

Bacheloroppgave

**Effekten av lav-FODMAP-diett og probiotika på symptomer ved irritabel
tarmsyndrom**

av

200141 og 102545

Innleveringsfrist: 28.04.2017

VF200 – Bacheloroppgave

Bachelor i ernæring

Antall ord: 10269

April, 2017

Institutt for helsefag - Høgskolen Kristiania

”Denne bacheloroppgaven er gjennomført som en del av utdanningen ved Institutt for helsefag – Høgskolen Kristiania.
Høgskolen Kristiania er ikke ansvarlig for oppgavens metoder, resultater, konklusjoner eller anbefalinger.”

Forord

Denne bacheloroppgaven er skrevet i forbindelse med avsluttende utdanning for studieretningen ernæring ved Høyskolen Kristiania i Oslo. Den er skrevet i det sjette semesteret av bachelorgraden, våren 2017.

Temaet for oppgaven er mulige behandlingsmetoder for irritabel tarmsyndrom, nærmere bestemt lav-FODMAP-dietten og probiotika.

Vår interesse for temaet baserer seg på personlige erfaringer med temaet, og den kostproblematikken irritabelt tarmsyndrom innebærer. Dette er også et forskningsområde i stor utvikling, noe som gjorde emnet ekstra spennende.

Arbeidsprosessen har vært krevende men lærerik, og vi sitter igjen med nyttig kunnskap og innsikt i et komplekst tema.

Vi vil takke vår veileder Hege Ulveland for gode tilbakemeldinger underveis, samt ansatte ved skolebiblioteket for nødvendig hjelp og gode råd.

Høyskolen Kristiania, Oslo, April 2017

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	4
1.0 INNLEDNING	5
1.1 IRRITABEL TARM SYNDROM.....	5
1.2 LAV-FODMAP DIETTEN	8
1.3 PROBIOTIKA BEHANDLING	9
1.4 PROBLEMSTILLING	9
2.0 METODE	10
2.1 LITTERATURSTUDIE.....	10
2.2 LITTERATURSØK.....	10
2.3 VALG AV LITTERATUR OG KILDEKRITIKK	11
2.4 ETIKK	13
3.0 RESULTATER	14
3.1 LAV-FODMAP STUDIER	14
3.2 KOMBINERT LAV-FODMAP OG PROBIOTIKA STUDIE	26
3.3 PROBIOTIKA STUDIER	29
4.0 DISKUSJON	40
4.1 VIKTIGE FUNN	40
4.2 BETYDNING AV FUNN	45
4.3 IRRITABLE BOWEL SYNDROME - SEVERITY SCORE SYSTEM	45
4.4 STYRKER OG SVAKHETER	46
4.5 VIDERE FORSKNING	47
5.0 KONKLUSJON	47
REFERANSELISTE	49

Sammendrag

Bakgrunn: Irritabel tarmsyndrom er en kronisk funksjonell tarmlidelse hvor alvorlighetsgraden av symptomer som abdominal smerte varierer fra alvorlige til mindre alvorlig. På verdensbasis er forekomsten høy, særlig blant kvinner. Lidelsen reduserer livskvaliteten på individ nivå, og er en betydelig kilde til helseutgifter på samfunnsnivå. Etiologien er ikke fullstendig kjent men endret tarmflora er blitt observert hos pasienter. Lav-FODMAP-dietten og probiotika er to aktuelle behandlingsstrategier som det er blitt utført vitenskapelig forskning på i forhold til symptomlindring. Hensikten med oppgaven er å undersøke strategienes effekt på alvorlighetsgraden av irritabel tarmsyndrom-symptomer. For å undersøke alvorlighetsgraden har oppgaven kun inkludert studier hvor det validerte selvrapporterings spørreskjemaet "Irritable bowel syndrome severity scoring system" er benyttet.

Problemstilling:

- *Hvilken effekt har lav-FODMAP dietten på "Irritable bowel syndrome severity scoring system" hos voksne irritabel tarmsyndrom-pasienter?*
- *Hvilken effekt har probiotika på "Irritable bowel syndrome severity scoring system" hos voksne irritabel tarmsyndrom-pasienter?*

Metode: En litteraturstudie hvor vitenskapelige forskningsartikler er innhentet ved søk i databasene Medline, EMBASE, PubMed, Cochrane Library og Google Scholar. Litteratursøket resulterte i elleve intervensjonsstudier og en metaanalyse.

Resultater: Fem av seks intervensjonsstudier som omhandlet lav-FODMAP-dietten fant en signifikant reduserende effekt i "Irritable bowel syndrome severity scoring system". Halvparten av intervensjonsstudier som omhandlet probiotika fant en signifikant reduserende effekt. Den andre halvparten fant ingen signifikant effekt.

Konklusjon: Lav-FODMAP-dietten har en positiv effekt på alvorlighetsgraden av symptomer relatert til irritabel tarmsyndrom, men studiekvaliteten er generelt lav. Probiotika har varierende effekter. Samtidig er det vanskelig å konkludere siden de undersøkte probiotiske bakteriestammene er ulike.

1.0 Innledning

1.1 Irritabel tarmsyndrom

Irritabel tarmsyndrom (Irritable Bowel Syndrome, IBS) er en kronisk funksjonell tarmlidelse hvor abdominal smerte eller ubehag er kombinert med ufullstendig tømming av tarm og/eller forandring i avføringsmønster (1). IBS går under samlebegrepet funksjonelle gastrointestinale lidelser (FGID) og er den hyppigst diagnostiserte av disse (2). Tilknyttede symptomer som oppblåst mage, luft smerter, forstoppelse, diaré, tretthet, slim i avføring og begrenset fysisk yteevne er vanlige (3,4). Psykiske plager som stress og angst ses ofte i sammenheng med de andre symptomene (3). Alvorlighetsgraden av symptomene varierer fra mindre til alvorlige plager og kan komme i perioder eller være tilstede kontinuerlig (5). Abdominale smerter er anerkjent som det viktigste enkeltsymptomet fordi en reduksjon i symptomalvorlighetsgrad er en indikator på forbedret generell helsetilstand (6). Lidelsen er kjent for å redusere pasienters livskvalitet betraktelig (7). En undersøkelse viste at IBS-pasienter ville ofre 25 % av gjenværende levetid for en behandling som gjorde dem symptomfri (8).

1.1.1 Prevalens

Det er estimert at utbredelsen av IBS er 11% på verdensbasis, hvorav den er lavest i Sør-Øst-Asia (7%) og høyest i Sør-Amerika (21%) (9). Prevalensen for kvinner er 1,5-3 ganger høyere enn hos menn. Lidelsen forekommer i alle aldersgrupper, men blir hyppigst diagnostisert hos pasienter under 50 år. Kun 30% søker helsetjenester, men det generer likevel en betydelig arbeidsmengde for primær- og spesialisthelsetjenesten. I USA er antall legebesøk grunnet IBS-plager høyere enn pasienter som mottar helsetjenester grunnet diabetes, hypertensjon eller astma (10). De gjennomgår også flere diagnostiske tester, har et høyere forbruk av medikamenter, har et høyere sykdomsfravær fra jobb, har lavere arbeidsproduktiviteten, er innlagt hyppigere på sykehus og har generelt større utgifter enn de uten IBS. Det er anslått at de årlige kostnadene (direkte og indirekte) relatert til håndtering av IBS-pasienter er 15-30 milliarder dollar i USA.

1.1.2 Diagnostisering

I diagnostiseringen av IBS-pasienter brukes Roma-kriteriene sammen med rutinemessig utredning (11). Kriteriene er et symptombasert diagnostiseringsverktøy som har blitt utviklet av *The Rome Foundation*, en arbeidsgruppe som ble til for å klassifisere og diagnostisere FGID. Metoden blir regnet som gullstandard fordi det ikke finnes spesifikke biologiske

markører for IBS (12). De første Roma-kriteriene kom på 1980-tallet og har siden blitt kontinuerlig revidert (11). Den nyeste versjonen, Roma IV-kriteriene, ble utgitt i 2016 (13). For å få diagnosen må følgende kriterier oppfylles:

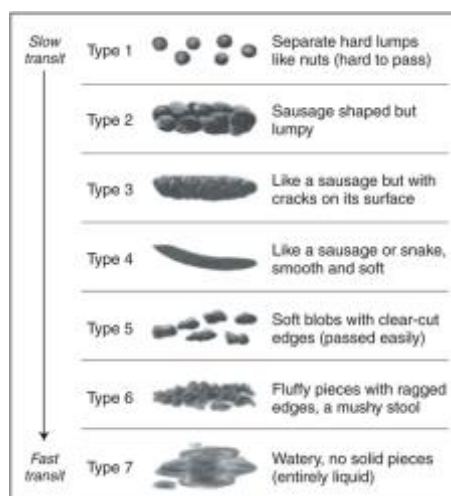
Tilbakevendende abdominal smerte minst en dag i uken i løpet av de tre siste månedene, relatert til minst to av følgende årsaker:

1. Sammenheng med avføring
2. Sammenheng med endring i avføringshyppighet
3. Sammenheng med endring i avføringskonsistens.

Symptomene må ha startet for minst seks måneder siden (13).

Sammenlignet med Roma-III-kriteriene er det noen vesentlige endringer (13). I den tidligere versjonen var det en lavere terskel for hyppighet av tilbakevendende abdominale smerter (1x per uke vs. 3 dager i måneden), og ”ubehag eller smerte” er byttet ut med abdominale smerter.

IBS-pasienter har ofte diaré, konstipasjon eller begge deler (1). Identifisering av den mest dominerende er viktig i både diagnostiseringen og behandlingen. Roma IV-kriteriene klassifiserer IBS etter avføringens konsistens og form for å skille mellom undertyper av IBS (13). Avføringen vurderes med *Bristol Stool Form Scale* som er et instrument som gjør det mulig å rangere avføring fra en til syv (figur 1) (14). Ved hjelp av instrumentet deles IBS inn i følgende undertyper: IBS dominert av konstipasjon (IBS-C), IBS dominert av diaré (IBS-D) og IBS med både diaré og konstipasjon (IBS-M). Det er også identifisert en ny uspesifisert type hvor pasientene verken har diaré eller konstipasjon (IBS-U) (15).



Figur 1. Bristol Stool Chart. IBS-C er relatert til type 1 og 2 mens IBS-D er type 6 og 7 (14).

For å evaluere alvorlighetsgraden av IBS-symptomene, kan et sykdomsspesifikt spørreskjema kalt "IBS Severity Scoring System" (IBS-SSS) brukes (16). IBS-SSS er et selvrapporteringsverktøy som er verdifullt for å måle symptomforbedring, samt for å skape en mer homogen pasientgruppe til kliniske forsøk. Det ble validert av Francis et al. i 1997 og består av fem individuelle spørsmål som tar for seg alvorlighetsgraden av abdominale smerter, hyppighet av abdominale smerter, grad av abdominal oppblåsthet, grad av tilfredshet med avføringsmønster og i hvilken grad det påvirker livskvaliteten. For hvert spørsmål krysser deltakeren av på en linje, også kalt VAS (*Visual Analog Scale*) som gir en poengsum fra 0-100 per spørsmål. Det fører til en totalscore på 0-500 poeng hvorav 0-75 anses å være i remisjon, 75-175 er mild, 175-300 er moderat og >300 er alvorlig IBS.

En høy totalscore på IBS-SSS er assosiert med dårligere HRQOL (*Health Related Quality of Life*), og en reduksjon på 50 poeng eller mer blir regnet som en positiv respons på behandling (17).

1.1.3 Behandling

Etiologien som ligger bak IBS er ikke fullstendig kjent, men antas å være en kombinasjon av endret tarmflora, visceral overfølsomhet, endret gastrointestinal motilitet og kronisk inflammasjon i tarmslimhinnene (18). Siden ingen kurative behandlinger er tilgjengelige, fokuserer terapien på å lindre bestemte symptomer, men det virker utilfredsstillende (1). Selv om 30-45% av IBS-pasienter rapporterer om lavere symptomalvorlighetsgrad innen ett år, rapporterer 50-70% at symptomene vender tilbake innen ti år (9).

Historisk har behandlingen av IBS og andre tarmlidelser vært symptomatiske (19). Effekten har vært variabel grunnet mangfoldet av symptomer tilstede hos IBS-pasienter.

Farmakologiske behandlinger som avføringsmidler og anti-diaré medikamenter blir ofte mangelfulle siden de kun adresserer primærsymptomet (20). Alternative behandlinger som blir foreslått til IBS-pasienter inkluderer kognitiv atferdsterapi, hypnose, soneterapi, akupunktur, fysisk aktivitet, kostendring og probiotika (4,21).

Majoriteten av IBS-pasienter anser mat som den viktigste årsaken for deres symptomer (20). Derfor har flere kostbehandlingsstrategier blitt undersøkt for å redusere alvorlighetsgraden av symptomer. Tradisjonelle kostråd for IBS-pasienter innebærer å unngå store måltider,

overdrevent fiberinntak, gassproduserende matvarer som bønner, kål og løk samt å redusere fett-, koffein- og alkoholinntak (22). Basert på sammenhengen mellom matinntak og forverring av symptomer er flere ulike kosttiltak for å redusere alvorlighetsgraden av symptomer blitt undersøkt. Et kosttiltak som er blitt undersøkt er å øke inntaket av kostfiber (23). Det har ført til bedring for noen IBS-pasienter, men det har også forverret symptomene hos andre. Reduksjon i fettinntak kan være gunstig siden det er blitt rapportert at fettrik mat forverrer symptomer (24). Eliminerasjonsdietter som ekskluderer spesifikke mattriggere som laktose, hvete, koffein og fruktose, har hatt varierende og inkonsekvente resultater, men få studier har hatt høy vitenskapelig kvalitet (25). Med bakgrunn i at det er utfordrende å utføre forsøk hvor enkelte matvarer blir ekskludert fra kostholdet (26). Den første dietten som har vist håp om å effektivt redusere alvorlighetsgraden av IBS-symptomer, er lav fermenterbare oligo-,di-, og monosakkarider og polyoler (FODMAP)-dietten (27).

1.2 Lav-FODMAP dietten

Over flere år har det blitt gjort observasjoner på at inntak av kortkjedede karbohydrater induserer IBS lignende symptomer (1). FODMAP omfatter fruktsukker, melkesukker, frukto- og galaktooligosakkarider og polyoler (19). Begrensninger av disse har gitt positive utslag på symptomer IBS-pasienter er plaget med. Denne gruppen karbohydrater er osmotiske og blir derfor dårlig fordøyd og absorbert. Den osmotiske virkningen gjør at tarmen utvider seg, og det kan føre til diaré. Når FODMAP karbohydratene fermenteres av bakteriene i tykktarmen dannes det gasser som i likhet med den osmotiske virkningen utvider tarmen, og det resulterer hos enkelte i forstoppelse. I denne sammenhengen ble lav-FODMAP (LFD) dietten utviklet av Shephard og Gibson i 2005 ved Monash University i Australia (27).

