
Artigo de Revisão

Carboidratos Fermentáveis: estudo de revisão sobre sintomas gastrointestinais e aplicação no Transtorno do Espectro Autista

Fermentable Carbohydrates: review study on gastrointestinal symptoms and application in Autistic Spectrum Disorder



<http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v9i2.7209>

Regina Hobus¹, Giliane Fraga Monk¹, Josiane da Cunha Luçardo¹, Ana Caroline Rocha Romancini¹, Juliana dos Santos Vaz¹, Camila Irignoné Ramos^{1*}, Sandra Costa Valle¹

RESUMO

Objetivo: investigar a literatura sobre o efeito da dieta com baixo teor de carboidratos fermentáveis (FODMAPs) nos sintomas gastrointestinais de indivíduos neurotípicos e espectro autista.

Materiais e Métodos: revisão sistemática, no período entre 2009 e 2019, utilizando-se descritores em inglês e português, das bases de dados Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos, Biblioteca Virtual da Saúde e Portal de Periódicos Capes. **Resultados:** selecionou-se 33 artigos, dois eram do tipo coorte, 10 transversais, nove caso-controle e 12 ensaios clínicos. A maioria dos estudos mostrou que implementação de dieta com baixo teor de FODMAPs melhorou sintomas gastrointestinais em pacientes com doença inflamatória intestinal. No transtorno do espectro autista, a prevalência dos sintomas gastrointestinais foi maior comparada a população em geral. Porém, nenhum

estudo investigou a implementação de dieta com baixo teor de FODMAPs em indivíduos do espectro autista com sintomas gastrointestinais. Apesar disso, alguns estudos indicaram dieta com baixo teor de FODMAPs para a melhora dos sintomas gastrointestinais e comportamentais do espectro autista. **Conclusão:** dieta com baixo teor de FODMAPs mostrou melhora de sintomas gastrointestinais quando aplicada a indivíduos com alterações intestinais. Contudo são necessárias maiores evidências científicas para indicar sua aplicação como medida de rotina no transtorno do espectro autista.

Palavras-chave: Carboidratos Fermentáveis; Transtorno do Espectro Autista; Gastroenteropatias.

ABSTRACT

Objective: To investigate the literature on the effect of a low fermentable carbohydrate diet (FODMAPs) on the gastrointestinal symptoms of neurotypic and autistic spectrum individuals.

Materials and Methods: systematic review, including the period between 2009 and 2019, using descriptors in English and Portuguese, from the United States National Library of Medicine, Virtual Health Library and Capes Journal Portal databases. **Results:** 33 articles were selected, two were cohort, 10 cross-sectional, nine case-control, and 12 clinical trials. Most studies have shown that implementing a diet low in FODMAPs improved gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease. In autism spectrum disorder, the prevalence of gastrointestinal symptoms was higher compared to the general population. However, no studies have investigated the implementation of a diet

¹ Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.

*Autor correspondente: Rua Gomes Carneiro nº1. Pelotas -RS. Brasil. CEP. 96010-610.

E-mail: mila85@gmail.com

Submetido: 15.07.2020

Aceito: 26.10.2020

low in FODMAPs in autistic spectrum individuals with gastrointestinal symptoms. Despite this, some studies have indicated a diet low in FODMAPs for the improvement of gastrointestinal symptoms and autistic spectrum behavior. **Conclusion:** low FODMAPs diet showed improvement of gastrointestinal symptoms when applied to individuals with intestinal changes. However further scientific evidence is needed to indicate its application as a routine measure in autistic spectrum disorder.

Keywords: Fermentable Carbohydrates; Autism Spectrum Disorder; Gastrointestinal Diseases.

INTRODUÇÃO

A prevalência do transtorno do espectro autista (TEA) cresce a cada ano e seu diagnóstico tem ocorrido cada vez mais precocemente, nos primeiros anos de vida¹. As crianças que apresentam o transtorno são caracterizadas com problemas neurológicos e de desenvolvimento, que afetam o comportamento, a interação e a comunicação social, com padrões repetitivos e repertórios restritos de interesses ou atividades^{1,2}.

O TEA está associado a uma maior permeabilidade intestinal, a desordens e sintomas gastrointestinais (SGI), como constipação, diarreia, flatulência e dor abdominal^{2,3}. O aumento da permeabilidade intestinal tem como base o supercrescimento bacteriano, a elevada fermentação e o aumento de substratos e antígenos bacterianos^{2,4}. Em conjunto estes aspectos aumentam a sensibilidade visceral, induzindo a ativação do sistema imune e desencadeiam processos inflamatórios que culminam em desordens e SGI e no comprometimento da qualidade de vida nos indivíduos com TEA^{1,4}.

