

Усиление симптомов раздраженного кишечника при приеме внутрь галакто-олигосахаридов смягчается лечением α -галактозидазой

C.J. Tuck, BND (Hons), PhD1, K.M. Taylor, MD1, P.R. Gibson, MD, FRACP1, J.S. Barrett, PhD, BSc (Biomed) (Hons), MND1 and J.G. Muir, PhD, PGrad Dip (Dietetics)1

Абстракт: Галактоолигосахариды (GOS) представляют собой диетические FODMAP (ферментируемые углеводы), связанные с запуском желудочно-кишечных симптомов у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (IBS). Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование было направлено на оценку того, что одновременный прием α -галактозидазы с продуктами с высоким содержанием GOS и низким содержанием других FODMAP может снизить симптомы.

Методы: Были набраны пациенты, соответствующие Римским критериям III для IBS, которые были продуцентами водорода при тестировании дыхания. Участники получали полную дозу (300 GALU (галактозидных единиц) α -галактозидазы) и половинную дозу фермента (150 GALU α -галактозидаза) и плацебо (глюкоза) в случайном порядке с вымыванием между руками ≤ 14 дней. После 3-дневного начального периода с низким содержанием FODMAP участники употребляли обеспеченные диеты с высоким содержанием GOS в течение следующих 3-х дней. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта измерялись ежедневно с использованием 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкалы, а образцы дыхания отбирались ежедневно во второй последний день с анализом содержания водорода в виде площади под кривой.

Результаты: Тридцать один пациент с СРК (20 СРК-Д, 4 СРК-З, 7 СРК-М) завершили исследование. Добавление продуктов с высоким содержанием GOS привело к значительному увеличению общих симптомов: 21 пациент проявил чувствительность к GOS (увеличение общих симптомов более чем на 10 мм). Из них полная доза фермента уменьшала общие симптомы (медиана 24,5 (IQR 17,5–35,8) против 5,5 (1,5–15,0) мм; $P = 0,006$) и вздутие живота 20,5 (9,5–42,0) против 6,5 (2,0–2,0) 15,8); $P = 0,017$). Производство водорода дыханием было минимальным, различий между плацебо и полной дозой не наблюдалось ($P = 0,597$).

Выводы: Пероральная α -галактозидаза, принимаемая с продуктами с высоким содержанием GOS, обеспечивает клинически значимое уменьшение симптомов у GOS-чувствительных людей с IBS. Эта стратегия может быть реализована на практике для улучшения толерантности к продуктам с высоким содержанием GOS в качестве дополнительной терапии к диете с низким содержанием FODMAP.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ связаны с онлайн-версией статьи по адресу <http://www.nature.com/ajg>.

Предварительная онлайн-публикация Am J Gastroenterol, 15 августа 2017 г.; DOI: 10.1038 / ajg.2017.245

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные расстройства кишечника (ФРК), включая синдром раздраженного кишечника (СРК), являются хроническими состояниями, которые негативно влияют на качество жизни и вносят значительную социально-экономическую нагрузку (1). Считается, что СРК поражает 7–15% населения и характеризуется такими симптомами, как боль и дискомфорт в животе, вздутие живота, ветер и чередование привычек кишечника (1). Лечение СРК направлено на устранение симптомов с помощью различных стратегий. Доступны, включая фармакотерапию, психологическую терапию и изменение диеты (2).

Диета с низким содержанием FODMAP (ферментируемых, олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов) в настоящее время широко используется в качестве терапии первой линии (3,4). Диета с низким содержанием FODMAP ограничивает потребление с пищей ферментируемых углеводов, включая олигосахариды, фруктаны и галактоолигосахариды (GOS) (5). Механизмы, с помощью которых FODMAP вызывают симптомы, включают плохую абсорбцию в кишечнике, что приводит к осмотическому эффекту, увеличивающему доставку воды в тонкий кишечник, и последующей быстрой ферментации микробиотой толстой кишки, ведущей к образованию газа (6,7). Это дополнительное поступление воды и газообразование приводит к расширению кишечника, что способствует развитию симптомов СРК. Уменьшение диетического потребления FODMAP обеспечивает улучшение симптомов СРК у большинства пациентов (3,8–12).

Стратегии по снижению бремени широких диетических ограничений, вероятно, улучшат опыт соблюдения диеты с низким содержанием FODMAP, особенно у пациентов с дополнительными диетическими ограничениями, таких как вегетарианцы. Одной из дополнительных стратегий, которые могут способствовать снижению ограничения определенных пищевых продуктов, является улучшение переваривания неперевариваемых FODMAP, например, с помощью добавок ферментов. Действительно, эта стратегия является успешной в улучшении толерантности к лактозе с убедительной доказательной базой эффективности (13,14). Точно так же α -галактозидаза, которая специфически гидролизует GOS, в настоящее время продается для этой цели, но доказательства клинической пользы минимальны.

Четыре исследования оценивали использование α -галактозидазы у здоровых людей из контрольной группы (15–18), одно исследование проводилось на «лицах с непереносимостью фасоли» (19), одно - на детях (20) и одно - на СРК (21), в то время как комбинация α - и β -галактозидазы изучалась у субъектов с непереносимостью лактозы и / или сложных углеводов, но без СРК (22). Ди Стефано и др. оценили симптомы и водород в дыхании у восьми здоровых добровольцев, принимавших 420 г вареных бобов, содержащих 7,56 г GOS с двумя дозами фермента, 300 GALU (галактозидные единицы - количество фермента) высвобождение 1 мкмоль галактозы из субстрата за 1 мин (17)) и 1200 GALU. Обе дозы фермента привели к снижению общей оценки симптомов по сравнению с плацебо. Однако только доза 1200 GALU привела к снижению показателей водорода в дыхании и метеоризма (17). В единственном исследовании у пациентов с СРК не наблюдалось никакого влияния на симптомы при приеме добавок 1200 GALU α -галактозидазы в группе из 125 пациентов с СРК прием фермента с каждым приемом пищи в течение 12 недель (21). Однако отсутствие контроля за фоновой диетой могло маскировать эффекты фермента, если таковые имеются, из-за «фонового шума» других диетических компонентов, сосуществующих с GOS (в основном фруктанов).

При отсутствии диетического контроля, трудно определить, были ли отдельные или комбинированные ферменты α - и β -галактозидаз и что ответственно за уменьшение симптомов (22). Кроме того, использование здоровых субъектов в большинстве более ранних исследований ограничивает их применимость к популяции СРК, поскольку могут быть задействованы различные патофизиологические механизмы (17).

Это исследование было направлено на рассмотрение гипотезы о том, что у пациентов с СРК коммерчески доступная добавка α -галактозидазы дозозависимым образом улучшит симптомы и снизит выработку водорода в дыхании, если его вводить с диетой с высоким содержанием GOS и низким содержанием других ферментируемых углеводов (FODMAP). Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование, в котором рацион питания тщательно контролировался.

МЕТОДЫ

Пациентов с СРК набирали с помощью рекламы на веб-сайте Университета Монаша, в социальных сетях, в частных клиниках диетологов и клиниках по проверке дыхания. Критерии включения требовали, чтобы участники были в возрасте от 18 до 70 лет, могли глотать капсулы стандартного размера и были идентифицированы как выделяющие водород в выдыхаемом воздухе на основании повышения ≥ 10 ppm на двух последовательных образцах после введения 10 г фруктана (олигофруктоза Orafit P-95, Beneo-Orafit, Tienen, Бельгия). Субъекты были классифицированы гастроэнтерологом в соответствии с Римскими критериями функциональных расстройств кишечника и включались только в том случае, если они соответствовали критериям СРК. Участники были разделены на подклассы в соответствии с преобладающей привычкой к кишечнику: СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), СРК с преобладанием запора (СРК-З) или СРК смешанного типа (СРК-М). Критерии исключения включали недостаточное производство водорода в дыхании, беременность или кормление грудью, другие желудочно-кишечные расстройства, такие как

глютеновая болезнь, использование антибиотиков или пробиотиков в течение последних 2 недель и прием препаратов для колоноскопии в течение последних 4 недель.