Det er betydelig interesse rundt LFD siden FODMAP-inntak spesielt i vestlige dietter har økt de siste 30 årene på grunn av økt tilgjengelighet av frukt og konsentrert fruktjuice (28). I USA er forbruket mer omfattende fordi bearbeidet mat og drikke inneholder store mengder høy-fruktose maissirup.

Selv om det er blitt utført forskning på dietten i tolv år, er det fortsatt et relativt nytt forskningsområde. Allikevel foreligger det nok dokumentasjon for å tilsi at den kan ha en betydelig rolle i behandlingen av IBS (29).

1.3 Probiotika behandling

Normalflora er en betegnelse for mikroorganismene alle mennesker har på huden og slimhinnene inkludert i tarmkanalen, uten at de blir skadet (30). Den består hovedsakelig av bakterier og utgjør ca. 20% av avføringen (30,31). Tarmfloraen er bakteriene i tarmen og dens funksjon er å beskytte mot infeksjoner og sykdomsfremkallende mikroorganismer i tillegg til å bidra til nedbrytning og tilgjengeliggjøring av næringsstoffer i mat. Den beskytter ved å utkonkurrere farlige mikroorganismer og derved stimulere immunforsvaret. En endring i tarmfloraen kan eksempelvis oppstå på ferie hvor vi ofte spiser uvant mat. I tarmen vil de uvante bakteriene i maten føre til at tarmfloraen endrer seg, og det kan føre til diaré. Denne endringen (ubalansen) kan forebygges med probiotika.

Probiotika er levende mikroorganismer som når de blir inntatt i adekvate mengder, har en helsefremmende effekt (32). Ubalanse i tarmfloraen er en risikofaktor for diaré og forstoppelse, og probiotika bidrar til å gjenopprette balansen og beskytte mot mage-tarmproblemer (30). Det er blitt observert i IBS-pasienter at endring i tarmfloraen har en patologisk rolle i utviklingen av lidelsen (33). Manipulasjon av tarmfloraen med hjelp av probiotika har derfor potensiell interessant terapeutisk verdi i behandlingen av IBS i likhet med LFD.

De viktigste bakteriene for å opprettholde god fordøyelse og balanse i tarmen er melkesyrebakteriene *Bifidobacterium bifidum* og *Lactobacillus acidophilus* (32,34). Det er de to vanligste probiotikaene, og i kosten inntas de gjennom gjærede meieriprodukter som Biola og yoghurt. Probiotika kan også inntas i form av kosttilskudd-preparater. En stor mengde forskjellige produkter finnes på markedet med innhold av ulike typer bakteriestammer. Probiotikatilskudd kommer i kapsel og flytende form, og vanligvis er det flere bakteriestammer i et produkt.

1.4 Problemstilling

Lav-FODMAP-dietten og inntak av probiotika gjennom kosten endrer bakteriefloraen i tarmen (33). I pasienter med irritabel tarmsyndrom er det blitt observert at en forstyrret i tarmflora kan fremme utvikling og opprettholdelse av symptomene.

Vi ønsker derfor å undersøke om lav-FODMAP-dietten og probiotika har en effekt på alvorlighetsgraden av IBS-symptomer. Populasjonen vi vil undersøke er voksne pasienter diagnostisert med IBS gjennom å oppfylle Roma-kriteriene. De individuelle spørsmålene i IBS-SSS er godt egnet til å måle oppfatningen av symptomalvorlighetsgraden, og bidrar til at vi kan sammenligne effekten.

Basert på teorien har vi valgt følgende problemstilling:

- Hvilken effekt har lav-FODMAP-dietten på IBS-SSS hos voksne-IBS pasienter?
- Hvilken effekt har probiotika på IBS-SSS hos voksne IBS-pasienter?

2.0 Metode

2.1 Litteraturstudie

Denne oppgaven anvender metoden litteraturstudie som metode. Den litterære oppgaven baserer seg på eksisterende kunnskap og brukes for å samle inn og systematisere denne kunnskapen (35). Vi gjorde litteratursøk i vitenskapelige databaser for å undersøke den eksisterende forskningen som er utført på effekten av lav-FODMAP-dietten og probiotika på IBS-symptomer. Problemstillingen besvares med funn fra vitenskapelige forskningsartikler. De enkelte studiene beskrives i resultatdelen.

2.2 Litteratursøk

I forkant av litteratursøket forberedte vi oss med å lese relevant pensumlitteratur og systematiske oversiktsartikler om IBS. Dette medførte at vi forbedret vår grunnleggende kunnskap om temaet, og dermed var vi bedre egnet til å innhente korrekt data for å besvare problemstillingen. Ved å lese engelskspråklige forskningsartikler, ble vi også kjent med potensielle søkeord som vi skulle benytte i søket.

Vårt første litteratursøk ble utført i januar-februar 2017, mens et oppdatert søk ble foretatt i mars grunnet delvis ny problemstilling. Originalartikler ble primært identifisert gjennom søk i databasen til MEDLINE som vi fikk tilgang til gjennom Helsebiblioteket.no. Vi søkte også i databasene til EMBASE, Cochrane Library og Google Scholar. Dette er alle internasjonalt

anerkjente kunnskapskilder som samler internasjonal forskningslitteratur. Gjennom søkemotoren Bibsys Oria søkte vi i Høyskolen Kristiania sitt online-bibliotek for fulltekst. Der fulltekst ikke var tilgjengelig, fikk vi tilgang gjennom Universitetet i Oslo sitt omfattende online bibliotek av en bekjent student. Referanselisten til relevante systematiske oversiktsartikler og originalartikler som omhandlet IBS, lav-FODMAP eller probiotika ble også gjennomgått.

Støttelitteraturen vi anvendte var hovedsakelig pensumlitteratur for bachelorstudiet i ernæring på Høyskolen Kristiania. Vi brukte primært Krause's Food & the Nutrition Care Process og Modern Nutrition.

2.2.1 Filter og søkeord

Vi søkte i databaser med følgende filter: studier utført på mennesker, engelskspråklige artikler, artikler publisert etter år 2000, studieobjekter > 18 år, kliniske undersøkelser og oppsummeringsartikler. Våre søkeord ble kombinert ved å bruke kombinasjonsordene AND og OR: irritable bowel syndrome AND ibs-sss AND low-FODMAP diet, irritable bowel syndrome AND ibs-sss AND probiotics. Vi supplerte søket med å undersøke enkelte Medical Subject Headings (MeSH) emneord. For å finne flere studier med IBS-SSS-verktøyet brukte vi følgende MeSH emneord: Severity of Illness Index, Symptom Questionnaire.

2.2.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjons- og eksklusjonskriterier ble brukt for å avgrense litteratursøket. Vi undersøker den effekten lav-FODMAP-dietten og probiotika har på alvorlighetsgraden av IBS-symptomer, målt i IBS-SSS. Gruppen vi undersøker effekten på er voksne IBS-pasienter klassifisert og diagnostisert gjennom å oppfylle ROMA-kriteriene. Inklusjonskriterier for å bli inkludert i oppgaven er derfor: studier hvor studieobjektene er diagnostisert med IBS gjennom Roma II, III eller IV-kriteriene, studier som bruker IBS-SSS-verktøyet som metode for å måle effekt av intervensjon, studier hvor IBS-SSS er primær eller sekundær endepunkt i undersøkelsen, studier som er publisert i et anerkjent medisinsk tidsskrift og studier hvor vi får tilgang på fulltekst.

2.3 Valg av litteratur og kildekritikk

Litteratursøket vårt fant tolv vitenskapelige studier som var egnet til å belyse problemstilling

(tabell 1). Av dem er elleve originalstudier og en metaanalyse. Seks av studiene tar for seg lav-FODMAP, og fem probiotika. En studie omhandler begge behandlingene. Studier ble valgt ut gjennom å først lese abstrakt, og deretter å lese fullteksten hvis den oppfylte inklusjonskriteriene. Vi fikk tilgang til fulltekst i samtlige studier.

Studiene er publisert i tidsperioden 2005 til 2016 (tabell 1). Totalt ble 1016 deltakere analysert fordelt på studiene inkludert. De oppfylte alle Roma-kriteriene for diagnostiseringen av IBS (II og III). Av dem var 257 deltakere i lav-FODMAP-studier, 651 i probiotika studier og 108 i en studie som tok for seg begge behandlingene. Forsøksperioden på studiene varierte mellom to uker og seks måneder. Fire probiotika studier og en lav-FODMAP var placebo-kontrollerte.

Tabell 1. Inkluderte studier (36–47).

Referanse	Intervensjon	Studiedesign	Placebo (Ja = ●)	Land	År	Studielengde	Studieobjekter (Antall kontroll)
Böhn et al. (36).	Lav-FODMAP vs. Tradisjonelle IBS kostråd	RCT		Sverige	2015	4 uker	32 + (33)
Hustoft et al. (37).	Lav-FODMAP vs FOS	RCT overkryssning	●	Norge	2016	9 uker	20
McIntosh et al. (38).	Lav-FODMAP vs. Høy-FODMAP	RCT		Canada	2016	3 uker	20 høy LFD + 20 lav LFD
Pedersen et al. (39).	Lav-FODMAP	Kohort		Danmark	2014	12 uker	19
Valeur et al. (41).	Lav-FODMAP	Kohort		Norge	2016	4 uker	63
Marsh et al. (42).	Lav-FODMAP Metaanalyse	-					
Pedersen2 et al. (40).	Lav-FODMAP vs. Probiotika (LGG) vs. Kontroll	RCT		Danmark	2014	6 uker	34 + 37 + (37)
Simrén et al. (43).	Melk med probiotika: F19, La5, Bb12 vs. Kontroll	RCT	●	Sverige	2009	8 uker	33 + (34)
Lyra et al. (44).	Probiotika: La5	RCT	●	Finland	2016	12 uker	210 + (131)
Sisson et al. (45).	Probiotika: (LGG, La5) Høy- dose vs. Lav-dose vs. Kontroll	RCT	●	England	2014	12 uker	100 + (52)
Niv et al. (46)n.	Probiotika: L. Reuteri vs. Kontroll	RCT, prospektiv	●	Israel	2005	6 måneder	21 + (18)
Williams et al. (47).	Probiotika: LAB4 vs. Kontroll	RCT	●	England	2009	8 uker	28 + (24)

2.4 Etikk

I vårt litteraturstudium har vi tatt noen etiske forholdsregler. Vi tok kun med studier hvor alle deltakerne har skrevet under på samtykkeskjemaer som hvert enkelt studie utstedte før

deltakelse. Studiene er alle godkjente av respektive lands lover og retningslinjer for kliniske studier. Våre resultater er altså anerkjente vitenskapelige forskningsartikler i anerkjente tidsskrifter.

3.0 Resultater

3.1 Lav-FODMAP studier

3.1.1 Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome as Well as Traditional Dietary Advice: A Randomized Controlled Trial

I tidsskriftet *Gastroenterology*, dedikert til publikasjoner av studier som omhandler kliniske undersøkelser i fordøyelseskanalen og leveren, ble det i 2015 publisert en randomisert kontrollert studie (RCT) fra Sverige av Böhn et al. (36). Formålet var å undersøke IBS-pasienters effekt av LFD sammenlignet med et kosthold basert på tradisjonelle IBS-kostråd. Intervensjonsperioden var en måned.

I Stockholm ble pasientene rekruttert fra mage-tarm-avdelingen på Sabadtsberg sykehus og Karolinska universitetssykehus (36). I Gøteborg var de rekruttert fra Sahlgrenska Universitetssykehus, samt gjennom annonser i lokalavisen. Pasienter i besittelse av alvorlige hjerte-, lever-, neurologiske- eller psykiske sykdommer er ekskludert fra studien samt personer med andre FGID enn IBS. Pasientene kunne i forkant ikke følge en bestemt diett, eksempelvis glutenfri kost eller vegetariansk kosthold. Et unntak ble gjort for laktoseredusert kost, så lenge det var enighet om at inntaket var konsekvent i løpet av studieperioden. Hvis ikke skulle laktoseinntaket reduseres (for de randomisert i LFD-gruppe). Forbruk av probiotika produkter ble tillatt, men pasienter som brukte disse ble bedt om å ikke endre dosen i løpet av studieperioden. IBS-medikamenter inkludert antidepressiva ble tillatt forutsatt at de ble brukt på jevnlig basis og at dosen var stabil i minst en måned før deltakelse. For å bli inkludert måtte deltakerne score >175 poeng på IBS-SSS.

75 voksne (18-70 år) deltakere oppfylte ROMA III-kriteriene, hvorav en gruppe (n=38) fulgte lav-FODMAP-dietten (LFD), mens den andre (n=37) inntok en normal diett som fulgte tradisjonelle IBS-kostråd (ND) (36). Deltakerne registrerte IBS-SSS ved baseline, 14- og 29 dager.

84 pasienter deltok opprinnelig i studien (36). Ni pasienter ble ekskludert etter screening grunnet for lav IBS-SSS. Åtte pasienter fullførte ikke intervensjonsperioden av ulike årsaker. Det endelige antallet deltakere som ble analysert var 65 (56 kvinner, gjennomsnittlig alder var 43). Av disse var det 32 deltakere i LFD-gruppen, og 33 i ND-gruppen. Før intervensjon (baseline) var karakteristikene av deltakerne i de to gruppene lignende.

I LFD-gruppen var det etter 14 dager signifikant reduksjon sammenlignet med baseline ($p = 0.002$), mens i ND-gruppen var det en lignende trend ($p=0.051$) (36). Etter 29 dager hadde LFD-gruppen en signifikant reduksjon i IBS-SSS (324, til 246; $p < 0.0001$) sammenlignet med baseline (tabell 2). ND-gruppen hadde også en signifikant reduksjon etter 14 dager (302 til 236; $p < .0001$). Det ble ikke funnet noen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene verken etter 14 dager ($p = 0.062$) eller fire uker ($p = 0.62$) sammenlignet med baseline.

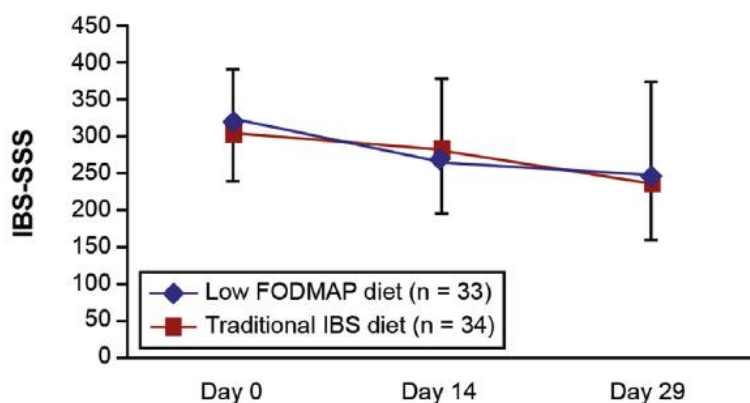
Et lignende antall deltakere fra hver gruppe responderte på intervensjonen (>50 reduksjon på IBS-SSS) (36). I begge gruppene var samtlige spørsmål på spørreskjemaet forbedret etter fire uker i forhold til baseline (tabell 2). For hyppighet av abdominale smerter, abdominal oppblåsthet og livskvalitet var det i begge grupper statistisk signifikante forskjeller sammenlignet med baseline. For ND gruppen var det en signifikant reduksjon i avføringsmønster. Mellom gruppene var det ingen signifikante forskjeller (figur 2). Det var ingen signifikant forskjell mellom de forskjellige undergruppene av IBS.

