

Посилення симптомів роздратованого кишечника при прийомі галактоолігосахаридів пом'якшується лікуванням α -галактозидазою

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: Галактоолігосахариди (GOS) — це харчові FODMAP (ферментовані вуглеводи), які викликають шлунково-кишкові симптоми у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (СРК). Це рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне дослідження мало на меті оцінити, чи одночасне вживання α -галактозидази з продуктами з високим вмістом GOS і низьким вмістом інших FODMAP зменшить симптоми.

Дослідження: Були набрані пацієнти, які відповідали Римським критеріям III для IBS, які виробляли водень під час тестування дихання. Учасники отримували повну дозу (300 GALU (галактозидних одиниць) α -галактозидази) і половинну дозу ферменту (150 GALU α -галактозидази) і плацебо (глюкоза) у випадковому порядку з ≤ 14 днями вимивання між руками. Після 3-денного періоду запуску з низьким вмістом FODMAP учасники споживали надані дієти з високим вмістом GOS протягом наступних 3 днів. Симптоми шлунково-кишкового тракту вимірювали щодня за допомогою 100-міліметрової візуально-аналогової шкали, а зразки дихання брали щогодини в останній день, при цьому вміст водню аналізували як площу під кривою.

Результати: Тридцять один пацієнт із СРК (20 СРК-D, 4 СРК-C, 7 СРК-M) завершили дослідження. Додавання їжі з високим вмістом GOS призвело до значного посилення загальних симптомів із 21 пацієнтом, який виявив чутливість до GOS (більше 10 мм збільшення загальних симптомів). З них повна доза ферменту зменшила загальні симптоми (медіана 24,5 (IQR 17,5–35,8) проти 5,5 (1,5–15,0) мм; $P=0,006$) і здуття живота (20,5 (9,5–42,0) проти 6,5 (2,0–15,8); $P=0,017$). Вироблення водню в диханні було мінімальним, без відмінностей між плацебо та повною дозою ($P=0,597$).

Вивод: Пероральний прийом α -галактозидази з продуктами з високим вмістом GOS забезпечує клінічно значуще зменшення симптомів у чутливих до GOS осіб із СРК. Цю стратегію можна реалізувати на практиці, щоб покращити толерантність до продуктів з високим вмістом GOS як додаткову терапію до дієти з низьким вмістом FODMAP.

SUPPLEMENTARY MATERIAL is linked to the online version of the paper at <http://www.nature.com/ajg>

Am J Gastroenterol advance online publication, 15 August 2017; doi:10.1038/ajg.2017.245

ВСТУП

Функціональні розлади кишечника (FBD), включаючи синдром подразненого кишечника (IBS), є хронічними захворюваннями, які негативно впливають на якість життя та створюють значний соціально-економічний тягар (1). Вважається, що СРК вражає 7–15% населення і характеризується такими симптомами, як біль і дискомфорт у животі, здуття живота, вздуття та чергування спорожнення (1). Лікування СРК зосереджено на управлінні симптомами за допомогою різноманітних стратегій, в тому ключі

включаючи фармакотерапію, психологічну терапію та модифікацію дієти (2). Дієта з низьким вмістом FODMAP (ферментованих, оліго-, ди-, моносахаридів і поліолів) зараз широко використовується як терапія першої лінії (3,4). Дієта з низьким вмістом FODMAP обмежує споживання з їжею ферментованих вуглеводів, включаючи олігосахариди, фруктани та галактоолігосахариди (GOS) (5). Механізми, за допомогою яких FODMAP викликають симптоми, полягають у поганому всмоктуванні в малому

¹Department Gastroenterology, Central Clinical School, Monash University and Alfred Health, Melbourne, Victoria, Australia. **Correspondence:** C.J. Tuck, BND (Hons), PhD, Department of Gastroenterology, Central Clinical School, Monash University and Alfred Health, Level 6, The Alfred Centre, 99 Commercial Road, Melbourne, Victoria 3004, USA. E-mail: caroline.tuck@monash.edu
Received 30 March 2017; accepted 3 July 2017

кишечнику, що призводить до осмотичного ефекту, що збільшує доставку води в тонкий кишечник і подальше швидке бродіння мікробіотою товстої кишки, що призводить до газоутворення (6,7). Ця додаткова доставка води та газоутворення розтягують кишечник, сприяючи появі симптомів СРК. Зменшення харчового споживання FODMAP забезпечує покращення симптомів СРК у більшості пацієнтів (3,8–12).

Стратегії зменшення тягара широких дієтичних обмежень, імовірно, покращать досвід дотримання дієти з низьким вмістом FODMAP, особливо у пацієнтів з додатковими дієтичними обмеженнями, наприклад у вегетаріанців. Однією з додаткових стратегій, яка може зменшити обмеження певної їжі, є покращення перетравлення неперетравлених FODMAP, наприклад, за допомогою ферментних добавок. Дійсно, ця стратегія є успішною для покращення толерантності до лактози з сильною доказовою базою щодо ефективності (13,14). Так само

в даний час є α -галактозидаза, яка специфічно гідролізує GOS продається для цієї мети, але докази клінічної користі мінімальні.

Чотири дослідження оцінювали використання α -галактозидази в здорові контрольні особи (15–18), одне дослідження проводилося за участю «індивідів з непереносимістю бобів» (19), одне — для дітей (20) і одне — для СРК (21), при цьому вивчали комбінацію α - і β -галактозидази. У суб'єктів із непереносимістю лактози та/або складних вуглеводів, але без СРК (22). Ді Стефано та ін. оцінювали симптоми і дихання воднем у восьми здорових добровольців, які вживали 420 г варених бобів, що містили 7,56 г GOS з двома дозами ферменту, 300 GALU (галактозидних одиниць — кількість ферменту) вивільнення 1 мкмоль галактози із субстрату за 1 хв (17)) і 1200 ГАЛУ. Обидві дози ферменту призвели до зменшення загальної оцінки симптомів порівняно з плацебо. Однак лише доза 1200 GALU спостерігала зниження показників водню в диханні та метеоризму (17). У єдиному дослідженні за участю пацієнтів із СРК не спостерігалося жодного впливу на симптоми при прийомі добавок 1200 GALU α -галактозидази в групі з 125 пацієнтів із СРК введення ферменту з кожним прийомом їжі протягом 12 тижнів (21). Однак відсутність контролю основної дієти могла замаскувати вплив ферменту, якщо такий був, через «фоновий шум» інших харчових компонентів, які співіснують з GOS (переважно фруктани). Ця відсутність контролю дієти також робила висновки важко від дослідження за допомогою комбінованого α - і β -галактоз, оскільки важко визначити, чи були окремі ферменти чи комбіновані ферменти (або жоден з них) відповідальними за зменшення симптомів (22). Крім того, використання здорових суб'єктів у більшості попередніх досліджень обмежує застосовність до популяції СРК, оскільки можуть бути задіяні різні патофізіологічні механізми (17).