Протокол исследования

После завершения 7-дневного дневника питания и симптомов, соблюдая обычную диету, участники были рандомизированы в соответствии с порядком, в котором они получают три курса лечения - фермент полной дозой, фермент половинной дозой и плацебо. Для завершения каждой группы исследования потребовалось 6 дней. После тщательного обучения участники выбрали и потребляли продукты с низким содержанием FODMAP и клетчатки в течение 3 дней (дни 1-3, низкий уровень потребления FODMAP) перед тем, как начать диету исследования. В течение последующего трехдневного периода диеты исследователи предоставляли всю пищу (дни 4–6). Соблюдение диеты контролировалось с помощью дневников питания. Было предложено, чтобы участники позволили симптомам исчезнуть до начала следующей группы исследования и не имели периода вымывания дольше 2 недель. Образец фекалий был взят в последний день каждого периода исследования для других исследований.

Протокол диеты

Диета, предусмотренная в течение 3-дневных периодов тестирования, показана в дополнительной таблице 1. В каждом основном приеме пищи были ингредиенты, которые, как известно, имели высокое содержание GOS и низкое содержание других FODMAP. Поскольку GOS и фруктан часто сосуществуют, были выбраны продукты с более высоким содержанием GOS и более низким содержанием фруктана. В первый день предусмотренной диеты содержание FODMAP было на 35% ниже, чтобы участники могли адаптироваться к повышенному GOS в рационе. Были предоставлены дополнительные закуски с низким содержанием FODMAP. Участников попросили потреблять продукты с высоким содержанием GOS вместо дополнительных закусок с низким содержанием FODMAP, если им не понадобится вся предоставленная еда.

Анализ энергетического и макроэлементного состава был выполнен с использованием программы Foodworks (Профессиональная версия, версии 7 и 8; Xyris Software Pty Ltd; Брисбен, Квинсленд, Австралия). Анализ состава FODMAP был завершен с помощью лабораторного анализа с использованием ВЭЖХ, UPLC и ферментативных анализов в соответствии с ранее описанными методами (23-25). Состав питательных веществ исследуемых рационов представлен в Таблице 1.

Таблица 1. Питательный состав поставляемой исследуемой диеты (с низким содержанием FODMAP, но с высоким GOS) с 4 по 6 день.

	День 4	День 5	День 6
Энергия (МДж)	7.2	7.7	6.9
Белок (г)	60	69	72
Жир (г)	54	71	60
Углеводы (г)	242	223	196
Сахар (г)	41	50	65
Крахмал (г)	189	157	113
Диетическое волокно (г)	21	25	26
Устойчивый крахмал (г)	5	6	3
Избыток фруктозы (г)	0.04	0.00	0.00
Лактоза (г)	0.04	0.15	0.7
Сахарные			

полиолы (г)	0.00	0.00	0.08
Фруктан (г)	2.00	2.90	2.74
GOS (g)	3.27	5.22	5.31
Всего FODMAP (Г)	5.34	8.27	8.21

FODMAP, ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы; GOS (галактоолигосахариды).

Значения FODMAP определялись лабораторными измерениями. Значения энергии и макронутриентов были основаны на анализе с использованием программы Foodworks (профессиональная версия, версии 7 и 8; Xyris Software Pty Ltd; Брисбен, Квинсленд, Австралия).

Капсулы с ферментами и плацебо

Капсулы с ферментом и плацебо оказались идентичными. И исследователи, и участники не знали, в каких капсулах содержится фермент. Используемая ферментная добавка была α -галактозидаза (газовый фермент Vitacost, Флорида, США), содержит: 150 галлонов на таблетку. Коммерческая вкладка α -галактозидазы внутри ослепляющих капсул. Активность фермента была взята из технических характеристик коммерческого препарата. Во время группы полной дозы с каждым приемом пищи давали 300 галлонов (две таблетки). Во время группы плацебо были предоставлены 2 идентично выглядящие слепящие капсулы, содержащие порошкообразную глюкозу (Glucodin Powder, Reckitt Benckiser, Melrose Park, Новый Южный Уэльс, Австралия). Во время группы с половинной дозой фермента участникам давали по одной таблетке каждого (150 галлонов). На диете с высоким содержанием GOS участникам было рекомендовано употреблять первую капсулу непосредственно перед едой, а вторую - в середине приема пищи. Соблюдение режима приема капсул контролировалось в дневниках участников, а также записывалось исследователями при возврате контейнеров с капсулами.

Оценка симптомов

В конце каждого дня участников просили оценить свои симптомы по ранее утвержденной 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале (VAS – визуально-аналоговая шкала) (26). С помощью VAS участники оценивали общие абдоминальные симптомы, боль в животе, вздутие живота, метеоризм, тошноту и слабость от «отлично, совсем нет» до «действительно ужасно, самое худшее, что было». Участников также спросили: «Вчера, были ли ваши симптомы должным образом описаны в шкале (то есть не причиняли вам беспокойства) - да или нет?». Кроме того, участников попросили записать количество испражнений, которые у них были в течение дня, и форму стула на основе Бристольской таблицы стула. Используя трехбалльную шкалу Лайкерта, участники также записывали, были ли у них какие-либо частые позывы в туалет, напряжение и чувство полной эвакуации.

Дыхательный тест на водород и метан

Методология проверки дыхания соответствовала описанной ранее (8,27). Образцы дыхания собирали в мешки для сбора (Wagner Analysen Technik Pty Ltd, Солсбери-Хайтс, Южная Австралия, Австралия) на 5-й день каждого периода исследования. Участникам было предложено брать первую пробу непосредственно перед завтраком, а затем ежечасно в течение следующих 12 часов. Концентрации водорода и метана в выдыхаемом воздухе анализировали с помощью газовой хроматографии (Microlyzer Model SC; Quintron Instrument Co., Милуоки, Висконсин, США) и выражали в p.p.m.

Конечные точки

Первичной конечной точкой была разница в общих желудочно-кишечных симптомах при приеме полной дозы фермента по сравнению с плацебо, измеренная с помощью VAS (шкала боли) в последний день каждой группы исследования. Вторичные конечные точки включали различия в симптомах между двумя дозами ферментов; различия в конкретных типах симптомов; и изменение производства водорода в дыхании через три рукава.

Согласование этики

Все участники дали информированное согласие до начала исследования. Утверждение этики было получено от Комитета по этике исследований человека Университета Монаша (CF13 / 2060–2013001029). Также было получено разрешение от Управления терапевтических товаров Австралии на использование фермента (схема CTN: номер протокола CF13 / 2060–2013001029, номер испытания 2013/0547). Испытание было зарегистрировано в Регистре клинических испытаний Австралии и Новой Зеландии (номер ACTRN12615000489594).

Статистический анализ

Размер выборки из 25 участников требовался для выявления 20% изменения основной конечной точки, общей оценки симптомов, измеряемой по VAS, с мощностью 80%; и значение $P < 0,05$. Статистический анализ проводился с использованием IBM SPSS Version 22 (SPSS Inc., Чикаго, США). Были проведены протоколы анализа, в то время как исследователи оставались слепыми. Данные о симптомах анализировали с помощью непараметрического анализа. Использовались критерий Фридмана и критерий знаковых рангов Уилкоксона, которые выражались с использованием медианы и межквартильного размаха. Эффект порядка оценивался с помощью критерия ранжирования со знаком Уилкоксона, сравнивающего последовательность рандомизации и разницу в общей оценке симптомов между первым и последним лечением. Для сравнения симптомов между исходным уровнем (низкий уровень FODMAP) и периодами лечения использовались ранговые тесты Вилкоксона. Дополнительные сравнения были сделаны для непосредственного сравнения симптомов при каждом лечении путем корректировки симптомов на исходном уровне. Данные по водороду и метану в выдыхаемом воздухе отображаются как среднее значение и площадь под кривой (AUC) с использованием среднего значения \pm стандартное отклонение, как сообщалось ранее (8). Данные по водороду и метану оценивались с помощью t -теста парных выборок. Корреляцию изменения общей оценки симптомов и изменения содержания водорода в дыхании между плацебо и полными дозами фермента проводили с помощью корреляционного теста Спирмена. Двусторонние значения $P < 0,05$ или ниже считались статистически значимыми, за исключением тех случаев, когда была сделана корректировка критического значения P для учета множественных сравнений с использованием коэффициента ложного обнаружения (FDR).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Критерий отбора показан. Тридцать один участник с IBS завершил протокол исследования (20 IBS-D, 4 IBS-C и 7 IBS-M). Средний возраст составлял 34 года (от 21 до 64 лет), 28 участников были женщинами.

