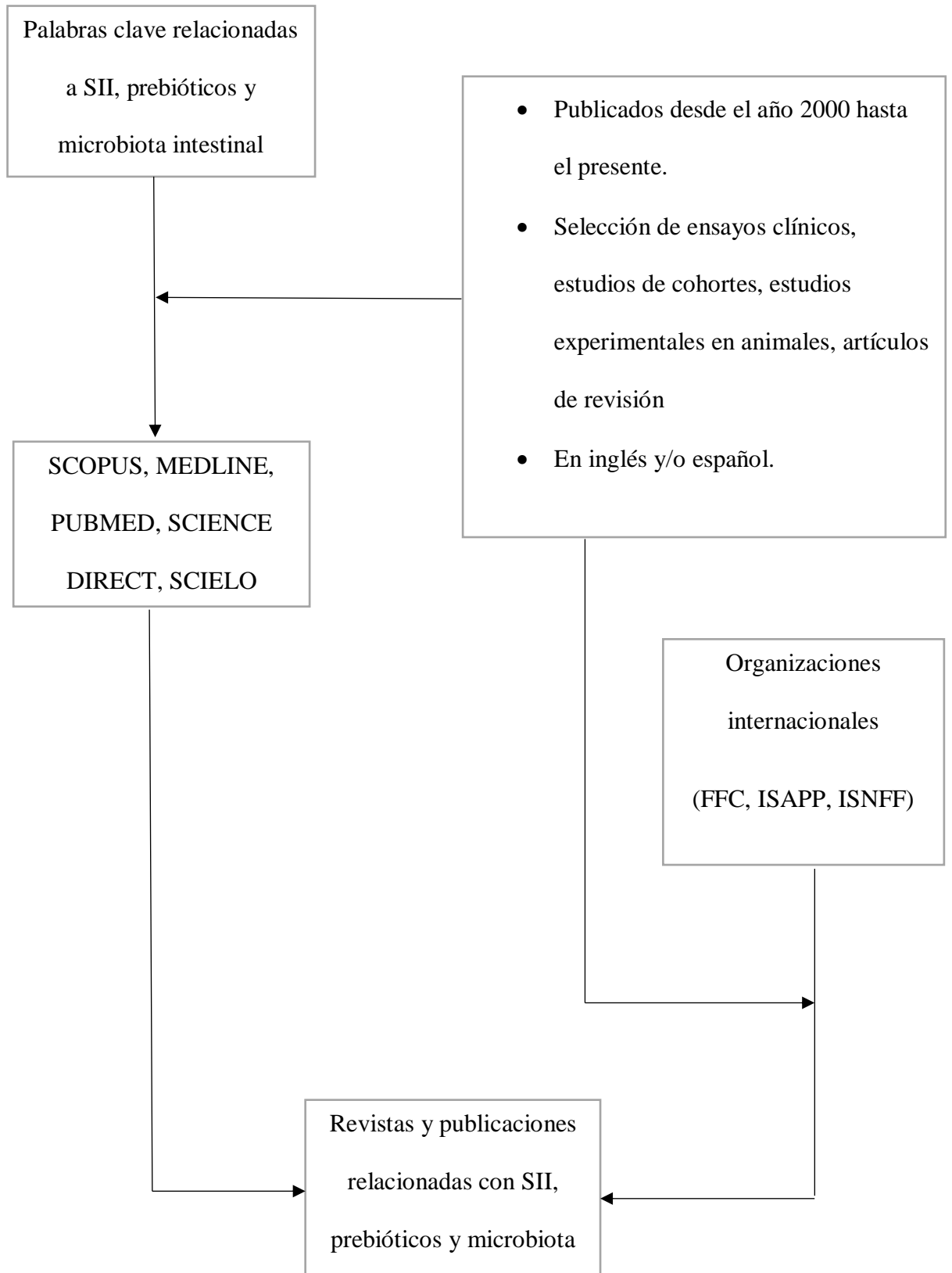
- “síndrome de intestino irritable”
- “trastornos gastrointestinales funcionales”
- “prebióticos”
- “fructooligosacáridos”
- “galactooligosacáridos”
- “inulina”
- “lactulosa”
- “fructanos tipo inulina”
- “microbiota intestinal”
- “microbioma gastrointestinal”