Os carboidratos fermentáveis (FODMAPs, acrônimo para sua tradução do inglês) são oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis, caracterizados por alta osmolaridade e difícil digestão e absorção, em particular em indivíduos que apresentam alterações intestinais⁴. Estes carboidratos estão presentes naturalmente em alimentos (a base de trigo, centeio, feijões, frutas, vegetais e outros) e quando ingeridos por indivíduos com modificação na barreira intestinal podem desencadear dor abdominal, distensão, gases e diarreia^{5,6}.

No contexto das doenças inflamatórias intestinais, recentemente, os FODMAPs destacam-se como nutrientes cuja restrição pode resultar em benefícios a saúde intestinal⁶. Desta forma, alguns estudos questionam sua aplicabilidade em outras condições, a exemplo do TEA^{7,8}. Paralelamente surgem especulações e propostas para uso de dieta com baixo teor destes carboidratos^{2,3,6}. Contudo, sua aplicação pode limitar o repertório alimentar das crianças, uma vez que inclui a restrição de inúmeros alimentos peculiares a população infantil.

Apesar destas especulações, ao se buscar na literatura científica sobre esses temas relacionados constata-se uma escassez de artigos. É necessário ponderar que há pontos em comum entre os casos destacados e o consumo de carboidratos fermentáveis. Desta forma a restrição de FODMAPs poderia ser uma alternativa no tratamento de pessoas com TEA que apresentem sintomas gastrointestinais⁶. Diante disso, o objetivo deste estudo foi resumir informações do efeito da dieta com baixo teor de FODMAPs sobre sintomas gastrointestinais, assim como seu uso no TEA.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura de artigos originais indexados em periódicos, buscados a partir do propósito de elucidar os conhecimentos a respeito do uso de FODMAPs e suas aplicações em doenças e distúrbios GI, e o transtorno do espectro autista e seus desconfortos e SGI, bem como o uso da dieta com manejo de FODMAPs para o tratamento deste grupo em específico. Restringiu-se a busca para os idiomas inglês e português; para os tipos de estudos, estudos de coorte, transversais, ensaios clínicos, e estudos de caso-controle, realizado com humanos; e tomando um período de 10 anos, entre os anos de 2009 e 2019.

As buscas foram realizadas nas bases de dados Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed), Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) e Portal de Periódicos Capes, utilizando-se dos seguintes descritores em inglês:

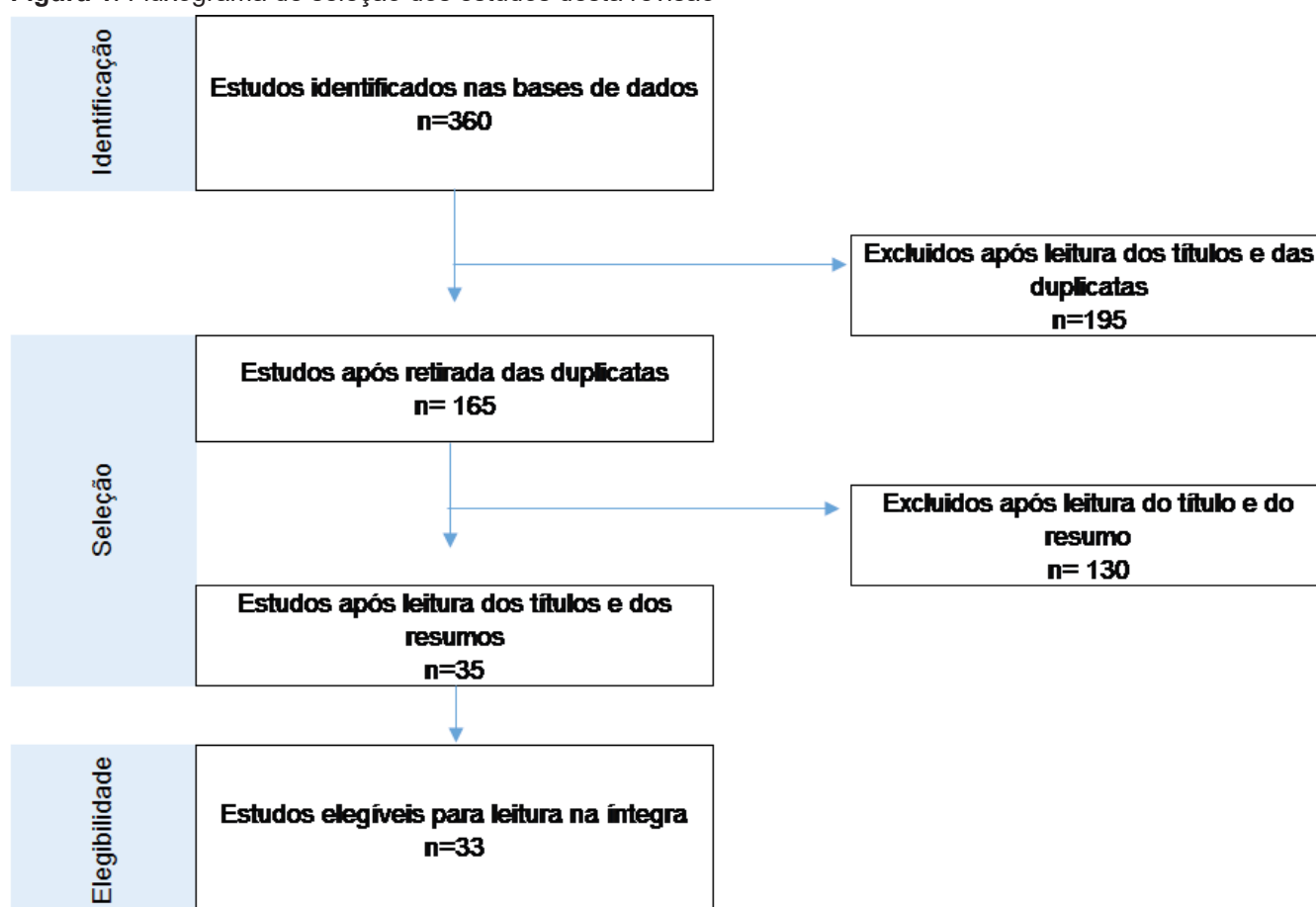
1. "FODMAPs OR fermentable carbohydrates OR nondigestible carbohydrates OR sugar alcohols" AND "gastrointestinal diseases OR

gastrointestinal disorders” para investigar sobre o uso de FODMAPs em populações que sofrem de alterações e sintomas GI;

2. “FODMAPs OR fermentable carbohydrates OR nondigestible carbohydrates OR sugar alcohols” AND “gastrointestinal diseases OR gastrointestinal disorders” AND “autism spectrum disorder OR autistic disorder” para investigar sobre o uso de FODMAPs em populações do espectro autista que sofrem de sintomas GI.

A primeira seleção dos artigos se deu através dos títulos, visando aqueles que contemplavam os descritores, onde foram excluídos artigos repetidos e aqueles que não se encaixavam nos tipos de estudos, anos e idiomas definidos nesta metodologia. A segunda seleção se deu através da leitura dos resumos dos artigos, sendo excluídos aqueles os quais fugiam da temática do estudo. Aqueles que atendiam os critérios de elegibilidade foram alocados e lidos na íntegra para compor o presente trabalho.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos desta revisão



RESULTADOS

Foram selecionados 33 artigos, dentre eles dois estudos de coorte, 10 estudos transversais, nove estudos de caso-controle e 12 ensaios clínicos. Dos estudos, os de coorte avaliaram entre 38 e 90 pacientes adultos^{8,9} nos estudos transversais inclusos, a amostra variou de 16 a 3362 adultos e crianças¹⁰⁻¹⁸ nos estudos de caso-controle participaram de 15 a 960 adultos

e crianças¹⁹⁻²⁷, e os ensaios clínicos com uma amostra de 11 a 110 indivíduos adultos²⁸⁻³⁹.

Os principais objetivos desses estudos foram investigar a melhora dos SGI a partir da dieta com baixo teor de FODMAPs em pacientes com SII, avaliar a eficácia da dieta com baixo teor de FODMAPs sobre os sintomas associados e, ainda, a adesão à dieta. Estudaram entre a comparação de grupos, as alterações das respostas intestinais

e de motilidade, padrões de hidrogênio da respiração e SGI e psicológicos após ingestão de determinados carboidratos.

