

# **Sammenheng mellom inntak av FODMAPs og symptomer hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom i remisjonsfase som har irritabel tarm**

**Masteroppgave i klinisk ernæringsfysiologi**



**Frida van Megen**

**Avdeling for klinisk ernæringsfysiologi**

**Klinisk Institutt 1(K1)**

**Det medisinsk-odontologiske fakultet**

**Seksjon for gastroenterologi, medisinsk avdeling, Haukeland  
Universitetssykehus**

**Universitetet i Bergen**

**2014**



## FORORD

En veldig spennende og lærerik, men også til tider utfordrende prosess går mot slutten. Valget av oppgave var for meg enkel, da jeg gjennom studiene oppdaget at mitt interesseområde var mage- og tarmlidelser. Jeg er derfor takknemlig for at denne oppgaven ble opprettet.

Jeg vil gjerne takke prosjektleder og veileder for masteroppgaven Jan Gunnar Hatlebakk for god hjelp, stort engasjement og inspirasjon. Takk for at du tok deg tid til mange møter og gjennomgang av oppgaven på tross av travle hverdager som overlege og professor! Også stor takk til biveileder og klinisk ernæringsfysiolog Gudrun Kahrs for gode innspill. Takk også til alle deltakere for samarbeid. Takk til klassekamerater for godt selskap på lesesalen, og spesielt takk til Monica, Ingvild og Camilla for godt samarbeid. Jeg vil også gjerne takke LMF (landsforening mot fordøyelsessykdommer), spesielt organisasjonssekretær Hanne Kise, for god hjelp til rekruttering. Til slutt vil jeg også få takke familien for god støtte og oppmuntring hele veien. En spesielt stor takk til deg Sveinung for din tålmodighet, dine motiverende ord og mange gode kommentarer på oppgaven!

Flere australske studier har vist at FODMAP-begrenset diett er gunstig hos pasienter irritabel tarm og pasienter med inflammatorisk tarmsykdom som i tillegg har irritabel tarm. Det er imidlertid ikke gjort noen studier på pasienter med inflammatorisk tarmsykdom i remisjon. Derfor har vi denne studien har vi sett på effekten av FODMAP-begrenset diett hos norske deltakere med inflammatorisk tarmsykdom i remisjon som har symptomer på irritabel tarm.

Bergen 15. mai 2014

Frida van Megen

# INNHALDSFORTEGNELSE

<b>OVERSIKT OVER TABELLER</b> .....	<b>6</b>
<b>OVERSIKT OVER FIGURER</b> .....	<b>7</b>
<b>FORKORTELSER</b> .....	<b>8</b>
<b>SAMMENDRAG</b> .....	<b>9</b>
<b>1. INTRODUKSJON</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1 Inflammatorisk tarmsykdom (IBD)</b> .....	<b>11</b>
1.1.1 Inflammatorisk tarmsykdom bakgrunn .....	11
1.1.2 Etiologi ved inflammatorisk tarmsykdom .....	12
<b>1.2 Irritabel tarm-syndrom</b> .....	<b>13</b>
1.2.1 Irritabel tarm-syndrom bakgrunn .....	13
1.2.2 Etiologi ved IBS .....	14
<b>1.3 Livskvalitet og sosiale begrensninger ved IBD og IBS</b> .....	<b>16</b>
<b>1.4 Behandling og ernæring</b> .....	<b>16</b>
1.4.1 Behandling og ernæring ved IBS .....	16
1.4.2 Behandling og ernæring ved IBD.....	17
<b>1.5 IBS hos pasienter med IBD</b> .....	<b>19</b>
<b>1.6 Skille mellom IBS og IBD</b> .....	<b>20</b>
<b>1.7 FODMAP-begrenset diett</b> .....	<b>21</b>
1.7.1 Teorien bak FODMAP-begrenset diett .....	21
1.7.2 Vitenskapelig bevis for diettens effekt .....	22
1.7.3 FODMAP-BD og IBD .....	23
1.7.4 FODMAP-BD i praksis .....	23
<b>1.8 Fermentering og pusteprøver</b> .....	<b>25</b>
<b>1.9 Oppsummering</b> .....	<b>27</b>
<b>1.10 Problemstilling og mål med studien</b> .....	<b>28</b>
<b>2. DELTAKERE, MATERIALE OG METODE</b> .....	<b>29</b>
<b>2.1 Studien</b> .....	<b>29</b>
<b>2.2 Rekruttering av pasienter</b> .....	<b>29</b>
<b>2.3 Studiedesign</b> .....	<b>30</b>
<b>2.4 Praktisk veiledning, oppfølging, oppskriftshefte og andre forberedelser</b> .....	<b>32</b>
<b>2.5 C-reaktiv protein og fekal kalprotektin</b> .....	<b>33</b>
<b>2.6 Spørreskjemaer</b> .....	<b>33</b>
2.6.1 Roma III-kriterier .....	33
2.6.2 IBS-SSS .....	34
2.6.3 Spørreskjema for tilleggssymptomer.....	34
2.6.4 SF-36.....	35
2.6.5 Overholdelse av dietten gjennom intervensjonen.....	36
2.6.6 Overholdelse av dietten én måned etter intervensjonen .....	36
<b>2.7 Laktulose og fruktose pusteprøver</b> .....	<b>36</b>
<b>2.8 Kostdagbok</b> .....	<b>37</b>

<b>2.9</b>	<b>Dataanalyser</b> .....	<b>39</b>
<b>2.10</b>	<b>Etikk</b> .....	<b>40</b>
<b>2.11</b>	<b>Økonomi</b> .....	<b>40</b>
<b>3.</b>	<b>RESULTATER</b> .....	<b>41</b>
<b>3.1</b>	<b>Deltakere</b> .....	<b>41</b>
<b>3.2</b>	<b>Beskrivelse av studiepopulasjonen</b> .....	<b>41</b>
<b>3.3</b>	<b>Roma III-kriteriene</b> .....	<b>42</b>
<b>3.4</b>	<b>Inntak av FODMAP</b> .....	<b>42</b>
<b>3.5</b>	<b>IBS-SSS</b> .....	<b>46</b>
3.5.1	Spørreskjemaet IBS-SSS.....	46
3.5.2	Endring i alvorlighetsgrad for IBS-symptomer.....	47
3.5.3	Hvert enkelt spørsmål ved IBS-SSS.....	48
<b>3.6</b>	<b>IBS tilleggsspørsmål</b> .....	<b>49</b>
<b>3.7</b>	<b>SF-36</b> .....	<b>50</b>
3.7.1	Fysisk livskvalitet (PCS).....	50
3.7.2	Mental livskvalitet (MCS).....	52
3.7.3	De åtte underkategoriene ved SF-36 (PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, MH).....	53
<b>3.8</b>	<b>Pustep prøver</b> .....	<b>54</b>
3.8.1	Klassifisering av pustep prøvene.....	54
3.8.2	Areal under kurve etter inntak av laktulose.....	55
3.8.3	Forløpet av pustep prøvene ved studiestart og etter seks uker intervensjon.....	57
3.8.4	Baseline fermentering .....	59
3.8.5	Fermentering som skyldes inntak av laktulose.....	59
3.8.6	Symptomer etter pustep prøve.....	62
<b>3.9</b>	<b>Etterlevelse av FODMAP-BD</b> .....	<b>62</b>
3.9.1	Etterlevelse gjennom seks ukers intervensjon.....	62
3.9.2	Inntak FODMAPs én måned etter endt intervensjon.....	64
<b>4.</b>	<b>DISKUSJON</b> .....	<b>66</b>
<b>4.1</b>	<b>Hovedfunn</b> .....	<b>66</b>
<b>4.2</b>	<b>Diskusjon av resultater</b> .....	<b>67</b>
<b>4.3</b>	<b>Begrensninger i studien</b> .....	<b>71</b>
4.3.1	Deltakere, inklusjonskriterier, betennelsesverdier og symptomendring.....	71
4.3.2	Rekruttering av deltakere .....	73
4.3.3	FODMAP-begrenset diett .....	74
4.3.4	Kostregistreringen .....	75
4.3.5	FODMAPs i kosten .....	76
4.3.6	SF-36.....	77
4.3.7	Overholdelse gjennom seks uker og etter én måned .....	78
4.3.8	Pustep prøver.....	79
4.3.9	Analyser .....	81
<b>4.4</b>	<b>Veien videre og muligheter for fremtidige studier</b> .....	<b>82</b>
<b>5.</b>	<b>KONKLUSJON</b> .....	<b>84</b>
<b>6.</b>	<b>LITTERATURLISTE</b> .....	<b>85</b>
<b>7.</b>	<b>VEDLEGG</b> .....	<b>92</b>

## OVERSIKT OVER TABELLER

TABELL 1: DE TI SUPPLERENDE SPØRSMÅLENE .....	34
TABELL 2: PASIENTKARAKTERISTISKA VED STUDIESTART. OPPGITT I GJENNOMSNITT (FULL SPREDNING).....	41
TABELL 3: OVERSIKT OVER INFORMASJON FRA KOSTREGISTRERINGEN OPPGITT I KCAL, GRAM ELLER MILLIGRAM. MEDIAN (IQR), P-VERDI OG SIGNIFIKANS FOR FORSKJELLEN FRA STUDIESTART TIL SEKS UKER VISES .....	45
TABELL 4: KLASSIFISERING AV DELTAKERE I GRUPPENE REMISJON, MILDE SYMPTOMER, MODERATE SYMPTOMER ELLER ALVORLIGE SYMPTOMER.....	47
TABELL 5: POENG FOR HVERT ENKELT SPØRSMÅL VED STUDIESTART, TRE UKER OG SEKS UKER. OPPGITT I MEDIAN (IQR) ELLER GJENNOMSNITT ( $\pm$ SD) OG P-VERDI FOR ENDRINGEN MELLOM STUDIESTART OG SEKS UKER .....	48
TABELL 6: IBS TILLEGGSSPØRSMÅL, OPPGITT I MEDIAN (IQR) ELLER GJENNOMSNITT (SD) OG P-VERDI FOR ENDRINGEN MELLOM STUDIESTART OG SEKS UKER .....	50
TABELL 7: POENGSUMMENE FOR FYSISK LIVSKVALITET, OPPGITT I GJENNOMSNITT ( $\pm$ SD) OG P-VERDI FOR FORSKJELLEN MELLOM STUDIESTART OG SEKS UKER .....	51
TABELL 8: POENGSUMMENE FOR FYSISK LIVSKVALITET, OPPGITT I MEDIAN (IQR) OG P-VERDI FOR FORSKJELLEN MELLOM STUDIESTART OG SEKS UKER.....	53
TABELL 9: OVERSIKT OVER UTFALL AV PUSTEPRØVENE ETTER INNTAK AV FRUKTOSE OG LAKTULOSE, KLASSIFISERT MED “JA” ELLER “NEI” FOR PATOLOGISK RESULTAT .....	55
TABELL 10: FERMENTERING ETTER INNTAK AV LAKTULOSE OPPGITT I GJENNOMSNITT (SD) OG P-VERDI FOR FORSKJELLEN MELLOM STUDIESTART OG SEKS UKER .....	57
TABELL 11: BASELINE PRODUKSJON AV HYDROGEN- OG METANGASS, OPPGITT I PPM.....	59
TABELL 12: OVERSIKT OVER AREAL UNDER KURVE FOR HYDROGENPRODUKSJON VED BASELINE, TOTAL FOR 180 MINUTTER OG FERMENTERINGEN SOM SKYLDES LAKTULOSE. OPPGITT I GJENNOMSNITT PPM X MIN FOR DE TOLV DELTAKERNE.....	60
TABELL 13: OVERSIKT OVER AREAL UNDER KURVE FOR METANPRODUKSJON VED BASELINE, TOTAL FOR 180 MINUTTER OG FERMENTERINGEN SOM SKYLDES LAKTULOSE.....	60
TABELL 14: SELVRAPPORTERT OVERHOLDELSE AV DIETTEN I POENGSUM OG MEDIAN (IQR) ...	63

## OVERSIKT OVER FIGURER

FIGUR 1: TIDSAKSE FOR FORLØPET I STUDIEN .....	30
FIGUR 2: ANTALL GRAM FODMAPs I KOSTEN FOR HVER DELTAKER FØR STUDIESTART OG ETTER SEKS UKER .....	43
FIGUR 3: INNTAK AV GALAKTANER, FRUKTANER, POLYOLER, FRUKTOSE OG LAKTOSE VED STUDIESTART OG ETTER SEKS UKER.....	44
FIGUR 4: TOTAL POENGSUM FOR IBS-SSS FOR HVER ENKELT DELTAKER VED STUDIESTART, TRE OG SEKS UKER. ....	46
FIGUR 5: FORANDRINGEN I POENGSUM FOR HVERT ENKELT TILLEGGSSPØRSMÅL FRA STUDIESTART TIL TRE OG SEKS UKER.....	49
FIGUR 6: TOTAL POENGSUM FOR PCS FOR HVER ENKELT DELTAKER VED STUDIESTART, TRE OG SEKS UKER.....	51
FIGUR 7: TOTAL POENGSUM FOR MCS FOR HVER ENKELT DELTAKER VED STUDIESTART, TRE OG SEKS UKER.....	52
FIGUR 8: UNDERKATEGORIENE VED SF-36 VED STUDIESTART, TRE OG SEKS UKER .....	54
FIGUR 9: AREAL UNDER KURVE I PPM X MIN FOR HYDROGEN OG METANGASS ETTER INNTAK AV LAKTULOSE .....	56
FIGUR 10: TIDSKURVE FOR HYDROGENGASSPRODUKSJON, DER GJENNOMSNITTLIG PPM HYDROGENGASS FOR STUDIESTART OG VED SEKS UKER SAMMENLIKNES FOR HVERT ENKELT MÅLEPUNKT MELLOM 0 OG 180 MIN .....	58
FIGUR 11: TIDSKURVE FOR METANGASSPRODUKSJON (KUN DELTAKER NUMMER EN), DER PPM METANGASS FOR STUDIESTART OG VED SEKS UKER SAMMENLIKNES FOR HVERT ENKELT MÅLEPUNKT MELLOM 0 OG 180 MIN .....	58
FIGUR 12: OVERSIKT OVER AREAL UNDER KURVE FOR BASELINE FERMENTERING, TOTALT FOR 0 TIL 180 MINUTTER OG FOR FERMENTERINGEN SOM SKYLDES INNTAK AV LAKTULOSE.....	61
FIGUR 13: AREAL UNDER KURVE FOR BASELINE AUC HYDROGENPRODUKSJON OG FERMENTERINGEN SOM SKYLDES INNTAK AV LAKTULOSE.....	61

## **FORKORTELSER**

CD= Crohns sykdom (Crohns disease)

UC= ulcerøs kolitt (ulcerative colitis)

IBD= inflammatorisk tarmsykdom (inflammatory bowel disease)

IBS= irriterabel tarm-syndrom (irritable bowel syndrome)

IBS-D= irriterabel tarm-syndrom dominert av diaré (IBS-diarrhea)

IBS-C= irriterabel tarm-syndrom dominert av forstoppelse (IBS-constipation)

IBS-M= irriterabel tarm-syndrom med plager av både diaré og forstoppelse (IBS-mix)

PI-IBS= post-infeksiøs irriterabel tarm-syndrom

IBD-IBS= irriterabel tarm hos en pasient med inflammatorisk tarmsykdom

GERD= gastroøsofagal reflukssykdom (gastroesophageal reflux disease)

SIBO= bakteriell overvekst i tynntarmen (small intestinal bacterial overgrowth)

FGID= funksjonell gastrointestinal sykdom (functional gastrointestinal disorder)

QoL= livskvalitet (quality of life)

HRQOL= livskvalitet forbundet med helse (health related quality of life)

FFQ= matvarefrekvensskjema (food frequency questionnaire)

IBS-SSS= spørreskjema for poengberegning av alvorlighetsgrad ved irriterabel tarm-syndrom (IBS severity scoring system)

SF-36= spørreskjema for poengberegning av livskvalitet (36-item Short-Form Health Survey)

PCS= del av SF-36, poengsum for fysisk livskvalitet (physical component summary)

MCS= del av SF-36, poengsum for mental livskvalitet (mental component summary)

IQR= 25- og 75-percentiler (interquartile range)

FODMAP= fermenterbare oligo-, di-, og monosakkrider og polyoler

FODMAP-BD= FODMAP-begrenset diett

TPN= total parenteral ernæring (total parenteral nutrition)

CRP= C-reaktiv protein

ESR= erytrocytt sedimentasjonsrate

SCFA= kortkjedete fettsyrer (short-chain fatty acids)

AUC= areal under kurve

ppm= deler per million (parts per million)

NSAIDs= ikke-steroide betennelsesdempende medisiner (non-steroid anti-inflammatory drugs)

FMT= fekal mikrobiota transplantasjon

CNS= sentralnervesystemet (central nervous system)

HUS= Haukeland Universitetssykehus

LMF= Landsforeningen mot fordøyelsessykdommer

REK- vest= regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk i Vest-Norge

WGO = World Gastroenterology Organization



## SAMMENDRAG

### Sammenheng mellom inntak av FODMAPs og symptomer hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom i remisjonsfase som har irritabel tarm

**Introduksjon:** Tidligere studier har vist at pasienter med IBS (irritabel tarm-syndrom) kan ha god effekt av et kosthold med lite FODMAP (fermenterbare oligo- di- og monosakkarider, og polyoler). FODMAPs er små osmotisk aktive og dårlig absorberbare kortkjedete karbohydrater, og inkluderer fruktose, laktose, fruktaner, galakto-oligosakkarider og polyoler. FODMAPs blir raskt fermentert av bakteriene i kolon, og det kan gi oppblåsthet, økt gassproduksjon, magesmerter og endret avføringsmønster. FODMAPs forårsaker ikke IBS, men en FODMAP-BD (begrenset diett) kan bedre symptomene. Studier har også vist en gunstig effekt av FODMAP-BD hos pasienter med IBD (inflammatorisk tarmsykdom) i tillegg til IBS, men disse studiene er gjort med en blanding av IBD-pasienter både i aktiv fase og i remisjon. IBD-pasienter lider ofte av vedvarende symptomer selv om sykdommen er i remisjon. Hensikten med denne studien er derfor å se på effekten av FODMAP-BD hos IBD-pasienter i remisjon, som i tillegg har IBS-symptomer.

**Design, materiale og metode:** Tolv deltakere (ti med ulcerøs kolitt og to med Crohns sykdom, tre menn og ni kvinner, i alderen 23-57 år) gjennomførte en seksukers intervensjon med kostrestriksjoner. IBD-pasientene var i remisjon med C-reaktiv protein (CRP) <5 mg/L og fekal kalprotektin <100 mg/kg, og hadde IBS-symptomer ifølge Roma III-kriteriene. Inntak av FODMAP ble registrert med en firedagers kostdagbok, både før intervensjonen og i løpet av siste uken på dietten. Instruksjoner og oppfølging ble gitt av masterstudent i klinisk ernæringsfysiologi. IBS-symptomer og livskvalitet ble vurdert med henholdsvis spørreskjemaene IBS-SSS og SF-36. Hvert spørsmål fikk en poengsum mellom 0 og 100, der en lav poengsum på IBS-SSS betyr lite symptomer og en høy poengsum på SF-36 betyr god livskvalitet. Overholdelse av FODMAP-BD gjennom intervensjonen og én måned etter endt intervensjon ble vurdert med spørreskjemaer og VAS-skalaer. Høyere poengsum på disse VAS-skalaene samsvarte med mindre plager. Fermentering i kolon ble målt over 180 minutter, med pustepøver hvert 15. minutt etter inntak av 10 gram laktulose. Statistiske analyser ble utført med t-tester og ANOVA, og p-verdi <0,05 ble ansett som statistisk signifikant.

**Resultater:** Deltakerne hadde en signifikant lavere mengde FODMAP i kosten ved seks uker enn ved studiestart (median 1,3 g vs. 6,3 g, p=0,0005). Det var kun FODMAP-gruppene

laktose (median 0,3 g vs. 4,3 g,  $p=0,002$ ) og fruktaner (median 0,5 g vs. 1,1 g,  $p=0,0068$ ) som hadde en signifikant reduksjon. Det var en signifikant reduksjon i IBS-symptomer fra studiestart til seks uker (median 68 vs. 265,  $p<0,0001$ ). Antall deltakere med IBS-symptomer i remisjon (IBS-SSS poengsum  $< 75$ ) økte fra én ved studiestart til syv mot slutten av intervensjonen, og antall deltakere som ble klassifisert med alvorlige symptomer ble redusert fra fire til null. FODMAP-BD hadde størst effekt på oppblåsthet/spent mage (median 2,6 vs. 55,7,  $p=0,0002$ ), avføringsvaner (median 32,8 vs. 74,5,  $p=0,0001$ ) og påvirkning på livet generelt (16,7 vs. 54,7,  $p=0,0007$ ). Analysen av hvert enkelt tilleggsspørsmål viser at symptomet raping og/eller gassavgang hadde en signifikant reduksjon (median 28 vs. 57,  $p=0,011$ ). Det var en signifikant økning i mental livskvalitet (median 53,3 vs. 43,8,  $p=0,039$ ). Vi fant en positiv trend for fysisk livskvalitet (gjennomsnitt 47,1 vs. 41,0,  $p=0,052$ ). Ved nærmere analyse av underkategoriene ved SF-36 viser det seg at det var “kroppslig smerte” (median 53,3 vs. 39,3,  $p=0,004$ ) og “vitalitet” (median 52,1 vs. 42,7,  $p=0,017$ ) som hadde størst bedring i løpet av de seks ukene. Vi fant ingen forskjell i hydrogengassproduksjon ved analyse av pustepøver fra studiestart til studieslutt (median 3390 ppm vs. 3488 ppm,  $p=0,78$ ). Vi fant ingen reduksjon i baseline hydrogengassproduksjon på FODMAP-BD sammenliknet med studiestart (2,7 ppm vs. 4,9 ppm,  $p=0,62$ ). Det var dermed heller ingen forskjell i fermenteringen som kan forklares av inntak av laktulose (gjennomsnitt 2664 ppm vs. 2821 ppm,  $p=0,8$ ). Vi fant likevel mildere og færre symptomer etter pustepøve hos deltakerne da de gikk på FODMAP-BD. Median for overholdelse gjennom intervensjonen og én måned etter endt intervensjon var henholdsvis 95,6 og 69 på en 100 mm skala.

**Konklusjon:** FODMAP-BD førte til opphør eller bedring av IBS-symptomer, og økt livskvalitet. FODMAP-BD bør bli betraktet som en effektiv behandling hos pasienter som har symptomer til tross for klinisk remisjon av IBD-sykdommen.

# 1. INTRODUKSJON

## 1.1 Inflammatorisk tarmsykdom (IBD)

### 1.1.1 Inflammatorisk tarmsykdom bakgrunn

Crohns sykdom og ulcerøs kolitt er kronisk inflammatoriske tarmsykdommer, også kalt IBD (*inflammatory bowel disease*). Sykdommen kan variere i alvorlighetsgrad fra lette til alvorlige plager med gjentatte innleggelses og operasjoner. Crohns sykdom (CD), er en kronisk betennelse i fordøyelseskanalen, som kan oppstå fra munn til anus, men rammer typisk tynntarmen og overgangen mellom tynn- og tykktarm. Ved CD kan betennelsen omfatte alle lagene i tarmen. Vanlige symptomer er magesmerter, diaré, blod i avføringen, sekresjon fra fistler, vekttap, tretthet og generelt dårlig velvære. Ulcerøs kolitt (UC), er en kronisk betennelse i tykktarmen. Betennelsen ved UC er kun lokalisert i mukosa i kolon, og typiske symptomer er diaré, vekttap, blod i avføringen og nedsatt allmenntilstand.

Tilfeller av IBD startet å dukke opp i midten av 1900-tallet [1]. I Norge er insidens av UC og CD henholdsvis på 600 og 300 nye tilfeller årlig [2]. Forekomsten av UC og CD i verden varierer fra henholdsvis 1,5 til 24,5 og 0,7 til 14,6 tilfeller per 100 000 innbyggere [1]. Crohns sykdom debuterer oftest i alderen 20-30 år, mens ulcerøs kolitt vanligvis diagnostiseres i alderen 30 til 40 år. Omtrent ti prosent av pasientene blir diagnostisert i en alder over 60 år [3]. IBD forekommer omtrent like ofte hos menn og kvinner. IBD har høyest forekomst i såkalte industriland i verden [1, 4]. Forekomsten av CD er høyest i Nord-Amerika (20,2 per 100 000), og forekomsten av UC er høyest i Europa (24,3 per 100 000). Områdene med høy forekomst av Crohns sykdom, har også høy forekomst av ulcerøs kolitt [4]. Det er også forskjellig forekomst mellom ulike etniske grupper, med lavest forekomst hos mørkhudede og høyest blant jøder [4]. Forekomsten av IBD i ikke-vestlige land er lav, men likevel raskt økende, noe som muligens henger sammen med industrialisering og en stadig mer vestlig levestil i disse områdene [5].

Lavt matinntak, malabsorpsjon, proteintap, enteropati og hyperkatabolisme bidrar til at feil- eller underernæring forekommer hos 20-85 prosent av CD-pasientene [6]. Metabolske og ernæringsmessige forstyrrelser kan også induseres av medikamentell behandling, spesielt kortikosteroider [1]. Methotrexate, et vanlig medikament ved IBD, virker gjennom å hemme metabolismen til folat [7]. Folat er nødvendig for syntesen av DNA, RNA og proteiner, og

folatmangel kan føre til hyperhomocysteinemi, som igjen kan påvirke alvorlighetsgraden av IBD, mottakeligheten for mage-tarminfeksjoner og risikoen for kreft i kolon [8]. Mangler på andre vitaminer, mineraler og sporstoffer er også vanlig, spesielt jernmangel og D-vitaminmangel [6]. Feil- og underernæring gir økt risiko for komplikasjoner postoperativt, langsommere rekonvalesens, lengre innleggelser på sykehus, økt dødelighet og veksthemming og forsinket utvikling hos barn [1, 6].

Pasienter med inflammatorisk tarmsykdom kan også få ekstraintestinale manifestasjoner, blant annet artropati, autoimmun hepatitt, pankreatitt, psoriasis, osteoporose, lever- og gallesteinsykdom, øye- og hudlesjoner, skjelettlidelser og sarkoidose [4, 9]. Disse sykdommene og tilstandene har en felles genetisk variant med påfallende likheter i *loci* på gener assosiert med kroniske inflammatoriske sykdommer [9].

### **1.1.2 Etiologi ved inflammatorisk tarmsykdom**

Etiologien til IBD er fortsatt ikke kartlagt, men sykdommen oppstår sannsynligvis som et resultat av samspillet mellom faktorer som genetisk belastning, miljø og vertens immunrespons. Studier tyder på at arveligheten ved IBD utgjør 25-50 prosent [3, 4]. Det er oppdaget flere hundre genvarianter som gir økt risiko for IBD, og disse genene er som regel involvert i reguleringen av immunologiske responser eller transport og gjenkjennelse av bakterier [1, 10, 11]. En forstyrrelse i homeostasen i immunsystemet kan resultere i kronisk betennelse i tarmslimhinnen, og dermed bidra til utvikling av IBD [3, 10]. Patologien ved UC og CD karakteriseres ved en unormal respons av henholdsvis T2- og T1-hjelpeceller, som settes i gang av høye nivåer av proinflammatoriske cytokiner som tumor nekrose faktor-alfa og interferon-gamma [10]. Reaksjoner mot patogener gjennom historien kan ha gitt en ubalanse i immunforsvaret i det moderne samfunn [10]. Den såkalte hygienehypotesen foreslår at personer som er oppvokst i hygieniske omgivelser har større risiko for å få IBD [4, 12]. Eksponering av visse smittsomme stoffer tidlig i livet stimulerer trolig toleranse og regulering av immunforsvaret for å beskytte mot allergi og autoimmune sykdommer [3].

Antibiotika kan gi ubalanse og redusert mangfold i bakteriefloraen i tarmen, og kan ha en vedvarende effekt på gastrointestinal immuntoleranse og sensitivitet mot patogener, som en begunstigelse for utviklingen av IBD [12, 13]. Dysbiose med færre gunstige bakterier som *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, *Bacteriodes* og *Firmicutes*, og flere patogene bakterier som *E.-*

*Coli*, *Mycobacterium avium paratuberculosis* og den sulfat-reduserende bakterien *Desulfovibrio* har blitt rapportert hos individer med IBD [12, 14]. Sulfat er potensielt toksisk for epitelcellene i kolon, og kan muligens spille en rolle ved patogenesen til UC [14, 15].

Forskjellen i epidemiologi over tid og sted kan bety at omgivelsesfaktorer spiller en stor rolle ved utvikling av IBD [12]. De sterkeste forbindelsene mellom omgivelsesfaktorer og utvikling av IBD er røyking og fjernet blindtarm [12]. Røyking har en negativ effekt på Crohns sykdom, men synes å ha en beskyttende effekt mot ulcerøs kolitt [4]. Den økte forekomsten av IBD i utviklingsland kan bety at utviklingen av sykdommen er relatert til en vestlig livsstil og industrialisering [12]. Faktorer som urbanisering, forandring i kostholdet, bruk av antibiotika, bedre hygiene og renhold, økt sosioøkonomisk status, endret eksponering for mikrober og forurensing har sammenheng med økt risiko for å utvikle IBD [3, 12]. Et vestlig kosthold med et høyt inntak av sukrose, raffinerte karbohydrater, kjøtt og omega-6, og lavt inntak av frukt og grønnsaker gir høyere risiko for IBD [4, 12, 16]. Kostholdet påvirker bakteriefloraen i tarmen, og det har vært påstått at fruktose, sukker, kjøtt, animalsk fett og jern stimulerer vekst av ugunstige bakterier, mens dårlig absorberbare oligosakkarider stimulerer vekst av gunstige bakterier [17-19]. Samtidig har grønnsaker, omega-3, probiotika og antioksidanter en mulig beskyttende effekt mot IBD [19].

## **1.2 Irritabel tarm-syndrom**

### **1.2.1 Irritabel tarm-syndrom bakgrunn**

Irritabel tarm-syndrom, eller IBS (*irritabel bowel syndrome*), er en funksjonell lidelse der rutinemessig utredning med koloskopi og radiologisk undersøkelse viser normale funn, og der faresignaler som anemi, vekttap, blødning fra rektum og forekomst av tarmkreft i familien er utelukket. Irritabel tarm er derfor en kronisk funksjonell gastrointestinal lidelse uten åpenbar strukturell, fysiologisk eller biokjemisk forstyrrelse [20]. Cøliaki er likevel opp mot fire ganger vanligere hos pasienter med IBS enn hos den friske befolkningen, og det anbefales å ta en rutinemessig test for å utelukke cøliaki hos alle IBS-pasienter [21]. IBS-pasienter yngre enn 50 år uten alarmsymptomer trenger ikke koloskopi [21].

Roma-kriteriene kan brukes for å diagnostisere irritabel tarm-syndrom, sammen med rutinemessig utredning. Roma-kriteriene blir brukt i mindre grad i klinisk praksis av leger, som i stedet vektlegger pasientens egen beskrivelse av symptomer. En kort utgave av Roma-

kriteriene er denne: “Tilbakevendende magesmerter eller ubehag i minst 3 dager per måned i løpet av de siste 3 månedene, og assosiert med minst to av følgende:

- Bedring etter avføring
- Plagene starter i forbindelse med en endring i hyppighet av avføring
- Plagene starter i forbindelse med forandret utseende/konsistens på avføringen” [22].

Symptomene ved IBS er magesmerter, oppblåst mage, luft smerter, diaré og/eller forstoppelse. Symptomene kan variere fra akseptable til alvorlige plager, og disse kan komme i perioder eller være der kontinuerlig [20]. IBS kan deles inn i kategorier avhengig hva personen er mest plaget av: IBS dominert av diaré (IBS-D), IBS dominert av konstipasjon (IBS-C), IBS med en blanding av diaré og forstoppelse (IBS-M) eller en uspesifisert type IBS (IBS-U). IBS-C, IBS-D og IBS-M forekommer omtrent like ofte. En femte type IBS er post-infeksiøs IBS (PI-IBS), der plagene starter etter en mage-tarminfeksjon. IBS kan også deles i undergrupper med mild, moderat og alvorlig grad av IBS. Omtrent 40 prosent har mild IBS, 35 prosent har moderat IBS, og 25 prosent har alvorlig IBS [23].

IBS forekommer hos opptil 15 prosent av norske menn og kvinner, og kan oppstå i alle aldre [2]. IBS rammer 5-10 prosent av befolkningen på verdensbasis [24], og det er et økende problem. Irritabel tarm forekommer oftest hos de mellom 20 og 30 år. Kvinner rammes muligens noe oftere enn menn, men studiene gjort på kjønnsfordeling er noe motstridende [23, 25, 26].

Andre type funksjonelle lidelser og ekstraintestinale manifestasjoner, i tillegg til IBS, er vanlig. De mest vanlige er fibromyalgi, utmattelse, ledd- og muskelsmerter, cystitt, funksjonell forstoppelse, anal inkontinens, psykiske lidelser og angst [27], [28-30]. En studie fant en forekomst på 78 og 75 prosent av henholdsvis funksjonell dyspepsi og GERD (gastrooesofagus refluks disease) hos IBS-pasienter [31]. En tysk systematisk analyse fant at opp mot 65 prosent har fibromyalgi, utmattelsessyndrom eller kronisk smerte i bekkenet i tillegg til IBS [30].

### **1.2.2 Etiologi ved IBS**

IBS blir ikke lenger sett på som en idiopatisk tarmdysfunksjon som utelukkende kommer fra psykososialt stress eller dysfunksjon i hjernen [32]. De eksakte årsakene til IBS er ikke kjent,

men forskjellige elementer er involvert: overfølsomhet i tarmen, forstyrret tarm-hjerne interaksjon, lavgradig inflammasjon, endret bakterieflora, bakteriell overvekst i tynntarmen, psykologiske faktorer, lekkasje i tarmen, unormal fermentering, forstyrret tarmmotilitet, unormal balanse av GI (gastrointestinal)-hormoner i tarmen og/eller post-infeksiøse tarmplager.

Utspiling av tarmen er en viktig årsak til symptomer ved IBS [33]. Oppblåsthet forekommer hos opptil 96 prosent av IBS-pasientene, og det gir smerte og ofte endringer i motilitet [33, 34]. IBS-pasienter har signifikant større gassvolum i tarmen enn friske [35]. En annen viktig faktor ved IBS er visceral hypersensitivitet [36], og både sensoriske- og motorfunksjoner er involvert [37]. Samspill mellom hjerne og tarm spiller en viktig rolle ved regulering av forskjellige prosesser i fordøyelsen og for tarmens immunforsvar, og en forstyrrelse i dette samspillet kan forårsake IBS [38]. Stress kan føre til økte plager ved at produksjonen av noradrenalin gir forandringer i det autonome nervesystemet, som igjen kan endre tarmfunksjonen [38]. Stress kan også aktivere mastceller, og gjennom økt permeabilitet i tarmen kan det aktivere immunforsvaret [39].

Bruk av antibiotika, spesielt en bredspektrert type, gir større risiko for å utvikle IBS [40, 41]. Forandring i bakterieflora eller vekst av en type patologisk organisme i tarmen, som for eksempel *Candida*, kan ligge bak [40, 41]. Disse forandringene kan vedvare en stund etter antibiotikakuren, og kan gi en betennelsesreaksjon i kolon, som igjen gir hypersensitivitet og langvarig dysfunksjon [40, 42]. Pasienter med IBS-D har mindre diversitet i bakteriefloraen, samt flere *Enterobacteriaceae* som *Escherichia* og *Salmonella*, og færre gunstige *Feaclibacterium* som *F.prausnitzii* enn friske [43]. SIBO (*small intestinal bacterial overgrowth*) forekommer muligens oftere hos IBS-pasienter enn i den friske befolkningen, og kan muligens spille en rolle ved patofysiologiske prosesser ved IBS ved å gi magesmerter, oppblåsthet, gassproduksjon og diaré [44, 45].

Det er økende bevis for at IBS kan ha sammenheng med inflammasjon eller en aktivering av immunforsvaret [46]. IBS kan oppstå som et post- infeksjøs fenomen, og 10-30 prosent utvikler PI-IBS etter en mage-tarminfeksjon [11, 47-49]. PI-IBS er preget av mikroskopisk inflammasjon med økt antall T-lymfocytter og mastceller, og kan føre til økt permeabilitet og kronisk betennelse i tarmen, som igjen gir visceral hypersensitivitet og dårlig fungerende tarmmotilitet [32, 50, 51].

### **1.3 Livskvalitet og sosiale begrensninger ved IBD og IBS**

IBS reduserer generell helse og livskvaliteten, og er en hyppig årsak til fravær fra jobb og skole [52]. Det er særlig restriksjoner i kostholdet, humørforstyrrelser og forstyrrelser i daglige aktiviteter som reduserer livskvalitet [52]. Pasienter med IBS sliter oftere med angst og lav selvtillit, spesielt i nære forhold, enn pasienter med IBD [53]. Mange pasienter føler skam, og søker oftere hjelp og forståelse hos helsepersonell enn hos familie og venner. Stigmatiserende holdninger blant leger og en følelse av ikke å bli forstått kan være en medvirkende årsak til dårlig selvtillit blant IBS-pasienter [53].

I motsetning til IBS, så er IBD en kjent organisk sykdom, og psykologiske faktorer og stressfaktorer kommer sekundært til selve sykdommen. Pasienter med IBD har omtrent samme forventede levealder som den friske befolkningen, men faktorer som det faktum at de har en kronisk sykdom, komplikasjoner, sykehusbesøk og bivirkninger av medisiner, kirurgi, angst og depresjon påvirker likevel livskvaliteten [54, 55]. Økt alvorlighetsgrad av refluks og IBS-symptomer hos IBD-pasientene relateres til ytterligere reduksjon i livskvalitet [56].

### **1.4 Behandling og ernæring**

#### **1.4.1 Behandling og ernæring ved IBS**

Det finnes ingen god behandling mot IBS. Livsstilsråd som å begrense inntak av alkohol, koffein og tobakk, nok søvn og regelmessig fysisk aktivitet blir ofte gitt [24, 57]. Mange forskjellige behandlingsmetoder er utprøvd, men de fleste mangler godt vitenskapelig bevis [52]. I det siste tiåret har det kommet flere nye farmakologiske midler for å behandle en endret motilitet i tarmen, visceral hypersensitivitet og følsomhet for stress hos pasienter med FGID. De består blant annet av 5-HT (*5-hydroxytryptamine*) agonister og antagonister, som påvirker nerveimpulser [58, 59]. Krampestillende medikamenter kan bedre smerte og plager ved IBS-D, og lakserende medikamenter kan hjelpe ved IBS-C [57]. Forekomsten av SIBO hos noen IBS-pasienter tilsier at antibiotika muligens kan være et ledd i behandlingen [60]. Det antiinflammatoriske medikamentet mesalazin blir brukt i behandling ved IBD, men har vist seg å kunne bedre hyppighet og form på avføringen, smerte, oppblåsthet og antall mastceller hos pasienter med IBS og PI-IBS [61]. Stress er en viktig faktor ved IBS, og det har blant annet blitt vist at antidepressive medikamenter kan være effektivt ved behandling av IBS [62]. Hypnose og kognitiv behandling blir også brukt [23, 63, 64]. Tilskudd av probiotika er en lovende behandlingsmetode ved IBS [57, 65, 66]. Probiotika kan muligens normalisere



bakteriefloraen og bidra til en bedre funksjon av fordøyelsessystemet [67]. Probiotika består av levende mikrobiologiske organismer som blant annet *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia coli* Nisle, *Clostridium butyricum*, *Streptococcus slavarius thermophilus* og/eller gjærsoppen *Saccharomyces boulardii* [68].

60 prosent av IBS-pasienter rapporterer om forverring av symptomer etter inntak av bestemte matvarer [69]. Matvarer som sitrusfrukter, kornprodukter, melkeprodukter, bønner/linser, epler, sterkt krydret mat, fiber, koffein, fet og fritert mat og alkohol har blitt sett på som mulige triggere ved IBS, men studier har vist blandede resultater [70, 71]. IBS-pasienter som har mange matintoleranser er mest plaget med symptomer fra mage og tarm [71]. Inntak av hvete blir ofte sett på som en av de vanligste årsakene til plager fra mage og tarm, såkalt “non- celiac gluten intolerance”. Det er usikkert om det skyldes gluten i hveten, eller andre komponenter i hvete, som for eksempel fruktaner [72]. Biesiekierski et al. fant imidlertid ut at pasienter med “non- celiac gluten intolerance” ikke reagerte på en provokasjon med 16 gram gluten per dag mens de fulgte en FODMAP-BD (FODMAP-begrenset diett) [73]. Det kan tyde på at det er fruktaner i kosten som gir plager etter inntak av hvete. Begrensning i inntaket av komplekse fermenterbare karbohydrater (FODMAP) har vist lovende resultater, og per dags dato den metoden som har best dokumentasjon på å kunne redusere plagene ved IBS. FODMAP-BD beskrives i detalj i et eget avsnitt.

#### **1.4.2 Behandling og ernæring ved IBD**

IBD er en kronisk sykdom, og det finnes ingen medisin som kan kurere IBD. Likevel kan mange pasienter bli symptomfrie i perioder med riktig behandling. Behandlingen er først og fremst avhengig av alvorlighetsgraden. Hovedmålene med behandlingen er bedring av pasientens livskvalitet ved å oppnå klinisk remisjon, forhindre tilbakefall av sykdommen, behandle og unngå komplikasjoner, gjenopprette ernæringsmessige mangler og gi psykologisk støtte [74].

Vanlige medisiner ved IBD er antiinflammatoriske medikamenter, immunosuppressiv behandling, biologiske midler, antibiotika og medikamenter for symptomlette [74]. Vanlige antiinflammatoriske medisiner ved IBD er Prednison (kortikosteroider) og mesalazine. Eksempler på immunosuppressiv behandling er cytostatika, azathioprine, 6-mercaptopurine, methodrexate, samt det biologiske medikamentet Infliximab, som demper tumor nekrose

faktor alfa [74, 75]. Mange nye medikamenter er under utvikling, blant annet et nytt biologisk middel, Natalizumab, og antistoffer mot IL-12 og IL-6 [74]. Kirurgi er vanlig, men antall pasienter som gjennomgår operasjon reduseres. Antall kolektomier hos pasienter med ulcerøs kolitt er også redusert på grunn av raskere og mer intensiv behandling med immunmodulerende medisiner og Infliximab [76]. Nye og bedre medisiner utvikles raskt, og klinisk remisjon oppnås ofte med medisiner.

Helmints er komplekse multicellulære organismer som kan stimulere immunceller som hemmer inflammasjon. Studier med helmints som behandling ved IBD har vist positive resultater, men flere store studier er nødvendig for generelt å kunne anbefale det som behandling [5, 74]. Transplantasjon av avføring, eller FMT (*fecal microbiota transplantation*), fra en frisk person til en syk person har vist seg å være gunstig ved tilbakevendende *Clostridium difficile* [77]. FMT kan også gi en mer gunstig bakterieflora og symptomlette ved IBD, men det foreligger begrensede vitenskapelige bevis for behandlingsmetoden [78, 79].

Probiotika har mulige positive effekter på helsen ved å endre vekst og aktivitet i tarmfloraen, beskytte mot patogener og påvirke funksjonen til epitelvevets permeabilitet i tarmen og immunsystemet [80]. Probiotika kan ha en gunstig effekt for å vedlikeholde remisjonsfasen hos IBD pasienter, spesielt ved UC [1, 80]. Det finnes imidlertid ikke nok vitenskapelig bevis for generelt å anbefale det for oppnåelse av remisjon eller reduksjon av inflammasjon [1, 80]. Omega-3-fettsyrer har evne til å dempe betennelse. Det mangler imidlertid gode kontrollerte studier på effekten av omega-3 på IBD, og studiene som er gjort viser blandede resultater slik at det mangler nok vitenskapelig bevis for å kunne anbefale omega-3 som behandling ved IBD [81, 82].

Ernæring er et viktig ledd i behandlingen ved IBD, men fordi sykdommen er veldig heterogen så varierer ernæringsbehandlingen ut fra type sykdom, stadium av sykdommen og pasientens totale situasjon. Det finnes derfor ikke én spesifikk ernæringsbehandling som kan anbefales til alle IBD-pasienter [17]. Kostråd til IBD pasienter lyder ofte “spis det du kan” [83]. Noen matvarer har likevel vist seg å være spesielt gunstige eller ugunstige. Kostholdet er likevel veldig viktig for pasienter med IBD fordi mellom 20 og 75 prosent av pasientene, spesielt de med CD, er feil- og underernærte [1]. Ernæringsbehandling kan være helt nødvendig for å bedre ernæringsstilstanden [6]. TPN (*total parenteral nutrition*) er for eksempel svært nyttig

hos pasienter med svært alvorlig eller kompleks fistulerende sykdom [16]. Enteral ernæring kan muligens bidra med å få voksne pasienter med M. Crohn i remisjon, og er en viktig del av behandlingen av barn [6, 75]. Tarmhvile har vist å redusere sykdomsaktivitet og føre til helbredelse av fistler og fissurer ved Crohns sykdom. Hos voksne er det imidlertid vanlig med økt sykdomsaktivitet igjen når tarmhvilen opphører. Pasienter med ulcerøs kolitt blir derimot dårligere når matinntaket opphører [4].

Et kosthold med mye sukker, raffinerte karbohydrater, omega-6 og lite frukt og grønnsaker gir økt risiko for å utvikle IBS, spesielt CD [1]. Raffinert sukker forbindes med økt risiko for utvikling av CD, men utelatelse av sukker ved etablert sykdom har ikke vist seg å ha en fordel [16]. Matintoleranse forekommer ofte blant pasienter med IBD, men på grunn av inkonsekvent rapportering finnes det ikke noen generelle anbefalinger [84].

## **1.5 IBS hos pasienter med IBD**

Symptomene på inflammatorisk tarmsykdom går ofte i bølger med dårlige og bedre perioder. I en god periode, også kalt remisjonsfase, kan pasienten være så godt som symptomfri, men mange har likevel IBS-lignende symptomer. Dette blir også kalt IBD-IBS [85]. Forekomsten av IBS blant IBD-pasienter varierer mellom 33 og 82 prosent, og pasienter med CD, aktiv sykdom og kvinner ser ut til å ha den høyeste risikoen for å ha IBS samtidig med IBD [86-93].

IBD-pasienter i remisjonsfase har nærmest normale verdier på betennelse, som CRP og fekal kalprotektin, og en nærmest normalt utseende koloskopi, selv om fibrose er vanlig etter en langvarig inflammasjon. IBS-plager hos IBD-pasienter ser ikke ut til å respondere særlig godt på selv de mest effektive antiinflammatoriske medisinene [94]. Hos noen av pasientene med IBD starter sykdommen typisk med IBS-symptomer [95]. Halvparten av IBD-pasienter som hadde symptomer i mer enn tre år før diagnostisering hadde muligens IBS før de utviklet IBD [96]. Hvis pasientene derimot har symptomer mindre enn tre år før diagnosen så er symptomer sannsynligvis relatert til IBD [96]. Utvikling av IBS blant CD-pasienter er forbundet med alvorlighetsgraden av psykologiske faktorer, spesielt utmattelse, og det er i tråd med tankegangen om at psykologiske faktorer er involvert ved IBS [92].

