

Der er utilstrækkelig evidens for effekten af low FODMAP-diæt ved colon irritabile

Laura Rindom Krosgaard, Malene Lyngesen & Peter Bytzer

STATUSARTIKEL

Medicinsk Afdeling, Køge Sygehus

Ugeskr Læger
2015;177:V12140741

Colon irritabile (IBS) er en hyppigt forekommende funktionel mave-tarm-lidelse [1]. I Danmark har 16% af den voksne befolkning under 50 år symptomer på IBS [2]. IBS er karakteriseret ved smerter/ubehag i maven i relation til ændret afføringsmønster, herunder vekslende afføringsfrekvens- og konsistens. Mange patienter med IBS angiver, at deres symptomer er associeret til kosten og forværres ved indtag af bestemte fødevarer [3, 4].

Behandlingen er begrænset, alene symptomatisk og omfatter blandt andet kost- og livsstilsændringer. Flere diætiske tiltag er blevet undersøgt med varierende resultater [5]. I de senere år har fokus været rettet mod den såkaldte low-FODMAP-diæt (LFD). FODMAP er et akronym for en gruppe af fermenterbare kortkædede kulhydrater: *fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyoles* (Tabel 1).

FODMAPs absorberes i begrænset omfang i tyndtarmen og når colon ufordøjet. De medfører osmotisk øgning af væskeindhold i tarmlumen og øget luftproduktion pga. bakteriel fermentering [6]. Dette forekommer hos både raske [7] og patienter med IBS, hvor det menes at forårsage symptomer pga. visceral hypersensitivitet og ændret motilitet [6, 8].

LFD påbegyndes med en eliminationsperiode på 4-8 uger, hvor fødevarer med et højt indhold af FODMAPs udelades/begrænses. Når patienten er

symptomfri, reintroduces FODMAP-holdige fødevarer igen, én ad gangen, for at afklare hvilke FODMAPs der tåles og i hvilken mængde.

Denne relativt nye diæt er meget omtalt, og store mængder information er tilgængelig på internettet, hvorfor patienter med IBS efterspørger den som behandlingsalternativ. Visse eksperter anbefaler LFD som førstevalgsbehandling ved IBS [9].

Formålet med denne artikel er at gennemgå den eksisterende evidens for effekterne af LFD på symptomer ved IBS.

OBSERVATIONELLE STUDIER

I tre retrospektive studier har man opgjort effekterne af diætvejledning i LFD ved IBS [10-12] (Tabel 2). I et studie sammenlignede man med effekterne af sædvanlige kostråd ved IBS (som historiske kontrolpersoner) [11], og i et andet sammenlignede man med ingen diætvejledning [12]. I alle tre studier fandt man god effekt af LFD, som var bedre end enten ingen vejledning eller sædvanlige kostråd.

I et dansk prospektivt studie blev symptomer og livskvalitet før og efter LFD vejledning fulgt hos 19 patienter med IBS [13]. Der blev fundet bedring i alle parametre, dog overvejende hos otte patienter, som havde IBS med diarré. I et studie fra New Zealand [14] angav 72% af patienterne tilfredsstillende symptomkontrol ved opfølgning lidt mere end et år efter diætvejledning i LFD. Validiteten af dette studie hæmmes dog af, at kun 47% (90/192) af patienterne gennemførte. Derudover rapporterede 14,4%, at de kun fulgte diæten mindst halvdelen af tiden, og 24,4% at de ikke var adhærente til diæten.

RANDOMISEREDE FORSØG

Man har i seks randomiserede forsøg rapporteret om effekten på IBS-symptomer ved restriktion af eller provokation med FODMAPs (Tabel 3). I fire forsøg anvendte man overkrydsningsdesign [9, 16, 18, 19] med udvaskningsperiode, og i to anvendte man paralleldesign [15, 17]. Interventionen varierede fra to dage til fire uger. I fem af forsøgene var patienterne forsøgt blindet; i fire af dem enten ved at alle måltider blev leveret, eller ved at FODMAPs blev tilsat kosten (provokationsforsøg).

De viste produkter kan ikke købes i Danmark. Foto gengives med tilladelse fra www.fodmap-factory.com.



