

RESEARCH UPDATE

과민성장증후군 치료에서 저포드맵식이의 역할은?

박경식

계명대학교 의과대학 내과학교실

What Is the Role of the Low FODMAP Diets in the Management of Irritable Bowel Syndrome?

Kyung Sik Park

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Article: A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome and A Probiotic Restores Bifidobacterium Species: A Randomized Controlled Trial (*Gastroenterology* 2017;153:936-947)

요약: 포드맵(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols, FODMAPs)이란 세균에 의해 발효 가능한 몇몇 탄수화물들의 조합을 의미하는 용어로, 삼투압에 의한 소장내 수분 저류와 발효에 의한 대장내 가스 생성을 촉진함으로써 복부 증상을 쉽게 유발하는 것으로 알려져 있다.¹ 그러므로 식이 가운데 포드맵 성분을 제한하는 저포드맵식이(low FODMAPs diet, LFD)가 과민성장증후군(irritable bowel syndrome, IBS) 환자에서 다양한 위장관 증상들의 개선에 효과적이라는 메타분석까지 있으며,² 임상 현장에서 실제 널리 권고되고 있다. LFD 적용 후 IBS 환자군의 증상 개선 비율이 70%에까지 이른다는 보고도 있으나,¹ 위약 반응률이 높은 IBS의 특성을 고려하면 음식 연구에서도 포드맵을 제한하지 않으면서 LFD와 구별이 거의 힘든 거짓 LFD(placebo LFD, PLFD)를 이용한 비교-대조군 연구가 필요하다. 그러나 이러한 디자인의 연구는 매우 드물어 Halmos 등에 의해 유일하게 수행된 바 있는데,³ 식이에 대한 조건까지 고려하여 디자인된 LFD-PLFD 대조군 연구는 아직까지 없다. 따라서 Staudacher 등은 영양사에 의한 식이 조건까지 고려한 LFD-PLFD 대조군 연구를 수행하였다.⁴ 한편 염증성 장질환

이나 비만 등의 질환과 마찬가지로^{5,6} IBS에서도 위장관 미생물 무리들의 분포가 변하고 다양성이 떨어진다는 보고들이 있으며⁷ LFD 역시 장내 미생물 무리들의 분포에 어떠한 형태로든 영향을 미칠 것으로 예상되나, PLFD와 비교하여 이루어진 연구는 없기에 저자들은 이 연구에서 장내 미생물 무리 분석도 시행함으로써 LFD가 장내 미생물 무리의 분포에 미치는 영향에 대해 조사하였다. 또한 생균제를 동시에 투약함으로써 LFD가 장내 미생물 무리에 미치는 영향을 긍정적으로 변화시킬 수 있는지에 대해 알아보고자 하였다. 연구는 영국의 두 기관에서 로마 기준 III에 의거하여 18-65세의 설사형, 교대형, 미분류형 IBS 환자들을 대상으로 수행되었으며, LFD에 의해 증상이 급격히 악화될 수 있는 변비형 IBS는 제외하였다. 내시경 검사와 혈청 검사를 통하여 염증성 장질환이나 셀리악병을 배제하였으며, 확실한 맹검 유지를 위하여 LFD 섭취 경험이 전혀 없는 환자들만을 대상으로 하였다. 환자들은 성별과 설사형 IBS 여부를 고려한 후 LFD 및 PLFD에 동일한 비율로, 또한 생균제 및 위약에 동일한 비율로 배정되었으며, 따라서 LFD/생균제, LFD/위약, PLFD/생균제, PLFD/위약 등의 네 그룹 가운데 한 그룹에 동일한 비율로 속하였다. 등록

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박경식, 41931, 대구시 중구 달성로 56, 계명대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Kyung Sik Park, Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea.