Det er flere teorier om hvorfor noen IBD-pasienter får IBS. En mulig forklaring kan være at det ikke er noen sammenheng mellom IBD og IBS, og IBS-symptomene oppstår av de samme årsakene som hos IBS-pasienter uten IBD, såkalt "sann" IBS [93]. Personer i nær familie med IBD-pasienter har økt risiko for å utvikle IBS [97]. Det samme gjelder ikke for ektepar eller lignende hvor personene ikke er fra samme slekt, noe som indikerer at genetiske faktorer har større betydning enn omgivelsesfaktorer [97]. En mulig forklaring på hvorfor bare noen pasienter med IBD utvikler IBS kan være at følgene av aktiv betennelse, slik som endring i tarmens motilitet, funksjon og permeabilitet, kan vedvare selv i perioder med remisjon hos noen pasienter [93, 95]. Det er økende bevis for at inflammatoriske mekanismer kan spille en rolle ved IBS, noe som indikerer en forbindelse mellom IBS og IBD. Lavgradig betennelse i perioder med remisjon kan forklare hvorfor noen IBD-pasienter utvikler IBS. IBS-symptomer er mye vanligere ved mikroskopisk kolitt og ved IBD i remisjon enn for den friske befolkningen, og det støtter teorien om at lavgradig inflammasjon kan spille en rolle også ved IBS [98]. Studier har likevel funnet både økt og uforandret fekal kalprotektin hos IBD-IBS-pasienter sammenliknet med IBD-pasienter uten IBS [90, 93].

Pasienter med IBS og pasienter med IBD kan ha en felles predisposisjon for en økt proinflammatorisk respons til stimuli i tarmen, og det har blitt vist forstyrrelser i interleukin-10, tumor nekrose faktor alfa og antiinflammatoriske cytokiner hos begge grupper [95]. I tillegg kan disse pasientene ha redusert evne til å nedregulere en allerede gående inflammatorisk respons [95]. Studier tyder på at både pasienter med IBD og IBS har færre gunstige bakterier av typen *F. prausnitzii* [43, 99]. Denne bakterien har beskyttende- og antiinflammatoriske egenskaper, og det styrker også teorien om at inflammasjon er involvert ved IBS [43].

## **1.6 Skille mellom IBS og IBD**

Manglende gullstandard for å diagnostisere IBS gjør det vanskelig å diagnostisere IBS hos pasienter med IBD. Det er først og fremst variasjonen i hyppighet og form på avføringen ved IBS som skiller IBS fra oppbluss av IBD [39], og den største forskjellen i biopsier fra pasienter med IBS og IBD er fraværet av skader på vev i tarmen og polymorfe leukocytter ved IBS [39]. Fekal kalprotektin, laktoferrin, CRP (*C-reactive protein*) og ESR (*erythrocyte sedimentation rate*) er vanlige markører for inflammatorisk tarmsykdom. Fekal kalprotektin og laktoferrin er spesifikke markører for inflammasjon i tarmen, og fekal kalprotektin er per

dags dato den beste og mest lovende metoden for å skille IBS og IBD [21, 100, 101]. Kalprotektin og laktoferrin er ikke veldig spesifikke fordi de også kan forandre ved NSAIDS-indusert inflammasjon i tarmen, cøliaki og polypper og kreft i tarmen [102]. Fekal kalprotektin kan i tillegg være noe forhøyet selv om endoskopisk undersøkelse viser en normal slimhinne, og kan være en indikasjon på lavgradig betennelse [103]. Her blir det er spørsmål om hvor mye en lett forhøyet fekal kalprotektin skal vektlegges når det skal avgjøres om pasienten har IBS. To studier fant en høyere fekal kalprotektin hos IBD-pasienter med IBS enn IBD-pasientene uten IBS-symptomer og kontrollpersoner [90, 104]. Keohane et al. konkluderte med at symptomene skyldes selve betennelsen ved IBD [90]. En liten økning i fekal kalprotektin trenger ikke nødvendigvis å utelukke IBS. En grenseverdi for aktiv IBD er ikke definert i litteraturen. Hvis IBD-pasienten ikke har forhøyede betennelsesverdier eller unormalt utseende slimhinner ved koloskopi, men likevel vedvarende plager, så er IBS sannsynlig og pasienten bør få behandling mot IBS [103].

## **1.7 FODMAP-begrenset diett**

### **1.7.1 Teorien bak FODMAP-begrenset diett**

I 2005 kom den første artikkelen om FODMAP-begrenset diett (FODMAP-BD), skrevet av de australske forskerne Gibson og Shepherd [105]. Siden den gang har det kommet mange flere studier, og konseptet har spredt seg til store deler av verden. FODMAPs er gjæringsdyktige karbohydrater, og forkortelsen står for fermenterbare oligo-, di-, og monosakkarider og polyoler. Gibson og Shepherd fant ut at FODMAPs kunne forverre symptomene hos personer med IBS og IBD.

FODMAPs er kortkjedede fermenterbare karbohydratene som går ufordøyd ned til kolon, hvor de raskt blir fermentert av bakterier. Det gir energisubstrat til bakteriene, og kortkjedete fettsyrer som acetat, propionat og byturat dannes [106]. FODMAPs består av små molekyler og er derfor osmotisk aktive. Disse egenskapene fører til at molekylene tiltrekker væske, noe som kan føre til diaré og magekramper. FODMAPs kan også gi luminal distensjon og føre til gassproduksjon, noe som kan gi smerte, oppblåsthet og forandringer i tarmmotilitet. En studie fra 2010 konkluderte med at luminal distensjon var hovedgrunnen til plagene ved irritabel tarm, og manipulering av mengden FODMAPs i kosten kan påvirke mengden gass som blir produsert i tarmen [70]. Teoretisk sett vil derfor en reduksjon i inntak av disse karbohydratene bedre symptomene hos pasienter med IBS [33].

FODMAPs har også mange helsefrembringende egenskaper, og er gode for tarmen på grunn av det høye fiberinnholdet og deres prebiotiske effekt. Malabsorpsjon av FODMAPs er vanlig både hos pasienter med IBS, IBD og hos friske folk. FODMAPs er triggere for symptomene på irritabel tarm på grunn av en unormal respons i mage-tarmkanalen, som følge av luminal distensjon, unormal respons fra nervesystemet i tarmen, visceral hypersensitivitet, osmotisk effekt, stor gassproduksjon, rask fermentering av bakterier i tynntarmen og proksimalt i tykktarmen, forstyrret bakterieflora og/eller motilitetsforstyrrelser [33].

### **1.7.2 Vitenskapelig bevis for diettens effekt**

Forskning har vist at tre av fire pasienter fikk færre symptomer på en FODMAP-BD [107]. En studie fant at tre av fire pasienter med fruktosemalabsorpsjon i tillegg til IBS også fikk en signifikant bedring i sine symptomer med en FODMAP-BD [108]. En randomisert placebo-kontrollert studie med reintroduksjon av fruktaner og fruktose konkluderte med at det var FODMAP-BD som ga effekten, og ikke andre komponenter i kostholdet [109]. Pasienter med funksjonelle tarmlager konsumerer ikke større mengder FODMAPs enn friske. De har heller ikke, i motsetning til IBD-pasienter, oftere fruktose- eller laktosemalabsorpsjon enn den friske befolkningen [107]. FODMAPs er dermed ikke en årsak til IBS, men en begrensning i inntaket av disse karbohydratene kan redusere symptomene.

En studie fra 2010 brukte pasienter med ileostomi for å se på absorpsjon av FODMAPs i tynntarmen [110]. De fant ut at FODMAPs i stomiposen korrelerte med økt vann i stomiposen, noe som indikerer en osmotisk effekt av FODMAPs. Dette kan forklare hvorfor FODMAPs gir diaré hos noen. En annen studie brukte pustepøver for å måle hydrogen i utåndingsluften på et kosthold med enten lite eller mye FODMAP hos pasienter med IBS og hos en frisk kontrollgruppe [70]. FODMAP-BD ga en signifikant reduksjon i hydrogen i utåndingsluften hos begge grupper, og det førte til mindre plager hos gruppen med IBS. I en studie ble det gjort forsøk med akutt provokasjon med FODMAPs, og det førte til forverring av IBS-symptomer [111]. Flere studier har altså bekreftet fermenteringsegenskapene til de korte karbohydratene og deres rolle ved plager som oppblåsthet, gassproduksjon, diaré og magesmerter.

Det er nylig publisert en studie som er den første randomiserte og kontrollerte studien på FODMAP-BD [112]. 30 IBS-pasienter og åtte friske deltakere fulgte FODMAP-BD eller et alminnelig australsk kosthold over 21 dager [112]. Etter en utvaskingsperiode byttet de type diett. Symptomer ble notert ned daglig. Deltakerne fikk tilsendt det meste av maten, og FODMAP-BD innhold mindre enn 0,5 gram FODMAP per måltid. IBS-pasientene fikk en signifikant bedring i plager på FODMAP-BD, mens kontrollgruppen fikk en minimal endring. Utover denne studien foreligger det likevel fortsatt noe begrensede resultater av kliniske studier på FODMAP-BD. De fleste studiene er utført i Australia, og de australske forskerne Gibson og Shepherd konkluderte med at FODMAP-BD er en effektiv måte å kontrollere symptomer hos pasienter med funksjonelle mage-tarmplager og skriver videre at det finnes nok bevis for trygt å kunne anbefale dietten [33]. Det er likevel nødvendig med flere studier på FODMAP-BD også i andre land med andre kostvaner enn i Australia.

### **1.7.3 FODMAP-BD og IBD**

Det finnes som nevnt betydelig bevis for at det er en sterk assosiasjon mellom irritabel tarm og inflammatorisk tarmsykdom [87, 113]. Pasientgruppen med IBS og IBD i både aktiv fase og i remisjon har vist seg å respondere like godt på FODMAP-BD som individer med kun IBS [94]. Fruktosemalabsorpsjon og laktoseintoleranse er vanligere hos pasienter med IBD enn hos friske og IBS-pasienter [114]. Laktose og fruktose er to typer FODMAPs, så teoretisk sett vil derfor denne pasientgruppen ha god effekt av en FODMAP-BD fordi inntak av fruktose og laktose dermed reduseres. Det trengs imidlertid mer vitenskapelig dokumentasjon for generelt å kunne anbefale dietten til alle IBD-pasienter som plages med IBS-symptomer [33].

### **1.7.4 FODMAP-BD i praksis**

Oligosakkarider består av fruktaner og galaktaner, som er ufordøyelige karbohydrater. Mennesker mangler enzymer for hydrolyse av oligosakkarider, og derfor blir oligosakkarider fermentert av bakterier i kolon i stedet for å bli tatt opp i tarmen [107]. Eksempler på matvarer som inneholder galaktaner er bønner, linser og kål. Eksempler på kilder til fruktaner er epler, løk, hvete og rug. Speltmel inneholder lite fruktaner, og det anbefales derfor å bruke speltbrød som erstatning for hvete- og rugbrød. Til sammenlikning inneholder sammalt rugmel 1,42 gram fruktaner per 100 gram, mot 0,2 gram per 100 gram for sammalt speltmel.

Laktose er et disakkarid og kan gi mageproblemer hvis det er mangel på enzymet laktase i tarmen, eller det kan skape problemer hvis det inntas i større mengder enn tarmens evne til å ta opp laktose [107]. Pasienter med CD i tynntarmen har oftere laktoseintoleranse enn pasienter der kun tykktarmen er syk, og oftere enn i befolkningen generelt [87]. Laktoseintoleranse og IBS er sannsynligvis to uavhengige lidelser [115], men laktoseintoleranse kan bidra og forverre IBS-symptomer. Det anbefales at pasientene unngår laktose i 4 til 8 uker, selv om de ikke har fått påvist laktasemangel. Produkter som inneholder laktose er blant annet brunost, melk, yoghurt, iskrem og myke oster. På FODMAP-BD anbefales laktosefrie melkeprodukter, eller melkeerstatere som havre- eller soyamelk.

Når det gjelder fruktose, som er et monosakkarid, så er opptaket i tarmen avhengig av hvor mye glukose som konsumeres samtidig med fruktose, samt kapasiteten til transportmekanismene, transittid gjennom tynntarmen og eventuelt bakteriell overvekst i tynntarmen [107]. De aller fleste vil få noe ubehag etter et stort inntak av fruktose fordi tarmens evne til å ta opp fruktose er begrenset, men det er store individuelle variasjoner i evnen til å absorbere fruktose. Opp mot halvparten av befolkningen klarer ikke fullstendig å ta opp 25 gram fruktose [116]. Fruktosemalabsorpsjon fører til økt osmotisk belastning i tarmen og gir substrat til bakteriell fermentering [116]. Det kan føre til endret motilitet i tarmen og medfølgende symptomer som magesmerte, luftplager og løs mage, spesielt hos personer med FGID [116]. Forekomsten av fruktose malabsorpsjon blant pasienter med IBD er ikke helt klarlagt, men IBD-faktorer som bakteriell overvekst, sykdom i slimhinnen, kort tarm, forandringer i passasjetid av tarminnhold og eksponering av cytokiner øker risikoen for dårlig absorpsjon av fruktose i tarmen [87]. CD-pasienter har oftere fruktosemalabsorpsjon enn personer med UC, cøliaki eller funksjonelle mage-tarmplager [114]. Forskerne i studien mente at det ikke er en sekundær malabsorpsjon forårsaket av sykdommen, men heller en genetisk arvelighet som gjør at pasienter med CD oftere har fruktosemalabsorpsjon. Alle typer frukt og grønnsaker som inneholder større mengde fruktose enn glukose, i tillegg frukt med stor total dose fruktose, må utelates fra kosten. Frukt og grønnsaker med fruktoseoverskudd er for eksempel asparges, mango og pære. Tørket frukt som for eksempel rosiner er et eksempel på stor total dose fruktose. Fruktose, spesielt "high fructose corn syrup", kan også ofte være tilsatt i syltetøy og sirup, og det brukes særlig mye "high fructose corn syrup", som søtningsmiddel i blant annet brus i USA.



Polyoler er sukkeralkoholer som blir veldig langsomt eller kun delvis absorbert i tarmen [107]. Eksempler på kilder til polyoler er epler, aprikos, kirsebær, nektarin, plomme, avokado, blomkål, sopp og søtningstoffer som xylitol, maltitol og sorbitol. En oversikt over innhold av FODMAP i en rekke matvarer sees i vedlegg 16. Dårlig opptak av polyoler i tarmen fører til at disse karbohydratene forblir lenger distalt i tynntarmen og proksimalt i tykktarm, og hos noen kan det føre til gastrointestinale symptomer.

Det er som regel ikke nødvendig å kutte ut alle FODMAP-gruppene. Det kan for eksempel være individuelle forskjeller i evnen til å ta opp fruktose i tarmen [33]. Toleranse testes ved å reintrodusere hver FODMAP-gruppe for seg etter en periode med lavt inntak av alle typer FODMAP. Det anbefales å følge en utelukkende FODMAP-BD i en periode på fire til seks uker [89]. En nyere studie brukte imidlertid en intervensjonsperiode på kun tre uker [112]. En restriktiv diett gir risiko for mangler i kosten. Utprøving av individuell toleranse for FODMAPs etter perioden med utelukkende FODMAP-BD er derfor viktig for å ha et mest mulig variert og sunt kosthold [33]. FODMAP-konseptet går ut på en generell reduksjon av matvarer med FODMAPs, og ikke på utelatelse av kun enkelte FODMAPs [33]. Dette gir en mer konsekvent og bedre effekt. En studie viste bemerkelsesverdig god overholdelse, hvor over 75 prosent av deltakerne hadde nær fullstendig overholdelse over en 14-måneders periode [33]. FODMAP-BD kan likevel være krevende å følge, og dietten er såkalt *dietician delivered*. For best mulig effekt av dietten anbefales god og detaljert informasjon, samt tett oppfølging av pasienten.

## 1.8 Fermentering og pustepøver

Tarmbakterier har mange nyttige og viktige funksjoner, blant annet biologisk omsetning av gallalater, produksjon av vitamin K, biotin og folat, fermentering av ufordøyelige polysakkarider til kortkjedete fettsyrer og gass og beskyttelse mot invadering av patogene mikroorganismer. Tarmbakterier påvirker tarmens motilitet, og bakteriene påvirkes av mange faktorer, som type og mengde mat, omgivelsesfaktorer, medisiner og alkohol [45]. Fermentering foregår hovedsakelig proksimalt i tykktarmen. Kortkjedete fettsyrer, eller SCFA (*short-chain fatty acids*), dannes ved fermentering av hovedsakelig fiber og andre ufordøyelige karbohydrater, og absorberes raskt opp i tarmen. SCFA har en viktig rolle for tarmens fysiologi og metabolisme ved å fungere som energikilde for cellene i kolon [106,

117]. I tillegg fungerer SCFA som vasodilator, påvirker tarmens motilitet og øker sårtilheling [106, 117].

I tillegg til SCFA dannes det også gasser ved fermentering. Nitrogen, oksygen, karbondioksid, hydrogen og metan står for mer enn 99 prosent av gass fra tarmen som forsvinner fra kroppen [45]. Noe av hydrogen- og metangassen som produseres av bakterier i tarmen blir tatt opp i blodet, transporteres til lungene og blir pustet ut. En økning i hydrogen og/eller metan i utåndingsluften ved pusteprøve betyr at det sukkeret som ble inntatt ikke ble fullstendig tatt opp i tarmen, det vil si at karbohydratet malabsorberes. En tidlig økning i hydrogen i utåndingsluften etter inntak av laktulose kan indikere bakteriell overvekst i tynntarmen og/eller rask passasje av sukkeret ned til kolon [114]. Vanlige karbohydrater som testes ved pusteprøver er fruktose, laktose, laktulose og sorbitol. Fruktaner og galaktaner testes ikke ved pusteprøver fordi dette er karbohydrater som alltid malabsorberes. Disse karbohydratene fermenteres alltid av bakterier, og trigger dermed symptomer hos pasienter med IBS [89]. Laktulose er en kunstig fremstilt FODMAP, og består av et fruktosemolekyl og et galaktosemolekyl. Mennesker har ikke evne til å fordøye laktulose, og karbohydratet blir i stedet fermentert av bakterier i tarmen. Laktulose blir regnet som en type prebiotika med flere gode egenskaper som å øke peristaltikk, øke osmotisk trykk, stabilisere bakteriefloraen, gjør tarminnholdet surere, og brukes som behandling ved forstoppelse og ved hepatisk encefalopati [118]. Laktulose kan også brukes for å måle transittid og fermenteringskapasiteten, altså hvor mye hydrogen og/eller metangass som produseres av bakteriene i tarmen. Glukose blir alltid fullstendig tatt opp i tarmen, og en tidlig økning i hydrogen i utåndingsluften etter inntak av glukose kan derfor indikere at det er bakteriell overvekst i tynntarmen. Pusteprøver med laktose gir en indikasjon for hvor godt enzymet laktase fungerer, og pusteprøver med fruktose brukes for å fastslå om fruktose blir absorbert i tarmen. Personer med fruktosemalabsorpsjon med symptomer som magesmerter, oppblåsthet, gass, forandret avføringsmønster og trøtthet kan redusere sine plager med et endret kosthold, uansett om underliggende årsak er IBS, bakteriell overvekst, IBD eller cøliaki (Barrett, Gibson 2007).

En studie fant at pasienter med IBS produserte mer hydrogengass enn den friske kontrollgruppen både på FODMAP-BD og et kosthold med mye FODMAPs, og forskjellen var klart størst på et kosthold med mye FODMAP [70]. En annen studie fant derimot ingen signifikant forskjell i hydrogenproduksjon mellom pasienter med IBS-PI og den friske

kontrollgruppen [119]. Det er uklart om metanproduksjon har sammenheng med mengde FODMAPs i kosten og grad av oppblåsthet, og to studier har funnet motstridende effekt [70, 120]. Produksjon av metangass har blitt satt i sammenheng med forstoppelse [12, 63, 70, 120, 121]. Seks av syv pasienter med IBS og konstipasjon produserer metangass, og pasienter med SIBO har muligens også en større andel metanproduserende bakterier [70, 122].

Metanproduksjon bremser transittiden i tynntarmen, og dette skjer tilsynelatende på grunn av en økning i segmentale kontraksjoner, men ikke kontraksjoner som fører til fremdrift [121]. Serotonin spiller også en viktig rolle ved peristaltikken, og metanproduserere har en lavere postprandial serotonin respons sammenliknet med de som produserer hydrogengass [123]. Til sammenlikning, så har et forhøyet nivå av serotonin vist seg å henge sammen med IBS-D [123].

Pusteprøver kan være nyttige for å bestemme fermenteringskapasiteten i tarmen og til planlegging av FODMAP-BD. Både metan- og hydrogengass kan dannes ved fermentering, så det anbefales å måle begge disse gassene for å få en mer sensitiv metode. Ikke alle IBS-pasienter har fruktosemalabsorpsjon, og pusteprøver kan derfor være nyttig for å forhindre unødvendige restriksjoner i kostholdet (Barrett, Gibson 2007). Fruktosemalabsorpsjon kan muligens være med på å forklare noe av effekten av FODMAP-BD. Det anbefales likevel å følge FODMAP-BD fullstendig over en periode på fire til åtte uker, før reintroduksjon av FODMAP.

## **1.9 Oppsummering**

Flere studier har vist god effekt av FODMAP-BD på IBS. Én studie har også funnet god effekt av FODMAP-BD hos IBD-IBS-pasienter [94]. Studien var imidlertid utført på pasienter med forskjellig grad av sykdomsaktivitet. Det finnes ingen studier på effekten av FODMAP-BD hos IBD-IBS-pasienter som er i remisjon av IBD-sykdommen. I tillegg mangler det studier for effekten av FODMAP-BD på en befolkning med et nordisk kosthold.

## 1.10 Problemstilling og mål med studien

Problemstillingen er om FODMAP-begrenset diett kan forandre plagene hos pasienter med IBD i remisjon, og som i tillegg har IBS-plager. Hovedformålet er derfor å finne ut om pasientene opplever en endring i IBS-plagene etter seks uker på FODMAP-begrenset diett. Spørreskjemaet IBS-SSS brukes for å svare på problemstillingen.

### Andre formål:

- Vurdere livskvalitet før og etter intervensjon.
- Utføre pustepøver for å måle fermenteringskapasiteten før og etter intervensjonen, samt avdekke en eventuell fruktosemalabsorpsjon.
- Undersøke gjennomførbarheten til FODMAP-BD ved hjelp av kostregistrering og spørreskjemaer.
- Undersøke om det finnes en dose-respons for reduksjon i inntak av FODMAP og endring i IBS-plager.

Med dette pilotprosjektet håper vi å kunne vurdere effekten av FODMAP-BD hos IBD-IBS-pasienter i remisjon, og dermed danne et grunnlag for videre forskning. Vi vil også vurdere om dietten kan anbefales for denne pasientgruppen.

## 2. DELTAKERE, MATERIALE OG METODE

### 2.1 Studien

Studien er et pilotprosjekt som er gjennomført i samarbeid mellom UiB og Medisinsk avdeling på Haukeland Universitetssykehus.

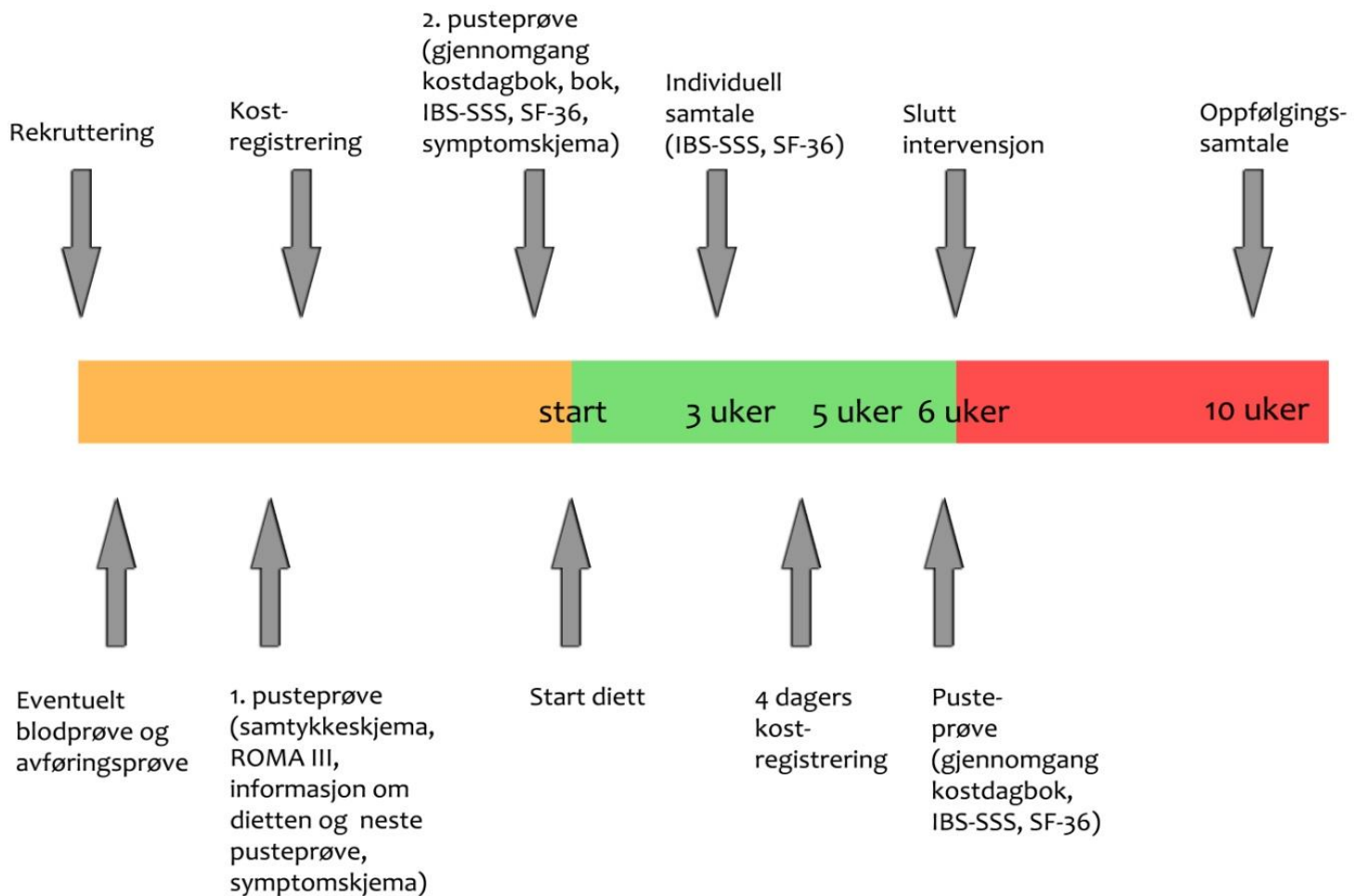
### 2.2 Rekruttering av pasienter

Pasientene ble rekruttert fra IBD-poliklinikk og gastroenterologisk seksjon på Medisinsk avdeling ved Haukeland Universitetssykehus (HUS) og fra Kanalspesialistene. 15 til 20 pasienter var ønskelig. Rekrutteringen foregikk i samarbeid mellom masterstudenten og prosjektleder, samt annet helsepersonell på poliklinikk. Potensielle deltakere ble informert om studien, og studenten tok senere kontakt med den mulige deltakeren. Studenten sjekket i journalen om pasienten oppfylte kriterier for inklusjon. I tillegg ble deltakere rekruttert gjennom Landsforeningen mot fordøyelsessykdommer (LMF) ved at informasjon om studien ble lagt ut på deres hjemmeside og på nettsamfunnet Facebook, med kontaktinformasjonen til masterstudenten. Interesserte pasienter tok selv kontakt.

- Inklusjonskriterier:
  - Diagnostisert Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt
  - IBS-symptomer forenlig med Roma III-kriteriene
  - Remisjon av IBD-sykdommen
    - Fekal kalprotektin i avføringsprøve <100 mg/kg
    - CRP <5 mg/l
  - Alder 18–65 år
  - Stabil behandling: Samme dosering medisiner i løpet av intervensjonen, og fire uker før oppstart, slik at det ikke er forventet en oppblussing av sykdommen i løpet av studien
- Eksklusjonskriterier:
  - Deltakerne må ikke nylig ha prøvd FODMAP-BD
  - Eksklusjon av pasienter som har gjennomgått mange operasjoner og de som har kort tarm. Ileosekal reseksjon eller fjernet blindtarm er ok å inkludere fordi det er et mindre inngrep som er vanlig ved IBD

## 2.3 Studiedesign

Figur 1 (under) illustrerer et kronologisk forløp i pilotprosjektet. Studien er en intervensjonsstudie med kostmodifikasjon. Pasientene ble fulgt over en seksukers periode der de fulgte FODMAP-BD. Dette designet egner seg til å se forskjellen mellom den vanlige kosten før oppstart av studien og ved FODMAP-BD.



Figur 1: Tidsakse for forløpet i studien

Deltakerne ble bedt om å komme til en kort samtale for å signere samtykkeskjema, fylle ut Roma III-kriteriene og få informasjon om dietten og hva studien går ut på. Alternativt kunne denne informasjonen og utfylling av spørreskjemaer foretas ved første pusteprobe. Deltakerne som oppfylte inklusjonskriteriene for Roma III-kriteriene og fekal kalprotektin fikk en invitasjon til å ta to pusteprover for å undersøke fruktosemalabsorpsjon og måle fermenteringskapasitet på HUS. Alle deltakere fylte ut IBS-SSS (IBS-symptomskjema) og SF-36 (generell livskvalitet) i forbindelse med pusteproven.

Deltakerne fikk med seg en kostdagbok som skulle føres i fire dager, inkludert en helgedag. Kostdagboken tok de med seg til neste pusteprobe (laktulose). Pusteprobe nummer to foregikk fra to dager til en uke etter første pusteprobe. Deltakere som kun hadde én dag mellom de to pusteprobene fylte i stedet ut kostdagboken i forkant av første pusteprobe. Pusteprobene var ingen betingelse for å delta i studien. Hvis deltakeren ikke ønsket å ta pusteprover, så kunne det i stedet avtales et kort møte for informasjon om dietten, og utfylling av skjemaer og samtykkeskjema.

På pusteproven med laktulose fikk deltakerne informasjon og praktiske tips til gjennomføring av dietten. Deltakerne fikk også med seg et informasjonsskriv med tips og oppskrifter, samt en bok om FODMAP-BD. Videre fikk de mulighet til å stille spørsmål, og de fikk utdelt telefonnummeret til studenten og ansvarlig lege slik at de kunne ringe hvis det skulle dukke opp spørsmål underveis. Etter den siste pusteproven, eller når deltakeren var klar for det, startet dietten.

Etter tre uker på diett hadde deltakerne en oppfølgingssamtale som foregikk på HUS, per telefon eller per e-post. Før dette møtet skulle deltakerne igjen fylle ut skjemaene IBS-SSS og SF-36. Skjemaene kunne også sendes per e-post eller i posten i en på forhånd mottatt frankert konvolutt. Deltakerne fikk beskjed om at de kunne ringe når som helst hvis det oppstod problemer underveis. Et kort møte kunne bli aktuelt underveis ved mulig frafall.

Den siste uken på FODMAP-BD ble kosten igjen registrert med en firedagers kostdagbok. Deltakeren fikk med seg kostdagboken hjem etter samtalen tre uker ut i intervensjonen. Etter seks uker intervensjon tok deltakerne igjen en pusteprobe etter å ha drukket en løsning med 10 gram laktulose. Kostregistreringen ble gjort i forkant av pusteproven, og deltakerne tok den med til pusteproven for en gjennomgang av eventuelle uklarheter. Deltakerne ble oppfordret

til å fortsette med FODMAP-BD helt frem til pusteprøven var tatt for å unngå at en eventuell endret diett påvirker resultatene. Under pusteprøven fylte de igjen ut IBS-SSS og SF-36, samt et spørreskjema for overholdelse av dietten. Hvis pusteprøve ikke var ønskelig eller mulig så ble kostregistrering og symptomskjemaer sendt i posten. For noen deltakere kunne det være aktuelt med andre individuelle råd ut fra om intervensjonen var effektiv eller ikke. Det kunne for eksempel være råd som å endre på løselig/ikke løselig fiber, redusere inntaket av koffein eller fokusere på måltidsrytme og måltidsstørrelse. Forklaring om hvorfor dietten eventuelt ikke var effektiv er viktig for deltakeren.

Én måned etter endt studie ble deltakeren ringt for en individuell oppfølgingsamtale. Fokus for samtalen var effekten av FODMAP-BD, reintroduisering av matvarer med høyere innhold av FODMAP, variasjon i kosten og videre råd. I tillegg ble deltakerne bedt om å fylle ut et spørreskjema for overholdelse av dietten gjennom måneden etter endt intervensjon.

## **2.4 Praktisk veiledning, oppfølging, oppskriftshefte og andre forberedelser**

FODMAP-BD er en såkalt *dietician delivered diet*, og pasienter bør få god veiledning for å oppnå best mulig overholdelse av dietten, et variert kosthold og et ønsket resultat. Deltakerne mottok et hefte med informasjon om dietten og oppskrifter på retter som har lavt innhold av FODMAPs (se vedlegg 16). Heftet ble lagd som et samarbeid mellom fire studenter som har hver sin pasientgruppe i FODMAP-studien (IBS, GERD, funksjonell dyspepsi og IBD-IBS). Deltakerne fikk også boken, ”Low FODMAP diet- giver ro i maven” [124]. Dette er en nyutgitt dansk bok med god beskrivelse av IBS og FODMAP, samt mange gode oppskrifter på retter med et lavt innhold av FODMAP. I tillegg kjøpte vi den engelske boka “A revolutionary plan for managing IBS and other digestive disorders” av Shepherd og Gibson til en deltaker som ikke behersket norsk godt nok til å kunne lese lange tekster på norsk eller dansk [125].

Deltakerne kunne også når som helst spørre per telefon, SMS eller e-post hvis de lurte på om de kunnen spise en matvare, eller hvis de lurte på andre ting i forbindelse med studien. I tillegg til skriftlig informasjon så fikk deltakerne også muntlig informasjon ved oppstart av studien, og de ble fulgt opp underveis i intervensjonen og etter endt intervensjon.



FODMAP-BD ble utprøvd av masterstudentene i forkant av intervensjonen, samt mange av oppskriftene i boken og i informasjons- og oppskriftsheftet. Det var ønskelig å ha egen erfaring med dietten for bedre å kunne veilede og følge opp pasientene

## **2.5 C-reaktiv protein og fekal kalprotektin**

Alle potensielle deltakere tok en avføringsprøve og en blodprøve for å avgjøre om de oppfylte inklusjonskriteriene. Et nærmest normalt nivå av fekal kalprotektin og C-reaktiv protein (CRP), som gir en indikasjon på sykdomsaktiviteten, var nødvendig for inklusjon. Deltakerne fikk utlevert emballasje til avføringsprøven, samt instruksjoner om utførelse slik at de kunne ta prøven hjemme og sende den i posten. Avføringsprøvene ble analysert av Fürst medisinsk laboratorium i Oslo. Pasientene fikk rekvisisjon til en blodprøve, slik at den kunne tas etter den første samtalen på HUS. Blodprøven ble analysert på laboratoriet på HUS. Hvis deltakeren hadde målt kalprotektin eller CRP i løpet av de siste tre månedene var det ikke nødvendig med en ny prøve.

Kalprotektin er en like god markør for betennelse i tarmen som laktoferrin og polymorf nukleær neutrofil elastase [126]. Vi valgte å bruke kalprotektin fordi den er mest brukt på HUS. Vi brukte grenseverdiene <100 mg/kg for fekal kalprotektin og <5 mg/l for CRP. Disse grenseverdiene er mest brukt og vanlige på HUS. Kalprotektin er en sensitiv markør for å oppdage betennelse i tarmen, og mengden kalprotektin henger sammen med alvorlighetsgraden [127]. Kalprotektin og CRP kommer godt overens både hos pasienter med CD og UC, men kalprotektin er likevel en bedre markør for sykdomsaktivitet ved IBD enn CRP, fordi CRP reflekterer en generell inflammasjon i kroppen [127].

## **2.6 Spørreskjemaer**

### **2.6.1 Roma III-kriterier**

Den første utgaven av Roma-kriteriene (Roma I) ble utviklet i 1989 av en internasjonal komité for å redusere antallet unødvendig undersøkelser for diagnostisering av IBS, og for lettere å kunne velge pasienter til studier. Roma-kriteriene har blitt revidert to ganger. Den nyeste utgaven (Roma III) kom ut i 2006. Roma III-kriteriene blir brukt i denne studien (se vedlegg 6), og deltakere oppfyller kriteriene for IBS hvis de krysser av for “ja” på begge de to

første spørsmålene (1.1 og 1.2), og i tillegg “ja” på minst to av de tre neste spørsmålene (1.3-1.5) [22].

### 2.6.2 IBS-SSS

IBS-SSS (*IBS severity scoring system*) ble fylt ut av alle deltakere ved studiestart, etter tre uker og etter seks uker (se vedlegg 7). IBS-SSS inkluderer fem spørsmål, og er et sykdomsspesifikt spørreskjema for å måle alvorlighetsgraden av IBS-symptomer gjennom en tidagers periode. Den tar høyde for magesmerter, oppblåsthet, hyppighet og konsistens på avføringen, og hvordan dette påvirker livet generelt. Skjemaet finnes ikke på norsk, så den ble oversatt fra svensk før oppstart av intervensjonen. Deltakeren krysser av på linje, også kalt VAS (*visual analog scale*), og dette gir en poengsum fra 0 til 100 for hvert spørsmål. Lavere poengsum betyr mindre symptomer. Spørsmål nummer to spør om antall dager med smerte i løpet av de 10 siste dagene, og poengsummen beregnes ved å gange antall dager med smerte med 10, slik at det der også blir en sum mellom 0 og 100. IBS-SSS gir en total poengsum mellom 0 og 500, der <75 er ansett som remisjon, 75-175 er mild IBS, 175-300 er moderat IBS og >300 er alvorlig IBS [128]. Høyere poengsum på IBS-SSS er assosiert med dårligere HRQOL (*health related quality of life*) [23]. En reduksjon på 50 poeng eller mer i IBS-SSS er regnet som en respons på behandling. Studier på validiteten til IBS-SSS indikerer at skjemaet er egnet til å selektere pasienter med IBS til studier, måle alvorlighetsgraden til IBS-symptomene og måle effekten av behandling [23], [128]. I tillegg så vi på hvert enkelt av de fem spørsmålene på IBS-SSS for å kartlegge hvor FODMAP-BD har størst effekt.

### 2.6.3 Spørreskjema for tilleggssymptomer

Det norske IBS-SSS spørreskjemaet har ti supplerende spørsmål. Se tabell 1 og vedlegg 8.

**Tabell 1: De ti supplerende spørsmålene**

Spørsmål 1	Kvalme og/eller oppkast?
Spørsmål 2	Har du vanskelig for å spise opp alt ved måltidet?
Spørsmål 3	Hodepine?
Spørsmål 4	Ryggsmerter?
Spørsmål 5	Uopplagt eller trøtt?
Spørsmål 6	Raping og/eller gassavgang?
Spørsmål 7	Halsbrann?
Spørsmål 8	Hyppig eller plutselig trang til vannlating?
Spørsmål 9	Smerter i låret?
Spørsmål 10	Smerter i muskler og ledd?

Spørreskjemaet er utviklet ved Sahlgrenska universitetssykehus i Gøteborg, og oversatt til norsk av de fire studentene som skriver om FODMAP-BD ved HUS. Deltakerne krysset av på en 100 mm VAS-skala, og hvert spørsmål får da en poengsum mellom 0 og 100. Gjennomsnittssummen for alle de ti spørsmålene ble regnet ut.

#### 2.6.4 SF-36

SF-36 (study short form 36) består av 36 helserelaterte spørsmål, og ble fylt ut av alle deltakere ved studiestart, etter tre uker og etter seks uker (se vedlegg 9). SF-36 innhenter opplysninger om deltakerens aktivitetsnivå, grad av smerter, generell helse, og sosial-, fysisk-, og mental funksjon. Spørreskjemaet kan brukes til mange forskjellige lidelser, og gjør det mulig å gjøre statistiske beregninger for hvor mye sykdommen påvirker livskvaliteten [129]. Beregning av poengsummen for SF-36 ble utført med programmet “SF-36v2 Health Survey Scoring Demonstration” [130].

SF-36 kan deles inn i mental og fysisk helse. Disse kan igjen deles i åtte forskjellige helseaspekter, som får hver sin poengsum ved analysering av skjemaet. De åtte gruppene er “fysisk funksjon” (PF: *physical functioning*), “fysisk fremtoning” (RP: *role-physical*), “kroppslig smerte” (BP: *bodily pain*), “generell helse” (GH: *general health*), “vitalitet” (VT: *vitality*), “sosial funksjon” (SF: *social functioning*), “emosjonell fremtoning” (RE: *role-emotional*) og “mental helse” (MH: *mental health*). Skjemaet gir også en total poengsum både for fysisk livskvalitet (PCS= *physical component summary*) og mental livskvalitet (MCS= *mental component summary*). PCS og MCS får en poengsum mellom 0 og 100, der 100 betyr utmerket livskvalitet. Ved normalfordelte data ligger derfor gjennomsnittet på 50, med et standardavvik på 10 [131]. Fordelingen i den generelle befolkningen i USA er slik: 84 for fysisk funksjon, 83 for fysisk fremtoning, 75 for kroppslig smerte, 72 for generell helse, 61 for vitalitet, 83 for sosial funksjon, 81 for emosjonell fremtoning og 75 for mental helse [132]. Til sammenlikning er gjennomsnittet i en norsk populasjon noe høyere: 92,8 for fysisk funksjon, 85,3 for fysisk fremtoning, 78,1 for kroppslig smerte, 80,8 for generell helse, 59,8 for vitalitet, 87,1 for sosial funksjon, 84,2 for emosjonell fremtoning og 78,7 for mental helse [133].

Brazier et al. konkluderte i 1992 med at SF-36 er en enkel og akseptabel måte å måle livskvaliteten på i den generelle befolkningen [134]. I tillegg har metoden for å måle mental og fysisk livskvalitet blitt ansett for å være pålitelig og valid i flere studier [132, 134-136]. En

studie fant også at resultatene fra SF-36 kan generaliseres på tvers av forskjellige sykdommer og psykiatriske lidelser. SF-36 inkluderer ikke spesifikke spørsmål om sykdom, og derfor brukes IBS-SSS i tillegg for å kunne observere en endring i IBS-symptomer.

### **2.6.5 Overholdelse av dietten gjennom intervensjonen**

Et spørreskjema for overholdelse av dietten ble utviklet av de fire studentene som skriver masteroppgave om FODMAP-BD (se vedlegg 11). Spørreskjemaet består av en blanding av VAS-skalaer og avkrysning, og spør blant annet om grad av fornøydhet med dietten, hvor nøye dietten var overholdt, hvilke avvik som eventuelt skjedde og hvor fornøyd de var med informasjonen de mottok.

### **2.6.6 Overholdelse av dietten én måned etter intervensjonen**

Det ble også utviklet et spørreskjema for overholdelse av dietten én måned etter endt intervensjon (se vedlegg 12). Dette spørreskjemaet består også av en blanding av VAS-skalaer og avkrysning. Spørsmålene er stilt slik at man kan få et inntrykk av hvor godt dietten er opprettholdt i måneden etter intervensjonen, om deltakeren har reintrodusert FODMAPs, hvilke type FODMAPs som skaper symptomer og om deltakerne kommer til å følge dietten videre.

## **2.7 Laktulose og fruktose pustepøver**

Pustepøver er et nyttig verktøy for å oppdage malabsorpsjon av en type karbohydrat. En signifikant økning av hydrogen og/eller metan i utåndingsluften tyder på en dårlig absorpsjon i tynntarmen, og sukkeret blir i stedet fermentert av bakterier. I denne studien har vi valgt å utføre en pustepøve etter inntak av fruktose og laktulose. På grunn av en relativt hyppig forekomst av laktoseintoleranse i befolkningen og muligheten for reaksjon på kombinasjoner av laktose og andre type FODMAPs valgte vi å la alle deltakerne gå på en fullstendig FODMAP-BD i stedet for å ta en pustepøve for å avdekke laktoseintoleranse.

Mengden laktulose som ble gitt i denne studien var 10 gram, utblandet i 120 ml vann. I tillegg fikk deltakerne 60 gram vann for å skylle ned sukkerblandingen. Pustepøver med laktulose ble utført både før studiestart og i løpet av siste uken på FODMAP-BD for å se på endringen i fermenteringskapasitet. Fruktose pustepøver ble utført ved studiestart for å finne ut om

deltakeren hadde fruktosemalabsorpsjon. Mengden fruktose som ble gitt i denne studien var 25 gram, utblandet i 250 ml vann. De to pusteprovne ble tatt på forskjellige dager med minst én dag mellom hver prøve slik at eventuelle symptomer fra den forrige pusteprovnen hadde forsvunnet før neste pusteprove.

Deltakerne kom fastende til avtalt tid mellom kl. 8 og 9 på morgenen. De hadde på forhånd mottatt et ark med informasjon om prosedyren og hvordan de skulle forberede seg (se vedlegg 13). Deltakerne måtte faste i minst 10 timer i forkant, unngå mat som fordøyes sakte dagen før (for eksempel hele korn), ikke sove eller være fysisk aktive siste halvtimen før pusteprovnen og ikke bruke antibiotika ukene i forkant av pusteprovnen. Alveolær luft ble samlet ved oppstart, tidspunkt 0. Deretter fikk deltakerne en løsning med fruktose eller laktulose, og utåndingsluft ble deretter samlet hvert 15. minutt frem til det hadde gått 180 minutter. Deltakerne fikk et halvt glass med vann når det hadde gått rundt to timer. Hydrogen- og metankonsentrasjonen ble analysert umiddelbart etter hver oppsamling av luft, det vil si hvert 15. minutt. Deltakerne ble bedt om å fylle ut et standard symptomskjema, som brukes på HUS (se vedlegg 14), dagen etter pusteprovnen.

Prøvene ble analysert med Quintron MicroLyzer<sup>TM</sup> Model SC (Quintron Instrument Company, Milwaukee, Winsconsin, USA). Utåndingsluft ble samlet i små poser ved hjelp av sprøyter. AUC (areal under kurve) ble beregnet i etterkant av pusteprovne. Normalområdet for AUC er mellom 1000 – 3000 ppm x min (parts per million multiplisert med antall minutter) [120]. I tillegg ble patologiske pusteprovner for fruktose og laktulose identifisert. En økning på mer enn 20 ppm for hydrogengass eller 12 ppm for metangass over baseline-målingen innen 90 minutter etter inntak av laktulose ble regnet som unormalt. Korrigerte verdier for metan- og hydrogengassproduksjon ble brukt slik at det ble en standardisert verdi. Ideelt sett skal alle ha 5,5 prosent karbondioksid i utåndingsluften, men fordi det ikke skjer i praksis så bruker Quintron instrumentet en korreksjonsfaktor slik at alle deltakernes kurver kan sammenliknes.

