

Ernæring og kosttilskud ved kronisk inflammatorisk tarmsygdom

Christian Lodberg Hvas, Mette Borre & Janne Ladefoged Fasso

STATUSARTIKEL

Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2017;179:V12160870

Kronisk inflammatorisk tarmsygdom (*inflammatory bowel disease* (IBD)) omfatter colitis ulcerosa og Crohns sygdom. Begge nødvendiggør ofte medicinsk behandling og præges af perioder med aktiv inflammation vekslende med klinisk remission. Symptomer på opblussen fra tarmkanalen kan være diarré, blod i afføringen og mavesmerter. Hos op til en femtedel af patienterne ses tillige ekstraintestinale manifestationer såsom ledsmerter samt øjen- og hudforandringer. Et flertal af patienterne kan identificere fødevarer, der enten forbedrer eller forværrer tendensen til diarré, mavesmerter og oppustethed, og hovedparten ændrer kostvaner, efter at de har fået diagnosen [1]. Samtidig kan ingen særlig diæt generelt anbefales eller frarådes [2]. En individualiseret ernæringsvejledning kan være nødvendig. I denne artikel sammenfattes den nuværende viden om ernæring og kosttilskud ved IBD.

ERNÆRINGSSTATUS, VITAMINER OG MINERALER

Underernæring ved IBD kan skyldes nedsat kostindtagelse, malabsorption, tab af næringsstoffer fra tarmen samt et øget behov for energi og protein pga. inflammation. I nyere studier har man fundet underernæring hos 6-7%, hyppigst efter tarmresektion og ved fistelsygdom [3].

Vitamin- og mineralmangel er hyppig ved IBD og ledsages ikke altid af kliniske symptomer eller underernæring. Nedsat muskelstyrke er ofte forbundet med vitamin- og mineralmangel. Vitamin- og mineralstatus,

navnlig for B₁₂-vitamin, D-vitamin, jern, folinsyre og zink, er nedsat ikke alene hos underernærede og tyndtarmsopererede patienter med IBD, men også hos patienter, der er i remission [3]. Især ved Crohns sygdom har man set et nedsat indtag af A-, C- og B₁₂-vitamin samt riboflavin, tiamin, folinsyre, kalk, fosfor og jern i forhold til indtaget hos raske. I **Tabel 1** gives en oversigt over de vigtigste vitaminer og mineraler, der kan mangle hos patienter med IBD [4]. Jernmangel er den hyppigste mineralmangel ved IBD, og peroral eller intravenøs substitution anbefales ved jernmangel. B₁₂-vitaminmangel forekommer ofte efter resektion af terminale ileum og ses ved nedsat indtag af kød og mælk. I begge tilfælde er tilskud som regel nødvendigt.

LAKTOSE

Primær laktoseintolerans forekommer hos 6-10% af de etniske danskere og ikke hyppigere hos patienter med IBD. Sekundær laktoseintolerans, påvist ved laktosebelastning eller tyndtarmsbiopsi, ses hos en tredjedel af patienterne med Crohns sygdom, navnlig ved tyndtarms sygdom og aktiv sygdom. Patienter, der har IBD og symptomer, der er forenelige med symptomerne ved irriteret tarm (*irritable bowel syndrome* (IBS)), rapporterer hyppigt om diarré, mavesmerter og oppustethed ved indtag af mælk og mælkeprodukter. Det er uvist, om der er tale om laktosemalabsorption eller intolerans over for andre bestanddele i mælken [5]. Dog tåles små mængder laktose af de fleste, og smør og faste oste kan indtages frit. Plantedrikke, der er baseret på mandler, havre, ris eller soja er ikke gode erstatninger for mælk, bl.a. pga. det høje indhold af simple kulhydrater og det lave indhold af protein og kalk.