Це дослідження мало на меті розглянути гіпотези про те, що у пацієнтів із СРК комерційно доступна добавка α -галактозидази у залежній від дози спосіб покращить симптоми та зменшить вироблення водню в диханні, якщо його вводити разом з дієтою з високим вмістом GOS та низьким вмістом інших ферментованих вуглеводів (FODMAP). Було проведено рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване перехресне дослідження, у якому споживання їжі ретельно контролювалося.

Методи

Суб'єкти

Суб'єкти з СРК були набрані за допомогою реклами на веб-сайті Університету Монаша, соціальних мережах, приватних клініках дієтологів і клініках дихальних тестів. Критерії включення вимагали, щоб учасники були віком від 18 до 70 років, могли ковтати капсули стандартного розміру та були ідентифіковані як здатні виробляти водень у диханні на основі збільшення ≥ 10 p.p.m. на двох послідовних зразках після 10 г

The American Journal of GASTROENTEROLOGY

доза фруктану (Oligofructose Orafit P-95, Beneo-Orafit, Tienen, Belgium). Суб'єкти були класифіковані гастроентерологом згідно з Римськими критеріями III для функціональних розладів кишечника та включалися лише в тому випадку, якщо вони відповідали критеріям СРК. Учасники були розділені на підкласи відповідно до переважної звички випорожнення: СРК з переважною діареєю (СРК-D), СРК з переважною закрепою (СРК-C) або СРК змішаного типу (СРК-M). Критерії виключення включали недостатнє вироблення водню при диханні, вагітність або годування груддю, інші шлунково-кишкові розлади, такі як целиакія, прийом антибіотиків або пробіотиків протягом останніх 2 тижнів і прийом препаратів для колоноскопії протягом останніх 4 тижнів.

Ведення протоколу

Після завершення 7-денного щоденника харчування та симптомів, дотримуючись своєї звичайної дієти, учасники були рандомізовані (через www.randomiser.org) у порядку, в якому вони отримають три процедури: повну дозу ферменту, половину дози ферменту і плацебо. Кожна група дослідження тривала 6 днів. Після ретельного інструктажу учасники вибрали та споживали продукти з низьким вмістом FODMAP та клітковини протягом 3 днів (дні 1–3, низький рівень FODMAP) до початку дієти дослідження. Протягом наступного 3-денного періоду дієти дослідження вся їжа була забезпечена дослідниками (дні 4–6). Контроль за дотриманням режиму харчування здійснювався за допомогою добового щоденника харчування. Було запропоновано, щоб учасники дозволили симптомам зникнути перед початком наступної групи дослідження та не мали періоду виведення довше 2 тижнів. Зразок калу отримували в останній день кожного періоду дослідження для інших досліджень (тут не повідомляється).

Дієта

Раціон протягом 3-денних періодів тестування показано в додатковій таблиці 1. У кожному основному прийомі їжі містилися інгредієнти з високим вмістом GOS і низьким вмістом інших FODMAP. Оскільки GOS і фруктан часто співіснують, були обрані продукти з вищим вмістом GOS і нижчим вмістом фруктану. Перший день передбаченої дієти включав на 35% нижчий вміст FODMAP, щоб дозволити учасникам адаптуватися до підвищеного дієтичного GOS. Були надані додаткові закуски з низьким вмістом FODMAP. Учасникам було запропоновано споживати продукти з високим вмістом GOS, а не додаткові закуски з низьким вмістом FODMAP, якщо їм не потрібна вся надана їжа.

Аналіз складу енергії та макроелементів було виконано за допомогою програми Foodworks (професійна версія, версії 7 і 8; Xyris Software Pty Ltd; Брісбен, Квінсленд, Австралія). Аналіз складу FODMAP був завершений за допомогою лабораторного аналізу з використанням ВЕРХ, UPLC та ферментативних аналізів згідно з методами, описаними раніше (23–25). Поживна речовина та склад досліджуваних дієт наведено в **Table 1**.

Таблиця 1. Поживний склад наданої досліджуваної дієти (низький FODMAP, але високий GOS) з 4-6 дня

	Day 4	Day 5	Day 6
Energy (MJ)	7.2	7.7	6.9
Protein (g)	60	69	72
Fat (g)	54	71	60
Carbohydrate (g)	242	223	196
Sugars (g)	41	50	65
Starch (g)	189	157	113
Dietary fibre (g)	21	25	26
Resistant starch (g)	5	6	3
Excess fructose (g)	0.04	0.00	0.00
Lactose (g)	0.04	0.15	0.7
Sugar polyols (g)	0.00	0.00	0.08
Fructan (g)	2.00	2.90	2.74
GOS (g)	3.27	5.22	5.31
Total FODMAP (g)	5.34	8.27	8.21

FODMAP, ферментовані, оліго-, ди-, моносахариди та поліоли; GOS, галактоолігосахариди.

Значення FODMAP були визначені лабораторними вимірюваннями. Значення енергії та макроелементів базувалися на аналізі за допомогою програми Foodworks (професійне видання, версії 7 і 8; Xyris Software Pty Ltd; Брісбен, Квінсленд, Австралія).

Ферменти та плацебо капсули

Капсули ферменту та плацебо виявилися ідентичними. І дослідники, і учасники не знали, які капсули містять фермент. Використана ферментна добавка була α-галактозидаза (Vitacost Gas Enzyme, Флорида, США), містить 150 GALU на таблетку. Комерційна таблетка α-галактозидази lets були розміщені всередині сліпучих капсул. Активність ферменту брали із специфікації комерційного препарату. Під час прийому повної дози 300 GALU (дві таблетки) отримували під час кожного прийому їжі. Під час прийому плацебо було надано 2 ідентичні капсули, що містять порошок глюкози (Glucodin Powder, Reckitt Benckiser, Melrose Park, Новий Південний Уельс, Австралія). Під час половинної дози ферменту учасники отримували одну таблетку кожного (150 GALU). Під час дієти з високим вмістом GOS учасники отримали інструкцію споживати першу капсулу безпосередньо перед їжею, а другу капсулу – в середині їжі. Дотримання режиму споживання капсул контролювалося за допомогою щоденників учасників і також реєструвалося дослідниками після повернення контейнерів з капсулами.

Оцінка симптомів

Наприкінці кожного дня учасників просили оцінити свої симптоми за попередньо перевіреною 100-міліметровою візуальною аналоговою шкалою (VAS) (26). VAS попросив учасників оцінити загальні абдомінальні симптоми, біль у животі, здуття живота, метеоризм, нудоту та втому від «чудово, зовсім немає» до «справді жахливо, найгірше, що було». Учасників також запитали «У

Схвалення етики

Усі учасники дали інформовану згоду перед початком дослідження. Етичне схвалення було

чи були ваші симптоми належним чином контрольовані (тобто не викликали у вас проблем) — так чи ні?» Крім того, учасників попросили записати кількість випорожнень, які вони мали за день, і форму свого стільця на основі Бристольської таблиці калу. Використовуючи 3-бальну шкалу Лайкерта, учасники також фіксували, чи були у них будь-які позиви, напруга та відчуття повної евакуації.