Соблюдение диеты и приема капсул

Фактическое потребление с пищей в течение 7-дневного исходного периода, а также в дни исследования показано в таблице 2. Ежедневное потребление GOS с пищей на исходном уровне составляло 0,6 (диапазон 0,0–2,5) г. Не было различий в фактическом потреблении с пищей в течение дней с низким вводом FODMAP между курсами лечения. Также не было обнаружено различий в высоком потреблении GOS между курсами лечения. Как и ожидалось, были

значительные различия во всех диетических компонентах между тестовыми периодами с низким содержанием FODMAP и диетой с высоким содержанием GOS, за исключением потребления лактозы, которое было низким на всем протяжении.

Было 11 случаев, когда участники не принимали капсулы: 3 из-за симптомов, остальные не были связаны с симптомами (например, участник забыл). В каждом случае участвовал другой участник, по одному в каждом сеансе лечения.

Симптомы

Как показано на рисунке 1, по сравнению с тестовым периодом с низким содержанием FODMAP, добавление продуктов с высоким содержанием GOS и плацебо привело к значительному увеличению общих симптомов по VAS с медианы 13,0 (IQR 1,5–22,0) до 35,5 (12,8)–54,0 мм ($P = 0,000$, знаковый ранговый критерий Вилкоксона). Значительное усиление симптомов также наблюдалось при введении половинной дозы фермента с 8,0 (4,0–27,5) до 26,5 (9,4–60,4) мм ($P = 0,003$), но не при введении полной дозы фермента с 14,0 (3,5–24,0) мм против 14,7 (2,3–32,7) мм ($P = 0,422$). После поправки на исходные симптомы общий балл симптомов в последний день статистически не отличался между любой из групп лечения. Средняя оценка симптомов за 6-дневные периоды исследования показана на Рисунке 2. На вопрос «в течение прошедшего дня были ли ваши симптомы адекватным контролем (что означает, что вас не беспокоит)», 10% ответили «нет» во время приема полной дозы фермента по сравнению с 30% при приеме половинной дозы фермента и 26% при приеме плацебо. Оказалось, что порядок, в котором участники получали лечение, не оказал никакого влияния на общую реакцию симптомов ($P = 0,624$, критерий рангов Вилкоксона).

Типы отдельных симптомов по VAS не показали различий в группах лечения с поправкой на исходный уровень. На рисунке 3 показаны индивидуальные оценки симптомов для каждой группы исследования и соответствующий тестовый период. Боль в животе значительно усилилась по сравнению с таковой во время вводного периода с низким уровнем FODMAP с плацебо с 4,0 (1,0–19,0) до 23,3 (6,8–48,0) мм ($P = 0,003$), и фермент с половинной дозой от 8,0 (2,0–21,5) до 25,0 (3,0–50,5) мм ($P = 0,002$), но не с ферментом полной дозой от 10,8 (0,5–20,3) до 14,5 (5,5–34,5) мм ($P = 0,600$). Вздутие живота, тошнота и метеоризм имели значительно более высокие баллы в каждой из групп лечения по сравнению с их соответствующими периодами обкатки FODMAP. Летаргия была значительно увеличена в сравнении с плацебо к периоду приработки FODMAP с 3,5 (0,5–22,0) до 16,8 (3,0–41,3) мм ($P = 0,008$), но этого увеличения не наблюдалось ни при приеме полной дозы с 5,5 (1,0–17,6) мм до 8,0 (2,5–34,5) мм ($P = 0,121$), ни половина дозы фермента от 7,0 (1,0–28,5) до 14,0 (2,0–36,0) мм ($P = 0,160$). Все различия оставались статистически значимыми после корректировки на множественные сравнения с использованием FDR.

Как показано в таблице 3, не было значительных изменений в результатах шкалы Лайкерта, количестве дефекаций в день или форме стула после поправки на множественные сравнения с использованием FDR.

Тест на водород и метан

На 5-й день периодов исследования продуцирование водорода в дыхании было минимальным во всех группах лечения без статистической значимости AUC между плацебо (среднее значение $5248 \pm$ стандартное отклонение 3339 ppm¹² часов) и половинной дозой фермента (5108 ± 2545 ppm¹² часов); $P = 0,807$) или полной дозы фермента (5585 ± 3205 ; $P = 0,597$) (рисунок 4). Также не было статистической разницы при сравнении пикового производства водорода в дыхании между плацебо (28 ± 13 ppm), половинной дозой (24 ± 11 ; $P = 0,290$) или полной дозой (27 ± 16 ; $P = 0,791$). Не было замечено различий в продукции метана в дыхании, измеренной как AUC у 9 участников, которые продуцировали метан в дыхании (определяемое как повышение на ≥ 5 ppm по крайней

мере в одной группе лечения). Не наблюдалось корреляции между изменением общих симптомов и изменением выработки водорода в дыхании между плацебо и полнодозовым ферментом ($r = 0,103$, $P = 0,582$; корреляция Спирмена).

Подгрупповой анализ

«Чувствительные к GOS» участники. Двадцать один из 31 участника были сочтены «чувствительными к GOS» (что определяется как увеличение на ≥ 10 мм по VAS для общих симптомов на диете с высоким содержанием GOS в течение плацебо по сравнению с периодом обкатки с низким содержанием FODMAP) и были включены в этот анализ, как показано на рисунке 5. Полные дозы фермента значительно уменьшили общие симптомы с 24,5 (От 17,5–35,8) до 5,5 (1,5–15,0) мм ($P = 0,006$) в этой GOS-чувствительной когорте с поправкой на исходные симптомы. В этой когорте вздутие живота было значительно снижено с 20,5 (9,5–42,0) на плацебо до 6,5 (2,0–15,8) на приеме полной дозы фермента ($P = 0,017$). Боль в животе также значительно уменьшилась с 15,5 (11,8–39,0) мм при приеме плацебо до 5,0 (0,0–23,3) мм при приеме полной дозы фермента ($P = 0,039$). Вялость усиливалась при приеме плацебо по сравнению с летаргией во время соответствующего вводного периода с низким содержанием FODMAP с 12,0 (0,5–27,5) мм, увеличиваясь до 27,0 (4,3–47,3) мм при приеме пищи с высоким содержанием GOS ($P = 0,006$), но не при приеме пищи с полной дозой фермента от 8,0 (0,8–24,0) мм до 12,0 (2,5–49,0) мм ($P = 0,095$). Никаких различий в дыхании не наблюдалось.

