

Ruisleivän fermentoituvien hiilihydraattien määrän vaikutus aterianjälkeisiin vatsaoireisiin ja suoliston sisäisiin olosuhteisiin ärtyvän suolen oireyhtymässä

Laura Pirkola

Maisterintutkielma  
Ravitsemustiede  
Elintarvike- ja ympäristötieteiden laitos  
Helsingin yliopisto  
Lokakuu 2016



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty		Laitos/Institution – Department			
Maatalous-metsätieteellinen tiedekunta		Elintarvike- ja ympäristötieteiden laitos			
Tekijä/Författare – Author					
Laura Pirkola					
Työn nimi / Arbetets titel – Title					
Ruisleivän fermentoituvien hiilihydraattien määrän vaikutus aterianjälkeisiin vatsaoireisiin ja suoliston sisäisiin olosuhteisiin ärtyvän suolen oireyhtymässä					
Oppiaine / Läroämne – Subject					
Ravitsemustiede					
Työn laji/Arbetets art – Level		Aika/Datum – Month and year		Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages	
Maisterintutkielma		10/2016		89	
Tiivistelmä/Referat – Abstract					
<p><b>Johdanto:</b> Ärtyvän suolen oireyhtymä on toiminnallinen vatsavaiva, johon liittyy kipu tai epämiellyttävä tunne vatsassa ja muuttunut ulostustiheys tai ulosteen koostumus. Viime aikoina on saatu tutkimusnäyttöä paksusuolella herkästi fermentoituvia FODMAP-hiilihydraatteja (<i>fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols</i>) rajoittavan ruokavalion tehosta ärtyvän suolen oireyhtymän hoidossa. Ruisleipä on keskeinen kuidun ja folaatin lähde suomalaisille, mutta se sisältää runsaasti FODMAP-hiilihydraatteja ja voi sen vuoksi aiheuttaa oireita herkävatsaisille. Ruisleivän valmistusprosessia muuttamalla voidaan tehdä vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävää ruisleipää.</p> <p><b>Tavoitteet:</b> Tutkimuksen päätavoitteena oli verrata kahden, FODMAP-hiilihydraattien määrän suhteen toisistaan eroavan ruisleivän vaikutuksia IBS-potilaiden aterianjälkeisiin vatsaoireisiin, uloshengitysilman vetyttöisyyteen ja mahasuolikanavan läpikulku-aikoihin, happamuuteen ja paineeseen. Muina tavoitteina oli saada tietoa SmartPill®-laitteen toimivuudesta vatsaoireiden mittaamenetelmänä ja tutkia vatsaoireiden voimakkuuden ja uloshengitysilman vetyttöisyyden välistä yhteyttä.</p> <p><b>Aineisto ja menetelmät:</b> Tutkittavana olivat normaalipainoiset ja ylipainoiset naiset, joilla oli IBS (n=7). Tutkimus oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, vaihtovuoroinen ateriakoe kahdella eri ruisleivällä. Tutkittavat söivät satunnaisessa järjestyksessä kumpaakin leipää erillisillä koejaksoilla, minkä jälkeen heiltä mitattiin vatsaoireita, uloshengitysilman vetyttöisyyttä ja suoliston sisäisiä olosuhteita. Suoliston lämpötilaa, painetta ja pH:ta mitattiin SmartPill®-laitteella, joka on pienikokoinen nieltävä kapseli. Kapselin mittaamista tiedoista saadaan läpikulkuajat, pH:n mediaanit, keskipaine ja supistuksien määrät mahasuolikanavan eri osille. Tutkimuksen tulokset esitettiin mm. käyrän alaisina pinta-aloina ja maksimiarvoina. Mittausjaksojen välisiä eroja analysoitiin tilastollisesti Wilcoxonin merkittävien sijalukujen testillä. Vatsaoireiden voimakkuuden yhteyttä suoliston paineeseen ja uloshengitysilman vetyttöisyyteen analysoitiin Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimen avulla.</p> <p><b>Tulokset:</b> Uloshengitysilman vetyttöisyyden käyrän alainen pinta-ala (<math>AUC_{0-630min}</math>) erosi koejaksojen välillä (<math>p=0,028</math>). Uloshengitysilman vetyttöisyys oli matalampi tutkittavien syödessä vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävää ruisleipää verrattuna tavalliseen ruisleipään. Ilmavaivojen voimakkuuden maksimiarvo oli suurempi tavallisella ruisleivällä (<math>p=0,034</math>). SmartPill®-kapselilla mitatut läpikulkuajat, pH, paine ja supistuksien määrä eivät eronneet koejaksojen välillä. Vatsaoireiden yhteenlaskettu voimakkuus oli positiivisesti yhteydessä paksusuolen keskipaineeseen toisella koejaksolla (<math>p=0,786</math>, <math>p=0,036</math>). Vatsaoireiden voimakkuuden ja uloshengitysilman vetyttöisyyden välillä ei havaittu yhteyttä.</p> <p><b>Johtopäätökset:</b> Ruisleivän FODMAP-hiilihydraattien määrä saattaa vaikuttaa paksusuolella tapahtuvaan mikrobifermentaatioon, joka lisää vetykaasun muodostumista suolistossa. Lisääntynyt kaasun määrä suolessa voi aiheuttaa ilmavaivoja ja nostaa paksusuolen painetta, mikä saattaa aiheuttaa myös muita vatsaoireita. Vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä voi auttaa hillitsemään kaasun tuotantoa ja siihen liittyviä oireita IBS-potilailla, jotka saavat vatsaoireita tavallisesta ruisleivästä. SmartPill®-kapselin soveltavuudesta vatsaoireiden mittaamenetelmäksi tarvitaan huomattavasti enemmän tutkimustietoa.</p>					
Avainsanat – Nyckelord – Keywords					
FODMAP, fruktaani, ruisleipä, ärtyvän suolen oireyhtymä, IBS, SmartPill					
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited					
Helsingin yliopiston E-thesis -palvelu					
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information					