No que diz respeito a sintomas gastrointestinais na população com TEA os estudos tiveram como objetivos principais avaliar a incidência de SGI, flora intestinal e biomarcadores, investigar a associação com manifestações comportamentais e caracterizar disfunções gastrointestinais comparando estas com as de crianças com desenvolvimento típico.

Os estudos revelam melhoras significativas de alterações e SGI, como redução e alívio após implementação de uma dieta baixa em FODMAPs em pacientes com SII e fibromialgia, pacientes com DII, Distúrbios Gastrointestinais Funcionais (DGIF), pacientes celíacos e em atletas corredores, mostrando sua eficácia. Testes respiratórios identificaram a presença de sintomas após ingestão de açúcares fermentáveis, e mostram produção prolongada de hidrogênio no intestino. Indivíduos com diarreia os quais receberam fórmula enteral com baixo teor de FODMAPs apresentaram melhora significativa desse sintoma.

Os estudos em indivíduos com TEA mostraram presença de SGI e maior vulnerabilidade a estes sintomas quando comparados a população em geral. De acordo com os estudos os SGI estão associados a maior irritabilidade, problemas de humor, ansiedade e comprometimento social. Porém, nenhum estudo investigou o efeito de uma dieta com baixo teor de FODMAPs em indivíduos do espectro autista com sintomas gastrointestinais. Apesar disso, alguns estudos indicam sem base científica o uso de dieta restrita em FODMAPs para melhora dos sintomas gastrointestinais e comportamentais do espectro autista.

DISCUSSÃO

O acrônimo FODMAPs foi designado para descrever um grupo de carboidratos de cadeia curta caracterizados por fermentação no intestino, alta osmolaridade e difícil digestão, são eles, oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis. São facilmente encontrados em nossa alimentação habitual e nada mais são que diferentes tipos de açúcares e fibras^{6,8,12}.

Os oligossacarídeos, ou frutanos, galactooligosacarídeos (GOS) e frutooligosacarídeos (FOS), são extremamente difíceis ou incapazes de serem digeridos pela falta de produção de enzimas capazes de quebrá-los em moléculas menores. Como exemplos de alimentos-fonte temos, beterraba, brócolis, repolho, erva-doce, alho, cebola, ervilha, cebolinha, trigo, centeio, cevada, leguminosas, lentilhas, grão de bico, maçãs, pêssegos, e sob a forma de fibras alimentares, inulina, FOS e GOS^{6,8,12}. Como exemplo de dissacarídeos tem-se a lactose, presente em leite e derivados e que quando há insuficiência da enzima lactase torna difícil a digestão. Os monossacarídeos, como frutose e glicose, são comuns em frutas e sucos de frutas, vegetais, mel e o xarope de milho rico em frutose, adicionado em alimentos processados. Os polióis ou açúcares alcoólicos, ao exemplo de manitol e sorbitol, possuem digestão lenta e propriedades osmóticas, e estão presentes em alimentos como, frutas com caroços, pêssegos e ameixas, alguns vegetais, couve-flor, e como açúcares artificiais, como manitol, sorbitol, xilitol, presentes em alimentos industrializados como chicletes sem açúcar, pastilhas para tosse, e outras balas^{6,12,29}.

A restrição desses alimentos deve ocorrer de forma sequencial e sua reintrodução precisa ser gradual e observada. Na fase de eliminação deve-se considerar que cada indivíduo tolera de forma diferente os diversos tipos de carboidratos. Portanto, a retirada dos alimentos deve ser gradual e mantida. Primeiro deve-se identificar o grupo de carboidratos a serem restritos e na sequência começar a isenção dos alimentos relacionados. Essa isenção precisa ser mantida até a melhora dos sintomas, do contrário a dieta não deve ser levada adiante²⁹. A fase de reintrodução dos alimentos deve ser conduzida lentamente, com um tipo de alimento do grupo de FODMAPs por vez, em quantidades médias normais de consumo, para observação de sintomas durante os dias de teste. Dessa forma é possível conduzir um plano alimentar com base em alimentos melhor digeridos ou suas respectivas quantidades para a fase de manutenção. Determinar quantidades toleráveis é importante visto que há uma gama de alimentos contendo diferentes teores e tipos de FODMAPs utilizados como prebióticos intestinais²⁹.

Com base no conjunto de evidências atuais o tratamento de alterações intestinais com

FODMAPs é aplicável na clínica e mostra melhora nestes casos^{12,31}. No entanto, sua aplicação em outras condições e grupos específicos requer conhecimento sobre estes e do impacto a saúde gerado pela restrição de um amplo conjunto de alimentos comuns da dieta humana.