Se utilizará el conector “o” para obtener más resultados que mencionen cualquiera de las palabras clave, y el conector “y” para la búsqueda conjunta de dos términos(17). Estas combinaciones de palabras clave deberán ser mencionadas en el título, en el resumen y en palabras clave de los diferentes artículos científicos.

Criterios de selección

Los criterios de selección serán publicaciones de revistas científicas desde el año 2000 hasta la presente fecha, también se escogerán ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios experimentales en animales, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Por último, se seleccionarán artículos en los idiomas de inglés y español.

Flujograma de los criterios de selección



II. CARACTERIZACIÓN DE LOS PREBIÓTICOS

En el presente capítulo se define a los prebióticos, se detallan los requisitos para que un alimento sea considerado prebiótico y se describe el tipo, estructura y fuentes naturales de los prebióticos.

En un reciente consenso de ISAPP define prebiótico como: “un sustrato que es utilizado selectivamente por microorganismos hospedadores que confieren un beneficio para la salud”(18). Además, un alimento tiene un efecto prebiótico cuando(19):

- Es resistente al proceso de digestión en la parte superior del sistema digestivo y puede llegar al colon sin cambios.
- No debe absorberse en ningún segmento del sistema gastrointestinal.
- Debe ser fermentado selectivamente por microorganismos específicos del colon que promueven la salud.

Las frutas y verduras contienen naturalmente compuestos con actividad prebiótica, por ejemplo, ajo, espárrago, cebolla, plátano, achicoria, tupinambo y el trigo(20). Sin embargo, la cantidad presente en estas fuentes naturales puede no ser suficiente para mostrar un efecto significativo(21). Aunque algunos compuestos prebióticos extraídos industrialmente provienen de alimentos que se consumen regularmente, estos deben tener cantidades adecuadas de sustancias prebióticas como la raíz de achicoria (5-15% de inulina) y el tupinambo (hasta un 20% de inulina)(19).

Los prebióticos más estudiados y ampliamente aceptados son: oligosacáridos de la leche materna (HMO), galactooligosacáridos (GOS), fructooligosacáridos (FOS) y el polisacárido inulina y la lactulosa (22). Asimismo, hay una creciente investigación en los nuevos y potenciales componentes con efecto prebiótico; ya que algunos han mostrado una resistencia a la digestión por el tracto GI o un incremento de bacterias beneficiosas o una producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC)(20). En la tabla 3 se muestra el tipo, estructura y fuentes naturales de los prebióticos ampliamente aceptados y de los prebióticos candidatos.

Tabla 3. Tipo, estructura y fuentes naturales de los prebióticos ampliamente aceptados y de los prebióticos candidatos. Adaptado de Wang et al. (2020).

Prebiótico	Enlace glucosídico	Grado de polimerización	Monosacáridos	Fuentes naturales
Prebióticos ampliamente aceptados				
Fructooligosacáridos (FOS)	β -(1,2)	2-9	Fructosa y glucosa	Plátano, yacón, ajo, cebolla, tomate, trigo, espárrago, alcachofa y poro
Inulina	β -(1,2)	2-60	Fructosa y glucosa	Cebolla, alcachofa de Jerusalén, achicoria, poro,

				ajo, alcachofa y plátano
Galactooligosacáridos (GOS)	β - (1,3), β - (1,4), β - (1,6)	2-8	Galactosa y glucosa	Leche materna y leche
Lactulosa	β - (1,4)	2	Fructosa y galactosa	Leche y productos lácteos (lactosa)
Oligosacáridos de la leche materna (HMO)	β - (1,3), β - (1,4), β - (1,6)	2-8	D-galactosa, D-glucosa, N-acetilglucosamina, L-fucosa y ácido N-acetilneuramínico	Leche materna
Prebióticos candidatos				
Polidextrosa (PDX)	α - y β - (1,2), (1,3), (1,4), (1,6)	2-120	Glucosa	Polimerización de la glucosa, sorbitol y un catalizador ácido (aproximadamente 90:10:1)
Xilooligosacáridos (XOS)	β - (1,4)	2-10	Xilosa	Brotos de bambú, mazorcas de maíz, frutas, verduras, leche y miel