Tel: +82-53-250-7088, Fax: +82-53-250-7442, E-mail: seenae99@dsmc.or.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

영양사인 공동 연구자 1인이 환자들을 직접 방문하여 식이에 관한 조언을 하였으며, 이 공동 연구자의 경우 식이에 대한 맹검은 불가능하였으나 생균제 또는 위약 투여에 대한 맹검은 유지하였다. 기존 연구에서와 동일하게 LFD에서는 프락탄, 갈락토-올리고당, 유당, 초과 과당, 폴리올 성분들을 제한하였으며, PLFD는 최대한 맹검 유지가 가능하도록 1) LFD에서와 유사한 수의 주식 및 부식 제한, 2) LFD에서와 유사한 정도의 수행 난이도, 3) 식이 조언에 있어 LFD군에서와 유사한 길이 (약 10분)와 강도의 설명, 4) 특정 영양소나 섬유질 그리고 포드맵 섭취에 대한 설명은 하지 않음 등의 조건에 맞추어 준비하였다. 예를 들면, PLFD에서 탄수화물 섭취와 관련하여 사과, 바나나, 배 등의 과일 섭취는 용인하되 오렌지, 산딸기, 딸기 등의 섭취는 제한하고, 곡물류 섭취에서 쌀은 제한하는 등의 방식으로 식이 제한 난이도를 LFD에서와 유사하게 맞추었다. 각 식이에 대한 순응도는 매주 전화로 확인하였으며, 4주의 연구 기간 가운데 적어도 2주 이상에 걸쳐 50% 이상을 취식한 경우 순응한 것으로 분석하였다. 생균제는 현재 유럽과 미국에서 각각 Vivomixx® 및 Visbiome®의 상품명으로 시판 중인 제제로 다양한 미생물 무리를 함유하는 제품이며, 위약군에서는 동일한 모양의 위약을 사용하였고, 80% 이상 복용한 경우 순응한 것으로 분석하였다. 분석 도구로는 '위장관 증상 등급 척도(Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS)'를 사용하여 15개 항목의 위장관 증상 및 전반적 증상의 빈도와 강도를 측정하였으며,⁸ '브리스톨 대변 형태 척도(Bristol Stool Form Scale)'를 사용하여 대변의 굳기와 배변 빈도를 측정하였다. 음식 일지를 작성하게 함으로써 식이 행태를 평가하였고, 포드맵 섭취 정도는 기존 연구에 사용된 소프트웨어를 이용하여 분석하였다.^{9,10} 뿐만 아니라 'IBS 증상 등급체계(IBM Symptom Scoring System, IBS-SSS)', 36-item short form survey (SF-36),¹¹ irritable bowel syndrome quality of life instrument (IBS-QOL)¹² 도구를 이용하여 각 증상들의 정도와 전반적 및 질병-특이 삶의 질 정도를 추가로 분석하였다. 4주간 매주 전화방문을 통해 식이에 대한 순응도를 추적하였으며, 4주 후 방문에서 모든 평가 변수들을 재평가하였다. 신선 대변을 분석하여 특정 시점의 장내 *Bifidobacterium*종의 분포 정도 및 장내 미생물 무리 분포의 α -diversity를 측정하였으며 연구 전후 장내 미생물 무리 분포의 변화를 나타내는 β -diversity 분석 또한 시행되었다. 공동 일차 평가 변수로 IBS 증상의 충분한 개선 정도 및 치료 종료 시점의 대변내 *Bifidobacterium* 농도를 분석하였다. 2013년 1월부터 2014년 11월까지 총 162명의 환자를 선별하여 그 가운데 부적합한 58명을 제외하고 104명의 환자를 등록하였다. 무작위 배정 현황은 LFD/생균제군 27명, LFD/위약군 24명, PLFD/생균제군 26명, PLFD/위약군 27명이었는데, 이 가운데 9명이 중도 탈락하였으며, 연구에 끝까지 참여한

