

Enfermedad diverticular: mitos y realidades

DANIELA FLUXÁ^{1,a}, RODRIGO QUERA^{1,2}

Diverticular disease: myths and realities

Diverticulosis and diverticular disease of the colon are common conditions in Western countries. The incidence and prevalence of these diseases are increasing and becoming significant for health systems. A growing body of knowledge is shifting the paradigm of the pathogenesis and treatment of diverticular disease. Low-grade inflammation, altered intestinal microbiota, visceral hypersensitivity, and abnormal colonic motility have been identified as factors leading to diverticular disease. The risk of developing diverticulitis among individuals with diverticulosis is lower than 10 to 25%. Studies indicate that diverticular disease may become a chronic disorder in some patients, not merely an acute illness. Contrary to the advice from international guidelines, studies have not shown that a high-fiber diet protects against diverticulosis. The evidence about the use of antibiotics in uncomplicated diverticulitis is sparse and of low quality. In relation to surgery, studies support a more conservative approach to prophylactic surgery in patients with recurrent disease or chronic symptoms. Finally, new pathophysiological knowledge suggests that other treatments may be useful (mesalamine, rifaximin and probiotics). However, more research is necessary to validate the safety, effectiveness and cost-effectiveness of these strategies.

(Rev Med Chile 2017; 145: 209-218)

Key words: Colonic Diseases; Diverticulosis; Diverticulitis, Colonic.

La enfermedad diverticular (ED) es uno de los diagnósticos gastroenterológicos más frecuentes, presentando un aumento de 15% en el número de hospitalizaciones¹. Al hablar de ED se debe separar las anormalidades anatómicas del síndrome clínico. La diverticulosis describe el desarrollo de formaciones saculares de la mucosa y submucosa a través de áreas con capa muscular más delgada, donde los vasos sanguíneos penetran la pared intestinal². Esta patología debe ser diferenciada de divertículos encontrados en otras áreas del tracto gastrointestinal, incluyendo intestino delgado y colon ascendente³. La ED describe cualquier cuadro que se origina como consecuencia de tener divertículos (Figura 1).

El tratamiento y manejo actual de la ED se basa aún en teorías o estudios realizados décadas atrás. Estudios recientes han cuestionado muchos de estos dogmas al revelar antecedentes epidemio-

lógicos, fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. El objetivo de esta revisión es entregar una visión actualizada, que permita un mejor enfrentamiento de esta patología por parte de médicos generales y especialistas.

Epidemiología

La diverticulosis y la ED son frecuentes en países industrializados. La incidencia de la diverticulosis aumenta desde < 16% en pacientes menores de 40 años a > 63% en mayores de 70 años⁴. Su ubicación más frecuente es a nivel de sigmoides, sin embargo, en países de Asia se localizan principalmente en colon ascendente⁵.

La historia natural de la diverticulosis no está aclarada. Mientras la mayoría de los pacientes tienen diverticulosis, se pensaba tradicionalmente

¹Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

²Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Departamento de Gastroenterología Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^aBecada en Capacitación Bases para el Manejo de la Patología Intestinal. Clínica Las Condes/ Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Recibido el 15 de febrero de 2016, aceptado el 11 de julio de 2016.

Correspondencia a:

Dr. Rodrigo Quera

Departamento de

Gastroenterología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

rquera@clc.cl

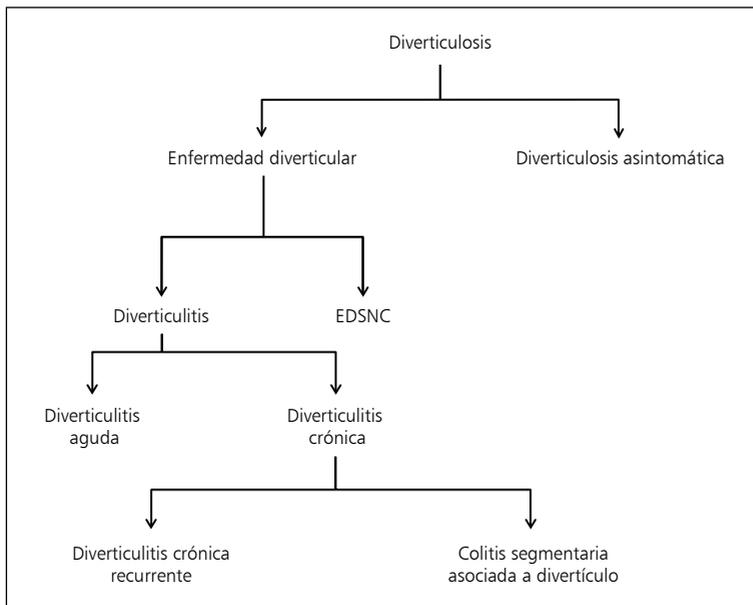


Figura 1. Términos relacionados con la diverticulosis y la enfermedad diverticular. Enfermedad diverticular sintomática no complicada (EDSNC).

que 15-25% de ellos desarrollaría una diverticulitis aguda (DA) durante su vida^{6,7}. Sin embargo, estos datos están basados en estudios de pesquisa de cáncer colorectal (CCR) por colonoscopia, lo que subvalora el número real de pacientes con diverticulosis. Estudios recientes han planteado que la incidencia de DA podría ser < 5%⁸. Es importante mencionar que pacientes jóvenes presentarían una mayor incidencia de diverticulitis por año de vida en comparación a población de mayor edad, cuestionando la percepción tradicional acerca de la frecuencia de progresión de diverticulosis a DA⁹.