GLUTEN

Korn, mel og gryn er i Danmark de vigtigste kilder til fuldkorn og kostfibre samt bl.a. protein, B-vitaminer og mineraler. I en glutenfri diæt erstattes hvede, rug og byg ofte af majs, ris, hirse og produkter, der er baseret på hvedestivelse. De glutenfri stivelsesprodukter har ofte et lavt indhold af fuldkorn og fibre, og risemel har et højt indhold af arsen; en del færdige glutenfri brødprodukter har et højt fedtindhold [6]. En glutenfri diæt er derfor ikke altid ensbetydende med en sund kost,

HOVEDBUDSKABER

- ▶ De fleste patienter med Crohns sygdom eller colitis ulcerosa oplever, at bestemte fødevarer bedrer eller forværrer tarmsymptomer, og ændrer deres kost. Samtidig forekommer underernæring eller specifik vitamin- eller mineralmangel hyppigt, særlig ved aktiv sygdom, fistelsygdom eller tarmresektion.
- ▶ Indtag af laktose, fermenterbare kulhydrater, kostfibre eller kød fra firbenede dyr kan ikke generelt frarådes
- ▶ De fleste patienter med Crohns sygdom, men kan hos nogle medføre eller forværre symptomerne. Der er en mulig antiinflammatorisk effekt af D-vitamin, specifikke planteekstrakter og balancen mellem fedtsyrer i kosten, men kliniske studier og produktkontrol mangler, før der kan gives behandlingsanbefalinger.
- ▶ Individualiseret ernæringsvejledning til patienter med inflammatorisk tarmsygdom er ofte nødvendig.

men kræver omtanke og undertiden vejledning. I et observationsstudium med 1.647 patienter med Crohns sygdom har man fundet en sammenhæng mellem reduktion i glutenindtag og mindre træthed (*fatigue*) hos knap 10%, men der foreligger ikke kontrollerede kliniske studier [7]. Glutenfri diæt kan derfor ikke generelt tilrådes ved IBD.

KOSTFIBRE

Kostfibre er plantepoly- og oligosakkarider, der ikke nedbrydes af tyndtarmens enzymer og uændret passer til colon [8]. Fibrene nedbrydes (fermenteres) i varierende grad af bakterier, hvorved der dannes kortkædede fedtsyrer samt kuldioxid, hydrogen og metan. Kostfibre opdeles i vandopløselige/viskøse (f.eks. *psyllium*-frøskaller, havre og inulin) og vanduopløselige (f.eks. hvedeklid) samt efter deres evne til fermentering.

Et nedsat indtag af fibre er i observationsstudier fundet at være forbundet med øget risiko for at udvikle IBD. Samtidig ses et nedsat antal indlæggelser og færre kirurgiske indgreb hos patienter, der har et højt fiberindtag [9]. På trods heraf reducerer op til 30% af patienterne med Crohns sygdom fiberindtaget. Derimod fandt man i en kohorte af patienter med colitis ulcerosa ingen bivirkninger ved indtag af op til 60 g fibre dagligt, hvilket er det dobbelte af de nordiske anbefalinger. Observationsstudierne kan være behæftet med betydende selektionsbias. Randomiserede studier af fiberindtag ved IBD omfatter tre studier med patienter med Crohns sygdom og 11 studier med patienter med colitis ulcerosa. Hovedparten af studierne er gennemgået i et systematisk review [10]. Der er ikke påvist hverken positiv eller skadelig effekt af kostfiberindtag i randomiserede studier med patienter med Crohns sygdom. Ved indtag af kostfibre hos patienter med colitis ulcerosa har man i flere studier fundet positiv effekt i form af reduceret score for gastrointestinale symptomer og graden af inflammation ved endoskopi, hvor forskelle imellem studierne kan bero på, at der er anvendt forskellige fibertyper. I studierne, hvor der er påvist gavnlig effekt, er der anvendt specifikke fibertilskud og ikke kostændringer.

Sammenfattende kan det konkluderes, at fibre ikke er skadelige for patienter med IBD, medmindre der foreligger stenose. Et øget fiberindtag har i studier med patienter med colitis ulcerosa reduceret sygdomsaktiviteten, mens der hos patienter med Crohns sygdom ikke er fundet effekt på symptomerne eller sygdomsaktiviteten.