## **2.8 Kostdagbok**

Alle deltakere ble bedt om å føre en firedagers kostdagbok før oppstart av studien og i løpet av siste uken på FODMAP-BD. Kostregistreringsskjemaet fikk vi låne fra avdeling for klinisk ernæring på HUS (se vedlegg 10). Deltakerne skulle gjennomføre en prospektiv

kostregistrering på tre hverdager og én helgedag. Deltakerne ble instruert til ikke å endre på kostholdet, og ble oppfordret til å veie maten hvis mulig, og ellers notere ned så nøyaktig som mulig. De fikk også beskjed om at det er fint om de skriver ned produktnavn, og oppskriften på sammensatte måltider på baksiden av kostdagboken. Den første kostregistreringen ble gjennomgått sammen med deltakeren på pustepøven med laktulose, før oppstart av intervensjonen.

Dietist Net Pro ble brukt til å kvantifisere innhold av FODMAPs i kosten til hver enkelt deltaker. Kostregistreringene ble lagt inn i programmet, og en FODMAP-database ble opprettet. Opplysninger om innhold av FODMAP i matvarer ble hentet fra boken “low FODMAP diet” [124], fra Opplysningskontoret for meieriprodukter [137] og fra en artikkel om fruktaner i matvarer [138].

I tillegg til FODMAPs valgte vi også å registrere totalt energiinntak, energifordeling, inntak av fiber, tilsatt sukker, og inntak av vitaminene og mineralene kalsium, magnesium, fosfor, jern, betakaroten, vitamin A, riboflavin og vitamin B6. Disse mikronæringsstoffene ble valgt fordi en studie viste en signifikant forskjell både i inntak mellom to grupper med IBS-pasienter, avhengig av om de fikk kostholdsveiledning eller ikke, og mellom IBS-pasienter og friske kontroller [20]. Valget av næringsstoffer er også basert på en studie som fant et lavere inntak av energi og fiber, og et høyere inntak av sukker [139].

I den originale beskrivelsen av FODMAP-BD er grenseverdiene for matvarer med høyt innhold av FODMAPs basert på klinisk observasjon [108]:

- >0,5 g fruktose i overskudd i forhold til glukose per 100g
- >3 g fruktose totalt per måltid uavhengig av glukose
- >0,2 g fruktaner+ galaktaner (GOS) per måltid
- >0,5 g polyoler per måltid

Vi valgte en firedagers kostregistrering fordi metoden blir betraktet som nøyaktig og prospektiv. Metoden er belastende for deltakerne, men en periode på fire dager er vurdert som en akseptert byrde. Gullstandarden for kostregistrering er veiing av maten, men estimert kostregistrering samsvarer likevel godt med veid registrering [140]. Kostregistreringen ga oss muligheten til å beregne innhold av FODMAPs i kostholdet for hver enkelt deltaker, og

dermed sammenlikne mengden FODMAPs i kosten ved studiestart mot mengden ved slutten av intervensjonen. En dose-respons kunne eventuelt avdekkes ved å se om endringen i inntak av FODMAPs korrelerte med en endring i symptomer. Kostdagboken ga i tillegg mulighet til å gi individuelle råd for hvordan deltakeren kan implementere en FODMAP-BD uten å forandre for mye på sitt normale kosthold.

## 2.9 Dataanalyser

Beskrivelsen av studiepopulasjonen ble gitt i gjennomsnittsverdier med SD (standardavvik), eller median med IQR (variasjonsbredde i kvartiler) eller full spredning. IQR ble brukt i stedet for CI (konfidensintervall) eller SD på grunn av et begrenset studiemateriale. Median og IQR fungerer godt på små studiepopulasjoner fordi de påvirkes mindre av verdier som skiller seg ut eller data som ikke er normalfordelt.

Dietist Net Pro, et program for ernæringsberegning, ble brukt til å beregne innhold av FODMAPs i kosten til deltakerne. En database med alle matvarer med kjent innhold av FODMAPs ble opprettet med hjelp av en ansvarlig person for Dietist og som et samarbeid mellom de fire studentene som alle skriver masteroppgave om FODMAP-BD.

For pusteprovne ble AUC (areal under kurven) beregnet ved å multiplisere alle verdiene for hvert målepunkt med 15 (fordi utåndingsluft ble samlet hvert 15. minutt). Det gir en AUC i ppm (*parts per million*) x minutter.

Alle data fra spørreskjemaer og pusteprovner ble samlet inn og ført inn i et EXCEL-regneark for å opprette en database. Dataene ble analysert i statistikkprogrammet GraphPad Prism versjon 6 (GraphPad software Inc., San Diego, California, USA).

Histogram, grad av kurtose og skjevhet og normalitetstest (D'Agostino-Pearson og Shapiro-Wilk) ble brukt for å vurdere om dataene var normalfordelt. Sammenlikning mellom studiestart, tre uker og seks uker for IBS-SSS og SF-36 ble gjort med repeated measures one-way ANOVA og eventuelt etterfølgende Tukey's multiple comparison test. For data som ikke var normalfordelt ble testen utført med Friedmans test ANOVA og eventuelt etterfølgende Dunn's multiple comparisons test. For å sammenlikne to grupper (inntak av FODMAP og AUC for laktulose) ble parede t-tester utført. Wilcoxon matched-pairs signed rank test ble

brukt for data som ikke var normalfordelt. Korrelasjonsanalyser ble også utført for å se sammenhenger mellom prosentvis endring for de forskjellige parameterne. Tukey's korreksjon ble brukt for en mer nøyaktig måling av signifikans. Alle tester var tohalet, og sannsynlighet (p-verdi) mindre enn 0,05 ble betraktet som statistisk signifikant.

## **2.10 Etikk**

Forskningsprotokollen ble godkjent av REK-vest (regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk i Vest-Norge) (se vedlegg 18). Alle deltakerne skrev under på samtykkeerklæring (se vedlegg 15), og både deltaker og studiemedarbeider beholdt et eksemplar med underskrifter fra både deltaker og studiemedarbeider. Alle opplysninger om forsøkspersonene ble behandlet konfidensielt.

## **2.11 Økonomi**

Deltakere fikk dekket reiseutgifter i forbindelse med oppmøte på HUS. Det inkluderte billetter til kollektivtransport og parkeringsgebyr, men ikke drivstoff hvis deltakeren bodde i Bergensområdet. Pasienter som kom fra andre deler av landet fikk dekket overnatting på pasienthotellet ved HUS.



### 3. RESULTATER

#### 3.1 Deltakere

Interesserte IBD-pasienter tok selv kontakt etter annonsering på LMFs hjemmeside. To aktuelle deltakere ble rekruttert via lege på Medisinsk avdeling på Haukeland Universitetssykehus. Åtte personer av de som selv tok kontakt ble ikke inkludert i studien på grunn av aktiv sykdom. De hadde CRP >5 mg/-L og/eller kalprotektin > 100 mg/kg, eller rapporterte om symptomer som blod i avføringen. Én person trakk seg rett før oppstart på grunn av jobbsituasjon og lang antibiotikakur, og én person trakk seg før oppstart på grunn av manglende motivasjon for å starte på FODMAP-BD rett før jul eller vente til starten av januar. Totalt 13 personer ble inkludert i studien. Én deltaker ble ekskludert underveis i intervensjonen på grunn av dårlig overholdelse av FODMAP-BD og manglende motivasjon. Totalt var det altså 12 personer som fullførte intervensjonen.

#### 3.2 Beskrivelse av studiepopulasjonen

Tabell 2 viser at tre menn og ni kvinner ble inkludert i studien, med en gjennomsnittsalder på 39 år. To av deltakerne hadde Crohns sykdom, og ti deltakere hadde ulcerøs kolitt. Antall år med sykdom var i gjennomsnitt fem, men varierte mellom 0 og 16.

**Tabell 2: Pasientkarakteristika ved studiestart. Oppgitt i gjennomsnitt (full spredning)**

Demografi	Baseline
Antall deltakere	12
Kjønn	3 menn, 9 kvinner
Alder	39 (23-57)
Diagnose	10 UC, 2 CD
Antall år med sykdom	5 (0-16)
CRP mg/l	3,8 (1-13)
Fekal kalprotektin mg/kg	32,1 (17-117)
Type IBS	6 IBS-D, 5 IBS-C, 1 IBS-M
Intervensjonstid i uker	5,9 (4,0 -7,0)

CD= Crohns sykdom

UC= ulcerøs kolitt

IBS-D= IBS med diaré som hovedsymptom

IBS-C= IBS med forstoppelse som hovedsymptom

IBS-M= Om lag likt diaré og konstipasjon

To deltakere brukte ikke noen medikamenter, og resten stod på én til tre forskjellige medikamenter. Fire deltakere stod på behandling med biologisk anti-TNF- $\alpha$  (Remicade eller Humira). Disse brukes hvis behandling med mildere medikamenter som Mesalazin, Colazid og Pentasa, eller noe sterkere medikamenter som Puri-nethol og Imurel, ikke gir remisjon av sykdommen. Intervensjonstiden varte i gjennomsnitt seks uker, men den varierte mellom fire og syv uker

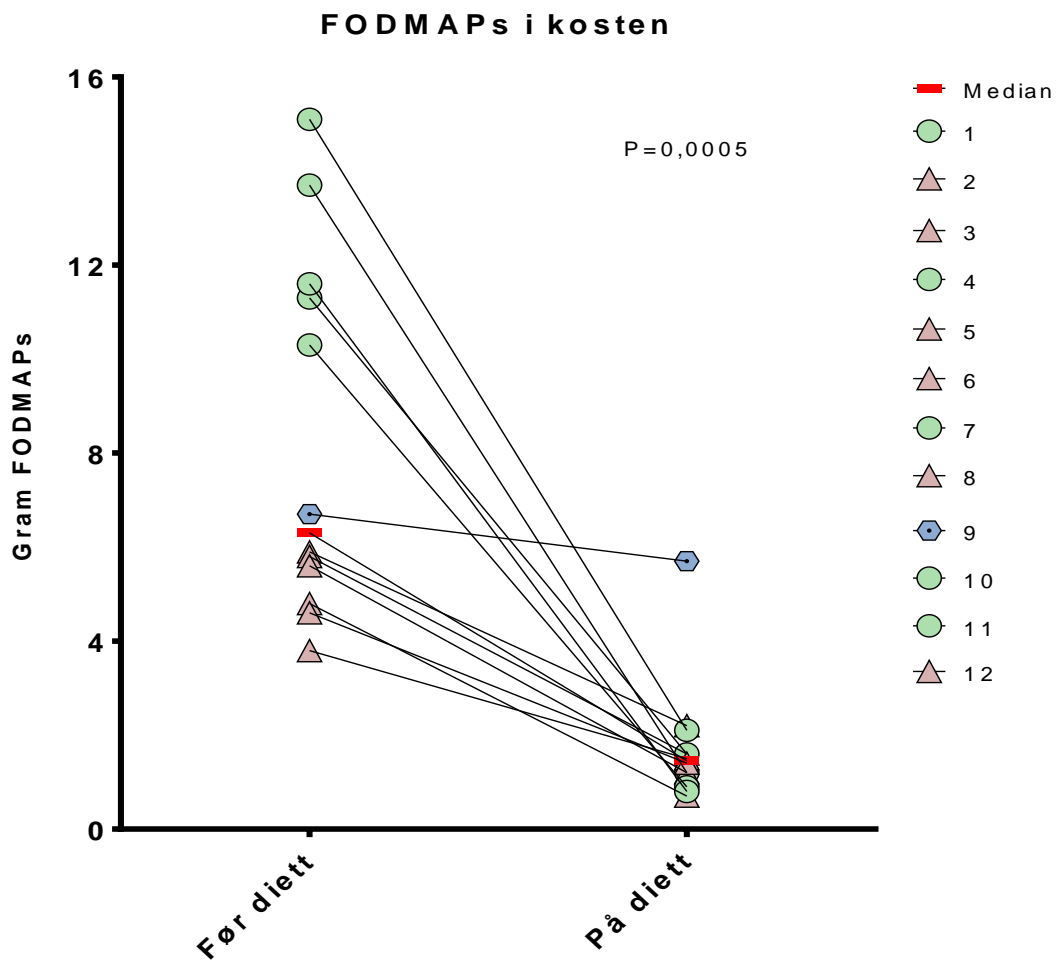
To deltakere hadde litt høyere verdi på CRP (7 og 13 mg/l) enn grensen vi på forhånd hadde satt for inklusjon i studien (5 mg/l). Én deltaker hadde litt høyere utslag på fekal kalprotektin (117 mg/kg) enn inklusjonskriteriet (100 mg/kg). Disse deltakerne hadde imidlertid verdier som var marginalt over grensen vi satte, så vi valgte å ha de med i studien. Seks pasienter var hovedsakelig plaget av diaré, fem hadde irritabel tarm dominert av forstoppelse, og én hadde omtrent like mye diaré som forstoppelse.

### **3.3 Roma III-kriteriene**

Åtte deltakere oppfylte kriteriene for irritabel tarm-syndrom ifølge Roma III-kriteriene (se vedlegg 6). Fire deltakere oppfylte ikke fullstendig Roma III-kriteriene. IBS baseres imidlertid oftest på en klinisk diagnose, så deltakerne ble likevel inkludert i studien. Dette tas opp i diskusjonsdelen av oppgaven.

### **3.4 Inntak av FODMAP**

Mengden FODMAPs i kosten ble registrert med firedagers kostregistrering ved studiestart og etter seks uker. Det var en signifikant forskjell mellom innhold av FODMAPs i kosten før og etter diett (median 1,5 g vs. 6,3 g,  $p = 0,0005$ ). Samtlige deltakere reduserte inntaket av FODMAP. Ved analyse av hver enkelt FODMAP-gruppe observeres det en signifikant reduksjon hos kun to typer FODMAPs: laktose (median 9,3 g vs. 4,3 g,  $p=0,002$ ) og fruktaner (median 0,5 g vs. 1,1 g,  $p=0,0068$ ). Se tabell 3 for endringene for alle typer FODMAP, samt inntak av forskjellige makro- og mikronæringsstoffer.



**Figur 2: Antall gram FODMAPs i kosten for hver deltaker før studiestart og etter seks uker**

Wilcoxon matched-pairs signed rank test

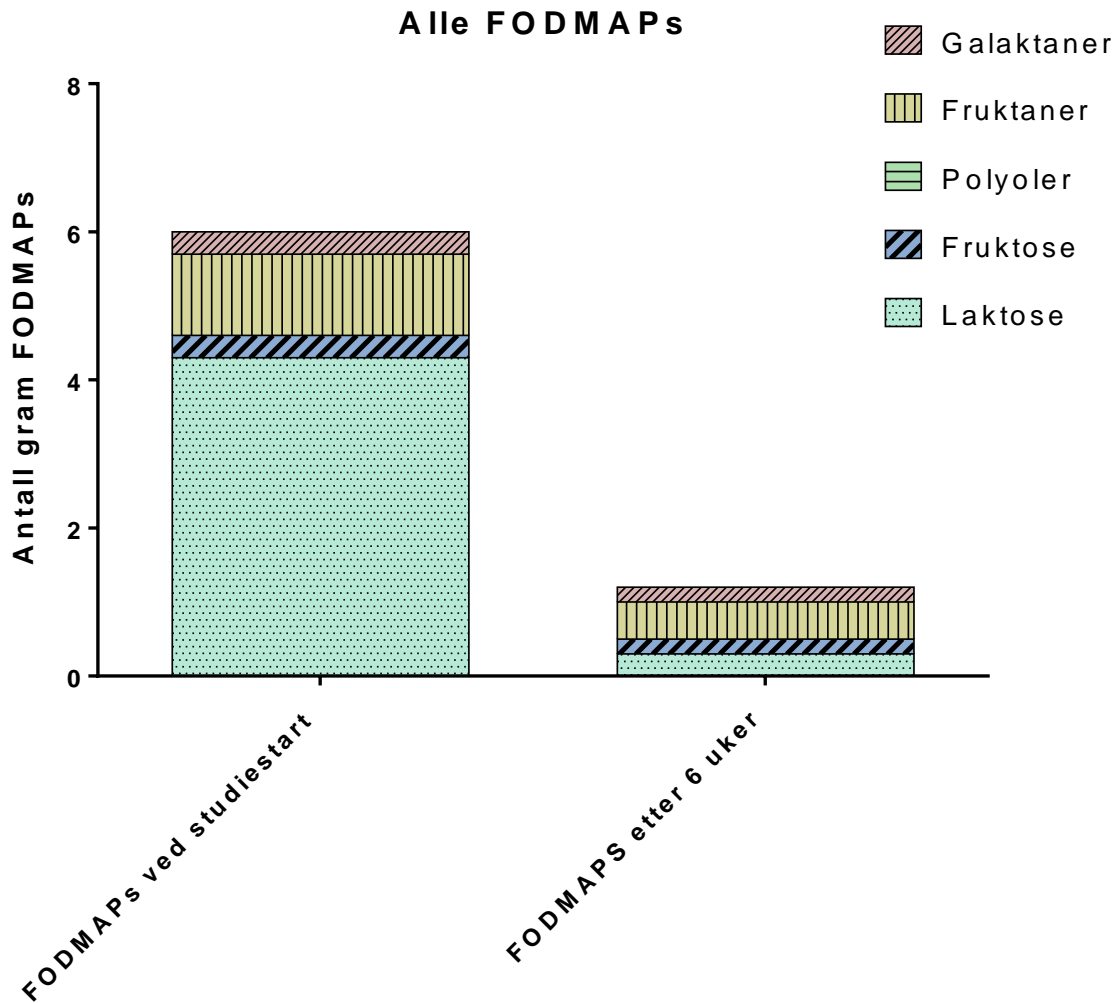
Rød strek= median

Grønne trekant= gruppen deltakerne som hadde høyest inntak av FODMAP ved studiestart

Rosa trekant= gruppen deltakerne som hadde lavest inntak av FODMAP ved studiestart

Blå trekant= en deltaker som hadde liten nedgang i mengde FODMAPs i kosten

Deltakerne hadde et lavt inntak av FODMAPs allerede før oppstart av intervensjonen, spesielt fruktose, polyoler og galaktaner. Seks deltakere hadde et spesielt lavt inntak av FODMAPs allerede ved studiestart (se figur 2). Én deltaker hadde liten reduksjon i inntak av FODMAPs sammenliknet med de andre deltakerne.



**Figur 3: Inntak av galaktaner, fruktaner, polyoler, fruktose og laktose ved studiestart og etter seks uker**

I tabell 3 ser vi at deltakerne inntok signifikant mer tilsatt sukker på FODMAP-BD sammenliknet med før studiestart. De hadde signifikant lavere inntak av vitamin A etter seks uker. Samtidig fikk de i seg signifikant mer jern på FODMAP-BD. Det var ingen signifikant forskjell mellom studiestart og seks uker for inntak av energi, protein, fett, karbohydrat, fiber, kalsium, magnesium, fosfor, betakaroten, riboflavin og vitamin B6.

**Tabell 3: Oversikt over informasjon fra kostregistreringen oppgitt i kcal, gram eller milligram. Median (IQR), p-verdi og signifikans for forskjellen fra studiestart til seks uker vises**

	Ved studiestart	Etter 6 uker	P-verdi, signifikans
FODMAP totalt, g	6,3 (5,0-11,5)	1,45 (1,0-2,0)	p=0,0005***
Laktose, g	4,3 (3,2-10,0)	0,3 (0,2-0,6)	p=0,002**
Fruktose, g	0,3 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,4)	p=0,8
Polyoler, g	0 (0-0)	0 (0-0)	p>0,99
Fruktaner, g	1,1 (0,5-1,3)	0,5 (0,3-0,6)	p=0,0068**
Galaktaner, g	0,3 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,3)	p=0,17
Energi, kcal	1675 (1291-1884)	1628 (1430-1879)	p>0,99
Protein, g	76 (68-106)	73 (64-104)	p=0,1
Fett, g	77 (46-103)	65 (58-74)	p=0,3
Karbohydrater, g	134 (119-180)	162 (142-182)	p=0,5
Tilsatt sukker, g	5,4 (3,9-13,2)	11,9 (4,7-32,4)	p=0,049*
	(1,3 % av energiinntaket)	(3 % av energiinntaket)	
Fiber, g	14 (12-15)	16 (11-20)	p=0,5
Kalsium, mg	580 (335-712)	571 (273-789)	p=0,4
Magnesium, mg	237 (216-268)	254 (178-303)	p=0,3
Fosfor, mg	1258 (1082-1750)	1299 (891-1391)	p=0,3
Jern, mg	7,7 (5,1-8,7)	8,4 (6,6-10,9)	p=0,024*
Betakaroten, mg	143 (43-376)	164 (63-334)	p=0,5
Vitamin A, mg	541 (348-616)	262 (188-499)	p=0,001**
Riboflavin, mg	1,1 (0,9-1,4)	1,2 (0,9-1,5)	p=0,4
Vitamin B6, mg	1,5 (1,0-1,6)	1,4 (0,9-2,2)	p=0,8

Ikke normalfordelt data (FODMAP totalt, laktose, fruktose, polyoler, galaktaner, energi, protein, fett, karbohydrater, tilsatt sukker, fiber, kalsium, magnesium, fosfor): Wilcoxon matched-pairs signed rank test  
 Normalfordelte data (fruktaner, kalsium, jern, betakaroten, vitamin A, riboflavin, vitamin B6): t-test

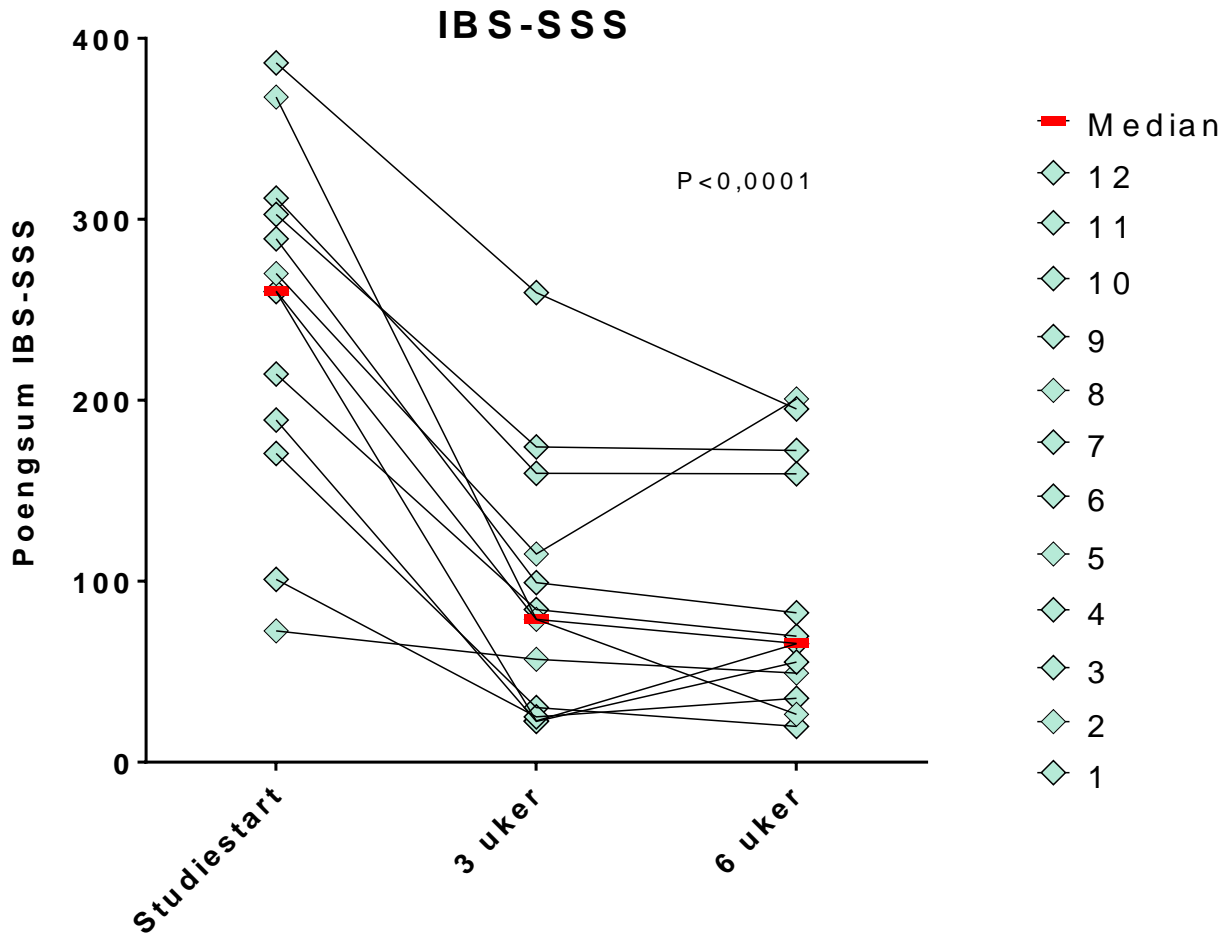
N=12 både ved studiestart og etter seks uker

\*=p<0,5, \*\*=p< 0,01, \*\*\*=p< 0,001

### 3.5 IBS-SSS

#### 3.5.1 Spørreskjemaet IBS-SSS

IBS-symptomer ble registrert ved studiestart, tre og seks uker ved hjelp av IBS-SSS. Figur 4 viser at det var en signifikant forskjell mellom studiestart og seks uker for IBS-SSS (median 68 vs. 265,  $P < 0,0001$ ).



Figur 4: Total poengsum for IBS-SSS for hver enkelt deltaker ved studiestart, tre og seks uker.

Ikke normalfordelte data: Friedmans test

IBS-SSS= IBS-symptom severity score (poengsum 0-500)

Rød strek= median

Endringen i IBS-symptomer skjedde hovedsakelig i løpet av de første tre ukene (median 265 ved studiestart, 82 etter tre uker og 68 etter seks uker). Dunn's multiple comparisons test viser

at det var en signifikant forskjell allerede etter tre uker ( $p < 0,01$ ), og det var ingen signifikant endring mellom tre og seks uker.

Vi fant ingen sammenheng mellom endring i inntak FODMAP og endring i IBS-SSS ved korrelasjonsanalyse ( $r = -0,1$  og  $p = 0,75$ ).

### 3.5.2 Endring i alvorlighetsgrad for IBS-symptomer

Poengsummen på IBS-SSS gir en indikasjon på alvorlighetsgraden på IBS-symptomene, og kan deles inn i fire grupper. Tabell 4 gir en oversikt over klassifisering av remisjon, milde, moderate og alvorlige symptomer, samt antall deltakere i hver kategori ved studiestart og etter tre og seks uker.

**Tabell 4: Klassifisering av deltakere i gruppene remisjon, milde symptomer, moderate symptomer eller alvorlige symptomer**

	Studiestart	3 uker	6 uker
Remisjon (<75)	1 deltaker	5 deltakere	7 deltakere
Milde symptomer (75-175)	2 deltakere	6 deltakere	3 deltakere
Moderate symptomer (175-300)	5 deltakere	1 deltaker	2 deltakere
Alvorlige symptomer (>300)	4 deltakere	0 deltakere	0 deltakere

Ved studiestart var det tre deltakere som kvalifiserte til å ha alvorlige IBS-symptomer. Etter tre uker og seks uker var det ingen deltakere med alvorlige symptomer. Ved studiestart var det kun én deltaker som klassifiseres i gruppen remisjon. Etter tre og seks uker hadde antall deltakere i remisjon økt til henholdsvis fem og syv.

En endring på 50 poeng eller mer for IBS-SSS ble regnet som en respons på behandlingen. Samtlige deltakere i denne studien, med unntak av deltakeren som allerede var i remisjon ved studiestart, hadde en reduksjon på >50 fra studiestart til tre uker eller seks uker. FODMAP-BD førte altså til en bedring i IBS-symptomer i denne gruppen med IBD-IBS-pasienter.

Det var ingen sammenheng mellom høyt eller lavt inntak av FODMAPs ved studiestart og oppnåelse av remisjon av IBS-symptomer.

### 3.5.3 Hvert enkelt spørsmål ved IBS-SSS

Analyse av hvert spørsmål på IBS-SSS gir en poengsum på 0 til 100. Tabell 5 viser en oversikt over hva spørsmålene går ut på, samt median ved studiestart, tre og seks uker. Vi ser at spørsmål tre, fire og fem hadde en signifikant reduksjon i intervensjonen. Spørsmål nummer én hadde en positiv trend, mens spørsmål to har en endring som er på grensen til å kunne betraktes som en positiv trend.

FODMAP-BD hadde altså størst effekt på oppblåsthet/spent mage, avføringsvaner og påvirkning av plagene på livet generelt. Det var en noe mindre effekt på grad av magesmerter og antall dager med smerte. Effekten av FODMAP-BD ser ut til å oppstå allerede etter tre uker.

**Tabell 5: Poeng for hvert enkelt spørsmål ved studiestart, tre uker og seks uker. Oppgitt i median (IQR) eller gjennomsnitt ( $\pm$ SD) og p-verdi for endringen mellom studiestart og seks uker**

	Studiestart	3 uker	6 uker	p-verdi, signifikans
1. Hvor sterke er magesmertene?	33,4 (0,0-46,4)	2,6 (0,0-20,9)	9,4 (0,0-21,4)	0,053 ns
2. Antall dager med magesmerter i løpet av en tidagers periode?	40,0 (10,0-77,5)	10,0 (0,0-27,5)	20,0 (0,0-37,5)	0,12 ns
3. Oppblåst og/eller spent mage?	55,7 (28,4-69,0)	2,1 (0,0-12,5)	2,6 (0,0-14,3)	0,0002***
4. Hvor fornøyd er du med avføringsvaner?	70,9 ( $\pm$ 26,6)	35,7 ( $\pm$ 22,5)	27,4 ( $\pm$ 21,7)	0,0001***
5. Hvor mye påvirker IBS-plagene livet generelt?	54,7 (25,8-73,7)	14,1 (9,4-40,6)	16,7 (10,7-32,3)	0,0007***

Spørsmål 4 er normalfordelt: Repeated-measures one-way ANOVA

Spørsmål 1,2,3 og 5 er ikke normalfordelt: Friedmans test

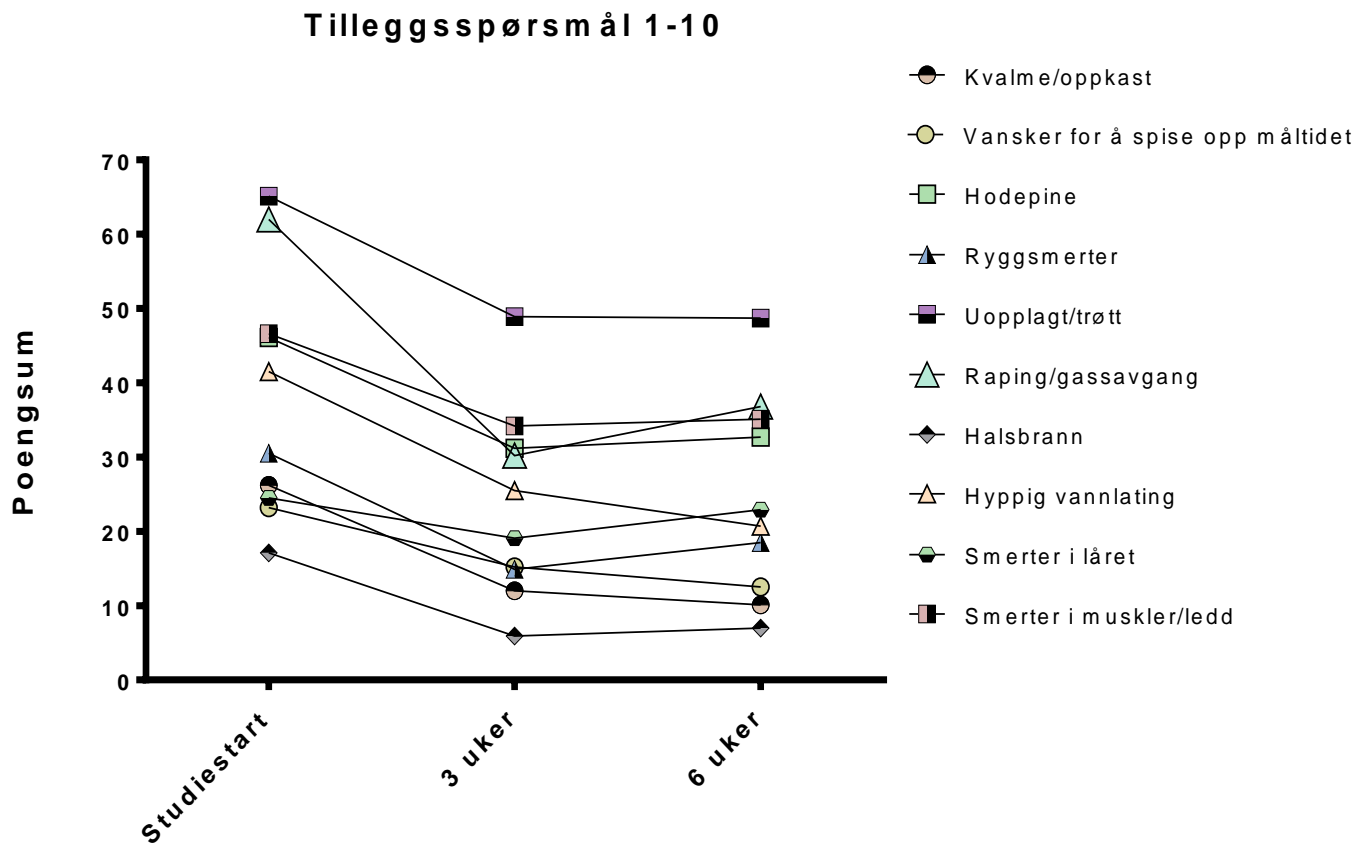
N=12 ved studiesart og etter tre og seks uker

\*\*\*=P< 0,001, ns= ikke signifikant



### 3.6 IBS tilleggsspørsmål

Figur 5 og tabell 6 viser en oversikt over alle "tilleggsspørsmålene".



Figur 5: Forandringen i poengsum for hvert enkelt tilleggsspørsmål fra studiestart til tre og seks uker

Vi observerte bare en signifikant endring for spørsmålet om raping og/eller gassavgang (median 28 vs. 57,  $p=0,01$ ). I tillegg var det en positiv trend for spørsmålet om hyppig eller plutselig trang til vannlating (gjennomsnitt 20,7 vs. 41,5,  $p=0,066$ ). Også spørsmålet om halsbrann (median 1,1 vs. 6,2,  $p=0,079$ ) og smerter i muskler og ledd (gjennomsnitt 35,0 vs. 46,6,  $p=0,087$ ) hadde en positiv trend.

**Tabell 6: IBS tilleggsspørsmål, oppgitt i median (IQR) eller gjennomsnitt (SD) og p-verdi for endringen mellom studiestart og seks uker**

Spørsmål nummer	Studiestart	3 uker	6 uker	p-verdi og signifikans
1. Kvalme og/eller oppkast?	22,8 (0,0-46,8)	5,7 (0,0-20,1)	1,0 (0,0-20,1)	0,41 ns
2. Har du vanskelig for å spise opp alt ved måltidet?	15,0 (2,1-48,3)	1,6 (0,0-23,4)	9,3 (3,1-15,2)	0,53 ns
3. Hodepine?	46,1 (±22,1)	31,2 (±21,8)	32,7 (±26,0)	0,16 ns
4. Ryggsmerter?	21,1 (10,6-52,1)	5,7 (0,0-25,0)	11,4 (2,1-34,0)	0,37 ns
5. Uopplagt eller trøtt?	64,8 (44,6-90,7)	42,0 (24,0-82,1)	41,0 (10,6-85,9)	0,55 ns
6. Raping og/eller gassavgang?	57,0 (45,1-77,9)	25,0 (8,3-25,0)	28,0 (4,1-28,0)	0,01*
7. Halsbrann?	6,2 (0,0-35,9)	0,5 (0,0-9,1)	1,1 (0,0-15,5)	0,079 ns
8. Hyppig eller plutselig trang til vannlating?	41,5 (±29,3)	25,5 (±25,9)	20,7 (±18,3)	0,066 ns
9. Smerter i låret?	15,0 (0,0-40,3)	12,4 (0,0-30,3)	16,5 (0,3-38,7)	0,97 ns
10. Smerter i muskler og ledd?	46,6 (±26,9)	34,2 (±27,3)	35,0 (±26,1)	0,087 ns

Repeated measures one-way ANOVA (spørsmål tre, åtte og ti) eller Friedmans test (spørsmål en, to fire, fem, seks, syv og ni).

N=12 ved studiestart, tre og seks uker

ns= ikke signifikant, \*=p<0,05

### 3.7 SF-36

#### 3.7.1 Fysisk livskvalitet (PCS)

Tabell 7 og figur 6 viser at det ikke var noen signifikant forskjell mellom studiestart og seks uker for poengsummen for PCS (47,1 vs. 41,0, p=0,052). Det var likevel en positiv trend for en økning i fysisk livskvalitet i løpet av intervensjonen, med en p-verdi som er i grenseland for å være signifikant.

Den fysiske livskvaliteten lå godt under gjennomsnittet for normalfordelte data (41 vs. 50) ved studiestart. Poengsummen for PCS nærmet seg den generelle befolkningens gjennomsnitt etter seks uker intervensjon (47 vs. 50).

**Tabell 7: Poengsummene for fysisk livskvalitet, oppgitt i gjennomsnitt ( $\pm$ SD) og p-verdi for forskjellen mellom studiestart og seks uker**

	Ved studiestart	Etter 3 uker	Etter 6 uker	p-verdi, signifikans
SF-36, PSC	41,0 (11,9)	43,2 (11,3)	47,1 (10,3)	P=0,052 (ns)

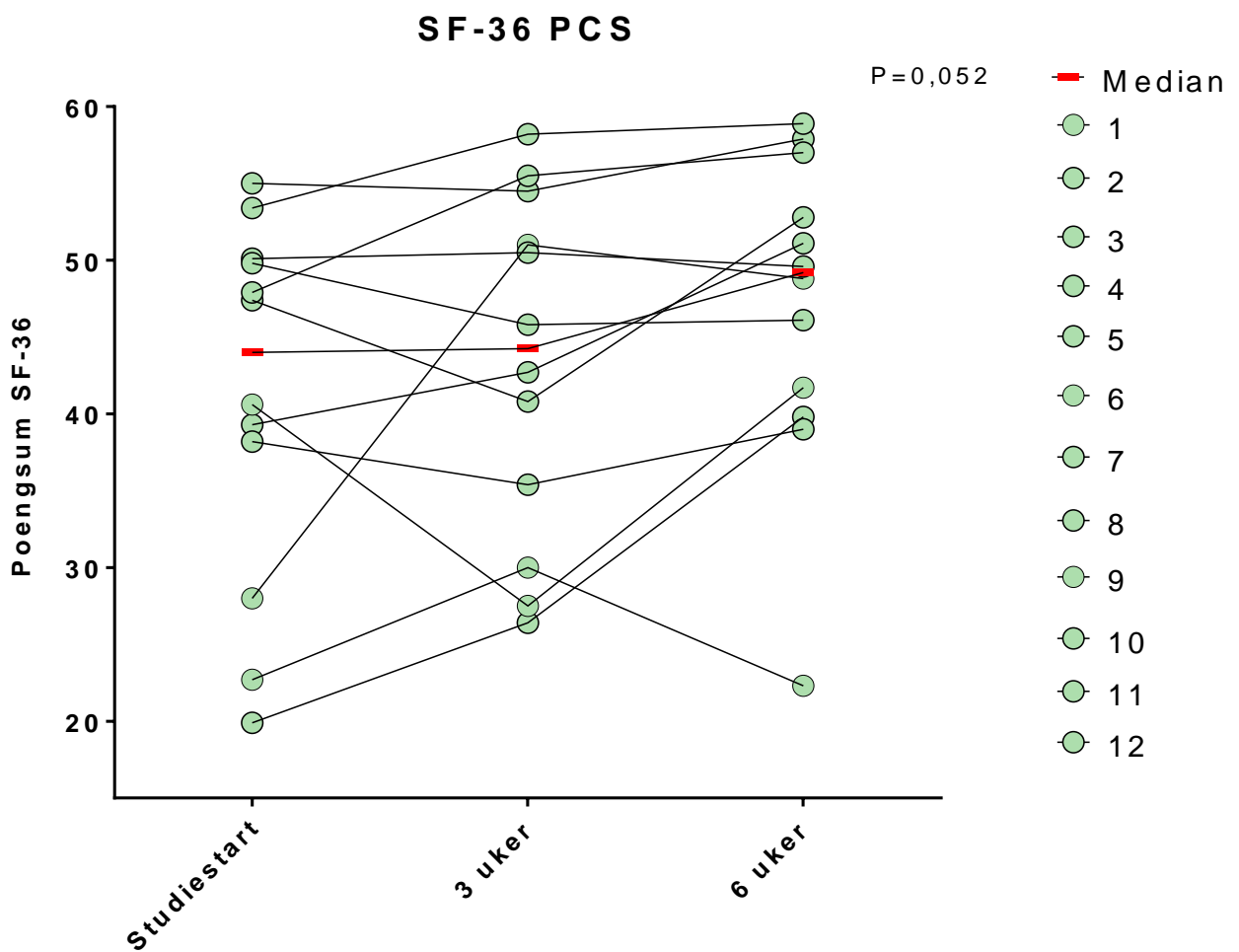
Normalfordelt data: Repeated measures one-way ANOVA

PSC= fysisk livskvalitet

Poengsum 0-100

n= 12 ved studiestart, tre og seks uker

ns= ikke signifikant



**Figur 6: Total poengsum for PCS for hver enkelt deltaker ved studiestart, tre og seks uker**

Røde strek= median

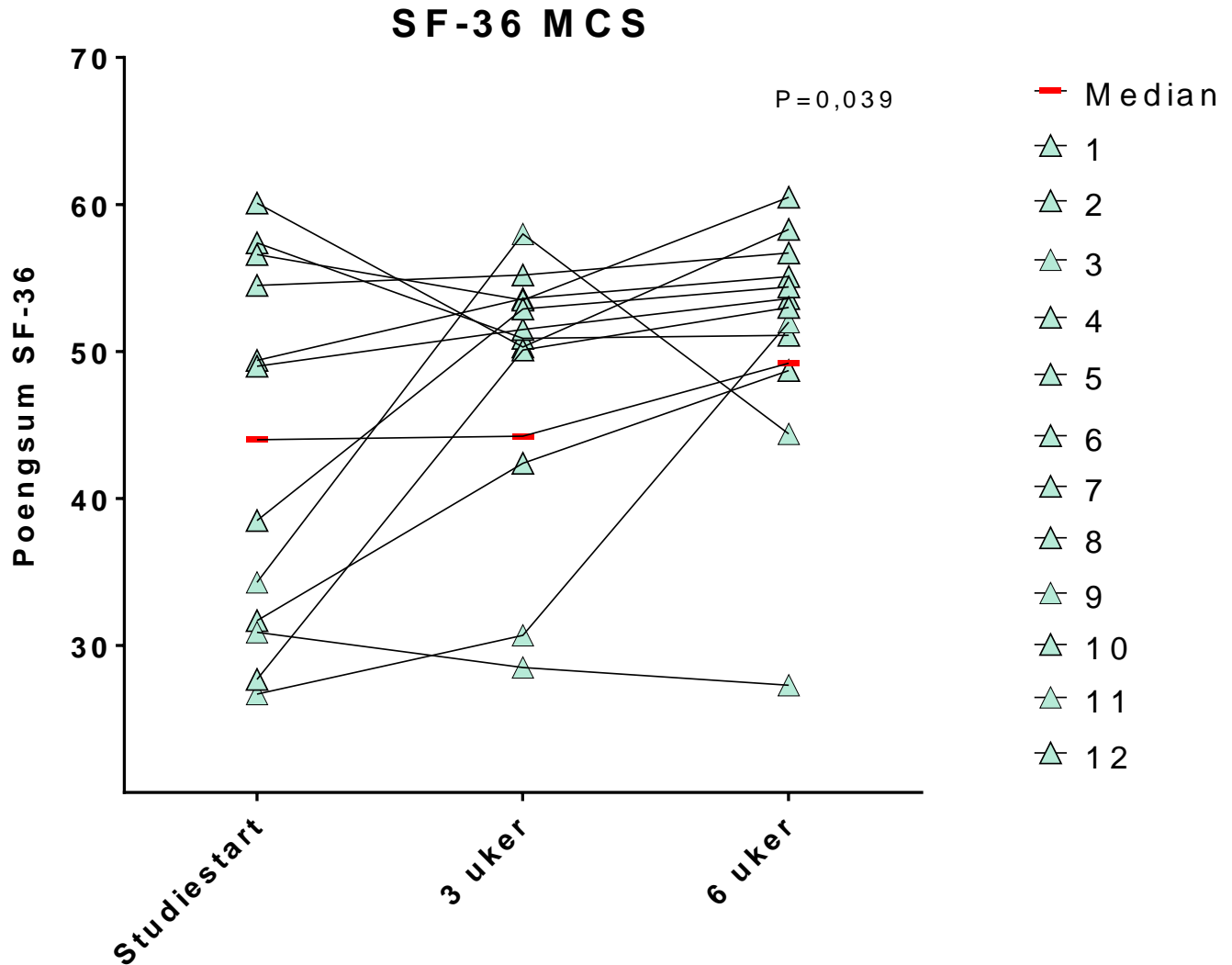
Poengsum 0-100

Normalfordelt data: Repeated measures one-way ANOVA

PSC= fysisk livskvalitet

### 3.7.2 Mental livskvalitet (MCS)

For mental livskvalitet så vi en signifikant forskjell mellom studiestart og seks uker (53,3 vs. 43,8,  $P=0,039$ ). Se figur 7.



Figur 7: Total poengsum for MCS for hver enkelt deltaker ved studiestart, tre og seks uker.

