

Reizdarm bei Weizen- und Lactose-Intoleranz

Weniger häufig als vermutet

Es ist eine Binsenwahrheit, dass der Verzehr von Nahrungsmitteln mit Sensationen im Bauchraum assoziiert sein kann – wer hat nicht schon einmal ein Völlegefühl nach zu reichlichem Festmahl beklagt, wer nicht Durchfälle nach zu ausgiebigem Genuss von Birnensaft oder lästige Blähungen nach rohen Zwiebeln verspürt. Die allermeisten dieser Symptome sind harmlos, nur selten aber können sie Ausdruck einer potentiell gefährlichen Form einer Nahrungsmittelallergie sein. In diesem Artikel wird ein Überblick über die wichtigsten Formen von Nahrungsmittelreaktionen gegeben und die neueste Literatur zum Phänomen der Nicht-Zöliakie Gluten-Sensitivität (NCGS) zusammengefasst.

Viele Menschen vermögen durch wiederholte Beobachtung von gewissen Symptomen nach der Einnahme von bestimmten Nahrungsmitteln eine Kausalkette zu erstellen und meiden das entsprechende Nahrungsmittel oder reduzieren dessen Konsum entsprechend ihres Befindens ohne grosses Aufheben. Andere Personen sind nicht in der Lage, sich selber kritisch und neutral zu beobachten, insbesondere wenn sie voller Ängste infolge einer viszeralen Hypersensitivität besonders stark an ihren Symptomen leiden. Dann werden sie anfällig für Ratschläge aus dem Bekanntenkreis und den Medien und beginnen, selbständig ihren Speiseplan zu modifizieren, meistens ohne beschwerdefrei zu werden, aber unter Inkaufnahme einer einseitigen Ernährung und von Ernährungsdefiziten. Menschen in Wohlstandsgesellschaften neigen dazu, die Bedeutung von Nahrungsmittelunverträglichkeiten zu überbewerten, und veranstalten, heutzutage oft via Social Media, einen eigentlichen Medienhype, wie vor kürzerer Zeit in Zusammenhang mit der Lactoseintoleranz und aktuell der Nicht-Zöliakie Gluten-Sensitivität (NCGS).

Das Reizdarmsyndrom (IBS)

Das Reizdarmsyndrom galt lange Zeit als Prototyp einer funktionellen Erkrankung, bei der ein Missverhältnis besteht zwischen klinischen Symptomen und scheinbar fehlenden pathologisch-anatomischen und patho-physiologischen Befunden. Dieses Konzept wird durch die neuere Forschung nicht mehr gestützt und man bezeichnet diese Entität besser als Erkrankung der Interaktion von Hirn und Darm. Die revidierten ROME IV Kriterien (2016, (1)) tragen diesen neuen Gesichtspunkten Rechnung, indem der Begriff „funktionell“ eliminiert wird und der Schwerpunkt der Kategorisierung auf Pathomechanismen gelegt wird. Effektiv handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen, die durch gastro-intestinale Symptome gekennzeichnet sind. Es kann sich um Kombinationen handeln von Motilitätsstörungen, viszeraler Hypersensitivität, beeinträchtigter Mucosa- und Immunfunktion, Darmflora oder



Dr. med.
Hans Kaspar Schulthess
Zürich

ZNS-Verarbeitung. Die Diagnose kann gestellt werden, wenn rekurrende Bauchschmerzen bestehen, im Durchschnitt mindestens an einem Tag pro Woche während der letzten 3 Monate, assoziiert mit zwei oder mehr der folgenden Kriterien: Auftreten in zeitlicher Beziehung zur Darmentleerung, verbunden mit einer Änderung der Stuhlfrequenz, verbunden mit einer Veränderung der Stuhlform. Unbehagen im Bauchraum ist im Gegensatz zu den veralteten Kriterien ROME III kein diagnostisches Kriterium, der Schmerz ist obligatorisch.