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Faculty of Agriculture and Forestry		Laitos/Institution– Department Department of Food and Environmental Sciences	
Tekijä/Författare – Author Laura Pirkola			
Työn nimi / Arbetets titel – Title The effect of rye bread fermentable carbohydrates on postprandial abdominal symptoms in irritable bowel syndrome			
Oppiaine /Läroämne – Subject Nutrition Science			
Työn laji/Arbetets art – Level Master's thesis	Aika/Datum – Month and year 10/2016	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 89	
Tiivistelmä/Referat – Abstract <p><b>Background:</b> The irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disorder. Typical IBS symptoms are abdominal pain or discomfort and change in stool frequency or form of stool. The low FODMAP diet (fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols), that contains less simple carbohydrates which are fermented in the colon by microbes, has shown to be efficient in the symptom control in the patients with IBS. Rye bread is an important source of dietary fiber and folate in a typical Finnish diet, but it is also high in fructans and mannitol that are FODMAPs and thus, may cause abdominal symptoms. It is possible to reduce the FODMAP content of rye bread by modifying the manufacturing process, and make a low FODMAP rye bread that may cause less abdominal symptoms.</p> <p><b>Aim:</b> The aim of this study was to compare a low FODMAP rye bread and a traditional rye bread in regard to postprandial abdominal symptoms, breath hydrogen concentration and transit times, pH and pressure in the gastrointestinal tract. The other objectives were to evaluate the suitability of the SmartPill® capsule for measuring abdominal symptoms and analyze the association between the abdominal symptoms and the gut pressure and between the abdominal symptoms and the breath hydrogen concentration.</p> <p><b>Methods:</b> Participants were normal weight and overweight women with IBS (n=7). Two different rye breads (a traditional rye bread and the low FODMAP rye bread) were studied in a randomized, double blind crossover postprandial study. Participants ate both study breads in two separate test periods and did hydrogen breath tests and reported abdominal symptoms during the test period (duration 1–3 days). Temperature, pH, pressure, transit times and the amount of contractions in the gastrointestinal tract were measured with SmartPill® that is a small, indigestible wireless capsule. The area under the curve (AUC) values and the maximum values were calculated from the data. Statistical analyses were performed with the Wilcoxon signed rank test and the Spearman's rho.</p> <p><b>Results:</b> The area under the curve (AUC<sub>0-630min</sub>) of breath hydrogen concentration was significantly different between the test periods (p=0,028); the hydrogen concentration was lower with the low FODMAP rye bread compared to the traditional rye bread. The only significant difference in abdominal symptoms between the study periods was found in the maximum intensity of flatulence (p=0,034) that was higher during the traditional rye bread study period than the low FODMAP rye bread. Transit times, pH, pressure or the amount of contractions in the gastrointestinal tract did not differ between the study periods. The total symptom score was positively associated with the pressure in colon on the other study period (p=0,786, p=0,036). The intensity of abdominal symptoms was not associated with the concentration of breath hydrogen.</p> <p><b>Conclusions:</b> The FODMAP content of rye bread may affect the microbial fermentation, which increases the formation of gas in the colon. The increased amount of gas can cause flatulence and raise the pressure in the gut, which may also cause other IBS symptoms. The low FODMAP rye bread may help reduce gas formation and gas related symptoms with the IBS patients who have abdominal symptoms after eating traditional rye bread. The suitability of SmartPill® for measuring abdominal symptoms requires more research.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords FODMAP, fructan, rye bread, irritable bowel syndrome, IBS, SmartPill			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited University of Helsinki E-thesis resources			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

