

Enzo Ubaldi¹, Cesare Tosetti², Carmelo Cottone³

¹ Medico di Medicina Generale e Specialista in Gastroenterologia, Responsabile Area Progettuale Gastroenterologica SIMG, San Benedetto del Tronto (AP);

² Medico di Medicina Generale SIMG e Specialista in Gastroenterologia, Porretta Terme (BO);

³ Medico di Medicina Generale SIMG e Specialista in Gastroenterologia, Palermo

Stipsi cronica: trattamento medico di particolari forme cliniche

In numeri precedenti della Rivista SIMG è stato trattato l'inquadramento clinico e il trattamento dei pazienti con stipsi cronica^{1,2}. In questo articolo vogliamo focalizzare la terapia medica di condizioni particolari di stipsi che più frequentemente incontriamo nella pratica clinica della medicina generale. Sappiamo infatti che la stipsi non è una malattia ma una condizione che riconosce svariate cause e il paziente con stipsi cronica richiede particolare impegno e competenza da parte della classe medica, sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico. La corretta gestione della stipsi cronica, sottraendo il paziente all'autogestione e all'uso improprio dei lassativi, porta a una riduzione di indagini inappropriate e del consumo dei rimedi più disparati.

Prima di considerare il trattamento più appropriato per particolari forme di stipsi è bene ricordare la sequenza di carat-

tere generale che una più recente linea guida indica nell'approccio terapeutico del paziente con stipsi³:

- escludere patologie sottostanti e cause secondarie di stipsi;
- iniziare il trattamento con correzioni dietetiche e degli stili di vita;
- utilizzare lassativi osmotici, formanti massa, emollienti (non ci sono indicazioni nell'ordine di utilizzo);
- se necessario associare lassativi stimolanti, supposte o clismi (secondo alcuni con supervisione medica);
- può essere considerato l'utilizzo di un procinetico come la prucalopride se il paziente continua a lamentare disturbi come il gonfiore e il discomfort addominale ed evacuazione incompleta;
- la chirurgia è riservata a correggere patologie sottostanti e solo in casi selezionati e ben studiati di stipsi.

La stipsi nell'anziano

È noto che la stipsi aumenta con l'età, soprattutto dopo i 70 anni, e percentuali elevate di prevalenza si riscontrano nei pazienti istituzionalizzati⁴.

I fattori di rischio più rilevanti associati alla stipsi nell'anziano sono principalmente l'età più avanzata, l'immobilità, la residenza in istituto o in comunità e il sesso femminile, a cui si aggiungono la presenza di patologie ano-rettali (emorroidi, prolasso rettale) e ginecologiche (isterectomia, prolasso uterino, colpocele)⁵.

Per trattare correttamente la stipsi nelle persone anziane è necessario conoscere le cause che ne sono alla base e i fattori di rischio più frequentemente associati (Tab. I), per poterne rimuovere e/o correggere quelle possibili^{6,7}.

TABELLA I.

Cause più comuni di stipsi nell'anziano^{4,6,7}.

Farmaci	Analgesici (oppiacei, tramadolo, FANS), antiacidi, anticolinergici, antidepressivi triciclici, antistaminici, calcio-antagonisti, diuretici (furosemide, idroclorotiazide), clonidina, anti-parkinson (levodopa), psicotropi (fenotiazinici), anticonvulsivanti, sali di ferro
Anomalie strutturali	Emorroidi, ragadi anali, fistole e stenosi ano-rettali, prolasso rettale o rettocele, stenosi del colon
Malattie metaboliche-endocrine	Diabete mellito, ipotiroidismo, ipercalcemia, insufficienza renale cronica
Malattie neurologiche	Malattia cerebrovascolare, morbo di parkinson, sclerosi multipla, danno midollare (traumatico/neoplastico)
Miopatie	Amiloidosi, sclerodermia, distrofia miotonica
Malattie psico-comportamentali	Ansia, depressione, demenza
Stili di vita	Scarsa mobilizzazione-disabilità generale, disidratazione, scarso introito di fibre e calorie con la dieta

Prevenzione e misure generali

Particolare attenzione va posta ai fattori ambientali, specie nei ricoverati e negli istituzionalizzati, per offrire servizi igienici adeguati che rispettino la privacy e le abitudini dei pazienti.