FEDTSYRER

Fiskeolie er rig på omega-3-fedtsyrer, der kan have anti-inflammatoriske egenskaber. I små kliniske studier har man hos patienter med IBD fundet positiv effekt i form af reduceret forekomst af fornyet opblussen (59%

TABEL 1

Vitaminer og mineraler, som patienter hyppigt mangler ved kronisk inflammatorisk tarmsygdom.

Vitamin/mineral	Risiko for mangel ved	Fødevarer med højt indhold
Jern	Aktiv sygdom Vegetarisme/veganisme Før menopause	Kød, særligt mørkt kød Fuldkornsprodukter
D-vitamin	Mørkhudethed Nedsat solpåvirkning Aktiv sygdom	Fed fisk Soleksponering
B ₁₂ -vitamin	Vegetarisme/veganisme Resektion af terminal ileum Aktiv Crohns sygdom	Kød Mælk
Zink	Vegetarisme/veganisme Kronisk diarré	Kød Mælk og ost
Folinsyre	Ensidig kost	Bælgfrugter Grønne grøntsager Lever
Kalk	Mælkefri kost	Mælk og ost Broccoli Grøn kål
Magnesium	Kronisk diarré	Fuldkornsprodukter Grøntsager, f.eks. broccoli og kål Nødder og mandler

i interventiongruppen var i fortsat remission efter et år mod 26% i placebogruppen) [11]. I en samlet vurdering af de kliniske studier, herunder to store randomiserede studier, konkluderes det, at et særskilt indtag af fiskeolie næppe har klinisk effekt, men at der ikke er nogen risiko ved at tage det [12].

Indtag af linolsyre, som er en kilde til omega-6-fedtsyrer og især findes i mørkt kød, er i epidemiologiske studier fundet at være forbundet med en øget forekomst af colitis ulcerosa. I et britisk studie fulgte man 191 patienter med colitis ulcerosa i et år efter at have foretaget en grundig kostgennemgang og fandt, at risikoen for opblussen af sygdommen var øget ved indtag af oksekød, sulfitter og alkohol [13]. I en japansk kohorte af patienter med Crohns sygdom fandt man ligeledes større risiko for opblussen af sygdommen ved øget indtag af omega-6-fedtsyrer end ved indtag af omega-3-fedtsyrer. Der er ikke udført randomiserede behandlingsforsøg, men det er muligt, at et stort indtag af kød fra firbenede dyr (okse, kalv, lam og svin) hos nogle patienter kan fremkalde eller forværre inflammation ved colitis ulcerosa. Den nordiske anbefaling er højst 500 g kød fra firbenede dyr ugentligt.

PROBIOTIKA OG PRÆBIOTIKA

Tarmens mikrobiota er ændret ved IBD. Der er tale om både et nedsat antal arter (reduceret biodiversitet) og fravær af specifikke, gavnlige arter. Ved IBD er risikoen for bakterielle tarminfektioner øget, og *Clostridium dif-*

En varieret kost skal dække behovet for makronæringsstoffer, vitaminer og mineraler. Ved inflammatorisk tarmsygdhed kan kostrestriktion, sygdomsaktivitet og tidligere kirurgi medføre mangeltilstand, som bør korrigeres. Ved symptomer efter indtag af særlige fødeemner kan individualiseret ernæringsvejledning være nødvendig. (Foto: Michael Borre).



ficile er en særlig udfordring. Behandlinger, som kan styrke eller genetablere en varieret mikrobiota, kan potentielt gavne sygdomsforløbet.

Probiotika er levende mikroorganismer, mens præbiotika er ikkenedbrydelige kostelementer, især fibre, som virker fremmende for bestemte mikroorganismer, og hvis omsætningsprodukter kan have helbredsfrøende effekt. Synbiotika er produkter, der er sammensat af probiotika (f.eks. mælkesyrebakterier) og præbiotika (f.eks. inulin) [14].