# Sisällysluettelo

1. Johdanto .....	6
2. Kirjallisuus.....	8
2.1. Ärtävän suolen oireyhtymä .....	8
2.1.1. Ärtävän suolen oireyhtymän oirekuva .....	8
2.1.2. Diagnosointi.....	8
2.1.3. Esiintyvyys ja merkitys.....	9
2.1.4. Etiologia ja patofysiologia.....	10
2.1.4.1. Perinnölliset tekijät ja lihavuus .....	10
2.1.4.2. Motiliteettihäiriöt ja viskeraalinen hypersensitiivisyys .....	11
2.1.4.3. Keskushermoston ja suoliston interaktio ja psykologiset tekijät.....	11
2.1.4.4. Suolistomikrobit ja IBS .....	12
2.1.4.5. Suolen limakalvon toiminta .....	13
2.1.4.6. Yhteenvedo .....	14
2.1.5. Ärtävän suolen oireyhtymän hoito.....	15
2.1.6. Ärtävän suolen oireyhtymä ja ruokavalio.....	16
2.2. FODMAP-hiilihydraatit.....	17
2.2.1. Fermentoituvat hiilihydraatit yleisesti .....	17
2.2.2. Fruktaanit .....	18
2.2.3. Galakto-oligosakkaridit ja raffinoosi.....	18
2.2.4. Laktoosi.....	19
2.2.5. Fruktoosi.....	19
2.2.6. Polyolit.....	20
2.2.7. FODMAP-rajoituksen teho ärtävän suolen oireyhtymän hoidossa .....	20
2.2.8. Ruisleivän fermentoituvat hiilihydraatit.....	23
2.3. IBS-oireiden ja suoliston sisäisten olosuhteiden tutkiminen .....	24
2.3.1. IBS-oireiden mittaaminen.....	24
2.3.2. Uloshengitysilman vetypitoisuuden mittaaminen .....	26
2.3.3. SmartPill® .....	27
3. Tutkimuksen tavoitteet .....	30
4. Aineisto ja menetelmät .....	31
4.1. Tutkittavat henkilöt .....	31
4.2. Tutkimusasetelma .....	32
4.2.1. Kokeen kulku .....	33

4.2.2. Kokeeseen liittyvät ateriat.....	34
4.3. Mittausmenetelmät ja tulosten analysointi.....	35
4.3.1. Vatsaoireiden ja suoliston sisäisten olosuhteiden mittaaminen.....	35
4.3.2. Aineiston analysointimenetelmät .....	36
4.4. Tutkimusetiikka .....	40
4.5. Tutkimusryhmä ja tutkimuksen rahoitus.....	41
5. Tulokset .....	42
5.1. Tutkittavat ja tutkimusjoukon muodostuminen .....	42
5.2. Tutkimuksen toteutuminen.....	43
5.3. Vatsaoireet .....	44
5.3.1. Yksittäisten vatsaoireiden voimakkuus ja maksimiarvot.....	44
5.3.2. Oireiden yhteenlaskettu voimakkuus.....	46
5.3.3. Ulostamiskerrat ja ulosteen koostumus.....	48
5.4. Uloshengitysilman vetypitoisuus.....	48
5.5. Läpikulkuajat ja suoliston sisäiset olosuhteet .....	50
5.6. Kivun ja uloshengitysilman vetypitoisuuden yhteys suoliston paineeseen .....	51
5.7. Oireiden voimakkuuden riippuvuus uloshengitysilman vetypitoisuudesta .....	52
6. Tulosten pohdinta.....	54
6.1. Käytettyjen tutkimusmenetelmien luotettavuus .....	54
6.2. Tulosten tulkinta.....	57
6.3. Tulosten merkitys ja jatkotutkimus .....	60
7. Johtopäätökset .....	62
8. Kiitokset .....	63
9. Lähdeluettelo.....	64