Klassifikation der Nahrungsmittelreaktionen

Unerwünschte Reaktionen auf Nahrungsmittel umfassen immunvermittelte Nahrungsmittel-Allergien und nicht-immunvermittelte Nahrungs-Intoleranzen. Eine grosse Meta-Analyse hat gezeigt, dass rund ein Fünftel der Bevölkerung glaubt, an einer Nahrungsmittelreaktion zu leiden, während die Diagnose von IgE-vermittelten Nahrungsmittel-Allergien bei 4–7% der Kinder im Vorschulalter gestellt wird. Die Reaktionen können bis zu Urtikaria, Anaphylaxie und Tod reichen. Mit zunehmendem Alter entwickeln sich Toleranzen, so dass das Problem im Erwachsenenalter nur noch bei 1–2% der Bevölkerung auftritt. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei den Nahrungsmittel-Intoleranzen um unspezifische Reaktionen, die zu Symptomen führen, wie sie auch bei anderen medizinisch nicht gut erklärbaren Problemen auftreten können, wie z.B. einem Reizdarm (Abb. 1, (2)).

Zöliakie, Zöliakie-Genetik und der Satz von Bayes

Bei der Zöliakie oder Gluten-induzierten Sprue handelt es sich um eine Dünndarmkrankheit, welche durch Entzündung, Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie charakterisiert ist und unter Präsenz von Nahrungs-Gluten auftritt und sich unter dessen Entzug verbessert. Als Folge der Zottenatrophie kommt es zur Malabsorption. Klinisch kann sich die Zöliakie sehr variabel präsentieren, das Spektrum reicht von völliger Asymptomatik zu den typischen intestinalen Symptomen der Malabsorption wie Blähungen und Durchfall, allenfalls mit Gewichtsverlust, Symptomen, die denjenigen einer schweren Lactoseintoleranz oder eines schweren IBS nicht unähnlich sind. Darüber hinaus finden sich öfters Eisenmangel, Vitamin-

B12- und -D-Mangel und extraintestinale Symptome wie erhöhte Leberenzyme, Aphthen im Mund, Kopfschmerzen, Zeichen einer peripheren Neuropathie und bei Frauen Störungen der Fertilität und des Zyklus. Unbehandelt ist die Zöliakie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden.

Bei klinischem Verdacht und beim Vorhandensein entsprechender Symptome auch bei Verwandten von Zöliakie-Patienten und bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 wird die Diagnose gestellt durch die Kombination von positivem Nachweis von Antikörpern gegen Transglutaminase und typischen histologischen Veränderungen in der Duodenalbiopsie.

Als serologischer Test mit höchster Sensitivität und Spezifität hat sich der Nachweis von IgA-Antikörpern gegen Transglutaminase (Autoantikörpern gegen körpereigene Gewebstransglutaminase, 95 resp. 94%) im ELISA-Test erwiesen in Kombination mit der Bestimmung von Gesamt-IgA (3). Ein IgA-Mangel ist überzufällig mit Zöliakie assoziiert und da die Bestimmung von IgA-Antikörpern bei IgA-Mangel falsch negativ sein kann, muss in diesen Situationen sekundär auf die Bestimmung von IgG-Antikörpern gegen Transglutaminase ausgewichen werden, allenfalls in Kombination mit Anti-IgG-deamidiertes Gliadinpeptid. Ein besonderes Problem stellt die Zöliakiediagnostik bei Menschen dar, die ohne bisherige Diagnostik eine Gluten-freie Diät (GFD) einhalten: Falls die oben erwähnte Basisserologie positiv ist, kann die Diagnose anhand einer positiven Duodenalbiopsie gestellt werden, bei negativer Serologie schließt eine negative Zöliakie-Genetik (HLA DQ2 & DQ8) eine Zöliakie aus, bei positiver Genetik ist eine Gluten-Exposition mit 3 gr. Gluten pro Tag über 2 Wochen zwingend und falls vom Patienten ertragen über 8 Wochen optimal vor weiterer serologischer und allenfalls biopsischer Diagnostik (4).