Patogenia

La patogenia de la diverticulosis impresiona ser multifactorial. Factores como baja ingesta de fibras, dismotilidad intestinal, microbiota intestinal (MI) y alteraciones del tejido conectivo han sido propuestos en su desarrollo y evolución (Figura 2). La edad pareciera ser el factor de riesgo más importante en la diverticulosis³. Sin embargo, cambios en el tejido conectivo, como un aumento en el reticulado de las fibras de colágeno o la alteración en la expresión de metaloproteinasas más que la edad por sí misma, explicarían este riesgo^{10,11}.

La DA era tradicionalmente explicada por fecalitos que obstruían el divertículo causando un barotrauma, abrasión de la mucosa, inflamación y

sobrecrecimiento bacteriano. Además, alimentos pobremente digeridos podían ubicarse dentro del divertículo causando trauma, isquemia, necrosis focal y microperforación¹². Estudios recientes enfatizan el rol de mecanismos anatómicos, inflamación localizada, cambios de la microbiota y alteraciones de la motilidad como potenciales factores etiológicos (Figura 2). El tabaco puede aumentar en 23% el riesgo de ED¹³. Aspirina, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y opiodes aumentarían el riesgo de perforación y absceso en pacientes con DA¹⁴. Por otra parte, bloqueadores de canales de calcio y estatinas tendrían un efecto protector^{15,16}.

Genética

Aunque la patogenia de la ED ha sido enfocada a factores ambientales (principalmente dieta), estudios han sugerido que factores genéticos podrían contribuir al desarrollo y evolución de la diverticulosis. Un estudio demostró que el riesgo de ED era de 2,92 para los hermanos, comparado con la población general. Gemelos homocigotos presentarían un riesgo de 14,5 comparado con 5 en dicigotos¹⁷. Otros han señalado el rol del gen TNFSF15 en el riesgo de cirugía en pacientes con DA¹⁸.

Enfermedades genéticas relacionadas con alteraciones del tejido conectivo, como el síndro-

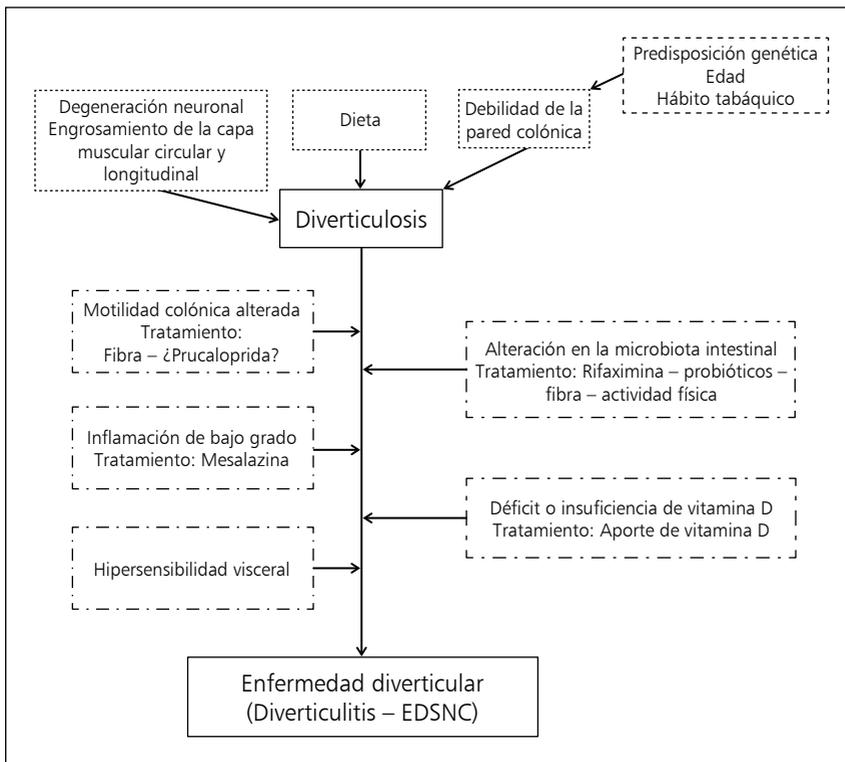


Figura 2. Patogenia y estrategias terapéuticas de la Diverticulosis y la Enfermedad Diverticular. Enfermedad Diverticular sintomática no complicada (EDSNC).

me de Williams Beuren y Ehlers Danlos, estarían asociadas a diverticulosis, dado cambios a nivel de la elastina¹⁹ y disminución de la expresión de colágeno-3²⁰, respectivamente.

Hábito intestinal

Existe evidencia que contradice la hipótesis que la constipación esté asociada al desarrollo de divertículos. Un estudio encontró que la constipación se asoció a una disminución en el riesgo de diverticulosis, principalmente a nivel de colon descendente-sigmoides. Por otra parte, la diarrea no tuvo relación con esta patología²¹. Otros han confirmado la asociación entre el número de deposiciones y el riesgo de diverticulosis²². Pacientes con menos deposiciones (< 7/semana) presentaron menos divertículos comparado con pacientes con un número mayor (> 7/semana).