Ved Crohns sygdom har man i stort set alle studier fundet en manglende effekt, og i enkelte tilfælde endda en skadelig effekt, af probiotika. I Cochranereview fra 2006 og 2008 og de britiske nationale guidelines er man kommet til samme konklusion [15, 16].

Hos patienter med colitis ulcerosa har en forskergruppe fundet en effekt af bakterien *Escherichia coli* Nissle 1917 på niveau med effekten af 5-aminosalicylsyre (5ASA)-præparater, således var der ikke en signifikant forskel på interventionsgruppen og kontrolgruppen hvad angår remissionsrate [17], mens andre forskergrupper ikke har fundet en tilsvarende effekt. Ved gentagen pouchitis har bakterieblanding VSL#3 vist klinisk effekt ved bevaret remission (15% i interventionsgruppen havde registreret opblussen under ni måneders observation mod 100% i placebogruppen) [18], men behandlingen har ikke vundet større udbredelse [19]. Der er ikke beskrevet øget risiko ved indtag af probiotika ved colitis ulcerosa. De p.t. tilgængelige probiotika er generelt ikke fundet effektive eller har kun vist svag effekt ved behandling af aktiv sygdom.

D-VITAMIN

D-vitamin dannes i huden ved solesponering og findes i kosten især i fede fisk. Ofte er tablettilskud nødvendigt for at opnå et højt D-vitaminindhold i blodet. Ned-

sat D-vitaminiveau er en risikofaktor for udvikling af autoimmunsygdomme som Crohns sygdom.

Patienter med Crohns sygdom har generelt nedsat indhold af plasma-D-vitamin, og D-vitaminiveauet er negativt associeret med graden af sygdomsaktivitet. I en kohorte med over 3.000 patienter med IBD fandt man øget risiko for behov for kirurgisk behandling hos patienter med nedsat plasma-D-vitaminiveau. Det er ikke klarlagt, om der er tale om et årsags-virknings-forhold [20]. Tilskud af D-vitamin ved Crohns sygdom er afprøvet i et randomiseret, dansk forsøg med 108 patienter. Man fandt en tendens til færre tilfælde af opblussen af sygdommen og et mildere klinisk forløb efter et års behandling med en moderat dosis på 1.200 IE (30 mikrogram) D₃-vitamin dagligt [21]. P.t. kan højdosis-D-vitamin (op til 70 mikrogram dagligt) alene tilrådes ved påvist mangel.

GURKEMEJE OG URTEMEDICIN

Gurkemeje er en ingefærlignende plante med antiinflammatoriske egenskaber. I et japansk placebo-kontrolleret studie fandt man ved behandling af patienter med colitis ulcerosa med 5ASA og 2 g gurkemeje dagligt en øget remissionsrate på 95% mod 80% i placebo-gruppen [22]. I en Cochraneanalyse, hvor man alene inkluderede det randomiserede studie, konkluderede man, at stoffet var sikkert at anvende og havde en mulig terapeutisk effekt, men at yderligere studier var nødvendige. I et nyligt publiceret randomiseret studie fandt man, at halvdelen af 5ASA-resistente patienter, der havde colitis ulcerosa og fik 3 g gurkemeje dagligt i fire uger, opnåede klinisk remission, mod ingen i placebo-gruppen [23]. Et væsentligt forbehold er, at de anvendte produkter ikke er alment tilgængelige. Gurkemeje har et muligt potentiale som behandling af 5ASA-resistent mild til moderat colitis ulcerosa, hvor man ikke ønsker at give biologisk terapi.

Kamilleekstrakt er afprøvet i et randomiseret studie med 96 patienter med colitis ulcerosa i ro, hvor det var ligeværdigt med mesalamin til at bevare remission gennem et års behandling [24].