95명 가운데 8명은 생균제/위약 복용 순응도 80% 이하로 '계획서 순응(per protocol, PP) 임상 시험 대상자군' 분석에서 제외되었다. 즉, 시작 시점에서 참여한 104명을 '배정된 대로(intention-to-treat, ITT) 임상 시험 대상자군' 분석에 포함하였고, 식이 및 생균제/위약 복용을 계획대로 완료한 87명을 PP 분석에 포함하였다. 각 군 간 기초 특성들의 차이는 없었으며 모든 환자들이 최소 2주 이상 50%가 넘는 순응도를 보여 실험 식이에 순응적이었다. 섭취 포드맵 함량은 LFD군에서 PLFD군에 비해 유의하게 낮아 임상 시험 목적에 일치하였으며, 총 섭취 열량, 다량영양소 및 섬유질 섭취량은 양군 간 차이가 없었다. 또한 두 공동 일차 평가 변수들 사이의 상관관계는 관찰되지 않았다. 최종 ITT 분석에서는 충분한 증상 호전을 나타낸 환자의 비율은 LFD군 57%, PLFD군 38%로 통계적 유의성이 없었으나($p=0.051$) PP 분석에서는 LFD군의 61%에서 충분한 증상 호전을 보였던 반면, PLFD군에서는 39%에서만 충분한 증상 호전을 나타내어 유의한 차이가 있었으며 교차비는 2.43 (95% confidence interval 1.03-5.75, $p=0.043$)이었다. 한편 생균제 측면에서는 ITT 분석에서 실험군의 57%, 대조군의 37%에서 각각 충분한 증상 호전을 나타내어 유의한 차이가 있었으나($p=0.050$) PP 분석에서는 각각 57%와 40%로 통계적 유의성이 없었다($p=0.107$). ITT 분석에서 총 IBS-SSS는 LFD군에서 173 ± 95 로 PLFD군의 224 ± 89 에 비해 유의하게 낮았으며 특히 통증을 동반한 날의 수, 팽만감, 배변 만족도, 생활에 IBS 증상이 미치는 영향의 정도 등에서 유의한 차이가 있었다. 총 IBS-SSS 점수가 50점 이상 낮아진 환자의 비율 역시 LFD군에서 73%로 PLFD군의 42%에 비해 유의하게 높았다($p=0.010$). GSRS 비교에서도 전체 증상 점수 및 복통, 복명, 팽만감, 트림, 방귀, 급박변, 불완전 배변감 등의 변수들에서 LFD 섭취군에서 유의하게 낮은 점수, 즉 증상의 유의미한 호전을 나타내었다. 그러나 생균제 복용은 GSRS 항목들 가운데 방귀 증상을 경미하게 호전시켰을 뿐 다른 GSRS 항목들이나 IBS-SSS 항목들은 생균제 복용에 의한 유의한 차이가 없었다. SF-36 및 IBS-QOL 도구를 이용한 전반적 및 질병-특이 삶의 질 정도 분석에서 총 삶의 질 점수는 양군 간 유의한 차이가 없었으나 SF-36 항목들 가운데 신체장애에 의한 역할제한, 활력/피로 항목에서 LFD군에서 삶의 질 점수가 높게 나타났으며, IBS-QOL 항목들 가운데 신체상, 사회적 반응, 관계성 항목에서 LFD군에서 PLFD군에 비해 삶의 질 점수가 유의하게 높았다. 반면 생균제 복용 여부는 삶의 질에 전혀 영향을 주지 못하였다. Qualitative PCR (qPCR) 기법을 이용한 장내 미생물 무리 분석에서 시험을 종료한 후 LFD군에서 *Bifidobacterium*종의 절대적 분포 정도가 PLFD군에 비해 유의하게 낮았으나($p=0.008$) 생균제 투약군에서는 위약군에 비해 *Bifidobacterium*종의 분포 정도가 유의하게 높게 관찰되었다($p=0.019$). 16S rRNA 시퀀싱 기법을 통해 특정 균주들의 상대적 분포 정도를 분석한

결과 LFD 섭취가 장내 미생물 무리 가운데 *Bifidobacterium*종의 비율을 1.70%에서 0.79%로 낮추는 사실을 확인한 반면, PLFD 섭취 전후에서는 1.57% 대 1.93%로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 생균제 투약은 *Bifidobacterium*종의 분포도 변화에 영향을 미치지 못하였다. 반면 *Streptococcus*종의 분포도 변화는 LFD 섭취에 의해서는 영향을 받지 않았으나 생균제 투약에 의해 유의하게 증가함이 관찰되었으며, *Lactobacillus*종의 상대적 분포 정도는 LFD 섭취 및 생균제 투약 어느 것에 의해서도 영향을 받지 않았다. α -diversity 및 β -diversity 역시 LFD 섭취 및 생균제 투약에 의한 영향은 없었다. 시험 과정에서 섭취 식이나 투약과 관련된 심각한 부작용은 관찰되지 않았다. 결론적으로, 이번에 수행된 무작위 배정, 거짓식이 대조군 연구는 영양사의 식이 조언을 동반한 LFD 섭취를 통해 IBS 환자에서 위장관 증상들을 상당히 개선시킬 수 있음과 이와 함께 다균종 생균제를 같이 투약함으로써 증상 개선에 도움이 되는 *Bifidobacterium*종의 분포를 증가시킬 수 있음을 제시하였다.