Un aspetto importante nel trattamento di questi pazienti è rappresentato dal momento educativo che deve correggere l'errata convinzione di molti anziani di dover evacuare quotidianamente, un fatto che porta a un uso frequente di lassativi, soprattutto fitoterapici, assunti in automedicazione fin nel 30% degli ultraottantenni⁸.

Non ci sono evidenze che dimostrino l'efficacia di misure dietetiche e di particolari stili di vita nel trattamento della stipsi nell'anziano⁹, situazioni oltretutto di difficile applicazione. Molti individui non tollerano o non sono in grado di assumere i quantitativi di fibre suggeriti e, anche se la disidratazione è un noto fattore di rischio, per migliorare la stipsi sono necessari diversi litri di acqua al giorno e sappiamo che questo molto spesso non è praticabile quando addirittura controindicato, come nelle condizioni cliniche caratterizzate da ritenzione idrica.

La gestione ottimale delle varie patologie che possono associarsi alla stipsi migliora anche la stipsi stessa ed è importante l'uso razionale dei farmaci che possono provocare stipsi.

Lassativi

I lassativi sono sicuramente utili ed efficaci nel trattamento della stipsi dell'anziano e la scelta, per un uso prolungato, cade tra i formanti massa e gli osmotici non salini (macrogol, lattulosio). I lassativi osmotici, e in particolare il macrogol (PEG), sono farmaci di dimostrata efficacia nel lungo termine¹⁰, sono ben tollerati e quindi rappresentano la prima scelta nel paziente anziano. Gli emollienti (docusati, olio di paraffina, olio di ricino) sono ben tollerati ma meno efficaci e non va raccomandato l'olio minerale per il rischio di polmonite ab-ingestis specie nei pazienti allettati.

Gli irritanti, le supposte e i clismi vanno usati in modo occasionale, anche in associazione agli altri lassativi, ponendo attenzione alle controindicazioni. Le supposte possono essere utilizzate nei pazienti istituzionaliz-

zati per favorire l'evacuazione nelle forme di stipsi espulsiva e bisogna porre attenzione a non provocare disturbi elettrolitici con l'uso di alcuni clismi.

Procinetici

Tra i procinetici, la novità terapeutica è rappresentata dalla recente immissione in commercio della prucalopride, un serotonergico che stimola la motilità intestinale e di cui si parlerà più approfonditamente nei capitoli seguenti.

La prucalopride si è dimostrata efficace nel trattamento della stipsi dell'anziano¹¹ con buona tollerabilità cardiaca non essendosi rilevate differenze nell'intervallo QT rispetto al placebo a un dosaggio di 2 mg/die per 4 settimane in 89 pazienti di età superiore ai 65 anni, di cui quasi il 90% con malattia cardiovascolare¹².

Il problema della tossicità cardiaca è comune a molti farmaci serotonergici non selettivi e ha portato al ben noto ritiro dal commercio della cisapride e, più recentemente, del tegaserod.

Attualmente la prucalopride è autorizzata in scheda tecnica per il "trattamento sintomatico della costipazione cronica nelle donne a cui i lassativi non riescono a fornire adeguato sollievo".

La sindrome dell'intestino irritabile con stipsi

La sindrome dell'intestino irritabile (SII) è il principale disturbo funzionale intestinale e interessa una larga quota dei nostri pazienti avendo una prevalenza media del 10% nella popolazione generale dei paesi occidentali. La definizione di SII è ben codificata nei criteri internazionali di Roma ed è caratterizzata essenzialmente dal dolore-discomfort addominale legato ad alterazioni dell'alvo, con o senza gonfiore-distensione addominale¹³. Quando l'alvo è prevalentemente stitico, allora si parla di SII variante stipsi (IBS-C nella terminologia anglosassone) e generalmente questa rappresenta una categoria particolare nei pazienti con stipsi. La stipsi nella SII è caratterizzata principalmente dal transito rallentato, prevalentemente nelle sezioni del colon di sinistra (Fig. 1), ma è frequente la copresenza di disturbi di tipo espulsivo.