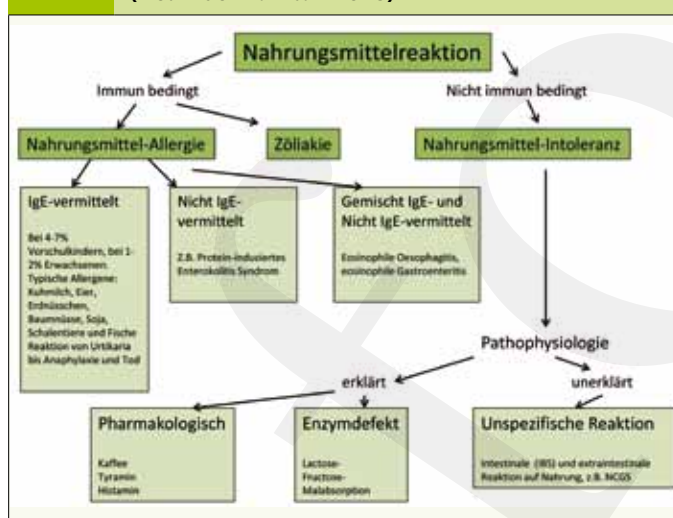
Die Zöliakie-Genetik ist bei rund 20% der Allgemeinbevölkerung und bei allen Zöliakiepatienten positiv. Da bei rund 1% unserer Bevölkerung eine Zöliakie besteht ist die Wahrscheinlichkeit, bei positiver Genetik tatsächlich an einer Zöliakie zu leiden gerade einmal 5% (bei 100 Personen fällt Test in 21 Fällen positiv auf, davon sind 20 gesund und 1 hat Zöliakie), er ist also bei der Allgemeinbevölkerung paradoxerweise ein ausgezeichneter Test für Gesundheit, die dann mit 95% Wahrscheinlichkeit vorliegt! Erst bei einer Vortestwahrscheinlichkeit um 17% ist das Risiko, bei positivem Test, eine Zöliakie zu haben, grösser als 50%, bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 95% steigt die Nachtestwahrscheinlichkeit auf 99%. Eine negative Genetik schließt eine Zöliakie aus.

«Nicht Zöliakie» Gluten- oder Weizen-Intoleranz

Nachdem klinisch wiederholt Patienten beobachtet wurden, welche eine mit Zöliakie vereinbare Symptomatik aufwiesen (gastrointestinale Symptome wie Durchfall, Blähungen, Bauchweh, Blähungen und extraintestinale Symptome wie Müdigkeit, «benebelter Kopf» (foggy mind), Kopfweh, Knochenschmerzen, Depression und Angst (5)), und die trotz zuverlässigem Ausschluss einer Zöliakie und einer Weizen-Allergie unter GFD besserten, wurde aufgrund aller zur Verfügung stehenden Daten an 3 internationalen Konsensus-Konferenzen die «Nicht-Zöliakie Gluten-Sensitivität» als eigenständiges Krankheitsbild definiert. Eine neue, zwar kleine Studie scheint das Konzept zu bestätigen, rund ein Drittel von Patienten mit durchfalldominanten Reizdarmbeschwerden sprachen über 12 Monate anhaltend auf eine GFD an (6).

Allerdings bleiben derzeit viele Fragen offen (7):

ABB. 1 Klassifikation der Nahrungsmittelreaktionen (mod. nach Turnbull 2015)



Zunächst einmal ist der Name irreführend. Da es sich nicht um ein immun vermitteltes Phänomen handelt, müsste «Sensitivität» durch «Intoleranz» ersetzt werden (8).

Angaben über die Häufigkeit des Krankheitsbildes divergieren massiv. Über 17% von Kolumbianern halten eine GFD ein, in Amerika rund 6%. Bei Anwendung stringenter Kriterien hingegen kann die Krankheit lediglich bei rund 1% der Bevölkerung gestellt werden. Goldstandard für die Diagnosesicherung von Nahrungsmittel-Intoleranzen ist die wiederholte doppelblinde Exposition mit der fraglichen Substanz. So konnte die Diagnose mit dieser Methode nur gerade bei 16% von Patienten, die die Kriterien für die Diagnose eines NCGS erfüllten, bestätigt werden, hingegen trat bei 40% ein Nocebo-Effekt auf, d.h. der Challenge mit Nicht-Gluten führte zu einer Verschlimmerung der Symptome (9). In einer anderen Studie fand sich sogar in 92%, d.h. in den meisten Fällen von durch Patienten vermuteter Glutenintoleranz, keine spezifische Unverträglichkeit für Gluten, sondern oft von anderen Bestandteilen des Weizens, wie kurzkettige Fructane (schwer resorbierbare Oligosaccharide). Interessanterweise weisen Gluten-freie Getreide auch einen geringen Gehalt an Fructanen auf, so dass gutes Ansprechen auf solche Getreidearten kein Beweis für die Pathogenität des Glutens ist. Umgekehrt erklärt diese Tatsache, dass viele Patienten mit vermeintlicher Glutenintoleranz gut auf eine Diät mit reduziertem Fructangehalt ansprechen (10). Auch weitere Bestandteile von Weizen, wie die α -Amylase/Trypsin Inhibitoren (ATIs) stehen unter Verdacht.