Dieta

Tradicionalmente, la dieta ha sido considerada un factor importante en el desarrollo de diverticulosis y su progresión a ED. Sin embargo, es difícil definir si los cambios en esta son causa o efecto de

la ED. Sin duda, la evaluación de una población sana para la pesquisa del CCR con colonoscopia ha permitido evaluar la población con diverticulosis. Estudios iniciales sugirieron el rol de una dieta baja en fibras como un factor causal²³. Estudios actuales sugieren que una dieta rica en fibras podría incluso aumentar el riesgo de ED⁴. Sin embargo, otros han confirmado una disminución al ingerir una dieta rica en fibras, especialmente cereales y frutas^{24,25}. Por otra parte, una elevada ingesta de carnes rojas podría ser el factor más importante en el desarrollo de ED²⁵. Es importante mencionar que estudios han descartado que la ingesta de nueces, semillas y maíz sean causal de una DA²⁶.

Finalmente, aunque las recomendaciones varían con respecto a las modificaciones de la dieta en pacientes con DA, no existe evidencia que apoye una restricción de esta en DA no complicada²⁷. Un estudio demostró que los médicos indican muchas veces restricciones de la dieta independiente de la severidad de la DA, lo que conlleva una prolongación innecesaria de hospitalización²⁸. Sin duda, se requieren estudios para definir cuál es el rol de la fibra y dieta en el desarrollo y manejo de la ED.

Obesidad

Estudios han señalado que pacientes con IMC ≥ 30 Kg/m² presentan un mayor riesgo de DA y hemorragia diverticular al compararlos con sujetos con IMC < 21 kg/m²(29). Es más, pacientes con IMC ≥ 30 Kg/m² presentan RR de 4,4 de ser hospitalizados por ED. Probablemente, la grasa visceral aumenta este riesgo, dado su rol en las complicaciones metabólicas e intestinales. Un estudio demostró que aquellos que tenían un área de grasa visceral ≥ 100 cm² presentarían mayor riesgo de DA³⁰.

El aumento de la grasa a nivel del mesenterio estaría asociado a una activación de macrófagos dentro del tejido adiposo, que llevaría a una acumulación de citoquinas proinflamatorias³¹. Los efectos de la grasa visceral sobre el deterioro de la función de barrera de la mucosa y la presencia de translocación bacteriana no pueden ser descartados en el desarrollo de la ED.

Microbiota

Cambios de dieta desde una basada en carbohidratos a una con mayor contenido en carnes conlleva alteraciones de la MI y su metabolismo³². La estasia fecal puede producir disbiosis y con ello inflamación crónica. Un estudio que incluyó pacientes con DA no complicada mostró que el 60% presentaba sobrecrecimiento bacteriano intestinal³³. Recientemente, un estudio comparó microbiota fecal de pacientes con diverticulitis y sujetos controles. Los resultados demostraron que la relación Firmicutes/Bacteroidetes y la carga de proteobacterias eran comparables. Sin embargo, una mayor diversidad de proteobacterias y de todos los *phyla* fue encontrada en pacientes con

diverticulitis³⁴. Estudios deberán definir el papel de la microbiota en la ED. La actividad física ha demostrado ser una medida efectiva en el manejo de la ED, probablemente por su efecto sobre la microbiota^{35,36}.

Cuadro clínico

Enfermedad diverticular sintomática no complicada (EDSNC)

La ED ha sido históricamente conceptualizada como asintomática o como una DA. Aunque el rol de la inflamación en la DA ha sido aceptado, estudios recientes proponen que algunos pacientes pueden evolucionar con síntomas debido a una inflamación crónica de bajo grado, condición que ha sido definida como EDSNC. Su prevalencia es incierta dado la sobreposición con el síndrome de intestino irritable (SII) (Figura 3). Un estudio menciona que en pacientes sin antecedentes de patología intestinal funcional, el desarrollo de SII era 4,7 veces más probable tras un episodio de DA³⁷. Pacientes con EDSNC presentarían mayor percepción de dolor a la distensión, no solo del sigmoides, sino también del recto, confirmando la hipersensibilidad visceral⁹. Aumento de neuropéptidos y alteraciones en la inervación entérica han sido sugeridos como mecanismos relacionados con la hipersensibilidad³⁸. Factores psicológicos también han sido asociados con dolor recurrente en pacientes con diverticulosis³⁹. Trastornos de motilidad intestinal también han sido descritos en EDSNC, especialmente en segmentos que presentan divertículos⁴⁰. Pacientes con diverticulosis presentarían una disminución de las células de Cajal al compararlo con sujetos controles⁴¹. Estas

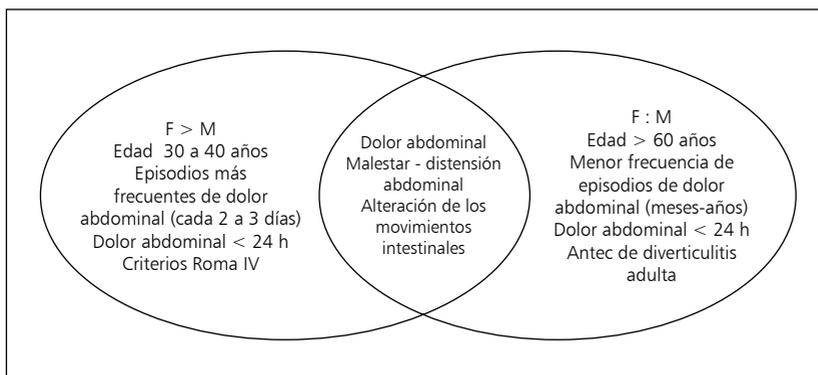


Figura 3. Sobreposición entre enfermedad diverticular sintomática no complicada (EDSNC) y síndrome intestino irritable (SII).

asociaciones han permitido sugerir el término de SII post-diverticulitis, de manera similar al SII post-infeccioso⁴².