FIGURA 1.

Stipsi associata a SII. In questa forma di stipsi i marker dello studio del tempo di transito colico possono essere ritenuti principalmente nelle sezioni di sinistra del colon (osservazione personale).



Prima di affrontare i trattamenti possibili in questa categoria di pazienti è bene considerare quello che i pazienti si aspettano dal nostro intervento. In uno studio su 1220 pazienti con SII è emerso che i pazienti vogliono informazioni sui cibi da evitare (63,3%), dettagli sui farmaci prescritti (55,2%), su nuove ricerche e in particolare su nuovi trattamenti (48,6%)¹⁴.

Dieta e modificazioni dietetiche

Come visto, il primo quesito a cui dare risposta nei pazienti con SII è quello relativo agli alimenti che possono provocare disturbi e quindi che andrebbero evitati. È diffusa la convinzione di particolari alimenti a cui si può essere intolleranti e/o allergici (da cui la frequente richiesta dei test di "allergia alimentare") e che potrebbero essere la causa principale dei propri disturbi intestinali. Gli studi che hanno valutato diete di esclusione hanno riportato un'ampia variabilità nella risposta (anche per differenti diete adottate e per mancanza di controlli) e comunque, anche se una qualche risposta si può avere nei pazienti con diarrea prevalente o alvo alternato, nei pazienti con SII con stipsi prevalente non si osserva nessuna efficacia¹⁵. Molti pazienti si giovano dell'esclusione di particolari alimenti

TABELLA II.**Consigli alimentari di carattere generale utili nella SII²⁶.**

Fare pasti regolari con tempi adeguati
Evitare di saltare i pasti o lunghi intervalli tra i pasti
Bere almeno 8 tazze di liquidi al giorno, specie acqua o bevande senza caffeina
Limitare tè e caffè a 3 tazze al di
Ridurre l'assunzione di alcol e bevande gassate
Aumentare gradualmente l'uso di cibi ad alto contenuto di fibre
Ridurre l'introduzione di "amido resistente" (cibi processati o ricotti)
Ridurre l'introduzione di alimenti ad alto contenuto di carboidrati a catena corta scarsamente assorbibili (FODMAPs): fruttosio, lattosio, fruttani e/o galattani, polioli ²⁷

che scatenano o riacutizzano i loro disturbi ma, sulla base dei dati di letteratura, le linee guida del Nord America ritengono che non ci siano dati sufficienti per consigliare diete di esclusione nei pazienti con stipsi associata a SII¹³. Alcuni consigli di carattere generale sull'alimentazione possono essere dati ai pazienti con SII per migliorare i disturbi e hanno una qualche efficacia anche nei pazienti con stipsi prevalente (Tab. II).

Fibre

Tra le fibre, hanno prove di efficacia nella SII lo psyllium e l'ispaghula, mentre non sono superiori al placebo la crusca e le altre fibre¹⁶. È da tener presente che questi studi sono relativi alla totalità dei pazienti con SII e solo alcuni studi hanno considerato i vari sottogruppi.

È esperienza comune che l'introduzione delle fibre, specie se non graduale, accentua disturbi come il gonfiore, la distensione addominale e la flatulenza e la Task Force americana sull'IBS non raccomanda l'uso delle fibre alimentari in nessun sottogruppo di pazienti con SII¹³.

Lassativi

Tra i lassativi, nei pazienti con SII, sono da preferire quelli osmotici e in particolare il macrogol (PEG) che è meglio tollerato del lattulosio, anche se queste indicazioni derivano dall'esperienza non essendo stati eseguiti specifici trial controllati. Se necessario, possono essere associati occasionalmente gli stimolanti, tenendo presente che possono scatenare dolore, e gli altri lassativi per l'eventuale difficoltà espulsiva.

Probiotici

Sono stati effettuati molti studi che hanno dato risultati positivi nel trattamento con probiotici dei pazienti con SII, in particolare con lattobacilli e anche nella variante stipsi di SII, ma non abbiamo attualmente dati forti per trarne particolari raccomandazioni, specialmente su dose e modalità di utilizzo¹⁷.