Sammenfattende kan det konkluderes, at der er lovende studier med behandling af colitis ulcerosa med planteekstrakter. I klinisk praksis er det en markant begrænsning, at det ikke er kontrollerede kvalitetssikrede produkter med myndighedsregulering, herunder registrering af bivirkninger og komplikationer.

ALKOHOL

Andelen af patienter, der har IBD og indtager alkohol, er på niveau med eller lidt lavere end andelen i den øvrige voksenbefolkning [25]. Alligevel angiver 75% af patienterne med IBD, at de får tarmsymptomer i form af diarré og mavesmerter efter indtag af alkohol, sammenlignet med 43% i en sammenlignelig population

med IBS [25]. Der er dog ikke tegn på, at alkohol fremkalder eller forværrer IBD.

DIÆTER OG KOSTFORMER

Diæter og kostformer omfatter bl.a. specifik kulhydrat-kost, stenalderkost (palæolitisk kost) og diæt med et lavt indhold af fermenterbare kulhydrater. Diæterne er detaljeret gennemgået af *Hou et al* [26].

Specifik kulhydratdiæt er oprindeligt beskrevet til behandling af cøliaki og har muligvis potentiale som behandling af børn med IBD. Der er ikke evidens for anvendelse hos voksne, hvor en reduktion af sukker og polysakkarider såsom stivelse og sukker vil medføre et højt indhold af fedt og nedsat kulhydratindtagelse.

Effekten af stenalderkost [27] er ikke undersøgt hos patienter med IBD. Er kosten uden korn og med et højt indhold af fedt og mørkt kød, må det antages, at den vil virke modsat den kost, der i andre studier er fundet gavnlige ved IBD.

En diæt med lavt indhold af fermenterbare oligo-, di- og monosakkarider og polyoler benævnes *low FODMAP diet* (LFD). Der er få studier med LFD hos patienter med IBD og pouchitis. I observationsstudier har LFD været forbundet med symptomlindring, og en klinisk effekt af LFD på IBD kan tilskrives en reduktion af IBS-relaterede symptomer [28, 29].

MÅLTIDSFORDELING

Generelle kostråd, som er målrettet patienter med IBD, er undersøgt i et studie fra 2014, hvor man randomiserede 112 patienter med colitis ulcerosa til generel vejledning med almene kostråd eller standardbehandling [30]. Rådene omfattede bl.a. små hyppige måltider, rigeligt væskeindtag samt nedsat indtag af fedt og simple kulhydrater. Det kliniske aktivitetsindeks og livskvaliteten bedredes i interventionsgruppen. Studiet støtter, at almene kostråd kan mildne sygdomsforløbet, men taler også for, at der ikke er tale om en specifik intervention.

KONKLUSION

Ved IBD bør vejledning om ernæring primært sikre patienten dækning af behovet for proteiner, energi, kostfibre, vitaminer og mineraler. Specifikke mangeltilstande kan relateres til såvel sygdomsfaktorer som kostændringer og behandles med tilskud, hvor navnlig tilskud af jern, D-vitamin og B₁₂-vitamin er relevante. Individualiseret ernæringsvejledning er ofte påkrævet og kan omfatte ændret indtag af kostfibre, fermenterbare kulhydrater og kød samt tilskud af vitaminer og mineraler. Lindring af diarré, oppustethed og mavesmerter er den væsentligste effekt af kostændring. En overvægt af omega-3-fedtsyrer fra fisk i forhold til omega-6-fedtsyrer fra kød og sikring af tilstrækkeligt D-vitaminiveau har en mulig antiinflammatorisk effekt.

SUMMARY

Christian Lodberg Hvas, Mette Borre, Janne Ladefoged Fassov:
Nutrition and dietary supplement in chronic inflammatory bowel disease
Ugeskr Læger 2017;179:V12160870

Nutrition and food items may improve or worsen symptoms in Crohn's disease and ulcerative colitis. Protein malnutrition and vitamin and mineral deficiencies are common, particularly deficiency of iron and vitamin D. Dietary fibres and omega-3 fatty acids are safe, but no evidence supports their use as treatment. The use of probiotics is not encouraged in patients with Crohn's disease, but it may maintain remission in ulcerative colitis. Curcumin, chamomile, and other herbal extracts are promising in the treatment of mild ulcerative colitis, but validation of products and monitoring of side effects are insufficient.