해설: IBS는 기능성 위장관 질환 진단을 위한 로마 기준 III의 세 번째에 해당하는 기능성 장질환에 속하는 질환으로, 배변과 관련된 복통이나 복부 불편감을 특징으로 한다.¹³ 비록 2016년 발표된 로마 기준 IV에서는 '복부 불편감' 증상을 제외하고, 배변 후 악화되는 복통도 포함하는 등 진단 기준에 있어 어느 정도의 변화가 있었지만¹⁴ 이 연구는 2013-2014년에 걸쳐 진행되었기에 로마 기준 III이 사용될 수밖에 없었다. IBS의 발병 기전이 완벽하게 규명된 것은 아니지만 장 운동 이상, 장 감각 이상, 뇌-장 상호작용, 염증 반응, 면역 체계 이상, 장관 미생물 무리의 변화, 장관 내분비계 이상 등이 제시되어 왔으며,^{15,16} 특정 음식물과의 관련성 역시 다수 보고되고 있다.¹⁷⁻¹⁹ 이러한 음식물 성분들 가운데 포드맵은 소장에서 잘 흡수되지 않음으로써 세균에 의해 발효 가능한 몇몇 탄수화물들의 조합을 의미하는 용어이지만 최근 이에 관한 연구들이 많이 발표되면서 임상 분야에서는 마치 특정 물질을 나타내는 고유명사처럼 사용되는 경향이 있다.

포드맵 식이와 위장관 증상의 연관성에 대해서는 2005년 Gibson 등의 연구를 필두로 여러 지역에서 많은 보고들이 이루어져 왔으나,²⁰⁻²⁸ 대다수의 연구들은 기간이 짧거나 대조군 연구가 아니었던 관계로 IBS 치료에 있어 적절한 음식물 섭취에 관한 지침을 제시하지는 못하였다. 이와 관련된 첫 번째 무작위 배정 대조군 연구가 2014년 Halmos 등에 의해 발표되었으며,³ 본 학회지에서도 고찰한 바 있다.²⁹ Halmos 등³에 의한 연구는 피험자들이 회사로부터 우편으로 배송된 LFD 및 PLFD를 21일 동안 섭취하고 21일간의 휴지기 후 또다시 21일간 처음과 반대의 식이를 섭취한 교차 임상 시험이었으며, 각

환자에서 음식 섭취 전반에 대한 영양사의 조언은 별도로 없었다. 일상생활 가운데 IBS 환자들은 여러 매체들이나 전문가들을 통하여 음식 섭취에 대한 정보를 얻기 위해 지속적으로 노력하는 경우가 많으며, 영양사에 의한 직접적인 조언이나 지도가 실제 음식 섭취 행태에 많은 영향을 끼친다. 따라서 Staudacher 등⁴에 의한 이번 연구는 영양사에 의한 식이 조언까지 고려한 LFD-PLFD 대조군 연구였다는 점에서 의의가 있다. 식이에 대한 조언을 통하여 총 열량, 다량영양소, 섬유질 섭취는 정상적으로 유지되도록 함으로써 관찰된 효과들이 영양소 결핍보다는 LFD 자체의 효과임을 증명하였으며, LFD 섭취에 의해 유발된 *Bifidobacterium*종의 감소가 생균제 투약으로 어느 정도 교정될 수 있음을 입증하였다.