Таблица 2. Фактическое диетическое потребление

	Базовая оценка	Плацебо	Диета с высоким GOS и плацебо ^b	Предварительная (половинная доза) ^a	Диета с высоким GOS с половинной дозой ^b	Тест (полная доза) ^a	Тест (полная доза) диета с высоким GOS ^b	Полная доза со значением P ^c	Значение P (диета с высоким GOS) ^d	Значение P ^e
Энергия (МДж)	7441±1705 ^f	5322±1820	6557±1374	5409±1282	6485±1330	5703±2367	6389±1148	NS	NS	<0.05
Белки (г)	85±21	81±33	61±13	86±24	61±13	104±108	61±12	NS	NS	<0.05
Жиры (г)	71±23	44±21	55±13	47±17	54±12	47±17	54±10	NS	NS	<0.05
Углеводы (г)	173±48	131±60	197±40	128±47	195±38	124±45	188±35	NS	NS	<0.05
Сахар (г)	66±23	38±30	47±13	38±20	47±12	36±18	45±12	NS	NS	<0.05
Крахмал (г)	106±32	92±51	134±29	84±37	132±27	83±36	128±25	NS	NS	<0.05
Диетическое волокно (г)	20±6	12±5	21±4	13±5	21±4	12±5	21±3	NS	NS	<0.05
Устойчивый крахмал (г)	2±1	1±1	4±1	1±1	4±1	2±1	4±1	NS	NS	<0.05
Избыток фруктозы (г) ^g	0.65±0.63	0.18±0.12	0.08±0.03	0.25±0.22	0.07±0.10	0.19±0.14	0.06±0.07	NS	NS	<0.05
Лактоза (г)	5.08±5.50	0.38±0.99	0.06±0.03	0.09±0.15	0.06±0.04	0.14±0.35	0.06±0.04	NS	NS	NS
Сахарные полиолы (г)	0.88±0.75	0.24±0.30	0.10±0.10	0.16±0.13	0.08±0.09	0.21±0.19	0.08±0.09	NS	NS	<0.05
Фруктан (г)	2.06±1.22	0.73±0.47	2.44±0.48	0.78±0.60	2.40±0.49	0.75±0.47	2.35±0.43	NS	NS	<0.05
GOS (г)	0.62±0.64	0.09±0.08	4.05±0.73	0.13±0.20	3.98±0.65	0.12±0.19	3.96±0.71	NS	NS	<0.05
Всего FODMAP (г) ^h	9.29±5.75	1.62±1.12	6.73±1.23	1.41±0.87	6.58±1.18	1.40±0.86	6.52±1.12	NS	NS	<0.05

ANOVA, дисперсионный анализ; FODMAP, ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы; GOS, галактоолигосахариды; NS, не имеет значения.

aСреднее потребление с пищей в течение 3-дневного подготовительного периода с низким содержанием FODMAP.

bСредняя диета для 3-дневной диеты с высоким содержанием GOS.

cСтатистическая значимость для сравнения низкого расхода FODMAP между обработками.

dСтатистическая значимость для сравнения диет с высоким GOS между курсами лечения.

eЭлектронная статистическая значимость основана на однофакторном дисперсионном анализе, сравнивающем периоды обкатки FODMAP и рационы с высоким GOS.

f Данные выражены как среднее ± стандартное отклонение.

g Избыток фруктозы = фруктоза-глюкоза.

h Состав h Всего FODMAP рассчитывался как сумма избытка фруктозы, полиолов, лактозы, фруктана и GOS.

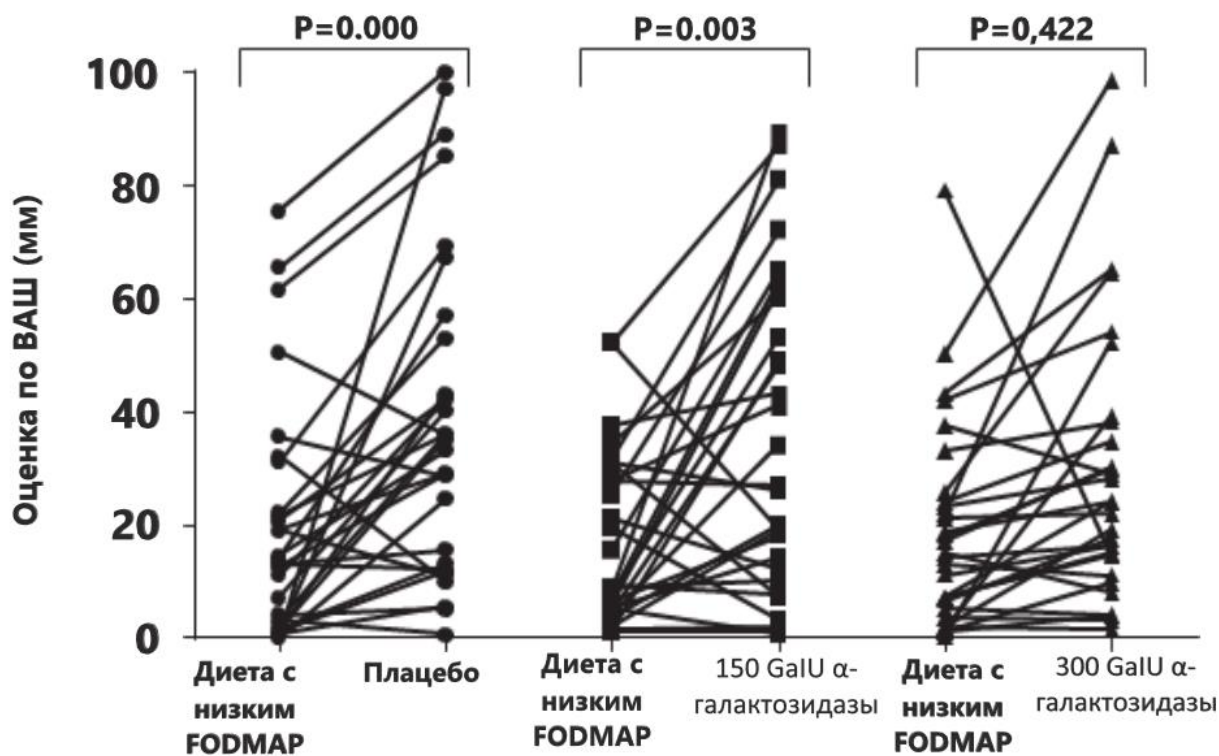


Рисунок 1. Оценка симптомов, измеренная по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале на 6-й день исследования. По сравнению с тестовым периодом с низким содержанием FODMAP, добавление продуктов с высоким GOS к плацебо привело к значительному увеличению общих симптомов с медианы 13,0 (IQR 1,5–22,0) до 35,5 (12,8–54,0) мм ($P = 0,000$, критерий знакового ранга Вилкоксона). Значительное усиление симптомов также наблюдалось при введении половинной дозы фермента с 8,0 (4,0–27,5) до 26,5 (9,4–60,4) мм ($P = 0,003$), но не с полной дозой фермента от 14,0 (3,5–24,0) против 14,7 (2,3–32,7) мм ($P = 0,422$). FODMAP, ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы.

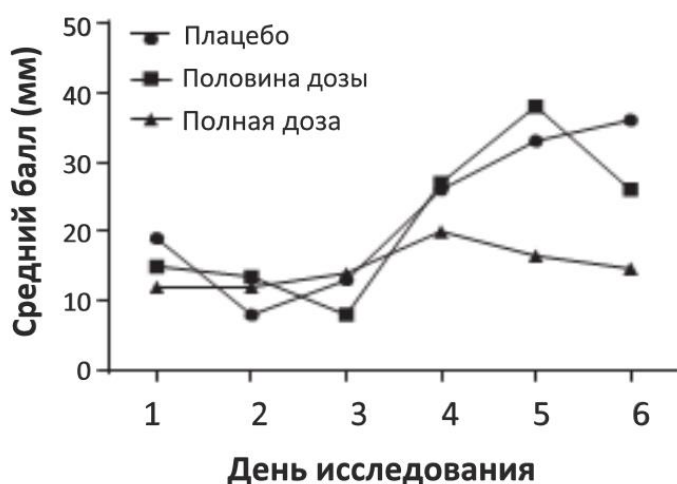


Рисунок 2. Средний общий балл симптомов для каждого дня периодов исследования. Средняя оценка симптомов по 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале.

Производство водорода между полной дозой, половинной дозой и плацебо при включении только участников, чувствительных к GOS (полная доза 5587 ± 3140 ; половинная доза 5504 ± 2747 , $P = 0,902$;

плацебо 4881 ± 2746 , $P = 0,276$), как показано на рисунке 5. Изменение критериев для GOS-чувствительных к увеличению на ≥ 20 мм по ВАШ для общих симптомов диеты с высоким содержанием GOS во время плацебо по сравнению с вводным периодом с низким содержанием FODMAP дала аналогичные результаты.