Péctico- oligosacáridos (POS)	α - (1,4), β - (1,3), α - (1,2), α - (1,5), β - (1,4)	2-18	Ácido galacturónico (GalA)	Pulpa de cítricos. Orujo de manzana, orujo de aceituna, pulpa de remolacha y pulpa de papa
Glucooligosacáridos	α - (1,2), β - (1,3), β - (1,6)	2-10	Glucosa	α -: sacarosa: sintetizada por sacarosa; β -: por ejemplo, algas, cebada, avena, trigo, pared celular bacteriana, hongos y plantas
Oligosacáridos de malta	α - (1,4)	2-10	Manitosa y glucosa	almidón
Isomalto- oligosacáridos (IMO)	α - (1,4)	2-6	Glucosa	Almidón, miel, jugo de caña de azúcar y alimentos fermentados
Oligosacáridos de soya (SOS)	α - (1,6)	2-4	Fructosa, galactosa y glucosa	Haba de soya
Ciclodextrina (CD)	α - (1,4)	6-12	D-glucopiranososa	Amilosa

III. EFECTO DE LOS PREBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

En este capítulo se describen las investigaciones que se han venido realizando en relación a el efecto de los prebióticos en el tratamiento de SII. Al inicio se revisará revisiones sistemáticas y metaanálisis encontradas entre el año 2000 y el 2020, se analizará la información contenida en estas revisiones, luego se explicará los resultados y finalmente, se obtendrá conclusiones.

Los prebióticos pueden modular la microbiota intestinal favoreciendo el crecimiento y la función de las bacterias benéficas en el tracto gastrointestinal, como los lactobacilos y las bifidobacterias, este efecto se observó en varios estudios en bebés y en adultos sanos(9,10,23). Asimismo, la fermentación colónica de los prebióticos conlleva a la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), siendo los más abundantes el acetato, propionato y butirato(24). Un ácido fuerte como el acetato reduce el pH luminal inhibiendo el desarrollo de bacterias menos resistentes a un pH ácido que con frecuencia son patógenos(25). El butirato constituye una fuente de energía importante para los colonocitos, favorece la diferenciación y proliferación celular normal(26). Adicionalmente, se han reportado ensayos clínicos donde la intervención con prebióticos en adultos sanos disminuyó el crecimiento de potenciales patógenos como *Clostridium histolyticum*, *Phascolarctobacterium*, *Enterobacter*, *Turicibacter*, *Coprococcus* y *Salmonella*, aunque estos resultados no fueron significativos(11,12).

A pesar de los posibles beneficios de los prebióticos a nivel intestinal, 3 revisiones sistemáticas y metaanálisis encontrados entre el año 2000 y 2020, mostraron que los

prebióticos no tienen efectos significativos en el tratamiento de los síntomas de SII ni en la calidad de vida de los pacientes (Tabla 4).

En la primera revisión sistemática y metaanálisis publicada en el 2018, solo se encontró 3 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, en los cuales 2 ensayos no tuvieron efectos significativos en los síntomas globales de SII, mientras que solo uno mostró una reducción significativa de los síntomas globales pero sin cambios en el dolor abdominal(6). Sin embargo, esto no es suficiente para inferir de manera clara sobre el efecto de los prebióticos en el tratamiento de SII.