Тестування дихання на водень і метан

Методологія тестування дихання дотримувалася описаної раніше (8, 27). Зразки дихання збирали в мішки для збору (Wagner Analysen Technik Pty Ltd, Salisbury Heights, Південна Австралія, Австралія) на 5-й день кожного періоду дослідження. Учасникам було запропоновано взяти перший зразок безпосередньо перед сніданком, а потім щогодини протягом наступних 12 годин. Концентрації водню та метану в диханні аналізували за допомогою газової хроматографії (Microlyzer Model SC; Quintron Instrument Co., Мілуокі, Вісконсін, США) і виражали в частках на хвилину.

Кінцеві точки

Первинною кінцевою точкою була різниця в загальних шлунково-кишкових симптомах при повній дозі ферменту порівняно з плацебо, виміряною VAS в останній день кожної групи дослідження. Вторинні кінцеві точки включали відмінності в симптомах між двома дозами ферменту; відмінності в конкретних типах симптомів; і зміна вироблення водню в диханні трьома разами.

отримано від Комітету з етики досліджень людини Університету Монаша (CF13/2060–2013001029). Також було отримано дозвіл від Управління терапевтичними товарами Австралії на використання ферменту (схема CTN: номер протоколу CF13/2060–2013001029, номер випробування 2013/0547). Випробування було зареєстровано в Реєстрі клінічних досліджень Австралії, Нової Зеландії (номер ACTRN12615000489594).

Статистичний аналіз

Розмір вибірки з 25 учасників був потрібний для виявлення 20% зміни первинної кінцевої точки, загальної оцінки симптомів, виміряної за VAS, з потужністю 80%; і значення P 0,05. Статистичний аналіз проводили за допомогою IBM SPSS Version 22 (SPSS Inc. Chicago, USA). Аналіз за протоколом проводився, поки дослідники залишалися сліпими. Дані симптомів аналізували за допомогою непараметричного аналізу. Використовували критерій Фрідмана та критерій знакових рангів Вілкоксона, які виражали за допомогою медіани та інтерквартильного діапазону. Вплив порядку оцінювали за допомогою тесту Вілкоксона зі знаком рангів, який порівнював послідовність рандомізації та різницю в загальній оцінці симптомів між першим і останнім лікуванням. Для порівняння симптомів між базовим рівнем (низький FODMAP) і періодами лікування використовували тести Вілкоксона зі знаком рангів. Було проведено додаткові порівняння для прямого порівняння симптомів кожного лікування шляхом корекції симптомів на початку. Дані щодо водню та метану в диханні відображаються як середнє значення, так і площа під кривою (AUC) із використанням середнього ± s.d., як повідомлялося раніше (8). Водень і метан

дані оцінювали за допомогою t-тестів парних зразків. Кореляція зміни загальної оцінки симптомів і зміни водню у диханні між плацебо та повною дозою ферменту була завершена за допомогою кореляційного тесту Спірмена. Двосторонні значення $P < 0,05$ або нижче вважалися статистично значущими, за винятком випадків, коли було зроблено коригування критичного значення P для врахування кількох порівнянь із використанням частоти помилкових відкриттів (FDR).

Результати

Суб'єкти

Тридцять один учасник із СРК завершив протокол дослідження (20 СРК-D, 4 СРК-C та 7 СРК-M). Середній вік становив 34 (діапазон 21–64) роки, 28 учасників були жінкам.

Дотримання режиму харчування та капсул

Фактичне споживання з їжею протягом 7-денного базового періоду, а також протягом днів дослідження показано в таблиці 2. Щоденне споживання GOS з їжею на початковому рівні становило 0,6 (діапазон 0,0–2,5) г. Не було ніяких відмінностей у фактичному споживанні дієти для низьких днів FODMAP введення між лікуваннями. Також не було виявлено відмінностей щодо високого споживання GOS між лікуваннями. Як і очікувалося, були значні відмінності в усіх компонентах дієти між періодами запуску з низьким вмістом FODMAP і дієтою з високим вмістом GOS, за винятком споживання лактози, яке було низьким протягом усього періоду.

Було 11 випадків, коли учасники не вживали капсули: 3 через симптоми, решта не пов'язані із симптомами (наприклад, учасник забув). Кожен випадок включав іншого учасника, один з яких траплявся в кожній обробці.

Симптоми

Як показано на малюнку 1, у порівнянні з періодом запуску з низьким вмістом FODMAP, додавання їжі з високим вмістом GOS разом з плацебо призвело до значного збільшення загальних симптомів відповідно до VAS від медіани 13,0 (IQR 1,5–22,0) до 35,5 (12,8, –54,0) мм ($P=0,000$, критерій знакового рангу Вілкоксона). Значне посилення симптомів також спостерігалось при половинній дозі ферменту від 8,0 (4,0–27,5) до 26,5 (9,4–60,4) мм ($P=0,003$), але не при повній дозі ферменту від 14,0 (3,5–24,0) проти 14,7 (2,3–32,7) мм ($P=0,422$). Після корекції базових симптомів загальна оцінка симптомів в останній день не мала статистичних відмінностей між жодною з груп лікування. Медіана оцінки симптомів протягом 6-денних періодів дослідження показана на малюнку 2. На запитання «протягом останнього дня, чи були ваші симптоми належним чином контрольовані (це означає, що вони не заважали вам)», 10% відповіли «ні» під час прийому повної дози ферменту порівняно з 30% під час половинної дози ферменту та 26% під час плацебо. Було виявлено, що порядок, в якому учасники отримували лікування, не вплинув на загальну реакцію на симптоми ($P=0,624$, тест Вілкоксона зі знаком рангів).

Індивідуальні типи симптомів на VAS не показали відмінностей між групами лікування, коли їх виправляли на початковий рівень. На малюнку 3 показано індивідуальні оцінки симптомів для кожної досліджуваної групи та

відповідний період обкатки. Біль у животі значно посилювався порівняно з тим, що спостерігався під час початкового періоду FODMAP із низьким вмістом FODMAP із плацебо, від 4,0 (1,0–19,0) до 23,3 (6,8–48,0) мм ($P=0,003$),

та половинної дози ферменту від 8,0 (2,0–21,5) до 25,0 (3,0–50,5) мм ($P=0,002$), але не було з повною дозою ферменту від 10,8 (0,5–20,3) до 14,5 (5,5–34,5) мм ($P=0,600$). Здуття живота, нудота та вітри мали значно вищі показники під час кожної з груп лікування порівняно з відповідними періодами введення в низький рівень FODMAP. Порівняно з плацебо летаргія значно посилювалася

до низького періоду введення FODMAP з 3,5 (0,5–22,0) до 16,8 (3,0–41,3) мм ($P=0,008$), але це збільшення не спостерігалось ні з повною дозою з 5,5 (1,0–17,6) мм до 8,0 (2,5–34,5) мм ($P=0,121$), ні половинної дози ферменту від 7,0 (1,0–28,5) до 14,0 (2,0–36,0) мм ($P=0,160$). Усі відмінності залишалися статистично значущими після коригування для кількох порівнянь за допомогою FDR.