Подтип СРК. Общие симптомы у 20 участников с СРК-Д были значительно хуже в группе плацебо по сравнению с начальным периодом с низким уровнем FODMAP от 13,0 (1,5–28,8) до 29,0 (12,0–43,0) мм ($P = 0,004$); этого увеличения не наблюдалось при введении полной дозы фермента с 13,0 (4,3–36,8) в период ввода с низким содержанием FODMAP до 15,3 (2,4–38,8) мм при использовании продуктов с высоким содержанием GOS ($P = 0,881$). Из 12 участников IBS-D, показывающих чувствительность к GOS, отмечалось значительное уменьшение симптомов при приеме полной дозы фермента по сравнению с плацебо ($P = 0,045$). Никаких статистических различий в индивидуальных типах симптомов не наблюдалось у 20 участников СРК-Д, хотя в подгруппе СРК-Д, чувствительной к GOS, боль в животе усиливалась при приеме плацебо ($P = 0,002$), но не полной дозы фермента ($P = 0,077$). Не было обнаружено различий в форме стула в когорте IBS-D между периодами ввода с низким содержанием FODMAP и плацебо ($P = 0,644$) или полной дозой фермента ($P = 0,073$). Форма стула также не изменилась у участников СРК-Д, демонстрирующих чувствительность к GOS между периодами введения низкого уровня FODMAP и плацебо ($P = 0,221$) или полной дозой фермента ($P = 0,201$).

Все субъекты в подгруппе СРК-М проявляли чувствительность к GOS со значительным ухудшением общих симптомов при диете с высоким содержанием GOS по сравнению с вводным периодом с низким содержанием FODMAP на плацебо, увеличиваясь с 11,0 (1,0–14,5) до 42,0 (40,0–67,0) мм ($P = 0,018$), но не с полной дозой фермента от 13,0 (1,0–21,0) до 12,0 (2,2–20,7) мм ($P = 0,600$). Статистических различий у участников с IBS-C не было.

Побочные действия. При использовании половинной дозы фермента один участник сообщил об эпизоде головокружения, а один раз на следующий день его вырвало. Еще один участник испытал тошноту в последний день приема плацебо.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диетическое ограничение продуктов, содержащих GOS, уменьшает симптомы СРК в рамках диеты с низким содержанием FODMAP (28). Диета с низким содержанием FODMAP предназначена для краткосрочного использования с последующим повторным введением для оценки переносимости и снятия ограничений в питании (29). Это исследование является первым, показывающим улучшение симптомов СРК при применении пероральной α -галактозидазы в подгруппе пациентов с ГСН-чувствительностью. Эта новая терапия будет стимулировать повторное введение продуктов с высоким содержанием GOS, а также может помочь снизить уровень диетических ограничений, необходимых пациентам для поддержания контроля над симптомами.

Есть два ключевых фактора для оптимизации терапевтического потенциала α -галактозидазы. Во-первых, доза фермента должна быть достаточной для количества GOS, подаваемого с пищей. Наши результаты согласуются с другими исследованиями, в которых использовалась аналогичная доза, которая была связана с улучшением симптомов у здоровых участников и участников с непереносимостью фасоли (15,17,19). Следовательно, 300 GALU на прием пищи применимы к популяции IBS. Ясно, что более низкая доза 150 GALU, использованная в этом исследовании, слишком мала, чтобы иметь какой-либо значительный эффект. Возможно, что большая доза привела бы к более выраженным эффектам, но более высокий процент выбывания, обнаруженный Hillia et al. Использование 1200 GALU предполагает возможность неблагоприятных желудочно-кишечных эффектов при высоких дозах фермента (21).

Второй фактор, который следует учитывать при оптимизации потенциала фермента, - это то, что он должен иметь достаточный доступ к GOS, содержащемуся в пище. Цель состоит в том, чтобы оптимизировать внутрижелудочную смесь фермента с едой, чтобы обеспечить одновременное опорожнение из желудка в тонкий кишечник (30). В текущем исследовании участников просили принять одну капсулу непосредственно перед едой и одну капсулу в середине приема пищи. На сегодняшний день нет исследований, посвященных изучению времени потребления ферментов специально для использования α -галактозидазы. В исследованиях с использованием лактазы для получения лактозы непереносимости, участникам было предложено проглотить добавки с лактазой непосредственно перед приемом молока (13,14). При панкреатической недостаточности время потребления ферментов было исследовано с учетом преимуществ разделения дозировки ферментов между началом еды, серединой еды и сразу после еды (30–33). Необходимы дальнейшие исследования определить оптимальные сроки приема α -галактозидазы в отношении к потреблению еды.