Weiter ist an der Krankheitsentität die Tatsache problematisch, dass es sich um eine reine Ausschlussdiagnose handelt, d.h., dass für deren Diagnose kein praktikabler Test existiert, weder schul- noch alternativmedizinisch. Insbesondere tragen weder Zöliakie-Serologie noch Zöliakie-Genetik etwas zur Diagnose bei (11). Da echte Fälle von NCGS selten sind (auf jeden Fall einer echten Zöliakie kommen lediglich ca. 1.15 Fälle von NCSG (12)), ist der Ausschluss einer Zöliakie bei klinisch dringendem Verdacht auf eine NCGS zwingend notwendig. Da aber viele Personen mit Eigendiagnose einer NCGS bereits eine GFD einhalten, ist die Zöliakie-Diagnostik massiv erschwert (siehe oben). Zur Vermeidung von Übermorbidity und Übermortalität ist bei der Zöliakie eine strikte GFD unabdingbar, während bei der NCGS Genuss von Gluten lediglich zu gesundheitlich unbedenklichen Komfortstörungen führt.

Das grösste Problem ist aber, dass sich Patienten mit Eigendiagnose oder unkritischer ärztlicher Diagnose einer NCGS oft einseitig

und mangelhaft ernähren. Shewry et al. (13) kommen zum Schluss, dass der Nutzen einer allgemeinen Elimination von Gluten aus der Ernährung wesentlich kleiner ist, als der Schaden, da Weizenprodukte wichtige Lieferanten von Eiweiss, Vitamin B, Mineralstoffen und bioaktiven Komponenten sind.

Lactoseintoleranz (LI)

Über die LI wurde an dieser Stelle ausführlich berichtet (14). Es handelt sich um die weltweit häufigste Nahrungsmittelintoleranz. Bei Mangel an Lactase wird eingenommene Lactose nicht gespalten und gelangt ins Kolon, wo durch Bakterien eine Spaltung in kurzkettige Fettsäuren und Wasserstoff erfolgt. Die kurzkettigen Fettsäuren sind für die osmotische Diarrhoe verantwortlich, der entstehende Wasserstoff verursacht die typischen Blähungen. Die primäre LI beruht auf einer genetisch determinierten Abnahme der Enzymaktivität im Verlaufe des Lebens. Etwa 15 bis 20% der westlichen Bevölkerung sind betroffen. In den meisten Fällen stellen die Patienten die Diagnose selber. An objektiven Tests stehen der H₂-Atemtest und die orale Lactose-Belastung mit 50 gr Lactose und Messung des Blutzuckers zum Zeitpunkt 0, 60 und 120 Min zu Verfügung. Ein Glukoseanstieg um weniger als 1.1 mmol/L und gleichzeitige Reproduktion von typischen Symptomen sind diagnostisch. Weiter kann die Lactase direkt in Dünndarmbiopsien nachgewiesen werden und schlussendlich besteht ein genetischer Test (homozygote 13910-CC-Mutation).