## **Liitteet**

Liite 1. Tutkimushenkilöehdokkaan tiedote .....	72
Liite 2. Tutkimuksen seulontavaiheen esitietolomake .....	77
Liite 3. Tutkimuksen seulontavaiheen IBS-kyselylomake .....	80
Liite 4. Vatsaoireiden voimakkuuden ja uloshengitysilman vetypitoisuuden VAS-mittauslomake 1 .....	83
Liite 5. Vatsaoireiden voimakkuuden ja uloshengitysilman vetypitoisuuden VAS-mittauslomake 2 .....	84
Liite 6. Ulostaiden seurantaan käytetty lomake.....	85
Liite 7. Tutkittavan suostumuslomake .....	86
Liite 8. Oirehuippujen määrä.....	87
Liite 9. Uloshengitysilman vetypitoisuus jokaiselle tutkittavalle.....	88

## 1. Johdanto

Useiden ruoansulatuskanavan häiriöiden esiintyvyys on lisääntynyt Euroopassa viimeisten vuosikymmenten aikana (1). On kuitenkin epäselvää, kuinka merkittävä rooli vatsaoireiden yleistymisessä on ollut ympäristön ja elintapojen muutoksilla, väestön ikääntymisellä ja paremmalla diagnosoinnilla, joka on seurausta tiedon lisääntymisestä ja terveydenhuollon kehityksestä. Myös ihmisten itsetietoisuuden ja itsensä tarkkailemisen lisääntymisellä voi olla oma vaikutuksensa, ja aiemmin normaaleina pidettyihin vatsan tuntemuksiin saatetaan nykyään suhtautua kriittisemmin. Erilaiset vatsavaivat ovat lisäksi olleet enemmän esillä mediassa ja julkisissa keskusteluissa viime vuosien aikana, mikä on lisännyt niiden tunnettuutta.

Mahasuolikanavan häiriöt voidaan jakaa etiologiansa perusteella elimellisiin ja toiminnallisiin sairauksiin (2). Elimellisistä syistä johtuvia mahasuolikanavan sairauksia ovat mm. refluksitauti, ulkustauti, maksan ja haiman sairaudet, keliakia, laktoosi-intoleranssi, lyhytsuolisyndrooma, ulseratiivinen koliitti, Crohnin tauti ja divertikuloosi. Toiminnalliset vatsavaivat puolestaan aiheuttavat kroonisia vatsaoireita, joille ei löydy elimellistä syytä. Toiminnallisten vatsavaivojen syy on vaikeampi selittää ja niiden hoitaminen on haastavampaa, kuin elimellisten sairauksien (3). Tyypillisiä toiminnallisten vatsavaivojen oireita ovat kipu, turvotus, pahoinvointi, ripuli, ummetus ja suolen motiliteetin eli supistelutoiminnan häiriöt. Toiminnallisiin mahasuolikanavan sairauksiin kuuluvat esimerkiksi toiminnallinen dyspepsia, ärtyvän suolen oireyhtymä, toiminnallinen turvotus, toiminnallinen ummetus ja toiminnallinen ripuli (4).

Ruokavaliolla on keskeinen rooli useimpien elimellisten ja toiminnallisten vatsavaivojen hoidossa (2). Esimerkiksi refluksitaudissa vältetään ruokatorven alasulkijalihaksen painetta vähentäviä ruokia, ja turvotuksesta ja ilmavaivoista kärsivän suositellaan välttävän kaasun tuotantoa edistäviä ruoka-aineita, kuten sipulia ja papuja. Ulkustaudista, Crohnin taudista, toiminnallisesta dyspepsiasta tai ärtyvästä suolesta kärsivän tulee välttää yksilöllisesti niitä ruoka-aineita, jotka pahentavat oireita. Laktoosi-intolerantikko välttää laktoosia sisältäviä tuotteita, ja keliakikko noudattaa gluteenitonta ruokavaliota, joka on sairauden ainoa hoitomuoto (2). Elintarviketeollisuus pyrkii vastaamaan ihmisten yksilöllisiin tarpeisiin yhä paremmin kehittämällä uudenlaisia tuotteita. Markkinoilla on paljon esimerkiksi gluteenittomia vaihtoehtoja, probiootteja eli terveyden kannalta hyödyllisiä mikrobeja sisältäviä tuotteita sekä vähälaktoosisia ja laktoosittomia maitotuotteita.