Røde strek= median

Ikke normalfordelt data: Friedmans test

Poengsum 0-100

MCS= mental livskvalitet

**Tabell 8: Poengsummene for fysisk livskvalitet, oppgitt i median (IQR) og p-verdi for forskjellen mellom studiestart og seks uker**

	Ved studiestart	Etter 3 uker	Etter 6 uker	p-verdi, signifikans
SF-36, MSC	43,8 (31,1-56,1)	51,2 (44,3-53,6)	53,3 (49,3-56,3)	P=0,039*

Ikke normalfordel: Friedman test

Poengsum 0-100

n= 12 ved studiestart, tre og seks uker

MSC= mental livskvalitet

IQR= interquartile range (25-75 percentil)

\*=P<0,05

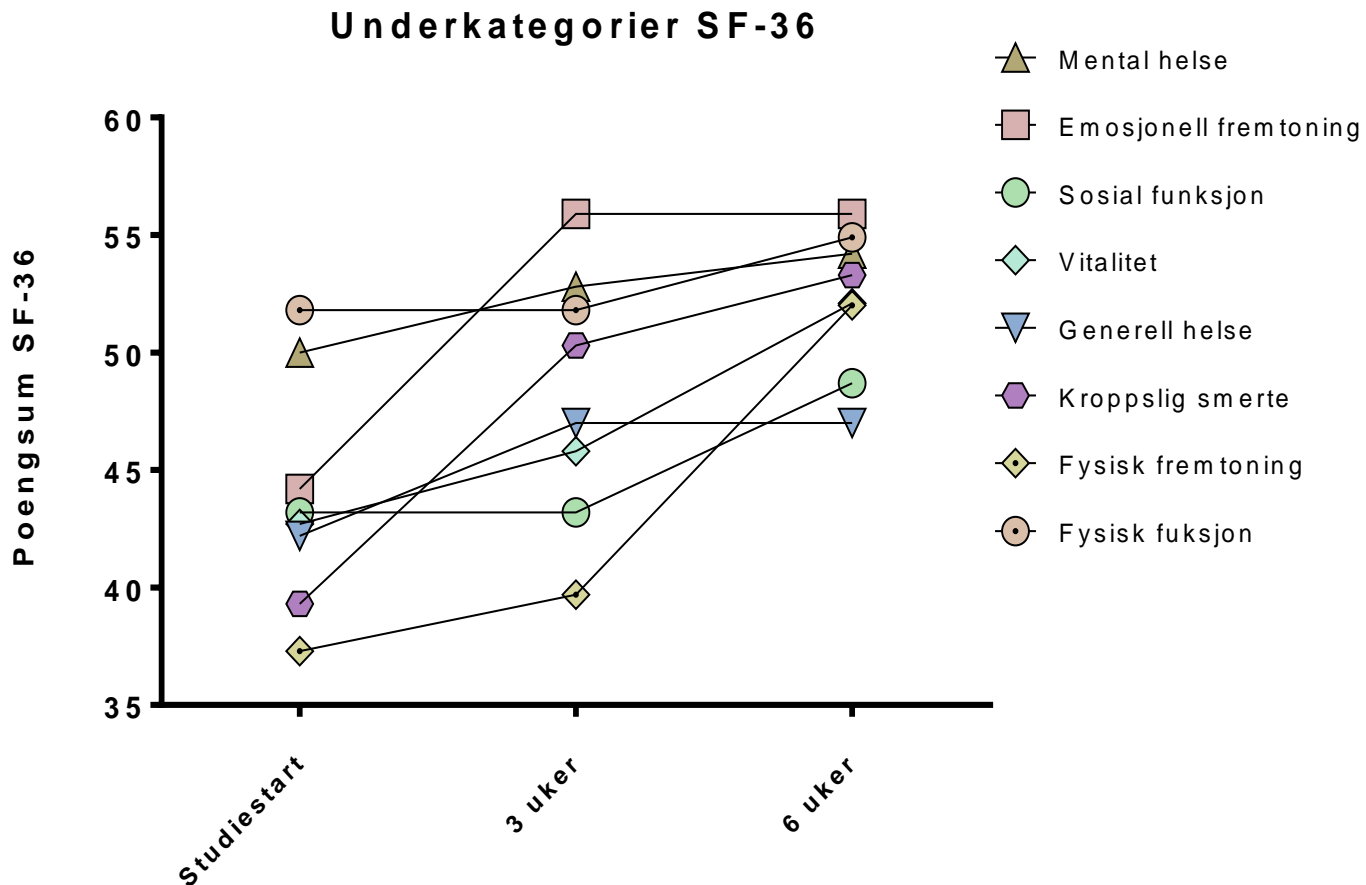
Ved studiestart var den mentale livskvaliteten godt under gjennomsnittet for normalfordelte data (43,8 vs. 50). Etter tre uker hadde deltakerne i gjennomsnitt en mental livskvalitet omtrent som gjennomsnittet for befolkningen (51 vs. 50), og etter seks uker var den økt til over gjennomsnittet (53 vs. 50).

Dunn's multiple comparisons test viste at endringen i mental livskvalitet foregikk over hele intervensjonen, og det var ingen signifikant endring allerede etter tre uker. Se figur 7.

### 3.7.3 De åtte underkategoriene ved SF-36 (PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, MH)

PCS og MCS består av åtte helseaspekter. Figur 8 viser utviklingen av hver enkelt underkategori ved studiestart, tre og seks uker.

Alle underkategoriene til SF-36 viste en økning fra studiestart til studieslutt. Se også vedlegg 2 for en oversikt over analyser for hvert spørsmål. Det var imidlertid kun kategoriene "kroppslig smerte" (53,3 vs. 39,3, p=0,004) og "vitalitet" (52,1 vs. 42,7, p=0,017) som viste en signifikant endring. Alle andre underkategoriene hadde imidlertid likevel en positiv trend: fysisk funksjon (54,9 vs. 51,8, p=0,07), fysisk fremtoning (52,0 vs. 37,3, p=0,07), generell helse (47,0 vs. 42,2, p=0,09), sosial funksjon (48,7 vs. 43,2, p=0,09), emosjonell fremtoning (55,9 vs. 44,2, p=0,08) og mental helse (54,2 vs. 50,0, p=0,09).



**Figur 8: Underkategoriene ved SF-36 ved studiestart, tre og seks uker**

Normalfordelt data (kun VT): repeated measures one-way ANOVA.

Ikke normalfordelte data: Friedmans test

Ved studiestart lå medianen under gjennomsnittet for normalfordelte data (=50) for alle kategoriene, med unntak av “fysisk funksjon” (51,8) og “mental helse” (50,0). Etter seks uker hadde pasientgruppen en poengsum over gjennomsnittet for den generelle befolkningen for alle kategoriene utenom “generell helse” (=47) og “sosial funksjon” (=48,7).

## 3.8 Pusteprøver

### 3.8.1 Klassifisering av pusteprøvene

En økning på mer enn 20 ppm i hydrogengass og/eller mer enn 12 ppm økning i metangass innen 90 minutter etter inntak av fruktose/laktulose defineres som patologisk. Tabell 9 viser at

kun to deltakere hadde fruktosemalabsorpsjon. For laktulose pustepørve ser vi at syv deltakere hadde patologisk utslag både ved studiestart og etter seks uker. Én deltaker endret fra positiv til negativ pustepørve fra før til etter intervensjon, mens to deltakere endret fra negativt til positivt utslag.

**Tabell 9: Oversikt over utfall av pustepørvene etter inntak av fruktose og laktulose, klassifisert med “ja” eller “nei” for patologisk resultat**

Deltaker	Patologisk fruktose pustepørve ved studiestart	Patologisk laktulose pustepørve ved studiestart	Patologisk laktulose pustepørve etter 6 uker
1			
Hydrogengass	Nei	Nei	Nei
Metangass	Nei	Nei	Ja
2	Nei	Nei	Nei
3	Nei	Ja	Nei
4	Nei	Nei	Nei
5	Nei	Ja	Ja
6	Nei	Ja	Ja
7	Nei	Ja	Ja
8	Ja	Nei	Ja
9	Ja	Ja	Nei
10	Nei	Ja	Ja
11	Nei	Nei	Ikke tatt
12	Ikke tatt	Ja	Ja

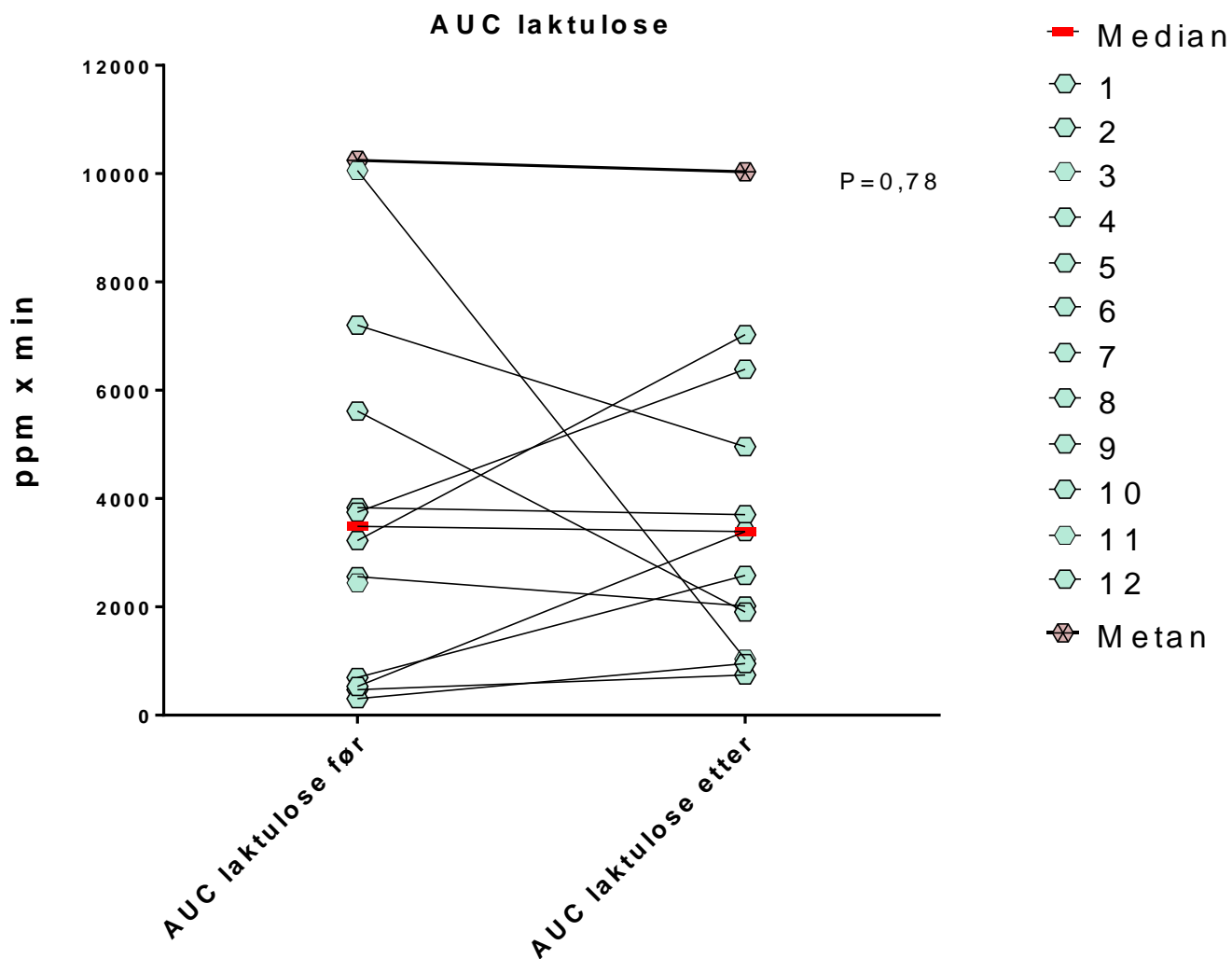
Deltaker nummer en er eneste som produserer metan, og her er metan- og hydrogengass oppgitt hver for seg.

Kun hydrogengass er oppgitt for samtlige andre deltakere.

n=11 for fruktose, n=12 for laktulose ved studiestart, n=11 for laktulose ved seks uker

### 3.8.2 Areal under kurve etter inntak av laktulose

Areal under kurve (AUC) for laktulose og fruktose ble regnet ut, og AUC for laktulose ved studiestart ble sammenliknet med resultatet etter seks uker. Én deltaker produserte både hydrogen og metan. AUC for metanproduksjon vises derfor separat fra hydrogenproduksjonen. Se figur 9 og tabell 10.



**Figur 9: Areal under kurve i ppm x min for hydrogen og metangass etter inntak av laktulose**

Normalfordelt: t-test

AUC= areal under kurve

ppm= parts per million

Rød strek= median

Lilla symbol: metanproduksjon for deltaker nummer en

Det var ingen signifikant forskjell mellom AUC for laktulose ved studiestart og etter seks uker (3155 ppm vs. 3391 ppm,  $p=0,78$ ). Det er eller ingen endring i metanproduksjon (10035 ppm vs. 10245 ppm, 2 prosent reduksjon). Kun én deltaker hadde en stor nedgang i hydrogenproduksjon fra studiestart til seks uker (11058 ppm vs. 1035 ppm), se figur 9.



**Tabell 10: Fermentering etter inntak av laktulose oppgitt i gjennomsnitt (SD) og p-verdi for forskjellen mellom studiestart og seks uker**

	Ved studiestart	Etter 6 uker	P-verdi, signifikans
Hydrogen AUC i ppm x min	3391 (3005)	3155 (2178)	P=0,78 (ns)
Metan AUC i ppm x min	10245	10035	2 % reduksjon

Normalfordelt: t-test

AUC= areal under kurve

ppm= parts per million

n= 12 før intervensjon og n=11 ved seks uker

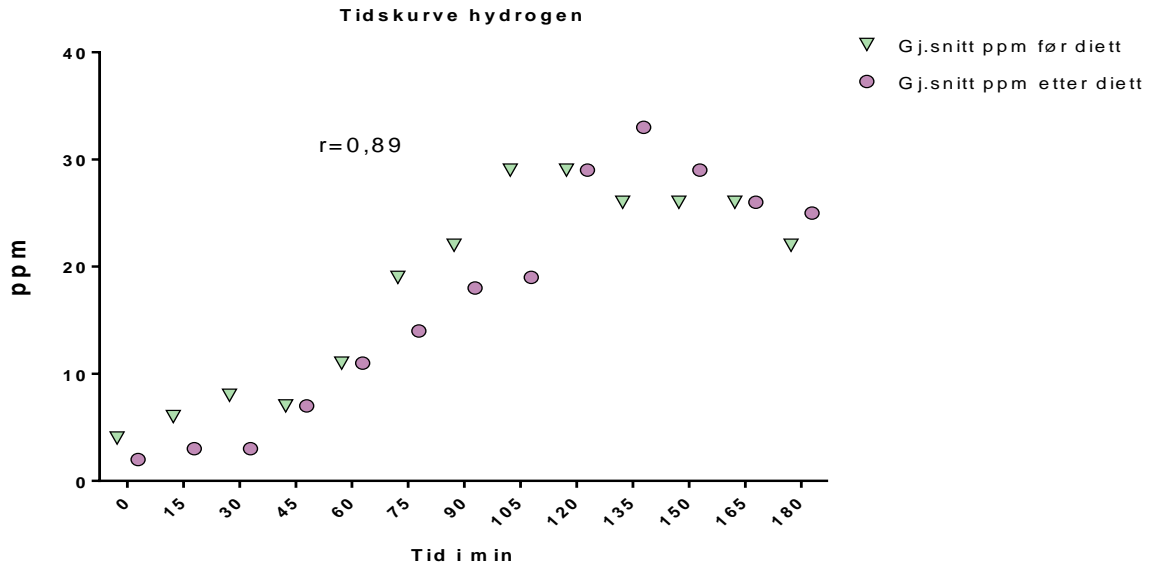
ns= ikke signifikant

### 3.8.3 Forløpet av pusteprovne ved studiestart og etter seks uker intervensjon

Gjennomsnittet av deltakernes gassproduksjon ble regnet ut for hvert målepunkt mellom 0 og 180 minutter. Se figurer 10 og 11. Wilcoxon matched-pairs signed rank test for tidskurve før og etter FODMAP-BD for hydrogen viste ingen signifikant forskjell i gjennomsnittsverdier for hvert målepunkt på pusteprovne mellom studiestart og etter seks uker ( $p=0,34$ ).

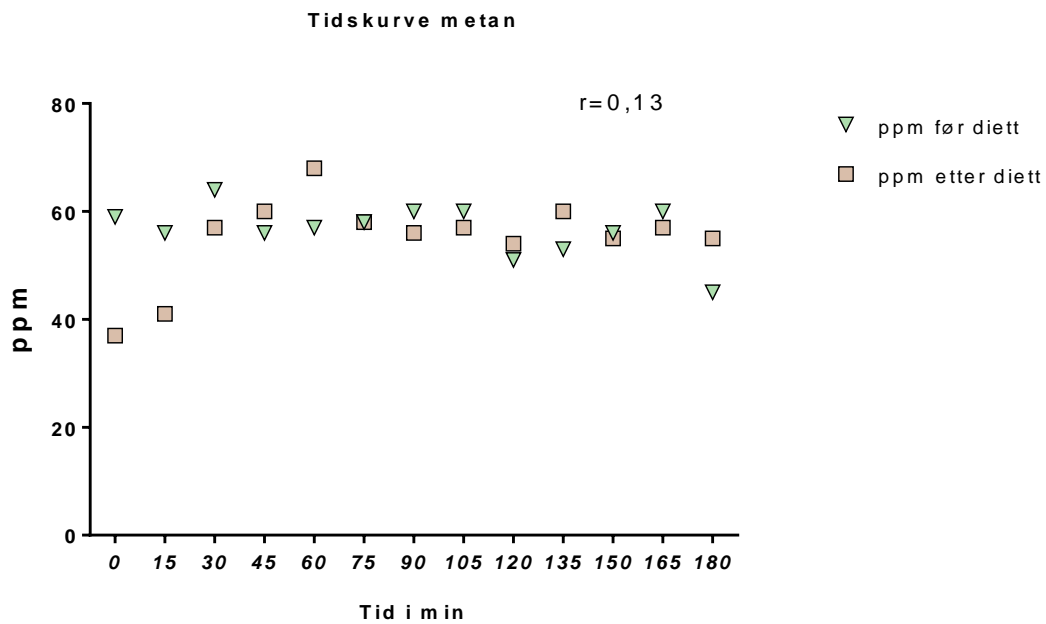
Wilcoxon matched-pairs signed rank test for metangass før og etter diett viser heller ingen signifikant forskjell ( $p=0,78$ ).

Korrelasjonstest viste en signifikant korrelasjon for gjennomsnittet for alle deltakere ved hvert tidspunkt av pusteproven før og etter diett ( $r=0,89$ ,  $p<0,0001$ ), se figurer 10 og 11. Det var altså nær perfekt korrelasjon mellom AUC for laktulose før og etter diett, og det viser at FODMAP-BD over seks uker ikke har forandret fermenteringskapasiteten til gruppen med IBD-IBS. Det var ingen korrelasjon i ppm metangass mellom studiestart og seks uker ( $r=0,13$ ), men det var som nevnt kun én deltaker som produserte metangass.



**Figur 10: Tidskurve for hydrogengassproduksjon, der gjennomsnittlig ppm hydrogengass for studiestart og ved seks uker sammenliknes for hvert enkelt målepunkt mellom 0 og 180 min**

ppm= parts per million



**Figur 11: Tidskurve for metangassproduksjon (kun deltaker nummer en), der ppm metangass for studiestart og ved seks uker sammenliknes for hvert enkelt målepunkt mellom 0 og 180 min**

ppm= parts per million

### 3.8.4 Baseline fermentering

Baseline fermentering er et mål på fermenteringen i kolon som allerede er til stede før inntak av laktulose, og kan brukes som et mål på overholdelse av FODMAP-BD fordi det gjenspeiler kostholdet for det foregående døgnet. Ved lavt inntak av FODMAPs blir tarmens fermenteringsegenskaper redusert.

I tabell 11 kommer det frem at det ikke skjedde en signifikant endring i baseline fermentering mellom studiestart og seks uker (3,2 ppm vs. 2,7 ppm,  $p=0,7$ ). Deltakeren som produserte metan hadde en 37 prosent reduksjon etter diett sammenliknet med før diett (59 ppm vs. 37 ppm). Signifikans for denne reduksjonen kunne ikke beregnes fordi det kun er én deltaker som produserte metangass.

**Tabell 11: Baseline produksjon av hydrogen- og metangass, oppgitt i ppm**

	Hydrogengass før diett	Hydrogengass etter diett	Metangass før diett	Metangass etter diett
Gjennomsnitt ppm	3,2	2,7	59	37

n= 12 før intervensjon for hydrogen, n= 11 etter intervensjon for hydrogen, n= 1 både før og etter intervensjon for metan

Vi fant ingen endring i baseline fermentering på FODMAP-BD sammenliknet med studiestart. FODMAP-BD har verken hatt effekt på total AUC for hydrogenproduksjon eller baseline fermentering.

### 3.8.5 Fermentering som skyldes inntak av laktulose

Laktulose er ansvarlig for økningen utover baseline-målingen. Dette kan regnes ut ved å ta total areal under kurve for 0-180 minutter minus areal under kurve for baseline-målingen. Da får vi areal under kurve som skyldes inntak av laktulose. Areal under kurve for baseline-målingen beregnes ved å multiplisere målingen ved tidspunkt null med 180 minutter.

Tabell 12 og 13, og figur 12 viser en oversikt over total hydrogen- eller metangassproduksjon, baseline hydrogen- eller metangassproduksjon og gassproduksjonen som skyldes inntak av laktulose.

**Tabell 12: Oversikt over areal under kurve for hydrogenproduksjon ved baseline, total for 180 minutter og fermenteringen som skyldes laktulose. Oppgitt i gjennomsnitt ppm x min for de tolv deltakerne.**

	AUC total		AUC baseline		AUC laktulose	
	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter
Gjennomsnitt AUC	3391	3155	570	491	2821	2664

AUC= areal under kurve

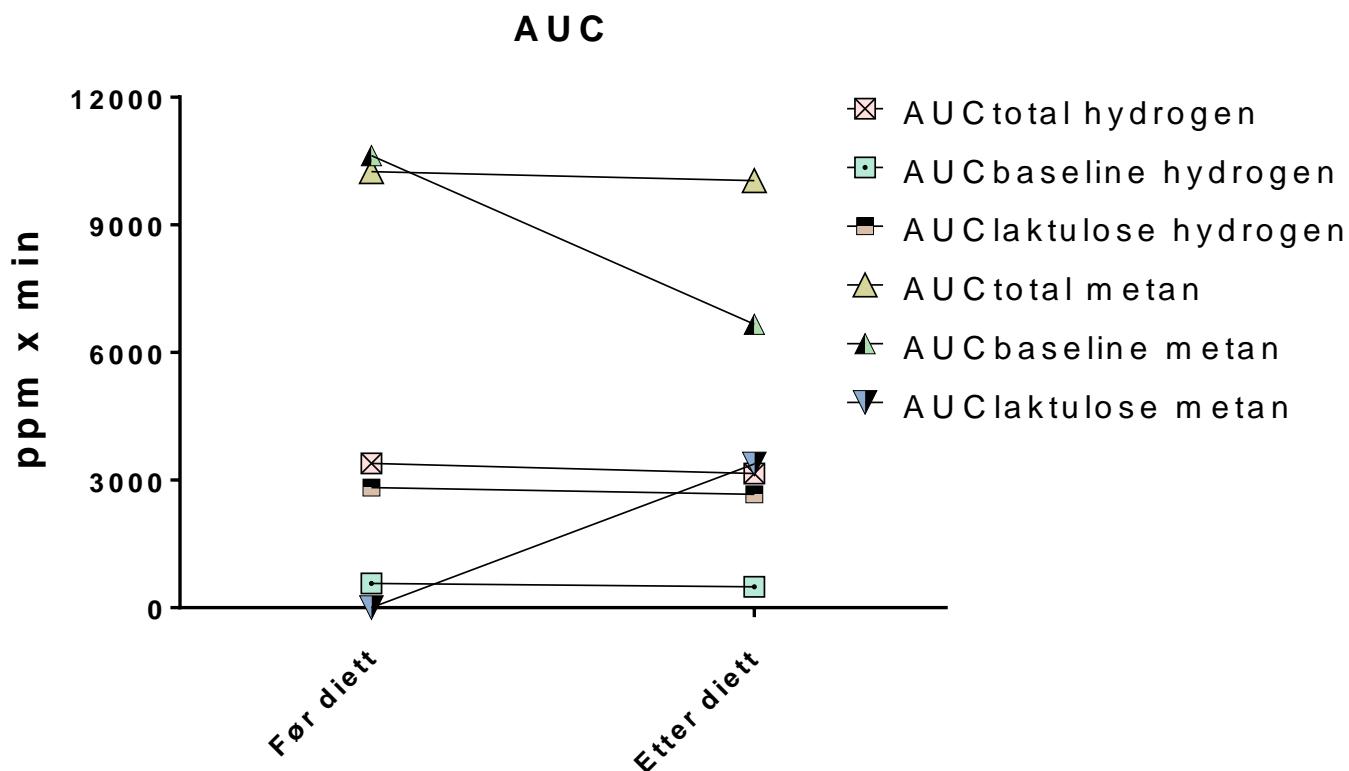
n= 12 før intervensjon, n=11 etter intervensjon

**Tabell 13: Oversikt over areal under kurve for metanproduksjon ved baseline, total for 180 minutter og fermenteringen som skyldes laktulose**

	AUC total		AUC baseline		AUC laktulose	
	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter
Deltaker 1	10245	10035	10620	6660	-375	3375

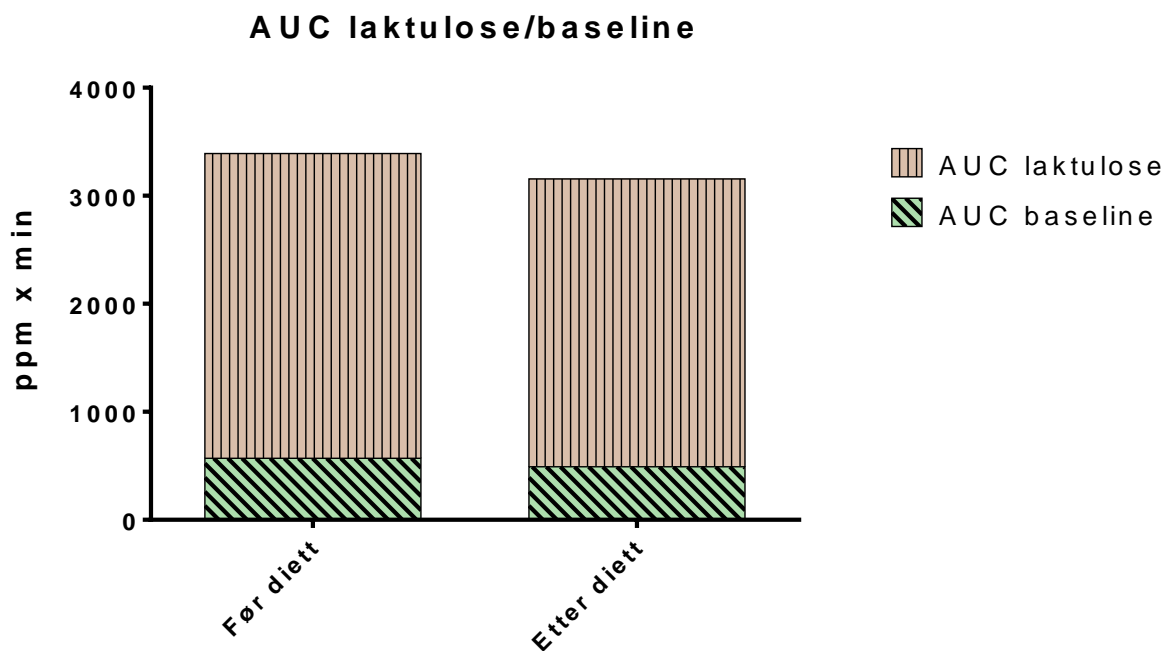
AUC= areal under kurve

n= 1



**Figur 12: Oversikt over areal under kurve for baseline fermentering, totalt for 0 til 180 minutter og for fermenteringen som skyldes inntak av laktulose**

Kolonnene “AUC laktulose” i tabellene 12 og 13 viser fermenteringen over baseline-målingen, altså fermenteringen som skyldes inntak av laktulose. Noen av tallene er negative, og det betyr at det var svært lite hydrogen-/metanproduksjon i løpet av de 180 minuttene slik at areal under kurve for baseline-målingen er høyere enn total areal under kurve. T-test viste ingen signifikant forskjell i areal under kurve som skyldes inntak av laktulose mellom studiestart og ved FODMAP-BD ( $p=0,8$ ). Figur 13 viser også den svært lille endringen baseline hydrogengassproduksjon og endringen i fermentering som skyldes inntak av laktulose. Grad av fermenteringen av laktulose i kolon ble altså ikke endret på FODMAP-BD sammenliknet med deltakernes vanlige kosthold ved studiestart.



**Figur 13: Areal under kurve for baseline AUC hydrogenproduksjon og fermenteringen som skyldes inntak av laktulose**

$n=12$  før intervensjon,  $n=11$  etter intervensjon

Areal under kurve for metangass som skyldes inntak av laktulose økte mye, og areal under kurve for baseline fermentering var redusert. Beregninger kunne ikke utføres fordi det kun var én deltaker som produserer metangass. Det kan se ut som FODMAP-BD reduserte baseline-fermentering og samtidig økte fermenteringen etter inntak av laktulose fordi det ikke var særlig forskjell i total areal under kurve.

### **3.8.6 Symptomer etter pusteprøve**

Symptomregistreringen etter pusteprøvene vises i vedlegg 3. Vi så at de to deltakerne med positivt utslag på pusteprøven etter inntak av fruktose fikk symptomer underveis eller i etterkant av pusteprøven. Syv av de andre deltakerne fikk også symptomer i forbindelse med pusteprøven for fruktose, selv om de ikke hadde utslag på prøven. Kun to deltakere hadde ikke noen symptomer etter inntak av fruktoseløsningen.

Ved første pusteprøve med laktulose var det seks av syv deltakere med positivt utslag som fikk symptomer. Fire deltakere med normal pusteprøve fikk også symptomer underveis eller i etterkant av pusteprøven. Én deltaker med unormal pusteprøve og én deltaker med normal pusteprøve var symptomfri. På pusteprøven mot slutten av intervensjonen var det tre av syv deltakere med unormal pusteprøve som fikk symptomer. Ingen av deltakerne med normal pusteprøve fikk symptomer. Fire deltakere med unormal pusteprøve fikk altså ikke symptomer etter inntak av ti gram laktulose.

Det kan se ut som symptomer etter inntak av fruktose og laktulose ikke var avhengig av om pusteprøven var normal eller unormal, det vil si om det var en økning på mer enn 20 ppm i løpet av de første 90 minuttene. Færre deltakere fikk symptomer etter pusteprøven da de fulgte FODMAP-BD, selv om utslaget på pusteprøven ikke var endret. Det tyder på at det skjedde en endring som ikke ble fanget opp ved å se på gassproduksjonen.

## **3.9 Etterlevelse av FODMAP-BD**

### **3.9.1 Etterlevelse gjennom seks ukers intervensjon**

Vi observerte selvrappert etterlevelse av FODMAP-BD gjennom intervensjonen ved hjelp av spørreskjemaer. Tabell 14 viser en oversikt over de tre spørsmålene som brukte en VAS-skala fra 0 til 100 mm. De andre spørsmålene vises i vedlegg 4.

De fleste deltakerne fulgte dietten nøye, og ni av deltakerne hadde en overholdelse på mer enn 90 på en 100 mm VAS-skala. Det var et større sprik blant deltakerne når det gjaldt hvor fornøyde de var med dietten og hvor vanskelig de syntes at det var.

**Tabell 14: Selvrapportert overholdelse av dietten i poengsum og median (IQR)**

Deltaker	Hvor fornøyd (0-100 der 100 er veldig fornøyd)	Hvor nøye fulgt (0-100 der 100 er ingen avvik)	Hvor vanskelig (0-100 der 100 er veldig lett)
1	90	92	79
2	41	97	52
3	98	98	22
4	99	100	82
5	79	69	85
6	90	98	87
7	58	96	71
8	77	100	94
9	65	89	42
10	88	95	85
11	100	100	100
12	84	76	86
Median (IQR)	86 (68-96)	97 (90-100)	84 (57-87)

IQR= interquartile range, 25-75 percentil

100 mm VAS-skala

n=12

Det er påfallende at ni av tolv deltakere ønsket å fortsette FODMAP-BD, mens tre deltakere kanskje vil fortsette (se vedlegg 4). De fleste hadde én til fem avvik fra dietten (åtte av tolv deltakere) i løpet av intervensjonen, og den vanligste grunnen til avviket var manglende tilgang på FODMAP-begrenset mat i restaurant/gatekjøkken (syv deltakere oppga den grunnen). Type FODMAP som ble inntatt ved avvik varierte, men fruktaner både av type hvete og løk var mest vanlig (seks av de åtte som hadde avvik fra dietten konsumerte fruktaner). Deltakerne var bemerkelsesverdig fornøyd med informasjonen de fikk om dietten: to deltakere var fornøyd og ti deltakere var meget fornøyd.

### 3.9.2 Inntak FODMAPs én måned etter endt intervensjon

I vedlegg 5 vises en oversikt over opprettholdelse av FODMAP-BD én måned etter intervensjonen. I tillegg viser tabellen hvor vanskelig deltakerne syntes det var å reintrodusere FODMAPs, om vedkommende vil fortsette på FODMAP-BD og hvilken type FODMAP som sannsynligvis ikke tåles.

Elleve av tolv deltakere fulgte fortsatt dietten helt eller delvis etter én måned, og én deltaker fulgte dietten innimellom. Ingen av deltakerne har dermed gått helt bort fra FODMAP-BD. Den vanligste grunnen som ble oppgitt for hvorfor dietten ikke lenger ble fulgt 100 prosent var at det kun var noen matvarer deltakeren reagerte på (syv av tolv deltakere) eller at deltakeren savnet for mange matvarer (fire av tolv deltakere). Det var påfallende mange som ville fortsette med FODMAP-BD: tre deltakere hadde planer om å fortsette dietten for fullt, og resten oppga at de ville følge dietten delvis.

Det var veldig varierende hvor utfordrende deltakerne syntes det var å reintrodusere FODMAPs, men en median på 71 på en 100 mm VAS-skala, der 100 er lett, indikerer at det generelt ikke ble oppfattet som veldig vanskelig. Alle deltakerne utenom én hadde reintrodusert FODMAPs én måned etter intervensjonen. Fruktaner av typen hvete ble oftest reintrodusert først (fem deltakere). Tre deltakere valgte å reintrodusere laktose først, to deltakere valgte fruktose og én deltaker valgte fruktaner av typen løk. Fem deltakere hadde ingen problemer med å reintrodusere FODMAPs, mens fem andre deltakere syntes det var vanskelig å skille “normale symptomer” og symptomer som eventuelt oppstod ved innføring av ulike FODMAPs og/eller at det var vanskelig å vite om symptomene skyldes akkurat den matvaren som ble reintrodusert. Én deltaker syntes det var vanskelig å reintrodusere FODMAPs fordi det mest sannsynligvis kom til å føre til symptomer, og én deltaker hadde ikke reintrodusert noen FODMAPs enda.

Hele ni deltakere oppga at de trodde at de reagerte på to eller flere typer FODMAP. Det varierte hvilke type FODMAPs som ikke tålt, men fruktaner ble oftest oppgitt (hos ti deltakere). Fruktose ble oppgitt som en trigger hos tre deltakere, laktose hos fem deltakere, polyoler hos tre deltakere og galaktaner kun hos to deltakere.

Vi fant en sammenheng mellom hvor fornøyd deltakerne var med FODMAP-BD gjennom de seks ukene og grad av opprettholdelse av dietten etter én måned ( $r=0,58$ ,  $p=0,046$ ). Det betyr



at en deltaker som er godt fornøyd med FODMAP-BD har større sannsynlighet for å opprettholde dietten én måned senere. Korrelasjonstest viser også en trend for sammenhengen mellom vanskelighetsgrad for overholdelse av FODMAP-BD og vanskelighetsgrad av reintroduisering av FODMAPs ( $r=0,56$ ,  $p=0,068$ ). Det betyr at en deltaker som syntes var lett å gå på FODMAP-BD sannsynligvis også syntes at det var lett å reinrodusere forskjellige typer FODMAPs.

## 4. DISKUSJON

### 4.1 Hovedfunn

Deltakerne hadde signifikant lavere mengde FODMAP i kosten ved seks uker enn ved studiestart (median 1,5 g vs. 6,3 g,  $p=0,0005$ ). Alle FODMAP-gruppene var redusert, men det var kun FODMAP-gruppene laktose (median 0,3 g vs. 4,3 g,  $p=0,002$ ) og fruktaner (median 0,5 g vs. 1,1 g,  $p=0,0068$ ) som hadde en signifikant reduksjon. Det var ingen signifikant forskjell i inntak av energi, protein, karbohydrater, fett, fiber, kalsium, magnesium, fosfor, betakaroten, riboflavin eller vitamin B6. Vi fant et signifikant høyere inntak av tilsatt sukker (median 11,9 g vs. 5,4 g,  $p=0,049$ ) og jern (median 8,4 g vs. 7,7 g,  $p=0,024$ ) på FODMAP-BD, mens det var en signifikant nedgang i inntak av vitamin A (median 262 mg vs. 541 mg,  $p=0,001$ ).

Det var en signifikant reduksjon i poengsum for IBS-symptomer målt ved IBS-SSS (median 68 vs. 265,  $p<0,0001$ ). Antall deltakere med IBS-symptomer i remisjon økte fra én ved studiestart til syv mot slutten av intervensjonen, og antall deltakere som ble klassifisert med alvorlige symptomer ble redusert fra fire til null. FODMAP-BD hadde størst effekt på oppblåsthet/spent mage (median 2,6 vs. 55,7,  $p=0,0002$ ), avføringsvaner (median 16,7 vs. 74,5,  $p=0,0001$ ) og påvirkning på livet generelt (median 16,7 vs. 54,7,  $p=0,0007$ ). Det var en positiv trend for magesmerter (median 9,4 vs. 33,4,  $p=0,05$ ), og antall dager med magesmerter var på kanten til å kalles positiv trend (median 20,0 vs. 40,0,  $p=0,1$ ).

Analyse av hvert enkelt tillegsspørsmål viser at det kun er symptomet raping og/eller gassavgang som har en signifikant reduksjon (median 28 vs. 57,  $p=0,01$ ). Det observeres imidlertid også en positiv trend for hyppig eller plutselig trang til vannlating (gjennomsnitt 20,7 vs. 41,5,  $p=0,07$ ), halsbrann (median 1,1 vs. 6,2,  $p=0,08$ ) og smerter i muskler og ledd (gjennomsnitt 35,0 vs. 46,6,  $p=0,09$ ).

Vi fant en signifikant økning i mental livskvalitet målt ved SF-36 (median 53,3 vs. 43,8,  $p=0,039$ ). Det var en positiv trend, men ikke signifikant, for fysisk livskvalitet (gjennomsnitt 47,1 vs. 41,0,  $p=0,052$ ). Av SF-36 underkategorier var det "kroppslig smerte" (median 53,3 vs. 39,3,  $p=0,004$ ) og "vitalitet" (median 52,1 vs. 42,7,  $p=0,017$ ) som ble signifikant bedre, mens det var en positiv trend for "fysisk funksjon" (median 54,9 vs. 51,8,  $p=0,07$ ), "fysisk fremtoning" (median 52,0 vs. 37,3,  $p=0,07$ ), "generell helse" (median 47,0 vs. 42,2,  $p=0,09$ ),

“sosial funksjon” (median 48,7 vs. 43,2,  $p=0,09$ ), “emosjonell fremtoning” (median 55,9 vs. 44,2,  $p=0,08$ ) og “mental helse” (median 54,2 vs. 50,0,  $p=0,09$ ).

Vi fant ingen forskjell i gassproduksjon ved analyse av pusteprøver fra studiestart til studieslutt (gjennomsnitt 3488 ppm vs. 3390 ppm,  $p=0,78$ ) for hydrogengass, og kun 2 prosent reduksjon for metangass (10035 ppm vs. 10245 ppm). Vi fant ingen forskjell i baseline hydrogenproduksjon (gjennomsnitt 2,7 ppm vs. 4,9 ppm,  $p=0,62$ ). Det var ingen heller forskjell i fermenteringen som skyldes inntak av laktulose (gjennomsnitt 2664 ppm vs. 2821 ppm,  $p=0,8$ ). Vi fant derimot mildere og færre symptomer etter pusteprøve hos deltakerne, selv om gassproduksjonen ikke var endret.

Deltakerne var generelt fornøyd med FODMAP-BD (median 86 på en 100 mm VAS-skala), og overholdelsen av dietten gjennom intervensjonen var veldig god (median 95,6 på en 100 mm VAS-skala). 11 av 12 deltakere fulgte fortsatt FODMAP-BD helt eller delvis én måned etter intervensjonen, og alle hadde planer om å fortsette dietten enten helt eller delvis fremover.

## 4.2 Diskusjon av resultater

Ut fra tidligere studier ble det i forkant forventet at rundt 75 prosent av pasientene ville oppleve en signifikant bedring i IBS-symptomene. Vi fant at elleve av tolv deltakere hadde god respons, det vil si en endring på mer enn 50 på IBS-SSS. Hele syv av tolv deltakere oppnådde remisjon av IBS-symptomene (IBS-SSS <75). Spørsmålet er om FODMAP-BD virkelig gir en så god effekt hos IBS-pasienter, og hvor mye kan eventuelt forklares av placeboeffekten? Placeboeffekten er sterkest i starten av en intervensjon. Vi observerte en bedring i IBS-symptomer allerede etter tre uker, og det kan tenkes at noe av bedringen kan tilskrives placeboeffekt. Vi så imidlertid ingen forverring etter de tre første ukene siden IBS-SSS forholdt seg stabil fra tre til seks uker. Det kan tenkes at placeboeffekten har avtatt helt eller delvis ved utfylling av spørreskjemaene etter seks uker, og symptomendringen utover dette kan derfor neppe tilskrives placeboeffekt.

Vårt funn om at IBS-symptomene ble bedre i løpet av de første tre ukene av intervensjonen er i samsvar med Halmos et al. sin studie, som også fant en rask bedring i symptomer. De fant imidlertid en effekt allerede etter de første syv dagene, og ingen videre endring utover dette

[112]. Vi målte ikke symptomer allerede etter syv dager, men det kan tenkes at vi også hadde funnet en svært rask endring. Denne teorien styrkes også av at flere deltakere fortalte at de ble bedre allerede etter noen dager på FODMAP-BD. FODMAP-BD har tilsynelatende rask effekt. Det er mulig at seks ukers intervensjon ikke er nødvendig fordi reduksjonen i symptomer skjer mye tidligere. På den annen side er det også interessant å se om endringene i symptomer vedvarer i mer enn syv dager fordi det tross alt er en diett som pasientene følger over lengre tid hvis den er effektiv.

Vi fant ingen forskjell i effekten av FODMAP-BD på de forskjellige undertypene av IBS. Vi fant heller ingen sammenheng i type IBS og klassifisering av alvorlighet av IBS-symptomene. Det kan likevel nevnes at den eneste deltakeren som hadde IBS-M hadde størst endring i IBS-SSS, og gikk fra kategorien “alvorlige symptomer” til remisjon i løpet av intervensjonen. Det er kjent at IBS-pasienter som hovedsakelig er plaget av forstoppelse er vanskelige å behandle. Det at vi ikke fant noen forskjell avhengig av type IBS er i samsvar med en nylig randomisert studie [112]. Dette kan altså bety at FODMAP-BD kan anbefales til IBS-IBS-pasienter uavhengig av om de plages med diaré, forstoppelse eller begge deler.

Symptomet raping og/eller gassavgang var det eneste tilleggsspørsmålet som hadde en signifikant bedring gjennom intervensjonen. Det var forventet av FODMAP-BD skulle gi størst effekt på akkurat dette symptomet på grunn av redusert fermentering ved inntak av lite FODMAPs. Vi observerte også en positiv trend for hyppig eller plutselig trang til vannlating, halsbrann og smerter i muskler og ledd. Fibromyalgi, muskelsmerter og utmattelse forekommer ofte samtidig med IBS [27]. Overfølsomhet og ubalanse i tarm-hjerne-aksen spiller sannsynligvis en stor rolle. Smerter i muskler og ledd påvirkes blant annet av SCFA. En endret sammensetning og produksjon av disse fettsyrene på grunn av FODMAP-BD kan tenkes å spille en rolle. Hyppig vannlating er også et vanlig tilleggssymptom ved IBS [30]. Det kan skyldes overfølsomhet i blæren eller trykk på blæren på grunn av en oppblåst og spent mage. Det er i tillegg overlapp mellom IBS, GERD (gastroøsofagal reflukssykdom) og funksjonell dyspepsi [31]. FODMAP-BD kan også ha en effekt på øvre del av fordøyelsessystemet. Funnet i denne studien om at deltakerne var mindre plaget med halsbrann kan muligens forklares av FODMAP-BD fordi det kan tenkes at mindre trykk i buken gir lavere risiko for oppstøt. Man kan jo lure på om funksjonelle gastrointestinelle lidelser er forskjellige type lidelser uavhengig av hverandre, eller om det er forskjellige fenotyper av samme sykdom? Funnene i denne studien indikerer i alle fall at FODMAP-BD

kan ha effekt på andre symptomer utover de vanlige IBS-symptomene. Det er interessant om effekten av FODMAP-BD på tilleggssymptomer kan bekreftes av andre.

Vi fant et signifikant lavere inntak av vitamin A på FODMAP-BD sammenliknet med studiestart. Kilder til vitamin A er lever, egg, melk og ulike typer grønnsaker. En mulig forklaring til lavere inntak av vitamin A kan derfor være opphøret av inntak av leverpostei og/eller melkeprodukter, og manglende erstatning av andre egnede produkter med innhold av vitamin A, som laktosefrie melkeprodukter og grønnsaker med lite innhold av FODMAP. Vi fant også et signifikant høyere inntak av tilsatt sukker og jern på FODMAP-BD. Det kan tenkes at et høyere inntak av jern på FODMAP-BD skyldes et større inntak av rene kjøttprodukter fordi blandings- og farseprodukter ofte må unngås på grunn av tilsetninger av løk, hvete og/eller melk. Rent kjøtt inneholder mer jern. Det kan spekuleres i om det høyere inntaket av tilsatt sukker på FODMAP-BD kan skyldes manglende gode og sunne matvarer med lavt innhold av FODMAPs, eller manglende kunnskap om hvor disse kan kjøpes. Vanlig sukker kan brukes ved FODMAP-BD, og det faktum at sukker er økt på dietten kan ha påvirket deltakerne til å bruke mer av det. En annen forklaring kan være at deltakerne har brukt mer sukker for å gjøre ukjente matvarer og oppskrifter mer akseptable. Det må likevel påpekes at mengden tilsatt sukker i denne studien (1,3 prosent energi ved studiestart og 3 prosent energi på FODMAP-BD) er lav sammenliknet med Helsedirektoratets anbefaling om maksimalt 10 prosent energi av tilsatt sukker [141].

Vi fant ingen endring i AUC etter inntak av laktulose før og etter intervensjonen. Det var ikke forventet med tanke på tidligere liknende studier hvor de fant at FODMAP-BD reduserte hydrogenproduksjon [112], [70]. Barrett et al. så derimot at en unormal pusteprobe etter inntak av laktulose var vanligere hos kontrollgruppen (39 %) enn hos CD-pasienter (20 %), UC-pasienter (26 %) og FGID (27 %) [114]. Morken et al. fant heller ingen forskjell i gassproduksjon etter inntak av laktulose hos pasienter med post-Giardia IBS sammenliknet med friske [142]. Det kan tyde på at malabsorpsjon av karbohydrater ikke er noe spesielt funn ved IBS eller IBD. Vi fant heller ingen sammenheng mellom hydrogen produksjon, unormal pusteprobe og symptomer etter pusteproven. Det er i samsvar med en tidligere studie [143]. Det kan muligens forklares med at IBS-symptomer sannsynligvis ikke er en direkte konsekvens av malabsorpsjon, men heller en refleksjon av responsen i mikrobiota-tarm-hjerne-aksen.