Studien viser at lav-FODMAP-dietten og en diett oppbygd av tradisjonelle IBS-kostråd reduserer IBS-symptomer signifikant etter 29 dager (36). Det var ingen signifikant forskjell mellom strategiene når de ble sammenlignet.

Tabell 2. Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score (IBS-SSS) og underspørsmål for lav-FODMAP diett gruppe og tradisjonell IBS kostråd diett (gjennomsnitt \pm SD). Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score (IBS-SSS) var redusert etter endt intervensjon i begge grupper sammenlignet med baseline. Ingen forskjeller ble funnet mellom gruppene.

	Lav-FODMAP-diett (gr.1)			Tradisjonell IBS kostråd diett (ND) (gr.2)			P-verdi gr.1 vs. gr.2
	Baseline	Fire uker	P-verdi	Baseline	Fire uker	P-verdi	
N	33	33		34	34		
IBS-SSS total score	324 \pm 69	246 \pm 127	<.0.01*	302 \pm 61	236 \pm 78	<.0.01*	0.62
Abdominale smerter	51.8 \pm 23.8	42.2 \pm 32.6	0.07	46.9 \pm 23.0	37.6 \pm 26.9	0.06	0.53
Hypighet av abdominale smerter	57.6 \pm 31.4	43.6 \pm 30.6	0.008	60.6 \pm 28.6	37.8 \pm 26.5	<.0.01*	0.33
Alvorlighetsgrad av abdominal oppblåsthet	68.7 \pm 21.6	45.8 \pm 32.8	<.0.01*	62.4 \pm 26.2	50.0 \pm 31.5	0.003*	0.60
Grad av tilfredsstillende avføringsmønster	65.9 \pm 25.5	58.5 \pm 31.2	0.22	63.6 \pm 21.5	53.4 \pm 25.3	0.01*	0.47
Livskvalitet	72.5 \pm 20.7	55.9 \pm 31.0	0.001*	69.9 \pm 20.8	58.6 \pm 24.3	0.002*	0.69

*Signifikant p-verdi <0.05



Figur 2. Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score var redusert etter endt intervensjon i begge grupper sammenlignet med baseline. Ingen forskjeller ble funnet mellom gruppene. Ved dag 14 var reduksjonen i lav-FODMAP gruppen signifikant ($p=0.002$). I den andre gruppen ble det funnet en trend i samme retning ($p=0.051$)(36).

3.1.2 Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome

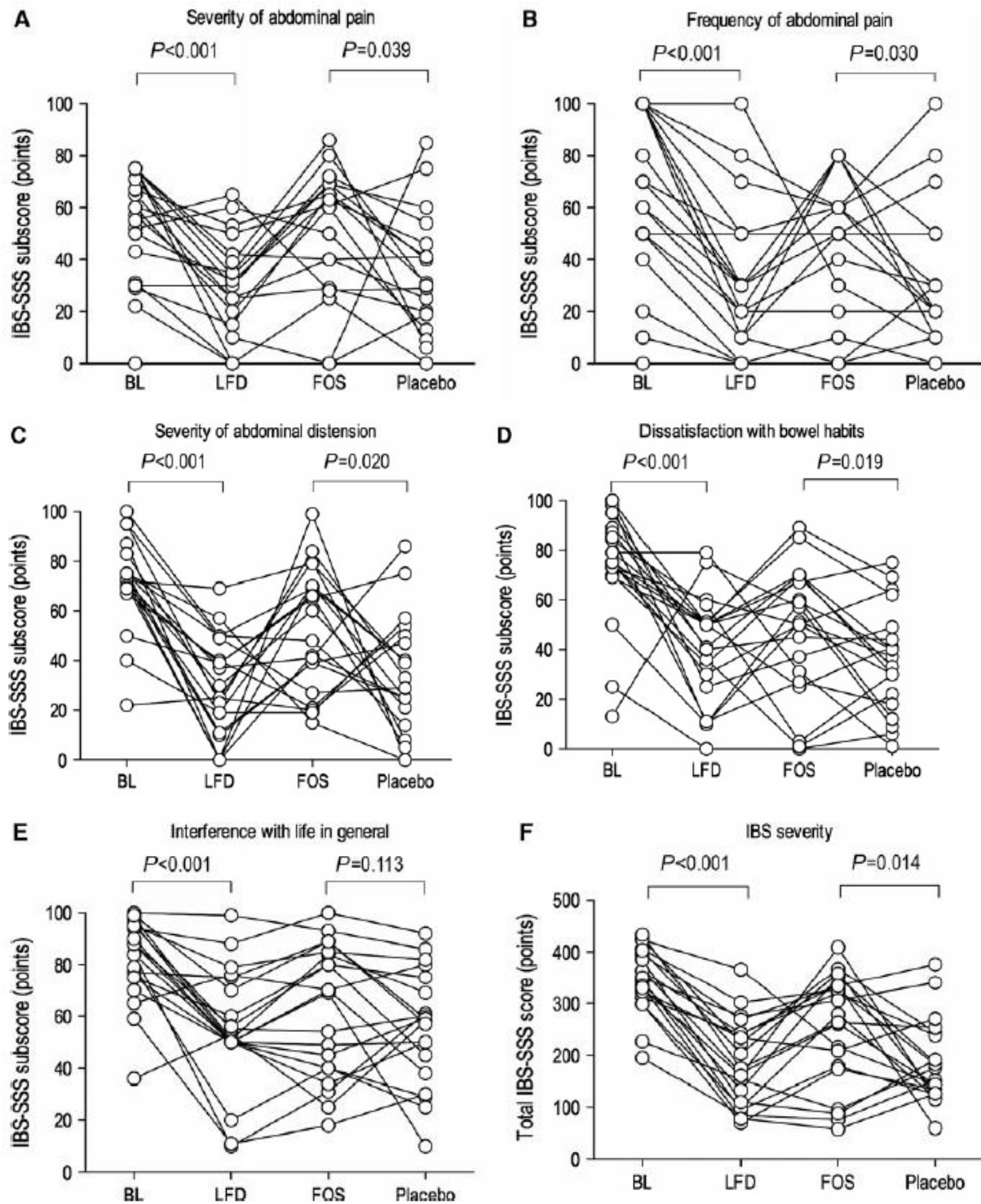
I 2016 ble det publisert en norsk studie i tidsskriftet *Neurogastroenterology & Motility* av Hustoft et al. (37). Formålet var å undersøke effekten av LFD sammenlignet med en diett med frukto- oligosakkararider (FOS) på alvorlighetsgraden av IBS-symptomer, immunaktivering, sammensetning av bakterier i magen og kortkjedede fettsyrer. Forsøket som går over ni uker er en randomisert placebo-kontrollert dobbelblindet overkrysningsstudie.

Pasienter ble rekruttert fra Gastroenterologisk seksjon ved Haukeland Universitetssykehus i Bergen våren 2015 (37). De hadde IBS-D eller IBS-M, scoret >175 poeng (moderat til alvorlig) på IBS-SSS, og oppfylte ROMA III-kriteriene for IBS. Gravide og ammende kvinner ble ekskludert, samt pasienter med IBS-C, probiotika-brukere, antidepressiva-brukere eller IBS-SSS score <175. Avføringsmidler og medikamenter som sørger for symptomlindring ved diaré ble ikke tillatt i undersøkelsesperioden.

Deltakerne skulle følge LFD i totalt 9 uker (37). Etter tre uker med LFD ble pasientene randomisert og dobbel-blindet i to grupper hvor de enten inntok et tilskudd med FOS eller placebo i ti dager. Deretter fulgte tre uker med LFD før deltakerne byttet gruppe (overkryssing) og inntok intervensjonene i ti nye dager.

Av de inkluderte deltakerne (n=20) var 75% kvinner med en gjennomsnittsalder på 34,6 år (18-52 år) (37). Elleve pasienter hadde IBS-D mens ni hadde IBS-M. Alle deltakerne gjennomførte undersøkelsen. Etter tre uker hadde deltakerne signifikant gjennomsnittlig reduksjon av IBS-SSS totalscore (163.8, $p < 0.001$). De individuelle IBS-SSS-spørsmålene hadde samtlige signifikant forbedring (figur 3). Alle deltakerne hadde en reduksjon på minst 50 poeng (57-275). Når LFD ble supplert med FOS eller placebo var det signifikant flere deltakere som rapporterte symptomlindring relatert til placebo (80%), enn FOS (30%). IBS-SSS totalscore ($p = 0.014$) og spørsmålene med unntak av livskvalitet ($p = 0.113$) var signifikant forverret i respons til FOS enn ved placebo (figur 3).

Studien viste at IBS-symptomer ble konsekvent bedre etter tre uker LFD, og signifikant flere deltakerne rapporterte om lavere alvorlighetsgrad av IBS-symptomer når LFD ble supplert med placebo enn FOS (37).



Figur 3. Individuell respons på Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score (IBS-SSS) individuelle spørsmål (A-E) og totalscore (F) registrert ved baseline (BL), fulgt av tre uker lav-FODMAP diett (LFD) og ti dager frukto-oligosakkarider (FOS) og placebo intervensjon, hos pasienter med irritable tarm

syndrom ($n=20$). Det var signifikant forbedring i samtlige symptomer etter å ha fulgt LFD, og fire av fem symptomer (A-D) var signifikant forverret i respons til FOS sammenlignet med placebo. A: Alvorlighetsgrad av abdominale smerter; B: Hyppighet av abdominale smerter; C: Alvorlighetsgraden av abdominal oppblåsthet; D: Grad av misnøye med avføringsmønster; E: Grad av forstyrrelse i livskvalitet; F: Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score (total score) (37).

3.1.3 FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial

I 2016 ble det i tidsskriftet *Neurogastroenterology* publisert en studie fra Canada av McIntosh et al. (38). Formålet var å sammenligne LFD og høy-FODMAP-diett (HFD) sin effekt på IBS-symptomer, metabolimiske målinger og mikroorganismer i tarmen hos IBS-pasienter.

Forsøket er tre uker lang RCT.

Deltakerne ble rekruttert fra en poliklinikk på et universitetssykehus i Kingston, Ontario i 2013 og 2014 (38). For å bli inkludert måtte de oppfylle Roma III-kriteriene for IBS, hatt symptomer i seks måneder eller mer og være minst 18 år gamle. De ble ekskludert hvis de hadde sykdommer, brukte probiotika eller fulgte en spesiell diett. Alvorlighetsgraden av IBS-symptomer ble registrert ved baseline og tre uker med IBS-SSS. Deltakerne ble randomisert av en ikke blindet statistikker til to grupper. Den første gruppen inntok LFD, mens den andre en HFD. Deltakerne ble før intervensjonstart undervist i hvordan forberede LFD-måltider av en ernæringsfysiolog på sykehuset og fikk etter randomisering med seg eksempel-menyer på måltider i henhold til hvilken gruppe de ble randomisert i. Matdagbøker ble utlevert til deltakerne slik at ernæringsfysiologen kunne logge FODMAP-innholdet i kostholdet deres ved slutten av undersøkelsen.

Etter frafall var det 37 deltakere igjen (38). To personer fra LFD-gruppen, og en fra HFD-gruppen fullførte ikke av ulike grunner. Flesteparten var diagnostisert med IBS-D eller IBS-M. I forhold til deltakernes alder, kjønn, BMI, medikamentforbruk og IBS-undergruppe var gruppene homogene. IBS-SSS-score ved baseline var relativt lik mellom gruppene (289.6 vs. 279.8; $p=0.48$). LFD-gruppen hadde en gjennomsnittlig reduksjon på IBS-SSS totalscore på 28%, mens HFD-gruppen hadde en økning på 7%. Sammenligningen av gruppene ved endt intervensjon viste signifikant reduksjon i favør LFD-gruppen ($p=0.01$) (tabell 3). Antallet

deltakere som responderte (>50 reduksjon) på behandling var signifikant høyere i LFD-gruppen (72%; 13/18) sammenlignet med HFD-gruppen (21%; 4/19), ($p < 0.009$).

For de individuelle spørsmålene var det en signifikant reduksjon i abdominale smerter i LFD-gruppen (52% reduksjon; $p = 0.0065$) sammenlignet med HFD-gruppen (tabell 3) (38). For hyppighet av abdominale smerter var det også en signifikant reduksjon i favør LFD-gruppen ($p = 0.01$). Det var en trend hos HFD mot reduksjon av abdominal oppblåsthet score ($p = 0.08$). Score for avføringsmønster, abdominal oppblåsthet og livskvalitet var ikke signifikante mellom gruppene. Gjennomgang av matdagbøker viste god etterlevelse av dietten. Ernæringsfysiologen rangerte deltakernes etterlevelse (uavhengig av hvilken intervensjon), og denne scoren ble korrelert. Det ble funnet en positiv korrelasjon mellom inntak av FODMAP og forverret IBS-SSS score ($p = 0.002$).

Oppsummert viste studien at IBS-symptomers alvorlighetsgrad etter tre uker ble redusert med LFD sammenlignet med HFD hvor det var økning (38). Totalscore, abdominale smerter og hyppighet av smerter var signifikant redusert med LFD.

Tabell 3. Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score og underspørsmål for lav-FODMAP diett gruppe og høy-FODMAP gruppe. Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score var redusert etter endt intervensjon i begge grupper sammenlignet med baseline. Totalscore, abdominale smerter og hyppighet av smerter var signifikant redusert i lav-FODMAP gruppen sammenlignet med høy-FODMAP gruppen.