Як показано в таблиці 3, не було суттєвих змін у результатах шкали Лайкерта, кількості випорожнень на день або формі стільця після корекції для багаторазових порівнянь за допомогою FDR.

Вироблення дихання воднем і метаном

На 5-й день періодів дослідження утворення водню у диханні було мінімальним у всіх групах лікування без статистичної значущості AUC між плацебо (середнє значення $5248 \pm SD 3339$ частин на хвилину за 12 годин) і половинною дозою ферменту (5108 ± 2545 частин на хвилину за 12 годин; $P=0,807$) або повної дози ферменту (5585 ± 3205 ; $P=0,597$) (рис. 4). Також не було статистичної різниці при порівнянні пікового утворення водню при диханні між плацебо (28 ± 13 частин на хвилину) і половинною дозою (24 ± 11 ; $P=0,290$) або повною дозою (27 ± 16 ; $P=0,791$). Не було виявлено відмінностей у виробленні метану в диханні, вимірюваному як AUC у 9 учасників, які виробляли метан у диханні (визначається як підвищення на ≥ 5 частин на хвилину принаймні в одній групі лікування). Не спостерігалось кореляції щодо зміни загальних симптомів і зміни у виробленні водню у диханні між плацебо та повною дозою ферменту ($r=0,103$, $P=0,582$; кореляція Спірмена).

Підгруповий аналіз

«GOS-чутливі» учасники. Двадцять один із 31 учасника були визнані «чутливими до GOS» (що визначається як збільшення ≥ 10 мм за VAS для загальних симптомів на дієті з високим вмістом GOS під час плацебо порівняно з низьким періодом введення FODMAP) і були включені в цей аналіз, як показано на малюнку 5. Повна доза ферменту значно зменшила загальні симптоми з 24,5 (17,5–35,8) до 5,5 (1,5–15,0) мм ($P=0,006$) у цій чутливій до GOS когорті з поправкою на базові симптоми. У цій когорті здуття значно зменшилося з 20,5 (9,5–42,0) на плацебо до 6,5 (2,0–15,8) на повній дозі ферменту ($P=0,017$). Біль у животі також значно зменшився з 15,5 (11,8–39,0) мм на плацебо до 5,0 (0,0–23,3) мм на повній дозі ферменту ($P=0,039$). Летаргія посилювалася при прийомі плацебо порівняно з періодом введення в низький рівень FODMAP від 12,0 (0,5–27,5) мм до 27,0 (4,3–47,3) мм при їжі з високим вмістом GOS ($P=0,006$), але не при застосуванні їжі повної дози ферменту від 8,0 (0,8–24,0) мм до 12,0 (2,5–49,0) мм ($P=0,095$). У диханні відмінностей не спостерігалось

Таблиця 2. Фактичне дієтичне споживання

	Базовий рівень	Запуск (плацебо)	Дієта з високим GOS і Placebob	Група (половина дози) ^a	Дієта з високим GOS і (половинною дозою) ^b	Обкатка (повна доза) ^a	Дієта з високим GOS і повною дозою	P значення (Run-in) ^c	Значення P (дієта з високим вмістом GOS) ^d	P значення
Energy (MJ)	7441±1705 ^f	5322±1820	6557±1374	5409±1282	6485±1330	5703±2367	6389±1148	NS	NS	<0.05
Protein (g)	85±21	81±33	61±13	86±24	61±13	104±108	61±12	NS	NS	<0.05
Fat (g)	71±23	44±21	55±13	47±17	54±12	47±17	54±10	NS	NS	<0.05
Carbohydrate (g)	173±48	131±60	197±40	128±47	195±38	124±45	188±35	NS	NS	<0.05
Sugars (g)	66±23	38±30	47±13	38±20	47±12	36±18	45±12	NS	NS	<0.05
Starch (g)	106±32	92±51	134±29	84±37	132±27	83±36	128±25	NS	NS	<0.05
Dietary fibre (g)	20±6	12±5	21±4	13±5	21±4	12±5	21±3	NS	NS	<0.05
Resistant starch (g)	2±1	1±1	4±1	1±1	4±1	2±1	4±1	NS	NS	<0.05
Excess fructose (g) ^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
Lactose (g)	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
Sugar polyols (g)	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
Fructan (g)	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 (g)	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
Total FODMAP (g) ^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, дисперсійний аналіз; FODMAP, ферментовані, оліго-, ди-, моносахариди та поліоли; GOS, галактоолігосахариди; NS, не суттєво.

aСереднє споживання з їжею протягом 3-денного початкового періоду з низьким вмістом FODMAP.

bСереднє споживання їжі для 3-денної дієти з високим GOS.

cСтатистична значущість для порівняння низького рівня FODMAP між лікуваннями.

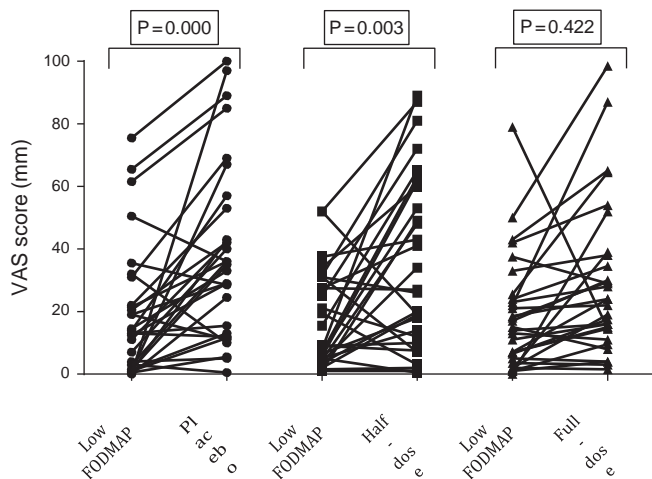
dСтатистична значущість для порівняння дієт з високим GOS між лікуваннями.

Електронна статистична значущість на основі одностороннього дисперсійного аналізу, що порівнює періоди запуску з низьким вмістом FODMAP і дієти з високим вмістом fДані, виражені як середнє ± s.d.

g Надлишок фруктози=фруктоза–глюкоза.

hЗагальний склад FODMAP розраховували як суму надлишку фруктози, поліолів, лактози, фруктану та GOS.