Det var heller ingen sammenheng mellom gassproduksjon og symptomer. Vi fant likevel færre og mildere symptomer ved pustep prøven da deltakerne gikk på FODMAP-BD. Deltakerne hadde en signifikant reduksjon i IBS-symptomer og mange var i remisjon da de gikk på FODMAP-BD. Morken et al. fant at IBS-pasienter har mer symptomer etter en pustep prøve enn friske personer [142], og det kan derfor tenkes at en pasient som oppnår remisjon av IBS-symptomene også får færre symptomer. Det skjer en endring som er uavhengig av fermenteringen som fanges opp ved hjelp av pustep prøver, men mekanismene bak dette er ikke kjent. Symptomskjema kan dermed være viktig for å skille mellom de som får plager og de som ikke får plager etter pustep prøve. Denne endringen i symptomer kan muligens skyldes placeboeffekt, men det kan også tenkes at det skjer en forandring som fører til bedre toleranse for fermenteringen som en følge av inntak av laktulose. Det kan være at IBS-symptomer under kontroll fører til bedre toleranse av inntak av FODMAPs, og kanskje FODMAP-BD fører til at inntak av FODMAPs en sjelden gang ikke byr på like mye problemer sammenliknet med jevnlig inntak? Og kan det igjen skyldes nedregulert sensitivitet? SCFA påvirker sensitiviteten, og muligens kan en gunstigere sammensetning av disse fettsyrene fører til lavere sensitivitet.

Baseline-fermenteringen gjenspeiler matinntaket ett døgn i forkant av pustep prøven. I en nylig kontrollert studie brukte de nettopp fermentering før og på FODMAP-BD som et mål på overholdelse av FODMAP-BD [112]. I denne studien fant vi altså ingen endring i baseline fermentering, men betyr det da at deltakerne hadde dårlig overholdelse av dietten? I følge selvrapportert overholdelse på et spørreskjema så hadde de svært god overholdelse (median 95,6 på en 100 mm VAS-skala). Kan et lavt inntak av FODMAPs allerede før intervensjonen føre til at endringen i baseline fermentering ikke vises, selv om endringen vises i form av bedring av symptomer? Eller kan det være at gruppen IBD-IBS-pasienter har en annen fermentering og endring i fermentering enn IBS-pasienter? Det ble utført en parallell og nesten identisk studie som denne, men på IBS-pasienter [144]. IBD-IBS-pasientene hadde en litt større reduksjon i IBS-SSS enn IBS-pasientene, mens begge gruppene hadde en liknende økning i livskvalitet. Hydrogenproduksjonen før oppstart av intervensjonen er omtrent lik for gruppen med IBD-IBS-pasienter og IBS-pasienter (3488 ppm vs. 3398 ppm). Etter intervensjonen med FODMAP-BD hadde imidlertid IBS-pasientene redusert hydrogenproduksjonen til 1388 ppm, men det ikke var noen endring hos IBD-IBS-gruppen. Det kan spekuleres i om IBD-pasienter med IBS har en spesiell bakterieflora og dermed en

uvanlig fermentering i kolon. Eller kanskje bakteriefloraen og fermenteringskapasiteten bare endrer seg langsommere hos pasienter med IBD-IBS?

Et annet spørsmål som dukker opp er om symptomene skyldes IBS, eller om det kan være en vedvarende lavgradig betennelse som skyldes IBD? En teori for etiologien til IBS er at det skyldes lavgradig betennelse [145]. Kanskje IBS er en veldig mild form for IBD? Eller kanskje IBD er en alvorlig form for IBS? Det er et stort symptomatisk overlapp mellom funksjonell og organisk sykdom, og når det gjelder IBD og IBS kan man lure på om det virkelig er to forskjellige diagnoser, eller om det er forskjellige grader av én og samme sykdom.

### **4.3 Begrensninger i studien**

#### **4.3.1 Deltakere, inklusjonskriterier, betennelsesverdier og symptomendring**

Denne studien ble gjort med en selektert gruppe med motiverte deltakere som fikk god veiledning og oppfølging gjennom hele intervensjonen. Vi har derfor trolig studert den maksimalt tenkelige effekten av FODMAP-BD i denne pasientgruppen. Dette er en svakhet i forhold til den australske studien på IBD-IBS-pasienter som hadde en randomisert deltakergruppe [94].

Fire deltakere oppfylte ikke fullstendig kriteriene for Roma III, men ble i stedet inkludert på klinisk bilde. IBS-symptomene til én av disse deltakerne viste seg å være i remisjon (IBS-SSS <75) allerede ved studiestart. Selv hos denne deltakeren observerte vi en liten reduksjon i IBS-SSS, fra 72 til 49. Deltakeren hadde ingen endring i livskvalitet, og vedkommende var minst fornøyd med FODMAP-BD. Denne deltakeren hadde trolig ikke IBS, og burde ikke vært inkludert i studien. De andre tre deltakerne som heller ikke helt oppfylte Roma III-kriteriene var derimot moderat eller alvorlig plaget av IBS-symptomer, og plagene ble redusert til remisjon eller milde symptomer på FODMAP-BD. De hadde i tillegg en relativt stor økning både i fysisk livskvalitet og mental livskvalitet. Deltakerne var også fornøyd med dietten. Disse deltakerne hadde dermed god effekt av FODMAP-BD, selv om de ikke fullstendig oppfylte Roma III-kriteriene. Man kan derfor lure på om det er riktig å bruke Roma III-kriteriene alene for å avgjøre om en deltaker har IBS-symptomer som responderer på behandling. Roma-kriteriene er først og fremst utviklet med tanke på forskning, og dermed

beregnet på full sikkerhet om at deltakerne virkelig oppfyller kriteriene for IBS. Roma III-kriteriene er strengere enn Roma II-kriteriene, og flere personer blir dermed klassifisert til å ha IBS ifølge Roma II enn Roma III. En studie som denne trenger muligens ikke svært strenge kriterier for inklusjon, noe som de tre deltakerne viser. På den annen side var det en deltaker som ble inkludert som åpenbart ikke hadde mye IBS-plager siden vedkommende allerede var klassifisert i kategorien “symptomer i remisjon” ved studiestart. En noe mer liberal utgave av Roma-kriteriene hadde antageligvis vært gunstig for å få med alle pasientene som kan ha nytte av FODMAP-BD.

Vi inkluderte også noen deltakere som ikke helt oppfylte våre opprinnelige kriterier for remisjon av IBD. To deltakere hadde litt forhøyet CRP (7 mg/l og 13 mg/l). Disse to hadde lav fekal kalprotektin, og de ble ansett som å være i remisjon. Det kan diskuteres om de burde vært inkludert eller ikke, men det er viktig å tenke på at CRP også påvirkes av andre små betennelser i kroppen, for eksempel en forkjølelse. I tillegg inkluderte vi en deltaker med kalprotektin på 117 mg/kg. Denne deltakeren valgte vi å ha med fordi verdien på kalprotektin var såpass nærme grensen vi satte på forhånd (<100 mg/kg), og fordi vedkommende samtidig hadde en normal verdi på CRP. Inklusjonskriteriene for CRP (<5 mg/l) og kalprotektin (<100 mg/kg) er muligens litt strenge, og det kan diskuteres om akkurat disse grenseneverdiene er best for å skille mellom aktiv sykdom og remisjon. Overgangen mellom lett aktivering av immunforsvaret og inflammasjon i tarmen er flytende, og det å sette en grense mellom lett betennelse og alvorlig betennelse kan dermed være misledende. Det kan være klinisk vanskelig å skille mellom symptomer på IBS og IBD som ikke er godt kontrollert. IBS-pasienter kan også ha forhøyede betennelsesverdier, så derfor kan det tenkes at IBD-pasienter i remisjon med IBS-symptomer også kan ha noe forhøyede verdier uten at det betyr at IBD-sykdommen er aktiv. Sydora et al. validerte bruken av kalprotektin som en biomarkør for betennelse i tarmen, og de konkluderte med at fekal kalprotektin, med en grenseverdi på 150 mg/kg er en effektiv metode for å skille mellom inflammatoriske og ikke-inflammatoriske mage-tarmsykdommer [146].

Én av deltakerne fikk symptomer på aktiv sykdom to uker etter oppstart av FODMAP-BD. Dietten ble opprettholdt, og symptomene var raskt under kontroll ved økning av tablettbehandling (Asacol). Til tross for dette så hadde deltakeren en reduksjon i IBS-plager på 57 prosent på IBS-SSS etter tre uker. Derimot var det en betydelig økning i symptomer igjen mellom tre og seks uker. Selv om symptomene på aktiv sykdom raskt forsvant så kan



det likevel ha fått følger for intervensjonen. Ideelt sett burde sykdomsaktiviteten igjen blitt vurdert med CRP og kalprotektin da vedkommende var frisk igjen, og intervensjonen startet på nytt. Nå er det uvisst hvor mye IBD-sykdommen har spilt en rolle i intervensjonen. Deltakeren hadde i tillegg dårligst overholdelse av FODMAP-BD gjennom intervensjonen (69 på en 100 mm VAS-skala), noe som sykdomsoppblusset kan ha bidratt med. Dårlig overholdelse av FODMAP-BD kan igjen ha påvirket effekten av intervensjonen.

En annen deltaker sluttet med tablettbehandling (Imurel) halvannen måned før intervensjonen. Deltakeren hadde ingen endring i IBS-SSS eller SF-36, men det skyldes nok heller det faktum av at vedkommende hadde IBS-symptomer i remisjon allerede ved studiestart (se tidligere avsnitt). En annen deltaker sluttet også med tablettbehandling (Imurel), omtrent en uke før oppstart av FODMAP-BD. Denne deltakeren hadde en litt dårligere mental livskvalitet etter seks uker på FODMAP-BD. Det var likevel en bedring fra alvorlige til moderate IBS-symptomer. Effekten til Imurel varer i åtte til tolv uker etter at behandlingen har stoppet, men det kan likevel ha påvirket intervensjonen. Det kan tenkes at deltakerne begynte å få sykdomsaktivitet på grunn av opphøret av Imurel, og at det forklarer manglende effekt av FODMAP-BD. Det er likevel slik at reduksjonen i medisinbruk ikke ville påvirket effekten av FODMAP-BD på en positiv måte på grunn av muligheten for økt sykdomsaktivitet. Motsatt ville økt bruk av medisiner i forkant eller underveis i intervensjonen muligens bidratt til symptomlindring og dermed en falsk positiv effekt av intervensjonen.

#### **4.3.2 Rekruttering av deltakere**

Rekruttering av deltakere viste seg å være utfordrende. Det viste seg å være svært vanskelig å rekruttere deltakere til studien gjennom Medisinsk avdeling på HUS og Kanalspesialistene. I tillegg forsvant muligens noen pasienter fra Medisinsk avdeling på HUS til et doktorgradsarbeid med CD-pasienter. Vi måtte finne alternative måter å rekruttere pasienter på, og endte opp med å få god hjelp fra LMF. Ti av tolv pasienter ble rekruttert via LMF, så hjelpen fra organisasjonen var helt nødvendig for å kunne gjennomføre studien.

Konsekvensene av at deltakere selv tok kontakt for deltakelse var at det førte til inklusjon av en interessert og svært motivert gruppe deltakere. En liten studiegruppe og manglende kontrollgruppe er en svakhet i studien. Ideelt sett burde rekrutteringsprosessen blitt startet mye tidligere, og flere pasienter skulle vært rekruttert fra sykehus i stedet for gjennom LMF for å få en mer randomisert gruppe.

### 4.3.3 FODMAP-begrenset diett

FODMAP-BD krever nøye planlegging, god overholdelse, ekstra tid til matlaging og planlegging og god veiledning for å kunne gjennomføres på ønsket måte. Deltakerne har ikke fått eksakt samme informasjon. FODMAP-BD ble ikke forklart helt likt fra gang til gang, og instruksene ble sannsynligvis bedre utover i studien grunnet mer erfaring. Deltakerne har heller ikke fått eksakt samme oppfølging. Noen har hatt mer skriftlig oppfølging per e-post eller SMS, mens andre har hatt muntlig oppfølging ved personlig oppmøte eller per telefon. Et mer standardisert opplegg ville vært foretrukket om studien hadde blitt utført på nytt.

Vi har ikke registrert vekt og eventuelt vektendring, men noen deltakere oppga imidlertid at de hadde gått ned i vekt i løpet av intervensjonen. Det kan diskuteres om FODMAP-BD virker slankende, eller om dietten er så vanskelig å følge at deltakerne får i seg mindre energi enn de forbruker. Eventuelt kan det også ha ført til økt fokus på matinntaket, og dermed et bevisst lavere inntak. En krevende diett kan føre til et ensidig kosthold. Det kan tenkes at deltakere får et mer ensidig kosthold eller spiser mindre fordi de synes det er vanskelig å vite hvilken mat som har lavt innhold av FODMAPs, eller fordi matvarene er uvante og mindre appetittvekkende. FODMAP-BD førte likevel ikke til signifikante endringer av energiinntak eller energifordeling mellom studiestart og seks uker. Gjennomsnittlig energiinntak for deltakerne var svært lavt både før intervensjonen (1675 kcal) og på FODMAP-BD (1628 kcal). Det er godt under Helsedirektoratets anbefalinger på rundt 2600 kcal for menn og 2100 kcal for kvinner for de som er lite fysisk aktive [141]. Siden inntaket er lavt både ved studiestart og etter seks uker, så antas det at det ikke hadde konsekvenser for endringen i inntak av FODMAPs. Det lave energiinntaket kan muligens skyldes underrapportering og/eller ekstra bevissthet om hva som konsumeres. I tillegg er det kjent at sykdom og smerter fører til lavere inntak av energi. Det er trolig ikke en årsak hos denne pasientgruppen siden IBD-sykdommen er i klinisk remisjon. Store IBS-smerter kan likevel tenkes å påvirke matlysten, men det er uvisst om det er tilfellet i denne studien. Reduserte IBS-symptomer etter seks uker ville i så fall ha ført til høyere energiinntak, noe som ikke er tilfellet. Noen av deltakerne som oppga vektnedgang i denne studien sa imidlertid at vektnedgangen kun skjedde i starten, og at vekten økte igjen så snart de ble mer komfortable med dietten. Samtidig har IBD-pasienter ikke godt av vektnedgang, spesielt med tanke på et eventuelt sykdomsoppbluss. Trolig trenger pasienter enda tettere oppfølging den første uken på FODMAP-BD. Det kan være interessant å registrere vektendring for fremtidige studier.

FODMAP-BD kan føre til et lavt inntak av prebiotika, som det finnes spesielt mye av i belgvekster og løk. Prebiotika har en positiv effekt på tarmhelse, blant annet gjennom veksten av gunstige bakterier i tarmen. Lavt inntak av fiber kan også være et problem fordi mange fiberrike kornprodukter må kuttes ut. Lavt fiberinntak kan likevel unngås ved å bytte ut fiberrike matvarer, som for eksempel brød med sammalt hvetemel, med alternative fiberrike matvarer som brød lagd på fullkorn av speltmel og frø. Grunnleggende informasjon til deltakerne er viktig for et godt kosthold med nok fiber og næringsstoffer. I denne studien fant vi derimot en veldig liten, men ikke signifikant, økning i fiberinntak på dietten sammenliknet med deltakerens kosthold før intervensjonen. Det må likevel påpekes at deltakerne hadde et lavt inntak av fiber både ved studiestart (14 gram/dag) og på FODMAP-BD (16 gram/dag) i forhold til Helsedirektoratets anbefaling (25-35 gram/dag). En mulig forklaring kan være at IBD-pasienter ofte får råd om å redusere fiberinntaket i den akutte sykdomsperioden. Lavt fiberinntak kan også forklares av det lave energiinntaket som observeres i denne studien. IBD-pasienter får ofte råd om å redusere fiberinntaket ved smerte og diaré, og vedvarende lavt fiberinntak til tross for remisjon av sykdommen kan være en mulig forklaring hos denne gruppen med IBD-pasienter.

#### **4.3.4 Kostregistreringen**

Firedagers prospektiv kostregistrering regnes som en god og lite invasiv metode for kostregistrering, men metoden er ikke validert for inntak av FODMAPs. En 297-punkts FFQ ble funnet valid for inntak av FODMAPs, og kan i tillegg brukes til å undersøke overholdelse av FODMAP-BD [147]. Det er en enklere metode enn firedagers kostregistrering, og kunne vært brukt i denne studien. På en annen side er spørreskjemaet kun validert mot australske matvarer og australsk befolkning.

Det ble opprettet en database med innhold av FODMAPs i ulike matvarer, men på grunn av manglende informasjon på innholdet av FODMAPs i en rekke matvarer så blir beregningene ikke helt nøyaktige. Ernæringsberegningene kan være noe unøyaktig på grunn av underrapportering av enkelte matvarer, unøyaktigheter i næringsberegninger, variasjon i næringsinnhold mellom forskjellige produsenter og variasjon i årstider og manglende registrering av kosttilskudd. Dietist Net Pro inneholder heller ikke alle matvarer og sammensatte retter, noe som fører til en mindre nøyaktig kostregistrering. Noen matvarer var spesielt vanskelig å finne ut av om de ble klassifisert som FODMAP-begrenset eller ikke. I

tillegg var det noen matvarer som hadde et kjent høyt innhold av FODMAPs, men som ikke kunne registreres på grunn av ukjent mengde FODMAP i matvaren. Eksempler er honning, cashewnøtter og bjørnebærte. Det bidrar til en noe unøyaktig registrering av FODMAPs i kosten. Det kan også tenkes at innholdet av FODMAPs kan variere noe mellom produkter i forskjellige land. Med tanke på at kvantifisering av FODMAPs er gjort i Australia på australske matvarer så avviker mengden FODMAP nok noe fra matvarene som deltakerne i denne studien konsumerte. Grenseverdien for klassifisering av matvarer som kan inngå i FODMAP-BD er heller ikke helt klarlagt. I tillegg blir det mer komplisert av at det er totalmengden FODMAPs per måltid som utgjør om man får symptomer eller ikke.

På grunn av flere unøyaktigheter i kvantifiseringen av FODMAPs i kosten, så tillot vi deltakerne å ha en veldig liten mengde rug/hvetemel i kosten, for eksempel Möllerens speltbrød som bestod av 95 % spelt. Det anbefaltes derimot ikke for løk og hvitløk fordi det kan gi symptomer selv ved inntak av svært små mengder.

#### **4.3.5 FODMAPs i kosten**

Deltakerne hadde et ulikt utgangspunkt ved studiestart. Som gruppe hadde de et lavt inntak av FODMAP allerede ved studiestart. Gruppen var delt i tillegg delt i to, hvor halvparten konsumerte spesielt lite FODMAPs ved studiestart (se figur 14). Noen deltakere oppga at de allerede unngikk å spise visse typer matvarer som løk, hvitløk, brokkoli, sopp, pære, avokado og melk. Det var imidlertid ingen sammenheng mellom høyt eller lavt inntak av FODMAPs ved studiestart og oppnåelse av remisjon av IBS-symptomer. Deltakerne som allerede fulgte en delvis FODMAP-BD hadde heller ikke mindre symptomendring enn de som ikke oppga noen kostrestriksjoner.

Amerikanernes inntak av fruktose var 37 gram per dag i 1977/78 [148], og denne mengden antas å ha økt siden den gang på grunn av økt bruk av juice og fruktose som søtstoff i blant annet brus. Deltakerne i denne studien konsumerte til sammenlikning kun 0,3 gram fruktose før oppstart av intervensjonen. En annen amerikansk studie så at gjennomsnittlig inntak av to typer fruktaner, inulin og oligofruktose, var på henholdsvis 2,6 gram og 2,5 gram.

Hovedkilden til disse karbohydratene var hvete og løk [149]. Deltakerne i denne studien hadde et betydelig lavere inntak: 1,1 gram før intervensjon og 0,5 gram på FODMAP-BD. Den blindede og randomiserte studien til Halmos et al. brukte en total mengde på 23 gram

FODMAPs i kosten for det vanlige australske kostholdet, mens FODMAP-BD inneholdt totalt 3 gram FODMAPs [112]. Sammenliknet med totalmengden FODMAPs som Halmos et al. brukte for et normalt kosthold (23 gram), så konsumerte deltakerne i denne studien kun 6,3 gram før intervensjonen. Basert på deres egne erfaringer og trolig råd fra lege, så hadde noen av deltakerne i denne studien allerede kuttet ut visse matvarer med høyt innhold av FODMAPs. Det gjaldt spesielt melkeprodukter, hvetemel, sopp og belgfrukter. IBD-pasienter får ofte råd om å kutte ut melkeprodukter. Til tross for det lavere inntaket av FODMAPs allerede før oppstart av FODMAP-BD, så fant vi altså en god effekt av dietten i denne studien, og det indikerer at selv små mengder FODMAPs kan gi symptomer.

#### **4.3.6 SF-36**

Flere studier har konkludert med at SF-36 er et valid instrument (se metode). En studie fant derimot at SF-36, spesielt PCS, ikke var valid for personer med alvorlige funksjonelle somatiske syndromer, inkludert IBS [150]. Det er derfor mulig at SF-36 ikke egner seg for pasienter med IBS, men det trengs flere studier for å konkludere om den kan brukes ved IBS.

Ved normalfordelte data ligger gjennomsnittet på 50, med et standardavvik på 10 [131]. Vi så at gjennomsnittet i denne studien økte til noe høyere 50 for åtte av de ti underkategoriene etter seks ukers intervensjon. En studie så på SF-36 poengsummer hos 3500 norske statsborgere i alderen 19 til 80 år [133]. Sammenliknet med gjennomsnittet for alle aldre og begge kjønn i nevnte studie, så fant vi en lavere poengsum for alle kategoriene etter seks ukers intervensjon: fysisk funksjon (54,9 vs. 92,8), fysisk fremtoning (52,0 vs. 85,3), kroppslig smerte (53,3 vs. 78,1), generell helse (47,9 vs. 80,8), vitalitet (52,1 vs. 59,8), sosial funksjon (48,7 vs. 87,1), emosjonell fremtoning (55,9 vs. 84,2) og mental helse (54,2 vs. 78,7). Før oppstart av FODMAP-BD hadde deltakerne lavere poengsummer på SF-36, og forskjellene ville vært enda større. Hvis vi i tillegg sammenlikner denne IBD-IBS-gruppen, som hadde en gjennomsnittsalder på 39 år, med aldersgruppa 30 til 39 år i studien til Loge og Kaasa, så finner vi en enda større forskjell i alle underkategoriene på SF-36. En annen studie sammenliknet de 3500 norske statsborgerne i Loge og Kaasa sin studie med en gruppe med psoriasis-pasienter [151]. De fant en signifikant dårligere livskvalitet på alle underkategoriene for pasientene med psoriasis, og livskvaliteten til psoriasispatientene er mer i tråd med denne studiens funn på IBD-IBS-gruppen. Dette styrker det faktum at kronisk sykdom reduserer livskvaliteten. Selv om vi finner en økt livskvalitet gjennom intervensjonen med FODMAP-

BD, så er denne deltakergruppen tydelig hemmet av sin IBD-sykdom og/eller IBS-symptomene.

Man kan også lure på om livskvalitet i det hele tatt kan vurderes ut fra en svært liten pasientgruppe (n=12). Noe av effekten på livskvalitet vil tilskrives placeboeffekt, mens noe kan tilskrives bedringen i IBS-symptomer. Placeboeffekten er antakeligvis enda større for livskvalitet enn for IBS-symptomene fordi livskvalitet er basert på subjektive helseplager og følelser.

#### **4.3.7 Overholdelse gjennom seks uker og etter én måned**

Skjemaene for overholdelse av dietten gjennom seks uker og etter én måned ble utviklet av de fire studentene som skriver masteroppgave om FODMAP-BD (se vedlegg 11 og 12).

Skjemaene er dermed ikke validert eller testet for sensitivitet. Skalaene er noe motstridende, der 100 på en 100 mm VAS-skala noen ganger er “best” mens andre ganger er 0 “best”. Det kan være forvirrende for deltakerne, og det er litt tungvint ved tolkning av skjemaet.

Skjemaene kunne derfor vært utviklet på en bedre og mer gjennomtenkt måte.

To av de tre deltakerne med dårligst overholdelse av FODMAP-BD hadde likevel ikke mer FODMAPs i kosten ved kostregistreringen etter seks uker. Den selvrappporterte overholdelsen av FODMAP-BD gjennom intervensjonen stemmer derfor ikke nødvendigvis med kostregistreringen etter seks ukers intervensjon. Det kan være at disse to deltakerne var spesielt ærlige. Den tredje deltakeren hadde imidlertid en mye mindre reduksjon i inntak av FODMAPs. Vedkommende var også én av de tre deltakerne som var minst fornøyd med FODMAP-BD. Deltakeren hadde en bedring i IBS-plager og mental livskvalitet, men en reduksjon i fysisk livskvalitet etter tre uker. Utfallet av spørreskjemaene kan ha blitt påvirket av at deltakeren ble innlagt på sykehus etter en reaksjon på behandling med Remicade. Vedkommende kom seg raskt, men hendelsen skjedde like før utfylling av spørreskjemaene etter tre uker. Hendelsen med innleggelse som følge kan ha medvirket til dårligere fysiske livskvaliteten etter tre uker, og det kan selvfølgelig også ha påvirket motivasjonen for overholdelse av dietten.

### **4.3.8 Pusteprøver**

#### **4.3.8.1 Feilkilder**

Én deltaker fikk en måling 15 minutter etter inntak av fruktose som ikke er fysisk mulig, så det antas at det er en feilmåling. Verdien ble korrigert til et realistisk tall. I dette tilfelle ble 83 ppm korrigert til 32 ppm fordi målingene før og etter var henholdsvis 35 og 30 ppm.

Quintron analysemaskinen sluttet noen ganger å vise metanproduksjon underveis i pusteprøven. Hvis en deltaker ikke produserer metangass på de første målingene så ble det antatt at vedkommende ikke produserte metangass i målbare mengder. Det var kun én deltaker som produserte metangass, så maskinens mangel på å vise metangass enkelte ganger har derfor mest sannsynligvis ikke ført til konsekvenser.

En annen feilkilde til pusteprøvene er matinntak i forkant av pusteprøvene fordi FODMAPs, store og fete middager og hele korn kan ligge lenge igjen i magesekk og tynntarm og påvirke fermentering ved pusteprøven. Resultater på pusteprøvene kan derfor være noe påvirket av om deltakerne forholdt seg til protokollen og prosedyrer i forkant av pusteprøvene.

#### **4.3.8.2 Fruktosemalabsorpsjon**

En studie fant en forekomst av fruktosemalabsorpsjon på 61 % for CD [114]. Det er ikke i overenstemmelse med funnet i denne studien, der to av tolv deltakere hadde fruktosemalabsorpsjon. De to med positiv prøve hadde i tillegg UC, og ikke CD. Nevnte studie brukte imidlertid en dose på 35 gram fruktose [114], mens vi kun brukte 25 gram. Studiene kan derfor ikke sammenliknes, men det er mulig at vi også hadde oppdaget flere pasienter med fruktosemalabsorpsjon dersom vi hadde brukt en høyere dose med fruktose. Bate et al. anså 35 gram fruktose som en realistisk øvre grense for inntak av fruktose gjennom et vanlig kosthold, og mente at 35 gram fruktose kan skille pasienter med fruktosemalabsorpsjon fra friske [152]. På en annen side så konkluderte Gibson et al. med at opp mot halvparten av befolkningen ikke har evne til å ta opp 25 gram fruktose [116], mens vi finner fortsatt en mye lavere forekomst med samme dose. I tillegg har IBD-pasienter noe oftere fruktosemalabsorpsjon [114], [87] enn IBS-pasienter eller friske. Spørsmålet er hvorfor vi finner en så lav forekomst av fruktosemalabsorpsjon i denne studien?

Vi valgte å la alle deltakerne gå på en fullstendig FODMAP-BD, uavhengig av utfallet på pusteprøven etter inntak av fruktose. Spørsmålet er om deltakerne som hadde et normalt utslag på pusteprøven burde fått lov til å ha matvarer med høyt innhold av fruktose i kostholdet gjennom intervensjonen, slik at dietten hadde blitt mer overkommelig og kostholdet litt mer variert. Grunnen til at vi likevel lot alle gå på en fullstendig FODMAP-BD er at man muligens kan reagere på fruktose selv om det ikke er en større økning enn 20 ppm på pusteprøven. Symptomer kan likevel oppstå ved inntak av ulike kombinasjoner av fruktose og andre type FODMAPs, spesielt hvis totalmengden av FODMAPs i et måltid blir stor. Fruktose og sorbitol har kjent additiv effekt, og det kan tenkes at flere typer FODMAP også har additiv effekt hvis de konsumeres i samme måltid. FODMAP bør derfor betraktes som en helhet, og ikke kun hver enkelt type karbohydrat. Fruktosemalabsorpsjon er mest sannsynligvis ikke en underliggende årsak ved IBS, men reduksjon i inntaket av disse karbohydratene reduserer den osmotiske effekten og fermenteringen som malabsorpsjonen fører med seg. I denne studien er fruktosemalabsorpsjon dermed kun en predikativ faktor. Vi undersøkte om de to deltakerne med fruktosemalabsorpsjon skilte seg ut fra de ti andre deltakerne, men vi fant ingen klar sammenheng. Den ene deltakeren hadde god effekt av FODMAP-BD, mens den andre ikke hadde så mye bedring i IBS-symptomene. Hvis vi hadde hatt et større antall deltakere så hadde vi kanskje funnet en sammenheng. En nylig randomisert og kontrollert studie fant heller ingen forskjell i effekten av FODMAP-BD mellom de som hadde fruktosemalabsorpsjon og de som ikke hadde det [112]. Fruktosemalabsorpsjon synes å være vanlig i befolkningen generelt, så det forklarer ikke symptomene ved IBS. Et begrenset inntak av fruktose ved fruktosemalabsorpsjon kan likevel bidra med symptomlindring ved IBS.

#### **4.3.8.3 Tolkning av pusteprøver**

Én av deltakerne startet på en antibiotikakur halvannen uke i forkant av første pusteprøve. Antibiotika har kjent påvirkning på bakteriefloraen i kolon. Deltakeren var den eneste som produserte metangass ved pusteprøver. Total metanproduksjon var uforandret fra studiestart til seks uker, men det var påfallende lavere baseline metangassproduksjon ved seks uker sammenliknet med studiestart. Antibiotikakuren i forkant av første pusteprøve kan ha påvirket resultatet. Deltakeren hadde en spesielt stor økning i fysisk livskvalitet og reduksjon i IBS-plager mellom studiestart og tre uker.



En annen deltaker startet med tilskudd av probiotika tre uker før pusteprovne, og oppga god effekt av dette. Tilskuddet ble brukt konstant under hele intervensjonen, men oppstart av probiotika tre uker før intervensjonen kan ha påvirket diettens effekt. Det er påfallende at denne deltakeren også er den eneste som har en stor reduksjon i hydrogenproduksjon på FODMAP-BD. Det er uvisst om tilskudd med probiotika kan ha bidratt til dette funnet. Deltakeren hadde i tillegg påvist jernmangel før intervensjonen, og behandling for dette med påfølgende bedring i jernstatus kan tenkes å ha hatt innflytelse på deltakerens store økning i mental livskvalitet. Dette var også den eneste deltakeren med fekal kalprotektin på litt over 100 mg/kg. Den gode effekten av FODMAP-BD kan imidlertid bety at vedkommende utelukkende var plaget med IBS og ikke aktiv IBD-sykdom. Likevel kan det ikke dras noen konklusjon fordi tilskudd av probiotika og jern kan ha påvirket endringer i symptomer og livskvalitet, samt hydrogenproduksjonen ved pusteprovne.

Man kan ikke si noe om grad av malabsorpsjon ut fra pusteprovnen, og pusteprovnen kan derfor ikke bestemme i hvilken grad karbohydratet må begrenses i kostholdet. Noen studier har sett på muligheten til å bestemme grad av malabsorpsjon ved å se på pusteprovner etter inntak av forskjellige karbohydrater [152, 153]. Det er nesten fullstendig malabsorpsjon av laktulose i tarmen, så pusteprovnen med laktulose kan brukes som en mal for hvor mye hydrogen som produseres ved inntak av 15 gram karbohydrat som ikke blir tatt opp i tarmen [152, 153]. Dermed kunne grad av malabsorpsjon bestemmes ut fra AUC ved hjelp av en formel. Hvis en person har svært lite hydrogenproduksjon etter inntak av laktulose, så må grenseverdien for hva som tolkes som en unormal pusteprove etter inntak av fruktose justeres ned [152]. Denne metoden kan være nyttig for å bestemme et akseptabelt inntak fruktose eller laktose hos personer som har malabsorpsjon, men metoden trenger videre evaluering [153].

#### **4.3.9 Analyser**

Vurdering av normalitet med histogram, grad av kurtose og skjevhet og normalitetstest (D'Agostino-Pearson og Shapiro-Wilk) var vanskelig å utføre og bedømme. Det var ofte tvil om dataene var normalfordelt eller ikke, og da ble som regel ikke-parametriske tester brukt. Selv om ikke-parametriske tester har mindre styrke og lavere sensitivitet så er det mer korrekt å bruke en ikke-parametrisk test hvis det er tvil om at dataene er normalfordelt.

Avføringsprøvene ble analysert for fekal kalprotektin på laboratoriet på HUS, men Først medisinsk laboratorium i Oslo ble etter hvert tatt i bruk fordi det var mye raskere. Det antas at begge laboratoriene har sammenlignbare resultater.

Svarprøver for blod- og avføringsprøvene måtte avventes for oppstart av pusteprovne i forkant av intervensjonen. Etter hvert ble pusteprovne satt i gang selv om det fortsatt var uvisst om deltakeren var i klinisk remisjon. Dette var for at deltakerne skulle rekke å gå seks uker på dietten før jul. Deltakerne ble informert om at pusteprovne kunne være nyttig uavhengig av om de ble inkludert i studien eller ikke.

#### **4.4 Veien videre og muligheter for fremtidige studier**

Denne studien hadde ikke noen kontrollgruppe, og studien var heller ikke blindet. Deltakere vet hva intervensjonen går ut på, og det øker risikoen for placeboeffekt. Det hadde vært interessant å se på effekten av FODMAP-BD hos denne deltakergruppen med IBD-IBS hvis de hadde vært blindet. For å oppnå et virkelig godt bevis for dietten så bør det derfor være en kontrollgruppe som inntar en standardisert diett, og intervensjonen bør være blindet ved at deltakerne får all mat levert på døra. I tillegg bør gruppene være store nok for å oppnå god vitenskapelig styrke.

Flere studier er nødvendig for å finne ut om lavgradig inflammasjon forårsaker symptomene ved IBS, og om det også er lavgradig inflammasjon som gir IBS-symptomene ved IBD i remisjon. Kvantifisering av lavgradig betennelse, med sensitive analysemetoder for å observere endringer i inflammasjon over en lengre periode, hos IBD-IBS-pasienter som følger en FODMAP-BD kan være interessant for fremtidige studier.

Mer informasjon om innhold av FODMAPs i matvarer er nødvendig, og kvantifisering av FODMAPs, spesielt i norske matvarer, er nødvendig for å få en mer komplett oversikt over hvilke matvarer som kan konsumeres på FODMAP-BD. I tillegg trengs det gjennomtenkte grenseverdier for mengde FODMAP som kan inngå i hvert måltid og per dag for å bestemme om matvaren kan konsumeres på FODMAP-BD.

Videre utvikling av pusteprovner for å vurdere om en type karbohydrat malabsorberes og betydningen av det er nødvendig. Det er også interessant om man ved hjelp av pusteprovner

kan kvantifisere grad av malabsorpsjon av et karbohydrat, og dermed bestemme individuell toleranse og nødvendigheten av restriksjon av den typen karbohydrat i kosten.

Det er tidligere rapportert om en unormal bakterieflora hos IBD-pasienter sammenliknet med friske [12]. Kartlegging av hva det skyldes, og om det er mulig å normalisere bakteriefloraen med for eksempel tilskudd av probiotika, kan være interessant for fremtidige studier. Det er uten tvil behov for mer kunnskap om ulike bakteriefloraer ved IBD, IBS og IBD-IBS. Det hadde også vært interessant å se om FODMAP-BD kan forandre bakteriefloraen slik at fermenteringskapasiteten blir lavere. Fremtidige studier kan også ha nytte av å analysere mengde og type SCFA i avføringen, og dermed se om det skjer en endring i disse fettsyrene ved FODMAP-BD. Det trengs også bedre forståelse av sammenhengen mellom tarmflora, faktorer i kostholdet og mikrobiota-tarm-hjerne-aksen.

Det er usikkert hvor mye placeboeffekten har påvirket resultatene i denne studien. Det hadde derfor vært veldig nyttig å undersøke IBS-symptomer og livskvalitet også på et senere tidspunkt, for eksempel et halvt og ett år etter intervensjon. I tillegg ville det vært interessant å ta en nøyere vurdering i inntak av makro- og mikronæringsstoffer hos pasienter på FODMAP-BD, og sammenliknet mot en kontrollgruppe. Det trengs mer informasjon om FODMAP-BD kan gi tilstrekkelig inntak av næringsstoffer som fiber, vitaminer og mineraler. Noen av deltakerne i denne studien rapporterte et vekttap i begynnelsen av intervensjonen, så fremtidige studier kan også undersøke om FODMAP-BD gir adekvat energiinntak og eventuelt vektendring.

Til slutt hadde det vært veldig interessant å se om FODMAP-BD kan forlenge remisjonsperioden ved å følge IBD-pasienter over en lengre periode. Tenk hvor fint det hadde vært hvis pasienter kunne unngå aktiv sykdom ved å unngå å spise visse typer karbohydrater!

## 5. KONKLUSJON

I denne studien fant vi at FODMAP-BD reduserte både IBS-symptomer og tilleggssymptomer, samt økte livskvaliteten. Vi har dermed nådd målet med prosjektet, nemlig å finne ut om IBD-IBS-pasienter opplever en endring i IBS-plager etter seks uker på FODMAP-BD.

Vi kan konkludere med at gjennomførbarheten til FODMAP-BD er god. Derimot fant vi ingen endring i fermenteringskapasiteten eller sammenheng mellom endring i inntak av FODMAPs og endring i IBS-plager.

Symptomer kan vedvare selv i perioder med remisjon av IBD-sykdom, og videre behandling for disse symptomene er nødvendig. Det er viktig å gjenkjenne funksjonelle plager hos IBD-pasienter fordi det kan forhindre unødvendig medisinerings med antiinflammatoriske medikamenter. IBS-behandling, slik som FODMAP-BD, synes å være en bedre løsning for IBD-IBS-pasientene enn å øke immunmodulerende medikamenter. Funnene i denne studien indikerer også at FODMAP-BD kan anbefales til IBD-IBS-pasienter uavhengig av om de plages med diaré, forstoppelse eller begge deler.

FODMAP-BD førte til opphør eller bedring av IBS-symptomer og økt livskvalitet. Selv om funnene i denne studien ikke kan generaliseres til alle IBD-IBS-pasienter på grunn av en liten og selektert pasientgruppe, så bør FODMAP-BD likevel betraktes som en effektiv behandling hos pasienter som har symptomer til tross for klinisk remisjon av IBD-sykdommen.

## 6. LITTERATURLISTE

1. Neuman, M.G. og Nanau, R.M., *Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style*. Transl Res, 2012. **160**(1): p. 29-44.
2. LMF-Norge. *Landsforeningen mot fordøyelsessykdommer*. LMF- fordøyelsessykdommer 2013 [cited 2013 24.10.2013]; Available from: <http://www.lmf norge.no/fordoyelsessykdommer>.
3. Wong, S.H. og Ng, S.C., *What can we learn from inflammatory bowel disease in developing countries?* Curr Gastroenterol Rep, 2013. **15**(3): p. 313.
4. Karlinger, K., et al., *The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease*. Eur J Radiol, 2000. **35**(3): p. 154-67.
5. Ponder, A. og Long, M.D., *A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease*. Clin Epidemiol, 2013. **5**: p. 237-47.
6. Donnellan, C.F., Yann, L.H., og Lal, S., *Nutritional management of Crohn's disease*. Therap Adv Gastroenterol, 2013. **6**(3): p. 231-42.
7. Gisondi, P., et al., *Folic acid in general medicine and dermatology*. J Dermatolog Treat, 2007. **18**(3): p. 138-46.
8. Peyrin-Biroulet, L., et al., *Vascular and cellular stress in inflammatory bowel disease: revisiting the role of homocysteine*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(5): p. 1108-15.
9. Cheon, J.H., *Genetics of inflammatory bowel diseases: a comparison between Western and Eastern perspectives*. J Gastroenterol Hepatol, 2013. **28**(2): p. 220-6.
10. Raj, T., et al., *Common risk alleles for inflammatory diseases are targets of recent positive selection*. Am J Hum Genet, 2013. **92**(4): p. 517-29.
11. Sahakian, A.B., Jee, S.R., og Pimentel, M., *Methane and the gastrointestinal tract*. Dig Dis Sci, 2010. **55**(8): p. 2135-43.
12. Chatterjee, S., et al., *The degree of breath methane production in IBS correlates with the severity of constipation*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(4): p. 837-41.
13. Ott, S.J., et al., *Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease*. Gut, 2004. **53**(5): p. 685-93.
14. Carbonero, F., Benefiel, A.C., og Gaskins, H.R., *Contributions of the microbial hydrogen economy to colonic homeostasis*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012. **9**(9): p. 504-18.
15. Gibson, G.R., Macfarlane, S., Macfarlane G.T. , *Metabolic interactions involving and methanogenic bacteria in the human large intestine*. FEMS Microbiology Ecology, 1993. **12**: p. 117-125.
16. Rajendran, N. og Kumar, D., *Role of diet in the management of inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(12): p. 1442-8.
17. Ng, S.C., et al., *Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease*. Gut, 2013. **62**(4): p. 630-49.
18. Moschen, A.R., Wieser, V., og Tilg, H., *Dietary Factors: Major Regulators of the Gut's Microbiota*. Gut Liver, 2012. **6**(4): p. 411-6.
19. Sung, M.K. og Park, M.Y., *Nutritional modulators of ulcerative colitis: clinical efficacies and mechanistic view*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(7): p. 994-1004.
20. Østgaard, H., et al., *Diet and effects of diet management on quality of life and symptoms in patients with irritable bowel syndrome*. Mol Med Rep, 2012. **5**(6): p. 1382-90.
21. Burbige, E.J., *Irritable bowel syndrome: diagnostic approaches in clinical practice*. Clin Exp Gastroenterol, 2010. **3**: p. 127-37.
22. Rome-Foundation. *Appendix A: ROME III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders*. 2013 [cited 2014 24.03.2014]; Available from: <http://www.romecriteria.org/criteria/>.
23. Drossman, D.A., et al., *Severity in irritable bowel syndrome: a Rome Foundation Working Team report*. Am J Gastroenterol, 2011. **106**(10): p. 1749-59; quiz 1760.
24. El-Salhy, M., *Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis*. World J Gastroenterol, 2012. **18**(37): p. 5151-63.

25. Quigley, E.M., et al., *A global perspective on irritable bowel syndrome: a consensus statement of the World Gastroenterology Organisation Summit Task Force on irritable bowel syndrome*. J Clin Gastroenterol, 2012. **46**(5): p. 356-66.
26. Lovell, R.M. og Ford, A.C., *Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(7): p. 991-1000.
27. Berstad, A., et al., *Functional bowel symptoms, fibromyalgia and fatigue: a food-induced triad?* Scand J Gastroenterol, 2012. **47**(8-9): p. 914-9.
28. Warren, J.W., Langenberg, P., og Clauw, D.J., *The number of existing functional somatic syndromes (FSSs) is an important risk factor for new, different FSSs*. J Psychosom Res, 2013. **74**(1): p. 12-7.
29. Przekop, P., et al., *Self-reported physical health, mental health, and comorbid diseases among women with irritable bowel syndrome, fibromyalgia, or both compared with healthy control respondents*. J Am Osteopath Assoc, 2012. **112**(11): p. 726-35.
30. Riedl, A., et al., *Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: a systematic analysis*. J Psychosom Res, 2008. **64**(6): p. 573-82.
31. Pourhoseingholi, A., et al., *Irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia: overlap analysis using loglinear models*. Arab J Gastroenterol, 2012. **13**(1): p. 20-3.
32. Camilleri, M., *Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome*. N Engl J Med, 2013. **368**(6): p. 578-9.
33. Gibson, P.R. og Shepherd, S.J., *Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach*. J Gastroenterol Hepatol, 2010. **25**(2): p. 252-8.
34. Houghton, L.A. og Whorwell, P.J., *Towards a better understanding of abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders*. Neurogastroenterol Motil, 2005. **17**(4): p. 500-11.
35. Koide, A., et al., *Quantitative analysis of bowel gas using plain abdominal radiograph in patients with irritable bowel syndrome*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(7): p. 1735-41.
36. Gunnarsson, J. og Simren, M., *Peripheral factors in the pathophysiology of irritable bowel syndrome*. Dig Liver Dis, 2009. **41**(11): p. 788-93.
37. Corsetti, M., et al., *Rectal hyperreactivity to distention in patients with irritable bowel syndrome: role of distention rate*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004. **2**(1): p. 49-56.
38. Mayer, E.A., *The neurobiology of stress and gastrointestinal disease*. Gut, 2000. **47**(6): p. 861-9.
39. Spiller, R.C., *Overlap between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease*. Dig Dis, 2009. **27 Suppl 1**: p. 48-54.
40. Maxwell, P.R., et al., *Antibiotics increase functional abdominal symptoms*. Am J Gastroenterol, 2002. **97**(1): p. 104-8.
41. Villarreal, A.A., et al., *Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome*. Wmj, 2012. **111**(1): p. 17-20.
42. Camilleri, M. og Katzka, D.A., *Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Genetic epidemiology and pharmacogenetics in irritable bowel syndrome*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012. **302**(10): p. G1075-84.
43. Carroll, I.M., et al., *Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome*. Neurogastroenterol Motil, 2012. **24**(6): p. 521-30, e248.
44. Yakoob, J., et al., *Small intestinal bacterial overgrowth and lactose intolerance contribute to irritable bowel syndrome symptomatology in Pakistan*. Saudi J Gastroenterol, 2011. **17**(6): p. 371-5.
45. Bures, J., et al., *Small intestinal bacterial overgrowth syndrome*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(24): p. 2978-90.
46. Ohman, L. og Simren, M., *New insights into the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome*. Dig Liver Dis, 2007. **39**(3): p. 201-15.