Monet herkkävatsaiset saavat oireita ruisleivästä, minkä vuoksi he joutuvat välttämään sitä ruokavaliossaan. Ruisleivässä on runsaasti ohutsuolesta huonosti imeytyviä hiilihydraatteja, joita paksusuolen mikrobit voivat fermentoida eli hyödyntää käymisreaktiossa energian tuottamiseksi.

Käymisreaktiossa muodostuu mm. vety- ja hiilidioksidikaasuja, minkä vuoksi ruisleivän fermentoituvat hiilihydraatit voivat aiheuttaa vatsaoireita. Ruisleipä on tärkeä osa suomalaista ruokakulttuuria ja terveellistä ruokavaliota. Finravinto 2012 -tutkimuksen (5) perusteella suomalaisten työikäisten ja ikääntyvien ruokavaliossa ruis- ja sekaleivät ovat merkittävin kuidun lähde, joista saadaan noin 40 % päivittäisestä kuidun kokonaissaannista. Täysjyväviljojen ja kuidun saanti pienentää epidemiologisten tutkimusten perusteella lihavuuden, tyypin 2 diabeteksen, sydän- ja verisuonitautien sekä syövän riskiä (6). Erityisen hyödyllistä runsas kuidun saanti on paksusuolensyövän riskin alenemisen kannalta (7). Ruisleipä on myös merkittävä folaatin lähde suomalaisille; ruisleivästä saadaan n. 15 % prosenttia folaatin päivittäisestä kokonaissaannista (5). Mikäli ruisleivän käyttöä joudutaan rajoittamaan, voi kuidun ja muiden ravintoaineiden saanti ruokavaliosta jäädä liian alhaiseksi.

Tämän maisterintutkielman tarkoituksena oli selvittää, onko vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävällä ruisleivällä tavallista ruisleipää lievempi vaikutus koettuihin vatsaoireisiin ja mahasuolikanavan sisäisiin olosuhteisiin ärtyvän suolen oireyhtymästä kärsivillä henkilöillä. Ruisleivän fermentoituvien hiilihydraattien määrän vaikutusta vatsaoireisiin ja suoliston sisäisiin olosuhteisiin tutkittiin kokeessa, jossa tutkittavat söivät kahta erilaista ruisleipää satunnaisessa järjestyksessä. Mikäli vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä aiheuttaa tavallista ruisleipää vähemmän vatsaoireita, se voisi auttaa herkkävatsaisia saamaan riittävästi kuitua ja folaattia ruokavaliostaan.

## 2. Kirjallisuus

### 2.1. Ärtävän suolen oireyhtymä

#### 2.1.1. Ärtävän suolen oireyhtymän oirekuva

Ärtävän suolen oireyhtymä (lat. *syndroma intestini irritabilis*) eli IBS (*irritable bowel syndrome*) on toiminnallinen vatsavaiva, johon liittyy vatsakipu tai epämiellyttävä tunne vatsassa sekä ulostustiheyden tai ulosteen koostumuksen muutos (4). Vatsakivulle on tyypillistä, että se helpottuu ulostamisen yhteydessä. Ärtävän suolen oireyhtymässä tavallisia oireita vatsakivun lisäksi ovat vatsan turvotus, ilmavaivat, vatsan alueen krampit, ummetus ja ripuli (8). IBS voidaan jakaa oireiden perusteella kolmeen eri alatyyppiin: ummetuspainotteiseen, ripulipainotteiseen ja sekamuotoiseen tyyppiin, jossa ummetus ja ripuli vuorottelevat (4). Oirekuva voi vaihdella eri alatyyppien välillä ajan kuluessa ja jopa muutaman viikon aikana (9). Ärtävän suolen oireyhtymälle on myös ominaista oireiden helpottumisen ja uusiutumisen vuorottelu (4). IBS kuitenkin harvoin lievittyy täysin; El Seragin ym. katsauksen (10) mukaan seurantatutkimuksissa noin kahdella kolmasosalla IBS-potilaista oireet olivat useiden vuosien jälkeen yhtä vaikeita tai vaikeampia kuin seurannan alussa.