FODMAPs e doença inflamatória intestinal

As doenças inflamatórias apresentam sintomas comuns como dor abdominal, flatulência, diarreia e constipação. Os efeitos de uma dieta com manejo de FODMAPs no tratamento de condições inflamatórias tem sido estudados, por se mostrar eficaz na redução destes sintomas⁶.

Estes carboidratos fermentáveis por sua alta osmolaridade, baixa absorção e rápida fermentação por bactérias induzem diversos desconfortos GI⁴⁰. A rápida fermentação por bactérias no cólon leva a produção excessiva de gases como o metano e o hidrogênio, relacionados ao inchaço e flatulência, e desencadeamento de demais sintomas intestinais como a dor abdominal por distensão²¹.

Após testes de respiração com mensuração de hidrogênio e metano no ar expirado, autores como Wilder-Smith et al.⁶, identificaram SGI em resposta a ingestão de frutose e lactose, exemplos de FODMAPs. Os produtos da fermentação, como os gases, e a hipersensibilidade colônica à distensão, explicam o desencadear de SGI¹⁹.

O aumento da osmolaridade causada por carboidratos de cadeia curta culmina no aumento da retenção de água no lúmen intestinal²², apontando para maiores sintomas de diarreia. Com isso, é possível redução de tais sintomas por diminuição da carga osmótica com a retirada de alguns FODMAPs, desacelerando o trânsito de líquidos para o intestino³⁸.

Um estudo de Yoon et al.³⁸, clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, com pacientes que receberam nutrição enteral mostrou melhoras significativas no sintoma de diarreia, frequente nesta condição, após a administração de uma dieta com baixo conteúdo de FODMAPs, comparado com aqueles que receberam dieta com maior conteúdo destes, melhorando a absorção de nutrientes e contribuindo para um melhor estado nutricional dos pacientes³⁸.

Estudos como o de Roest e colaboradores⁹ realizado com 90 pacientes com SII, submetidos à uma dieta restrita em FODMAPs, mostram melhoras significativas na maioria dos sintomas, tais como inchaço, diarreia, constipação, flatulência, e desconforto abdominal, assim como o estudo de Staudacher et al.¹³, evidenciando a eficácia da dieta em pacientes com SII, sendo mais eficaz que aconselhamento dietético padrão. A maioria dos pacientes também relataram satisfação quanto aos resultados dos sintomas após intervenção com a dieta¹³.

Segundo Pedersen³⁴ a dieta reduzida em FODMAPs tem efeito benéfico para pacientes dinamarqueses com DII, com redução de sintomas e melhora da qualidade de vida. A restrição de FODMAPs mostrou redução e alívio de SGI em pacientes com DII e em grupos que apresentam sintomas semelhantes^{9,31,33,35}.

FODMAPs e o aumento da permeabilidade intestinal

O supercrescimento bacteriano em decorrência dos carboidratos de cadeia curta mal absorvidos e de rápida fermentação levam ao aumento da permeabilidade intestinal⁵. Alguns ácidos graxos de cadeia curta formados na fermentação podem prejudicar a barreira intestinal⁴¹, resultando em eventos inflamatórios. Uma disbiose provocada por uma vasta colonização bacteriana intestinal e alta fermentabilidade pode induzir a ativação imunológica da mucosa, alterar a motilidade intestinal e aumentar sensibilidade visceral⁴⁷.

De maneira geral, o excesso de moléculas de carboidratos no intestino piora os sintomas, com isso, ao se diminuir ou retirá-los da dieta acaba-se reduzindo desconfortos em pacientes⁴². As pessoas toleram de forma diferente certos tipos de carboidratos devido à falta ou redução de enzimas digestivas, ocasionando problemas e desconfortos com maior facilidade. Os sintomas desencadeados pela ingestão de FODMAPs podem ser maiores entre aqueles os quais já sofrem com SGI funcionais, maior permeabilidade intestinal por outras causas, distúrbios ou doenças GI inflamatórias ou não, somando-se ou mesmo agravando o quadro.

TEA e permeabilidade intestinal

Os pacientes com TEA cursam com maior prevalência de SGI se comparados com aqueles com desenvolvimento típico, sendo ainda associados com a severidade do autismo²³. Esse aumento nos distúrbios GI pode estar ligado a diversos mecanismos, como uma disbiose frequentemente associada a um aumento da permeabilidade intestinal, permitindo a passagem de metabólitos bacterianos que podem afetar o sistema nervoso central^{43,44}.