47. Marshall, J.K., et al., *Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery*. *Gastroenterology*, 2006. **131**(2): p. 445-50; quiz 660.
48. Wouters, M.M. og Boeckxstaens, G.E., *Neuroimmune mechanisms in functional bowel disorders*. *Neth J Med*, 2011. **69**(2): p. 55-61.
49. Morken, M.H., et al., *Subjective health complaints and quality of life in patients with irritable bowel syndrome following Giardia lamblia infection: a case control study*. *Scand J Gastroenterol*, 2009. **44**(3): p. 308-13.
50. Grover, M., Herfarth, H., og Drossman, D.A., *The functional-organic dichotomy: postinfectious irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease-irritable bowel syndrome*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009. **7**(1): p. 48-53.
51. Marshall, J.S., *Mast-cell responses to pathogens*. *Nat Rev Immunol*, 2004. **4**(10): p. 787-99.
52. Drossman, D.A., et al., *International survey of patients with IBS: symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit*. *J Clin Gastroenterol*, 2009. **43**(6): p. 541-50.
53. Bengtsson, M., et al., *Anxiety in close relationships is higher and self-esteem lower in patients with irritable bowel syndrome compared to patients with inflammatory bowel disease*. *Eur J Intern Med*, 2013. **24**(3): p. 266-72.
54. Sajadinejad, M.S., et al., *Psychological issues in inflammatory bowel disease: an overview*. *Gastroenterol Res Pract*, 2012. **2012**: p. 106502.
55. Barratt, S.M., et al., *Reflux and irritable bowel syndrome are negative predictors of quality of life in coeliac disease and inflammatory bowel disease*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011. **23**(2): p. 159-65.
56. Barratt, S.M., et al., *Prodromal irritable bowel syndrome may be responsible for delays in diagnosis in patients presenting with unrecognized Crohn's disease and celiac disease, but not ulcerative colitis*. *Dig Dis Sci*, 2011. **56**(11): p. 3270-5.
57. Deising, A., et al., *Postinfectious functional gastrointestinal disorders: a focus on epidemiology and research agendas*. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2013. **9**(3): p. 145-57.
58. Drossman, D.A. og Dumitrascu, D.L., *Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders*. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2006. **15**(3): p. 237-41.
59. Drossman, D.A., et al., *AGA technical review on irritable bowel syndrome*. *Gastroenterology*, 2002. **123**(6): p. 2108-31.
60. Morken, M.H., et al., *Antibiotic or bacterial therapy in post-giardiasis irritable bowel syndrome*. *Scand J Gastroenterol*, 2009. **44**(11): p. 1296-303.
61. Bafutto, M., et al., *Treatment of postinfectious irritable bowel syndrome and noninfective irritable bowel syndrome with mesalazine*. *Arq Gastroenterol*, 2011. **48**(1): p. 36-40.
62. Ford, A.C., et al., *Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis*. *Gut*, 2009. **58**(3): p. 367-78.
63. Pimentel, M., et al., *Methane production during lactulose breath test is associated with gastrointestinal disease presentation*. *Dig Dis Sci*, 2003. **48**(1): p. 86-92.
64. Lea, R., et al., *Gut-focused hypnotherapy normalizes disordered rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. **17**(5): p. 635-42.
65. Brenner, D.M., et al., *The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review*. *Am J Gastroenterol*, 2009. **104**(4): p. 1033-49; quiz 1050.
66. Moayyedi, P., et al., *The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review*. *Gut*, 2010. **59**(3): p. 325-32.
67. Verna, E.C. og Lucak, S., *Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend?* *Therap Adv Gastroenterol*, 2010. **3**(5): p. 307-19.
68. Rahimi, R., et al., *A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease*. *Dig Dis Sci*, 2008. **53**(9): p. 2524-31.
69. El-Salhy, M., et al., *The role of diet in the pathogenesis and management of irritable bowel syndrome (Review)*. *Int J Mol Med*, 2012. **29**(5): p. 723-31.

70. Ong, D.K., et al., *Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome*. J Gastroenterol Hepatol, 2010. **25**(8): p. 1366-73.
71. Bohn, L., et al., *Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life*. Am J Gastroenterol, 2013. **108**(5): p. 634-41.
72. Biesiekierski, J.R., et al., *Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial*. Am J Gastroenterol, 2011. **106**(3): p. 508-14; quiz 515.
73. Biesiekierski, J.R., et al., *No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates*. Gastroenterology, 2013. **145**(2): p. 320-328.e3.
74. Triantafyllidis, J.K., Merikas, E., og Georgopoulos, F., *Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease*. Drug Des Devel Ther, 2011. **5**: p. 185-210.
75. Dignass, A., et al., *The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management*. J Crohns Colitis, 2010. **4**(1): p. 28-62.
76. Burisch, J. og Munkholm, P., *Inflammatory bowel disease epidemiology*. Curr Opin Gastroenterol, 2013. **29**(4): p. 357-62.
77. Brandt, L.J. og Aroniadis, O.C., *An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes*. Gastrointest Endosc, 2013. **78**(2): p. 240-9.
78. Anderson, J.L., Edney, R.J., og Whelan, K., *Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2012. **36**(6): p. 503-16.
79. Smits, L.P., et al., *Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation*. Gastroenterology, 2013. **145**(5): p. 946-53.
80. Rolfe, V.E., et al., *Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. CD004826.
81. Swan, K. og Allen, P.J., *Omega-3 fatty acid for the treatment and remission of Crohn's disease*. J Complement Integr Med, 2013. **10**.
82. Cabre, E., Manosa, M., og Gassull, M.A., *Omega-3 fatty acids and inflammatory bowel diseases - a systematic review*. Br J Nutr, 2012. **107** Suppl 2: p. S240-52.
83. McDonald, P.J. og Fazio, V.W., *What can Crohn's patients eat?* Eur J Clin Nutr, 1988. **42**(8): p. 703-8.
84. Cabre, E. og Domenech, E., *Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol, 2012. **18**(29): p. 3814-22.
85. Long, M.D. og Drossman, D.A., *Inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, or what?: A challenge to the functional-organic dichotomy*. Am J Gastroenterol, 2010. **105**(8): p. 1796-8.
86. Simren, M., et al., *Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors*. Am J Gastroenterol, 2002. **97**(2): p. 389-96.
87. Farrokhyar, F., et al., *Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: prevalence and impact on health*. Inflamm Bowel Dis, 2006. **12**(1): p. 38-46.
88. Halpin, S.J. og Ford, A.C., *Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(10): p. 1474-82.
89. Barrett, J.S. og Gibson, P.R., *Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals?* Therap Adv Gastroenterol, 2012. **5**(4): p. 261-8.
90. Keohane, J., et al., *Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation?* Am J Gastroenterol, 2010. **105**(8): p. 1788, 1789-94; quiz 1795.
91. Isgar, B., et al., *Symptoms of irritable bowel syndrome in ulcerative colitis in remission*. Gut, 1983. **24**(3): p. 190-2.



92. Piche, T., et al., *Impact of functional bowel symptoms on quality of life and fatigue in quiescent Crohn disease and irritable bowel syndrome*. *Neurogastroenterol Motil*, 2010. **22**(6): p. 626-e174.
93. Berrill, J.W., et al., *Symptoms of irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease: examining the role of sub-clinical inflammation and the impact on clinical assessment of disease activity*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013. **38**(1): p. 44-51.
94. Gearry, R.B., et al., *Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease-a pilot study*. *J Crohns Colitis*, 2009. **3**(1): p. 8-14.
95. Bercik, P., Verdu, E.F., og Collins, S.M., *Is irritable bowel syndrome a low-grade inflammatory bowel disease?* *Gastroenterol Clin North Am*, 2005. **34**(2): p. 235-45, vi-vii.
96. Burgmann, T., et al., *The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome?* *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006. **4**(5): p. 614-20.
97. Aguas, M., et al., *Prevalence of irritable bowel syndrome (IBS) in first-degree relatives of patients with inflammatory bowel disease (IBD)*. *J Crohns Colitis*, 2011. **5**(3): p. 227-33.
98. Barbara, G., et al., *The immune system in irritable bowel syndrome*. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011. **17**(4): p. 349-59.
99. Sokol, H., et al., *Low counts of Faecalibacterium prausnitzii in colitis microbiota*. *Inflamm Bowel Dis*, 2009. **15**(8): p. 1183-9.
100. Kaiser, T., et al., *Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome*. *Gut*, 2007. **56**(12): p. 1706-13.
101. Dabritz, J., Musci, J., og Foell, D., *Diagnostic utility of faecal biomarkers in patients with irritable bowel syndrome*. *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(2): p. 363-75.
102. Ahmed, I., et al., *An investigation of fecal volatile organic metabolites in irritable bowel syndrome*. *PLoS One*, 2013. **8**(3): p. e58204.
103. Meng, J., Agrawal, A., og Whorwell, P.J., *Refractory inflammatory bowel disease-could it be an irritable bowel?* *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013. **10**(1): p. 58-61.
104. Jelsness-Jorgensen, L.P., Bernklev, T., og Moum, B., *Calprotectin Is a Useful Tool in Distinguishing Coexisting Irritable Bowel-Like Symptoms from That of Occult Inflammation among Inflammatory Bowel Disease Patients in Remission*. *Gastroenterol Res Pract*, 2013. **2013**: p. 620707.
105. Gibson, P.R. og Shepherd, S.J., *Personal view: food for thought--western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005. **21**(12): p. 1399-409.
106. Tremaroli, V. og Backhed, F., *Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism*. *Nature*, 2012. **489**(7415): p. 242-9.
107. Gibson, P.R., *Food intolerance in functional bowel disorders*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011. **26 Suppl 3**: p. 128-31.
108. Shepherd, S.J. og Gibson, P.R., *Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management*. *J Am Diet Assoc*, 2006. **106**(10): p. 1631-9.
109. Shepherd, S.J., et al., *Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. **6**(7): p. 765-71.
110. Barrett, J.S., et al., *Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. **31**(8): p. 874-82.
111. Barrett, J.S. og Gibson, P.R., *Clinical Ramifications of Malabsorption of Fructose and Other Short-chain Carbohydrates*, R.C. Parrish, Editor. 2008: NUTRITION ISSUES IN GASTROENTEROLOGY. p. 10.
112. Halmos, E.P., et al., *A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome*. *Gastroenterology*, 2014. **146**(1): p. 67-75 e5.

113. Mikocka-Walus, A.A., et al., *The effect of functional gastrointestinal disorders on psychological comorbidity and quality of life in patients with inflammatory bowel disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008. **28**(4): p. 475-83.
114. Barrett, J.S., et al., *Comparison of the prevalence of fructose and lactose malabsorption across chronic intestinal disorders*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009. **30**(2): p. 165-74.
115. Farup, P.G., Monsbakken, K.W., og Vandvik, P.O., *Lactose malabsorption in a population with irritable bowel syndrome: prevalence and symptoms. A case-control study*. *Scand J Gastroenterol*, 2004. **39**(7): p. 645-9.
116. Gibson, P.R., et al., *Review article: fructose malabsorption and the bigger picture*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007. **25**(4): p. 349-63.
117. Roy, C.C., et al., *Short-chain fatty acids: ready for prime time?* *Nutr Clin Pract*, 2006. **21**(4): p. 351-66.
118. Schumann, C., *Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update*. *Eur J Nutr*, 2002. **41 Suppl 1**: p. I17-25.
119. Morken, M.H., et al., *Lactulose breath test results in patients with persistent abdominal symptoms following Giardia lamblia infection*. *Scand J Gastroenterol*, 2008. **43**(2): p. 141-5.
120. Lasa, J., et al., *Comparison of abdominal bloating severity between Irritable Bowel Syndrome patients with high and low levels of breath hydrogen excretion in a lactulose breath test*. *Rev Gastroenterol Mex*, 2012. **77**(2): p. 53-7.
121. Pimentel, M., et al., *Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006. **290**(6): p. G1089-95.
122. Grover, M., et al., *Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: association with colon motility, bowel symptoms, and psychological distress*. *Neurogastroenterol Motil*, 2008. **20**(9): p. 998-1008.
123. Pimentel, M., Kong, Y., og Park, S., *IBS subjects with methane on lactulose breath test have lower postprandial serotonin levels than subjects with hydrogen*. *Dig Dis Sci*, 2004. **49**(1): p. 84-7.
124. S.J. Albrechtsen, M.B., L. Jensen, M. Lundsteen Jacobsen, C. Gamsgaard Seidel, *Low FODMAP diet*. 2013: Muusmann forlag. 256.
125. Shepherd, S.J. og Gibson, P., *The complete low-FODMAP diet: A revolutionary plan for managing IBS and other digestive disorders*, ed. L. The Experiment. 2013: Workman publishing company, Inc. Thomas Allen and Son Ltd. 275.
126. Langhorst, J., et al., *Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices*. *Am J Gastroenterol*, 2008. **103**(1): p. 162-9.
127. Vieira, A., et al., *Inflammatory bowel disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with laboratory parameters, clinical, endoscopic and histological indexes*. *BMC Res Notes*, 2009. **2**: p. 221.
128. Francis, C.Y., Morris, J., og Whorwell, P.J., *The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress*. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997. **11**(2): p. 395-402.
129. QualityMetric. *SF Health Surveys*. 1997 [cited 2014 26.03]; Available from: <http://www.qualitymetric.com/WhatWeDo/GenericHealthSurveys/tabid/184/Default.aspx>.
130. QualityMetric. *SF-36v2™ Health Survey Scoring Demonstration*. 1997 [cited 2014 26.03]; Available from: <http://www.sf-36.org/demos/SF-36v2.html>.
131. Manual-SF-36v2, *Advantages of Norm-Based Scoring*, in *User's Manual for the SF-36v2 Health Survey*. p. 81-84.
132. Ware, J.E., Jr. og Gandek, B., *Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project*. *J Clin Epidemiol*, 1998. **51**(11): p. 903-12.
133. Loge, J.H. og Kaasa, S., *Short form 36 (SF-36) health survey: normative data from the general Norwegian population*. *Scand J Soc Med*, 1998. **26**(4): p. 250-8.
134. Brazier, J.E., et al., *Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care*. *BMJ*, 1992. **305**(6846): p. 160-4.

135. Keller, S.D., et al., *Use of structural equation modeling to test the construct validity of the SF-36 Health Survey in ten countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment.* J Clin Epidemiol, 1998. **51**(11): p. 1179-88.
136. McHorney, C.A., Ware, J.E., Jr., og Raczek, A.E., *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs.* Med Care, 1993. **31**(3): p. 247-63.
137. Melk.no. *Opplysningskontoret for meieriprodukter: tabell laktoseinnhold i meieriprodukter.* [cited 2014 27.03]; Available from: <http://www.melk.no/laktoseintoleranse/laktoseinnhold-i-meieriproduktene/>.
138. Whelan, K., et al., *Fructan content of commonly consumed wheat, rye and gluten-free breads.* Int J Food Sci Nutr, 2011. **62**(5): p. 498-503.
139. Otteraaen Ystad, S. og Hausken, T., *Sammenheng mellom matinntak og gastrointestinale symptomer, hos pasienter med Crohns sykdom.* 2011.
140. Bingham, S.A., et al., *Comparison of dietary assessment methods in nutritional epidemiology: weighed records v. 24 h recalls, food-frequency questionnaires and estimated-diet records.* Br J Nutr, 1994. **72**(4): p. 619-43.
141. Helsedirektoratet, *Anbefalinger om kosthold, ernæring og fysisk aktivitet.* 2012. p. 28.
142. Morken, M.H., et al., *Intestinal gas in plain abdominal radiographs does not correlate with symptoms after lactulose challenge.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007. **19**(7): p. 589-93.
143. Symons, P., Jones, M.P., og Kellow, J.E., *Symptom provocation in irritable bowel syndrome. Effects of differing doses of fructose-sorbitol.* Scand J Gastroenterol, 1992. **27**(11): p. 940-4.
144. Ones, M.L. og Hatlebakk, J.G., *Symptomer og livskvalitet ved inntak av FODMAP-begrenset ditt hos deltakere med irritabel tarm, in Seksjon for gastroenterologi, medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus.* 2014, Universitetet i Bergen.
145. Ohman, L. og Simren, M., *Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010. **7**(3): p. 163-73.
146. Sydora, M.J., Sydora, B.C., og Fedorak, R.N., *Validation of a point-of-care desk top device to quantitate fecal calprotectin and distinguish inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome.* J Crohns Colitis, 2012. **6**(2): p. 207-14.
147. Barrett, J.S. og Gibson, P.R., *Development and validation of a comprehensive semi-quantitative food frequency questionnaire that includes FODMAP intake and glycemic index.* J Am Diet Assoc, 2010. **110**(10): p. 1469-76.
148. Park, Y.K. og Yetley, E.A., *Intakes and food sources of fructose in the United States.* Am J Clin Nutr, 1993. **58**(5 Suppl): p. 737S-747S.
149. Moshfegh, A.J., et al., *Presence of inulin and oligofructose in the diets of Americans.* J Nutr, 1999. **129**(7 Suppl): p. 1407S-11S.
150. Schroder, A., et al., *Outcome measurement in functional somatic syndromes: SF-36 summary scores and some scales were not valid.* J Clin Epidemiol, 2012. **65**(1): p. 30-41.
151. Wahl, A., et al., *The burden of psoriasis: a study concerning health-related quality of life among Norwegian adult patients with psoriasis compared with general population norms.* J Am Acad Dermatol, 2000. **43**(5 Pt 1): p. 803-8.
152. Bate, J.P., et al., *Benefits of breath hydrogen testing after lactulose administration in analysing carbohydrate malabsorption.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010. **22**(3): p. 318-26.
153. Barrett, J.S., et al., *Semiquantitative assessment of breath hydrogen testing.* J Gastroenterol Hepatol, 2013. **28**(9): p. 1450-6.

## **7. VEDLEGG**

Vedlegg 1: Pasientkarakteristikker per deltaker

Vedlegg 2: Poengsum for underkategoriene ved SF-36

Vedlegg 3: Symptomer etter pusteprøver

Vedlegg 4: Analyse av overholdelse av FODMAP-BD gjennom seks uker

Vedlegg 5: Analyse av etterlevelse av FODMAP-BD én måned etter intervensjonslutt

Vedlegg 6: Roma III-kriteriene

Vedlegg 7: IBS-SSS

Vedlegg 8: Tilleggsspørsmål

Vedlegg 9: SF-36

Vedlegg 10: Firedagers kostregistrering

Vedlegg 11: Skjema overholdelse av FODMAP-BD gjennom intervensjonen

Vedlegg 12: Skjema opprettholdelse av FODMAP-BD én måned etter slutt

Vedlegg 13: Informasjon før pusteprøver

Vedlegg 14: Symptomregistrering etter pusteprøve

Vedlegg 15: Informasjon- og samtykkeskjema

Vedlegg 16: Informasjon- og oppskriftshefte

Vedlegg 17: Forskningsprotokoll søknad REK

Vedlegg 18: Godkjenning REK

Vedlegg 19: Abstract ESPEN

Vedlegg 20: Abstract UEGW

## Vedlegg 1: Pasientkarakteristika per deltaker

Deltaker nr	Alder	Kjønn	UC/CD	Antall år med sykdom	Medisiner	CRP (mg/L)	Kalprotektin (mg/kg)	IBS-D/ IBS-C/ IBS-M	Intervensjonstid i uker
1	45	Kvinne	UC	4	Remicade	2	23	IBS-C	6,0
2	23	Mann	CD	2,5	Humira	13	27	IBS-D	5,1
3	32	Kvinne	UC	2	Mesalazin	<1	117	IBS-D	4,0
4	52	Kvinne	UC	8	Ingen	7	30	IBS-C	5,7
5	41	Kvinne	UC	0 (diagnostisert sept - 13)	Asacol	<1	<20	IBS-C	5,9
6	50	Kvinne	UC	16	Colazid	<5	<20	IBS-D	6,1
7	48	Mann	UC	0 (diagnostisert august - 13)	Remicade, Puri-nethol, Pentasa	<1	<20	IBS-D	6,3
8	31	Kvinne	UC	6	Ingen	4	17	IBS-M	6,8
9	30	Mann	UC	0,5	Remicade, Pentasa, Mesalazin	<3	<10	IBS-D	7,0
10	26	Kvinne	UC	10	Imurel, Pentasa	5	25	IBS-C	6,9
11	57	Kvinne	CD	7	Imurel, Entocort	3	56	IBS-D	5,4
12	39	Kvinne	UC	8	Ingen	1	<20	IBS-C	5,3

CD= Crohns sykdom

UC= ulcerøs kolitt

IBS-D= IBS med diaré som hovedsymptom

IBS-C= IBS med forstoppelse som hovedsymptom

IBS-M= Om lag likt diaré og konstipasjon

## Vedlegg 2: Poengsum for underkategoriene ved SF-36

Verdiene er oppgitt i median (IQR) og p-verdi for forskjellen mellom studiestart og seks uker.

Kategori	Ved studiestart	Etter 3 uker	Etter 6 uker	p-verdi, signifikans
PF (fysisk funksjon)	51,8 (39,7-54,9)	51,8 (42,3-57,0)	54,9 (47,0-57,0)	p=0,07
RP (fysisk fremtoning)	37,3 (17,7-53,2)	39,7 (20,2-56,9)	52,0 (37,3-56,9)	p=0,07
BP (kroppslig smerte)	39,3 (31,2-41,8)	50,3 (38,3-54,3)	53,3 (42,6-55,4)	p=0,004**
GH (generell helse)	42,2 (32,1-52,1)	47,0 (31,5-54,7)	47,0 (34,9-58,9)	p=0,09
VT (vitalitet)	42,7 (34,2-45,0)	45,8 (37,3-51,3)	52,1 (40,4-58,3)	p=0,017*
SF (sosial funksjon)	43,2 (35,0-50,0)	43,2 (36,4-51,4)	48,7 (41,9-56,8)	p=0,09
RE (emosjonell fremtoning)	44,2 (13,1-55,9)	55,9 (41,3-55,9)	55,9 (55,9-55,9)	p=0,08
MH (mental helse)	50,0 (47,2-54,9)	52,8 (42,3-58,5)	54,2 (47,9-57,8)	p=0,09

Normalfordelt data (kun VT): repeated measures one-way ANOVA.

Ikke normalfordelte data: Friedmans test

Poengsum 0-100

n= 12 ved studiestart, tre og seks uker

\*=P<0,05, \*\*=P< 0,01

IQR= interquartile range (25-75 percentil)

### Vedlegg 3: Symptomer etter pusteprøver

Registrerte symptomer underveis eller i etterkant av pusteprøver med fruktose og laktulose.

Deltaker	Fruktose Symptomer ja/nei Mer uttalte symptomer enn vanlig ja/nei, og ingen/mild/moderat/alvorlig	Laktulose før Symptomer ja/nei Mer uttalte symptomer enn vanlig ja/nei, og ingen/mild/moderat/alvorlig	Laktulose etter Symptomer ja/nei Mer uttalte symptomer enn vanlig ja/nei, og ingen/mild/moderat/alvorlig
1	Ja Nei, mild/moderat	Ja Ja, moderat	Ja*** Ja, mild/moderat
2	Nei	Ja Nei, mild	Nei Nei
3	Ja Nei, mild	Ja** Ja, mild-alvorlig	Mangler
4	Ja Nei, mild/moderat	Ja Ja, moderat	Nei Nei, ingen
5	Ja Nei, mild/moderat	Ja** Ja, mild/moderat	Nei*** Nei, ingen
6	Ja Nei, mild	Ja** Ja, mild	Nei*** Nei, ingen
7	Nei	Ja ** Nei, mild/moderat	Nei*** Nei, ingen
8	Ja* Nei, moderat/alvorlig	Ja Nei, mild/moderat	Ja*** Nei, mild
9	Ja* Ja, mild/moderat	Ja** Nei, Mild/moderat	Mangler
10	Ja Nei, mild	Ja ** Ja, moderat/alvorlig	Ja*** Nei, mild/moderat
11	Ja Nei, mild/moderat	Nei Nei, ingen	Ikke tatt
12	Ikke tatt	Nei ** Nei, ingen	Nei*** Nei, ingen

\*= positivt utslag på fruktose

\*\*= positivt utslag på laktulose før diett

\*\*\*= positivt utslag på laktulose på diett

#### Vedlegg 4: Analyse av overholdelse av FODMAP-BD gjennom intervensjonen

Oversikt over spørsmålene på overholdelse av dietten gjennom seks uker. Tre av spørsmålene bruker en VAS-skala, og de står i tabell 14. Hvert spørsmål står i kolonnen til venstre, og deltakerne står i kolonnene 1-12.

Spørsmål	Deltaker nummer											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Kan du tenke deg å fortsette på dietten?	Ja	Kanskje	Ja	Ja	Ja	Ja	Kanskje	Kanskje	Ja	Ja	Ja	Ja
Hvis nei, hvorfor?	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt
Hvor ofte hadde du avvik fra dietten?	1-5 ganger i løpet av de 6 ukene	1-5 ganger i løpet av de 6 ukene	1-5 ganger i løpet av de 6 ukene	Ingen ganger	1-5 ganger i løpet av de 6 ukene	1-5 ganger i løpet av de 6 ukene	Ingen ganger	Ingen ganger	1-5 ganger i løpet av de 6 ukene	1-5 ganger i løpet av de 6 ukene	Ingen ganger	1-5 ganger i løpet av de 6 ukene
Hvor store mengder FODMAPs inntok du ved avvik fra dietten?	2-5 munnfull	Et helt måltid	En munnfull	Ikke aktuelt	Et helt måltid	En munnfull	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt	Et helt måltid	Et helt måltid	Ikke aktuelt	Et helt måltid
Hvor lenge gikk du på dietten før du spiste matvarer med FODMAPs?	2-3 uker	3-5 uker	2-3 uker	Ikke aktuelt	2-3 uker	3-5 uker	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt	3-5 uker	3-5 uker	Ikke aktuelt	2-3 uker
Hvilke matvarer inneholdt avviket fra dietten?	Fruktose og fruktaner (type løk)	Fruktaner (type hvete)	Fruktose	Ikke aktuelt	Fruktose, fruktaner (type løk) og fruktaner (type hvete)	Fruktaner (type løk)	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt	Laktose	Laktose og fruktaner (type hvete)	Ikke aktuelt	Fruktaner (type løk) og polyoler (type sukkeralkoholer)
Hvorfor spiste du	Hadde lyst	Ikke tilgang	Ikke tilgang	Spiste	Ikke tilgang	Ikke tilgang	Spiste	Spiste	Ikke tilgang	Ikke tilgang	Spiste	Ikke tilgang



matvarer som inneholdt FODMAPs?	på mat med FODMAP og visste ikke at matvaren inneholdt FODMAPs	på FODMAP-begrenset mat på restaurant/g atekjøkken	på FODMAP-begrenset mat på restaurant/g atekjøkken og visste ikke at matvaren inneholdt FODMAPs	kun FODMAP-begrenset mat	på FODMAP-begrenset mat på restaurant/g atekjøkken	på FODMAP-begrenset mat på restaurant/g atekjøkken	kun FODMAP-begrenset mat	kun FODMAP-begrenset mat	på FODMAP-begrenset mat på restaurant/g atekjøkken og visste ikke at matvaren inneholdt FODMAPs	på FODMAP-begrenset mat på restaurant/g atekjøkken	kun FODMAP-begrenset mat	på FODMAP-begrenset mat på restaurant/g atekjøkken
Hvor fornøyd er du med informasjonen du fikk om dietten?	Meget fornøyd	Meget fornøyd	Meget fornøyd	Meget fornøyd	Meget fornøyd	Meget fornøyd	Meget fornøyd	Fornøyd	Fornøyd	Meget fornøyd	Meget fornøyd	Meget fornøyd

## Vedlegg 5: Analyse av etterlevelse av FODMAP-BD én måned etter intervensjonen

Oversikt over spørsmålene for etterlevelse av dietten én måned etter intervensjonsslutt. De to første spørsmålene bruker en VAS-skala, oppgitt i median (IQR). Hvert spørsmål står i kolonnen til venstre, og deltakerne står i kolonnene 1-12.

Spørsmål	Deltaker nummer												Median (IQR)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Hvor godt er dietten opprettholdt(0-100 der 100 er kun spist lav-FODMAP)	84	41	63	80	53	63	51	73	90	80	92	64	69 (56-83)
Hvor vanskelig å reintrodusere FODMAPs (0-100 der 100 er kjempelett , eller ikke aktuelt hvis ikke reintrodusert noe enda)	78	71	22	Ikke aktuelt	100	100	86	100	50	38	60	57	71 (50-100)
Kommer til å fortsette på dietten (ja/nei/delvis/kanskje)	Delvis	Delvis	Ja	Ja	Delvis	Delvis	Delvis	Delvis	Delvis	Ja	Ja	Delvis	25 % ja og 75 % delvis
Antatt type FODMAP som ikke tåles													
Har du fulgt dietten de siste fire ukene?	Ja	Innime llo	Litt	Litt	Ja	Litt	Litt	Litt	Litt	Ja	Ja	Litt	
Hva er grunnen til at du ikke spiser 100 % FODMAP-BD lenger?	Det er kun noen matvarer jeg	Det er kun noen matvarer jeg	Savnet for mange matvarer	Savnet for mange matvarer	Det er kun noen matvarer jeg	Savnet for mange matvarer	Det er kun noen matvarer jeg	Det er kun noen matvarer jeg	Savnet for mange matvarer	Ikke aktuelt, følger fortsatt dietten	Det er kun noen matvarer jeg reagerer på	Det er kun noen matvarer jeg reagerer på	

	reagerer på	reagerer på			reagerer på		reagerer på	reagerer på		for fullt			
Dersom du har fulgt dietten, har du reintrodusert noen FODMAPs?	Ja	Ja	Ja	Nei	Kun noen matvarer	Ja	Ja	Kun noen matvarer	Kun noen matvarer	Ja	Ja	Kun noen matvarer	
Hva var utfordrende med reintrodusering av matvarer?	Hadde ikke problemer med reintrodusering	Hadde ikke problemer med reintrodusering	Vanskelig å skille “normale symptomer” med strikt diett (jeg ble ikke helt frisk med dietten) og symptomer jeg eventuelt får når jeg innfører ulike FODMAPs igjen og vanskelig å vite om jeg fikk symptomer av akkurat den matvaren	Ikke aktuelt	Hadde ikke problemer med reintrodusering	Hadde ikke problemer med reintrodusering	Hadde ikke problemer med reintrodusering	Vanskelig å vite om jeg fikk symptomer fra akkurat den matvaren	Vanskelig å skille “normale symptomer” med strikt diett (jeg ble ikke helt frisk med dietten) og symptomer jeg eventuelt får når jeg innfører ulike FODMAPs igjen	At jeg mest sannsynligvis kom til å få symptomer av den matvaren	Vanskelig å skille “normale symptomer” med strikt diett (jeg ble ikke helt frisk med dietten) og symptomer jeg eventuelt får når jeg innfører ulike FODMAPs igjen	Vanskelig å skille “normale symptomer” med strikt diett (jeg ble ikke helt frisk med dietten) og symptomer jeg eventuelt får når jeg innfører ulike FODMAPs igjen og vanskelig å vite om jeg fikk symptomer av akkurat den matvaren	
Hva var det du prøvde å reintrodusere først?	Fruktaner (type hvete)	Fruktaner (type hvete)	Fruktose	Ikke aktuelt	Laktose	Fruktaner (type løk)	Laktose	Fruktaner (type hvete)	Laktose	Fruktose	Fruktaner (type hvete)	Fruktaner (type hvete)	
Kommer du til å fortsette på FODMAP-BD fremover?	Delvis	Delvis	Delvis	Ja, 100 %	Delvis	Delvis	Delvis	Delvis	Delvis	Ja, 100 %	Ja, 100 %	Delvis	
Hvilke typer	Frukto	Frukto	Laktose,	Laktos	Vet ikke	Laktose,	Fruktan	Fruktose	Laktose	Laktose,	Fruktaner	Fruktaner	

FODMAPs tror du at du ikke tåler?	se, laktose, fruktaner (type hvete), polyoler	se	fruktaner (type hvete), fruktaner (type løk), galaktaner	e, fruktaner (type hvete og fruktaner (type løk)		fruktaner (type hvete), fruktaner (type løk), polyoler	er (type hvete) og galaktaner	, laktose og fruktaner (type løk)	og fruktaner (type hvete)	fruktaner (type hvete), fruktaner (type løk), polyoler	(type hvete) og fruktaner (type løk)	(type hvete)	
-----------------------------------	---	----	--	--	--	--	-------------------------------	-----------------------------------	---------------------------	--	--------------------------------------	--------------	--

## Vedlegg 6: Roma III-kriteriene

Diagnostikk av IBS-symptomer etter Roma III

**DATO:** .....

**NAVN:** .....

**ALDER:** .....

### 1. IBS-KRITERIER

(Sett ring rundt svaret)

Spørsmål	Svar	
1.1. Har du vært plaget av smerter eller ubehag i magen i minst 3 dager per måned i løpet av de siste 3 månedene?	Ja	Nei
1.2. Har du hatt disse plagene i 6 måneder eller mer?	Ja	Nei
1.3. Er plagene forbundet med endret hyppighet av avføring?	Ja	Nei
1.4. Er plagene forbundet med endret form eller utseende av avføringen?	Ja	Nei
1.5. Reduseres plagene dersom du får tømt deg skikkelig for avføring?	Ja	Nei

### 2 Tilleggsspørsmål for å karakterisere plagene

(Sett ring rundt svaret)

Spørsmål	Svar	
2.1 Hvis du har diaré, hender det at avføringen er fast inn i mellom?	Ja	Nei
2.2 Hvis du har forstoppelse, hender det at avføringen er løs inn i mellom?	Ja	Nei
2.3 Er ufullstendig tømning av avføring et problem for deg?	Ja	Nei
2.4 Har du avføring om natta?	Ja	Nei
2.5 Hva har du mest av?	Diaré	
	Forstoppelse	
	Om lag likt	

### 3 Kvantisering av IBS symptomer

Angis på en skala fra 0 til 10, der 0 = ingen symptomer og 10 = alvorlige symptomer

(Angi med tall fra 0 til 10)

Spørsmål	Svar
3.1 Kvalme	
3.2 Oppblåsthet	
3.3 Magesmerter	
3.4 Forstoppelse	
3.5 Diaré	
3.6 Anoreksi (ulyst på mat)	

## Vedlegg 7: IBS-SSS

1. Har hatt tilfredsstillende lindring av dine IBS-smerter/-ubehag de siste 7 dager?  
Sett en ring rundt svaret ditt. **JA** **NEI**

2. a) Har du magesmerter? Sett en ring rundt svaret ditt. **JA** **NEI**

b) Dersom ja, hvor sterke er magesmertene? (marker på linja)

0 % \_\_\_\_\_ 100 %

Ingen smerte

Veldig mye smerte

c) Oppgi antall dager du har kjent magesmerter i løpet av en 10 dagers periode. Dersom du f.eks. skriver 4 betyr det at du har smerte 4 av 10 dager. Om du har smerte hver dag, skriver du 10.

Antall dager med smerte: \_\_\_\_\_

3. a) Har du oppblåst og/eller spent mage? Sett en ring rundt svaret ditt. **JA** **NEI**

b) Dersom ja, hvor mye plaget er du? (marker på linja)

0 % \_\_\_\_\_ 100 %

Ingen plager

Veldig mye plager

4. Hvor fornøyd er du med dine avføringsvaner? (marker på linja)

0 % \_\_\_\_\_ 100 %

Veldig fornøyd

Veldig misfornøyd

5. Angi med en strek på linja nedenfor hvor mye dine IBS- plager påvirker livet ditt generelt.

0 % \_\_\_\_\_ 100 %

Ingen påvirkning

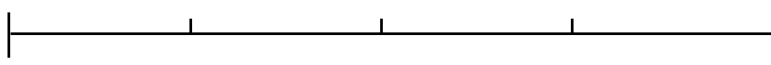
Stor påvirkning

## Vedlegg 8: Tilleggsspørsmål

### Lider du av følgende:

a) Kvalme og/eller oppkast?

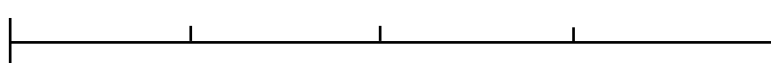
0 %  
aldri



100 %  
hele tiden

b) Vanskelig for å spise opp alt ved måltidet?

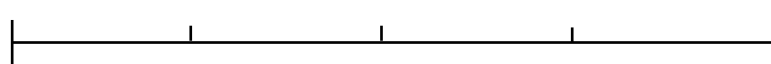
0 %  
aldri



100 %  
hele tiden

c) Hodepine?

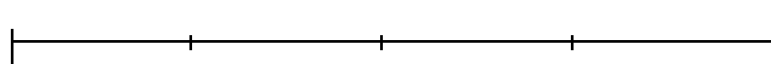
0 %  
aldri



100 %  
hele tiden

d) Ryggsmerter?

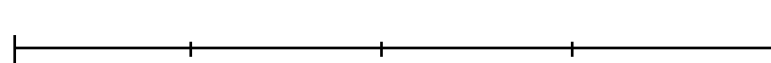
0 %  
aldri



100 %  
hele tiden

e) Uopplagt eller trøtt?

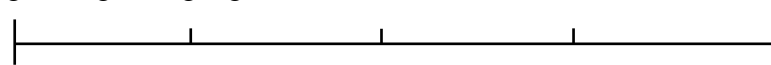
0 %  
aldri



100 %  
hele tiden

f) Raping og/eller gassavgang?

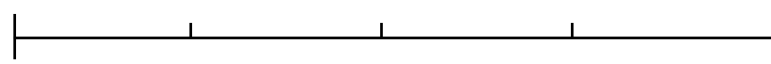
0 %  
aldri



100 %  
hele tiden

g) Halsbrann?

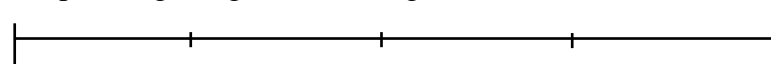
0 %  
aldri



100 %  
hele tiden

h) Hyppig eller plutselig trang til vannlating?

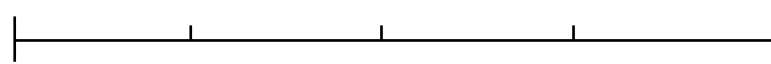
0 %  
aldri



100 %  
hele tiden

i) Smerter i låret?

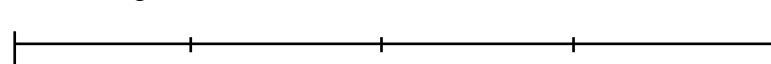
0 %  
aldri



100 %  
hele tiden

j) Smerte i muskler og ledd?

0 %  
aldri



100 %  
hele tiden

## Vedlegg 9: SF-36

### SF-36 SPØRRESKJEMA OM HELSE

**INSTRUKSJON:** Dette spørreskjemaet handler om hvordan du ser på din egen helse. Disse opplysningene vil hjelpe oss til å få vite hvordan du har det og hvordan du er i stand til å gjennomføre dine daglige gjøremål.

Hvert spørsmål skal besvares ved å sette en ring rundt det tallet som passer best for deg. Hvis du er usikker på hva du skal svare, vennligst svar så godt du kan.

1. Stort sett, vil du si din helse er:

(sett ring rundt ett tall)

Utmerket	1
Meget god	2
God	3
Nokså god	4
Dårlig	5

2. Sammenliknet med for ett år siden, hvordan vil du si at din helse stort sett er nå?

(sett ring rundt ett tall)

Mye bedre nå enn for ett år siden	1
Litt bedre nå enn for ett år siden	2
Omtrent den samme som for ett år siden	3
Litt dårligere nå enn for ett år siden	4
Mye dårligere nå enn for ett år siden	5

3. De neste spørsmålene handler om aktiviteter som du kanskje utfører i løpet av en vanlig dag. Er din helse slik at den begrenser deg i utførelsen av disse aktivitetene nå? Hvis ja, hvor mye?

(sett ring rundt ett tall på hver linje)



AKTIVITETER	Ja, begrenser meg mye	Ja, begrenser meg litt	Nei, begrenser meg ikke i det hele tatt
a. Anstrengende aktiviteter som å løpe, løfte tunge gjenstander, delta i anstrengende idrett	1	2	3
b. Moderate aktiviteter som å flytte et bord, støvsuge, gå en tur eller drive med hagearbeid	1	2	3
c. Løfte eller bære en handlekurv	1	2	3
d. Gå opp trappen flere etasjer	1	2	3
e. Gå opp trappen en etasje	1	2	3
f. Bøye deg eller sitte på huk	1	2	3
g. Gå mer enn to kilometer	1	2	3
h. Gå noen hundre meter	1	2	3
i. Gå hundre meter	1	2	3
j. Vaske deg eller kle på deg	1	2	3

4. I løpet av de siste 4 ukene, har du hatt noen av følgende problemer i ditt arbeid eller i andre dine daglige gjøremål på grunn av din fysiske helse?

(sett ring rundt ett tall på hver linje)

	JA	NEI
a. Du har måttet <b>redusere tiden</b> du har brukt på arbeid eller på andre gjøremål	1	2
b. Du har <b>utrettet mindre</b> enn du hadde ønsket	1	2
c. Du har vært hindret i å utføre <b>visse typer</b> arbeid eller gjøremål	1	2
d. Du har hatt <b>problemer</b> med å gjennomføre arbeidet eller andre gjøremål (for eksempel fordi det krevde ekstra anstrengelser)	1	2

5. I løpet av de siste 4 ukene, har du hatt noen av følgende problemer i ditt arbeid eller i andre dine daglige gjøremål på grunn av følelsesmessige problemer (som for eksempel å være deprimert eller engstelig)?

(sett ring rundt ett tall på hver linje)

	JA	NEI
a. Du har måttet <b>redusere tiden</b> du har brukt på arbeid eller på andre gjøremål	1	2
b. Du har <b>utrettet mindre</b> enn du hadde ønsket	1	2

c. Du har utført arbeidet eller andre gjøremål <b>mindre grundig</b> enn vanlig	1	2
---	---	---

6. I løpet av de siste 4 ukene, i hvilken grad har din fysiske helse eller følelsesmessig problemer hatt innvirkning på din vanlige sosiale omgang med familie, venner, naboer eller foreninger?

(sett ring rundt ett tall)

Ikke i det hele tatt	1
Litt	2
En del	3
Mye	4
Svært mye	5

7. Hvor sterke kroppslige smerter har du hatt i løpet av de siste 4 ukene?

(sett ring rundt ett tall)

Ingen	1
Meget svake	2
Svake	3
Moderate	4
Sterke	5
Meget sterke	6

8. I løpet av de siste 4 ukene, hvor mye har smerter påvirket ditt vanlige arbeid (gjelder både arbeid utenfor hjemmet og husarbeid)?

(sett ring rundt ett tall)

Ikke i det hele tatt	1
Litt	2
En del	3
Mye	4
Svært mye	5

9. De neste spørsmålene handler om hvordan du har følt deg og hvordan du har hatt det de siste 4 ukene. For hvert spørsmål, vennligst velg det svaralternativet som best beskriver hvordan du har hatt det. Hvor ofte i løpet av de siste 4 ukene har du:

(sett ring rundt ett tall på hver linje)

	Hele tiden	Nesten hele tiden	Mye av tiden	En del av tiden	Litt av tiden	Ikke i det hele tatt
a. Følt deg full av tiltakslyst	1	2	3	4	5	6
b. Følt deg veldig nervøs?	1	2	3	4	5	6
c. Vært så langt nede at ingenting har kunnet muntre deg opp?	1	2	3	4	5	6
d. Følt deg rolig og harmonisk?	1	2	3	4	5	6
e. Hatt mye overskudd?	1	2	3	4	5	6
f. Følt deg nedfor og trist?	1	2	3	4	5	6
g. Følt deg sliten?	1	2	3	4	5	6
h. Følt deg glad?	1	2	3	4	5	6
i. Følt deg trett?	1	2	3	4	5	6

10. I løpet av de siste 4 ukene, hvor mye av tiden har din fysiske helse eller følelsesmessige problemer påvirket din sosiale omgang (som det å besøke venner, slektninger osv.)?

(sett ring rundt ett tall)

Hele tiden	1
Nesten hele tiden	2
En del av tiden	3
Litt av tiden	4
Ikke i det hele tatt	5

11. Hvor RIKTIG eller GAL er hver av de følgende påstander for deg?

(sett ring rundt ett tall på hver linje)

	Helt riktig	Delvis riktig	Vet ikke	Delvis gal	Helt gal
a. Det viker som jeg blir syk litt lettere enn andre	1	2	3	4	5
b. Jeg er like frisk som de fleste jeg kjenner	1	2	3	4	5
c. Jeg tror at helsen min vil forverres	1	2	3	4	5
d. Jeg har utmerket helse	1	2	3	4	5

## Vedlegg 10: Kostregistrering



### KOSTREGISTRERING

NAVN \_\_\_\_\_

ADRESSE \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

FØDSELSNR \_\_\_\_\_

HØYDE \_\_\_\_\_

VEKT \_\_\_\_\_

KLINISK ERNÆRINGSFYSIOLOG \_\_\_\_\_

Skjemaet returneres i utfylt stand til:

Avdeling for klinisk ernæring  
Haukeland Universitetssykehus  
5021 Bergen

Tlf. 55 97 38 32

INNEN: \_\_\_\_\_

## Slik går du frem:

For at vi skal kunne beregne næringsstoffinntaket ditt så nøyaktig som mulig, er det nødvendig at du noterer *alt* du spiser og drikker i løpet av en 4 dagers sammenhengende periode. Perioden onsdag til lørdag (evt. søndag til onsdag) er best, for da får du med én helgedag.

### Det er vesentlig at du spiser slik som du pleier i registreringsperioden.

- Angi klokkeslett for hver gang du spiser eller drikker noe.
- Beskriv mat og drikke så nøyaktig som mulig
  - *Brød*: Type, navn, grovhet, tykkelse på skiver, antall skiver. Ev. rundstykke, knekkebrød..
  - *Fett på brødet*: Type, navn, mengde, lett eller vanlig
  - *Pålegg*: Type, mengde, produktnavn, lett eller vanlig
  - *Middag*: Type kjøtt, fisk, kjøttfarse-/fiskeprodukt. Produktnavn. Fettprosent.
  - *Frukt og grønnsaker*: Rå, kokt eller hermetisk.
- Beskriv hvordan maten er tilberedt.
  - Kokt, bakt, stekt, grillet eller varmet i mikrobølgeovn
  - Er maten er rensset for skinn og/eller fett?
- Hjemmelagede matretter beskrives i detalj, gjerne ved å skrive ned oppskriften bak på arket.
- Notér alt tilbehør, som saus, pickles, rømme, dressing eller krem, med navn/produsent. Oppgi også om du bruker sukker på gryn, grøt eller i te.
- Få med alle mellommåltider, samt tilfeldig spising og drikke utenom de faste måltidene.
- Kosttilskudd, som tran, vitamintabletter o.l. skal også noteres, med navn, produsent og mengde.
- Mengder kan beskrives på følgende måte:
  - aller helst skal du veie maten og føre mengden opp i gram
  - hvis du ikke kan veie, kan du angi mengder i husholdningsmål, som spiseskje, glass, desiliter eller antall, alt ettersom hva som er hensiktsmessig
  - oppgi størrelse på glassene du bruker i dl

### Eksempel:

<b>Kl</b>	<b>Tirs dag 14 / 1 / 11</b>	<b>Produktnavn/Produsent</b>	<b>Vekt</b>
0730	1 butikkskåret skive kneip	Bakers	30g
	m/ skrapet lag margarin	Soft Soya	
	3 høvelskiver hvitost, 16% fett	Norvegia, Tine	
	1 stor grapefrukt		200g
	1 stort glass lettmeik (Stort glass = 2 dl)	Tine	
1100	1 beger fruktyoghurt	Yoplait Dobbel 0%, mango	125g
	1 melkesjokolade	Freia	100g
	1 kopp svart kaffe		150g
1500	kokt torsk		140g
	3 små potete, kokt		150g
	3 toppede ss revet gulrot		
	1 ss remulade	Idun	
	2 store glass saft	Lerum uten tilsatt sukker	











## Vedlegg 11: Overholdelse gjennom seks uker

### Overholdelse av lav-FODMAP dietten gjennom 6 uker

Hvor fornøyd er du med lav-FODMAP dietten som symptomlindring?