Dado que la EDSNC ocurre con mayor frecuencia después de los 60 años y el SII presenta un cenit entre los 30 y 40 años, el mayor desafío es diferenciar entre estos dos cuadros cuando se presentan en pacientes sobre 60 años (Figura 3). Estudios han señalado que la ubicación del dolor abdominal permitiría diferenciar estas dos patologías⁴³. La calprotectina fecal (CF) sería mayor en pacientes con EDSNC versus pacientes con diverticulosis, SII o sujetos sanos⁴⁴.

Diverticulitis aguda

Tradicionalmente, la severidad de la DA era definida según la clasificación de Hinchey, que se basa en aspectos radiológicos e intraoperatorios^{45,46}. Recientemente, estudios han sugerido que este cuadro podría ser dividido según las características clínicas y radiológicas (Tabla 1)⁴⁷. Esta clasificación permite definir severidad y manejo de un evento de DA sin abarcar otros parámetros como recurrencia, refractariedad o colitis segmentaria (CS).

Los pacientes con respuesta clínica favorable posterior a un episodio de DA no complicada, pero que mantienen valores elevados de CF, tendrían mayor probabilidad de recurrencia⁴⁸. Colonoscopías realizadas posterior a una DA no complicada muestran la presencia de inflamación endoscópica e histológica en 27 y 37%, siendo considerados como predictores de recurrencia⁴⁹.

Colitis segmentaria

Un pequeño subgrupo de pacientes puede desarrollar una CS asociada a diverticulosis⁵⁰ (Figura

1). Su etiología no está aclarada, sin embargo, una disregulación inmunológica en respuesta a la MI ha sido sugerida⁵¹. Se estima que 1.3% de los pacientes con diverticulosis en la colonoscopia presentan hallazgos que sugieren esta patología⁵². Las lesiones son similares a las encontradas en enfermedad inflamatoria intestinal (EII), destacando la presencia de eritema, friabilidad, equimosis, erosiones o úlceras. A diferencia de la EII, el compromiso de mucosa rectal no está presente. Es importante considerar que las alteraciones histológicas también pueden recordar a esas presentes en EII, pudiéndose observar criptitis, abscesos crípticos, distorsión de la arquitectura glandular e incluso granulomas⁵⁰. Aproximadamente 10% de los pacientes con CS pueden evolucionar hacia una EII, demostrando el rol que puede tener la inflamación en el desarrollo y evolución de la ED⁵³.

Tratamiento

La ED confiere importantes costos en salud. Estudios realizados en Estados Unidos de Norteamérica (EEUU) han demostrado que el número de admisiones por ED alcanza 300.000 hospitalizaciones/año, con un costo anual de 2,4 billones de dólares⁵⁴. Aunque las hospitalizaciones debido a ED han aumentado, las secundarias a perforaciones se han mantenido estables⁵⁵. Esto indica que el mayor número de ingresos se debería a ED no complicada, por lo que su manejo debe reevaluarse. En la medida que la ecotomografía abdominal y tomografía computada (TC) de abdomen-pelvis resultan más accesibles y el conocimiento que la DA no complicada es más autolimitada, la proporción de pacientes de este

Tabla 1. Comparación de la Clasificación de Hinchey y la Clasificación de la Diverticulitis Aguda (DA)

la Inflamación o flegmón pericólica confinado	DA no complicada <i>Presentación:</i> fiebre, dolor abdominal y cambio en hábito intestinal <i>Imágenes:</i> inflamación localizada o pequeño absceso en la pared intestinal <i>Tratamiento:</i> puede ser manejado en forma ambulatoria; dieta liviana, uso de antibióticos con discreción
Ib Absceso localizado (pericolónico) II Absceso pélvico III Peritonitis purulenta IV Peritonitis fecaloidea	DA complicada <i>Presentación:</i> fiebre, masa abdominal inferior, íleo, peritonitis generalizada <i>Imágenes:</i> inflamación pélvica o absceso distal, fístula, obstrucción intestinal <i>Tratamiento:</i> paciente hospitalizado, antibióticos, eventual drenaje por radiología intervencional o cirugía

grupo tratados de manera ambulatoria debería aumentar, disminuyendo las hospitalizaciones y costo económico asociado. Esta estrategia es efectiva en más de 90% de los pacientes, sin aumentar el riesgo del pequeño subgrupo que finalmente necesitará hospitalización⁵⁶.

Vitamina-D

Estudios sugieren el rol de la vitamina-D en mantener la homeostasis colónica a través de la modulación de la inflamación, manteniendo la integridad epitelial y regulando la proliferación intestinal. Estudios han demostrado que niveles de vitamina-D >25 ng/mL se asocian a un menor riesgo de hospitalización por DA⁵⁷.

Fármacos

La inflamación crónica de bajo grado ha sido considerada un nuevo objetivo en el tratamiento de la ED. Su conocimiento permitirá una mejor estrategia terapéutica, mejorando la calidad de vida de estos pacientes. En este sentido, mesalazina, probióticos y antibióticos han sido evaluados en el tratamiento de la ED (Figura 2). Sin embargo, los resultados provienen de estudios heterogéneos y calidad subóptima.