	Lav-FODMAP diett (gr.1)			Høy-FODMAP diett (gr.2)			P-verdi gr.1 vs. gr.2
	Baseline	Tre uker	P-verdi	Baseline	Tre uker	P-verdi	
N	18	18		19	19		
IBS-SSS Totalscore	289.6	208	0.0002*	271	290	0.57	0.01*
Abdominale smerter	41.8	19.9	0.0019*	36.4	51.5	0.31	0.0065*
Hyppighet av abdominale smerter	57.2	41.9	0.07	50	66.8	0.03*	0.01*
Alvorlighetsgrad av abdominal oppblåsthet	44.4	32.7	0.08	41.3	48.1	0.21	0.08
Avføringsmønster	79.7	56.2	0.0003*	73.9	67.9	0.21	0.16
Livskvalitet	66.3	57.3	0.03*	69.2	65.9	0.34	0.19
*Signifikant p-verdi <0.05							

3.1.4 Ehealth monitoring in irritable bowel syndrome patients treated with low fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols diet

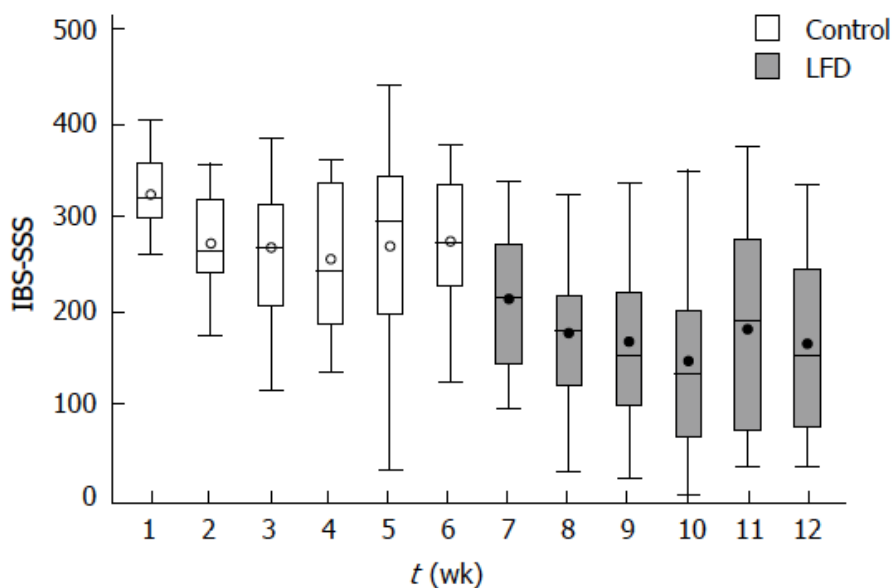
I tidsskriftet *World journal of gastroenterology* ble det i 2014 publisert en dansk pilotstudie av Pedersen et al. (39). Formålet var å undersøke LFD sin effekt på IBS-symptomer hos en gruppe IBS-pasienter i Danmark. Studien var en kohort med varighet på tolv uker hvor de seks første ukene ble brukt som kontrollperiode uten intervensjon.

Deltakere ble rekruttert fra Herlev sykehus og Hamlet sykehus i København fra 2011 til 2012 (38). For å bli inkludert, måtte de oppfylle ROMA III-kriteriene. Deltakerne ble ekskludert dersom de hadde feber > 38.5 °C, anemi, utilsiktet vekttap > 5 kilo siste tre måneder,

familiær disposisjon til tykktarmskreft eller andre betydelig sykdommer. Det ble også foretatt en rekke tester for å utelukke kronisk inflammatorisk tarmsykdom (IBD). Av 19 deltakere (18-74 år, 14 kvinner og 5 menn) ble åtte diagnostisert med IBS-D, syv med IBS-M og fire med IBS-C. Pasientene ble bedt om å registrere IBS-SSS ukentlig på en nettside utviklet for IBS-pasienter. Etter kontrollperioden ble de instruert i LFD av en ernæringsfysiolog. Det startet en seks uker lang periode hvor deltakerne inntok LFD. Registreringen av IBS-SSS kunne følges av studielederne underveis via nettsiden. Deltakernes etterlevelse til dietten ble ikke fulgt opp.

Fra baseline til endt kontrollperiode var det en signifikant reduksjon i IBS-SSS totalscore hos alle pasientene (figur 4) (38). Gjennomsnittet ved baseline var 320, mens den var 278 ved endt kontrollperiode ($p = 0.02$). I løpet av LFD-perioden (uke 6-12) ble det observert en signifikant reduksjon hos alle pasientene. Gjennomsnittet ble redusert fra 278 ved LFD-start, til 151 ved endt intervensjon ($p < 0.01$) (tabell 4). I LFD-perioden ble det for undergruppene av IBS kun funnet signifikant reduksjon hos pasientene diagnostisert med IBS-D ($p = 0.01$). De individuelle spørsmålene i ble ikke analysert.

Pilotstudien viste at seks uker med LFD signifikant reduserer alvorlighetsgraden av symptomer hos 19 IBS-pasienter (38).



Figur 4. Bokplott for irritable bowel syndrome symptom severity score (IBS-SSS) (gjennomsnitt per uke) i løpet av tolv uker hos 19 pasienter med IBS. Y-akse: IBS-SSS fra 0-500; X-akse: uke 1-12. Kontroll (normal diett): uke 1-6. Lav-FODMAP (LFD) periode: Uke 7-12 (38).

Tabell 4. Gjennomsnittlig Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score (IBS-SSS) ble registrert ved baseline, seks uker og tolv uker hos 19 pasienter med irritable tarm syndrom som fulgte en lav-FODMAP diett. Signifikant reduksjon ble funnet etter seks og tolv uker.

Lav-FODMAP diett intervensjon			
	Baseline	Seks uker (kontrollperiode)	Tolv uker
N	19	19	19
IBS-SSS totalscore	320	278	151
P-verdi		0.02*	0.01*
*Signifikant p-verdi <0.05			

3.1.5 Fecal Fermentation in Irritable Bowel Syndrome: Influence of Dietary Restriction of Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols

I 2016 ble det i tidsskriftet *Digestion* publisert en artikkel fra Norge av Valeur et al. (41). Formålet var å undersøke om LFD endrer tarmfloraens fermentering av bakterier, en prosess som kan være involvert i generering av IBS-symptomer. Forsøket var en kohort med varighet på fire uker.

Pasienter ble rekruttert fra poliklinikken på Lovisenberg Diakonale Sykehus i Oslo i 2013 og 2014 (41). Deltakere ble inkludert hvis de oppfylte ROMA III-kriteriene.

Eksklusjonskriteriene var alder, gravide/ammende, andre gastroenterologiske sykdommer, tidligere abdominaloperasjon og bruk av antibiotika en måned i forkant.

En klinisk ernæringsfysiolog, spesialtrent i LFD, evaluerte pasientenes diett før forsøksstart og så over at ingen deltakere inntok restriktive dietter sammenlignet med en gjennomsnittlig norsk diett (41). Videre ble pasientene instruert i hvordan eliminere kilder til matvarer som inneholder FODMAP. Etterlevelse av dietten ble sikret med tett oppfølging av ernæringsfysiologen, både med konsultasjoner på sykehuset underveis og med telefonkontakt. Deltakerne ble bedt om å registrere matinntak i matdagbøker underveis, og disse ble evaluert

ved studieslutt. Alvorlighetsgraden av IBS-symptomer ble registrert før og etter kostintervensjon i form av IBS-SSS.

97 pasienter ble rekruttert til studien (41). Etter frafall av ulike årsaker var det 63 pasienter igjen som fullførte forsøket (n=63, 56 kvinner og 7 menn; gjennomsnittsalder var 38.4 år, 19-67 år). Roma III-kriteriene klassifiserte 34 pasienter med IBS-D, 10 IBS-C og 19 IBS-M. Ved baseline viste IBS-SSS totalscore at seks pasienter ble diagnostisert med mild symptom alvorlighetsgrad, 29 med moderat og 29 med alvorlig.

Ved intervensjonsslutt var gjennomsnittlig totalscore signifikant redusert (fra 292 til 149; $p < 0.0001$) (tabell 5) (41). Samtlige individuelle spørsmål var også signifikant redusert; abdominale smerter og hyppighet (90 til 37.3; $p < 0.0001$), abdominal oppblåsthet (58.3 til 24; $p < 0.0001$), avføringsmønster (71.2 til 44; $p < 0.0001$) og livskvalitet (72.5 til 45.7; $p < 0.0001$). Det ble ikke oppdaget noen forskjeller mellom undergruppene av IBS.

Studiens resultater viser at fire uker med LFD endrer tarmflora fermentering og reduserer alvorlighetsgraden av IBS-symptomer hos 63 IBS-pasienter (41).

Tabell 5. Gjennomsnittlig Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score (IBS-SSS) ble registrert ved baseline og fire uker hos 63 pasienter med irritable tarm syndrom som fulgte en lav-FODMAP diett. Signifikant reduksjon ble funnet for totalscore og alle underspørsmål etter fire uker.

Lav-FODMAP kohort			
	Baseline	Fire uker	P-verdi
N	63	63	
IBS-SSS total score	292	149	< 0.0001*
Abdominale smerter	90	35.4	< 0.0001*
Hyppighet av abdominale smerter	90	35.4	< 0.0001*
Alvorlighetsgrad av abdominal oppblåsthet	58.3	24.0	< 0.0001*
Grad av tilfredsstillende avføringsmønster	71.2	44	< 0.0001*
Livskvalitet	72.5	45.7	< 0.0001*
*Signifikant p-verdi <0.05			

3.1.6 Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis

I tidsskriftet *European journal of nutrition* ble det i 2015 publisert en metaanalyse av Marsh et al. (42). Formålet var å undersøke den foreliggende forskningen på effekten av LFD i behandling av FGID symptomer. Det er den første metaanalysen som er konstruert for å måle denne effekten.

Systematiske søk i databasene til MEDLINE, PubMed, EMBASE, Web of Science og Google Scholar frem til 2015 ble utført for å identifisere relevante artikler (42). Referanselistene til relevante artikler ble også søkt i. Metaanalysen inkluderte studier som møtte følgende inklusjonskriterier: studier som målte IBS-SSS eller *IBS-Quality of life* før og etter intervensjon, oppga antall pasienter med spesifikk IBS-symptom forbedringer etter intervensjon, deltakere som ble diagnostisert med Roma II, Roma III kriterier eller som hadde IBD, og at en intern sammenligning ble brukt for beregning av risikoestimat i RCT. Sammenslått odds ratio og 95 % konfidensintervall ble kalkulert for å måle effekten av lav-LFD på endring i IBS-SSS både for RCT og ikke-randomiserte studier (42). Litteratursøket identifiserte 334 artikler for nærmere evaluering. Tittel og abstrakt screening ekskluderte 148 duplikater og 130 andre studier. Tilslutt ble 22 studier tatt med, av dem var seks RCT. Fire studier målte IBS-SSS.

Resultatene viste en positiv sammenheng mellom LFD og signifikant reduksjon i IBS-SSS (42). I RCT-studiene var det en gjennomsnittlig reduksjon på 122.64 ($p = 0.01$) og i kontrollgruppene var det gjennomsnittlige reduksjon på 69. I de ikke-randomiserte studiene var den gjennomsnittlige reduksjonen 118.7 ($p = 0.01$). Studiene viste størst reduksjon i abdominal smerte og abdominal oppblåsthet.

Oppsummert viser metaanalysen at LFD reduserer alvorlighetsgraden av IBS-symptomer og enkelte FGID-symptomer (42).

3.2 Kombinert lav-FODMAP og Probiotika studie

3.2.1 Ehealth: Low FODMAP diet vs Lactobacillus rhamnosus GG in irritable bowel syndrome

I 2014 publiserte *World Journal of Gastroenterology* en dansk artikkel av Pedersen et al. (40). Formålet var å undersøke effekten IBS-pasienter har av LFD sammenlignet med et normalt kosthold supplert med probiotikaen *Lactobacillus rhamnosus* (LGG). Studien er en RCT med varighet på seks uker.

Deltakerne ble rekruttert mellom 2009 og 2013 fra Herlev Universitetssykehus i København (40). Pasienter som oppfylte Roma III-kriteriene ble inkludert. Eksklusjonskriterier var $>38.5^{\circ}\text{C}$ feber, anemi, utilsiktet vekttap >5 kilo de siste tre måneder, kjent familiærdisposisjon for tykktarmskreft, eller enhver form for sykdom.

Deltakerne ble randomisert i tre grupper (40). Undersøkelsen var verken blindet for deltakerne eller etterforskerne. En gruppen inntok LFD, en gruppe inntok et normalt dansk/vestlig kosthold og LGG, og den tredje var en kontrollgruppe. Deltakerne registrerte IBS-SSS ved baseline og ved seks uker på en internettside laget for IBS-pasienter.

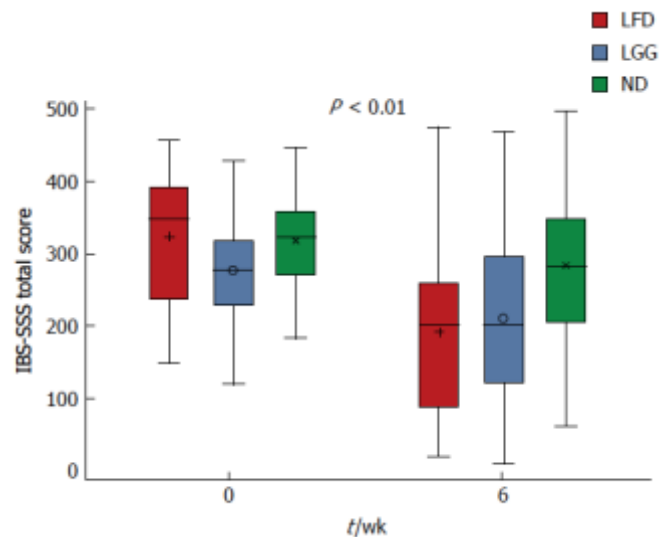
Totalt ble 123 pasienter rekruttert (40). Majoriteten var kvinner (90, 73%) med en gjennomsnittsalder på 37 år (18-74 år). 15 pasienter frafalt av forskjellige årsaker under forsøksperioden. Av dem var åtte fra LFD-gruppen (n=34), fire fra LGG-gruppen (n=37) og tre fra kontrollgruppen (n=37).

Alle gruppene hadde samlet en signifikant gjennomsnittlig reduksjon i IBS-SSS totalscore fra baseline til seks uker (-77, $p < 0.01$) (40). Reduksjonen var noe forskjellig i hver respektive gruppe (LFD; $p < 0.001$, LGG; $p < 0.01$, kontroll: $p = 0.03$) (figur 5). Mellom gruppene var det etter seks uker signifikant reduksjon i IBS-SSS hos LFD-gruppen og LGG-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen ($p < 0.01$). Det var signifikant reduksjon mellom LFD-gruppen og kontrollgruppen (-75, $p < 0.01$), mens det mellom LGG-gruppen og kontrollgruppen ikke var signifikant reduksjon (32, $p = 0.2$). Videre var det signifikant reduksjon for samtlige individuelle spørsmål fra baseline til uke seks i LFD-gruppen ($p < 0.01$), og alle med unntak av tilfredshet med avføringsmønster i LGG-gruppen ($p < 0.01$)

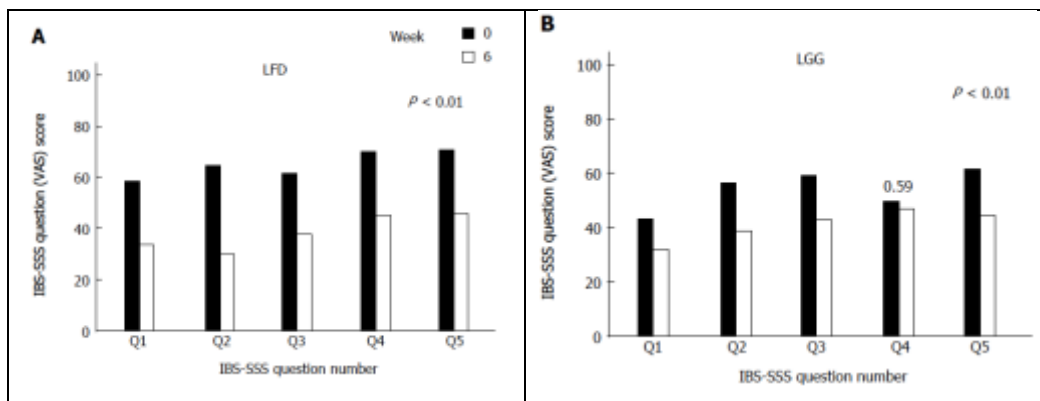
(figur 6). I kontrollgruppen var det signifikant reduksjon i samtlige spørsmål bortsett fra abdominale smerter og livskvalitet ($p < 0.01$).