I et randomiseret forsøg med 65 deltagere sammenlignede man vejledning i LFD med sædvanlig diætvejledning til patienter med IBS [19]. I begge interventionsgrupper sås der reduktion i symptomscore efter fire uger, men der blev ikke fundet forskel mellem grupperne. I et ikkeblindet, engelsk forsøg med 41 deltagere, der var randomiseret til enten LFD eller til at følge habituel kost, fandt man signifikant bedre symptomkontrol efter fire uger hos LFD-gruppen [17]. Forskellen mellem LFD-gruppen og kontrolgruppen fremkom dog primært ved en ikkeforklaret forværring i symptomkontrol hos de patienter, der fortsatte på deres sædvanlige kost.

I et veldegnat dobbeltblindet forsøg med 25 selekterede patienter med IBS og fruktosemalabsorption samt symptomatisk effekt af langvarig LFD (medianperiode 24 måneder) fandt man symptomgenembrud ved provokation med FODMAPs i form af testdrik med fruktose- eller fruktanblandinger i høje doser [19]. En glukoseblanding fungerede som placebokontrol og medførte ikke symptomer. I et lignende design afprøvede man effekterne af provokation med glutentilskud i lav eller høj dosis under fortsat LFD hos patienter, der havde IBS og selvrapporteret glutentolerans, men uden påvist cøliaki [16]. Selvom der ikke kunne påvises forskelle i symptomangivelse



TABEL 1

Fermentable oligo-, di- and monosacharides and polyoles.

Oligosakkarider	Disakkarider	Monosakkarider	Polyoler/sukkeralkoholer
Fruktaner: fruktooligosakkarider Galaktaner: galaktooligosakkarider	Laktose	Fruktose i overskud af glukose	Isomalt, mannitol, maltitol, sorbitol, xylitol
<i>Eksempler</i> Hvede, rug, hvidløg, løg, porre, linser, kikærter	Laktoseholdige mejeriprodukter, fløde-/mælkeis, friskost, mascarpone	Æble, pære, vandmelon, svesker, abrikos, honning, asparges	Sukkerfrit tyggegummi/pastiller, abrikos, avocado, blommer, blomkål, svesker, kirsebær, svampe



TABEL 2

Low FODMAP diæt til colon irritabile. Observationelle studier.

Reference	n	Studiedesign	Varighed	Symptomscore	Effekt mål	Fund
Pedersen <i>et al</i> , 2014 [13]	19	Prospektivt Kontrolperiode efterfulgt af intervention med vejledning i LFD ved diætist	6 uger	IBS-SSS IBS-QoL	Forskel i symptomer registreret ved IBS-SSS og IBS-QoL	Reduktion i IBS-SSS og IBS-QoL under LFD
de Roest <i>et al</i> , 2013 [14]	192	Prospektivt Vejledning i LFD, inkl. reintroduktion af FODMAPs ved diætist	15,7 mdr. (mean)	GI-symptomspørgeskema	Bedring i IBS-symptomer under LFD	90/192 (47%) gennemførte opfølgningen Positiv ændring i næsten alle rapporterede symptomer under LFD 62/86 (72%) angav tilfredsstillende symptomkontrol
Østgaard <i>et al</i> , 2012 [12]	114	Retrospektivt Spørgeskema til patienter med IBS vejledt i LFD 2 år tidligere, samt til patienter, der havde IBS og ikke havde fået diætistvejledning og til raske kontroller	Ikke defineret	SF-NDI IBS-QoL Birmingham IBS Symptom Questionnaire	Effekten af diætist vejledning på fødeindtag, livskvalitet og symptomer	Patienter, der havde IBS og ikke havde fået diætistvejledning, havde lavest livskvalitet Smerter i abdomen bedret hos patienter, der havde IBS og havde fået diætistvejledning.
Staudacher <i>et al</i> , 2011 [11]	82	Retrospektivt Patienter med IBS vejledt i vanlige IBS-kostråd sammenlignes med patienter med IBS vejledt i LFD	2-6 mdr.	IBS Global Improvement Scale	Den kliniske effekt af LFD sammenlignet med standard-IBS-kostråd	32/42 (76%) i LFD-gruppen vs. 20/37 (54%) i standardkostrådgruppen angav tilfredsstillende symptomkontrol
Shepherd <i>et al</i> , 2006 [10]	62	Retrospektivt Vejledning i diæt ved fruktosemalabsorption (som LFD) ved diætist	14 mdr. (median)	Self-assessment Symptom Score	Reduktion i IBS-symptomer	46/62 (74%) angav reduktion i alle IBS-symptomer

FODMAP = fermentable oligo-, di- and monosacharides and Polyoles; GI = gastrointestinal; IBS = colon irritabile; IBS-SSS = IBS Symptom Severity Scale; IBS-QoL = IBS Quality of Life Scale; LFD = low-FODMAP diæt; SF-NDI = Short Form Nepean Dyspepsia Index.