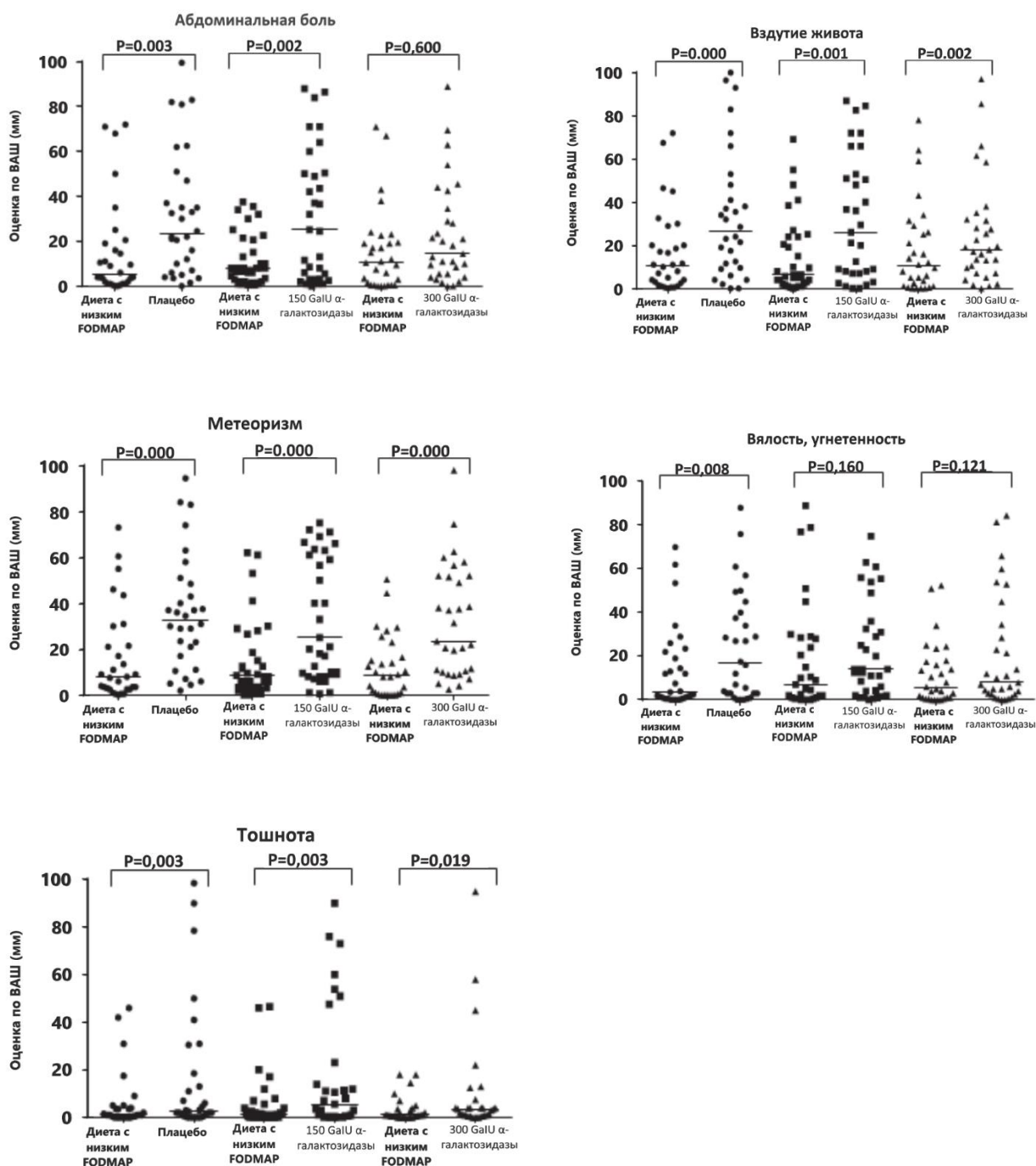


Рисунок 3. Оценка отдельных симптомов. Оценка симптомов по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале на 6 день исследования. Боль в животе значительно усилилась по сравнению с таковой во время вводного периода с низким уровнем FODMAP с плацебо от 4,0 (1,0–19,0) до 23,3 (6,8–48,0) мм ($P = 0,003$), а фермент с половинной дозой - от 8,0 (2,0–21,5) до 25,0 (3,0–50,5) мм ($P = 0,002$), но не был с ферментом полной дозой от 10,8 (0,5–20,3) во время низкой прибавке FODMAP до 14,5 (5,5–34,5) мм ($P = 0,600$). Вздутие живота, тошнота и метеоризм имели значительно более высокие баллы во время каждой из групп лечения по сравнению с их соответствующими низкими периодами введения FODMAP. Вялость была значительно увеличена при приеме плацебо по сравнению с начальным периодом с низким уровнем FODMAP с 3,5 от (0,5–22,0) до 16,8 (3,0–41,3) мм ($P = 0,008$), но этого увеличения не наблюдалось ни при приеме полной, ни при введении половинной дозы фермента. FODMAP, ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы.

Таблица 3. Оценка симптомов по шкале Лайкерта.

	Не было	Иногда	Часто	Значение P				
<i>Срочность дефекации</i>								
Плацебо тест	19	7	4	0.012 ^a				
Плацебо ферменты	10	14	6					
Половина дозы тест	18	20	2	0.026 ^a				
Половина дозы ферменты	10	14	6					
Полная доза тест	16	11	4	0.718				
Полная доза ферменты	13	15	3					
<i>Напряжение при дефекации</i>								
Плацебо тест	15	12	3	0.822				
Плацебо ферменты	15	10	5					
Половина дозы тест	18	9	3	0.489				
Половина дозы ферменты	13	15	3					
Полная доза тест	19	11	1	0.027 ^a				
Полная доза ферменты	13	12	6					
<i>Ощущение полного опорожнения кишечника</i>								
Плацебо тест	10	10	9	0.822				
Плацебо ферменты	7	17	6					
Половина дозы тест	7	14	9	0.825				
Половина дозы ферменты	8	15	8					
Полная доза тест	6	12	13	0.013 ^a				
Полная доза ферменты	10	16	4					
	0	1	2	3	>3	Значение P		
<i>Количество дефекаций в день</i>								
Плацебо тест	3	16	9	2	1	0.010 ^a		
Плацебо ферменты	1	9	11	5	4			
Половина дозы тест	2	15	10	2	2	0.007 ^a		
Половина дозы ферменты	0	10	10	4	7			
Полная доза тест	3	12	10	4	1	0.099		
Полная доза ферменты	2	9	9	9	1			
	1	2	3	4	5	6	7	Значение P
<i>Форма стула b</i>								
Плацебо тест	4	3	6	7	3	4	1	0.072
Плацебо ферменты	1	4	1	11	4	9	0	
Половина дозы тест	3	2	7	5	8	4	0	0.678
Половина дозы ферменты	3	1	7	6	7	7	0	

Полная доза тест	0	4	6	6	10	3	1	0.809
Полная доза ферменты ²	2	3	3	7	5	9	0	

FODMAP, ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы.
 а Ни одно из статистических различий не осталось значительным после корректировки для множественных сравнений с использованием коэффициента ложного обнаружения.
 Значения формы b Stool основаны на таблице стула Bristol.

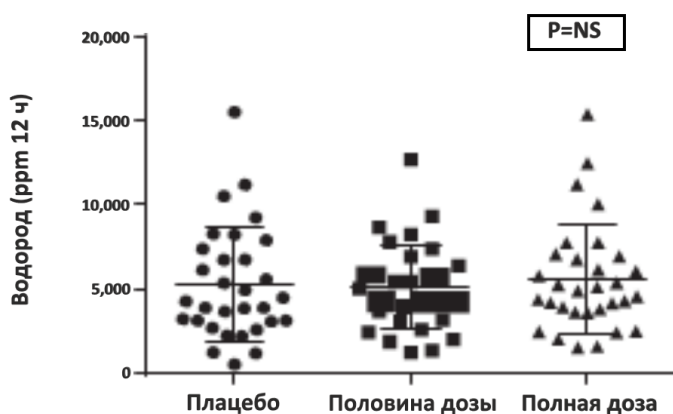
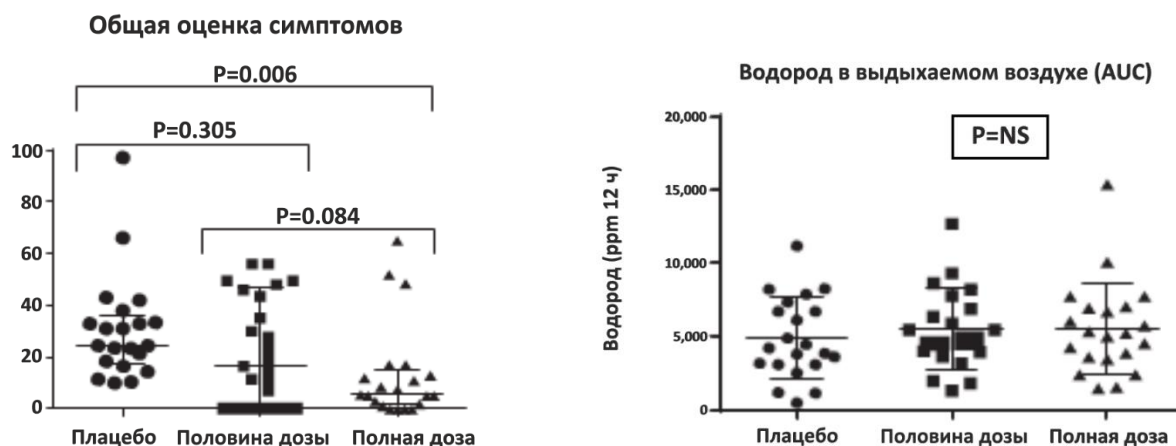


Рис. 4. Выделение водорода в выдыхаемом воздухе на пятый день испытательных периодов. Реакция на водород выражается как площадь под кривой. Выделение водорода дыханием было минимальным во всех группах лечения без статистической значимости между плацебо (среднее $5248 \pm$ стандартное отклонение 3339 частей на миллион 12 часов) и половинной дозой фермента (5108 ± 2545 частей на миллион 12 часов; $P = 0,807$, парный t -критерий) или же полноразовой фермент (5585 ± 3205 ; $P = 0,597$).

Как показало текущее исследование, не все пациенты с СРК чувствительны к GOS, при этом 68% испытывают значительные симптомы при диете с высоким GOS, содержащей примерно 5 г GOS на день. Следовательно, использование α -галактозидазы должно быть направлено тем пациентам, которые проявляют чувствительность к GOS, в отличие от пустой рекомендации для всех пациентов с СРК. Обычное среднее диетическое потребление GOS в течение исходного периода составляло 0,6 г / день, уровень потребления аналогичен типичному австралийскому рациону (34,35). Поскольку было показано, что небольшие изменения в потреблении олигосахаридов с пищей изменяют бактерии толстой кишки (36), низкое потребление GOS на исходном уровне могло привести к большему проценту участников, демонстрирующих чувствительность к GOS из-за недостаточной адаптации кишечная микробиота. В качестве альтернативы, количество участников, чувствительных к GOS, могло быть выше, если количество предоставленной GOS было больше, поскольку толерантность к GOS, вероятно, ухудшится с увеличением дозы (37).