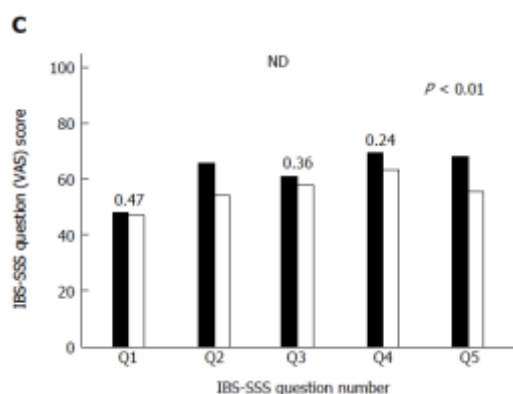
For undertypene av IBS hadde pasientene med IBS-D i LFD-gruppen signifikant reduksjon i totalscore ($p < 0.01$), i likhet med LGG-gruppen og kontrollgruppen ($p = 0.01$) (tabell 6) (40). For IBS-M pasientene var det signifikant reduksjon både hos LFD ($p=0.01$) og LGG ($p=0.04$) men ikke i kontrollgruppen ($p=0.12$). Ingen signifikant reduksjon ble funnet hos pasienter med IBS-C i noen av gruppene.

Studien viser at en seks uker lang intervensjon med LGG og spesielt LFD er effektive for å redusere alvorlighetsgraden av symptomer (40).



Figur 5. Bokplott av irritable bowel syndrome severity score system totalscore (IBS-SSS total score) gjennomsnitt fra registrering ved baseline (0) og seks uker hos irritable tarmsyndrom pasienter som enten fulgte lav-FODMAP dietten (LFD), *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) eller en normal diett (ND) (40).





Figur 6: Sammenligning av irritable bowel syndrome severity score system for hvert enkelt spørsmål (Q) score mellom uke 0 (baseline) og seks. A: Lav-FODMAP diett (LFD); B: *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG); C: Normal diett (ND). Y-akse: Irritable bowel syndrome severity score system (IBS-SSS) underspørsmål gjennomsnittscore; X-akse: IBS-SSS (Q1-5). IBS-SSS spørreskjema inkluderer fem spørsmål med en 0-100 VAS skala: Alvorlighetsgrad av abdominale smerter (Q1), hyppighet av abdominale smerter (Q2), grad av oppblåst mage (Q3), misnøye med avføringsmønster (Q4), og forstyrrelse av livskvalitet (Q5) (40).

Tabell 6. Endring i Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score fra baseline og etter seks uker med lav-FODMAP dietten (LFD)(34 deltakere) vs. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) (37 deltakere) vs. normal diett (37 deltakere) (ND) i forskjellige undergrupper av IBS-pasienter. IBS-D: Diare dominant; IBS-C: Konstipasjon dominant; IBS-M: Vekslende mellom diare og konstipasjon dominant.

	N	IBS-D			IBS-M			IBS-C		
		Baseline	6 uker	P-verdi	Baseline	6 uker	P-verdi	Baseline	6 uker	P-verdi
LFD	34	320	153	< 0.01*	359	241	0.01*	289	200	0.14
LGG	37	297	199	0.01*	251	187	0.04*	321	270	0.74
Kontroll	37	320	257	0.01*	312	322	0.12	302	277	0.61
*Signifikant p-verdi <0.05										

3.3 Probiotika Studier

3.3.1 Clinical trial: the effects of a fermented milk containing three probiotic bacteria in patients with irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, controlled study

I 2009 ble det i tidsskriftet *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* publisert en svensk artikkel av Simrén et al. (43). Formålet var å undersøke effekten av melk fermentert med yoghurtbakterier som inneholder probiotikabakteriene *Lactobacillus paracasei* (F19), *Lactobacillus acidophilus* (La5) og *Bifidobacterium lactis* (Bb12) på IBS-symptomer hos IBS-pasienter. Forsøket er en åtte uker lang dobbelblindet RCT med IBS-SSS som sekundært endepunkt.

Pasienter ble rekruttert fra Sahlgrenska Universitetssykehus i Gøteborg og fra henvisninger fra leger i primærhelsetjenesten (43). Pasientene ble undersøkt av en gastroenterolog ved screening, og måtte oppfylle Roma II-kriteriene, >40 poeng på minimum en av fem IBS-SSS spørsmål og være >18 år for å bli inkludert. Gravide og ammende, personer med andre FGID, psykisk syke, alkoholmisbrukere og antibiotika-brukere ble ekskludert.

Pasienter som oppfylte kriteriene ble randomisert i to grupper (43). En gruppe inntok en intervensjon bestående av melk med F19, La5 og Bb12 (probiotikagruppe). Den andre var en kontrollgruppe som inntok en intervensjon bestående av melk uten probiotika. I løpet av det åtte uker lange forsøket registrerte deltakerne IBS-SSS på en ukentlig basis. Matinntaket ble også registrert i matdagbøker. Hver andre uke var de innom sykehuset for vurdering av etterlevelse. Pasientene registrerte også IBS-SSS i et oppfølgingsbesøk åtte uker etter behandlingsslutt. Etterlevelse ble beregnet med fokus på om melken ble inntatt.

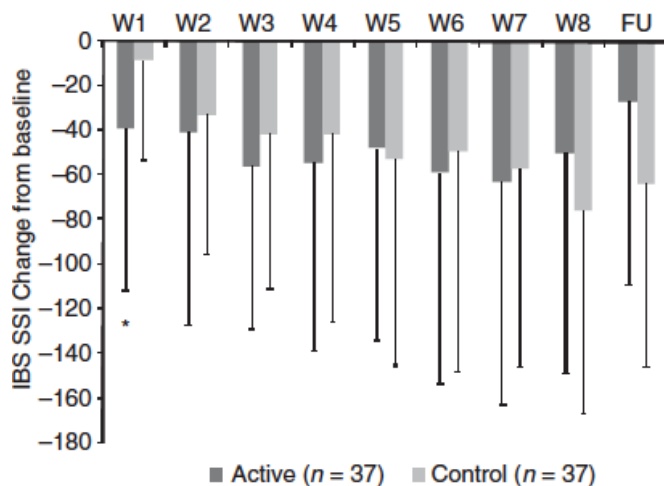
Etterlevelseshastighet på over 80% ble definert som et minimum for å bli analysert.

118 pasienter ble screenet, og av dem ble 74 randomisert (gjennomsnittsalder 42 år; 52 kvinner) og startet behandling (43). Under forsøket frafalt syv pasienter av ulike årsaker. 33 og 34 deltakere fullførte forsøket i henholdsvis probiotika og kontrollgruppe. Deltakerne hadde en etterlevelseshastighet på >95%. Sammenlignet med baseline hadde begge grupper signifikant reduksjon i IBS-SSS gjennom hele behandlingsperioden. Endring i IBS-SSS mellom gruppene var tilsvarende i begge grupper unntatt i uke én hvor det kun var en

signifikant forbedring i probiotikagruppen ($p < 0.05$) (figur 7). Ved uke åtte var det ingen statistisk forskjell mellom gruppene ($p = 0.24$).

De individuelle IBS-SSS spørsmålene viste ingen signifikante forskjeller mellom gruppene (tabell 7) (43). En positiv men ikke signifikant effekt kunne påvises ved uke åtte i begge grupper ($p = 0.24$). Ved oppfølgingsbesøket var det signifikant reduksjon i kontrollgruppen men ikke i probiotikagruppen (figur 8).

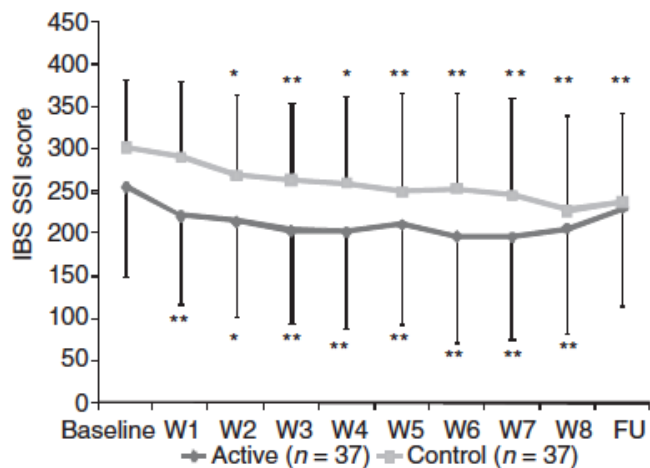
Studien viste at melk med F19, La5 og Bb12 ikke har en signifikant reduserende effekt på alvorlighetsgraden av IBS-symptomer hos 74 IBS-pasienter (43). En trend ble observert for en gunstig virkning av probiotika i løpet av de første ukene.



Figur 7. Endring i IBS severity score system totalscore (IBS-SSS) fra baseline til oppfølgings registrering (FU) åtte uker etter behandlingsperiode hos irritable tarm syndrom pasienter. Signifikant p -verdi: $*P < 0.05$ vs. Kontrollgruppe (43).

Tabell 7. Gjennomsnittlig IBS severity score system totalscore og underspørsmål registrert av IBS-pasienter ved baseline og endt intervensjon i probiotika og kontrollgruppe.

IBS-SSS	Probiotika (gr.1)		Kontroll (gr.2)		P-verdi gr.1 vs. gr.2
	Baseline	Åtte uker	Baseline	Åtte uker	
N	33	33	34	34	
Totalscore	256	205	298	225	0.24
Abdominale smerter	36	28	34	31*	0.27
Hyppighet av abdominale smerter	50	40	60	50*	0.15
Alvorlighetsgrad av abdominal oppblåsthet	51	41*	57	43*	0.68
Grad av tilfredsstillende avføringsmønster	64	48*	72	56*	0.72
Livskvalitet	58	48	66	30*	0.17
*Signifikant p-verdi <0.05 vs. baseline					



Figur 8. Gjennomsnitt av Irritabel bowel syndrome severity score system (IBS-SSS) total score registrert ved baseline uke 1-8 (W1-8) og oppfølgings registrering (FU) åtte uker etter behandlingsperiode hos 37 irritabel tarm syndrom pasienter fordelt i kontrollgruppe og aktiv gruppe. Signifikant p-verdi; *P<0.05 **P<0.01 vs. Baseline (43).

3.3.2 Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo

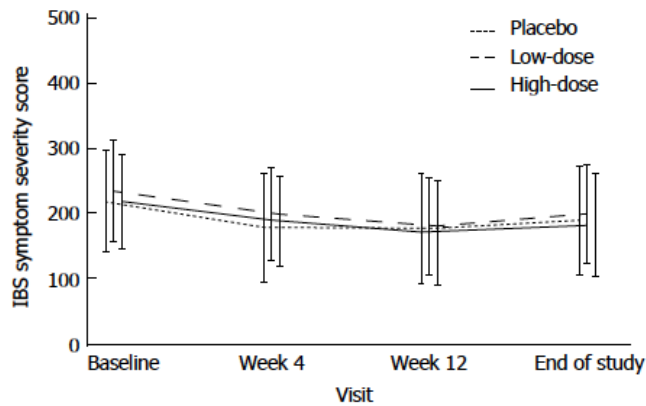
I *World Journal of Gastroenterology* ble det i 2016 publisert en studie fra Finland av Lyra et al. (44). Formålet var å undersøke effekten av et probiotikatilskudd bestående av *Lactobacillus acidophilus* (La5) på IBS-symptomer hos IBS-pasienter. Forsøket var en 12 uker lang trippelblindet RCT.

Forsøket ble utført ved to private klinikker i Helsinki og Turku (44). Deltakere ble rekruttert gjennom annonser i aviser og radio, fulgt av telefonsamtaler for å invitere potensielle deltakere til screening. Screeningen ble gjennomført av gastroenterologer, og for å bli inkludert måtte deltakerne oppfylle Roma III-kriteriene, kroppsmasseindeks (KMI) innenfor 19-35 og være >18 år. Ved screening ble deltakere ekskludert dersom de led av alvorlige IBS-symptomer og derfor brukte sterke smertestillende medikamenter. Andre eksklusjonskriterier inkluderte tidligere historie med misbruk av narkotika eller alkohol, planer om å forandre livsstil (diett, trening, reising), gravide og ammende og andre FGID.

Deltakerne registrerte IBS-SSS ved baseline, fire uker, tolv uker og fire uker etter forsøkslutt for oppfølging (44). Endring i totalscore på 15% ble bestemt for å være klinisk signifikant ved måling av effekt. Etter screening ble 391 pasienter randomisert til tre behandlingsgrupper hvor de daglig inntok enten en høy-dose probiotika kapsel (n=131), en lav-dose probiotika kapsel (n=129) eller en placebo-kapsel (n=131). 340 (87%) deltakere (79.4% kvinner) fullførte forsøket.

IBS-SSS totalscore ble signifikant redusert fra baseline til uke 12 med 44, 50.8 og 48.3 i henholdsvis kontroll-, lav-dose-, og høy-dosegruppe ($p < 0.001$ i alle grupper) (44). Det var ingen signifikant forskjell mellom placebo og probiotikagruppene kombinert (figur 9). For de individuelle spørsmålene var det ingen signifikant reduksjon mellom gruppene. En analyse utført i etterkant av originalanalysen viste at pasienter i probiotikagruppene som ved baseline hadde moderat til alvorlig score på abdominale smerter ($>35/100$), hadde en signifikant reduksjon sammenlignet med placebo-gruppen ved uke 12 ($p=0.046$).

Effekten av La5 på alvorlighetsgraden av IBS-symptomer var ikke-signifikant sammenlignet med placebo etter 12 uker (44).



Figur 9. IBS symptom severity score (IBS-SSS) registrert over tolv uker. Totalscore sank tilsvarende i placebo, lav-dose og høy-dose grupper under intervensjonen. Y-akse: IBS-SSS 0-500; x-akse: tidspunkt IBS-pasienter registrerte IBS-SSS (44).

3.3.3 Randomised clinical trial: a liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome – a 12 week doubleblind study

I tidsskriftet *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* ble det i 2014 publisert en enkeltcenterstudie fra England av Sisson et al. (45). Formålet var å undersøke effekten av et multibakteriestammet probiotisk tilskudd (Symprove, bestående av fire bakteriestammer; *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus* La5, *Enterococcus faecium*) på IBS-symptomer hos IBS-pasienter. Studien er en tolv uker lang dobbelblindet RCT. Studien ble delvis finansiert av produsenten til Symprove.