TABEL 3

Low FODMAP-diæt til colon irritabile. Randomiserede forsøg.

Reference	n	Studiedesign	Intervention	Varighed
Böhn et al, 2014 [15]	65	Parallelgruppe Patienter blindet	Vejledning ved diætist i LFD eller vanlige kostråd til IBS-patienter	4 uger
Halmos et al, 2014 [9]	30	Overkrydsning med udvaskningsperiode Patienter blindet	Overkrydsning mellem LFD og australsk standardkost Alle måltider forsynet	3 uger på hver diæt
Biesiekierski et al, 2013 [16]	37	Overkrydsning med udvaskningsperioder Dobbeltblindet	Baseline på 2 ugers LFD Randomisering til 3 arme: LFD med provokation af høj gluten, lav gluten eller placebo Overkrydsning til alle 3 arme Alle måltider forsynet	2 uger LFD efterfulgt af 3 arme a 1 uge med udvaskning
Staudacher et al, 2012 [17]	41	Parallelgruppe Kun patienter, der havde IBS med diarré eller oppustethed	Vejledning ved diætist i LFD Kontrolgruppe vejledt i at fortsætte sædvanlig kost.	4 uger
Ong et al, 2010 [18]	15	Overkrydsning med udvaskningsperiode Patienter blindet	Overkrydsning mellem LFD og HFD Alle måltider forsynet	2 dage
Shepherd et al, 2008 [19]	25	Overkrydsning med udvaskningsperioder Dobbeltblindet IBS-patienter med fruktosemalabsorption med symptomatisk effekt af langvarig LFD	Fortsat LFD igennem hele forsøget Overkrydsning til provokation med 4 forskellige substrater: fruktaner, fruktose, fruktaner og fruktose eller placebo (glukose) i eskalerende doser	2 uger

BSC = Bristol Stool Scale Chart; FODMAP = fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyoles; GI = gastrointestinal; GSRS = Gastrointestinal Symptom Rating Scale; HFD = *high* FODMAP-diæt; IBS = colon irritabile; IBS-SSS = IBS Symptom Severity Scale; LFD = *low* FODMAP-diæt; VAS = visuel analog skala.

eller objektiverbare parametre mellem de tre arme (høj- eller lavdosis gluten og placebo) var der alligevel forværring i IBS-symptomer i hver af de tre arme sammenlignet med indkøringsperioden, til trods for fortsat LFD.

I et randomiseret, blindet overkrydsningsforsøg sammenlignede man effekterne af LFD med en

australsk standardkost efter en *baseline*-periode på en uge på habituel kost [9]. Begge diæter blev givet i tre uger med en mellemliggende udvaskningsperiode for at mindske risikoen for *carry-over*-effekter.

Symptomer blev scoret dagligt på en visuel analog skala (VAS). De sidste fem dage på hver diæt samlede patienterne al afføring, som straks blev frosset. Afføringens frekvens, konsistens og vægt blev efterfølgende evalueret af en uafhængig bedømmer. Det primære endepunkt var forskellen i symptomer i de sidste 14 dage på hver diæt. I alt 30 patienter gennemførte forsøget. Heraf kunne de 25 (83%) korrekt identificere LFD på trods af forsøget på blinding. I *baseline*-perioden var den gennemsnitlige VAS-score 36. Under LFD faldt scoren til 22,8, mens den steg til 44,9 på australsk standardkost. Disse forskelle var statistisk signifikante. Effekterne fandtes både hos patienter med IBS med diarré og hos patienter med IBS med obstipation. Der var ligeledes signifikante forskelle til fordel for LFD i oppustethed, mavesmerter og utilfredshed med afføringens konsistens. Derimod fandt man ingen forskelle i den uafhængige bedømmelse af afføringernes konsistens, frekvens eller vægt.