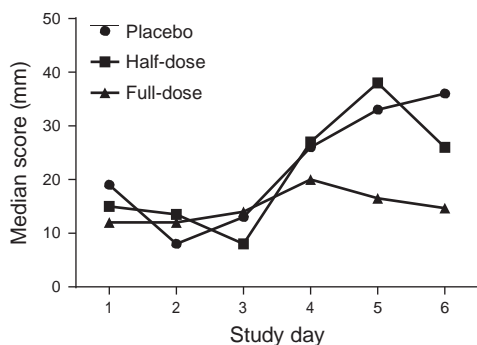
FUNCTIONAL GI DISORDERS



Малюнок 1. Загальна оцінка симптомів. Оцінка симптомів, виміряна за допомогою 100-міліметрової візуальної аналогової шкали на 6-й день дослідження. Порівняно з початковим періодом із низьким вмістом FODMAP, додавання їжі з високим GOS разом із плацебо

призвело до значного посилення загальних симптомів від медіани 13,0 (IQR 1,5–22,0) до 35,5 (12,8–54,0) мм ($P=0,000$, тест Вілкоксона зі знаковим рангом). Значне посилення симптомів також спостерігалось при половинній дозі ферменту з 8,0 (4,0–27,5) до 26,5 (9,4–60,4) мм ($P=0,003$), але не

з повною дозою ферменту від 14,0 (3,5–24,0) проти 14,7 (2,3–32,7) мм ($P=0,422$). FODMAP, ферментовані, оліго-, ди-, моносахариди та поліоли.



Малюнок 2. Середній загальний бал симптомів для кожного дня періодів дослідження. Середній бал симптомів, виміряний за допомогою 100 мм візуальної аналогової шкали.

виробництво водню між повною дозою, половинною дозою та плацебо, якщо включати лише GOS-чутливих учасників (повна доза 5587 ± 3140 ; половинна доза 5504 ± 2747 , $P=0,902$; плацебо 4881 ± 2746 , $P=0,276$), як показано на малюнку 5. Зміна критеріїв для GOS-чутливості до підвищення на ≥ 20 мм на VAS для загальних симптомів на дієті з високим вмістом GOS під час плацебо порівняно з періодом введення в режим низького FODMAP дала подібні результати.

Підтип СРК. Загальні симптоми у 20 учасників із СРК-D були значно гіршими при прийомі плацебо порівняно з низьким періодом введення FODMAP від 13,0 (1,5–28,8) до 29,0 (12,0–43,0) мм ($P=0,004$); це збільшення не спостерігалось з повною дозою ферменту з 13,0 (4,3–36,8) протягом періоду введення в низький рівень FODMAP до 15,3 (2,4–38,8) мм з продуктами з високим GOS ($P=0,881$). З 12 учасників IBS-D, що демонструють GOS-чутливість,

спостерігалось значне зменшення симптомів при застосуванні повної дози ферменту порівняно з плацебо ($P=0,045$). Жодних статистичних відмінностей в окремих типах симптомів не спостерігалось у 20 учасників IBS-D, хоча в GOS-чутливій підгрупі IBS-D біль у животі посилювався на плацебо ($P=0,002$), але не на повній дозі ферменту ($P=0,077$). Не було виявлено різниці у формі стільця в когорті IBS-D між низькими періодами введення FODMAP і плацебо ($P=0,644$) або повною дозою ферменту ($P=0,073$). Форма стільця також не змінилася в учасників IBS-D, які демонстрували чутливість до GOS між низькими періодами введення FODMAP і плацебо ($P=0,221$) або повною дозою ферменту ($P=0,201$).

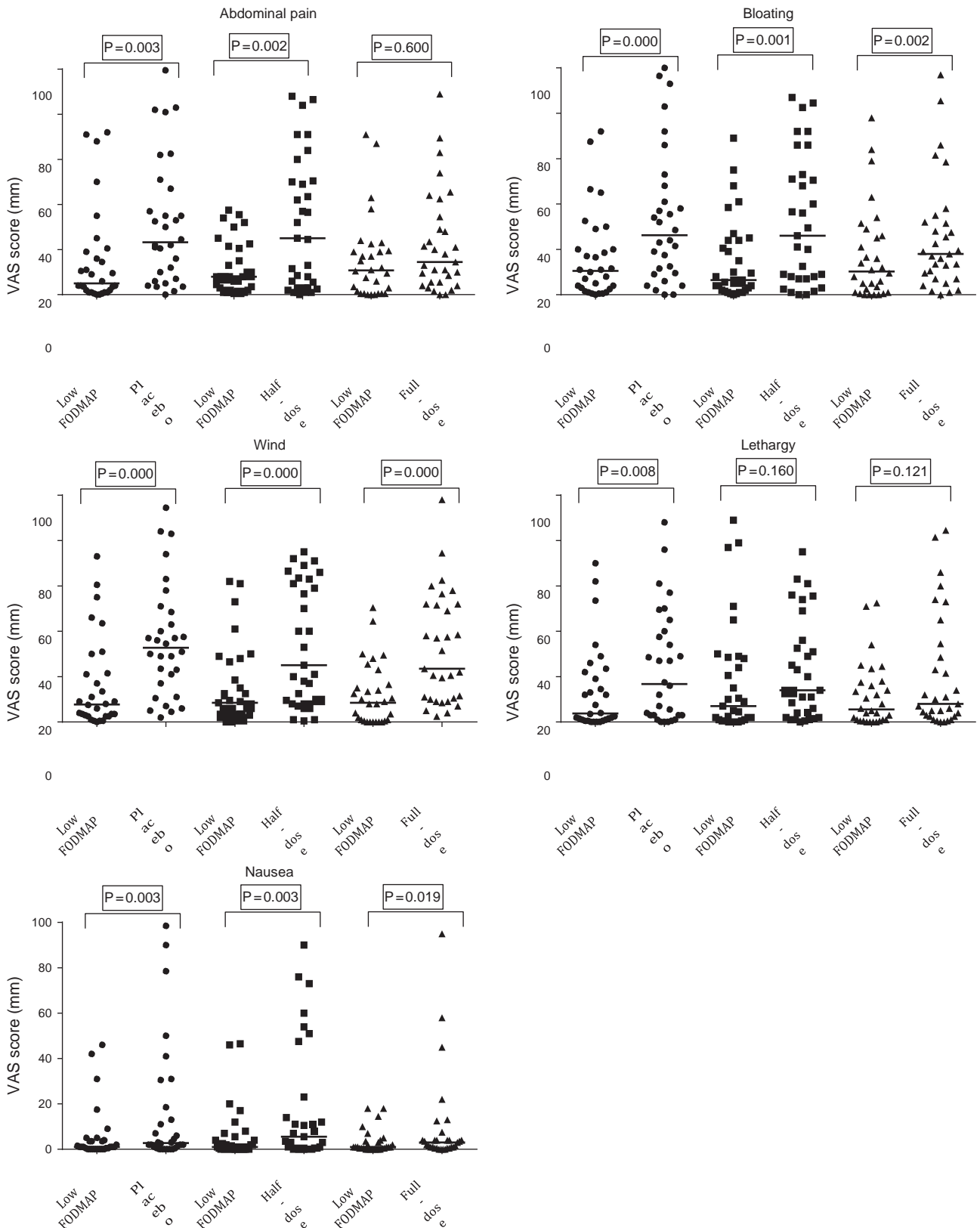
Усі суб'єкти в підгрупі IBS-M продемонстрували чутливість до GOS зі значним погіршенням загальних симптомів при дієті з високим вмістом GOS порівняно з початковим періодом із низьким вмістом FODMAP на плацебо, що збільшилося з 11,0 (1,0–14,5) до 42,0 (40,0–67,0) мм ($P=0,018$), але не з повною дозою ферменту від 13,0 (1,0–21,0) до 12,0 (2,2–20,7) мм ($P=0,600$). Не було статистичних відмінностей серед учасників із СРК-C.