Deltakere ble rekruttert fra poliklinikken til Kings College Sykehus i London (45). Ved screening ble pasientene (n=392) undersøkt av gastroenterologer. De ble inkludert hvis de oppfylte Roma III-kriteriene, var >18 år gamle og hadde >150 i totalscore på IBS-SSS. Pasienter ble ekskludert dersom de hadde andre FGID, hadde historie med psykisk sykdom, narkotika- og/eller alkoholmisbruk, var gravide eller ammende, eller tidligere hadde fått konvensjonell IBS-behandling som forskjellige medikamenter, kostendring eller avføringsmidler.

Pasienter som oppfylte inklusjonskriteriene (n=186) ble randomisert i tre like store grupper, og informert om hvordan intervensjonen skulle inntas (45). To grupper mottok probiotika behandling og en gruppe placebo. Det ga probiotika behandling en 2:1 ratio i forhold til placebo. Pasientene registrerte IBS-SSS skjema ved klinikken hver fjerde uke. Etterlevelse ble vurdert ved hvert klinikkbesøk.

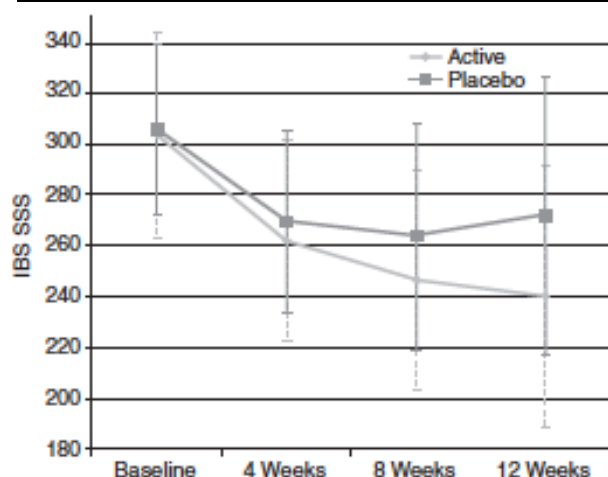
Totalt fullførte 152 (81.7%) pasienter forsøket (45). Av dem var 100 i probiotika-gruppen og 52 i placebo-gruppen. Etterlevelse ble vurdert som høy hos majoriteten av pasientene. I probiotika-gruppen var det en gjennomsnittlig reduksjon på -63.3 i totalscore fra baseline til tolv uker sammenlignet med -28.3 i placebogruppen. Det var en signifikant forskjell i favør probiotikagruppen (- 35.0, $p = 0.01$) (tabell 8). Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene ved uke fire eller åtte (figur 10).

For de individuelle spørsmålene var det mellom gruppene signifikant reduksjon i probiotikagruppen for abdominal smerte ($p=0.03$) og avføringsmønster ($p=0.01$), men ikke for abdominal oppblåsthet ($p=0.23$) og livskvalitet ($p=0.16$) (tabell 8) (45). En analyse utført i etterkant for å undersøke hvor mange pasienter som responderte på behandlingen (>50 endring) viste ingen signifikant endring mellom gruppene (56 i probiotikagruppe vs. 26 i placebogruppe; $p = 0.76$). Det ble også undersøkt med en endring >95, og det viste en statistisk signifikant reduksjon mellom gruppene i favør probiotikagruppen (39 vs. 9, $p = 0.01$).

Studiens resultater viste at Symprove probiotika signifikant reduserer alvorlighetsgraden av IBS-symptomer hos pasienter med IBS etter tolv uker behandling (45).

Tabell 8. Irritable bowel syndrome severity score system (IBS-SSS) totalscore og underspørsmål registrert ved baseline og uke 12 i probiotika og placebo gruppe. Signifikant reduksjon i favør placebo gruppen ble funnet i IBS-SSS totalscore hovedsakelig på grunn av forbedringer i abdominale smerter og avføringsmønstre.

	Baseline	Uke 12	Forskjell fra baseline til uke 12	Forskjell Probiotika vs. placebo	P-verdi
IBS-SSS total					
Probiotika	303.6	240.2	-63.3	-35	0.01*
Placebo	306	272	-28.3		
Abdominale smerter og hyppighet					
Probiotika	106.3	81.9	-28	-19.2	0.03*
Placebo	111.7	100.8	-8.8		
Grad av abdominal oppblåsthet					
Probiotika	73.8	44.4	-9.3	-4.60	0.23
Placebo	68.4	48.2	-4.7		
Avføringsmønster					
Probiotika	53.4	58.5	-15	-10.4	0.01*
Placebo	54.5	63.2	-4.6		
Livskvalitet					
Probiotika	70.2	55.4	-14.6	-4.4	0.16
Placebo	70.7	59.8	-10.3		
*Signifikant p-verdi <0.05 vs. baseline					



Figur 10. Endring i IBS severity score system (IBS-SSS) fra baseline til uke 12. Figuren viser totalscore ved hvert registrerings punkt, og illustrerer reduksjonen i totalscore for IBS-pasienter som fikk probiotika behandling sammenlignet med placebo. Uke 12 (p=0.04) (45).

3.3.4 The efficacy of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome—a double blind, placebo-controlled, randomized study

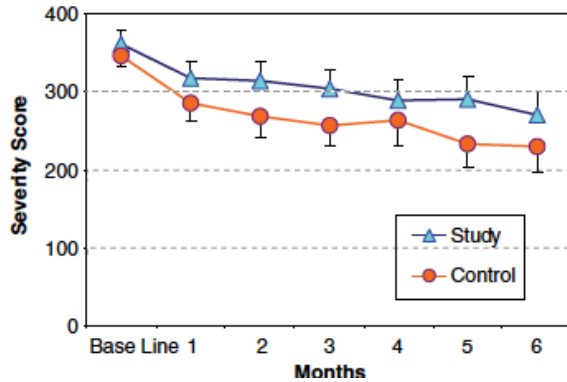
I tidsskriftet *Clinical Nutrition* ble det i 2005 publisert en israelsk artikkel av Niv et al. (46). Formålet var å undersøke effekten av melkesyrebakterien *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) på alvorlighetsgraden av IBS-symptomer hos IBS-pasienter. Studien er en dobbelblindet prospektiv RCT med varighet på seks måneder.

Pasienter (n=110) ble rekruttert fra poliklinikker hos departementet for gastroenterologi i Sourasky og Sapir, og ble screenet av forskningspersonellet (46). For å bli inkludert måtte pasientene oppfylle Roma II-kriteriene, være mellom 19 og 70 år. Pasienter ble ekskludert hvis de hadde gjennomført en abdominal operasjon, scoret <75 på IBS-SSS, var i besittelse av andre FGID, tidligere eller nåværende psykisk sykdom, gravide eller ammende eller hadde justert dietten den siste tiden.

Pasientene som oppfylte inkluderingskriteriene (n=54) ble randomisert i to grupper; en gruppe (n=27) inntok daglig to tabletter med *L. Reuteri*, mens den andre gruppen, en kontrollgruppe (n=27) inntok placebo i form av lignende tabletter (46). Deltakerne registrerte IBS-SSS ved baseline og deretter månedlig (8 registreringer). De individuelle spørsmålene i IBS-SSS ble ikke tatt med i analysen (kun totalscore). Primær endepunkt var IBS-SSS ved baseline i forhold til intervensjonsslutt. Etter frafall av ulike årsaker ble 21 og 18 deltakere i henholdsvis probiotika- og placebogruppe analysert (n=39).

IBS-SSS totalscore var ved baseline 360.7 i probiotikagruppen og 345.7 i placebogruppen (46). For alle deltakerne var det en gjennomsnittlig signifikant reduksjon i totalscore etter seks måneder (p=0.02). Det var ingen signifikant forskjell når man sammenlignet gruppene (p-verdi ikke oppgitt) (figur 11).

Studien viste at *L. Reuteri* behandling i seks måneder ikke reduserer alvorlighetsgraden av IBS-symptomer hos IBS-pasienter sammenlignet med placebo (46).



Figur 11. Endring i Irritable bowel syndrome severity score system (IBS-SSS) over seks måneder i probiotika- og kontrollgruppe. Ingen signifikant reduksjon mellom gruppene (46).

3.3.5 Clinical trial: a multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study

I tidsskriftet *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* ble det i 2009 publisert en engelsk artikkel av Williams et al. (47). Formålet var å undersøke effekten av LAB4, et multibakteriestammet probiotikatilskudd på alvorlighetsgraden av symptomer hos IBS-pasienter. Tilskuddet inneholder bakteriestammene *Lactobacillus acidophilus* (CUL60 og CUL21) sammen med *Bifidobacterium lactis* (CUL34) og *Bifidobacterium bifidum* (CUL20). Forsøket er en åtte uker lang dobbelblindet RCT.

Deltakere ble rekruttert fra Universitetet i Sheffield gjennom annonser i avisen og plakater plassert i området (47). For å bli inkludert måtte pasientene oppfylle Roma II-kriteriene. De ble ekskludert dersom de tidligere hadde blitt operert i magen, var gravide eller ammet, hadde andre FGID eller fra før av inntok probiotika.

Deltakerne registrerte IBS-SSS ved baseline, to-, fire-, seks- og åtte uker (47). Det ble også registrert etter ti uker for å undersøke om behandlingen hadde hatt effekt etter intervensjonsperioden. Deltakerne (n=56) ble randomisert til én probiotika-gruppe (n=28) og én placebo-gruppe (n=28), hvor en kapsel skulle inntas per dag. Etterlevelse ble vurdert med å telle antall kapsler som var igjen etter endt intervensjon samt sjekking av selvrapporterte kapseldagbøker. Fire deltakere fra placebo-gruppen frafalt underveis (n=24) av ulike årsaker.

Gruppene var sammenlignbare i forhold til alder, kjønn og hvilken IBS-undergruppe de tilhørte (47). Ved baseline hadde probiotika-gruppen (283 ± 61) høyere gjennomsnittlig IBS-SSS enn placebogruppen (252 ± 60).

I hele studiepopulasjonen var det en signifikant reduksjon i IBS-SSS fra baseline til uke åtte ($p = 0.0008$) (47). I probiotika-gruppen var det en signifikant reduksjon ved uke åtte sammenlignet med baseline ($p < 0.0001$) (tabell 9). I placebo-gruppen var det også signifikant reduksjon ved uke åtte (< 0.0001). Sammenligning mellom gruppene viste en signifikant forskjell i totalscore ved uke seks i favør probiotika-gruppen (-47.82 ; $p = 0.0347$), og ved uke åtte (-52.73 ; $p = 0.0217$) i samme gruppe. Det var ingen signifikant forskjell ved registreringen etter 2 uker.

For de individuelle spørsmålene var det mellom gruppene signifikant forbedret livskvalitet score i probiotikagruppen ved uke åtte ($p = 0.0068$) (47). Signifikant forbedring mellom gruppene i favør probiotikagruppen ble også funnet for spørsmål om tilfredshet med avføringsmønster ved uke seks ($p = 0.0422$). Ved oppfølgingsregistreringen var det en signifikant reduksjon for spørsmål om antall dager med abdominale smerter i probiotikagruppen sammenlignet med placebogruppen ($p = 0.0448$).

Studien viste at LAB4 probiotikabehandling i åtte uker har en signifikant reduserende effekt på IBS-SSS totalscore sammenlignet med placebo (47). Lik effekt ble funnet for spørsmålene om livskvalitet, avføringsmønster og hyppighet av abdominale smerter.

Tabell 9. Endring i IBS severity score system (IBS-SSS) totalscore og individuelle underspørsmål i probiotika- og placebogruppe registrert ved baseline, uke 8 og uke 10 (2 uker etter intervensjonslutt). P-verdi mellom grupper ikke oppgitt.

	Baseline	Uke 8	Forskjell ved uke 8	P-verdi	Uke 10	Forskjell uke 10	P-verdi
Placebogruppe							
IBS-SSS totalscore	252.08	172	-80.66	<0.0001*	193.41	-59.25	0.0005*
Abdominale smerter	32.79	20.50	-16.16	0.0009*	24.74	-11.94	0.0134*
Hypppighet av abdominale smerter	42.67	27.68	-14.27	0.0004*	32.14	-9.82	0.0148*
Alvorlighetsgrad av abdominal oppblåsthet	46.71	32.05	-14.74	0.0028*	39.27	-7.52	0.1259
Avføringsmønster	68.04	44.36	-24.41	<0.0001*	48.68	-20.09	<0.0001*
Livskvalitet	61.88	47.41	-16.07	<0.0001*	48.59	-14.89	0.0001*
Probiotikagruppe							
IBS-SSS totalscore	282.68	150.23	-133.39	<0.0001*	189.19	-93.43	<0.0001*
Abdominale smerter	44.50	21.08	-21.20	<0.0001*	27.31	-14.97	0.0008*
Hypppighet av abdominale smerter	48.64	26.12	-22.94	<0.0001*	28.27	-20.79	<0.0001*
Alvorlighetsgrad av abdominal oppblåsthet	48.54	25.88	-22.80	<0.0001*	36.65	-12.04	0.0080*
Avføringsmønster	73.49	39.65	-32.34	<0.0001*	48.38	-23.61	<0.0001*
Livskvalitet	67.61	37.50	-29.65	<0.0001*	48.58	-18.57	<0.0001*
*Signifikant p-verdi <0.05 vs. baseline							

4.0 Diskusjon

4.1 Viktige funn

Tabell 10. Oversikt over inkluderte studier. Studiens intervensjon, studiedesign, blinding, publikasjons år, lengde, Roma kriterier og funn er oppført.

Referanse	Intervensjoner	Studiedesign	Blinding	Publisert	Studie-lengde	Roma kriterier	Funn (IBS-SSS)
Böhn et al. (36)	Lav-FODMAP vs. Tradisjonelle IBS kostråd	RCT	Enkel	2015	4 uker	III	Ingen signifikant forskjell mellom grupper
Hustoft et al.(37)	Lav-FODMAP vs FOS	RCT overkryssning	Dobbel	2016	9 uker	III	Signifikant reduksjon LFD gruppe
McIntosh et al. (38)	Lav-FODMAP vs. Høy-FODMAP	RCT	Enkel	2016	3 uker	III	Signifikant reduksjon i LFD gruppe
Pedersen et al. (39)	Lav-FODMAP	Kohort		2014	12 uker	III	Signifikant reduksjon i LFD gruppe (IBS-D)
Valeur et al. (41)	Lav-FODMAP	Kohort		2016	4 uker	III	Signifikant reduksjon
Marsh et al. (42)	Lav-FODMAP Metaanalyse					II og III	Signifikant reduksjon med LFD
Pedersen2 et al. (40)	Lav-FODMAP vs. Probiotika (LGG) vs. Kontroll	RCT		2014	6 uker	III	Signifikant reduksjon i begge grupper
Simrén et al. (43)	Melk med probiotika: F19, La5, Bb12 vs. Kontroll	RCT	Dobbel	2009	8 uker	II	Ingen signifikant forskjell mellom grupper
Lyra et al. (44)	Probiotika: La5	RCT	Trippel	2016	12 uker	III	Ingen signifikant forskjell mellom grupper
Sisson et al. (45)	Probiotika: (LGG, La5) Høy- dose vs. Lav-dose vs. Kontroll	RCT	Dobbel	2014	12 uker	III	Signifikant reduksjon i probiotika-grupper kombinert
Niv et al. (46)	Probiotika: L. Reuteri vs. Kontroll	RCT, prospektiv	Dobbel	2005	6 mnd.	II	Ingen signifikant forskjell mellom grupper
Williams et al. (47)	Probiotika: LAB4 vs. Kontroll	RCT	Dobbel	2009	8 uker	II	Signifikant reduksjon i probiotika-gruppe

4.1.1 Lav-FODMAP studier

Fem kliniske intervensjonsstudier og en metaanalyse fant signifikant reduksjon i IBS-SSS hos IBS-pasienter som inntok en LFD sammenlignet med kontrollgruppe, eller baseline i studiene uten kontrollgruppe (tabell 10) (37–42). En studie fant ingen reduksjon (36).