FAKTABOKS

Mange patienter med colon irritabile (IBS) angiver, at deres symptomer er associeret til kost.

Der er evidens for, at et højt indtag af *fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyoles* (FODMAPs) kan inducere gastrointestinale symptomer.

Low FODMAP-diæten (LFD) antages at kunne mindske IBS-symptomer.

Af 11 studier (seks randomiserede) har man i alle, undtagen ét, fundet en positiv effekt af LFD.

Der er betydelige metodologiske svagheder (manglende kontrolgruppe, mangelfuld blinding) ved studierne.

Det er sandsynligt at LFD's effekt på IBS primært kan tilskrives et placeborespons.

Effekten af reintroduktionsperioden, som er et vigtigt aspekt af LFD, er ikke undersøgt.

Effekten af LFD på uselektede patienter med IBS i primærsektoren er ikke undersøgt.

Symptomscore	Objektivt mål	Effekt mål	Fund
IBS-SSS	Ingen	Reduktion på > 50 point på IBS-SSS	Reduktion i IBS-SSS Ingen forskel mellem grupperne
VAS 0-100	Opsamling af afføring (frekvens, konsistens, vægt)	Forskel i GI-symptomscore	Signifikant lavere symptomscore under LFD Ingen forskelle i objektive mål
VAS 0-100	Accelerometer Opsamling af fæces (pH, vægt)	Forskel i GI-symptomscore Subjektiv opfattelse af træthed	Signifikant bedring i symptomscore og træthed under LFD, men signifikant forværring under alle 3 behandlingsarme på trods af LFD Ingen forskelle i objektive mål
4-pointskala baseret på GSRS BSC	Mikrobiologiske og molekylær-biologiske fæcesanalyser	Symptomkontrol (tilfredshed med behandlingen) LFD-effekter på mikrobiota	Signifikant bedre symptomkontrol i LFD-gruppen (37% før, 68% under) men forværring i gruppen på uændret kost (58% før, 23% under). Reduktion i bifidobakterier under LFD
5 GI-symptomer (4-pointskala) dag 2 Træthed (4-pointskala)	Pusteprøver (brint og metan)	Effekt af FODMAPs på brint- og metanproduktion og sammenhæng med GI-symptomer	Mildere symptomer og mindre træthed under LFD sammenlignet med HFD Ingen forskel i metanproduktion Ingen association mellem brint- og metanproduktion og symptomer
VAS 0-100		Symptomkontrol (tilfredsstillende kontrol med IBS-symptomer)	Signifikant færre rapporterede symptomkontrol under indtag af »aktive« højdosissubstrater i forhold til placebo Dosis-respons-effekt

DISKUSSION

Det stiller store udfordringer til design og gennemførelse at undersøge de symptomatiske effekter af en diæt som behandling ved IBS, blandt andet fordi det er svært at blinde interventionen. Dette gøres bedst ved, at forsøgsdeltagerne forsynes med alle måltider, men herved mistes der generaliserbarhed, da den egentlige intervention består i vejledning ved en diætist i den foreslåede kostomlægning med risikoen for, at diæten ikke kan overholdes.

Behandlingsforsøg ved IBS er vanskelige, blandt andet på grund af et højt placeborespons uanset interventionens karakter [20]. Det er derfor afgørende, at effekten af diætetisk intervention studeres i et randomiseret, placebokontrolleret og blindet design. Af de seks randomiserede forsøg [9, 15-19] viste de fem en positiv effekt af LFD. Imidlertid kan valget af kontrolgruppe kritiseres. *Halmos* [9] randomiserede til overkrydsning mellem LFD og australsk standardkost. Indholdet af FODMAPs i denne kontrol-diæt oversteg imidlertid langt indholdet af FODMAPs i *baseline*-diæten, hvorfor den i stedet kunne betegnes som en *high* FODMAP-diæt (HFD). I et forsøg [19] belastedes patienterne med tre testdrikke, der inde-

holdt op til 19 g fruktaner, 50 g fruktose eller placebo (20 g glukose). Til sammenligning påviste *Halmos*, at patienter med IBS og raske kontrolpersoner habituel indtog 4 g oligosakkarider (inklusive fruktaner) og 19 g fruktose pr. dag [9]. Patienterne i provokationsforsøget rapporterede i mindre grad om symptomkontrol ved indtag af højdosiss fruktose og fruktaner end ved placebo, mens en lignende forskel ikke sås ved indtag af mindre, klinisk relevante doser [21].