In therapeutischer Hinsicht soll der tägliche Lactose-Konsum auf unter 20 gr über den Tag verteilt und unter 10 gr als Einzeldosis reduziert werden, was 400 resp. 200 ml Milch entspricht (bei dieser Dosis entwickelten Patienten mit schwerem Lactasemangel in der doppelblinden Provokation gegenüber Placebo keine Symptome (15)). Bei Menschen, die auf geringere Mengen Symptome entwickeln liegt eine Differentialdiagnose vor, meistens ein IBS oder Intoleranz für eine andere Nahrungskomponente oder eine Essstörung. Für Menschen, die mehr als zwei Tassen Milch oder entsprechende Milchprodukte pro Tag einnehmen, stehen Lactasepräparate, wie Lactdigest®, Tilactasum aus *Aspergillus oryzae*, zur Verfügung. Zudem liefern Grossverteiler eine breite Palette an lactosefreien Milchprodukten. Butter und Hartkäse sind natürlicherweise lactosefrei und Joghurt mit lebenden Kulturen wird oft von Menschen mit LI gut ertragen. Ziel der Ernährungsberatung ist die Linderung von Beschwerden bei gleichzeitigem Erhalt einer ausreichenden Versorgung mit Calcium und Vitamin D.

Konzept FODMAPs

2005 stellten Gibson und Shepherd (16) die Hypothese auf, dass Nahrungsmittel, die grössere Mengen von schlecht resorbierbaren, aber durch Bakterien hoch fermentierbaren kurzkettigen Kohlehydraten und Polyole (als FODMAPs bezeichnet – fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide und Polyole) in den distalen Dünndarm und ins Kolon liefern, zu gesteigerter Permeabilität der Darmschleimhaut führen und damit ein prädisponierender Faktor für die Entstehung des M. Crohn sein könnten. Konkret handelt es sich z.B. um Lebensmittel mit hohem Gehalt an Fruktose (Apfel), Lactose (Milch), Fructanen (Weizen), Mannitol (Pilze) oder Sorbitol (Zuckerersatz). Eine ausführlichere Liste von FODMAPs-armen und -reichen Lebensmitteln kann unter www.fodmaps.de/wp-content/uploads/fodmaps-checkliste.pdf heruntergeladen werden.

Im Laufe der Jahre ist der Umstand, dass die im distalen Dünndarm und Kolon fermentierten Produkte lokal durch osmotisch bedingten Wassereinstrom und Gasfreisetzung bei der Fermentation zu Dehnung des Darmes und damit zu Anregung der Darmmotorik, Bauchschmerzen, Blähung, Flatulenz und Durchfällen führen können, ins Zentrum des Interesses geraten. Tatsächlich konnte in vielen, auch randomisierten, kontrollierten Studien konsistent der Nachweis erbracht werden, dass eine Diät, die arm an FODMAPs ist, bei der Mehrzahl von Patienten mit IBS von symptomatischem Nutzen ist (17). Beispielsweise sprachen in einer randomisierten kontrollierten Studie über 50% von Patienten mit IBS-D auf eine FODMAPs Diät bezüglich Stuhl drang, Häufigkeit und insbesondere Schmerzen und Blähungen adäquat an (18). Eine professionelle Diätberatung und gute Compliance vorausgesetzt empfinden bis 86% der behandelten IBS-Patienten eine Verbesserung ihrer Symptome. Allerdings stellt die Verordnung einer FODMAPs-armen Diät einen schwerwiegenden Eingriff in den Alltag der Patienten dar. Vor diesem Schritt kann mindestens nach eigener Erfahrung oft mit einer einfachen Minimalvariante («FODMAPs light») eine adäquate Linderung von Beschwerden erreicht werden: Absolutes Meiden von Süssgetränken (insbesondere auch künstlich gesüssten), Reduktion von Fruchtsäften, Früchten und Gebäcken und Setzen des Schwerpunkts der Ernährung auf weich gekochte Gemüse. Negative Langzeiteffekte einer FODMAP-Diät sind nicht bekannt, wenn auch abgeraten wird, eine solche allzu strikte einzuhalten aus Angst vor ungenügender Nährstoffaufnahme und potentiellen Nebeneffekten einer veränderten Darmflora (17).