Böhn et al. fant i en blindet RCT at LFD signifikant reduserte alvorlighetsgraden av IBS-symptomer, men ikke sammenlignet med tradisjonelle kostholdsråd for IBS (36).

Kostholdsrådene inkluderer en normal måltidsrytme, små måltider, redusert inntak av fett, uløselig fiber, koffein og gassproduserende mat som kål, bønner, løk (22). Det ble lagt større vekt på når enn hva i forhold til matinntak (36). Den tradisjonelle dietten anbefalte å unngå matvarer rike på FODMAP (kål, løk og bønner), og det kan delvis forklare den signifikante effekten. Fettrik mat har også vist seg å være problematisk for IBS-pasienter (48). Allikevel har andre studier som har sammenlignet LFD med vanlige IBS-kostråd (uten å bruke IBS-SSS) vist signifikante fordeler med LFD (49,50).

Hustoft et al. observerte i en dobbelblindet RCT at inntak av en FODMAP-gruppe (FOS) var relatert til IBS-symptomers alvorlighetsgrad (37). Etter tre uker med LFD ble IBS-SSS signifikant forbedret, og signifikant flere pasienter rapporterte om symptomlindring i respons til placebo enn FOS. Samtlige individuelle IBS-SSS spørsmål forbedret seg signifikant med LFD, mens alle unntatt livskvalitet forverret seg signifikant med inntak av FOS sammenlignet med placebo. Studien viste en gjennomsnittlig reduksjon på 164 poeng etter tre uker uten FODMAP, betraktelig mer enn 50 poeng som betegnes for å være en betydelig en respons (16). Selv om symptomene ble signifikant forverret med inntak av FOS, var ikke alvorlighetsgraden i nærheten av det som ble observert ved baseline (37). En forklaring kan være at deltakerne inntok FOS supplementet samtidig som de inntok LFD, og derfor totalt sett kun inntok en FODMAP. Forskjellen i symptomalvorlighetsgrad støtter teorien om at fullstendig utelukkning av alle FODMAP har en større effekt enn å begrense enkelte (51). FOS sin negative påvirkning på alvorlighetsgraden av IBS-symptomer er også rapportert i andre studier (52,53).

McIntosh et al. fant i blindet RCT at inntak av FODMAP er knyttet til en forverret alvorlighetsgrad av IBS-symptomer (38). Studien viste at pasientene som inntok LFD hadde signifikant lavere alvorlighetsgrad av IBS-symptomer sammenlignet med pasienter som inntok en HFD. Den gjorde en uavhengig vurdering av virkningen av FODMAP på

alvorlighetsgraden av symptomer ved å korrelere kvantitative mål på inntak av FODMAP innhold gjennom matdagbøker uavhengig av intervensjon. Det var en betydelig sammenheng mellom alvorlighetsgraden av symptomer og FODMAP-innhold som tidligere studier har vist, og studien forsterker sammenhengen ytterligere (52).

Pedersen et al. fant i en kohort en signifikant reduksjon i symptomalvorlighetsgrad men kun blant pasientene med IBS-D (39). Alvorlighetsgraden forbedret seg fra moderat til mild gjennom studieperioden i 11 av 19 pasienter. Et interessant funn var den signifikante reduksjonen i kontrollperioden hvor pasientene endret alvorlighetsgrad fra alvorlig til moderat. Med tanke på at IBS-SSS registreringen kunne følges underveis av studielederne, kan det tenkes at det foreligger en placeboeffekt. Den signifikante reduksjonen hos IBS-D pasientene understøttes av en nylig metaanalyse om lav-FODMAP og IBS som konkluderer med at pasienter med IBS-D kan ha en positiv effekt av dietten (54). Styrken av resultatene svekkes av at utvalgsstørrelsen var lav, noe som er normalt i pilotstudier (55).

Valeur et al. sin kohort var ikke primært designet for å undersøke effekten av LFD i sammenheng med alvorlighetsgraden av IBS-symptomer (41). IBS-SSS ble likevel registrert som et sekundær endepunkt i analysen, og resultatene viser en signifikant reduksjon etter seks uker LFD. Samtlige underspørsmål var signifikant forbedret fra baseline. Det var i midlertidig ingen betydelig forskjell i totalscore mellom IBS-undergruppene som det var i studien til Pedersen et al. (39).

Marsh et al. konkluderte i metaanalysen at IBS-pasienter som inntar LFD sammenlignet med en vestlig diett medfører generell forbedring av funksjonelle gastrointestinale symptomer forbundet med IBS, samt signifikant reduksjon av alvorlighetsgraden av symptomer (42). Blant de funksjonelle symptomene var det minst forbedring i konstipasjon. Konstipasjon har lenge vært assosiert med lavt kostfiberinntak, og en typisk LFD kan være lavt på fiberinnhold (3). Derimot viste en nylig metaanalyse som undersøkte kostfiber sin effekt på konstipasjon at en høy-fiberdiett ikke signifikant hjelper i behandlingen (56). Til tross for at metaanalysen ikke fant signifikant forbedring i konstipasjon, er det viktig å understreke at LFD fortsatt er nyttig for befolkningen med IBS-C, diskuterer Marsh et al. (42). Alvorlighetsgraden til lidelsen blir nemlig bestemt av alle de tilknyttede symptomene tilsammen uavhengig av undergruppe. Abdominale smerter og oppblåsthet blir hyppigst rapportert som de mest

trøblete symptomene blant IBS-lidende med en forekomst av abdominal oppblåsthet på 96% (6,57). Den signifikante reduseringen i IBS-SSS i funnene gjør det sannsynlig at LFD er nyttig for å redusere alvorlighetsgraden av de mest problematiske symptomene for majoriteten av IBS populasjonen (42). Det ble ikke funnet noen korrelasjon mellom behandlingsperiode og endring i symptomalvorlighetsgrad.

Pedersen et al. (2014) sin RCT er den første som har sammenlignet LFD og probiotika (*Lactobacillus rhamnosus GG*) mot en kontrollgruppe som inntok et normalt vestlig kosthold (40). Totalt sett fant den signifikant reduksjon i alvorlighetsgraden av IBS-symptomer i begge intervensjonsgrupper. Pasienter med IBS-D og IBS-M hadde størst reduksjon av behandlingene, som igjen underbygger påstanden om at effekten av LFD er avhengig av hvilke funksjonelle symptomer IBS-lidende har (42). Probiotika som inneholder bakteriestammen *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) har i tidligere studier vist seg å redusere gastrointestinale symptomer, spesielt abdominale smerter hos barn, men effekten har ikke blitt undersøkt på voksne IBS-pasienter (58). Pedersen et al. gjorde dette og fant at probiotikaen signifikant reduserte totalscore og abdominale smerter i IBS-SSS, særlig hos pasienter med IBS-D og IBS-M (40).

4.1.2 Probiotika-studier

Tre kliniske intervensjonsstudier fant signifikant reduksjon i IBS-SSS hos IBS-pasienter som inntok forskjellige probiotikatilskudd sammenlignet med kontrollgruppe (tabell 10) (40,45,47). Tre kliniske intervensjonsstudier fant ingen signifikant reduksjon (43,44,46). Effekten av probiotika på alvorlighetsgraden av IBS-symptomer er altså varierende.

I fire av seks probiotikastudier ble effekten av *Lactobacillus acidophilus* undersøkt (43–45,47). Den probiotiske arten er kjent for sin sukkerfermenterende egenskap og kan hjelpe med å bryte ned laktose (59). Den er også overlegen andre *lactobacillus* bakteriestammer i å etablere seg i gastrointestinaltraktus, samt at den kan redusere abdominale smerter i sammenheng med diaré.

Lactobacillus acidophilus ble i tre studier undersøkt sammen med andre probiotikabakteriestammer mens i Lyra et al. alene (44). Simrén et al. undersøkte effekten av melk fermentert med tre probiotiske stammer: *L. acidophilus*, *L. paracasei* og *Bifidobacterium*

lactis sammenlignet med placebo på alvorlighetsgraden av IBS-symptomer (43). Tidligere studier som har anvendt andre metoder for å måle effekt enn IBS-SSS, har funnet motstridende resultater på alvorlighetsgraden av gastrontestinale symptomer hos de tre bakteriestammene separat (60–63). Simrén et al. fant signifikant reduksjon i IBS-SSS i begge grupper men ikke mellom gruppene (43). Ingen av underspørsmålene var signifikante mellom gruppene. Derimot ble en positiv trend i totalscore funnet de første ukene etter behandling i den aktive gruppen.

Williams et al. sammenlignet LAB4, et preparat som inneholder fire probiotiske bakteriestammer: to typer *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis* og *Bifidobacterium bifidum*, med placebo (47). Signifikante forskjeller i IBS-SSS ble funnet mellom probiotika- og placebogruppe, samt for underspørsmålene om livskvalitet, avføringsmønster og hyppighet av abdominale smerter. Sisson et al. undersøkte og sammenlignet Symprove; består av fire probiotiskebakteriestammer; *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum* og *Enterococcus faecium*, med placebo (45). Probiotikaen reduserte IBS-SSS signifikant sammenlignet med kontroll, hovedsakelig fordi den individuelle scoren for abdominalsmerter og avføringsmønster var svært signifikant. Endringen i abdominale smerter som vist i Sisson et al. er ekstra relevant fordi det blir anerkjent som det viktigste enkeltsymptomet i IBS, av den grunn at det er en god indikator på den generelle helsetilstanden til IBS-pasienter (16). Lyra et al. fant ingen signifikant forskjell sammenlignet med placebo i likhet med Simrén et al. (44). Lyra et al. undersøkte effekten av *Lactobacillus acidophilus* alene, og randomisere deltakere i høy-dose-, lav-dose- eller placebogruppe. Det ble heller ikke her funnet noen signifikante forskjeller i de individuelle spørsmålene i originalanalysen, men en analyse utført i etterkant, viste signifikant reduksjon i abdominale smerter i favør probiotika-gruppene kombinert. Dette var hos pasienter som ved baseline hadde moderat til alvorlig score på abdominale smerter.

Niv et al. fant ingen signifikant effekt av *Lactobacillus reuteri* sammenlignet med placebo på alvorlighetsgraden av IBS-symptomer (46). Score for de individuelle spørsmålene ble ikke oppgitt. I likhet med studiene til Simrén et al. og Lyra et al. hadde kontrollgruppen en signifikant reduksjon i totalscore, noe som ofte forekommer i IBS-populasjonen (64). Behandling av IBS kompliseres nemlig av en rekke faktorer, deriblant svake og subjektive effektmål i kliniske undersøkelser som fører til en betydelig placebo effekt. I 37 RCT-studier

med endepunkt designet for å undersøke farmakologiske behandlinger av IBS, var placeboresponsraten på hele 37.5% (65).

4.2 Betydning av funn

Det er utført en stor mengde studier på mulige effekter ved begge behandlingene i denne populasjonen de siste 15 årene (1). Derimot er mengden studier utført med IBS-SSS-verktøyet liten, og det må tas betraktning for betydningen av våre funn (42).

Vi fant at LFD har en reduserende effekt på alvorlighetsgraden av IBS-symptomer i majoriteten av studiene som omhandlet dietten, mens effekten av probiotika var varierende. Reduksjonen i symptomalvorlighetsgrad ved LFD er lovende for IBS-pasienters livskvalitet. De varierende resultatene av de ulike probiotiske bakteriestammene er ikke overraskende fordi effekten av forskjellige typer probiotika kan sammenlignes med ulike typer medisin (66). Dessuten er effekten avhengig av hvilken undergruppe IBS-pasienten er mest plaget av, og dette blir det ikke tatt hensyn til i studiene.

Resultatene er vanskelig å sammenligne siden formålene og intervensjonene er ulike, til tross for at det samme verktøyet for å måle symptomer blir brukt. Det bemerkes at RCT studiene som undersøkte LFD varierte i forhold til hva kontrollgruppen ble brukt til. En undersøkte effektene av LFD sammenlignet med et uendret normalt kosthold mens en annen sammenlignet med tradisjonelle IBS kostholdsråd (36,40).

4.3 Irritable bowel syndrome - Severity Score System

Per i dag finnes ikke validerte biologiske markører for å standardisere måling av IBS-symptomer (67). Derfor brukes flere selvrapporteringsverktøy hvor pasienter selv noterer alvorlighetsgraden av symptomene. Verktøyene er anerkjente som verdifulle instrumenter for å måle pasienters oppfatning av symptomer.

Anvendelse av forskjellige verktøy i studier som måler alvorlighetsgraden av IBS-symptomer har vært den største begrensningen i eksisterende metaanalyser vedrørende IBS (66). Forskning på IBS har også lenge vært hemmet av mangel på standardisering i forhold til definering og alvorlighetsgrad av lidelsen, noe som gjør sammenligning av resultater vanskelig (16). I den sammenhengen ble IBS-SSS-verktøyet introdusert.

For å lettere sammenligne våre resultater har vi kun inkludert studier som brukte IBS-SSS for å måle alvorlighetsgrad av IBS-symptomer. IBS-SSS ble validert i 1997 av Francis et al. og gir et mål på den samlede alvorlighetsgraden av IBS (16). Tidligere var det tradisjonelle endepunktet i kliniske forsøk med IBS-pasienter tilstrekkelig lindring av abdominale smerter og generelt ubehag. I forhold til validitet fant en studie at høy IBS-SSS score korrelerte med dårlig helse relatert livskvalitet hos IBS-pasienter (68). Verktøyet er enkelt å bruke, har rimelig psykometrisk validitet og reproduserbarhet, og er derfor godt egnet til å undersøke symptomalvorlighetsgrad i forskning og klinisk arbeid som omhandler IBS (69).

4.4 Styrker og svakheter

Generell mangel på både RCT studier som er dobbelblindet og studier uten kontrollgrupper, er en svakhet for validiteten av LFD resultatene i denne litteraturstudien. Uten kontrollgruppe kan det ikke fastslås at eventuelle effekter observert utelukkende kom fra endring i kosthold.