LFD군에서 PLFD군에 비해 다양한 증상들의 유의한 호전이 관찰되었으나 일차 평가변수로 설정한 '충분한 증상호전이 있다고 생각하는 환자의 비율'에 있어서는 애매한 정도의 통계적 유의성만 나타났는데, 원인으로 1) 맹검이 이루어지지 않았던 기존 연구에서 선입견에 의해 반응률이 높게 나타났을 가능성, 2) 맹검을 위해 실제 임상 현장에서와 달리 LFD가 위장관 생리에 미치는 영향에 대해 충분한 시간 동안 설명할 수 없었던 상황 등을 고려해볼 수 있다. 또한 다양한 약물 임상 시험에서 일차 평가변수로 '충분한 증상호전이 있다고 생각하는 환자의 비율'을 고려하고 있으나 이분형 응답이 매우 주관적이고 반응 정도를 평가할 수 없다는 점에서 이보다는 GSRs나 IBS-SSS 등의 정량적 도구가 결과를 더 정확히 반영할 수 있으며, 이번 연구에서도 유의미한 결과들을 나타내었다. LFD에 의한 복통 정도, 팽만감, 방귀, 급박변, 대변 굳기 등의 호전 정도는 기존 연구 결과들과 유사하게 나타났으며, 삶의 질에도 LFD가 일정 부분 긍정적인 효과를 나타내었다.

유산균 투약이 대부분의 정량적인 위장관 증상 정도 평가에서 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 못하였음에도 불구하고 '충분한 증상호전이 있다고 생각하는 환자의 비율'에서는 ITT 분석에서 경미하지만 통계적으로 유의한 차이를 나타낸 것은 1종 오류의 가능성이 높으며, PP 분석에서는 차이가 없었으므로 큰 의미는 부여하기 어렵다.

LFD군에서 관찰된 *Bifidobacterium*종의 분포 감소는 예측할 수 있었던 결과이며 대부분의 기존 보고들과 일치한다. 즉 포드맵이 장내 미생물 무리의 성장을 촉진하는 프리바이오틱스로 작용하는데, 이 물질을 제한함으로써 초래된 결과로 생각할 수 있다. 비록 qPCR 기법과 16S rRNA 시퀀싱 기법 간 결과의 불일치는 있었지만 생균제는 *Bifidobacterium*종의 분포를 증가시키는 것으로 나타났기에 LFD 섭취에 의한 *Bifidobacterium*종의 감소를 생균제 동시 투약에 의해 상쇄할 수 있을 것으로 여겨진다.

염증성 장질환, 비만, 당뇨 등의 질환에서와 마찬가지로

IBS에서도 장내 미생물 무리의 다양성이 떨어진다는 연구들이 있으며,^{5,6} LFD 섭취 전후 장내 미생물 무리의 다양성의 변화는 없다는 보고들도 있으나,^{30,31} LFD의 미생물 무리 다양성에 대한 영향을 PLFD와 비교한 연구는 이번 연구가 최초인데 LFD가 다양성에 별다른 영향은 미치지 않는 것으로 나타났다. 미생물 무리의 다양성이 각종 장 및 장외 질환과 역상관 관계를 나타내는 점을 고려하면 추가적인 연구가 필요하다.

이 연구의 가장 큰 장점은 일반적인 음식 연구에서 가장 큰 제한사항인 거짓-식이 섭취를 동일한 시간과 동일한 정도의 식이 조인과 함께 실제상황과 유사하게 구현함으로써 맹검을 최대한 유지하였다는 점이다. 반면 몇 가지 제한사항들도 있는데 역시 완벽한 맹검은 불가능하였다는 점, 변비형 IBS는 포함하지 못함으로써 일반화하기 어렵다는 점, 측정 가능한 전반적인 포드맵 성분 감량은 이루어졌으나 증상 개선이 특정 포드맵 성분의 제한에 따른 결과인지 전체 포드맵 제한에 따른 결과인지 여전히 불투명하다는 점, 최대한 노력하였지만 식이 연구에서는 피하기 어려운 변수들 간의 상관성, 특정 음식 성분의 제한이 장내 미생물 무리 분포와 관련된 위장관 운동성에 영향을 미칠 수 있다는 점, 다른 약물 임상 시험에 맞추어 이분형 변수를 일차 평가변수로 선택할 수밖에 없었던 점 등을 들 수 있다.