Безпека. З половинною дозою ферменту один учасник повідомив про епізод запаморочення, а один вирвав один раз наступного дня. Ще один учасник мав нудоту в останній день прийому плацебо.

ДИСКУСІЯ

Дієтичне обмеження продуктів, що містять GOS, зменшує симптоми СРК у рамках дієти з низьким вмістом FODMAP (28). Дієта з низьким вмістом FODMAP призначена для короткочасного використання з подальшим повторним введенням для оцінки переносимості та послаблення дієтичних обмежень (29). Це дослідження є першим, що продемонструвало покращення симптомів СРК при застосуванні пероральної α -галактозидази в підгрупі пацієнтів з GOS-чутливістю. Ця нова терапія сприятиме повторному введенню продуктів з високим вмістом GOS, а також може допомогти зменшити рівень дієтичних обмежень, необхідних пацієнтам для підтримки контролю симптомів.

Існує два ключові фактори для оптимізації терапевтичного потенціалу α -галактозидази. По-перше, доза ферменту повинна бути достатньою для кількості ГСН, що дається в їжу. Наші результати узгоджуються з іншими дослідженнями з використанням аналогічної дози, яка була пов'язана з поліпшенням симптомів у здорових учасників контрольної групи та учасників з непереносимістю бобів (15,17,19). Отже, 300 GALU за прийом їжі застосовні до популяції СРК. Очевидно, що нижча доза 150 GALU, використана в цьому дослідженні, є занадто малою, щоб мати значний ефект. Цілком можливо, що більша доза призвела б до більш помітних ефектів, але вищий відсоток відсіву, виявлений Hillia та ін. використання 1200 GALU свідчить про потенційні побічні ефекти шлунково-кишкового тракту при високих дозах ферменту (21). Другим фактором, який слід враховувати при оптимізації потенціалу ферменту, є те, що він повинен мати достатній доступ до GOS, що містяться в їжі. Мета полягає в тому, щоб оптимізувати внутрішньошлункову суміш ферменту з їжею, щоб забезпечити одночасне спорожнення зі шлунка в тонку кишку (30). У поточному дослідженні учасників просили прийняти одну капсулу безпосередньо перед їжею та одну капсулу в середині їжі. Ніяких досліджен



Малюнок 3 Оцінка індивідуальних симптомів. Показники симптомів, виміряні за допомогою 100-міліметрової візуальної аналогової шкали на 6-й день дослідження. Біль у животі значно посилюється порівняно з болем під час початкового періоду з низьким вмістом FODMAP у групі плацебо з 4,0 (1,0-19,0) до 23,3 (6,8-48,0) мм (P=0,003), а половинна доза ферменту від 8,0 (2,0-21,5) до 25,0 (3,0-50,5) мм (P=0,002), але не була з повною дозою ферменту від 10,8 (0,5-20,3) під час низького Обкатка FODMAP до 14,5 (5,5-34,5) мм (P=0,600). Здуття живота, нудота та дихання мали значно вищі показники під час кожної з груп лікування порівняно з відповідними періодами введення з низьким вмістом FODMAP. Млявість значно посилювалася з плацебо порівняно з низьким періодом введення FODMAP з 3,5 (0,5-22,0) до 16,8 (3,0-41,3) мм (P=0,008), але це збільшення не спостерігалось ні при повній дозі, ні при половинній дозі ферменту. FODMAP, ферментовані, оліго-, ди-, моносахариди та поліоли.

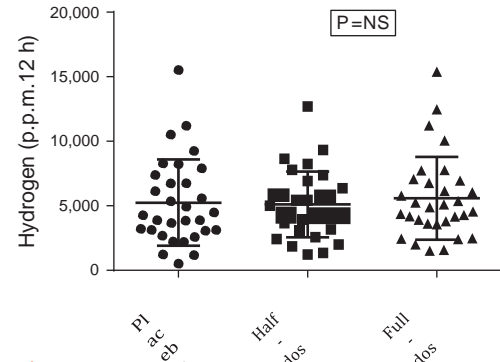
Таблиця 3. Оцінка симптомів за шкалою Лайкерта

	Never	Sometimes	Always	P value				
<i>Діарея</i>								
Placebo run-in	19	7	4	0.012 ^a				
Placebo enzyme	10	14	6					
Half-dose run-in	18	20	2	0.026 ^a				
Half-dose enzyme	10	14	6					
Full-dose run-in	16	11	4	0.718				
Full-dose enzyme	13	15	3					
<i>Напруження при випорожненні</i>								
Placebo run-in	15	12	3	0.822				
Placebo enzyme	15	10	5					
Half-dose run-in	18	9	3	0.489				
Half-dose enzyme	13	15	3					
Full-dose run-in	19	11	1	0.027 ^a				
Full-dose enzyme	13	12	6					
<i>Відчуття повного спорожнення кишечника</i>								
Placebo run-in	10	10	9	0.822				
Placebo enzyme	7	17	6					
Half-dose run-in	7	14	9	0.825				
Half-dose enzyme	8	15	8					
Full-dose run-in	6	12	13	0.013 ^a				
Full-dose enzyme	10	16	4					
	0	1	2	3	>3	P value		
<i>Кількість дефекацій за добу</i>								
Placebo run-in	3	16	9	2	1	0.010 ^a		
Placebo enzyme	1	9	11	5	4			
Half-dose run-in	2	15	10	2	2	0.007 ^a		
Half-dose enzyme	0	10	10	4	7			
Full-dose run-in	3	12	10	4	1	0.099		
Full-dose enzyme	2	9	9	9	1			
	1	2	3	4	5	6	7	P value
<i>Форма стільця</i>								
Placebo run-in	4	3	6	7	3	4	1	0.072
Placebo enzyme	1	4	1	11	4	9	0	
Half-dose run-in	3	2	7	5	8	4	0	0.678
Half-dose enzyme	3	1	7	6	7	7	0	
Full-dose run-in	0	4	6	6	10	3	1	0.809
Full-dose enzyme	2	3	3	7	5	9	0	

FODMAP, ферментовані, оліго-, ди-, моносахариди та поліоли.

a Жодна зі статистичних відмінностей не залишалася значущою після коригування для множинних порівнянь за допомогою частоти помилкових відкриттів.

b Значення форми калу на основі Бристольської таблиці калу.