Svakheter i Hustoft et al. sin RCT studie var at kun en type FODMAP ble undersøkt og den ekskluderte IBS-C pasienter fra deltakelse (37). Dermed ble ikke den totale effekten av FODMAP målt. To RCT studier var kun enkelt blindet (36,38). En RCT var ikke blindet (40). To studier hadde ikke kontrollgruppe (39,41). I en studie var IBS-SSS sekundær endepunkt (41). Lengden på behandlingsperioden i majoriteten av studiene var kort, og er dermed en svakhet i forhold til evalueringen av langtidseffektene av LFD. Siden mange matvarer blir ekskludert i LFD er det vanskelig å undersøke effekten av den over en lengre periode da frafallet blir høyt (42). Lengden varierte fra tre uker hos McIntosh et al. til tolv uker i kohorten til Pedersen et al. (38,39).

Studiedesignet til probiotikastudiene er en styrke siden samtlige er RCT (tabell 10). (39,43–47). RCT er gullstandarden for måling av effekt av en bestemt behandling (70). Av dem er en ikke blindet, fire dobbelblindet og en trippelblindet. Ingen av studiene ekskluderte enkelte IBS-undergrupper noe som gjør at resultatene representerer hele IBS populasjonen. På en annen side er det en svakhet fordi hvilken type probiotika som er mest effektiv er avhengig av hvilke funksjonelle symptomer pasienten har (66). En svakhet er at to studier delvis var finansiert av produsenten til probiotikaen, og resultatene er derfor mindre sterke (45,47). Kun en originalstudie hadde lang varighet på forsøket, og det er en svakhet siden ikke symptomalvorlighetsgraden blir undersøkt over lengre tid (46).

Vi inkluderte både originalstudier og en metaanalysen i vår litteraturstudie. Metaanalysen undersøkte kun LFD sin effekt på IBS. Mangel på inkludering av en metaanalyse som omhandler probiotika er en svakhet. En styrke er at studiene alle er publisert i vitenskapelig anerkjente databaser, og dermed kan anses som troverdige. En annen styrke er at resultatet kan standardiseres fordi samtlige deltakere fra de inkluderte studiene oppfylte Roma II eller III kriterier for diagnostisering av IBS.

4.5 Videre forskning

Ved en samlet vurdering av eksisterende litteratur på påvirkningsfaktorer for IBS er det funnet et behov for flere kliniske studier på LFDs generelle fysiologiske effekt på tarmfloraen. Spesielt longitudinelle kohortstudier ville vært av interesse for å videre belyse LFDs langtidseffekter. Foreløpig er det ikke funnet spesifikke biologiske markører for IBS. Utforskende forskning ville derfor vært nyttige før eventuelle større tverrsnittstudier for kartlegging av påvirkningsfaktorer på IBS og dens undergrupper. Flere studier av høy kvalitet vil kunne informere fremtidige helsefagarbeidere og beslutningstakere ved utvikling av tilrettelagte kostråd for pasienter med IBS.

Det har de siste årene vært stor interesse for probiotika sin effekt på pasienter med diagnostisert IBS (66). Gjennomgående i flere av studiene er uklare metabolske prosesser i tarmen knyttet til probiotika og dens virkning på spesifikke bakteriestammer og multibakterielle stammer. Dose-respons sammenhengen er også lite validert. Kliniske studier på større utvalg som bruker godt validerte instrumenter, som IBS-SSS, for kartlegging av faktorer heftet ved IBS vil bedre sammenligningsgrunnlaget i fremtidige studier.

5.0 Konklusjon

- *Hvilken effekt har lav-FODMAP-dietten på IBS-SSS hos voksne IBS-pasienter?*

Denne litteraturstudien fant at lav-FODMAP-dietten har en reduserende effekt på alvorlighetsgraden av IBS-symptomer målt med selvrapporterings verktøyet IBS-SSS hos voksne pasienter med irritabel tarmsyndrom. På en annen side er det generell mangel på studier med høy kvalitet på studiedesign en svakhet i validiteten til funnene våre. Til tross for dette er reduksjonen lovende for livskvaliteten til denne populasjonen. Fremtidige studier bør derfor undersøke effekten nærmere med høyere kvalitet på studiedesignet.

- *Hvilken effekt har probiotika på IBS-SSS hos voksne IBS-pasienter?*

Denne litteraturstudien fant varierende effekter av probiotika på alvorlighetsgraden av IBS-symptomer målt med IBS-SSS hos voksne diagnostiserte pasienter. Enkelte probiotiske bakteriestammer viste en reduserende effekt, mens andre ikke gjorde det. Den generelle effekten av probiotika er vanskelig å måle av den grunn at forskjellige bakteriestammer har ulike virkninger. Studiedesignet i de inkluderte studiene var derimot en styrke i validiteten til funnene våre.

Referanseliste

1. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*. 3. mars 2015;313(9):949–58.
2. Russo MW, Gaynes BN, Drossman DA. A national survey of practice patterns of gastroenterologists with comparison to the past two decades. *J Clin Gastroenterol*. desember 1999;29(4):339–43.
3. Mahan LK, Escott-Stump S, Janice L Raymond. Krause's Food & the Nutrition Care Process. 13th edition. USA: Elsevier; 2012. 1227 s.
4. Johannesson E, Simrén M, Strid H, Bajor A, Sadik R. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. mai 2011;106(5):915–22.
5. Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol*. 2013;5:237–47.
6. Spiegel BMR, Bolus R, Harris LA, Lucak S, Chey WD, Sayuk G, mfl. Characterizing abdominal pain in IBS: guidance for study inclusion criteria, outcome measurement and clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. november 2010;32(9):1192–202.
7. Mönnikes H. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. august 2011;45:98–101.
8. Drossman DA, Morris CB, Schneck S, Hu YJB, Norton NJ, Norton WF, mfl. International survey of patients with IBS: symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit. *J Clin Gastroenterol*. juli 2009;43(6):541–50.
9. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 4. februar 2014;6:71–80.
10. El-Salhy M, Ostgaard H, Gundersen D, Hatlebakk JG, Hausken T. The role of diet in the pathogenesis and management of irritable bowel syndrome (Review). *Int J Mol Med*. mai 2012;29(5):723–31.
11. Drossman DA. Introduction. The Rome Foundation and Rome III. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. oktober 2007;19(10):783–6.
12. Kim JH, Lin E, Pimentel M. Biomarkers of Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. januar 2017;23(1):20–6.
13. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*. 30. april 2017;23(2):151–63.

14. Shih DQ, Kwan LY. All Roads Lead to Rome: Update on Rome III Criteria and New Treatment Options. *Gastroenterol Rep.* 2007;1(2):56–65.
15. Yao X, Yang YS, Cui LH, Zhao KB, Zhang ZH, Peng LH, mfl. Subtypes of irritable bowel syndrome on Rome III criteria: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* april 2012;27(4):760–5.
16. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther.* april 1997;11(2):395–402.
17. Drossman DA, Chang L, Bellamy N, Gallo-Torres HE, Lembo A, Mearin F, mfl. Severity in irritable bowel syndrome: a Rome Foundation Working Team report. *Am J Gastroenterol.* oktober 2011;106(10):1749–59.
18. Anastasi JK, Capili B, Chang M. Managing irritable bowel syndrome. *Am J Nurs.* juli 2013;113(7):42-52, 53.
19. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MCE, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* april 2014;11(4):256–66.
20. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, mfl. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* januar 2009;104:1–35.
21. Halland M, Talley NJ. New treatments for IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* januar 2013;10(1):13–23.
22. Simrén M. Diet as a Therapy for Irritable Bowel Syndrome: Progress at Last. *Gastroenterology.* januar 2014;146(1):10–2.
23. Bijkerk CJ, Muris JWM, Knottnerus JA, Hoes AW, de Wit NJ. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1. februar 2004;19(3):245–51.
24. Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, Bengtsson U, Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol.* mai 2013;108(5):634–41.
25. McKee AM, Prior A, Whorwell PJ. Exclusion diets in irritable bowel syndrome: are they worthwhile? *J Clin Gastroenterol.* oktober 1987;9(5):526–8.
26. Yao CK, Gibson PR, Shepherd SJ. Design of clinical trials evaluating dietary interventions in patients with functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol.*

- mai 2013;108(5):748–58.
27. Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management. *J Am Diet Assoc.* oktober 2006;106(10):1631–9.
 28. Parker K, Salas M, Nwosu VC. High fructose corn syrup: Production, uses and public health concerns. *Biotechnol Mol Biol Rev.* 30. september 2010;5(5):71–8.
 29. Khan MA, Nusrat S, Khan MI, Nawras A, Bielefeldt K. Low-FODMAP Diet for Irritable Bowel Syndrome: Is It Ready for Prime Time? *Dig Dis Sci.* mai 2015;60(5):1169–77.
 30. Tønjum T. Normalflora. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2014 [sitert 27. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/normalflora>
 31. Tønjum T. Tarmflora. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2016 [sitert 27. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/tarmflora>
 32. Tønjum T. Probiotika. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2014 [sitert 27. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/probiotika>
 33. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol.* 21. februar 2016;22(7):2219–41.
 34. Ross AC, Caballero BH, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 11. utg. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2012. 1648 s.
 35. Dalland O. *Metode og oppgaveskriving for studenter.* 5. utg. Oslo: Gyldendal akademisk; 2012. 297 s.
 36. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, mfl. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* november 2015;149(6):1399–407.
 37. Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, Valeur J, Brokstad K, Hatlebakk JG, mfl. 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 Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* april 2017;29(4):16–36.
 38. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, Dang F, Keshteli AH, De Palma G, mfl.

- FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut*. 14. mars 2016;19–46.
39. Pedersen N, Vegh Z, Burisch J, Jensen L, Ankersen DV, Felding M, mfl. Ehealth monitoring in irritable bowel syndrome patients treated with low fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols diet. *World J Gastroenterol WJG*. 7. juni 2014;20(21):6680–4.
 40. Pedersen N, Andersen NN, Végh Z, Jensen L, Ankersen DV, Felding M, mfl. Ehealth: Low FODMAP diet vs *Lactobacillus rhamnosus* GG in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol WJG*. 21. november 2014;20(43):16215–26.
 41. Valeur J, Røseth AG, Knudsen T, Malmstrøm GH, Fiennes JT, Midtvedt T, mfl. Fecal Fermentation in Irritable Bowel Syndrome: Influence of Dietary Restriction of Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols. *Digestion*. 2016;94(1):50–6.
 42. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. april 2016;55(3):897–906.
 43. Simrén M, Ohman L, Olsson J, Svensson U, Ohlson K, Posserud I, mfl. Clinical trial: the effects of a fermented milk containing three probiotic bacteria in patients with irritable bowel syndrome - a randomized, double-blind, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 15. januar 2010;31(2):218–27.
 44. Lyra A, Hillilä M, Huttunen T, Männikkö S, Taalikka M, Tennilä J, mfl. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World J Gastroenterol*. 28. desember 2016;22(48):10631–42.
 45. Sisson G, Ayis S, Sherwood RA, Bjarnason I. Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome--a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*. juli 2014;40(1):51–62.
 46. Niv E, Naftali T, Hallak R, Vaisman N. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome--a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Clin Nutr Edinb Scotl*. desember 2005;24(6):925–31.
 47. Williams EA, Stimpson J, Wang D, Plummer S, Garaiova I, Barker ME, mfl. Clinical trial: a multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*.

- januar 2009;29(1):97–103.
48. Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, Svedlund J, Abrahamsson H, Bengtsson U, mfl. Food-Related Gastrointestinal Symptoms in the Irritable Bowel Syndrome. *Digestion*. 2001;63(2):108–15.
 49. Huamán JW, Felip A, Guedea E, Jansana M, Videla S, Saperas E. [The diet low in fermentable carbohydrates short chain and polyols improves symptoms in patients with functional gastrointestinal disorders in Spain]. *Gastroenterol Hepatol*. mars 2015;38(3):113–22.
 50. Mazzawi T, Hausken T, Gundersen D, El-Salhy M. Effects of dietary guidance on the symptoms, quality of life and habitual dietary intake of patients with irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep*. september 2013;8(3):845–52.
 51. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol*. februar 2010;25(2):252–8.
 52. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. juli 2008;6(7):765–71.
 53. Major G, Pritchard S, Murray K, Alappadan JP, Hoad CL, Marciani L, mfl. Colon Hypersensitivity to Distension, Rather Than Excessive Gas Production, Produces Carbohydrate-Related Symptoms in Individuals With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. januar 2017;152(1):124–33.
 54. Catassi G, Lionetti E, Gatti S, Catassi C. The Low FODMAP Diet: Many Question Marks for a Catchy Acronym. *Nutrients*. 16. mars 2017;9(3):36–58.
 55. Braut GS. Pilotstudie. I: Store norske leksikon [Internett]. 2014 [sitert 19. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://snl.no/pilotstudie>
 56. Christodoulides S, Dimidi E, Fragkos K. The effect of fibre on chronic constipation in adults: a systematic review. *PubMed Health*. 2014;37–59.
 57. Azpiroz F, Malagelada J-R. Abdominal bloating. *Gastroenterology*. september 2005;129(3):1060–78.
 58. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 7. mai 2008;14(17):2650–61.
 59. Pakdaman MN, Udani JK, Molina JP, Shahani M. The effects of the DDS-1 strain of

- lactobacillus on symptomatic relief for lactose intolerance - a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial. *Nutr J*. 20. mai 2016;15:14–54.
60. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, mfl. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. mars 2005;128(3):541–51.
 61. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, Lempke MB, Burton DD, Thomforde GM, mfl. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 1. april 2003;17(7):895–904.
 62. Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrné S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. mai 2000;95(5):1231–8.
 63. O'Sullivan MA, O'Morain CA. Bacterial supplementation in the irritable bowel syndrome. A randomised double-blind placebo-controlled crossover study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. mai 2000;32(4):294–301.
 64. Shah E, Pimentel M. Placebo Effect in Clinical Trial Design for Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. april 2014;20(2):163–70.
 65. Ford AC, Moayyedi P. Meta-analysis: factors affecting placebo response rate in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. juli 2010;32(2):144–58.
 66. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol WJG*. 14. mars 2015;21(10):3072–84.
 67. Azpiroz F, Guyonnet D, Donazzolo Y, Gendre D, Tanguy J, Guarner F. Digestive Symptoms in Healthy People and Subjects With Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol*. august 2015;49(7):64–70.
 68. Coffin B, Dapoigny M, Cloarec D, Comet D, Dyard F. Relationship between severity of symptoms and quality of life in 858 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol*. januar 2004;28(1):11–5.
 69. Lembo A, Ameen VZ, Drossman DA. Irritable bowel syndrome: toward an understanding of severity. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. august 2005;3(8):717–25.
 70. Svartdal F. Randomisert kontrollstudie. I: Store norske leksikon [Internett]. 2013 [siteret 20. april 2017]. Tilgjengelig på: http://snl.no/randomisert_kontrollstudie