#### 2.1.2. Diagnosointi

Ärtävän suolen oireyhtymän diagnosointi perustuu tyypillisiin oireisiin ja elimellisten sairauksien, kuten keliakian ja Crohnin taudin sekä suolistosyövän poissulkemiseen (4). Toiminnallisten ruoansulatuskanavan sairauksien diagnosoinnissa on käytössä Rooman kriteeristö. Tässä tutkimuksessa diagnostisina kriteereinä käytetyt Rooma III -kriteerit on julkaistu vuonna 2006. Niitä ovat edeltäneet Rooma I ja Rooma II -kriteerit (4). Ärtävän suolen oireyhtymän diagnostiset Rooma III -kriteerit on esitetty taulukossa 1. Erona aiempiin Rooma II -kriteereihin Rooma III -kriteereissä oireiden tulee esiintyä vähintään kolmena päivänä kuukaudessa viimeisen kolmen kuukauden aikana, kun Rooma II -kriteereissä riitti oireiden esiintyminen viimeisen kolmen kuukauden aikana ilman määriteltyä esiintymistiheyttä (11). Rooma II -kriteereissä edellytetään lisäksi oireiden jatkumista vähintään 12 kuukauden ajan, kun Rooma III -kriteereissä kestoksi määritellään vähintään kuusi kuukautta.

Ensimmäiset oireisiin perustuvat kriteerit IBS:n diagnosoimisessa ovat vuonna 1978 julkaistut Manningin kriteerit, jotka perustuivat poikkileikkaustutkimuksen tuloksiin (12). Tutkimuksessa havaittiin, että tiettyjen vatsaoireiden yhdistelmää esiintyi enemmän IBS-potilailla kuin henkilöillä, joilla oli jokin elimellinen suolistosairaus. Kyseiset oireet olivat vatsakipu, johon liittyy ulostustiheyden lisääntyminen ja ulosteen löysyys, vatsakivun helpottuminen ulostamisen yhteydessä ja vatsan turvotus (12). Ärtävän suolen oireyhtymään liittyvissä tieteellisissä tutkimuksissa on



diagnosoinnissa käytetty eri kriteereitä, mikä vaikuttaa mm. arvioihin IBS:n yleisyydestä, sillä toisilla kriteereillä IBS-diagnoosi tehdään herkemmin.

**Taulukko 1.** Ärtävän suolen oireyhtymän diagnostiset Rooma III -kriteerit (4).

Kriteerit
1. Vatsakipu tai epämiellyttävä tunne vatsassa, joka on jatkunut vähintään puolen vuoden ajan <i>ja</i> vähintään kolmena päivänä kuukaudessa viimeisen kolmen kuukauden aikana
2. <i>sekä</i> ainakin kaksi seuraavista: a. kipu lieventyy ulostamisen yhteydessä b. kivun pahenemiseen liittyy ulostamistiheyden muutos c. kivun pahenemiseen liittyy ulosteen kiinteyden muutos

Oireisiin perustuva diagnosointi pystyy erottamaan IBS:n elimellisistä mahasuolikanavan sairauksista vain kohtuullisesti, minkä vuoksi tarkemman diagnoosimenetelmän kehittäminen olisi hyödyllistä (13). Lembo ym. selvittivät katsauksessaan mahasuolikanavan häiriöihin yhdistettyjen seerumin biomarkkereiden eli elimistön tilaa kuvaavien tekijöiden yhteyttä ärtävän suolen oireyhtymään (14). Tutkimuksessa 10 lupaavimman biomarkkerin (mm. erilaisia sytokiineja, kasvutekijöitä ja vasta-aineita) yhdistelmällä ei kuitenkaan päästy parempaan diagnostiseen tarkkuuteen, kuin oireisiin perustuvilla menetelmillä. Ahmedin ym. tutkimuksessa selvitettiin ulosteen orgaanisten yhdisteiden, kuten lyhyketjuisten rasvahappojen metyyliestereiden soveltuvuutta IBS:n biomarkkereiksi (15). Yhdisteiden pitoisuuksia verrattiin IBS-potilaiden, tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavien ja terveiden henkilöiden välillä. Menetelmän diagnostisesta tarkkuudesta saatiin lupaavia tuloksia, mutta aihe vaatii laajempaa tutkimusta. Soodin ym. katsausartikkelin (16) mukaan muina IBS:n markkereina on tutkittu mm. viskeraalista hypersensitiivisyyttä eli sisäelinten herkistynyttä kipuaistimusta ja suolen epiteelisolujen välisien liitoksien muutoksia, mutta niiden avulla ei pystytä erottamaan IBS:ää kaikista elimellisistä sairauksista.