En la segunda revisión sistemática publicada en el 2019, se incluyeron 8 ensayos clínicos con un total de 584 pacientes con SII. De manera general, mostró que los prebióticos no modificaron significativamente los síntomas globales, dolor abdominal, hinchazón o flatulencia(27). Cuando se analizó por el tipo de prebiótico, los fructanos de tipo inulina (FTI) agravaron significativamente la flatulencia como también no tuvo efectos en los síntomas globales, el dolor abdominal y la hinchazón, mientras que la flatulencia mejoró significativamente con prebióticos no FTI como GOS y goma guar. Asimismo, cuando se analizó por la cantidad de prebióticos, resultó que una dosis mayor de 6g/d de cualquier prebiótico no tuvo efecto en ninguno de los síntomas, pero con una dosis menor o igual de 6g/d hubo una mejora significativa de la flatulencia(27). Además, las bifidobacterias fecales incrementaron de manera significativa con los prebióticos(27).

Asha et al., publicó en el 2020 una revisión sistemática y metaanálisis en el cual se escogieron 3 ensayos clínicos con un total de 250 pacientes con SII. Los 3 ensayos que evaluaron los prebióticos en los síntomas de SII y en la calidad de vida, no mostraron

mejoras significativas. Tampoco hubo un efecto significativo en el dolor abdominal en el único ensayo clínico que evaluó este aspecto. A pesar del bajo número de evidencia, los prebióticos no parecen mejorar los síntomas de SII ni la calidad de vida de los pacientes de forma significativa(28).

Dentro de las limitaciones de estas revisiones es el bajo número de estudios incluidos, los autores de los ensayos clínicos usaron diferentes métodos de diagnóstico para SII, no se midió la adherencia de los pacientes a las intervenciones en los ensayos como tampoco lo tomaron en cuenta las revisiones sistemáticas. Además, en la revisión sistemática de Asha et al., reporta que los ensayos clínicos incluidos no realizaron una evaluación dietética a los pacientes durante la intervención, esto puede sesgar los resultados ya que los componentes de la dieta podrían influir en la microbiota intestinal. Aún así, ninguna de las revisiones sistemáticas y la mayoría de los ensayos clínicos realizados no evalúan la dieta inicial de los pacientes con SII como sucede en los experimentos en animales en el que este factor está controlado(29). Puesto que es posible que la variación interindividual de la microbiota basal de los pacientes influya en los resultados de los efectos de los prebióticos(29). Adicionalmente, en la revisión sistemática de Wilson et al., la mayoría de los resultados tuvieron una heterogeneidad muy alta probablemente por el tipo de prebióticos, las dosis y el tiempo de intervención que usaron los ensayos clínicos(27).

Tabla 4. Resumen de las revisiones sistemáticas y metaanálisis de los prebióticos en el tratamiento de SII

Primer autor/año	Tipo	Criterios de inclusión	Número de estudios	Resultados/conclusiones	Referencia
Ford (2018)	Revisión sistemática y Metaanálisis	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayos aleatorios controlados con placebo • Diagnóstico de SII en base a la opinión del médico o en criterios de diagnóstico basados en síntomas • Pacientes adultos mayores de 16 años • Intervención de al menos 7 días con prebióticos 	Prebióticos= 3 (n=237) FOS= 2 (n=177) GOS=1 (n=60)	Bajo número de evidencia de los prebióticos en el tratamiento de SII. Aún así, parece no tener beneficio en el tratamiento de SII.	(6)

Wilson (2019)	Revisión sistemática y metaanálisis	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayos aleatorios controlados con placebo con 2 o más grupos de estudio • Pacientes mayores de 18 años y menores de 64 años • Intervención mayor o igual a 1 semana y dosis mayor o igual 1g/d 	<p>Prebióticos = 8 (n=584)</p> <p>FCC=1 (n=79)</p> <p>OF=2 (n=45)</p> <p>Inulina=1 (n=40)</p> <p>GGPH=1 (n=108)</p> <p>FOS=1 (n=98)</p> <p>GOS=2 (n=127)</p> <p>Pectina=1 (n=87)</p>	De forma general, los prebióticos no mejoran el manejo de los síntomas ni la calidad de vida en el SII. Pero sí, incrementan las bifidobacterias fecales.	(27)
------------------	---	---	--	---	------