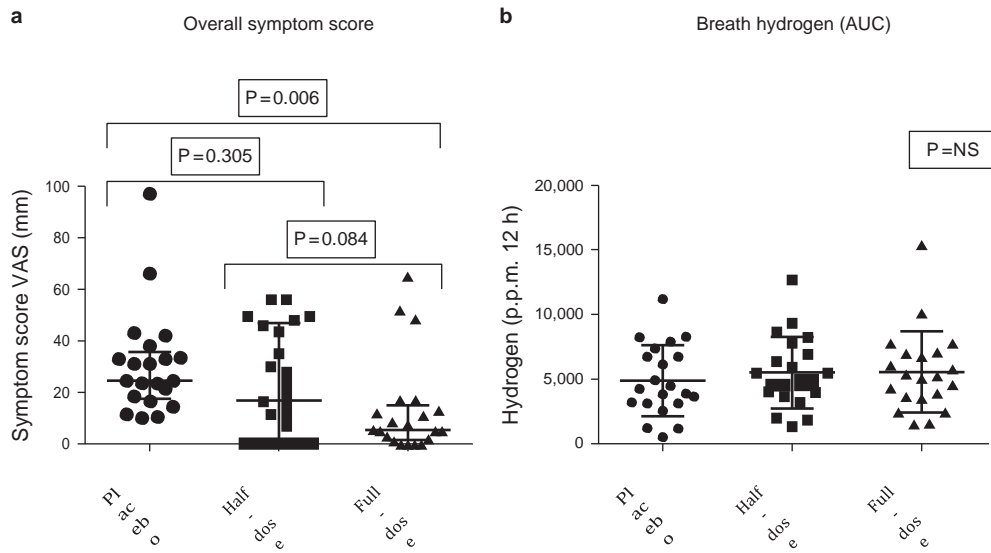
Малюнок 4. Вироблення водню в диханні на 7-й день періоду тестування. Реакція на водень, виражена як площа під кривою. Вироблення водню в диханні було мінімальним у всіх групах лікування без статистичної значущості між плацебо (середнє значення $5248 \pm SD 3339$ p.p.m. 12 год) і половиною дозою ферменту (5108 ± 2545 p.p.m. 12 год; $P=0,807$, парний t-тест) або

повна доза ферменту (5585 ± 3205 ; $P=0,597$).

На сьогоднішній день досліджували час споживання ферменту спеціально для використання α -галактозидази. У дослідженнях з використанням лактази для лактози непереносимості, учасників попросили проковтнути добавки лактази безпосередньо перед прийомом молока (13,14). При недостатності підшлункової залози було досліджено час споживання ферменту з перевагами розподілу дози ферменту між початком їжі, серединою їжі та відразу після їжі, про яку повідомляється (30–33). Необхідні подальші дослідження визначити оптимальний час прийому α -галактозидази в відношення до споживання їжі.

Як показало поточне дослідження, не всі пацієнти з СРК чутливі до GOS, причому 68% відчувають значні симптоми під час дієти з високим вмістом GOS, яка містить приблизно 5 г GOS на день. Тому використання α -галактозидази має бути спрямоване на тим пацієнтам, які демонструють чутливість до GOS, на відміну від загальної рекомендації для всіх пацієнтів із СРК. Звичне середнє споживання GOS з їжею протягом базового періоду становило 0,6 г/день, рівень споживання подібний до типової австралійської дієти (34, 35). Оскільки було показано, що невеликі зміни споживання олігосахаридів у раціоні змінюють бактерії товстої кишки (36), низьке споживання GOS на початковому рівні могло призвести до того, що більший відсоток учасників демонструє чутливість до GOS через відсутність адаптації мікробіота товстої кишки. З іншого боку, кількість учасників, чутливих до GOS, могла бути вищою, якщо кількість наданої GOS була більшою, оскільки толерантність до GOS, ймовірно, погіршилася зі збільшенням дози (37).

Предбачається, що механізм, за допомогою якого фермент зменшує симптоми, здебільшого пов'язаний із зменшенням GOS, доступного для ферментації мікробіотою товстої кишки. Однак не було виявлено жодних відмінностей у виробленні водню при диханні, незважаючи на зміни в індукції симптомів, що посилює дискусію щодо клінічної застосовності тестування дихання (38). Це призводить до питань без відповіді щодо механізму дії ферментів. Загальна кількість водню, утвореного під час цього дослідження, була низькою; отже, було б важко побачити будь-які зміни, якби зміни справді відбулися. Попередні дослідження повідомляють про зменшення вдихання водню з збільшенням дози



Малюнок 5. (a) Overall symptom score corrected for baseline symptoms, and (b) breath hydrogen production, in the “GOS-sensitive” participants only. Overall symptom score and breath hydrogen response in the 21 participants who displayed “GOS-sensitivity” defined as an increase of ≥ 10 mm on VAS for overall symptoms on the high GOS diet during placebo compared to the low FODMAP run-in period. Full-dose enzyme significantly reduced overall symptoms to 5.5 (1.5–15.0) mm compared to 24.5 (17.5–35.8) mm on placebo in the “GOS-sensitive” cohort when corrected for baseline symptoms ($P=0.006$). No differences were seen in breath hydrogen with data expressed as area-under-the curve (AUC). FODMAP, fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides, and polyols; VAS, visual analogue scale.

ферменту (15,17). Нещодавні дослідження, що вивчають водень у місці його виробництва в кишечнику за допомогою нової газочутливої капсули (39), показали значно більшу кількість водню, що виробляється локально, ніж може досягти дихання, і що вуглекислий газ міститься в 2–4 рази вище. концентрація, ніж водень. Таким чином, при низьких рівнях виявлення у диханні зміни у виробленні газу можуть бути пропущені через відсутність чутливості та/або через переважне утворення інших типів газу. Вироблення метану, хоча і не було запланованою кінцевою точкою в цьому дослідженні, не змінилося у 9 учасників, які видихали як водень, так і метан (дані не показані). Альтернативне пояснення відсутності виробництва водню пов'язане з пребіотичним ефектом GOS. Чисельність біфідобактерій збільшується зі споживанням GOS (40, 41), бактерія, яка, як показано, знижує виробництво водню (42). У цьому сценарії дієта з високим вмістом GOS могла збільшити кількість біфідобактерій, що призвело до зниження газоутворення, що зробило марним тестування водню у диханні.