Svært fornøyd

Svært misfornøyd

0%

100%

Kan du tenke deg å fortsette på dietten:

- Ja
- Kanskje
- Nei
- Kun dersom jeg får videre veiledning

Hvis nei, hvorfor:

- For tidkrevende
- Savner for mange matvarer
- Ble ikke bedre
- For dyrt

Hvor nøye har du fulgt lav-FODMAP dietten gjennom de 6 ukene?

Ikke fulgt den i det hele tatt

Kun spist lav-FODMAP mat

0%

100%

Hvor ofte hadde du avvik fra dietten løpet av de 6 ukene:

- Ingen ganger
- 1-5 ganger i løpet av de 6 ukene
- 1-3 ganger i uken
- 4-6 ganger i uken

Hvor store mengder FODMAPs inntok du ved avvik fra dietten?

- En munnfull
- 2-5 munnfull
- Et helt måltid
- Alle måltidene i løpet av dagen

Hvor lenge gikk du på dietten før du spiste matvarer med FODMAPs :

- Ingen dager
- 1-3 dager
- 4-7 dager
- 2-3 uker
- 3-5 uker

Hvilken matvarer inneholdt avvik fra dietten:

- Fruktose**holdige matvarer som eple, pære, honning, juice, tørket frukt (rosiner, svsker, aprikos), aspartes
- Laktose**holdige matvarer som melk/fløte/yoghurt og matvarer med laktose (vafler, boller, kaker, is etc.), melkesjokolade.
- Fruktan**holdige matvarer som inneholder hvete, rug og bygg som for eksempel brød, boller, vafler, kjeks, middagsmat med hvetemel.
- Fruktan**holdige matvarer som inneholder løk eller hvitløk, f.eks middagsmat, krydder, ferdigretter.
- Galaktan**holdige matvarer som bønner, linser, kikerter eller pistasjnøtter.
- Polyoler** som man finner i sukkerfrie pastiller eller tyggis.
- Polyoler** som man finner i avokado, aprikos, blomkål, plomme, vannmelon.

Hvordan synes du det var å følge dietten:

Kjempelett

Veldig utfordrende

0%



100%

Hvorfor spiste du matvarer som inneholdt FODMAPs:

- Spiste kun lav-FODMAP mat
- Ikke tilgang på lav-FODMAP mat på restaurant/gatekjøkken
- For tidkrevende å lage lav-FODMAP mat
- Hadde lyst på mat med FODMAP
- Lav-FODMAP mat var for dyr
- Visste ikke at matvaren inneholdt FODMAPs

Hvor fornøyd er du med informasjonen du fikk om dietten:

- Meget fornøyd
- Fornøyd
- Ok
- Misfornøyd
- Meget misfornøyd

## Vedlegg 12: Opprettholdelse av FODMAP-BD én måned etter intervensjon

### Overholdelse av lav-FODMAP dietten én måned etter diettsslutt

Har du fulgt dietten de siste 4 ukene?

- Ja
- Litt
- Innimellom
- Nei

Hvor godt har du oppretthold lav-FODMAP dietten etter 1 mnd?

Gått tilbake til  
mitt normale kosthold

Kun spist lav-FODMAP

0%  100%

Hva er grunnen til at du ikke spiser 100 % lav-FODMAP lenger?

- Ikke aktuelt, følger fortsatt dietten for fullt
- Merket ikke noe effekt av dietten
- Merket ikke god nok effekt til å ofre mitt vanlige kosthold
- Det er kun noen matvarer jeg reagerer på
- Savnet for mange matvarer

Dersom du har fulgt dietten, har du reintrodusert noen FODMAPs?

- Ja
- Nei
- Kun noen matvarer
- Prøvd, men ble dårlig av alt

Hvordan synes du det var å reintrodusere matvarer til dietten?

Kjempelett

Meget vanskelig

0%  100%

Hva var utfordrende med reintroduisering av matvarer:

- Visste ikke hvordan jeg skulle gjøre det
- At jeg mest sannsynligvis kom til å få symptomer av den matvaren
- Vanskelig å skille «normale symptomer» med strikt diett (jeg ble ikke helt frisk med dietten) og symptomer jeg evt får når jeg innfører ulike FODMAPs igjen
- Vanskelig å vite om jeg fikk symptomer fra akkurat den matvaren

- Hadde ikke problemer med re-introduisering
- Ville ikke reintrodusere noen matvarer

Hva var det du prøvde å reintrodusere først?

- Fruktose**holdige matvarer som eple, pære, honning, juice, tørket frukt (rosiner, svsker, aprikos), asparges
- Laktose**holdige matvarer som melk/fløte/yoghurt og matvarer med laktose (vafler, boller, kaker, is etc.), melkesjokolade.
- Fruktan**holdige matvarer som inneholder hvete, rug og bygg som for eksempel brød, boller, vafler, kjeks, middagsmat med hvetemel.
- Fruktan**holdige matvarer som inneholder løk eller hvitløk, f.eks middagsmat, krydder, ferdigretter.
- Galaktan**holdige matvarer som bønner, linser, kikerter eller pistasjnøtter.
- Polyoler** som man finner i sukkerfrie pastiller, tyggis, avokado, aprikos, blomkål, plomme, sopp og vannmelon.

Kommer du til å fortsette på lav- FODMAP dietten fremover?

- Ja, 100 %
- Delvis
- Nei
- Kanskje

Hvilken type FODMAP tror du at du ikke tåler? Flere kan krysses av.

- Tåler alle
- Tåler ingen
- Fruktose**holdige matvarer som eple, pære, honning, juice, tørket frukt (rosiner, svsker, aprikos), asparges
- Laktose**holdige matvarer som melk/fløte/yoghurt og matvarer med laktose (vafler, boller, kaker, is etc.), melkesjokolade.
- Fruktan**holdige matvarer som inneholder hvete, rug og bygg som for eksempel brød, boller, vafler, kjeks, middagsmat med hvetemel.
- Fruktan**holdige matvarer som inneholder løk eller hvitløk, f.eks middagsmat, krydder, ferdigretter.
- Galaktan**holdige matvarer som bønner, linser, kikerter eller pistasjnøtter.
- Polyoler** som man finner i sukkerfrie pastiller, tyggis, avokado, aprikos, blomkål, plomme, sopp og vannmelon.

## Vedlegg 13: Informasjon til fruktose- og laktulose pusteprøver



### Deltakelse i forskningsprosjekt:

*Relasjon mellom inntak av FODMAP og symptomer hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom i remisjonsfase som har irritabel tarm*

---

### Velkommen til time ved Medisinsk poliklinikk/dagenhet.

Du har fått time til fruktosetest. Møt fastende og presis.

Oppmøtested: Sentralblokken, 2 etg. Vent ved ekspedisjonsluken i Medisinsk Poliklinikk.

Dersom du ikke ha mulighet til å komme, vennligst gi beskjed snarest.

Kontakt Frida van Megen på telefonnummer 47949136.

### Informasjon – fruktosetest

Dette er en pusteprøve hvor vi måler din produksjon av hydrogen- og metangass i utåndingsluft. Første måling gjøres før du drikker fruktose blandet i vann (25 g blandet i 250 ml vann), og så blåser du hvert kvarter i tre timer.

Totalt tar undersøkelsen litt over 3 timer.

Undersøkelsen kan være en gruppetest.

### Husk:

- Du må ha fastet **minst 10 timer** i forkant. (ikke spise, drikke, røyke eller snuse).
  - Kun et halvt glass vann kan drikkes før undersøkelsen.
- Unngå mat som fordøyes sakte (brødprodukter med hele korn og tunge middagsmåltider)
- Du må ikke sove eller være særlig fysisk aktiv den siste halve timen før og under undersøkelsen.
- Du må ikke ha brukt **antibiotika** siste uke før undersøkelsen.
- Pga. allergi hos behandler og andre pasienter vennligst unngå brukt av **parfymerte produkter og klær som har vært i forbindelse med dyr** når du kommer til undersøkelsen.

Vennlig hilsen

Frida van Megen

Masterstudent i Klinisk Ernæring

Tlf: 47949136

Mail: frida.megen@student.uib.no

## Deltakelse i forskningsprosjekt:



*Relasjon mellom inntak av FODMAP og symptomer hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom i remisjonsfase som har irritabel tarm*

---

### Velkommen til time ved Medisinsk poliklinikk/dagenhet.

Du har fått time til karbohydratintoleransetest (undersøkelse av bakteriell overvekst i tynntarm, og gassproduksjon). Møt fastende og presis.

Oppmøtested: Sentralblokken, 2 etg. Vent ved ekspedisjonsluken i Medisinsk Poliklinikk. Dersom du ikke ha mulighet til å komme, vennligst gi beskjed snarest. Kontakt Frida van Megen på telefonnummer 47949136.

### Informasjon – Karbohydratintoleransetest (undersøkelse av bakteriell overvekst i tynntarm og gassproduksjon)

Dette er en pusteprobe hvor vi måler din produksjon av hydrogen- og metangass i utåndingsluft. Første måling gjøres før du drikker laktulose blandet i vann (10g av et sukker løst i 120 ml vann), og så blåser du hvert kvarter i tre timer.

Totalt tar undersøkelsen litt over 3 timer.

Undersøkelsen kan være en gruppetest.

#### Husk:

- Du må ha fastet **minst 10 timer** i forkant. (ikke spise, drikke, røyke eller snuse).
  - Kun et halvt glass vann kan drikkes før undersøkelsen.
- Unngå mat som fordøyes sakte (brødprodukter med hele korn og tunge middagsmåltider)
- Du må ikke sove eller være særlig fysisk aktiv den siste halve timen før og under undersøkelsen.
- Du må ikke ha brukt **antibiotika** siste uke før undersøkelsen.
- Pga. allergi hos behandler og andre pasienter vennligst unngå brukt av **parfymerte produkter og klær som har vært i forbindelse med dyr** når du kommer til undersøkelsen.

Vennlig hilsen  
Frida van Megen  
Masterstudent i Klinisk Ernæring  
Tlf: 47949136  
Mail: [frida.megen@student.uib.no](mailto:frida.megen@student.uib.no)

## Vedlegg 14: Symptomskjema etter pusteprøve

### Symptomskjema etter pustetest

Vennligst fyll ut dette skjemaet dagen etter at du gjorde pustetesten ved Medisinsk Poliklinikk, Haukeland Universitetssjukehus og returner skjemaet i vedlagte, frankerte konvolutt så snart som mulig.

Fødselsnummer: \_\_\_\_\_ Navn: \_\_\_\_\_

Adresse: \_\_\_\_\_

Postnummer: \_\_\_\_\_ Sted: \_\_\_\_\_

Pustetesten ble utført: \_\_\_\_\_ Dato: \_\_\_\_\_

Skjemaet ble utfyllt: \_\_\_\_\_ Dato: \_\_\_\_\_

	Ja	Nei
Har du hatt noen form for smerter, plager eller ubehag i magen under eller etter at du var til pustetest? Kryss av for ja eller nei.		

Hvis nei – vennligst lever/send skjemaet tilbake til sykehuset snarest mulig.  
Hvis Ja – vennligst fyll ut hele skjemaet før det leveres/sendes tilbake.

	Ja	Nei
Hvis ja - var smertene, plagene eller ubehaget de har hatt i magen av samme type som du av og til har ellers også?		
Hvis ja - på spørsmålet ovenfor – var smertene, plagene eller ubehaget mer uttalt (merkbar), enn vanlig?		

Når begynte mageplagene/ubehaget? (Sett ett kryss ved det riktige tidspunktet).

Mens jeg holdt på med pustetesten	
0-2 timer etter avsluttet pustetest	
2-4 timer etter avsluttet pustetest	
4-8 timer etter avsluttet pustetest	
Mer enn 8 timer etter avsluttet pustetest	

Fortsetter på neste side!



Beskriv plagene dine. Viktig å beskrive både hvor alvorlige de var og hvor lenge de varte. Sett kryss i riktig rute.  
 Hvis alvorlighetsgraden dokumenteres med "mild", "moderat" eller "alvorlig", er det viktig at du også krysser for "varighet i timer".

**Forklaring:**

- Ingen: Ikke hatt denne plagen
- Mild: Så lite plaget at et ikke har forstyrret mine daglige gjøremål
- Moderat: Så plaget at det har forstyrret mine daglige gjøremål, men jeg har fått gjort det jeg hadde planlagt
- Alvorlig: Så mye plaget at jeg ikke har fått gjennomført mine planlagte gjøremål

	Alvorlighetsgrad				Varighet i timer			
	Ingen	Mild	Moderat	Alvorlig	0 - 2	2 - 4	4 - 8	Over 8
Smerte/ubehag								
Rumling/uro								
Luftplager								
Løs mage/diaré								
Forstoppelse								

Takk for at tok deg tid til å fylle ut skjemaet.

Vennlig hilsen

Medisinsk avdeling  
 Gastroenterologisk seksjon  
 Haukeland Universitetssjukehus

## Vedlegg 15: Informasjon- og samtykkeskjema



### Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet:

#### *Relasjon mellom inntak av FODMAP og symptomer hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom i remisjonsfase som har irritabel tarm*

#### **Bakgrunn og hensikt**

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie for å se på effekten av en lav-FODMAP diett. FODMAP står for fermenterbare oligo-, di-, og monosakkarider og polyoler. Dette er karbohydrater som gir næring til bakterier i tarmen. Matvarer som inneholder FODMAPs er blant annet hvete, rug, melkeprodukter, løk, bønner, søtstoffer, epler, mango, brokkoli og plommer. Dietten går ut på å unngå å spise matvarer som inneholder FODMAPs.

Du er valgt ut til å bli spurt om å delta i studien fordi du enten har Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt, og i tillegg har symptomer på irritabel tarm. Det finnes forskning på at lav-FODMAP diett kan bedre symptomene ved irritabel tarm. Dette gjelder også for personer som har inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller Ulcerøs kolitt) som har lite sykdomsaktivitet (dvs. at du er i remisjonsfase), men som er plaget med irritabel tarm. Det er imidlertid ikke nok bevis for å anbefale dietten til alle, og derfor spør vi at du er med på denne studien for å få vite mer om dietten er effektiv.

Studien er et pilotprosjekt utført av en masterstudent i klinisk ernæringsfysiologi, veiledet av overlege / professor Jan Gunnar Hatlebakk ved Universitetet i Bergen og Haukeland Universitetssykehus, som er ansvarlig for prosjektet.

#### **Hva innebærer studien?**

Studien innebærer at du over en periode på 6 uker spiser en spesiell kost som inneholder lite FODMAPs. Det betyr at du må kutte ut ulike typer matvarer. Du vil senere få en detaljert oversikt over matvarer du ikke kan spise, og en liste med alternativer til de matvarene du må kutte ut. Dersom du velger å delta i studien, så vil du bli invitert til et møte der du får utdypende forklaring om hva som skal skje i studien, og om lav- FODMAP dietten. Du skal møte opp på Haukeland Universitetssykehus maksimalt 5-6 ganger for å ta pustep prøver og en blodprøve, og for samtaler med studenten i klinisk ernæringsfysiologi. Du skal også avgi en avføringsprøve (dersom du ikke nylig har gjort det), fylle ut noen spørreskjemaer og fylle ut en kostdagbok for 4 dager. Avføringsprøve, spørreskjemaer og kostdagbok kan gjøres hjemme og sendes i posten.

#### **Mulige fordeler**

Fordelen ved å gå på lav-FODMAP diett er en mulig bedring i symptomene på irritabel tarm. Det betyr muligens mindre diaré, mindre forstoppelse, mindre smerter og/eller mindre oppblåsthet. En bedring av symptomer fra tarmen vil ofte også medføre en bedring i livskvalitet.

#### **Mulige ulemper**

Det er usannsynlig at studien kan medføre bivirkninger eller ubehag. Det er mulig at du ikke får noen bedring av dietten, men utover dette er det ingen risiko forbundet med studien. Du må møte opp på Haukeland Universitetssykehus 5-6 ganger, noe som kan oppleves som belastende og/eller tidskrevende for enkelte. Du må også ta en blodprøve og en avføringsprøve, i tillegg til tre pustep prøver. Du trenger ikke ta blodprøve og/eller avføringsprøve dersom du nylig har gjort det. Dietten du skal følge fører også

til at du sannsynligvis må kutte ut en del matvarer som du vanligvis spiser, noe som kan oppleves som vanskelig for mange. Det kan også være en utfordring å gå på diett i sosiale sammenhenger.

### **Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?**

Blodprøven og avføringsprøven tatt av deg, og informasjonen som registreres om deg, skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysninger og prøver vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennerende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Det betyr at opplysningene er aidentifiserte. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Blodprøven og avføringsprøven destrueres etter at nødvendige analyser er tatt. Vi vil så langt som mulig søke å publisere resultatene, men slik at ikke identiteten din kommer frem.

### **Frivillig deltakelse**

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst, uten å oppgi noen grunn, trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dette vil ikke få noen konsekvenser for din videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side av dette skrivet. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte student i klinisk ernæringsfysiologi Frida van Megen på telefonnummer 47949136 eller på e-post [frida.megen@student.uib.no](mailto:frida.megen@student.uib.no). Eventuelt kan ansvarlig lege Jan Gunnar Hatlebakk kontaktes på telefonnummer 97707817 eller på e-post [jan.hatlebakk@helse-bergen.no](mailto:jan.hatlebakk@helse-bergen.no).

**Ytterligere informasjon om studien finnes i kapittel A – utdypende forklaring av hva studien innebærer.**

**Ytterligere informasjon om biobank, personvern og forsikring finnes i kapittel B – Personvern, biobank, økonomi og forsikring.**

**Samtykkeerklæring følger etter kapittel B.**

## **Kapittel A- utdypende forklaring av hva studien innebærer**

### **Kriterier for deltakelse**

Du er valgt ut til å forespørres til å delta i studien fordi du enten har Crohns sykdom eller Ulcerøs kolitt, og i tillegg har symptomer på irritabel tarm. Du er også inne i en rolig sykdomsfase (remisjonsfase), og har ikke gjennomgått noen store operasjoner i mage-tarm kanalen. I tillegg er du mellom 18 og 65 år gammel, og du har ikke nylig prøvd en lav-FODMAP diett.

### **Bakgrunnsinformasjon om studien**

Matvarer som inneholder mye FODMAPs (fermenterbare oligo-, di-, og monosakkarider og polyoler) kan gi plager fra mage-tarm området, særlig hos de med irritabel tarm. Mat som inneholder FODMAP blir fermentert i tykktarmen. Det betyr at bakterier i tykktarmen omdanner ufordøyd mat til gass og til energi (korte fettsyrer). Dette er en nødvendig og viktig prosess, og det er blant annet essensielt for tarmcellenes helse. Fermentering er noe som i ulik grad skjer hos alle mennesker, men de med irritabel tarm får antageligvis mer plager av dette enn friske.

Ved irritabel tarm skjer det en unormal respons i mage-tarm kanalen som kan skyldes overfølsomhet i tarmen. Det kan også skyldes en unormal respons fra nervesystemet i tarmen, en forstyrrelse i bakteriefloraen, motilitetsforstyrrelse (unormal bevegelse av tarminnholdet) eller smerter på grunn av gassdannelse fordi det blir en utvidelse av tarmen. Dette kan gi de typiske symptomene på irritabel tarm, som oppblåsthet, magesmerter, gassdannelse, diaré og/eller forstoppelse. Tanken ved lav-FODMAP diett er å redusere inntak av mat som kan fermenteres av bakterier slik at det blir mindre fermentering i tarmen, og dermed mindre plager.

### **Blodprøver og avføringsprøve**

Før oppstart av studien skal du ta en blodprøve for å sjekke betennelsesverdier. Dette er for å kontrollere at din inflammatoriske tarmsykdom er under kontroll, dvs. at du er i remisjon. Blodprøven tas på sykehuset i forbindelse med gruppemøtet før oppstart av selve dietten. Du skal også avgi en avføringsprøve som skal analyseres. Det er for å se på et protein som het Kalprotectin, som gir en indikasjon for sykdomsaktiviteten. Avføringsprøven kan tas hjemme og sendes i posten i en spesial emballasje. Du trenger ikke å ta blodprøve eller avføringsprøve dersom du nylig har gjort det.

### **Tidsskjema – hva skjer og når skjer det?**

Du har blitt kontaktet og blitt forespurt om å delta i studien. Dersom du er villig til å prøve dietten signerer du samtykkeskjemaet bakerst i dette skrevet. Du skal også fylle ut et skjema for at vi skal være sikre på at du har irritabel tarm.

Du har blitt invitert til å komme for å ta en pusteprobe for å finne ut om du har fruktosemalabsorpsjon. Der vil studenten i klinisk ernæringsfysiologi gi grundig informasjon om dietten og hva som skal skje fremover. Du vil også motta et oppskrift- og informasjonshefte og en bok om dietten. Samtidig med pusteproven skal du fylle ut noen skjemaer som angir hvor plaget du er av irritabel tarm, og hvordan det påvirker din livskvalitet.

Omtrent én uke etter pusteproven ønsker vi at du kommer tilbake for å ta en ny pusteprobe for å måle fermenteringskapasitet i tarmen, og om du eventuelt har bakteriell overvekst.

Pusteprøvene foregår på Haukeland Universitetssykehus. Hver prøve tar nøyaktig 3 timer og du puster inn i et rør hvert 15.min. Litt ventetid før og etter må beregnes. Pusteprøvene er frivillige og de er ingen forutsetning for å delta i studien. Men det kan gi nyttig informasjon som kan hjelpe deg til å minske IBS- symptomene.

Mellom disse to pusteprøvene ønsker vi at du fyller ut en kostregistrering, som du da tar med på neste pusteprøve. Da skal du registrere alt du spiser i løpet av 4 dager ved hjelp av en kostdagbok, slik at du kan få kostråd i forhold til dietten ut fra hva du vanligvis spiser.

Dersom du ikke ønsker å delta på pusteprøvene så kan du likevel være med i studien. Da avtaler vi et møte, hvor du vil få informasjon om dietten. Du skal da også fylle ut skjemaer, signere samtykkeskjema og motta oppskrift- og informasjonshefte.

Dersom du ikke nylig har tatt en blodprøve eller en avføringsprøve, så avtaler vi et møte på Haukeland Universitetssykehus. Da vil du få informasjon om dietten, rekvisisjon til en blodprøve, samt instruksjer og utstyr til å ta en avføringsprøve hjemme. Avføringsprøven sendes i posten i en konvolutt du vil motta.

Etter den siste pusteprøven starter du på dietten, eller eventuelt etter møtet hvis du ikke tar pusteprøver. Det betyr at du skal gå på en lav-FODMAP diett i 6 uker. Du vil få detaljert informasjon på hva som ikke kan spises og eventuelle alternativer til den matvaren i forkant. Etter 3 uker på dietten vil det bli en oppfølgingssamtale der du får mulighet til å ta opp eventuelle problemer eller spørsmål. Du har også mulighet til å ringe studenten når som helst hvis det oppstår problemer underveis. Du kan eventuelt også ringe den ansvarlige legen (tlf. nr. står lenger frem i skrivet). Den siste uken på dietten skal du igjen notere ned alt du spiser i løpet av 4 dager med en kostdagbok. Deretter avtaler vi et tidspunkt for en ny pusteprøve(kun én denne gangen) for å se om fermenteringskapasiteten er endret i forhold til før du startet på dietten. Under den siste pusteprøven skal vi gå gjennom kostdagboken og du skal fylle ut noen skjemaer. Du vil også få informasjon om videre kostråd ut fra om dietten var effektiv eller ikke. Etter pusteprøven er du ferdig med dietten, og du kan spise akkurat det du selv vil.

Omtrent én måned etter at du har fullført dietten vil du igjen bli invitert til en oppfølgingssamtale. Da skal vi snakke om hvordan det har gått den siste måneden. Du vil også få videre kostråd ved behov, og hjelp til å gjeninnføre forskjellige grupper av FODMAP hvis det er aktuelt.

### **Alternative prosedyrer dersom du velger å ikke delta i studien:**

Dersom du ikke ønsker å delta i studien vil det ikke få noen konsekvenser for din videre behandling. Dersom du underveis i studien ønsker å trekke deg kan du ta kontakt når som helst. Da vil du bli invitert til en samtale, og eventuelle problemer vil bli diskutert. Du har selvfølgelig fortsatt rett til å slutte i studien når som helst uten å oppgi grunn. Dersom du ønsker å slutte med dietten, så vil du få tilbud om å få andre generelle råd for hva du kan gjøre for å lindre symptomene.

### **Studiedeltakerens ansvar:**

Som deltaker i denne studien ber vi om at du setter deg inn i informasjonen så godt som mulig. Tid og dato for møtene og eventuelt pusteprøvene skal avtales slik at det passer for begge parter. Du må også møte opp til avtalt tid, eller eventuelt ringe i god tid hvis timen ikke passer. Du har også ansvar for å fylle ut skjemaene som avtalt, og sende de i posten før avtalt frist. På det første møtet med studenten vil du få mer nøyaktig informasjon enn det som står i dette skrivet.

**Endringer i planen:**

Dersom det skjer en endring i planen, eller en tidligere avslutning av dietten, vil du bli informert så raskt som mulig. Du vil også bli orientert dersom ny informasjon blir tilgjengelig som kan føre til at du ikke lenger vil delta i studien. Dersom det oppstår en uforutsett hendelse som gjør at studien må avsluttes vil du bli kontaktet snarest mulig.

**Utgifter**

Du vil få kompensasjon for reiseutgiftene til og fra Haukeland Universitetssykehus. Du får ikke kompensasjon for eventuell tapt arbeidstid, godtgjørelse for deltakelse eller tilskudd til diett.

## **Kapittel B - Personvern, biobank, økonomi og forsikring**

### **Personvern**

Opplysninger som registreres om deg er informasjon om symptomer og livskvalitet fra to forskjellige skjemaer. Resultater fra blodprøven og avføringsprøven vil også bli registrert, men selve prøvene vil bli destruert etter at analysen er gjort. Kontaktinformasjon (navn og telefonnummer) om deg vil bli lagret. Det er kun vi som holder på med studien som har tilgang til opplysninger om deg, og de vil bli lagret innelåst i et skap på studieleders kontor.

### **Biobank**

Avføringsprøver og blodprøver kastes etter analyse, det vil si at det ikke opprettes en biobank.

### **Utlevering av materiale og opplysninger til andre**

Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også ditt samtykke til at prøver og aidentifiserte opplysninger kun brukes til denne studien ved Haukeland Universitetssykehus i Bergen. Aidentifiserte opplysninger skal ikke sendes til andre foretak eller foretak i andre land.

### **Retten til innsyn og sletting av opplysninger om deg og sletting av prøver**

Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner.

### **Økonomi og Haukeland Universitets rolle**

Studien er finansiert gjennom forskningsmidler fra gastroenterologisk seksjon ved Klinisk Institutt 1 ved Universitetet i Bergen. De vil bidra med personell til analyser av avføringsprøver, blodprøver og pustep prøver. Det er ingen mulige interessekonflikter.

### **Forsikring**

Forsikringsordningen som gjelder er pasientskadeerstatning, idet du som deltaker er under behandling ved Haukeland Universitetssykehus.

### **Informasjon om utfallet av studien**

Du har som deltaker i studien rett til å få informasjon om utfallet av studien når dette er klart. Det vil mest sannsynligvis bli rundt mai 2014.

## **Samtykke til deltakelse i studien**

Jeg er villig til å delta i studien

-----  
(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

-----  
(Signert, rolle i studien, dato)



## Vedlegg 16: Informasjon- og oppskriftshefte

OBS! 22 sider med oppskriftene er klippet ut.

# Lav- FODMAP diett

## Oppskrifter og tips



Utarbeidet høsten 2013:

**Ingvild Thun**  
**Monica Linnea Ones**  
**Camilla Kristianslund**  
**Frida van Megen**

Masterstudenter i Klinisk Ernæring ved  
Universitetet i Bergen 2012-2014

## Hva er FODMAP?

FODMAP er forkortelse for:

**F**ermenterbare – bakteriell nedbrytning av karbohydrater i tarm

**O**ligosakkarider – karbohydrater som består av opptil 20 enheter

**D**isakkarider – karbohydrater som består av to enheter (feks melkesukker, laktose, består av en enhet glukose og en enhet galaktose)

**M**onosakkarider – karbohydrater som består av en enkelt enhet (feks fruktose, glukose og galaktose)

**A**nd

**P**olyoler – sukkeralkoholer som ofte ender på -ol (for eksempel maltitol, sorbitol, erythritol, mannitol, xylitol)

Dette er karbohydrater som kan absorberes dårlig i tynntarmen. Siden de er relativt små i størrelse, kan de trekke til seg vann ut i tykktarmen og dermed forårsake diaré. I tykktarmen vil disse ufordøyde karbohydratene bli brutt ned av bakterier. Dette fører til gassproduksjon som kan gi magesmerter, økt avgang av tarmgass og kvalme.

Lav FODMAP-diett går ut på at noen av disse karbohydratene skal unngås i en periode.

FODMAP er kun karbohydrater, det vil si at animalske produkter (kjøtt, fisk, egg, fjærkre) og fettstoffer kan spises fritt.



Figur 1: Eple må unngås pga innhold av fruktose og polyoler.

## Hvilke karbohydrater omfattes?

*Fruktoseoverskudd i forhold til glukose*

Fruktose (fruktsukker) blir best tatt opp i tynntarmen dersom det kan tas opp sammen med glukose (druesukker). Dersom det er mer fruktose enn glukose i en matvare vil overskuddet av fruktose i tarmen ofte kunne gi symptomer. Fruktose finnes naturlig i frukt og tilsettes ofte i

ulike matvarer, feks syltetøy og sportsdrikke. Derfor bør du være oppmerksom på mat som er tilsatt fruktose, glukose-fruktosesirup, fruktose-glukosesirup og “high fructose corn syrup” (kan også deklarerer som maissirup eller fruktosesirup).

### Laktose

Laktose (melkesukker) finnes naturlig i melk og melkeprodukter. Dette karbohydratet består av to enheter som spaltes i tynntarmen ved hjelp av enzymet laktase. Avhengig av genetikk, etnisitet, andre tarmsykdommer og alder vil noen ha dårlig evne til å bryte ned laktose, og ufordøyd laktose vil skape symptomer i tarmen. En del melkeprodukter (gule/hvite oster som gulost, mozzarella, feta, brie, camembert, og smør) inneholder lite laktose og vil ofte gå greit å spise. I tillegg finnes det en del laktosefrie alternativer som kan benyttes (laktosefrie yoghurt, melk, fløte, rømme, biola). Soya-, havre- og risprodukter kan også være et laktosefritt alternativ til melk og melkeprodukter.



Figur 2: Det finnes flere laktosefrie produkter

### Fruktaner (inulin og fruktooligosakkarider (FOS))

Fruktaner er oligosakkarider som består av 2-20 sukkerenheter. Disse finnes naturlig i mange planter. Blant annet hvete, rug, løk og hvitløk inneholder fruktaner. I tillegg tilsettes inulin og fruktooligosakkarider til visse matvarer for sin fibereffekt og du bør derfor sjekke innholdsdeklarasjonen.



Figur 3: Vanlig hvetebrød må unngås pga innhold av fruktaner

### Galaktaner/galaktooligosakkarider (GOS)

Galaktaner er oligosakkarider som består av 2-20 sukkerenheter. Disse finnes naturlig i belfrukter (bønner, linser, kikerter) og pistasjnøtter. Disse matvarene må derfor unngås.

### Polyoler

Polyoler er sukkeralkoholer som finnes naturlig i mye frukt og grønnsaker. I tillegg brukes de som søtningsstoff i en rekke matvarer og pastiller/tyggegummi. Denne gruppen inkluderer isomalt (E953), mannitol (E421), maltitol (E965), sorbitol (E420), xylitol (E967), erythritol/sukrin (E968) og laktitol (E966). Alle matvarer som inneholder disse må unngås.



Figur 4: Sukkerfrie pastiller og tyggegummi må unngås pga innholdet av sukkeralkoholer

## FODMAPs i matvarer

Ananas	Aprikos, fersk
Appelsin	Avokado
Banan	Bjørnebær
Blåbær (maks 100 g/porsj.)	Daddel, fersk
Cantaloupe melon	Fersken
Sitron	Grapefrukt
Granateple (maks 40 g/porsj.)	Kirsebær
Bringebær (maks 100 g/porsj.)	Mango
Honningmelon (maks 100 g/porsj.)	Nektarin
Jordbær	Pære
Kiwi	Vannmelon
Klementin	Eple
Lime	Tørket aprikos
Mandarin	Tørket ananas
Papaya	Tørkede dadler
Pasjonsfrukt (maks 100 g/porsj.)	Tørkede fikener
Rabarbra	Tørket mango
Druer, blå og grønne	Tørket papaya
Tørkede tranebær (maks 15 g/porsj)	Rosiner
Tørket banan (maks 40 g/porsj.)	Tørkede svsker
Agurk	Artisjokk
Aurbergine	Asparges
Brokkoli (maks 50 g/porsj.)	Stangselleri
Bønnespirer	Blomkål
Chili (maks 30 g/porsj.)	Vårløk (hvit del)
Fennikel (maks 50 g/porsj.)	Hvitløk
Vårløk (grønn del)	Jordskokk
Grønne bønner	Løk
Grønnskål	Sopp
Gulrot	Soltørkede tomater
Hvitkål (maks 100 g/porsj.)	Linsler, bønner og kikerter
Potet	
Selererot	
Mais (maks 40 g/porsj.)	
Pastinakk	
Paprika, grønn (maks 50 g/porsj)	
Paprika, rød og gul	
Purre	
Reddik	
Rosenskål (maks 100 g/porsj.)	
Rødbete (maks 20 g/porsj.)	
Spinat (maks 150 g/porsj.)	
Salat (isberg, ruculla)	
Sukkererter (maks 15 g/porsj.)	
Søtpotet (maks 70 g/porsj.)	
Tomat	
Vannkastanjer	
Grønne erter (maks 35 g/porsj.)	
Balsamico (maks 20 g/porsj.)	Hummus

Grønn pesto (maks 20 g/porsj.) Ketchup Sennep Soyasaus	Mangochutney
Bokhvete Havregryn (maks 25 g/porsj.) Havrekli (maks 50 g/porsj.) Hvetestivelse Potetmel Maismel Maisstivelse Risnudler Speltmel Quinoa Ris	Hvetemel Hvetekli Bulgur Durummel Couscous Rugmel Byggmel Byggryn Pasta, hvete Nudler, hvete
Gresskarkjerner (maks 100 g/porsj.) Linfrø (maks 100 g/porsj.) Macadamia Peanøtter Pecan (maks 100 g/porsj.) Pinjekjerner (maks 100 g/porsj.) Sesamfrø (maks 100 g/porsj.) Solsikkekjerner (maks 100 g/porsj.) Valnøtter (maks 100 g/porsj.)	Cashewnøtter Hasselnøtter Mandel
Grønnsaksjuice Hvitvin Rødvin Kaffe (maks 2-3 kopper/dag) Te Tranebærjuice Vodka Whisky	Appelsinjuice Cider Dessertvin Rom Eplejuice Tropisk juice
Camembert Cheddar Emmentaler Cottage cheese (maks 35 g/porsj.) Fetaost Mozzarella Ferskost (maks 20 g/porsj.) Melk, laktosefri Yoghurt, laktosefri	Crème fraiche Fløte Is Melk Skyr Yoghurt
Peanøttsmør Syltetøy, av tillatte frukter Sukker Pastiller og tyggegummi med sukker	Hønning Syltetøy, av ikke tillatte frukter Sukkerfrie pastiller og tyggegummi Lakris Karri Barbequekrydder Buljongterning

Kilde : Albrechtsen S.J, Borre M, Jensen L, Jacobsen M.L, Seidel C.G. Low FODMAP diet. Muusmann forlag; 2013

## Råd og tips ved lav-FODMAP diett

### Påleggforslag:

- Kjøttpålegg
- Leverpostei
- Egg
- Reker, røkelaks, tunfisk, kaviar
- Ost (hvitost, brie, cheddar, edamer, mozzarella, camembert, fetaost)
- Syltetøy (uten søtstoffer som inneholder mye FODMAP)
- Lønnesirup
- Peanøttsmør
- Banan
- Grønnsaker som agurk, tomat, paprika, salat



### Mellommåltider/snacks:

- Nøtter (valnøtter, pekannøtter, pinjekjerner, macadamia og peanøtter)
- Frø (gresskarkjerner, solsikkefrø, sesamfrø, linfrø)
- Smoothie med lav-FODMAP frukt og laktosefri yoghurt
- Sorbet-is
- Potetchips/tortillachips
- Glutenfrie kjeks og kaker
  - Må undersøke om de inneholder honning, inulin, kikertmel, lupinmel, oligofruktose, eplefiber og eplemos, da disse inneholder FODMAPs og må unngås.
  - Mange glutenfrie produkter inneholder hvetestivelse som kan inngå i lav-FODMAP dietten.
- Fruktalat med lav-FODMAP frukt og laktosefri yoghurt, lønnesirup og/eller noen nøtter
- Riskaker - feks med banan og peanøttsmør
- Mørk sjokolade
- Pannekaker eller vafler med spelt/havremel/glutenfritt mel og laktosefri melk
- Tørket lav-FODMAP frukt
- Kakao med laktosefri melk og evt laktosefri krem
- Lav-FODMAP grønnsaker med en dipp av laktosefri rømme og urter og/eller krydder
- Laktosefri vaniljeyoghurt med blåbær
- Havrekjeks med nøtter/sjokolade eller energibar



Kilde: Hefte ”kostråd ved irriterbar tarm: FODMAP- redusert kost”, avdeling for klinisk ernæring, Haukeland Universitetssykehus og [www.matprat.no](http://www.matprat.no)

### Måltidsforslag:

- Hjemmelaget müsli (se oppskrift) med laktosefri melk eller yoghurt
- Speltbrød, speltknekkebrød eller glutenfritt brød/knekkebrød/rundstykker
- Omelett med for eksempel skinke, ost, potet, paprika, squash, oliven
- Salat med for eksempel glutenfri pasta/bokhvete/ris, kylling/kjøtt/egg/fisk, pinjekjerner, gresskarkjerner, og lav-FODMAP grønnsaker og frukt, for eksempel salat, tomat, agurk, mais, vårløk (grønn del), oliven, appelsin, druer, honningmelon.
- Poteter, ris, glutenfri pasta, risnudler, quinoa, speltkort, pai/pizzabunn av spelt eller glutenfritt mel
- Pannekaker med speltmel/glutenfritt mel og laktosefri melk
- Suppe med lav-FODMAP grønnsaker



### Smakstilsetninger til maten:

- Oljer til steking/marinade
- Sitronsaft
- Laktosefri rømme
- Friske urter, for eksempel basilikum, koriander, persille, rosmarin, timian
- Chili
- Ingefær
- Lønnesirup
- Salt, pepper og tørket krydder
- Vårløk (kun grønn del)
- Salatdressing av laktosefri yoghurt naturell med lønnesirup (1 porsjon er ca 1dl yoghurt med 1 toppet ss sirup)
- Olje med hvitløkssmak (legg store biter av hvitløk i olivenolje og la den trekke en ukes tid. Ta deretter vekk bitene før du bruker oljen i matlaging)



### Vær oppmerksom på:

- Ikke alle glutenfrie produkter er lav-FODMAP. Sjekk ingredienslisten.
- Konsentrert fruktjuice, feks fra eple og pære, brukes bla som søtstoff.
- Dipp og dressinger inneholder ofte løk og hvitløk.
- Smaktilsatt vann kan inneholde fruktose – les ingredienslisten.
- Yoghurt kan være tilsatt fruktose – «naturlig» søtt
- Inulin (fruktan) brukes i blant som fiber eller prebiotikum i yoghurt, brød eller müsli.
- På varedeklarasjonen skal alle ingredienser oppgis i rekkefølge etter mengde i varen. Den ingrediensen det er mest av nevnes først, og den med minst av til slutt. Bruk denne kunnskapen når du skal vurdere om en matvare kan inngå i kostholdet ditt. Små FODMAP-mengder går som oftest bra.

Kilde: Hefte ”kostråd ved irriterbar tarm: FODMAP- redusert kost”, avdeling for klinisk ernæring, Haukeland Universitetssykehus og [www.matprat.no](http://www.matprat.no).

## Tips til baking med spelt fra opplysningskontoret for brød og korn:

- Gjærbakst bakt på spelt blir tyngre enn bakst med hvetemel.
- Bruk kjøkkenmaskin når du lager deiger med spelt. Det gir en bedre deig da du får slått inn mer luft i deigen. Bland/kjør deigen på laveste hastighet i ca. 6 minutter, litt avhengig av oppskriften. Spelt deig skal eltes langsomt og forsiktig for å få et best mulig sluttprodukt.
- Det er en fordel å bløtlegge sammalt spelt, grov og fin. Tilsett 80 % av væsken i melet og bland det godt sammen. La ”deigen” hvile i 30 minutter.
- Deig laget av spelt skal være mer klissete enn deig bakt med hvetemel, da dette bidrar til et bedre og saftigere speltbrød.
- Det er ofte en fordel å bytte ut noe av væsken med appelsinjuice. Appelsinjuice inneholder syre som bidrar til bedre hold i deigen. (Merk: appelsinjuice inneholder mye fruktose og er dermed ikke lav i FODMAP, men noen desiliter i en hel bakst vil ikke ha mye å si).
- Speltmel kan erstatte hvetemel i alle oppskrifter, så lenge det tilsettes mer vann. Dette er fordi speltmel suger til seg mer vann enn vanlig hvetemel.
- Deiger som får hvile lenger før de formes til brød, boller og lignende, vil få bedre konsistens og aroma på sluttproduktet.
- Alle ingredienser bør ha samme temperatur (romtemperatur) før de blandes.



# Kornprodukter med lavt FODMAP-innhold

Dersom du ønsker å kjøpe ferdig brød, knekkebrød og frokostblandinger på butikken, er det viktig at produktene **ikke inneholder hvete, hvetekli, bygg eller rug.**

**Kornproduktene som kan spise må inneholde speltmel, havre, nøtter og frø.**

Dersom du kjøper glutenfrie produkter må du sørge for at de **ikke inneholder:**

- honning,
- inulin
- kikertmel
- lupinmel
- oligofruktose
- eplefiber
- eplemos

Det er trygt å spise hvetestivelse.

**Eksempel på trygge produkter:**





100% speltbrød fra Meny til 37 kr.



# Glutenfrie produkter som kan spises





Disse produktene kan også brukes:

- Møllerens Saftige Speltbrød
- Veggen Speltrundstykker (fryste) fra Hatting
- Sigdal Bakeri: knekkebrød av typen «Speltflak og gresskarkjerner»
- Havrefras
- Speltflak (helsekost)

Utarbeidet av masterstudenter i Klinisk Ernæring ved Universitetet i Bergen: Monica Linnea Ones, Ingvild Thun, Camilla Kristianslund og Frida van Megen

## Dagsmeny – forslag 1

### **Frokost**

Havregryn med laktosefri/reduisert melk, blåbær, ½ banan, kanel og sukker etter smak. Kan spises slik den er, men også som grøt eller varmes i mikrobølgeovn.

### **Mellommåltid**

1stk frukt, for eksempel appelsin, eller 1 laktosefri yoghurt (125g).

### **Lunsj**

To speltknekkebrød med nøtter og pålegg som hvitost, skinke, egg, fiskepålegg med tomat og agurk på toppen. Vann eller laktosefri melk til.

### **Mellommåltid**

Frukt, yoghurt eller et lite glass smoothie, feks blåbærsmoothie.

### **Middag**

Kyllingpai og ruccola eller kyllinglår med stekte grønnsaker.

### **Kvelds**

1-2 skiver sconesbrød med pålegg, feks 1-2ss cottage cheese m/syltetøy, kjøttpålegg ol.

## Dagsmeny – forslag 2

### **Frokost**

Laktosefri naturell yoghurt med müsli, nøtter, frø og friske blåbær.

### **Mellommåltid**

1stk frukt, for eksempel banan.

### **Lunsj**

To brødskeer el knekkebrød laget på spelt/havre med pålegg som hvitost, skinke, egg, fiskepålegg med tomat og agurk på toppen. Vann eller laktosefri melk til.

### **Mellommåltid**

Et glass smoothie, feks blåbærsmoothie.

### **Middag**

Orientaliske kjøttboller med ris.

### **Kvelds**

1-2 plater speltvafler med valgfritt pålegg, for eksempel smør, syltetøy og laktosefri rømme eller 1-2ss cottage cheese.

## Dagsmeny – forslag 3

### **Frokost**

Havregrøt el hirsegrøt med laktosefri melk, friske bær, kanel og rosiner.

### **Mellommåltid**

1stk hjemmelaget energibar eller frukt.

### **Lunsj**

To speltbrødkiver med pålegg som hvitost, skinke, leverpostei, egg, påleggslaks med tomat og agurk på toppen. Vann eller laktosefri melk til.

### **Mellommåltid**

Et glass smoothie, feks blåbærsmoothie.

### **Middag**

Torskegryte med paprika og sorte oliven. Server med ris eller speltfoccacia.

### **Kvelds**

Laktosefri yoghurt med müsli, frø, nøtter og friske bringebær.

## Hvordan innføre FODMAPs tilbake i kosten

Etter at du har fulgt lav-FODMAP diett i 6 uker kan du systematisk innføre FODMAPs tilbake i kosten. Ved reintroduksjon er det viktig at du er symptomfri slik at man vet at det er matvaren man innfører som fører til eventuelle symptomer. Det er helt opptil hver enkelt hvilken type FODMAP som innføres først, gjerne den du har savnet mest. Det er viktig å begynne med en liten mengde av gangen, og velge en matvare som inneholder kun en type FODMAP. Dette for å vite hvilken FODMAP man reagerer på, da ikke alle reagerer på alle typer like ille. Test ut matvaren i minst 3 dager, og dersom du ikke får noen symptomer i løpet av de tre dagene kan matvaren tilbakeføres til kostholdet. Dersom du får symptomer av en matvare bør du gå på FODMAP-redusert kost i ca. en uke, eller til du blir bra igjen før reintroduksjon av neste gruppe kan forsøkes.

### Gode «testmatvarer» kan være:

**Fruktose:** ½ mango, 1 ts honning, eller en håndfull sukkererter

**Laktose:** 125 ml melk eller syrnet melkeprodukter, brunost

**Polyoler:** 2 tørkede aprikoser, 1 stk sukkerfri tyggegummi eller et par sukkerfrie lakriser, bjørnebær

**Fruktaner:** ½ skive hvetebrød/rugbrød, 1 ss tilberedet løk, 1 purre eller ett fedd hvitløk

**Galaktaner:** 2 ss bønner eller linser

En kombinasjon av fruktose og sorbitol kan tolereres dårligere enn gruppene enkeltvis. For å teste toleranser for en kombinasjon kan pære benyttes.

Følgende modell kan brukes for å teste en FODMAP gruppe:

DAG 1: prøv ny mat i liten mengde →

- SYMPTOMER: stopp å spis matvaren.
- INGEN SYMPTOMER: fortsett til dag 2.

DAG 2: prøv dobbelt mengde fra dag 1 →

- SYMPTOMER: stopp å spis matvaren.
- INGEN SYMPTOMER: fortsett til dag 3.

DAG 3: prøv tre ganger så stor dose som dag 1 →

- SYMPTOMER: stopp å spis matvaren.
- INGEN SYMPTOMER: Du tåler mest sannsynlig matvaren, og den kan trygt tilbakeføres på sikt til det daglige kostholdet ditt. Test nå gjerne en annen matvare.