Предполагается, что механизм, с помощью которого фермент уменьшает симптомы, в основном связан с уменьшением GOS, доступным для ферментации микробиотой толстой кишки. Однако не было замечено никаких различий в производстве водорода при дыхании, несмотря на изменения в индукции симптомов, что усиливало споры о клинической применимости дыхательных тестов (38). Это приводит к безответным вопросам о механизме действия ферментов. Общее количество водорода, произведенного во время этого исследования, было низким; следовательно, было бы трудно увидеть какие-либо изменения, если бы они действительно происходили. Предыдущие исследования сообщают об уменьшении количества водорода в выдыхаемом воздухе при увеличении дозы фермента (15,17). Недавние исследования водорода в месте его образования в кишечнике с использованием новой газоочувствительной капсулы (39) показали, что локально производится значительно большее количество водорода, чем может достигать дыхание, и что

содержание углекислого газа в 2–4 раза выше по концентрации, чем водород. Таким образом, при низких уровнях обнаружения в дыхании изменения в производстве газа могут быть пропущены из-за недостаточной чувствительности и / или из-за преимущественного выделения других типов газа. Производство метана, хотя и не являлось запланированной конечной точкой в этом исследовании, не изменилось у 9 участников, которые производили как водород, так и метан (данные не показаны). Альтернативное объяснение отсутствия производства водорода связано с пребиотическим эффектом GOS. Численность бифидобактерий увеличивается с потреблением GOS (40,41), бактерии, снижающей выработку водорода (42). В этом сценарии диета с высоким содержанием GOS могла увеличивать количество бифидобактерий, что приводило к снижению газообразования, что делало тестирование водорода в дыхании бесполезным.



Возможно, что механизм действия α -галактозидазы не связано со снижением добычи газа. Если диета с высоким содержанием GOS действительно привела к увеличению количества бифидобактерий, можно было бы ожидать, что это приведет к выработке короткоцепочечных жирных кислот, включая ацетат и бутират (43,44). Бутират участвует в изменении висцеральной гиперчувствительности (45,46). Альтернативно, действие фермента может быть фактически связано с растяжением тонкого кишечника, в отличие от предполагаемого вздутия толстого кишечника от газов. Пищевые GOS, предоставленные во время исследования, в основном состояли из рафинозы (степень полимеризации (DP) 3) и стахиозы (DP 4), которые обладают потенциалом создания осмотического эффекта из-за их более короткой длины цепи, что приводит к симптому (6). Другими альтернативами, требующими дальнейшего исследования, являются возможность неустановленных рецепторов GOS на кишечном эпителии или активация иммунной системы (47). Будущий анализ фекальной микробиоты может дать некоторые указания относительно того, как микробиота может играть роль в механизме действия. Кроме того, анализ микробиоты может продемонстрировать любое негативное влияние на здоровье толстой кишки с использованием фермента.

Результаты этого исследования подкреплены силой дизайна исследования, в частности его слепым методом, использованием плацебо и двух доз, каждый субъект находится под его / ее контролем, и, что наиболее важно, строгим контролем диеты путем предоставления всей пищи. Против суммированный. Другие исследования с использованием α -галактозидазы, которые показали меньшее улучшение симптомов не было направлено на продукты с высоким GOS; например, Hillia et al. попросили участников потреблять фермент во время всех приемов пищи без какого-либо внимания, не говоря уже об анализе диетического питания (21). Хотя Ди Пьерро и соавторы оценили непереносимость сложных углеводов, они не сделали различий между GOS и фруктаном, и неизвестно, состояние улучшилось с ферментом GOS-специфической α -галактозидазой, β -галактозидазой, которая нацелена на лактозу, или комбинация ферментов (22). Диета, представленная в текущем исследовании, отражала типичную вегетарианскую диету и,

следовательно, применима к сценарию реальной жизни. Дополнительным преимуществом было хорошее соблюдение участниками приема капсул и предусмотренной время.

Одним из ограничений этого исследования было то, что ни время приема пищи, ни проверка дыхания не были регламентированы, так как это считалось слишком обременительным для участников, а водород для дыхания собирался только ежечасно в течение 12 часов. В результате пики содержания водорода в выдыхаемом воздухе между образцами и водородом, возникающие позже в тот же день, могли быть упущены. Однако не ожидается, что это повлияет на первичный результат, поскольку симптомы измеряются перед сном. Низкое общее потребление энергии подчеркивает общую сложность точной оценки рациона питания и может быть связано с бременем, налагаемым диетическими ограничениями и ведением учета пищевых продуктов (48–50). Поскольку в исследуемой группе преобладали женщины, результаты могут быть неприменимы к мужчинам, хотя гендерных различий при СРК не ожидается. Наконец, несмотря на то, что исследование было двойным слепым для капсул, это не была слепая диета. Таким образом, участники знали, что диета содержала GOS. Следовательно, мог иметь место плацебо-эффект, в результате которого участники показывали ложноположительную чувствительность к GOS.

Учитывая такие потенциальные ограничения, результаты этого исследования могут быть легко реализованы на практике. Использование α -галактозидазу следует назначать пациентам с чувствительностью к GOS. Пациенты с диагнозом СРК должны сначала пройти ограничительную фазу диеты с низким содержанием FODMAP в течение 2–6 недель, как это принято в настоящее время. Затем пациенты должны пройти фазу повторного заражения, на которой они оценивают свою переносимость к различным подгруппам FODMAP, включая GOS (51). Если у пациента наблюдается усиление симптомов при заполнении GOS, то α -галактозидаза, принесет ему пользу. Пациенты должны знать, какие продукты содержат GOS для целенаправленной ферментной терапии. В заключение, пероральный прием α -галактозидазы с высоким GOS пищевые продукты обеспечивали клинически значимое уменьшение симптомов у людей с СРК, чувствительных к GOS. Однако постулируемые механизмы действия - уменьшение растяжения просвета кишечника за счет ослабленного осмотического эффекта в тонком кишечнике и снижение газообразования в толстой кишке в ответ на сниженный субстрат GOS - не поддерживаются, но производство водорода в дыхании в целом было очень низким. Эта стратегия может быть легко применена на практике в качестве дополнительной терапии к диете с низким содержанием FODMAP. Пациенты с выявленной непереносимостью GOS при повторном введении FODMAP могут быть проинструктированы их диетологом об использовании этой ферментной терапии для улучшения толерантности к продуктам с высоким GOS.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы хотели бы поблагодарить довольцев, принявших участие в этом исследовании. Мы также хотели бы поблагодарить доктора Грегга Йелланда за помощь в проведении промежуточного и окончательного статистического анализа; Триш Вейч за помощь в разработке рецептов и приготовлении еды; Алексу Богатыреву и Элизабет Ли за помощь в анализе блюд на предмет содержания FODMAP, а также Gastrolab за помощь в рекламе набора в исследование.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Гарант статьи: С.Дж. Такер, BND (Hons), PhD.

Вклад конкретных авторов: С.Дж.Т., Дж.Г.М., Дж.С.В., Р.Р.Г. разработал исследование. С.Дж.Т. провел исследование. Гоминьдан оценил участников на соответствие критериям. С.Дж.Т. проанализировали данные. С.Дж.Т., Дж.Г.М., Дж.С.В., Р.Р.Г. написал газету. С.Дж.Т. несет основную ответственность за окончательный контент. Все авторы прочитали и одобрили окончательную рукопись.

Финансовая поддержка: С.Д.Т. был поддержан австралийским аспирантом.

Присуждение стипендии. Для проведения исследования было получено финансирование от Австралийского национального совета по здравоохранению и медицинским исследованиям (NHMRC). Отделение гастроэнтерологии получает финансовую выгоду от продажи цифрового приложения и буклетов по диете с низким содержанием FODMAP. P.R.G. опубликовал учебник / книгу рецептов по диете.

Возможные конкурирующие интересы: нет

ОБОБЩЕНИЕ ЗНАНИЙ:

✓ Галактоолигосахарды (GOS) присутствуют в значительных количествах в бобовых, орехах и соевом молоке.

✓ Употребление GOS может способствовать появлению симптомов у некоторых пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

✓ Ограничение продуктов, содержащих GOS и другие ферментируемые углеводы (FODMAP) помогают пациентам уменьшить симптомы СРК.