Можливо, що механізм дії α -галактозидази є

не пов'язані зі зниженням газоутворення. Якби дієта з високим вмістом GOS справді призвела до збільшення біфідобактерій, це, як очікується, призведе до виробництва коротколанцюгових жирних кислот, включаючи ацетат і бутират (43, 44). Бутират бере участь у зміні вісцеральної гіперчутливості (45, 46). Крім того, дія ферменту насправді може бути пов'язана з розтягненням тонкої кишки на відміну від передбачуваного розтягнення товстої кишки через газу. Дієтичний GOS, наданий під час дослідження, в основному складався з рафінози (ступінь полімеризації (DP) 3) і стахіози (DP 4), які мають потенціал для створення осмотичного ефекту через їх коротшу довжину ланцюга, що призводить до симптоми (6). Іншими альтернативами, які вимагають подальшого дослідження, є можливість

невизначених GOS-специфічних рецепторів на епітелії кишечника або активація імунної системи (47). Майбутній аналіз фекальної мікробіоти може дати деякі вказівки на те, яку роль мікробіота може відігравати в механізмі дії. Крім того, аналіз мікробіоти може продемонструвати будь-який негативний вплив використання ферменту на здоров'я товстої кишки.

Висновки цього дослідження підкріплюються сильністю дизайну дослідження, зокрема його сліпою, використанням плацебо та двох доз, причому кожен суб'єкт був власним контролем, і, що найважливіше, суворим контролем дієти шляхом забезпечення всієї їжі кон-сумований. Інші дослідження з використанням α -галактозидази показали менше покращення симптомів не було спрямоване на продукти з високим вмістом GOS; наприклад, Hillia et al. попросили учасників споживати фермент під час усіх прийомів їжі без будь-якої уваги, не кажучи вже про аналіз харчового споживання (21). Хоча Ді П'єрро та ін. оцінювали комплексну непереносимість вуглеводів, вони не розрізняли GOS і фруктан, і невідомо, чи поліпшення з ферментом був споріднений GOS-специфічної α -галактозидази, β -галактозидаза, спрямована на лактозу, або їх комбінація ферментів (22). Дієта, представлена в поточному дослідженні, відображала типову вегетаріанську дієту і, отже, її можна застосувати до реального життя. Додатковою перевагою було хороше дотримання учасниками режиму споживання капсул і дотримання запропонованої дієти.

Одним з обмежень цього дослідження було те, що ні час прийому їжі, ні тестування дихання не були регламентовані, оскільки вважалося, що це надто обтяжливо для учасників, а водень у диханні збирали лише щогодини протягом 12 годин. Як наслідок, піки водню у диханні між пробами та водню, які спостерігаються пізніше протягом дня, могли бути пропущені. Однак очікується, що це не вплине на первинний результат, оскільки симптоми вимірювали перед сном. Низьке загальне споживання енергії підкреслює загальну складність точної оцінки споживання їжі та може бути пов'язане з навантаженням

на дієтичні обмеження та ведення записів про харчування (48–50). Оскільки в досліджуваній групі переважали жінки, результати можуть бути незастосовними до чоловіків, хоча гендерні відмінності не очікуються при СПК. Нарешті, хоча дослідження було подвійним сліпим щодо капсул, воно не було сліпою дієтою. Таким чином, учасники знали, що дієта містила GOS. Отже, міг бути ефект ноцебо, що призвело до демонстрації учасниками хибнопозитивної чутливості до GOS.

З огляду на такі потенційні обмеження, результати цього дослідження можна легко застосувати на практиці. Використання α -галактозидазу слід призначати пацієнтам, які демонструють чутливість до GOS. Пацієнти з діагнозом СПК повинні спочатку пройти обмежувальну фазу дієти з низьким вмістом FODMAP протягом 2–6 тижнів, як це є найкращою практикою на даний момент. Потім пацієнти повинні пройти фазу повторного зараження, під час якої вони оцінюють свою толерантність до різних підгруп FODMAP, включаючи GOS (51). Якщо у пацієнта спостерігається посилення симптомів при проходженні GOS-виклик, то α -галактозидаза, ймовірно, принесе користь. Пацієнтам слід ознайомитися з тим, які продукти містять GOS, щоб націлити ферментну терапію.

На завершення пероральна α -галактозидаза приймається з високим GOS харчові продукти забезпечували клінічно значуще зменшення симптомів у чутливих до GOS осіб із СПК. Проте передбачувані механізми дії — зменшення розтягування просвіту кишечника через послаблення осмотичного ефекту в тонкій кишці та зменшення газоутворення в товстій кишці як відповідь на зниження рівня субстрату GOS — не були підтверджені, але виробництво водню при диханні було загалом дуже низьким. Цю стратегію можна легко застосувати на практиці як додаткову терапію до дієти з низьким вмістом FODMAP. Пацієнти з виявленою непереносимістю GOS при повторному введенні FODMAP можуть бути проінструктовані дієтологом використовувати цю ферментну терапію для покращення переносимості продуктів з високим GOS.

ПОДЯКА

Ми хотіли б подякувати волонтерам, які брали участь у цьому дослідженні. Ми також хотіли б подякувати доктору Грегу Елланду за допомогу в проміжному та остаточному статистичному аналізі; Тріш Вейтч за допомогу в розробці рецептів і приготуванні їжі; Олексію Богатирьову та Елізабет Лі за допомогу в аналізі їжі на вміст FODMAP, а також GastroLab за допомогу в рекламі дослідження.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Guarantor of the article: C.J. Tuck, BND (Hons), PhD.

Specific author contributions: C.J.T., J.G.M., J.S.B., P.R.G. designed the study. C.J.T. conducted the research. KMT assessed participants for eligibility. C.J.T. analyzed the data. C.J.T., J.G.M., J.S.B., P.R.G. wrote the paper. C.J.T. had primary responsibility for final content. All authors read and approved the final manuscript.

Financial support: C.J.T. was supported by an Australian Postgraduate Award Scholarship. Funding was received from the Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) to undertake the study. The Department of Gastroenterology financially benefits from the sales of a digital application and booklets on the low FODMAP diet. P.R.G. has published an educational/recipe book on diet.

Potential competing interests: None.

Основні моменти дослідження

ЩО ТАКЕ АКТУАЛЬНІ ЗНАННЯ

✓ Галактоолигосахариди (GOS) присутні у значній кількості

кількість у бобових, горіхах і соєвому молоці.

✓ Дієтичний GOS може сприяти появі симптомів у деяких пацієнтів з синдромом подразненого кишечника (СПК).

✓ Обмеження продуктів, що містять дієтичні ГСН та ін ферментовані вуглеводи (FODMAP) допомагають пацієнтам зменшити симптоми СПК.

ЩО ТУТ НОВОГО

✓ Оральна добавка α -галактозидази, яка приймається з високим вмістом

Продукти GOS забезпечили клінічно значуще зниження симптомів в осіб із СПК, визначеним як чутливий до GOS.

✓ Стратегія використання α -галактозидази може бути легкою введено в практику як допоміжна терапія до низьких

Дієта FODMAP для покращення переносимості продуктів з високим вмістом GOS у підгрупі пацієнтів.

✓ Механізм, за допомогою якого α -галактозидаза показала ефективність

Література

1. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE *et al.* American college of gastroenterology 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, Geary 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, Hoard 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 alphasgalactosidase 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 alphasgalactosidase 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. Hemot 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.