Grande parte das crianças com TEA apresenta pelo menos um sintoma GI, e estes podem estar associados com o agravamento de sintomas comportamentais²⁶. Nikolov et al¹⁷, em seu estudo avaliou a presença e o impacto de SGI em uma amostra de 172 crianças com distúrbios invasivos do desenvolvimento, onde 39 delas mostraram resultados positivos para problemas GI, como a constipação e diarreia em sua maioria.

Em comparação com indivíduos controles, aqueles com TEA mostraram um aumento da permeabilidade intestinal, possibilitando a passagem de substâncias como peptídeos derivados da digestão de alimentos através da mucosa intestinal, levando a anormalidades no comportamento⁴⁴. Dada a hiperpermeabilidade intestinal, podem atravessar e circular na corrente sanguínea também macromoléculas, toxinas, antígenos patogênicos, e outras substâncias alimentares ou aquelas produzidas pela ação de bactérias presentes, as quais podem induzir resposta anti-inflamatória local e/ou sistêmica.

Tem sido postulado que uma barreira intestinal alterada estaria associada a disfunção da barreira hematoencefálica em indivíduos com TEA, permitindo a passagem de antígenos por ambas as barreiras, os quais poderiam trazer prejuízos para o sistema nervoso central, a exemplo da neuroinflamação, bem como outras consequências neurológicas⁴⁴.

Assim como um comprometimento da permeabilidade intestinal é comum no TEA, ela também é comum em doenças como SII e a DII, as quais são estudadas e tratadas com o manejo de FODMAPs⁴⁵. Dessa forma, estratégias dietoterápicas com a finalidade de restaurar a integridade da barreira intestinal se mostram interessantes, permitindo possíveis melhoras em sintomas e auxiliando no tratamento de condições que são agravadas por tal.

De acordo com Hustoft et al.³², estudo pioneiro mostrando o efeito da dieta com FODMAPs sobre o perfil de citocinas, ao coletar amostras de sangue de pacientes com SII para quantificar citocinas pró-inflamatórias, observou que os valores séricos diminuíram após três semanas de dieta com baixo teor de FODMAPs, o que sugere redução da atividade das mesmas em uma resposta inflamatória. O mesmo estudo também mostrou melhoras significativas dos SGI e alterações na microbiota após a administração da dieta³².

Uso e aplicação da dieta baseada no teor de FODMAPS

Nos últimos anos a abordagem dietética com base no teor de FODMAPs tem sido utilizada em situações de desconforto e presença de SGI, sejam estes isolados ou associados a doenças intestinais¹⁴.

Os efeitos sobre a motilidade GI em pacientes com SII e controles saudáveis foram analisados no estudo de Masuy et al²⁰ após administração intragástrica de FODMAPs, identificando um aumento de SGI como inchaço, dor e flatulência, mostrando sensibilidade a infusão de determinados carboidratos, apoiando este tipo de abordagem no tratamento desta condição²⁰.

A dieta deve ser acompanhada e passa a ser otimizada com a ajuda de um profissional nutricionista. A longo prazo a dieta deve ser avaliada quanto aos benefícios, podendo trazer consequências nutricionais, como deficiências de nutrientes, desordens alimentares e alterações na microbiota, devido à restrição de grupos ou tipos de alimentos^{40,47}. Esse cuidado deve ser maior em populações com TEA, devido a característica seletiva deste grupo². E em se tratando de crianças é necessário acompanhamento contínuo visto que em fases de crescimento as restrições devem ser feitas com cautela e o estado nutricional acompanhado, permitindo-se adequação nutricional e um crescimento adequado⁴⁷.

CONCLUSÃO

A crescente abordagem dietética com alimentos contendo FODMAPs tem bases científicas e experiências práticas. As vantagens e desvantagens da dieta também devem ser levadas em conta, bem como sua aplicação deve

ser de forma cuidadosa, por indivíduos instruídos e capacitados sobre tal procedimento. Conclui-se que a dieta com baixo teor de FODMAPs mostrou melhora de SGI quando aplicada a indivíduos com alterações intestinais. Contudo são necessárias maiores evidências científicas para indicar sua aplicação como medida de rotina no TEA.