Dr. med. Hans Kaspar Schulthess

Neuhausstrasse 18, 8044 Zürich

schulthess_hk@swissonline.ch

Interessenkonflikt: Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Für die klinische Diagnose eines Reizdarms sind in der aktuellen Version der ROME IV-Kriterien einige Änderungen von Bedeutung: Gefordert werden rekurrende Bauchschmerzen, im Durchschnitt mindestens an einem Tag pro Woche während der letzten 3 Monate, assoziiert mit zwei oder mehr der folgenden Kriterien: Auftreten in zeitlicher Beziehung zur Darmentleerung, verbunden mit einer Änderung der Stuhlfrequenz, verbunden mit einer Veränderung der Stuhlform
- ◆ Neben der Zöliakie ist das Krankheitsbild einer Nicht-Zöliakie Gluten Sensitivität anerkannt, in seinem Zusammenhang sind viele Fragen noch offen, bei Anwendung strengster diagnostischer Kriterien dürfte die Häufigkeit in unserer Bevölkerung bei rund 1–2% liegen. Grundvoraussetzung für die Diagnose ist der zuverlässige Ausschluss einer Zöliakie
- ◆ Das Konzept einer Ernährung mit reduziertem Gehalt an FODMAPs hat sich bei der Behandlung von Reizdarmbeschwerden überzeugend etabliert, es ist auch bei vielen Menschen mit vermeintlicher Gluten-Sensitivität wirksam. Eine FODMAPs-arme Ernährung ist eine grosse Umstellung und beinhaltet viele Richtlinien und Empfehlungen. Sie soll idealerweise durch eine in diesem Konzept spezialisierte Ernährungsberatung instruiert werden

Literatur:

- 1 Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*; DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
- 2 Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther*; DOI: 10.1111/apt.12984
- 3 Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabo IR, Sarnesto A, Savilahti E, Collin P, Maki M. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115 (6): 1322–1328
- 4 Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, Kabbani T, Dennis M, Kelly CP. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut*; DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302196
- 5 Slim M, Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Molina-Barea R, Rodriguez-Lopez CM, Morillas-Arques P. The Effects of a Gluten-free Diet Versus a Hypocaloric Diet Among Patients With Fibromyalgia Experiencing Gluten Sensitivity-like Symptoms: A Pilot, Open-Label Randomized Clinical Trial. *J Clin Gastroenterol*; DOI: 10.1097/MCG.0000000000000651
- 6 Barmeyer C, Schumann M, Meyer T, Zielinski C, Zuberbier T, Siegmund B, Schulzke J-D, Daum S, Ullrich R. Long-term response to gluten-free diet as evidence for non-celiac wheat sensitivity in one third of patients with diarrhea-dominant and mixed-type irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis*; DOI: 10.1007/s00384-016-2663-x
- 7 Biesiekierski JR, Iven J. Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United European Gastroenterol J*; DOI: 10.1177/2050640615578388
- 8 Jericho H, Assiri A, Guandalini S. Celiac Disease and Wheat Intolerance Syndrome: a Critical Update and Reappraisal. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; DOI: 10.1097/MPG.0000000000001312
- 9 Molina-Infante J, Carroccio A. Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity Confirmed in Few Patients After Gluten Challenge in Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*; DOI: 10.1016/j.cgh.2016.08.007
- 10 Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*; DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.051
- 11 Aziz I, Trott N, Briggs R, North JR, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Efficacy of a Gluten-Free Diet in Subjects With Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea Unaware of Their HLA-DQ2/8 Genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol*; DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.031
- 12 Volta U, Bardella MT, Calabro A, Troncone R, Corazza GR. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med*; DOI: 10.1186/1741-7015-12-85
- 13 Shewry PR, Hey SJ. Do we need to worry about eating wheat? *Nutr Bull*; DOI: 10.1111/nbu.12186
- 14 Halama M. Lactose, Fructose und Histamin: Die drei häufigsten Nahrungsmittelintoleranzen. *der informierte arzt* 2014; 4 (4): 31–33
- 15 Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med*; DOI: 10.1056/NEJM199507063330101
- 16 Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought--western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther*; DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02506.x
- 17 Nanayakkara WS, Skidmore PM, O'Brien L, Wilkinson TJ, Geary RB. Efficacy of the low FODMAP diet for treating irritable bowel syndrome: the evidence to date. *Clin Exp Gastroenterol*; DOI: 10.2147/CEG.S86798
- 18 Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, Ball S, Jackson K. A Randomized Controlled Trial Comparing the Low FODMAP Diet vs. Modified NICE Guidelines in US Adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol*; DOI: 10.1038/ajg.2016.434