Un estudio evaluó la eficacia y seguridad de mesalazina en la EDSNC⁵⁸, aunque mostró ser bien tolerada, no fue superior a placebo en el tratamiento del dolor abdominal. Otro estudio evaluó el efecto de mesalazina en la prevención de DA. El grupo que utilizó mesalazina por 10 días cada mes, presentó a los 24 meses una recurrencia de 13% vs 28% en la población control. Pacientes tratados con mesalazina presentaron, además, una mejoría de su calidad de vida y un menor uso de fármacos adicionales para el manejo de sus síntomas⁵⁹. Mesalazina en dosis diaria (1,6 g/día) parece ser más efectiva en evitar recurrencia y complicaciones post-diverticulitis al compararla con una estrategia de mesalazina intermitente (1,6 g/día por 10 días cada mes)⁶⁰. Otros han demostrado que pacientes que responden a mesalazina presentarían una disminución de la CF⁶¹. Sin embargo, no todos los estudios han entregado resultados optimistas sobre el efecto de mesalazina en el tratamiento de la ED. Recientemente, un estudio que evaluó tres dosis de mesalazina (1,2; 2,4 y 4,8 g día) no demostró efectividad sobre frecuencia de recurrencia comparada con placebo⁶². Además, mesalazina ha demostrado tener un rol en CS⁶³.

La asociación mesalazina-probióticos también ha mostrado resultados contradictorios. Stollman y cols. han evaluado la asociación de mesalazina (2,4 g/día) y probióticos (*Bifidobacterium infantis*) sin demostrar mayor efectividad. Mesalazina como monoterapia tampoco logró diferencias significativas versus placebo, al evaluar la evolución de los síntomas digestivos⁶⁴. Otros demostraron que la recurrencia con la asociación mesalazina-probióticos fue de 0% vs 13,7% en el grupo tratado con mesalazina, 14,5% en el tratado con *Lactobacillus* y 46% en el grupo placebo⁶⁵.

Dado que estudios han sugerido que la MI podría contribuir en la patogenia de la EDSNC, el uso de rifaximina ha sido evaluado en este escenario. Un metaanálisis demostró que rifaximina es efectivo en disminuir los síntomas con un NNT:3⁶⁶. Por otra parte, rifaximina (800 mg/día por 10 días cada mes) podría ser efectivo en prevenir diverticulitis⁶⁷. Sin embargo, otros demostraron que la terapia combinada (mesalazina-rifaximina) es más efectiva en la prevención de recurrencia al compararla con rifaximina sola (3% vs 18%, $p < 0,01$)⁶⁸.

A pesar de la falta de estudios que apoyen su uso, los antibióticos siguen formando parte del tratamiento de la DA. El fundamento de esta estrategia ha sido que cualquier inflamación resulta en microperforación del divertículo, teniendo como consecuencia contaminación del peritoneo. Sin embargo, estudios recientes plantean la necesidad de reevaluar esta indicación en casos no complicados^{69,70}. Chabok y cols. demostraron que el uso de antibióticos no afectaría la duración de la hospitalización o riesgo de recurrencia⁶⁹. Considerando el aumento en la resistencia a antibióticos y riesgo asociado de eventos adversos, creemos prudente reevaluar esta estrategia en pacientes con DA no complicada.

Cirugía

Históricamente, la evaluación de cirugía profiláctica era sugerida después del segundo episodio de DA. Actualmente esta indicación ha sido replanteada, señalándose que ésta debe ser discutida caso a caso considerando la severidad de los episodios, factores de riesgo del paciente, preferencia y calidad de vida⁷¹. Estudios han demostrado que la calidad de vida después de una cirugía electiva no difiere al compararla con el grupo tratado con cirugía de urgencia o terapia farmacológica⁷². Sin embargo, un metaanálisis señala que la calidad de

vida en pacientes con diverticulitis no complicada es mejor post-cirugía laparoscópica versus tratamiento conservador⁷³. Pese a esta controversia, es importante considerar que 22% de los pacientes puede persistir con síntomas digestivos post-cirugía, < 5% de las recurrencias serán complicadas después de un episodio de DA no complicada y, finalmente, el número de episodios de recurrencia no tiene relación con el riesgo de complicaciones⁷⁴. Considerando estos argumentos, creemos necesario mantener una conducta conservadora en la indicación quirúrgica en pacientes con episodios de recurrencia o síntomas crónicos.

Colonoscopia post-diverticulitis

Históricamente, las guías sugerían la necesidad de realizar una colonoscopia después de la resolución del episodio de DA (6-8 semanas) con el fin de descartar la presencia de un cáncer. Sin embargo, esta indicación debe ser reevaluada^{75,76}. Brar y cols. evaluaron el rendimiento de la colonoscopia después de un año post-DA. CRC y neoplasia clínicamente significativa fueron encontradas en 1,6% y 9,2%, respectivamente. Al momento de evaluar los resultados, el subgrupo con diverticulitis complicada presentó mayor incidencia de adenoma avanzado (18% vs 5%) y cáncer invasor (5,4% vs 0%) comparado con pacientes con diverticulitis no complicada. La edad del paciente y presencia de abscesos deben ser considerados como los factores de riesgo más importantes al momento de definir quienes requieren este procedimiento⁷⁵.

En pacientes que no evolucionan en forma favorable después de 7-10 días de tratamiento, una colonoscopia precoz permitirá descartar otra causa que explique la persistencia de síntomas. En este grupo, hasta 17% puede presentar otra patología significativa⁷⁷. Una colonoscopia precoz (3-11 días después del ingreso) puede ser tan efectiva o segura como aquella realizada de manera tardía (6-12 semanas después del ingreso) sin presentar mayor riesgo de complicaciones⁷⁸.