Asha (2020)	Revisión sistemática y metaanálisis	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayos aleatorizados controlados prospectivos • Diagnóstico de SII en base a cualquier versión de criterios Roma • Pacientes adultos mayores de 18 años • Tamaño mínimo de muestra 50 pacientes 	Prebióticos total= 3 (n=250) FOS=2 (n=142) GGPH=1 (n=108)	Poca evidencia. Aún así, no hubo efectos significativos sobre los síntomas de SII ni en la calidad de vida.	(28)
----------------	---	---	---	---	------

FOS, fructooligosacárido; GOS, galactooligosacárido; FCC, FOS de cadena corta; OF, oligofruktosa; GGPH, goma guar parcialmente hidrolizado.

Los prebióticos no estarían mejorando los síntomas del SII debido a que una dieta alta en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP, acrónimo en inglés) producen flatulencias, distensión abdominal e incluso diarrea(30–32). Dado que los FODMAPs son carbohidratos de cadena corta que se fermentan rápidamente en el colón produciendo gas y son osmóticamente activos ya que captan una cantidad importante de agua en el intestino causando diarreas(30,32). Siendo estos síntomas no deseables en el SII. Por ejemplo, en un estudio se dio una dieta alta en

FODMAPs a 15 sujetos sanos y 15 pacientes con SII, esto resultó en una mayor producción de gas hidrógeno en el aliento de forma prolongada tanto en los sujetos sanos y con SII, además se manifestaron síntomas como distensión abdominal, gases y dolor abdominal de manera significativa en pacientes con SII y flatulencias en los voluntarios sanos con dieta alta en FODMAP(33). Asimismo, en una revisión sistemática publicada en el 2021, concluye que una dieta baja en FODMAP disminuye los síntomas asociados al SII y mejora la calidad de vida en contraste con la dieta control(34). Sin embargo, en otra reciente revisión sistemática se demostró que un efecto adverso de la dieta baja en FODMAP es la disminución de bifidobacterias y el aumento de bacterias asociadas con la disbiosis intestinal, pero no se ha evaluado aún si estos cambios persisten a largo plazo(35).

Por otro lado, es posible que la dosis influya en el efecto de los prebióticos en el tratamiento de SII, pues como se vio en la revisión de Wilson et al., una dosis menor o igual a 6g/d de prebióticos disminuye significativamente la flatulencia mientras que una dosis más alta lo agrava(27). En consecuencia, se necesita una mayor exploración en este sentido. Del mismo modo, el tipo de prebiótico también estaría teniendo un rol importante, en líneas anteriores se mostró que FTI empeoran la flatulencia de manera significativa y no mejora los síntomas gastrointestinales asociados a SII, por el contrario, prebióticos que no son de tipo FTI mejoran significativamente la flatulencia(27). Además, hay un interés por β -GOS en el tratamiento de SII, debido a que un ensayo clínico con pacientes de SII demostró que alivia síntomas relacionados a SII y aumentó significativamente las bifidobacterias fecales(36). Esto probablemente se deba a que β -GOS tiene un enlace glucosídico y es hidrolizado específicamente por bifidobacterias en comparación con α -GOS que presenta 3 enlaces glucídicos que son hidrolizados por

diferentes bacterias, y además está restringido en una dieta baja en FODMAP(37). Sin embargo, se necesita más investigaciones para probar su eficacia en el SII.

VI. CONCLUSIONES

En base a 3 revisiones sistemáticas y metaanálisis encontradas entre el año 2000 y 2020, los prebióticos no mejoran de manera significativa los síntomas del SII y tampoco la calidad de vida de los pacientes; sin embargo, se debe tener en cuenta que estas revisiones presentan varias limitaciones y también se ha incluido un bajo número de ensayos clínicos porque, en general, son escasos los estudios respecto a este tema, más aún con un diseño sólido. Por otra parte, una dieta baja en FODMAP parece ser una mejor alternativa para el tratamiento de síntomas del SII. Finalmente, los prebióticos podrían tener algún efecto positivo en los síntomas del SII si es que se evalúa su eficacia con una dosis baja y con prebióticos de tipo no FTI.