Kun i et forsøg [15], der indtil videre kun er rapporteret i abstraktform, fandt man ingen forskel i symptomrespons mellem gruppen, der var randomiseret til LFD, og kontrolgruppen. I dette forsøg var kontrolbehandlingen de sædvanlige kostråd til patienter med IBS. *I Biesiekierski et al's* forsøg [16] randomiserede man ikke til selve LFD, men til tre provokationsarme (høj gluten, lav gluten og placebo), der blev tillagt LFD efter en ikkeblindet, indkøringsperiode på to uger, hvor alle patienter indtog LFD. Patienterne rapporterede om bedring i symptomerne under LFD og forværring under alle provokationerne, inkl. placebo, på trods af fortsat LFD. Disse effekter tyder på, at symptomlindringen på LFD i indkøringsperioden var placebodrevet ud fra en forventning om

bedring, og at forværringen under alle tre provokationsarme var nocebodrevet ud fra forventningen om, at gluten ville forværre symptomerne. Disse udsving i symptomkontrol rapporteredes vel at mærke på trods af en vedvarende behandling med LFD. Det er endvidere bemærkelsesværdigt, at de rapporterede effekter på symptomer ikke kunne korreleres til objektiverbare effektmål. I andre forsøg, hvor effekten af diæten er forsøgt objektiveret, f.eks. på fæcesvolumen og -konsistens, har udfaldet ligeledes været negativt, bortset fra en reduktion i bifidobakterier i fæces [9, 17, 18].

Det er foreslået, at en gruppe af patienter med IBS og såkaldt fruktosemalabsorption skulle opleve gastrointestinale gener ved indtag af fruktose og fruktaner [6]. Dog er evidensen for fruktosemalabsorption som nosologisk enhed usikker [7, 22] og den kliniske betydning tvivlsom. I studiet af Ong [18] udførte man pusteprov før og under intervention med LFD og HFD. Der blev ikke fundet nogen forskel i brint- og metanproduktion mellem patienter med IBS og kontrolpersoner ved *baseline*. Alle producerede mere brint under HFD end LFD, patienter med IBS i højere grad end kontrolpersoner, og der var ingen forskel i metanproduktionen. Derudover fandt man ingen association mellem induktion af gastrointestinale symptomer og brint- og metanproduktion. Resultaterne taler imod, at symptomerne skulle være induceret af fruktosemalabsorption.

Tid til effekt på symptomer af LFD varierer betydeligt. I et forsøg [18] var interventionen af to dages varighed, og der rapporteredes om effekt allerede efter én dag, selv på et så uspecifikt symptom som træthed. Halmos *et al* [9] fandt, at effekten indtrådte i løbet af syv dage, mens man i et retrospektivt studie rapporterede, at effekten indtrådte efter ca. tre en halv uge [11]. Der er endnu ikke påvist nogen forskel i effekt på symptomer mellem subtyper af patienter med IBS, klassificeret efter dominerende afføringsmønster (diarré eller obstipation). En så generaliseret effekt af diætetisk intervention på alle afføringsmønstre, smerter, oppustethed, velbefindende og træthed bidrager til indtrykket af, at en placeboeffekt er den væsentligste mekanisme.

Patienterne i studierne var overvejende blevet henvist enten til en gastroenterolog [12, 15-18] eller til en diætist [10, 11, 14, 16, 19] eller rekrutteret fra pusteprovcentre, hvor der udføres test for fruktosemalabsorption [9, 14]. De inkluderede patienter kan derfor have udgjort en selekteret population, der var særligt motiveret for diætetisk intervention. Der er derimod mangel på studier, hvor man har undersøgt effekten på patienter med IBS i primærsektoren.

Et vigtigt led i LFD er reintroduktionsperioden,

der sikrer, at patienterne på længere sigt får en varieret kost med sufficient fiberindtag. Kun i ét af forsøgene er der inkluderet en sådan reintroduktionsperiode [14]. Det er dog ikke angivet, om patienterne reelt foretog reintroduktion, og om dette påvirkede symptomerne. Der er derfor mangel på studier af, om det fulde koncept af diætetisk LFD-vejledning har en effekt på IBS-symptomer.