Finalmente, una selección de pacientes de acuerdo al compromiso colónico permitirá definir con mayor seguridad la mejor opción terapéutica. La clasificación endoscópica para ED (DICA) ha sido recientemente desarrollada y validada para lograr este objetivo (Tabla 2)⁷⁹. Es más, en pacientes DICA-1, prucaloprida podría tener un rol en el control de síntomas⁸⁰.

Tabla 2. Clasificación de la Evaluación de la Complicación e Inflamación Diverticular (DICA)

Items	Puntos
Extensión de la diverticulosis	
Colon descendente	2
Colon ascendente	1
Número de divertículos (en cada distrito)	
Grado I: hasta 15	0
Grado II: sobre 15	1
Presencia de signos inflamatorias:	
Edema/Hiperemia	1
Erosiones	2
Colitis segmentaria asociado a divertículos	3
Presencia de complicaciones	
Rigidez del colon	4
Estenosis	4
Pus	4
Sangrado	4

DICA 1: de 1 a 3; DICA 2: de 4 a 7; DICA 3: > 7.

Conclusión

La patogenia de la ED ha sido recientemente cuestionada. La causa de la transición entre diverticulosis y ED es más compleja de los que se pensaba y probablemente multifactorial. El rol de la dieta y la motilidad colónica están siendo re-planteados. El uso de antibióticos en el tratamiento de la DA no complicada debe ser reevaluado, individualizado y probablemente reservado para pacientes con infección severa, múltiples comorbilidades, inmunosuprimidos o con mal acceso a salud. Nuevas estrategias se han planteado en el manejo de la prevención de la recurrencia, sin embargo, estudios no han podido confirmar su eficacia. A la luz de los resultados, la indicación generalizada de cirugía profiláctica en caso de dos o más episodios de diverticulitis no complicada debe ser reconsiderada. En suma, en casos de DA recurrente el uso de rifaximina o rifaximina más mesalazina parecería ser una opción razonable previo a la cirugía profiláctica.

Referencias

1. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States. Part II. Lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2009; 136: 741-54.
2. Stollman N, Raskin JB. Diverticular disease of the colon. *Lancet* 2004; 363: 631-9.

3. Commane DM, Arasaradnam RP, Mills S, Mathers JC, Bradburn M. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2479-88.
4. Perry AF, Barrett PR, Park D, Rogers AJ, Galanko JA, Martin CK, et al. A high-fiber risk diet does not protect against asymptomatic diverticulosis. *Gastroenterology* 2012; 144: 266-72.
5. Yamada E, Inamori M, Uchida E, Tanida E, Izumi M, Takeshita K, et al. Association between the localization of diverticular disease and the irritable bowel syndrome: a multicenter study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1900-5.
6. Parks TG. Natural history of diverticular disease of the colon. *Clin Gastroenterol* 1975; 4: 53-69.
7. Stollman NH, Raskin JB. Diagnosis and management of diverticular disease of the colon in adults. *Ad Hoc Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3110-21.
8. Shahedi K, Fuller G, Bolus R, Cohen E, Vu M, Shah R, et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clin. Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1609-13.
9. Clemens CH, Samsom M, Roelofs J, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. Colorectal visceral perception in diverticular disease. *Gut* 2004; 53: 717-22.
10. Stumpf M, Cao W, Klinge U, Klosterhalfen B, Kasper K, Schumpelick V. Increased distribution of collagen type III and reduced expression of matrix metalloproteinase 1 in patients with diverticular disease. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 271-5.
11. Wess L, Eastwood MA, Wess TJ, Busuttill A and Miller A. Cross linking of collagen is increased in colonic diverticulosis. *Gut* 1995; 37: 91-4.
12. Stollman NH, Raskin JB. Diverticular disease of the colon. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 241-52.
13. Hjern F, Wolk A, Hakansson N. Smoking and the risk of diverticular disease in women. *Br J Surg* 2001; 98: 907-1002.
14. Kvasnovsky CL, Papagrigoriadis S, Bjamason I. Increased diverticular complications with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other medications: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2014; 16: O189-96.
15. Morris CR, Harvey IM, Stebbings WS, Speakman CT, Kennedy HJ, Hart AR. Do calcium channel blockers and antimuscarinics protect against perforated colonic diverticular disease?. A case control study. *Gut* 2003; 52: 1734-7.
16. Humes DJ, Fleming KM, Spiller RC, West J. Concurrent drug use and the risk of perforated colonic diverticular disease: a population-based case-control study. *Gut* 2011; 60: 219-24.
17. Strate LL, Erichsen R, Baron JA, Mortensen J, Pedersen JK, Riis AH, et al. Heritability and familial aggregation of diverticular disease: a population-based study of twins and siblings. *Gastroenterology* 2013; 144: 736-42.
18. Connelly TM, Berg AS, Hegarty JP, Deiling S, Brinton D, Poritz LS, et al. The TNFSF15 gene single nucleotide polymorphism rs7848647 is associated with surgical diverticulitis. *Ann Surg* 2014; 259: 1132-7.
19. Santin BJ, Prasad V, Caniano DA. Colonic diverticulitis in adolescents: an index case and associated syndromes. *Pediatr. Surg Int* 2009; 25: 901-5.
20. Blaker H, Funke B, Hausser J, Hackert T, Schirmacher P, Autschbach F. Pathology of the large intestine in patients with vascular type Ehlers Danlos syndrome. *Virchows Arch* 2007; 450: 713-7.
21. Yamada E, Inamori M, Watanabe S, Sato T, Tagiri M, Uchida E, et al. Constipation is not associated with colonic diverticula: a multicenter study in Japan. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 333-8.
22. Perry AF, Sandler RS, Ahnen DJ, Galanko HA, Holm AN, Saukat A, et al. Constipation and a low-fiber Diet are not associated with diverticulosis. *Clin. Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1622-7.
23. Painter NS, Burkitt DP. Diverticular disease of the colon: a deficiency disease of Western civilization. *Br Med J* 1971; 2: 450-4.
24. Crowe FL, Balkwill A, Cairns BJ, Appleby PN, Green J, Reeves GK, et al. Source of dietary fibre and diverticular disease incidence: a prospective study of UK women. *Gut* 2014; 63: 1450-6.
25. 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.
26. Strate LL, Liu YL, Syngal S, Aldoori WH, Giovannucci EL. Nut, corn, and popcorn consumption and the incidence of diverticular disease. *JAMA* 2008; 300: 907-14.
27. Vennix S, Morton DG, Hahnloser D, Lange JF, Bemelman WA. Systematic review of evidence and consensus on diverticulitis: an analysis of rational and international guidelines. *Colorectal Dis* 2014; 16: 866-78.
28. van de Wall BJ, Draaisma WA, van Iersel JJ, van del Kaaij R, Consten EC, Broeders IA. Dietary restrictions for acute diverticulitis: evidence-base or expert opinion? *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1287-93.
29. Strate LL, Liu YL, Aldoori WH, Syngal S, Giovannucci EL. Obesity increases the risks of diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology* 2009; 136: 115-22.
30. Yamada E, Ohkubo H, Higurashi T, Sakai E, Endo E,