LFD 연구 분야의 선두 주자 가운데 한 명인 호주 Monash 대학의 Gibson 교수가 같은 저널에 이 연구를 평가한 사설을 게재하였는데, 이번 연구의 훌륭한 결과에도 불구하고 역시 변수들 간의 상관성, 변비형 IBS에서 LFD가 증상 악화와 무관하다는 연구 결과가 있음에도³ 불구하고 제외함으로써 연구 결과를 IBS에 일반화하기 어렵다는 점 등을 제한점으로 지적하였다.³²

결론적으로, 현재까지 보고된 다수의 연구들에서와 마찬가지로 저자들은 변비형 이외의 IBS 아형들에서 LFD가 일정 부분 치료적 역할을 가진다고 주장하였으며, LFD에 의한 *Bifidobacterium*종의 감소를 생균제 병용 투약에 의해 극복할 수 있다고 주장하고 있다. 이번 연구 역시 영양사에 의한 식이 조언을 포함하는 무작위 배정-대조군 연구를 통해 상당히 높은 수준의 증거를 제시하였으므로 향후 IBS 치료에서 LFD의 역할을 기대할 수 있을 것이나 향후 다음과 같은 사항들을 고려한 추가 연구가 필요하리라 여겨진다. 우선, 좀 더 장기간의 추적 관찰을 통해 특정 포드맵 성분들이 증상에 미치는 영향들에 대해 규명할 필요가 있다. 다음으로 대다수의 LFD 관련 연구가 서구를 중심으로 이루어져 오던 중 동남아시아 지역을 대상으로 이루어진 연구 결과가 최근 보고되었으나,³³ 국내를 포함한 극동아시아의 경우 음식 문화가 서양이나 동남아시아와는 많은 차이가 존재한다. 따라서 국내 IBS 환자들에서 LFD의 치료적 적용을 위해서는 우리나

라의 표준식단을 구성하고 있는 식재료들의 포드맵 함유량에 대한 분석과 조리 방법에 대한 연구가 절대적으로 필요하다 여겨진다.

REFERENCES

1. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MC, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:256-266.
2. Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM, Latella G. Low-FODMAP diet improves irritable bowel syndrome symptoms: a meta-analysis. *Nutrients* 2017;9. pii: E940.
3. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:67-75.e5.
4. Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and a probiotic restores bifidobacterium species: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2017;153:936-947.
5. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013;500:541-546.
6. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012;489:220-230.
7. Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012;61:997-1006.
8. Wiklund IK, Fullerton S, Hawkey CJ, et al. An irritable bowel syndrome-specific symptom questionnaire: development and validation. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:947-954.
9. 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;24:154-176.
10. 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;57:554-565.
11. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992;305:160-164.
12. Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO, DiCesare J, Puder KL. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure. *Dig Dis Sci* 1998;43:400-411.
13. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-1491.
14. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-1407.e5.
15. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-1390.
16. Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in

- pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2014;20:2456-2469.
17. Gibson PR, Shepherd SJ. Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2012;107:657-666; quiz 667.
 18. Chey WD. The role of food in the functional gastrointestinal disorders: introduction to a manuscript series. *Am J Gastroenterol* 2013;108:694-697.
 19. Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013;108:718-727.
 20. Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought—western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1399-1409.
 21. 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.
 22. Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, Lomer MC. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2011;24:487-495.
 23. Yao CK, Gibson PR, Shepherd SJ. Design of clinical trials evaluating dietary interventions in patients with functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013;108:748-758.
 24. Gibson PR, Barrett JS, Muir JG. Functional bowel symptoms and diet. *Intern Med J* 2013;43:1067-1074.
 25. 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;25:1366-1373.
 26. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:252-258.
 27. 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;31:874-882.
 28. Pedersen N, Vegh Z, Burisch J, et al. Ehealth monitoring in irritable bowel syndrome patients treated with low fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols diet. *World J Gastroenterol* 2014;20:6680-6684.
 29. Park KS. Can low FODMAP diet be considered as first-line therapy in the management of irritable bowel syndrome? *Korean J Gastroenterol* 2014;64:311-314.
 30. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut* 2017;66:1241-1251.
 31. Chumpitazi BP, Hollister EB, Oezguen N, et al. Gut microbiota influences low fermentable substrate diet efficacy in children with irritable bowel syndrome. *Gut Microbes* 2014;5:165-175.
 32. Gibson PR, Burgell RE. Easing concerns about the low FODMAP diet in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017;153:886-887.
 33. Hewawasam SP, Iacovou M, Muir JG, Gibson PR. Dietary practices and FODMAPs in South Asia: applicability of the low FODMAP diet to patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:365-374.