I probiotici sono sicuramente un presidio valido ma, crediamo, da utilizzare unitamente ad altri rimedi in quanto molto difficilmente risultano "curativi" quando adottati da soli nel trattamento della stipsi associata a SII. Oltre che come preparazioni farmaceutiche, è diffuso anche l'utilizzo dei probiotici in prodotti alimentari.

Terapia farmacologica

Il dolore addominale ricorrente caratterizza la SII, oltre alle modificazioni dell'alvo, e spesso è necessario utilizzare farmaci antispastici in caso di riacutizzazione dolorosa della sindrome. Diversi antispastici si sono dimostrati efficaci nella SII¹⁶ e, anche se non ben studiate, risultano efficaci le associazioni con benzodiazepine, specie in soggetti con somatizzazioni.

Nei pazienti con SII gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) si sono dimostrati efficaci nel ridurre il dolore e il gonfiore addominale, aumentano la frequenza delle evacuazioni e la soddisfazione dei pazienti per cui la Task Force americana ritiene utile l'utilizzo degli SSRI nei pazienti con SII variante stipsi¹³.

Altri farmaci sono stati proposti per il trattamento della stipsi: tegaserod è stato ritirato dalla vendita per gli effetti collaterali, per il

lubiprostone non è stata richiesta l'autorizzazione alla commercializzazione in Europa per scelta aziendale.

Nelle donne con stipsi cronica è possibile utilizzare la nuova opzione terapeutica della prolucalopride.

Psicoterapia e terapie comportamentali

La psicoterapia e le terapie comportamentali si sono dimostrate efficaci nel controllo e nel miglioramento globale dei sintomi della SII e sono raccomandate dalla Task Force americana, con l'eccezione della sola terapia di rilassamento^{13,18}.

La stipsi con transito normale o rallentato

Il paziente può essere definito affetto da stipsi cronica idiopatica una volta esclusa una stipsi secondaria o una stipsi associata alla SII. La stipsi cronica idiopatica può essere differenziata nelle due forme di transito normale o rallentato attraverso lo studio del tempo di transito colico con l'utilizzo dei marker radiopachi (Fig. 2), un test non diffuso ma di grande utilità nell'ambito delle cure primarie per meglio caratterizzare e quindi gestire un paziente con stipsi cronica¹⁹.

La differenziazione tra le 2 forme di stipsi cronica idiopatica ha importanza per le implicazioni terapeutiche in quanto, ad esempio, ci sono evidenze che le fibre non risultano efficaci nei pazienti con rallentato transito e in quelli con disfunzione del pavimento pelvico²⁰.

Nei pazienti con stipsi da rallentato transito che lamentano gonfiore addominale e sforzo evacuativo, come affermato precedentemente², va data la preferenza ai lassativi osmo-

FIGURA 2.

Stipsi da rallentato transito. I marker, in una Rx addome in bianco a 3 giorni dalla somministrazione, sono ritenuti principalmente nel colon trasverso.



tici, visto che i formanti massa aumentano il meteorismo, ricordando che il lattulosio può provocare più meteorismo rispetto al PEG.

Nel caso di insuccesso di un trattamento con le misure generali e con l'utilizzo dei lassativi, abbiamo a disposizione una nuova opzione terapeutica, la prucalopride, un procinetico approvato dall'EMA nell'ottobre del 2009 per il trattamento della stipsi cronica nelle donne in cui i lassativi non si sono dimostrati efficaci nel risolvere i disturbi, commercializzata in Italia da inizio 2012. Le autorità regolatorie internazionali hanno incluso la prucalopride in una nuova classe di lassativi (ATC A03AE), farmaci che agiscono sui recettori della serotonina determinando, nei disordini funzionali intestinali, un incremento della motilità intestinale³.

La prucalopride agisce legandosi ai recettori 5-HT₄ intestinali della serotonina con una affinità 150 volte superiore a quella della cisapride e questa particolare affinità spiega la buona tollerabilità cardiaca di questo farmaco.