- Takahashi H, et al. Visceral obesity as a risk factor for left-sided diverticulitis in Japan: a multicenter retrospective study. *Gut Liv* 2013; 7: 532-8.
31. Batra A, Siegmund B. The role of visceral fat. *Dig Dis* 2012; 30: 70-4.
 32. Devkota S, Wang YW, Musch MW, Leone V, Fehlner-Peach H, Nadimpalli A, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10(-/-) mice. *Nature* 2012; 487: 104-8.
 33. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W. Assessment of small intestinal overgrowth in uncomplicated acute diverticulosis of the colon. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2773-6.
 34. Daniels L, Budding AE, de Korte N, Eck A, Bogaards JA, Stockman HB, et al. Faecal microbiome analysis as a diagnostic test for diverticulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 1927-36.
 35. 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.
 36. O'Sullivan O, Cronin O, Clarke SF, Murphy EF, Molloy MG, Shanahan F, et al. Exercise and the microbiota. *Gut Microbes* 2015; 6: 131-6.
 37. Cohen F, Fuller G, Bolus R, Modi R, Vu M, Shahedi K, et al. Increased risk for irritable bowel syndrome after acute diverticulitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1614-9.
 38. Simpson J, Sundler F, Humes DJ, Jenkins D, Wakelin D, Scholefield JH, et al. Post inflammatory damage to the enteric nervous system in diverticular disease and its relationship to symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: e47-e58.
 39. Humes DJ, Simpson J, Neal KR, Scholefield JH, Spiller RC. Psychological and colonic factors in painful diverticulosis. *Br J Surg* 2008; 95: 195-8.
 40. Bassotti G, Sietchiping-Nzema F, De Roberto G, Chistolini F, Morelli A. Colonic regular contractile frequency patterns in irritable bowel syndrome: the "spastic colon" revisited. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 613-7.
 41. Bassotti G, Battaglia E, Bellone G, Dughera L, Fisogni S, Zambelli C, et al. Interstitial cells of Cajal, enteric nerves and glial cells in colonic diverticular disease. *J Clin Pathol* 2005; 58: 973-7.
 42. Cohen E, Fuller G, Bolus R, Modi R, Vu M, Shahedi K, et al. Increased risk for irritable bowel syndrome after acute diverticulitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1614-9.
 43. Tursi A, Elisei W, Picchio M, Giorgetti GM, Brandimarte G. Moderate-to-severe and prolonged left lower abdominal pain is the best symptom characterizing symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: a comparison with fecal calprotectin in clinical setting. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 218-21.
 44. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Giorgetti GM, Inchinolo CD, Aiello F. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: a case-control study. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 49-55.
 45. Wasvary H, Turfah F, Kadro O, Beauregard W. Same hospitalization resection for acute diverticulitis. *Am Surg* 1999; 65: 632-5.
 46. Hinchey EJ, Schaal PG, Richards GK. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg* 1978; 12: 85-109.
 47. Klarenbeek Br, de Korte N, van der Peet DL, Cuesta MA. Review of current classifications for diverticular disease and a translation into clinical practice. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 207-14.
 48. Tursi A, Elisei W, Picchio M, Brandimarte G. Increased faecal calprotectin predicts recurrence of colonic diverticulitis. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 931-5.
 49. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, Inchinolo CD, Nenna R, Picchio M, et al. Detection of endoscopic and histological inflammation after an attack of colonic diverticulitis is associated with higher diverticulitis recurrence. *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22: 13-9.
 50. Lamps LW, Knapple WL. Diverticular disease-associated segmental colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 27-31.
 51. Ierardi E, Hassan C, Zullo A, De Francesco V, Valle ND, Prencipe S, et al. Segmental colitis associated with diverticula: a rare clinical entity and new challenge for the gastroenterologist. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 794-7.
 52. Tursi A, Elisei W, Brandimarte G, Giorgetti GM, Lecca PG, Di Cesare L, et al. The endoscopic spectrum of segmental colitis associated with diverticulosis. *Colorectal Dis* 2010; 12: 464-70.
 53. Mulhall A, Mahid SS, Petras RE, Galandiuk S. Diverticular disease associated with inflammatory bowel disease-like colitis: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1072-9.
 54. Strate LL, Modi R, Cohen E, Spiegel BM. Diverticular disease as a chronic illness: evolving epidemiologic and clinical insights. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1486-93.
 55. Ricciardi R, Baxter NN, Read TE, Marcello PW, Hall J, Roberts PL. Is the decline in the surgical treatment for diverticulitis associated with an increase in complicated diverticulitis? *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1558-63.