VII. RECOMENDACIONES

Desde la última publicación de revisiones sistemáticas hasta la fecha, tan solo se ha encontrado un ensayo clínico relacionado a los prebióticos y al tratamiento de SII. Por consiguiente, se urge realizar más ensayos clínicos orientados a investigar el efecto de los prebióticos en el tratamiento del SII con una baja dosis, con un tipo de prebiótico no FTI como el β -GOS y con una evaluación dietética antes y durante la intervención. Igualmente, es recomendable que las futuras revisiones sistemáticas y metaanálisis consideren el tipo de prebiótico, la dosis y el tiempo de intervención usados en los ensayos clínicos.

REFERANCIAS

1. Coronel M, Artifon E, Lata J, Tortoretto V, Pinheiro Arataque T, Pimenta Amorin R. Updated analysis of irritable bowel syndrome: a review of the literature. *Rev Gastroenterol Peru*. 2019;39(4):355–61.
2. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet*. 2020;396(10263):1675–88.
3. Duan R, Zhu S, Wang B, Duan L. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome based on 16s rRNA-targeted sequencing: A systematic review. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(2).
4. Kerckhoffs APM, Ben-Amor K, Samsom M, Van Der Rest ME, De Vogel J, Knol J, et al. Molecular analysis of faecal and duodenal samples reveals significantly higher prevalence and numbers of *Pseudomonas aeruginosa* in irritable bowel syndrome. *J Med Microbiol*. 2011;60(2):236–45.
5. Sobieszcańska BM, Osek J, Waśko-Czopnik D, Dworniczek E, Jermakow K. Association of enteroaggregative *Escherichia coli* with irritable bowel syndrome. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(4):404–7.
6. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1044–60.
7. Farmer AD, Wood E, Ruffle JK. An approach to the care of patients with irritable bowel syndrome. *CMAJ*. 2020;192(11):E275–82.
8. Wan MLY, Ling KH, El-Nezami H, Wang MF. Influence of functional food components on gut health. Vol. 59, *Critical Reviews in Food Science and*

Nutrition. 2019. p. 1927–36.

9. Sierra C, Bernal MJ, Blasco J, Martínez R, Dalmau J, Ortuño I, et al. Prebiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial. *Eur J Nutr.* 2014;54(1):89–99.
10. Reimer RA, Soto-Vaca A, Nicolucci AC, Mayengbam S, Park H, Madsen KL, et al. Effect of chicory inulin-type fructan-containing snack bars on the human gut microbiota in low dietary fiber consumers in a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(6):1286–96.
11. Kleessen B, Schwarz S, Boehm A, Fuhrmann H, Richter A, Henle T, et al. Jerusalem artichoke and chicory inulin in bakery products affect faecal microbiota of healthy volunteers. *Br J Nutr.* 2007;98(3):540–9.
12. Liu F, Li P, Chen M, Luo Y, Prabhakar M, Zheng H, et al. Fructooligosaccharide (FOS) and Galactooligosaccharide (GOS) Increase Bifidobacterium but Reduce Butyrate Producing Bacteria with Adverse Glycemic Metabolism in healthy young population. *Sci Rep.* 2017;7(1).
13. Drakoularakou A, Tzortzis G, Rastall RA, Gibson GR. A double-blind, placebo-controlled, randomized human study assessing the capacity of a novel galactooligosaccharide mixture in reducing travellers' diarrhoea. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(2):146–52.
14. Micka A, Siepelmeyer A, Holz A, Theis S, Schön C. Effect of consumption of chicory inulin on bowel function in healthy subjects with constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Food Sci Nutr.* 2017;68(1):82–9.
15. Corsello A, Pugliese D, Gasbarrini A, Armuzzi A. Diet and nutrients in