Per la registrazione della prucalopride sono stati utilizzati 3 trial randomizzati controllati con un totale di 1977 pazienti (1750 femmine e 227 maschi) affetti da stipsi cronica grave; la stipsi è migliorata nel 69% dei pazienti dopo 12 settimane di trattamento con 2 mg di prucalopride e, oltre alla funzionalità inte-

stinale, sono migliorati i sintomi correlati alla stipsi come il gonfiore addominale e la sensazione di evacuazione incompleta²¹⁻²³.

Gli effetti collaterali (cefalea, nausea, diarrea, dolore addominale) sono lievi-moderati e si presentano all'inizio del trattamento, per attestarsi poi su percentuali analoghe a quelle del placebo²¹. La prucalopride, negli studi di registrazione, non ha alterato significativamente il QT e ha dati di efficacia nella stipsi degli anziani e in quella secondaria all'uso di oppioidi³.

Stipsi di tipo espulsivo

I sintomi di tipo espulsivo come la sensazione di evacuazione incompleta e la difficoltà all'emissione delle feci possono accompagnare le varie forme di stipsi o costituire il problema principale, spesso associato a patologie pelviche, e un ulteriore dato utile

per l'orientamento diagnostico è il chiedere ai pazienti se effettuano manovre digitali per evacuare, un pratica che, in un nostro studio²⁴, è stata riscontrata in circa il 20% dei pazienti con stipsi.

Nelle stipsi espulsive non ci sono indicazioni sull'uso dei lassativi derivanti da studi validi e, come razionale e come esperienza d'uso, possono essere impiegate le supposte e i clismi e risultano efficaci anche i lassativi osmotici che favoriscono il riflesso defecatorio.

Il biofeedback è riportato essere il trattamento di scelta per i disturbi defecatori, secondo diversi studi controllati²⁵. L'utilizzo di questa pratica è però condizionato dal corretto inquadramento diagnostico del paziente in ambito specialistico e richiede la collaborazione del paziente e la competenza degli operatori in centri di riferimento che sono scarsamente disponibili.

Messaggi chiave

1. La stipsi non è un'entità clinica ben definita ma è un disturbo che può essere secondario a diverse patologie o manifestarsi come forma cronica idiopatica. Proprio per le numerose possibili cause sottostanti, è più corretto parlare non di stipsi ma delle stipsi. Il corretto inquadramento del paziente con stipsi è strategico ai fini terapeutici
2. La stipsi nelle persone anziane è senz'altro tra le forme di stipsi più comuni e impegnative dal punto di vista terapeutico. In questi soggetti sono di difficile applicazione le misure generali e il trattamento di prima scelta è rappresentato dai lassativi osmotici, in particolare il macrogol che ha valide prove di efficacia. In modo occasionale e ponendo attenzione alle controindicazioni, vanno usati gli irritanti, le supposte e i clismi. Un nuovo procinetico, la prucalopride, ha dimostrato di essere efficace e ben tollerato nell'anziano con stipsi
3. Nella sindrome dell'intestino irritabile la stipsi si associa al dolore addominale. Le modificazioni dietetiche non sono efficaci nel migliorare la stipsi, alcune fibre migliorano i sintomi complessivi della SSI ma non la stipsi, tra i lassativi sono da preferire gli osmotici non salini. Alcuni pazienti possono giovare di farmaci antispastici, di SSRI, di prucalopride, di psicoterapia e/o terapia comportamentale
4. Nelle varie forme di stipsi, in caso di insuccesso dei lassativi, una nuova opzione terapeutica è rappresentata dalla prucalopride, un procinetico di recente introduzione e autorizzato per il "trattamento sintomatico della costipazione cronica nelle donne a cui i lassativi non riescono a fornire adeguato sollievo"
5. È necessario quindi utilizzare al meglio e in modo appropriato le opzioni terapeutiche disponibili per la stipsi così da inviare all'approfondimento diagnostico specialistico i pochi casi selezionati di pazienti refrattari al trattamento medico