REFERÊNCIAS

- American Psychiatric Publishing. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association 5th ed. Arlington, VA; 2013.
- McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133(5), 872-883.
- Maenner MJ, Arneson CL, Levy SE, Kirby RS, Nicholas JS, Durkin MS. Brief report: Association between behavioral features and gastrointestinal problems among children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2012;42 (7), 1520-1525.
- Neuhaus E, Bernier RA, Tham SW, Webb SJ. Gastrointestinal and psychiatric symptoms among children and adolescents with autism spectrum disorder. *Frontiers in Psychiatry* 2018;9, 515.
- Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought—western lifestyle and susceptibility to Crohn’s disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21.12: 1399-1409.
- Wilder-Smith CH, Olesen SS, Materna A, Drewes AM. Fermentable sugar ingestion, gas production, and gastrointestinal and central nervous system symptoms in patients with functional disorders. *Gastroenterology* 2018;155(4), 1034-1044.
- Ferro P, Prasad R. Diets for Autism Spectrum Disorder: Learning from IBD and IBS Treatments. *Alternative and Complementary Therapies* 2016;22(2), 54-58.
- Marum AP, Moreira C, Saraiva F, Tomas-Carus P, Sousa-Guerreiro C. A low fermentable oligo-di-mono saccharides and polyols (FODMAP) diet reduced pain and improved daily life in fibromyalgia patients. *Scand J Pain* 2016;13(1), 166-172.
- De Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA, Batman B, O’Brien LA, Leeper JA, et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract* 2013;67(9), 895-903.
- Lis D, Ahuja KD, Stellingwerff T, Kitic CM, Fell J. Food avoidance in athletes: FODMAP foods on the list. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016;41(9), 1002-1004.
- Pourmand H, Keshteli AH, Saneei P, Daghighzadeh H, Esmailzadeh A, Adibi P. Adherence to a low FODMAP diet in relation to symptoms of irritable bowel syndrome in Iranian adults. *Digestive Diseases and Sciences* 2018;63(5), 1261-1269.
- Prince AC, Myers CE, Joyce T, Irving P, Lomer M, Whelan K. Fermentable carbohydrate restriction (low FODMAP diet) in clinical practice improves functional gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(5), 1129-1136.
- Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, Lomer MC. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPS) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2011;24(5), 487-495.
- Wiffin M, Smith L, Antonio J, Johnstone J, Beasley L, Roberts J. Effect of a short-term low fermentable oligosaccharide, disaccharide, monosaccharide and polyol (FODMAP) diet on exercise-related gastrointestinal symptoms. *J Int Soc Sports Nutr* 2019;16(1), 1.
- Wilder-Smith CH, Olesen SS, Materna A, Drewes AM. Predictors of response to a low FODMAP diet in patients with functional gastrointestinal disorders and lactose or fructose intolerance. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(8), 1094-1106.
- Mazefsky CA, Schreiber DR, Olino TM, Minshew NJ. The association between emotional and behavioral problems and gastrointestinal symptoms among children with high-functioning autism. *Autism* 2014;18(5), 493-501.
- Nikolov RN, Bearss KE, Lettinga J, Erickson C, Rodowski M, Aman MG., et al. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2009;39(3), 405-413.
- Gorrindo P, Williams KC, Lee EB, Walker LS, McGrew SG, Levitt P. Gastrointestinal dysfunction in autism: parental report, clinical evaluation, and associated factors. *Autism Res* 2012;5(2), 101-108.
- Major G, Pritchard S, Murray K, Alappadan JP, Hoad CL, Marciani L et al. Colon hypersensitivity to distension, rather than excessive gas production, produces carbohydrate-related symptoms in individuals with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017;152(1), 124-133.