- gastrointestinal chronic diseases. *Nutrients*. 2020;12(9):1–19.
16. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017;15(1):73.
 17. Grewal A, Kataria H, Dhawan I. Literature search for research planning and identification of research problem. *Indian J Anaesth*. 2016;60(9):635–9.
 18. Miqdady M, Mistarihi J Al, Azaz A, Rawat D. Prebiotics in the infant microbiome: The past, present, and future. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020 Jan;23(1):1–14.
 19. Florowska A, Krygier K, Florowski T, Dłuzewska E. Prebiotics as functional food ingredients preventing diet-related diseases. *Food Funct*. 2016;7(5):2147–55.
 20. Scott KP, Grimaldi R, Cunningham M, Sarbini SR, Wijeyesekera A, Tang MLK, et al. Developments in understanding and applying prebiotics in research and practice—an ISAPP conference paper. *J Appl Microbiol*. 2020;128(4):934–49.
 21. Ashwini A, Ramya HN, Ramkumar C, Reddy KR, Kulkarni R V., Abinaya V, et al. Reactive mechanism and the applications of bioactive prebiotics for human health: Review. *J Microbiol Methods*. 2019;159:128–37.
 22. Wang S, Xiao Y, Tian F, Zhao J, Zhang H, Zhai Q, et al. Rational use of prebiotics for gut microbiota alterations: Specific bacterial phylotypes and related mechanisms. *J Funct Foods*. 2020;66:103838.
 23. Tandon D, Haque MM, Gote M, Jain M, Bhaduri A, Dubey AK, et al. A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response relationship study to investigate efficacy of fructo-oligosaccharides (FOS) on human gut microflora. *Sci Rep*. 2019;9(1).

24. Slavin J. Fiber and prebiotics: Mechanisms and health benefits. *Nutrients*. 2013;5(4):1417–35.
25. Armas Ramos R, Martínez García D, Pérez Cruz E. Fructanos tipo inulina: efecto en la microbiota intestinal, la obesidad y la saciedad. *Gac Méd Espirit*. 2019;21.
26. Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. Chili Peppers, Curcumins, and Prebiotics in Gastrointestinal Health and Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(4).
27. Wilson B, Rossi M, Dimidi E, Whelan K. Prebiotics in irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(4):1098–111.
28. Asha MZ, Khalil SFH. Efficacy and safety of probiotics, prebiotics and synbiotics in the treatment of irritable bowel syndrome a systematic review and meta-analysis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2020;20(1):e13–24.
29. Gibson PR, Halmos EP, Muir JG. Review article: FODMAPS, prebiotics and gut health-the FODMAP hypothesis revisited. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(2):233–46.
30. Spiller R. Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(4):385–96.
31. Herndon CC, Wang Y, Lu C. Targeting the gut microbiota for the treatment of irritable bowel syndrome. *Kaohsiung J Med Sci*. 2020;36(3):160–70.
32. Ooi SL, Correa D, Pak SC. Probiotics, prebiotics, and low FODMAP diet for irritable bowel syndrome – What is the current evidence? *Complement Ther Med*. 2019;43:73–80.
33. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, Shepherd SJ, Irving PM, Biesiekierski JR, et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*

- Hepatol. 2010;25(8):1366–73.
34. van Lanen A-S, de Bree A, Greyling A. Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2021;1–18.
 35. Vandeputte D, Joossens M. Effects of low and high FODMAP diets on human gastrointestinal microbiota composition in adults with intestinal diseases: A systematic review. *Microorganisms.* 2020;8(11):1–15.
 36. Silk DBA, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: The effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(5):508–18.
 37. Wilson B, Rossi M, Kanno T, Parkes GC, Anderson S, Mason AJ, et al. β -Galactooligosaccharide in Conjunction with Low FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms but Reduces Fecal Bifidobacteria. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(6):906–15.