Bibliografia

- 1 Tosetti C, Cottone C, Ubaldi E. *La stipsi cronica: inquadramento clinico*. Rivista SIMG 2011;(6):49-54.
- 2 Cottone C, Tosetti C, Ubaldi E. *La stipsi cronica: trattamento*. Rivista SIMG 2012;(1):82-7.
- 3 Tack J, Muller-Lissner S, Stanghellini V, et al. *Diagnosis and treatment of chronic constipation- a European perspective*. Neurogastroenterol Motil 2011;23:697-710.
- 4 Pilotto A, Annese V, Spinzi G. *Constipation in the elderly: from the prevention to treatment*. G Gerontol 2008;56:154-9.
- 5 Peppas G, Alexiou VG, Mourtzoukou E, et al. *Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review*. BMC Gastroenterol 2008;8:1-7.
- 6 McCrea GL, Miaskowski C, Stoots NA, et al. *Pathophysiology of constipation in the older adult*. World J Gastroenterol 2008;14:2631-8.
- 7 Rao SSC, Go JT. *Update on the management of constipation in the elderly: new treatment options*. Clin Interv Aging 2010;5:163-71.
- 8 Morley JE. *Constipation and irritable bowel syndrome in the elderly*. Clin Geriatr Med 2007;23:823-32.
- 9 World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *Constipation-a global perspective*. J Clin Gastroenterol 2011;45:483-7.
- 10 Corazziari E, Badiali D, Bazzocchi G, et al. *Long term efficacy, safety and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation*. Gut 2000;46:522-6.
- 11 Mueller-Lissner S, Rykx A, et al. *A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation*. Neurogastroenterol Motil 2010;22:991-8.
- 12 Camilleri M, Beyens G, Kerstens R, et al. *Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study*. Neurogastroenterol Motil 2009;21:1256-e117.
- 13 American College of Gastroenterology Task Force on IBS. *An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome*. Am J Gastroenterol 2009;104(Suppl 1):S1-35.
- 14 Halpert A, Dalton CB, Palsson O, et al. *What patients know about irritable bowel syndrome (IBS) and what they would like to know. National Survey on Patient Educational Needs in IBS and development and validation of the Patient Educational Needs Questionnaire (PEQ)*. Am J Gastroenterol 2007;102:1972-82.
- 15 McKee AM, Prior A, Whorwell PJ. *Exclusion diets in irritable bowel syndrome: are they worthwhile?* J Clin Gastroenterol 1987;9:526-8.
- 16 Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, et al. *Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis*. BMJ 2008;337:a2313.
- 17 Barbara G, Stanghellini V, Cremon C, et al. *Probiotics and Irritable Bowel Syndrome. Rationale and clinical evidence for their use*. J Clin Gastroenterol 2008(Suppl 3 part 2):S214-7.
- 18 Chey WD, Davis RH, Heitkemper MM. *Irritable Bowel Syndrome with Constipation (IBS-C): improving primary care assessment and management*. J Fam Pract 2009;58(Suppl):5.
- 19 Bozzani A. *Lo studio del tempo di transito intestinale nella stipsi cronica*. Rivista SIMG 2003;(4-5):49-50.
- 20 Voderholzer WA, Schatke W, Muhldorfer BE, et al. *Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation*. Am J Gastroenterol 1997;92:95-8.
- 21 Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, et al. *A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation*. N Engl J Med 2008;358:2344-54.
- 22 Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, et al. *Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation - a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:315-28.
- 23 Tack J, van Outryve M, Beyens G, et al. *Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives*. Gut 2009;58:357-65.
- 24 Cottone C, Disclafani G, Ubaldi E, et al. *Prevalence of constipation in general practice in Italy*. Gut 2009;50(Suppl 2):A189.
- 25 Heymen S, Scarlett Y, Jones K, et al. *Randomized, controlled trial shows biofeedback to be superior to alternative treatments for patients with pelvic floor dyssynergia-type constipation*. Dis Colon Rectum 2007;50:428-41.
- 26 National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. *Clinical practice guideline. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care*. National Institute for Health and Clinical Excellence, United Kingdom. Feb 1, 2008, pp. 1-554. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/IBSFullGuideline.pdf> (accessed April 9, 2009).
- 27 Gibson PR, Shepherd SJ. *Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach*. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:252-8.