20. Masuy I, Van Oudenhove L, Tack J, Biesiekierski JR. Effect of intragastric FODMAP infusion on upper gastrointestinal motility, gastrointestinal, and psychological symptoms in irritable bowel syndrome vs healthy controls. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(1), e13167.
21. 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), 1366-1373.
22. Undseth R, Berstad A, Kløw NE, Arnljot K, Moi KS, Valeur J. Abnormal accumulation of intestinal fluid following ingestion of an unabsorbable carbohydrate in patients with irritable bowel syndrome: an MRI study. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(12), 1686-1693.
23. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism—comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC gastroenterology.* 2011;11(1), 22.
24. Smith RA, Farnworth H, Wright B, Allgar V. Are there more bowel symptoms in children with autism compared to normal children and children with other developmental and neurological disorders? A case control study. *Autism.* 2009;13(4), 343-355.
25. Ibrahim SH, Voigt RG, Katusic SK, Weaver AL, Barbaresi WJ. Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: a population-based study. *Pediatrics.* 2009;124(2), 680–686.
26. Chaidez V, Hansen, RL, Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J Autism Dev Disord* 2014;44(5), 1117-1127.
27. Pang KH, Croaker GDH. Constipation in children with autism and autistic spectrum disorder. *Pediatr Surg Int* 2011;27(4), 353-358.
28. Cox SR, Prince AC, Myers CE, Irving PM, Lindsay JO, Lomer MC, et al. Fermentable carbohydrates [FODMAPS] exacerbate functional gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, re-challenge trial. *J Crohn Colitis* 2017;11(12), 1420-1429.
29. Eswaran S, Farida JP, Green J, Miller JD, Chey WD. Nutrition in the management of gastrointestinal diseases and disorders: The evidence for the low fodmap diet. *Curr Opin Pharmacol* 2017;37, 151-157.
30. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, Simrén M. Diet low in FODMAPS reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149(6), 1399-1407.
31. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPS reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146(1), 67-75.
32. Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, Valeur J, Brokstad K, Hatlebakk JG, et al. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29(4), e12969.
33. Lis DM, Stellingwerff T, Kitic CM, Fell JW, Ahuja KD. Low FODMAP: A preliminary strategy to reduce gastrointestinal distress in athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50(1), 116-23.
34. Pedersen, N, Ankersen DV, Felding M, Wachmann H, Végh Z, Molzen L., et al. Low-FODMAP diet reduces irritable bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2017;23(18), 3356.
35. y López NP, Torres-López E, Zamarripa-Dorsey F. Clinical response in Mexican patients with irritable bowel syndrome treated with a low diet low in fermentable carbohydrates (FODMAP). *Revista de Gastroenterología de México (English Edition).* 2015;80(3), 180-185.
36. Roncoroni L, Bascuñán K, Doneda L, Scricciolo A, Lombardo V, Branchi F, et al. A low FODMAP gluten-free diet improves functional gastrointestinal disorders and overall mental health of celiac disease patients: A randomized controlled trial. *Nutrients.* 2018;10(8), 1023.
37. Staudacher HM, Lomer MC, Farquharson FM, Louis P, Fava F, Franciosi E, et al. A diet low in FODMAPS reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and a probiotic restores bifidobacterium species: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2017;153(4), 936-947.
38. Yoon SR, Lee JH, Lee JH, Na GY, Lee KH, Lee YB, et al. Low-FODMAP formula improves diarrhea and nutritional status in hospitalized patients receiving enteral nutrition: a randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *Nutr J* 2015;14(1), 116.

39. Zahedi MJ, Behrouz V, Azimi M. Low fermentable oligo-di-mono-saccharides and polyols diet versus general dietary advice in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33(6), 1192-1199.
40. Goebel-Stengel M, Mönnikes H. "Kohlenhydratmalabsorption: Unverträglichkeit fermentierbarer Oligo-, Di-, Monosaccharide und Polyole (FODMAP) als häufige Ursache unklarer abdomineller Beschwerden." *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2014;139.24: 1310-1314.
41. Nyman M. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. *Br J Nutr* 2002;87(S2), S163-S168.
42. Barbalho SM, Goulart RDA, Aranão ALDC, de Oliveira PGC. Inflammatory bowel diseases and fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols: an overview. *J Med Food* 2018;21(7), 633-640.
43. Barnhill K, Devlin M, Moreno HT, Potts A, Richardson W, Schutte C, et al. Brief Report: Implementation of a Specific Carbohydrate Diet for a Child with Autism Spectrum Disorder and Fragile X Syndrome. *J Autism Dev Disord* 2018;1-9.
44. Fowlie G, Cohen N, Ming X. The perturbation of microbiome and gut-brain axis in autism spectrum disorders. *Int J Mol Sci* 2018;19(8), 2251.
45. Spiller R, Major G. IBS and IBD—separate entities or on a spectrum?. *Nature reviews. Gastroenterol hepatol* 2016;13(10), 613.
46. Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and recent developments of the low-FODMAP diet. *Gastroenterol hepatol* 2017;13(1), 36.
47. Pensabene L, Salvatore S, Turco R, Tarsitano F, Concolino D, Baldassarre M, et al. Low FODMAPs diet for functional abdominal pain disorders in children: critical review of current knowledge. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)* 2019;95(6), 642-656.