Anbefalingen af LFD som førstevalgsbehandlingstilbud til patienter med IBS hviler på et mangelfuldt grundlag, der udgøres af observationelle studier og randomiserede interventionsforsøg præget af metodologiske svagheder. Der synes at være evidens for, at FODMAPs i høje doser kan inducere gastrointestinale symptomer, men den kliniske relevans af dette er begrænset. Der mangler evidens for at LFD giver bedre symptomkontrol end traditionelle kostråd til patienter med IBS og for, at et eventuelt symptomrespons fortsættes under reintroduktionsperioden. Der er mange indikationer på, at effekten af LFD primært er placebodrevet. Derudover mangler der studier af effekten af diæten på uselekterede patienter i primærsektoren.

KORRESPONDANCE: Laura Rindom Krosgaard, Medicinsk Afdeling, Køge Sygehus, Lykkebækvej 1, 4600 Køge. E-mail: lkrr@regionsjaelland.dk

ANTAGET: 29. januar 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 27. april 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Laura Rindom Krosgaard, Malene Lyngesen & Peter Bytzer:
Insufficient evidence of the effect of the low FODMAP diet on irritable bowel syndrome

Ugeskr Læger 2015;177:V12140741

The low FODMAP (fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyoles) diet (LFD) allegedly reduces symptoms of irritable bowel syndrome (IBS). Eleven studies have examined the effects of LFD on IBS. Most studies reported a symptomatic effect, but methodological weaknesses such as lack of relevant control group and of proper blinding means that a placebo response cannot be excluded. No studies have examined the effect of the important reintroduction phase nor the effects of LFD on IBS patients in primary care. Evidence suggests that intake of high dose FODMAPs can induce gastrointestinal symptoms, but the clinical relevance of this is doubtful.

LITTERATUR

1. Ford AC, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *BMJ* 2012;345:e5836-e5836.
2. Krosgaard LR, Engsbro AL, Bytzer P. The epidemiology of irritable bowel syndrome in Denmark. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:523-9.
3. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome – etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:667-72.
4. Halpert A, Dalton CB, Palsson O *et al*. What patients know about irritable bowel syndrome (IBS) and what they would like to know. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1972-82.
5. Heizer WD, Southern S, McGovern S. The role of diet in symptoms of irritable

- bowel syndrome in adults: a narrative review. *J Am Diet Assoc* 2009;109:1204-14.
6. Shepherd SJ, Lomer MCE, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013;108:707-17.
 7. Nelis G, Vermeeren M, Jansen W. Role of fructose-sorbitol malabsorption in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990;99:1016-20.
 8. Barbara G, Cremon C, De Giorgio R et al. Mechanisms underlying visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:308-15.
 9. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:67-75.
 10. Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management. *J Am Diet Assoc* 2006;106:1631-9.
 11. Staudacher HM, Whelan K, Irving PM et al. 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;24:487-95.
 12. Østgaard H, Hausken T, Gundersen D et al. Diet and effects of diet management on quality of life and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* 2012;5:1382-90.
 13. Pedersen N, Vegh Z, Burisch J et al. Ehealth monitoring in irritable bowel syndrome patients treated with low fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols diet. *World J Gastroenterol* 2014;20:6680-4.
 14. de Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract* 2013; 67:895-903.
 15. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T et al. A multi-center, randomized, controlled, single blind, comparative trial: low-FODMAP diet versus traditional dietary advice in IBS. *United Eur Gastroenterol J* 2014;2:A3.
 16. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity following dietary reduction of low-fermentable, poorly-absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145:320-8.
 17. Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012;142:1510-8.
 18. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS 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;25:1366-73.
 19. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG et al. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:765-71.
 20. Patel SM, Stason WB, Legedza A et al. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:332-40.
 21. Frieling T, Kuhlbusch-Zicklam R, Kalde S et al. Fructose malabsorption: how much fructose can a healthy subject tolerate? *Digestion* 2011;84:269-72.
 22. Evans PR, Piesse C, Bak Y et al. Fructose – sorbitol malabsorption and symptom provocation in irritable bowel syndrome : relationship to enteric hypersensitivity and dysmotility. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1158-63.