 56. Alonso S, Pera M, Pares D, Pascual M, Gil MJ, Courtier R, et al. Outpatient treatment of patients with uncomplicated acute diverticulitis. *Colorectal Dis* 2010; 12: e278-282.
 57. 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: 1631-5.
58. Kruis W, Meier E, Schumacher M, Mickisch O, Greinwald R, Mueller R, et al. Randomised clinical trial: mesalazine (Salofalk granulate) for uncomplicated diverticular disease of the colon—a placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 680-90.
 59. Parente F, Bargiggia S, Prada A, Bortoli A, Giacosa A, Germanà B, et al. Intermittent treatment with mesalazine in the prevention of diverticulitis recurrence: a randomized multicentre pilot double-blind placebo-controlled study of 24-month duration. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1423-31.
 60. Tursi A, Di Mario F, Brandimarte G, Elisei W, Picchio M, Loperfido S, et al. Intermittent versus every day mesalazine therapy in preventing complications of diverticular disease: a long-term follow-up study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 3244-8.
 61. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingo CD, Aiello F. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: a case-control study. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 49-55.
 62. Raskin JB, Kamm MA, Jamal MM, Márquez J, Melzer E, Schoen RE, et al. Mesalamine does not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials. *Gastroenterology* 2014; 147: 793-802.
 63. Imperiali G, Meucci G, Alvisi C, Fasoli R, Ferrara A, Girelli CM, et al. Segmental colitis associated with diverticula: a prospective study. *Gruppo Di Studio Per Le Malatti e Infiammatorie Intestinali (GSMII)*. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1014-6.
 64. Stollman N, Magowan S, Shanahan F, Quigley E, DIVA Investigator Group. A randomized controlled study of Mesalamine after acute diverticulitis: results of the DIVA trial. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 621-9.
 65. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Picchio M, Forti G, Pianese G, et al. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticula disease – a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 741-51.
 66. Bianchi M, Festa V, Moretti A, Ciaco A, Mangone M, Tomatore V, et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 902-10.
 67. Lanas A, Ponce J, Bignamini A, Mearin F. One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 104-9.
 68. Tursi A, Brandimarte G, Daffina R. Long-term treatment with mesalazine and rifaximin vs. rifaximin alone for patients with recurrent attacks of acute diverticulitis of colon. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 510-5.
 69. Chabok A, Pahlman L, Hjern F, Haajaniemi S, Smedh K, AVOD Study Group. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg* 2012; 99: 532-9.
 70. Isacson D, Thorisson A, Andreasson K, Nikberg M, Smedh K. Outpatient, non-antibiotic management in acute uncomplicated diverticulitis: a prospective study. *Int. Colorectal Dis* 2015; 30: 1229-34.
 71. Rafferty J, Shellito P, Hyman NH, Buie WD. Standards Committee of American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 939-44.
 72. Bargellini T, Martellucci J, Tonelli P, Valeri A. Long-term results of treatment of acute diverticulitis: still lessons to be learned? *Updates Surg* 2013; 65: 125-30.
 73. Andeweg CS, Berg R, Staal JB, Ten Broek RP, van Goor H. Patient-reported outcomes after conservative or surgical management of recurrence and chronic complaints of diverticulitis: Systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 183-90.
 74. Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S, Morris AM. Surgery for diverticulitis in the 21st century: a systematic review. *JAMA Surg* 2014; 149: 292-303.
 75. Brar MS, Roxin G, Yaffe PB, Stranger J, MacLean AR, Buie WD. Colonoscopy following nonoperative management of uncomplicated diverticulitis may not be warranted. *Dis. Colon Rectum* 2013; 56: 1259-64.
 76. Ou G, Rosenfeld G, Brown J, Chan N, Hong T, Lim H, et al. Colonoscopy after CT-diagnosed acute diverticulitis: Is it really necessary? *Can J Surg* 2015; 58: 226-31.
 77. Lahat A, Yahai H, Sakhnini E, Menachem Y, Bar-Meir S. Role of colonoscopy in patients with persistent acute diverticulitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2763-6.
 78. Lahat A, Yanai H, Menachem Y, Avidam B, Bar-Meir S. The feasibility and risk of early colonoscopy in acute diverticulitis: a prospective controlled study. *Endoscopy* 2007; 39: 521-4.
 79. Tursi A, Brandimarte G, Di Mario F, Andreoli A, Annunziata ML, Astergiano M, et al. Development and validation of an Endoscopic Classification of Diverticular Disease of the Colon: The DICA Classification. *Dig Dis* 2015; 33: 68-76.
 80. Tursi A. Prucalopride for the Treatment of Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon. *J Clin Gastroenterol* 2016 [Epub ahead of print].