НОВЫЕ ВЫВОДЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ В ЭТОМ ИССЛЕДОВАНИИ:

✓ Пероральная добавка α -галактозидазы, принимаемая с продуктами с высоким содержанием GOS обеспечили клинически значимое снижение симптомы у лиц с СРК, которые определены как чувствительные к GOS.

✓ Стратегия использования α -галактозидазы может быть легко применима на практике в качестве дополнительной терапии к FODMAP для улучшения толерантности к продуктам с высоким содержанием GOS в подгруппе пациентов.

✓ Механизм, с помощью которого α -галактозидаза проявляет эффективность не был определен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE et al. American college of gastro- enterology task force on irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2009; 104:S1–35.
2. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. JAMA 2015; 313:949–58.
3. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2014; 146:67–75
4. Lacy BE, Mearin F, Chang L et al. Bowel disorders. Gastroenterology 2016; 150:1393–407.
5. Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought—western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21:1399–409.
6. Barrett JS, Gearry RB, Muir JG et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31:874–82.
7. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. Am J Gastroenterol 2013; 109:110–9.

8. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:1366–73.
9. Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012; 142:1510–8.
10. De Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: A prospective study. *Int J Clin Pract* 2013; 67:895–903.
11. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 149:1399–407.
12. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T et al. A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified NICE guidelines in US adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:1824–32.
13. Portincasa P, Di Ciaula A, Vacca M et al. Beneficial effects of oral tilactase on patients with hypolactasia. *Eur J Clin Invest* 2008; 38:835–44.
14. Lin MY, Dipalma JA, Martini MC et al. Comparative effects of exogenous lactase (β -galactosidase) preparations on in vivo lactose digestion. *Dig Dis Sci* 1993; 38:2022–7.
15. Solomons NW, Guerrero AM, Zepeda E et al. The efficacy of an oral alphagalactosidase to promote oligosaccharide hydrolysis and to reduce intolerance symptoms after ingestion of beans: a dose-response trial. *Clin Res* 1991; 39:655 A.
16. Ganiats TG, Norcross WA, Halverson AL et al. Does Beano prevent gas? A double-blind crossover study of oral alpha-galactosidase to treat dietary oligosaccharide intolerance. *J Fam Practice* 1994; 39:441–5.
17. Di Stefano M, Miceli E, Gotti S et al. The effect of oral alpha-galactosidase on intestinal gas production and gas-related symptoms. *Dig Dis Sci* 2007; 52:78–83.
18. Rupp TH, Wright RA. Does beano work. *Gastroenterology* 1993; 104: A276.
19. Solomons NW, Vettorazzi L, Grazioso C. Use of an oral alphagalactosidase to control gastrointestinal symptoms from legume oligosaccharides in bean-intolerant subjects: a doubly-masked, controlled, therapeutic trial. *Clin Res* 1991;39:428 A.
20. Di Nardo G, Oliva S, Ferrari F et al. Efficacy and tolerability of α -galactosidase in treating gas-related symptoms in children: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *BMC gastroenterology* 2013;13:1.
21. Hillilä M, Färkkilä MA, Sipponen T et al. Does oral α -galactosidase relieve irritable bowel symptoms? *Scand J Gastroenterol* 2016; 51:16–21.
22. Di Pierro F, Bertuccioli A, Marini E et al. a pilot trial on subjects with lactose and/or oligosaccharides intolerance treated with a fixed mixture of pure and enteric-coated α -and β -galactosidase. *Clin Exp Gastroenterol* 2015; 8:95.
23. Muir JG, Shepherd SJ, Rosella O et al. Fructan and free fructose content of common Australian vegetables and fruit. *J Agric Food Chem* 2007; 55:6619.

24. Muir JG, Rose R, Rosella O et al. Measurement of short-chain carbohydrates in common Australian vegetables and fruits by high-performance liquid chromatography (HPLC). *J Agric Food Chem* 2009; 57:554.
25. Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R et al. Quantification of fructans, galacto- oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. *J Hum Nutr Diet* 2011; 24:154–76.
26. Bengtsson M, Persson J, Sjölund K et al. Further validation of the visual analogue scale for irritable bowel syndrome after use in clinical practice. *Gastroenterol Nurs* 2013; 36:188–98.
27. Tuck C, Ross L, Gibson P et al. Adding glucose to food and solutions to enhance fructose absorption is not effective in preventing fructose-induced functional gastrointestinal symptoms: randomised controlled trials in patients with fructose malabsorption. *J Hum Nutr Diet* 2017; 30:73–82.
28. Chey WD. Food: the main course to wellness and illness in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:366–71.
29. Tuck CJ, Muir JG, Barrett JS et al. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols: role in irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8:819–34.
30. Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24:337–47.
31. Trang T, Chan J, Graham DY. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21st century. *World J Gastroenterol* 2014; 20:11467.
32. Domínguez-Muñoz J, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M et al. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:993–1000.
33. Domínguez-Muñoz J. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: when is it indicated, what is the goal and how to do it? *Adv Med Sci* 2011; 56:1–5.
34. Barrett JS, Gibson PR. Development and validation of a comprehensive semi-quantitative food frequency questionnaire that includes FODMAP intake and glycemic index. *J Am Diet Assoc* 2010; 110:1469–76.
35. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015; 64:93–100.
36. Gibson GR, Beatty ER, Wang X et al. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 1995; 108:975–82.
37. Ito M, Deguchi Y, Miyamori A et al. Effects of administration of galacto- oligosaccharides on the human faecal microflora, stool weight and abdominal sensation. *Microb Ecol Health Dis* 1990; 3:285–92.
38. Yao CK, Tuck CJ, Barrett JS et al. Poor reproducibility of breath hydrogen testing: Implications for its application in functional bowel disorders. *United European Gastroenterol J* 2017; 5:284–92.
39. Kalantar-Zadeh K, Yao CK, Berean KJ et al. Intestinal gas capsules: A proof-of-concept demonstration. *Gastroenterology* 2016; 150:37–9.
40. Davis L, Martínez I, Walter J et al. A dose dependent impact of prebiotic galactooligosaccharides on the intestinal microbiota of healthy adults. *Int J Food Microbiol* 2010; 144:285–92.

41. Silk DB, Davis A, Vulevic J et al. Clinical trial: the effects of a trans-galacto- oligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:508–18.
42. Bouhnik Y, Flourié B, D'Agay-Abensour L et al. Administration of transgalacto-oligosaccharides increases fecal bifidobacteria and modifies colonic fermentation metabolism in healthy humans. *J Nutr* 1997; 127:444–8.
43. Rivière A, Selak M, Lantin D et al. Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: importance and strategies for their stimulation in the human gut. *Front Microbiol* 2016; 7:979.
44. Hernot DC, Boileau TW, Bauer LL et al. In vitro fermentation profiles, gas production rates, and microbiota modulation as affected by certain fructans, galactooligosaccharides, and polydextrose. *J Agric Food Chem* 2009; 57:1354–61.
45. Vanhoutvin S, Troost F, Kilkens T et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:952–e76.
46. Bourdu S, Dapoigny M, Chapuy E et al. Rectal instillation of butyrate provides a novel clinically relevant model of noninflammatory colonic hypersensitivity in rats. *Gastroenterology* 2005; 128:1996–2008.
47. McIntosh K, Reed DE, Schneider T et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut* 2016; 66:1241–51.gutjnl-2015.
48. Poslusna K, Ruprich J, de Vries JH et al. Misreporting of energy and micro- nutrient intake estimated by food records and 24 hour recalls, control and adjustment methods in practice. *Br J Nutr* 2009; 101:S73–85.
49. Yao CK, Gibson PR, Shepherd SJ. Design of clinical trials evaluating dietary interventions in patients with functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:748–58.
50. Rebro SM, Patterson RE, Kristal AR et al. The effect of keeping food records on eating patterns. *J Am Diet Assoc* 1998; 98:1163–5.
51. Tuck CJ, Barrett JS. Re-challenging FODMAPs: The low FODMAP diet phase two. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32:11–15.