Test kun ut nye matvarer i de periodene du er symptomfri. Dersom en matvare tåles, er det *lurt å ta den ut av kostholdet når du skal test ut en annen matvare igjen*. Dersom du har kommet frem til at du tåler 3 x ½ skive rugbrød, kan det likevel oppstå en reaksjon dersom du spiser den sammen med mango eller asparges som inneholder FODMAPs. Det er mulig at du kun tåler noen FODMAPs enkeltvis i små mengder, men når du spiser flere FODMAPs som fruktaner, polyoler og galaktaner samtidig kan det føre til reaksjon, og du får symptomer igjen.

**LYKKE TIL!** 😊



## Vedlegg 17: Forskningsprotokoll



### Forskningsprotokoll

*Relasjon mellom inntak av FODMAP og symptomer hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom i remisjonsfase som har irritabel tarm*

#### **Bakgrunn:**

Crohns sykdom og Ulcerøs Kolitt er inflammatoriske tarmsykdommer. Inflammatorisk tarmsykdom, eller IBD (inflammatory bowel disease), kan ha forskjellig alvorlighetsgrad fra lette plager til veldig alvorlig med gjentatte innleggelser og operasjoner. Crohns sykdom er en kronisk betennelse i fordøyelseskanalen, som kan oppstå fra munn til anus, men rammer typisk tyntarmen. Vanlige symptomer er magesmerter, diaré, blod i avføringen, fistler, vekttap, tretthet og generell dårlig velvære. Ulcerøs Kolitt er en kronisk betennelse i tykktarmen, og typiske symptomer er diaré, vekttap, blod i avføringen og nedsatt allmenntilstand. Ulcerøs kolitt rammer slimhinnen i tykktarmen, i motsetning til Crohns sykdom som kan gå gjennom flere lag i tarmveggen. Magesmerter er mindre vanlig ved Ulcerøs kolitt enn ved Crohns sykdom. Begge sykdommene oppstår som oftest i ung voksen alder, men kan starte både hos barn og hos eldre. Inflammatorisk tarmsykdom er en autoimmun sykdom der kroppen angriper sine egne celler i fordøyelsessystemet. Årsaken ikke helt klarlagt, men flere elementer kan ha en medvirkning til utvikling av sykdommen. Det er blant annet en arvelig faktor, omgivelser/miljøfaktorer som kosthold, post- infeksjons IBD, røyking, stress, depresjon, ubalanse i tarmflora og dysregulert immunrespons.

Sykdommene går ofte i bølger med dårlige og bedre perioder. I en god periode (remisjonsfase) kan pasienten være så godt som symptomfri, men mange har ofte likevel symptomer fra mage-tarm som ligner den funksjonelle lidelsen irritabel tarm-syndrom eller IBS (irritabel bowel syndrome). Pasienter i remisjonsfase har nærmest normale verdier som CRP og kalprotektin, og en nærmest normalt utseende kolonskopi (fibrose er vanlig etter en mangeårig periode med inflammasjon). IBS er to til tre ganger mer vanlig hos pasienter med IBD enn hos friske, også hos de i remisjonsfase<sup>13,14,17</sup>. En review viste at IBS- liknende plager er 35 % mer vanlig hos pasienter med IBD i remisjon enn de uten IBD, og forekomsten er enda høyere hos pasienter med aktiv sykdom(44 %)<sup>17</sup>.

Rutinemessig utredning av folk med irritabel tarm viser normale funn. Irritabel tarm er en kronisk gastrointestinal lidelse uten åpenbar strukturell, fysiologisk eller biokjemisk forstyrrelse<sup>11</sup>. Det kan likevel være unormal patologi i tarmveggen, slik som betennelse i nerveendene. Det kan tyde på en forstyrrelse i det enterale nervesystemet, men mer forskning er nødvendig for å konkludere med hva som ligger bak irritabel tarm. Lidelsen er klassifisert som en funksjonell lidelse, med diagnose basert på fremstillingen av symptomer<sup>11</sup>. IBS rammer 5-10 % av befolkningen på verdensbasis<sup>1</sup>, og det er et økende problem. Irritabel tarm forekommer oftest hos de mellom 20 og 30 år<sup>16</sup>. Symptomene er magesmerter, oppblåst mage, luft smerter, diaré og/eller forstoppelse. Unormalt mye gassproduksjon på grunn av fermentering eller unormal bakterieflora kan også gi plager, men det er diskutabelt om pasienter med irritabel tarm produserer mer gass. En annen forklaring kan være at gassen ikke slippes ut på grunn av forstyrret motilitet i tarmen eller på grunn av flauhet av å produsere vond lukt. Symptomene kan variere fra akseptabelt til alvorlig<sup>11</sup>. IBS reduserer generell helse

og livskvaliteten<sup>3</sup>, og er en hyppig årsak til fravær fra jobb og skole<sup>6</sup>. Årsakene til IBS er ikke kjent, men forskjellige elementer er involvert. Det er blant annet en overfølsomhet i tarmen (visceral hypersensitivitet), forstyrret tarm- hjerne interaksjon, lavgradig inflammasjon, endret bakterieflora, psykologiske faktorer, lekkasje i tarmen, fermentering, forstyrret tarmmotilitet, unormal balanse av hormoner i tarmen eller post- infeksjøs tarmplager.

Det finnes ingen god behandling mot IBS, kun lindrende behandling som for eksempel medisiner mot diaré, beroligelse om at tilstanden ikke er farlig, ernæringsråd og regelmessig fysisk aktivitet<sup>18</sup>. Mange forskjellige behandlingsmetoder er utprøvd, men de fleste mangler vitenskapelig bevis<sup>6</sup>. Flere nye behandlingsmetoder er i utvikling, herunder ”gut- directed hypnotherapy” og kognitiv behandling<sup>4</sup>. Sammenhengen mellom matinntak og IBS er fortsatt ukjent, selv om 60 % av pasientene med IBS rapporterer om forverring av symptomer etter inntak av bestemte matvarer<sup>1</sup>.

I 2009 publiserte de australske forskerne Susan Sheperd og Peter Gibson en studie der de hadde sett på inntaket av FODMAP (fermenterbare oligo-, di-, og monosakkarider og polyoler) ved irritabel tarm-syndrom<sup>5</sup>. De beskrev at begrensning i inntak av FODMAP kunne kontrollere symptomer på irritabel tarm. Dette kunne forklares ved at FODMAPs fermenteres i tarm og hvordan FODMAPs induserer symptomer via ulike mekanismer. Der foreligger begrensede resultater av kliniske studier med implementering av lav- FODMAP dietten. De konkluderte med at lav- FODMAP dietten er en effektiv måte å kontrollere symptomer på hos pasienter med funksjonelle mage-tarm plager, og det er nå nok bevis for trygt å kunne anbefale dietten<sup>5</sup>.

Oligosakkarider består av fruktaner og galaktoologosakkarider, som er ufordøyelige karbohydrater. Eksempler på kilder til oligosakkarider er løk, kål, brokkoli, hvete, rug, kikerter og epler. Laktose er et disakkarid og kan gi mageproblemer hvis det er mangler på laktase i tarmen. Laktose kan også skape problemer hvis det inntas i større mengder enn tarmens evne til å ta opp laktose. Produkter som inneholder laktose er blant annet brunost, melk, yoghurt, is krem og myke oster. Fruktose er et monosakkarid, og store mengder fruktose (eller større mengde fruktose enn glukose) kan gi magesmerter og fruktose malabsorpsjon. De aller fleste vil få noe ubehag etter et stort inntak av fruktose fordi tarmens evne til å ta opp fruktose er begrenset, men det er store individuelle variasjoner i evnen til å absorbere fruktose. Eksempler på matvarer med høyt fruktoseinnhold er epler, kirsebær, mango, pære, asparges og fruktose sirup. Polyoler er sukkeralkoholer som er veldig langsomt absorbert i tarmen. Eksempler på kilder til polyoler er epler, aprikos, kirsebær, nektarin, plomme, avokado, blomkål, sopp og kunstige søtningsstoffer som xylitol, maltitol og sorbitol.

Teorien bak lav-FODMAP dietten er at FODMAPs gir fermentering i kolon, noe som kan gi mye plager hos de med IBS på grunn av økt følsomhet. Ufordøyelige karbohydrater blir fermentert av bakterier i tykktarmen. Det gir energisubstrat til bakteriene, og kortkjedete fettsyrer som acetat, propionat og byturat dannes<sup>19</sup>. Et annet produkt som dannes ved fermentering er gass, hovedsakelig CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub> og H<sub>2</sub>. De mest vanlige organismene som finnes i tarmen er anaerobe bakterier som bacterioides, bifidobacteria, eubacteria, streptococci og lactobacilli. Kortkjedete fettsyrer, eller SCFA (short- chain fatty acids), er essensielle for tarmfunksjonen, blant annet fordi de er en kilde til energi for bakteriene, de påvirker inflammasjon, de fungerer som vasodilator, de er med på å styre tarmens motilitet og de påvirker tilheling av sår<sup>19</sup>. I tillegg er SCFA, spesielt byturat, et viktig energi substrat for epitelcellene i kolon. De fermenterbare kortkjedede karbohydratene går ufordøyd ned til kolon (dårlig fordøyd i tyntarmen), og blir der raskt fermentert av bakterier. FODMAPs kan

indusere magesmerter, og dette har blitt testet med ”acute challenge” studier av FODMAPs førte til oppblåsthet, magesmerter, diaré og gass<sup>15</sup>. FODMAPs består av små molekyler og er derfor osmotisk aktive. Disse egenskapene til FODMAPs fører til at de tiltrekker væske (diaré), gir luminal distensjon (oppblåsthet, smerte) og gir gassproduksjon og korte fettsyrer som dannes av bakteriene. Luminal distensjon induserer smerte, oppblåsthet og kan føre til forandring i tarmmotilitet. FODMAPs kan føre til luminal distensjon, og teoretisk sett vil derfor en reduksjon i inntak av disse matvarene bedre symptomene hos pasienter med IBS<sup>5</sup>. En studie fra 2010 konkluderte med at luminal distensjon var hovedgrunnen til plagene ved irritable tarm, og manipulering av mengden FODMAPs i kosten kan ha påvirkning i mengden gass som blir produsert i tarmen<sup>12</sup>.

FODMAPs er ikke årsaken til IBS, men reduksjon i inntaket gir antageligvis en god mulighet for å redusere symptomene. FODMAPs er triggerende for symptomene på irritable tarm på grunn av en unormal respons i mage-tarm kanalen, som følge av luminal distensjon, unormal respons fra nervesystemet i tarmen, visceral hypersensitivitet, osmotisk effekt, stor gassproduksjon, rask fermentering av bakterier i tynntarmen og proksimalt i tykktarmen, forstyrret bakterieflora eller motilitetsforstyrrelser<sup>5</sup>. Det finnes flere studier som har konkludert med at lav- FODMAP dietten er ingen kurativ behandling, men en diett som går det går ut på å forbedre symptomer og livskvalitet.

Det finnes som nevnt over betydelig bevis for at det er en sterk assosiasjon mellom irritable tarm og inflammatorisk tarm sykdom<sup>9,10</sup>. Denne pasientgruppen har vist seg å respondere like godt på lav-FODMAP dietten som individer med kun IBS<sup>8</sup>. En pilotstudie fra 2009 undersøkte effekten av lav- FODMAP diett på pasienter med inflammatorisk tarmsykdom<sup>20</sup>. De fant ut at rundt halvparten av pasientene hadde effekt av lav-FODMAP kost. I tillegg er fruktoseintolleranse over dobbelt så vanlig hos pasienter med IBD enn hos friske, så teoretisk vil derfor disse pasientene ha god effekt av en lav-FODMAP diett fordi inntak av fruktose dermed reduseres.

Det er som regel ikke nødvendig å kutte ut alle FODMAP gruppene. En restriktiv diett gir risiko for mangler i kosten. Det kan for eksempel være individuelle forskjeller i evnen til å ta opp fruktose i tarmen<sup>5</sup>. Toleranse testes ved å reintrodusere hver FODMAP gruppe for seg etter en periode med lavt inntak av alle typer FODMAP. Laktasemangel er en hyppig årsak til symptomer fra tarmen. På grunn at en relativt hyppig forekomst av laktasemangel i befolkningen har vi valgt å redusere laktose i kosten for alle deltakerne i intervensjonen, i stedet for å ta en test (pusteprobe) på forhånd for å avdekke laktoseintolleranse. Utprøving av individuell toleranse for FODMAPs er viktig for å ha et mest mulig variert kosthold<sup>5</sup>.

En norsk studie analyserte matinntaket hos pasienter med IBS, og de fant ingen signifikante forskjeller i inntak av kalorier, karbohydrater, proteiner eller fett hos pasienter med IBS sammenlignet med kontrollgruppen. Pasientene hadde en tendens til å unngå visse matvarer med høyt FODMAP innhold (bl.a. laktose, hvete, rå grønnsaker, løk, kål og grønne bønner), mens de samtidig hadde et høyt inntak av andre matvarer med høy FODMAP (bl.a. pære, fersken og mango)<sup>2</sup>. Utfordringen i denne studien blir derfor å finne ut hvor mye FODMAP hver deltaker inntar i forkant av intervensjonen.

Studier har vist at 75 % av pasientene opplever en bedring ved inntak av lav-FODMAP kost<sup>5</sup>. Det finns imidlertid ikke nok dokumentasjon på lav-FODMAP diett for å kunne anbefale det til alle pasientene med IBD og IBS. Med dette pilotprosjektet håper jeg å kunne vurdere effekten av lav-FODMAP dietten, og dermed danne grunnlag for videre forskning, og for å

kunne anbefale dietten for pasienter med inflammatorisk tarmsykdom og i tillegg irritable tarm. Målet med prosjektet er derfor å redusere IBS- liknende plager hos pasienter med IBD i remisjonsfase.

## **Formål og problemstilling:**

Nullhypotese: ”Pasienter med IBD i remisjon og IBS vil ikke få noe endring i plager etter inntak av lav-FODMAP kost i 6 uker”.

Alternative hypotese: ”Pasienter med IBD i remisjon og IBS vil få en endring i plager etter inntak av lav-FODMAP kost i 6 uker”.

Problemstillingen er om lav-FODMAP kost kan forandre plagene hos pasienter med IBD i remisjon, og som i tillegg har IBS- plager. Hovedformålet er derfor å finne ut om pasientene opplever en endring i IBS- plagene etter 6 uker på lav-FODMAP kost.

Andre formål:

- Vurdere livskvalitet etter intervensjon. Endring i livskvalitet måles med et skjema for sykdomsspesifik livskvalitet (IBS-SSS) og et skjema for generell livskvalitet (SF-36).
- Pustepøver: etter inntak av laktulose og fruktose. Gjøres ved baseline og etter 6 uker. Måler hydrogengass og metan i utåndingsluften. Pustetest for fruktose kan brukes for å se forskjellig effekt av dietten avhengig av om deltakeren har fruktose malabsorpsjon eller ikke. Pustetest med laktulose er et mål på fermentering i tarmen, og kan avdekke en eventuell redusert fermenteringskapasitet etter intervensjonen i forhold til baseline (pga ”slanket” bakterieflora”).

## **Design:**

Studien er en intervensjonsstudie med kostmodifikasjon. Pasientene vil bli fulgt over en 6-ukers periode der de følger lav-FODMAP dietten. Dette designet egner seg til å se forskjellen mellom den vanlige kosten før oppstart av studien og en FODMAP- redusert kost. Det er også ønskelig å finne en dose- respons korrelasjon, slik at vi kan finne ut om en større reduksjon i inntak av FODMAP korrelerer med mer reduksjon i IBS- plager.

Pasientene vil bli rekruttert fra gastroenterologisk seksjon på Medisinsk avdeling ved Haukeland universitetssykehus og fra det private behandlingssenteret Kanalspesialistene på Minde. Legene på de nevnte avdelingene vil bli gjort oppmerksomme på studien slik at de kan se etter pasienter som er egnet til studien. 15-20 pasienter er ønskelig.

Aktuelle pasienter vil bli spurt om de vil være med på studien av legen som er ansvarlig for pasienten. Studenten mottar deretter kontaktinformasjon til de aktuelle deltakerne, og kan kontakte de. Aktuelle deltakere blir invitert til en individuell samtale, der de vil få informasjon om studien. Før/under dette møtet skal de signere på samtykkeskjemaet, og fylle ut skjemaet for Roma-III for å sjekke at de oppfyller kriteriene for IBS. Videre skal de også avgi en avføringsprøve, som er nødvendig for å sjekke om deltakeren oppfyller kravet om et nærmest normalt innhold av kalprotectin (indikasjon på sykdomsaktivitet). Deltakerne vil få utlevert emballasje og få instruksjoner om utførelse slik at de kan ta prøven hjemme og sende den tilbake i posten innen én uke.

Deltakerne som oppfyller inklusjonskriteriene for Roma-III kriteriene og Kalprotektin får deretter en invitasjon til et møte på Haukeland Universitetssykehus. Dette første møtet med pasienten vil være en gruppeundervisning med ca 2-3 deltakere. Her vil de få grundig informasjon om lav-FODMAP dietten og hvordan dette vil påvirke tarmen. De får med seg en kostdagbok som skal registreres i 4 dager, inkludert en helgedag. Deltakerne må instrueres til ikke å endre på kostholdet når de registrerer det de spiser. Kostdagboken er viktig for å gi individuelle råd i forhold til dietten, og i tillegg kan baseline FODMAP innhold sammenliknes mot FODMAP innhold på slutten av dietten (dose- respons effekt er ønskelig). De vil også få beskjed om at det er fint om de skriver oppskriften på sammensatte måltider på baksiden av kostdagboken. Deltakerne får også med seg et informasjonsskriv med praktiske tips til gjennomføringen (fra Avdeling for klinisk ernæring) og et oppskriftshefte spesielt laget for denne studien. Videre vil de få mulighet til å stille spørsmål, og de får utdelt telefonnummeret til studenten og ansvarlig lege slik at de kan ringe hvis det dukker opp spørsmål underveis. En blodprøve skal tas samtidig med gruppemøtet (rett før eller etter). De får i tillegg med seg to skjemaer: et IBS- symptomskjema (IBS-SSS) og et for generell livskvalitet (SF-36). Skjemaene er vedlagt på slutten av forskningsprotokollen. Skjemaene skal fylles ut hjemme i rolige omgivelser, og sendes i posten innen én uke etter gruppemøtet. Til slutt bes deltakerne om ikke å starte med lav- FODMAP- dietten enda, da det kan påvirke resultatene av studien.

Deltakerne skal også ta en pusteprobe. Dette er ingen betingelse for å delta i studien, men det kan være nyttig for pasienten i forbindelse med videre behandling.

På gruppemøtet kan de skrive seg på de dagene som passer best. Pustetestene vil skje innen 2-3 uker etter gruppemøtet, og det foregår på Haukeland Universitetssykehus. Pusteproven vil ta maksimalt 5 timer per deltaker, inkludert noe venting. Pusteproven skal måle hydrogen- og metangass etter at deltakeren har drukket en løsning med laktulose og fruktose/sorbitol. Fruktose/sorbitol- testen er kun ved baseline for å finne ut om deltakeren har fruktose malabsorpsjon, slik at det da muligens kan forklare noe av effekten av lav FODMAP. De to pusteprovene må tas på forskjellige dager med noen dagers mellomrom. For hver enkel deltaker blir det derfor to pusteprover av maksimalt 5 timer ved baseline, og én etter 6 uker intervensjon.

Neste møte med pasienten blir en individuell samtale. Dette møtet vil bli forholdsvis raskt etter gruppemøtet (innen 2-3 uker), og kan eventuelt falle sammen med en av pusteprovene. Da vil eventuelle uklarheter om kostregistreringen bli klarlagt og de vil få tilpasset veiledning ut i fra kostregistreringa (baseline). Deltakeren vil få mulighet til å stille spørsmål om gjennomføringen av dietten.

Etter den individuelle samtalen starter deltakeren med intervensjonen, og etter 3 uker på diett kommer deltakerne på nytt inn til en ny samtale. Før dette møtet skal deltakerne igjen fylle ut skjemaene IBS-SSS og SF-36. Det kan de gjøre før eller etter samtalen på Haukeland Universitetssykehus. De har også mulighet til å ringe når som helst hvis det oppstår problemer underveis. Et eventuelt drop-out besøk kan også være aktuelt når som helst i studien for å diskutere årsaken(e) til drop-out, som for eksempel kan være en periode med mye stress eller ingen bedring i plagene. Deltakeren bør forsøkes overbevises og motiveres til å fortsette dietten, og deretter kan eventuelle alternativer diskuteres.

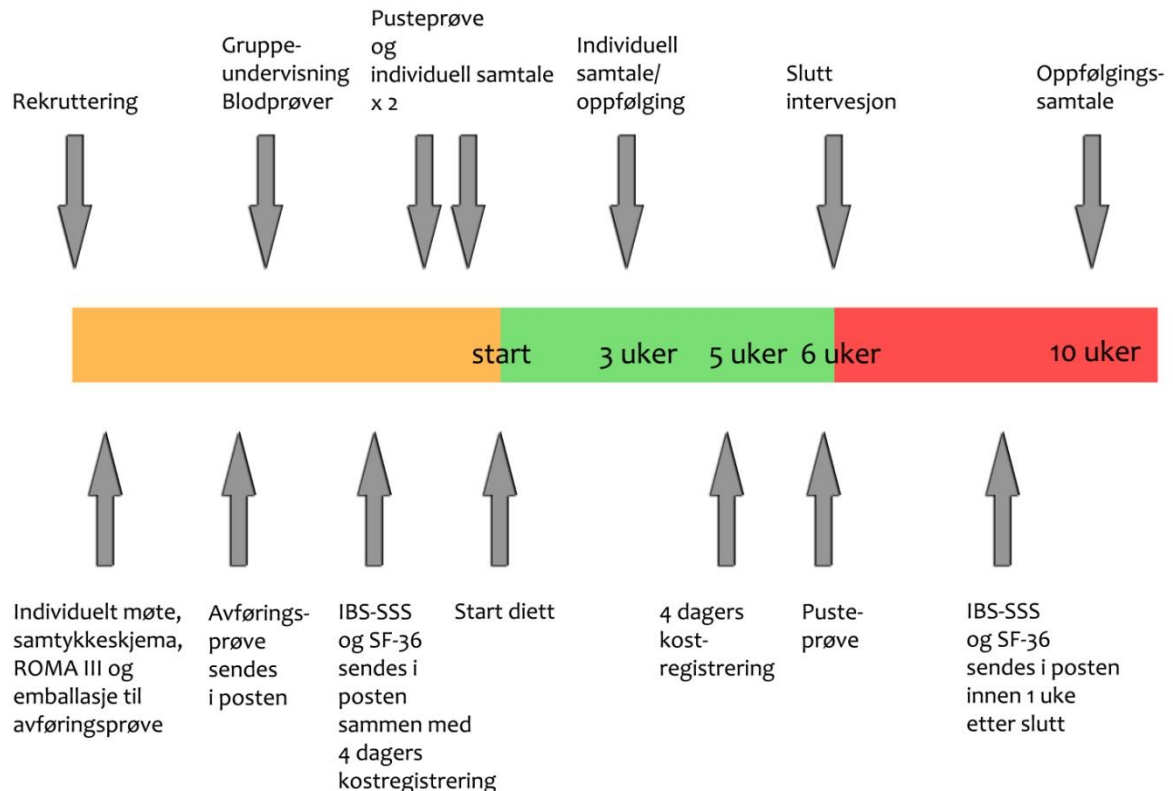
Den siste uken på lav-FODMAP diett skal kosten registreres på nytt med en kostdagbok over 4 dager. Det er for å sammenlikne innhold av FODMAP i kosten fra baseline, slik at en eventuell doserespons kan avdekkes. Deltakeren får med seg kostdagboken hjem etter

samtalen 3 uker ut i intervensjonen, og de sender den utfylt tilbake etter 6 uker. I tillegg skal de etter 6 uker igjen fylle ut de to skjemaene IBS- SSS og SF-36. De utfylte skjemaene sendes i posten.

Pusteprøvene skal også gjentas mot slutten av intervensjonen. På møtet etter 3 uker intervensjon vil de igjen få mulighet til å planlegge hvilken dag de ønsker å komme for å ta pusteprøver. Pusteprøvene tas i løpet av den siste uken på diett, eller eventuelt kort tid etter at intervensjonen er slutt. Hvis deltakeren skal ta pusteprøve etter at intervensjonen egentlig er slutt (etter 6 uker), så oppfordres de til å fortsette med lav- FODMAP diett til pusteprøven er tatt for å unngå at en eventuell endret diett påvirker resultatene.

Etter at de tre skjemaene og kostdagboken er mottatt vil deltakeren igjen inviteres til en individuell samtale på Haukeland Universitetssykehus. Da skal kostdagboken gås gjennom, og de vil få råd om hvordan de kan reintrodusere FODMAP i kosten igjen. Det kan også være aktuelt med andre individuelle råd ut fra om intervensjonen var effektiv eller ikke. Det kan for eksempel være råd som å endre på løselig/ikke-løselig fiber, redusere kjemikalier og tilsetningsstoffer i maten, justere på mengden fett og koffein, redusere stress, eller fokusere på måltidsrytme og måltidsstørrelse<sup>5</sup>. Forklaring om hvorfor dietten var effektiv eller eventuelt ikke er viktig for deltakeren. Reintroduksjon av FODMAPs i kosten, eller kun noen grupper av FODMAPs, skal også diskuteres.

1 måned etter endt studie vil deltakeren igjen bli invitert til en individuell oppfølgingsamtale. Fokus for samtalen vil være effekten av lav-FODMAP dietten, reintroduksjon av matvarer med høyere innhold av FODMAP, variasjon i kosten og videre råd.



Figur 1: Tidsakse for intervensjonen

## Utvalg:

- Inklusjonskriterier:
  - Inklusjonskriterier er pasienter med diagnostisert Crohns sykdom eller Ulcerøs Kolitt, og som er i remisjonsfase. Pasientene har i tillegg IBS- symptomer i følge kriteriene for IBS (RomaIII- kriterier).
  - Fecal protein i avføringsprøve: nærmest normalt nivå av kalprotektin (cut-off <100)
  - Blodverdier for betennelsesreaksjoner skal være normale. Cut-off CRP <5.
  - Alder 18-65år
  - Deltakere med laktoseintolleranse og cøliakere med normal serologi kan inkluderes.
  - Stabil behandling: Samme dosering medisiner i løpet av intervensjonen, og 4 uker før oppstart, slik at det ikke er forventet en oppblussing av sykdommen i løpet av studien.
  - Bruk av probiotika, prebiotika eller eventuelt andre kosttilskudd er OK hvis deltakeren har brukt det en stund før start av intervensjonen og hvis inntaket holdes konstant gjennom intervensjonen.
  - Matvareallergi er ingen hindring for deltakelse.
- Eksklusjonskriterier:
  - Deltakerne må ikke nylig ha prøvd lav-FODMAP diett.
  - Eksklusjon av pasienter som har gjennomgått mange operasjoner og de som har kort tarm. Ileosecal reseksjon eller fjernet blindtarm ok å inkludere fordi det er et mindre inngrep som er vanlig ved IBD.
  - Ekskludere pasienter med psykologiske faktorer som gjør at de ikke er i stand til å svare på spørreskjemaene og/eller fullføre lav-FODMAP dietten (gjøres av lege ved kontakt for forespørsel om deltakelse).

## Variabler:

Disse variablene trenger vi å inkludere i vår undersøkelse for å kunne svare på problemstillingen:

- IBS- symptomer (IBS-SSS)
- Livskvalitet (SF-36)
- Kvantitet av FODMAP i kosten før og under intervensjon (beregnes ut fra kostdagbok)
- Resultater på pusteprobe for laktulose og fruktose

## Datainnsamling:

De utfylte spørreskjemaene (IBS-SSS og SF-36) sendes i posten av deltakeren. Det skal skje før oppstart av intervensjonen og etter endt intervensjon. Avføringsprøven skal sendes per post før oppstart av intervensjonen. Blodprøven tas på Haukeland Universitetssykehus. Dataene samles og føres inn i et EXCEL dokument for å opprette en database.

## Analyse:

Dataene analyseres i statistikkprogrammet PRISM eller SPSS. Tall fra IBS-SSS er parametre for hvordan symptomene beregnes. Parede analyser vil bli gjort for å se forskjell fra før og etter diett for hver pasient.

For pusteprovne vil areal under kurven beregnes. Det forventes at rundt 75 % av pasientene opplever en signifikant bedring i IBS- symptomene<sup>5</sup>.

**Prosjektorganisasjon:** Prosjektleder og veileder for masteroppgaven er Jan Gunnar Hatlebakk. Biveiledere er Trygve Hausken, Gudrun Kars og Mette Morken.

### **Personell, utstyr, ressurser:**

- Student i klinisk ernæringsfysiologi, masteroppgave fulltid.
- Veileder og biveiledere
- Utstyr for avføringsprøver (1 stk. per deltaker) og personell til analyse
- Utstyr og personell for blodprøve (1 stk. per deltaker)
- Pusteprovver med laktulose og fruktose (3 stk. pusteprovver per deltaker), utstyr og personell til pusteprovver
- Skjemaer (IBS-SSS, SF-36, Roma-III)
- Kostdagbok
- Lokale for gruppemøte og individuelle møter
- Informasjonshefte om FODMAP
- Oppskriftshefte med lav- FODMAP retter

### **Kostnader og finansieringsplan:**

Finansieringskilder: Haukeland Universitetssykehus

Interessekonflikter: ingen interessekonflikter

Avhengighetsforhold:

Økonomiske forhold: Pasientene får dekket dokumenterte reiseutgifter, men får ikke dekket tapt arbeidstid. Pasientene får ellers ingen godtgjørelse, og ingen tilskudd til diett. Estimert totalutgift ca 10.000 kr, inkl. pusteprovver. 20.000kr er tilgjengelig for pilotprosjektet.

### **Tidsplan:**

- Mars- mai 2013: skrive forskningsprotokoll og informasjons- og samtykkeskjema, søknad til REK innen starten av mai.
- Mai- juli 2013: starte rekruttering av pasienter. Lage oppskriftshefte, tilpasse kostdagbok og informasjonshefte, beregne innhold av FODMAP i norske matvarer, lage forslag på hvordan matvarer med FODMAP kan introduseres igjen etter endt intervensjon.
- August 2013: Fortsette rekruttering av pasienter, og oppstart av studien.
- September- desember: Rekruttering av pasienter, fortsette studien, oppfølging av deltakere. Starte med skriving av masteroppgaven.
- Januar 2014: én måned ”pause” fra studien på grunn av praksis som student i klinisk ernæringsfysiologi.
- Februar 2014: Analysere dataene og skrive oppgave.
- Mars-mai 2014: Fortsette analyse, skrive og fullføre masteroppgaven.

**Publisering:** skriftlig masteroppgave og muntlig fremlegging for sensorer. Eventuelt publisering i et norsk tidsskrift.

**Etikk:** søknad REK.



- Nytte- risiko aspekt. Nytte for pasientene: mulig bedring i IBS- plagene, veiledning rundt lav-FODMAP dietten og råd videre for plagene og hjelp til reintroduksjon av FODMAP mat etter endt intervensjonen.
- Personvern/informasjonsikkerhet, full konfidensialitet(anonymt).
- Destruksjon av biologisk materiale(avføringsprøve) rett etter prøvene er analysert.

## Referanser

- <sup>1</sup>M.EL-Sahly, H.ØSTGAARD, D.GUNDERSEN, J.G. HATLEBAKK, T.HAUSKEN. The role of diet in the pathogenesis and management of irritable bowel syndrome (review). *International journal of molecular medicine*, 29: 723-731, 2012.
- <sup>2</sup>Arslan G, Lind R, Olafsson S, Florvaag E, Berstad A. Quality of life in patients with subjective food hypersensitivity: applicability of the 10-item short form of the Nepean Dyspepsia Index. *Digestive Diseases and Science* .49(4):680-7, 2004.
- <sup>3</sup>D. A. Drossman, C. Blank Morris, S. Schneck, Y. JB Hu, N.J. Norton, W. F. Norton, S. Weinland, C. Dalton, J. Leserman, and S. I. Bangdiwala. INTERNATIONAL SURVEY OF PATIENTS WITH IBS: SYMPTOM FEATURES AND THEIR SEVERITY, HEALTH STATUS, TREATMENTS, AND RISK TAKING TO ACHIEVE CLINICAL BENEFIT. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 43(6): 541–550, 2009.
- <sup>4</sup>J. A. Spanier, BS; C. W. Howden, MD; M. P. Jones, MD. A Systematic Review of Alternative Therapies in the Irritable Bowel Syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 163(3):265-274, 2003.
- <sup>5</sup>Peter R Gibson and Susan J Shepherd. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25: 252–258, 2010.
- <sup>6</sup>Drossman DA, Li Z, Andruzzi E et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Digestive Diseases and Science*, 38: 1569–80, 1993.
- <sup>7</sup>SUSAN J. SHEPHERD, PETER R. GIBSON. Fructose Malabsorption and Symptoms of Irritable Bowel Syndrome: Guidelines for Effective Dietary Management. *Journal of American Dietetic Association*, 106:1631-1639, 2006.
- <sup>8</sup>Gearry RB, Irving PM, Barrett JS, Nathan DM, Shepherd SJ, Gibson PR. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease- a pilot study. *Journal of Crohns and Colitis*, 3(1):8-14, 2009.
- <sup>9</sup>Farrokhyar F, Marshall JK, Easterbrook B, Irvine EJ. Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: prevalence and impact on health. *Inflammatory Bowel Diseases*, 12(1):38-46, 2006.
- <sup>10</sup>Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Andrews JM, Moulding NT, Holtmann GJ. The effect of functional gastrointestinal disorders on psychological comorbidity and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 15:28(4):475-83, 2008.
- <sup>11</sup>HEGE ØSTGAARD, TRYGVE HAUSKEN, DORIS GUNDERSEN and MAGDY EL-SALHY. Diet and effects of diet management on quality of life and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *MOLECULAR MEDICINE REPORTS* 5: 1382-1390, 2012
- <sup>12</sup>Derrick K Ong, Shaylyn B Mitchell, Jacqueline S Barrett, Sue J Shepherd, Peter M Irving, Jessica R Biesiekierski, Stuart Smith, Peter R Gibson and Jane G Muir. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 25: 1366–1373, 2010.
- <sup>13</sup>Simrén M, Axelsson J, Gillberg R, Abrahamsson H, Svedlund J, Björnsson ES. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *American Journal Gastroenterology*. 97(2):389-96, 2002.
- <sup>14</sup>Farrokhyar F, Marshall JK, Easterbrook B, Irvine EJ. Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: prevalence and impact on health. *Inflammatory Bowel Disorders*. 12(1):38-46, 2006.
- <sup>15</sup>Carol Rees Parrish. Clinical Ramifications of Malabsorption of Fructose and Other Short-chain Carbohydrates. *NUTRITION ISSUES IN GASTROENTEROLOGY, SERIES #53*, 2007.
- <sup>16</sup>Linzi Thomas. Irritable bowel syndrome: guide to diagnosis and current interventions. *Prescriber* 5 September 2011.
- <sup>17</sup>Stephen J. Halpin and Alexander C. Ford. Prevalence of Symptoms Meeting Criteria for Irritable

Bowel Syndrome in Inflammatory Bowel Disease:

Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of GASTROENTEROLOGY*. VOLUME 107, 2012.

<sup>18</sup>Magdy El-Salhy, D. Gundersen, J.G. Hatlebakk, T. Hausken. Irritable bowel syndrome: diagnosis, pathogenesis and treatment options. *Digestive diseases: research and clinical developments*. Chapter 6, 2012.

<sup>19</sup>Valentina Tremaroli & Fredrik Bäckhed. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *REVIEW, NATURE*, VOL 489, 2012.

<sup>20</sup>Richard B. Geary, Peter M. Irving, Jacqueline S. Barrett, Debbie M. Nathan, Sue J. Shepherd, Peter R. Gibson. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease—a pilot study *Journal of Crohn's and Colitis*, 3, 8–14, 2009.

## Vedlegg 18: Godkjenning Regional Etisk Komite (REK)



**Region:** REK vest      **Saksbehandler:** Arne Salbu      **Telefon:** 55978498      **Vår dato:** 01.07.2013      **Vår referanse:** 2013/987/REK vest  
**Deres dato:** 28.05.2013      **Deres referanse:**  
Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Jan Hatlebakk  
Haukeland universitetssykehus  
Bergen

### **2013/987 Relasjon mellom inntak av FODMAP og symptomer hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom i remisjonsfase som har irriterbar tarm**

**Forskningsansvarlig:** Helse Bergen HF

**Prosjektleder:** Jan Hatlebakk

Vi viser til søknad om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK vest) i møtet 20.06.2013. Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningsloven (hfl.) § 10, jf. forskningsetikklovens § 4.

#### **Prosjektomtale**

*FODMAP utgjør en type karbohydrater. Akronymet står for fermenterbare oligo-, di-, og monosakkarider og polyoler. Mavarer som inneholder FODMAP er blant annet hvete, rug, melkeprodukter, løk, bønner, søtastoffer, epler, mango, brokkoli og plommer. Disse karbohydratene gir næring til bakteriene som omdanner ufordøyd mat til gass og korte fettsyrer. Lav-FODMAP diett går ut på å unngå denne typen matvarer. I dette prosjektet skal se på effekten av lav-FODMAP dietten hos pasienter med inflammatorisk tarm i remisjon, men som fremdeles har symptomer av irriterbar tarm. De med irriterbar tarm får antageligvis mer plager av denne fermenteringen enn friske på grunn av en unormal respons(overfølsomhet, motilitetsforstyrrelse, unormal bakterieflora, unormal respons fra nervesystemet) i mage-tarm. Intervensjonen går ut på å redusere inntak av FODMAPs slik at det blir mindre fermentering i tarmen, og dermed mindre plager. Det opplyses at forskning har vist en reduksjon av symptomene ved irriterbar tarm, og det er indikasjoner for at det er gunstig ved inflammatorisk tarm. Hver pasient får diettveiledning i 6 uker, og kost, symptomer og fermentering ved pusteprobe registreres før og etter intervensjonen. Man vil undersøke om denne intervensjonen er effektiv primært på symptomer. Deltakerne vil være 20 pasienter med inflammatorisk tarmsykdom i remisjon.*

**Besøksadresse:** Haukeland Universitetssykehus, Sentralblokken, 2. etg. Rom 4617  
**Telefon:** 55975000  
**E-post:** [rek-vest@uib.no](mailto:rek-vest@uib.no)  
**Web:** <http://helseforskning.etikkom.no/>

All post og e-post som inngår i saksbehandlingen, bes adressert til REK vest og ikke til enkelte personer

Kindly address all mail and e-mails to the Regional Ethics Committee, REK vest, not to individual staff

## **Vurdering**

### *Søknad/protokoll*

Studien er lagt opp med et adekvat design som gjør at vi mener den er egnet til å besvare forskningsspørsmålene. REK Vest har ingen vesentlige innvendinger, men begrepet (lav) FODAMP, burde vært definert i starten av søknaden.

### *Informasjon/Samtykke*

Informasjonsskrivet er av gjennomgående god kvalitet og REK Vest har ingen innvendinger.

### *Informasjonssikkerhet*

I punkt 5 b sies det at informasjonen om deltakerne er innelåst på studieleders kontor. Dette prosjektet må gjennomføres i regi av Helse Bergen HF som forskningsansvarlig, da pasientene rekrutteres herfra. Helse Bergen HF har en egen forskningsserver som bør benyttes. Vi anbefaler å ta kontakt med Helse Bergen HF sitt personvernombud for å avklare dette momentet.

### *Vilkår*

- Bruk Helse Bergen HF sin forskningsserver.

## **Vedtak**

*REK Vest godkjenner prosjektet på betingelse av at ovennevnte vilkår tas til følge.*

### *Sluttmelding og søknad om prosjektendring*

Prosjektleder skal sende sluttmelding til REK vest på eget skjema senest 30.11.2014, jf. hfl. 12. Prosjektleder skal sende søknad om prosjektendring til REK vest dersom det skal gjøres vesentlige endringer i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden, jf. hfl. § 11.

### *Klageadgang*

Du kan klage på komiteens vedtak, jf. forvaltningslovens § 28 flg. Klagen sendes til REK vest. Klagefristen er tre uker fra du mottar dette brevet. Dersom vedtaket opprettholdes av REK vest, sendes klagen videre til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag for endelig vurdering.

Med vennlig hilsen

Jon Lekven  
komitéleder

Arne Salbu  
rådgiver

**Kopi til:** postmottak@helse-bergen.no

## Vedlegg 19: Abstract ESPEN

Abstract godkjent for fremvising av poster på ESPEN kongress i Geneve per 14.05.2014.

### ESPEN 2014 - Abstract Submission

#### *Liver and gastrointestinal tract*

ESPEN14-1436

#### **EFFECTS OF A FODMAP- RESTRICTED DIET ON IRRITABLE BOWEL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE**

Frida van Megen<sup>\*1</sup>, Gudrun E. Kahrs<sup>1</sup>, Jan G. Hatlebakk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Nutrition and Section of Gastroenterology, Department of Medicine, Haukeland University Hospital, Clinical Institute 1 (K1), University of Bergen, BERGEN, Norway

**Presentation Method :** Oral or Poster presentation

**Please indicate your professional occupation:** Dietitian

**The presenting author fulfills the above conditions and wants to apply for a travel award:** Yes

**I confirm that the presenting author is under the age of 35:** Yes

**Rationale:** The FODMAP (fermentable oligo- di- and monosaccharides, and polyols) - restricted diet has previously been proven effective to improve symptoms in patients with irritable bowel syndrome (IBS). This study aimed to investigate the FODMAP-restricted diet in patients with inflammatory bowel disease (IBD) in remission with persistent symptoms consistent with IBS.

**Methods:** A 6w intervention was undertaken in 12 IBD-patients (10 ulcerative colitis and 2 Crohns disease, 3M/9W, 23-57y) in remission with CRP<5mg/L and faecal calprotectin <100mg/kg, and fulfilling the ROME-III criteria for IBS. FODMAP intake was determined by 4 days prospective dietary registrations at 0 and 6 w. Instructions and follow-up were given by a clinical dietician. IBS-symptoms and quality of life (QoL) were assessed with questionnaires (IBS-SSS and SF-36). Compliance was assessed by VAS-scales. Colonic fermentation was measured by breath tests with sampling for 180min after intake of 10g lactulose. Statistics: T-tests and ANOVA (p<0.05).

**Results:** FODMAP intake was significantly reduced from median 6.3g/d to 1.5g/d (p=0.0005). IBS symptoms were significantly reduced from median IBS-SSS score 265.0 to 67.6 (p<0.0001), and resolved in 58% of patients (remission classified as score <75). Symptoms were reduced in the first 3 weeks and remained stable from 3 to 6 weeks. Mental-related QoL significantly improved from median score 43.8 to 53.3 (p=0.039). There was a positive trend for physical-related QoL with mean score 41.0 vs. 47.1 (p=0.05). Gas production did not change (AUC 3488 vs. 3390 ppm x min, p=0.8). Mean compliance with the diet was 93%, and 73% continued the diet one month after the intervention.

**Conclusion:** The FODMAP-restricted diet resolved or improved IBS symptoms and QoL, and should be considered an effective treatment for patients experiencing symptoms in spite of remission from IBD.

**Disclosure of Interest:** None Declared

**Keywords:** FODMAP-restricted diet, Irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease

## Vedlegg 20: Abstract UEGW

UEG Week 2014 - Abstract submission

*Topic area: 6. IBD (including microscopic colitis)*

*Topic: 6.5. Treatment-medical*

UEG14ABS-4387

### **EFFECTS OF A FODMAP- RESTRICTED DIET ON IRRITABLE BOWEL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE**

Frida van Megen\* 1, Gudrun E. Kahrs<sup>1</sup>, Jan G. Hatlebakk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Nutrition and Section of Gastroenterology, Department of Medicine, Clinical Institute 1, BERGEN, Norway

**Has this abstract previously been presented?:** No

**Has this abstract been previously published?:** No

**This abstract should be considered as Translational/Basic Science:** Yes

**This abstract should be taken into consideration for the "Today's science; tomorrow's medicine" session:** No

**Please indicate if you are interested in this option should your abstract be accepted as poster:** I would not be interested in showing a video with my poster

**Does the presenting author fulfil the criteria and want to apply for the travel grant?:** Yes

**Travel grant selection:** Clinical Science travel grant

**INTRODUCTION:** The FODMAP (fermentable oligo- di- and monosaccharides, and polyols) -restricted diet has previously been proven effective to improve symptoms in patients with irritable bowel syndrome (IBS). FODMAPs are small osmotic active and poorly absorbed short-chain carbohydrates, and include fructose (found in fruit), lactose (found in milk products), fructans (found in grain and vegetables), galacto-oligosaccharides (found in legumes) and polyols (found in sweetened products). FODMAPs are rapidly fermented by bacteria in the colon and can cause bloating, increased gas production, abdominal pain and altered bowel movements. FODMAPs do not cause IBS, but a FODMAP-restricted diet may improve the symptoms. Patients with inflammatory bowel disease (IBD) often suffer from persistent symptoms even though the inflammatory activity is in remission. This study aimed to investigate the FODMAP-restricted diet in patients with IBD in remission with persistent symptoms consistent with IBS.

**AIMS & METHODS:** A 6 week intervention was undertaken in 12 IBD-patients (10 ulcerative colitis and 2 Crohns disease, 3M/9W, age 23-57 years) in remission with CRP<5mg/L and faecal calprotectin <100mg/kg, and fulfilling the ROME-III criteria for IBS. FODMAP intake was determined by 4 days prospective dietary registrations at 0 and 6 weeks. Instructions and follow-up were given by a clinical dietician. IBS-symptoms and quality of life (QoL) were assessed with questionnaires (IBS-SSS and SF-36). Compliance was assessed by VAS-scales. Colonic fermentation was measured by breath tests with sampling for 180min after intake of 10g lactulose. Statistics: T-tests and ANOVA (p<0.05).

**RESULTS:** FODMAP intake was significantly reduced from median 6.3g/d to 1.5g/d (p=0.0005). IBS symptoms were significantly reduced from median IBS-SSS score 265.0 to 67.6 (p<0.0001), and resolved in 58% of patients (remission classified as score <75). Symptoms were reduced in the first 3 weeks and remained stable from 3 to 6 weeks. Mental-related QoL significantly improved from median score 43.8 to 53.3 (p=0.039). There was a positive trend for physical-related QoL with mean score 41.0 vs. 47.1 (p=0.05). QoL improved over the whole 6 weeks of the intervention. The scores for the SF-36 health domains "bodily pain" (53.3) and "vitality" (52.1) improved most, with p-values 0.004 and

0.017, respectively. Gas production did not change (AUC 3488 vs. 3390 ppm x min,  $p=0.8$ ). Mean compliance with the diet was 93%, and 73% continued the diet one month after the intervention.

**CONCLUSION:** The FODMAP-restricted diet resolved or improved IBS symptoms and QoL, and should be considered an effective treatment for patients experiencing symptoms in spite of remission from IBD.

**I confirm having declared any potential Conflict of Interest for ALL authors listed on this abstract:** Yes

**Disclosure of Interest:** None Declared

**Keywords:** FODMAP-restricted diet, Inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome

---