KORRESPONDANCE: Christian Lodberg Hvas.

E-mail: christian.hvas@auh.rm.dk

ANTAGET: 17. april 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 31. juli 2017

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

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En komplet referenceliste kan rekvireres hos forfatterne.

LITTERATUR

- Vagianos K, Clara I, Carr R et al. What are adults with inflammatory bowel disease (IBD) eating? *J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:405-11.
- Shah ND, Parian AM, Mullin GE et al. Oral diets and nutrition support for inflammatory bowel disease: what is the evidence? *Nutr Clin Pract* 2015;30:462-73.
- Valentini L, Schaper L, Buning C et al. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition* 2008;24:694-702.
- Halmos EP, Gibson PR. Dietary management of IBD – insights and advice. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:133-46.
- Mishkin B, Yalovsky M, Mishkin S. Increased prevalence of lactose malabsorption in Crohn's disease patients at low risk for lactose malabsorption based on ethnic origin. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1148-53.
- Staudacher HM, Gibson PR. How healthy is a gluten-free diet? *Br J Nutr* 2015;114:1539-41.
- Herfarth HH, Martin CF, Sandler RS et al. Prevalence of a gluten-free diet and improvement of clinical symptoms in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1194-7.
- Cummings JH, Mann JI, Nishida C et al. Dietary fibre: an agreed definition. *Lancet* 2009;373:365-6.
- Brotherton CS, Martin CA, Long MD et al. Avoidance of fiber is associated with greater risk of Crohn's disease flare in a 6-month period. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;14:1130-6.
- Wedlake L, Slack N, Andreyev HJ et al. Fiber in the treatment and maintenance of inflammatory bowel disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:576-86.
- Belluzzi A, Brignola C, Campieri M et al. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996;334:1557-60.
- Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O et al. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD006320.
- Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004;53:1479-84.
- Wasilewski A, Zielinska M, Storr M et al. Beneficial effects of probiotics, prebiotics, synbiotics, and psychobiotics in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1674-82.
- Roffe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ et al. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD004826.
- Lee J, Allen R, Ashley S et al. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of Crohn's disease in adults. *J Hum Nutr Diet* 2014;27:207-18.
- Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617-23.

18. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305-9.
19. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD007443.
20. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:125-36.
21. Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:377-83.
22. Hanai H, Iida T, Takeuchi K et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1502-6.
23. Lang A, Salomon N, Wu JC et al. Curcumin in combination with mesalazine induces remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1444-9.
24. Langhorst J, Varnhagen I, Schneider SB et al. Randomised clinical trial: a herbal preparation of myrrh, chamomile and coffee charcoal compared with mesalazine in maintaining remission in ulcerative colitis – a double-blind, double-dummy study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:490-500.
25. Swanson GR, Sedghi S, Farhadi A et al. Pattern of alcohol consumption and its effect on gastrointestinal symptoms in inflammatory bowel disease. *Alcohol* 2010;44:223-8.
26. Hou JK, Lee D, Lewis J. Diet and inflammatory bowel disease: review of patient-targeted recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1592-600.
27. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. *N Engl J Med* 1985;312:283-9.
28. Prince AC, Myers CE, Joyce T et al. Fermentable carbohydrate restriction (low FODMAP diet) in clinical practice improves functional gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1129-36.
29. Maagaard L, Ankersen DV, Vegh Z et al. Follow-up of patients with functional bowel symptoms treated with a low FODMAP diet. *World J Gastroenterol* 2016;22:4009-19.
30. Kyaw MH, Moshkovska T, Mayberry J. A prospective, randomized, controlled, exploratory study of comprehensive dietary advice in ulcerative colitis: impact on disease activity and quality of life. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:910-7.