### 2.1.3. Esiintyvyys ja merkitys

Ärtävän suolen oireyhtymän esiintyvyys on maailmanlaajuisesti n. 11 % väestötutkimuksiin pohjautuvan meta-analyysin perusteella (17). Esiintyvyys kuitenkin vaihtelee tutkimuksittain käytetyistä diagnostisista kriteereistä (Manningin kriteerit, Rooma I-III kriteerit) ja maasta riippuen. Esimerkiksi Kaakkois-Aasiassa IBS:n esiintyvyys on keskimäärin 7 % ja Etelä-Amerikassa keskimäärin 21 % väestöstä (17). IBS:n esiintyvyys suomalaisessa väestössä on noin 5 % Rooma II -kriteereillä määriteltynä (18).

Vuonna 2012 julkaistun meta-analyysin perusteella ärtyvän suolen oireyhtymä on yleisempi naisilla kuin miehillä (19). Naisilla IBS:n esiintyvyys oli poolatussa aineistossa 14 % ja miehillä 8,9 %. Etelä-Aasiassa, Etelä-Amerikassa ja Afrikassa tehdyissä tutkimuksissa esiintyvyydessä ei kuitenkaan ollut eroa sukupuolten välillä. Suomessa IBS on naisilla hieman yleisempi kuin miehillä, mutta ero riippuu käytetyistä diagnoosikriteereistä (18). Naisilla esiintyy enemmän ummetuspainotteista ja miehillä ripulipainotteista IBS:ää (19).

Ärtyvän suolen oireyhtymä heikentää potilaiden elämänlaatua ja vähentää työtehoa (20), ja lisäksi IBS vie terveydenhuollon resursseja (21). Vuonna 2002 tehdyn tutkimuksen (22) perusteella Suomessa IBS:stä aiheutuvat kulut olivat väestötasolla vuosittain diagnostisista kriteereistä riippuen 154 miljoonaa euroa (Manningin kriteereillä määritelty IBS) tai 82 miljoonaa euroa (Rooma II kriteereillä määritelty IBS). Kulut muodostuvat lääkärikäynneistä, diagnostisista toimenpiteistä, lääkekuluista ja sairauspoissaoloista.

#### **2.1.4. Etiologia ja patofysiologia**

Ärtyvän suolen oireyhtymän etiologiaa ei tunneta täysin, ja sen taustalla voi olla useita perinnöllisiä ja ympäristöön liittyviä tekijöitä, joilla saattaa olla sekä itsenäisiä että keskinäisiä vaikutuksia oireyhtymän kehittämisessä. IBS:n patofysiologiaan voi liittyä mm. suolen motiliteetin häiriö, suolistomikrobiston muutoksia ja psykologisia tekijöitä.

##### **2.1.4.1. Perinnölliset tekijät ja lihavuus**

Perinnölliset tekijät voivat vaikuttaa IBS:n kehittymiseen Makkerin ym. katsausartikkelin mukaan (23). Periytyvyystutkimusten perusteella IBS:n riski on korkeampi henkilöllä, jonka lähisukulaisella on IBS, mikä viittaa geenien tai jaetun elinympäristön tai niiden yhteiseen vaikutukseen IBS:n patofysiologiassa. Ärtyvän suolen oireyhtymän on useimmissa kaksosaineistoissa havaittu olevan yleisempi monosygoottisilla kuin ditsygoottisilla kaksosilla, mikä vahvistaa käsitystä IBS:n periytyvyydestä (23). Toisaalta eräässä 1870 kaksosparin aineistossa mono- ja ditsygoottisten kaksosten välillä ei havaittu eroa IBS:n esiintyvyyden suhteen (24). Geenitutkimuksissa IBS:lle on löydetty useita kandidaattigeenejä ja yhden nukleotidin polymorfismeja, mutta geneettisiä tutkimuksia tarvitaan enemmän (23). Erityisesti serotoniinin toimintaan liittyviä geenejä on tutkittu, ja IBS-potilailla on havaittu olevan häiriöitä serotonergisessä signaaloinnissa. IBS:n perinnöllinen tausta on kuitenkin toistaiseksi epäselvä.

Pickett-Blakelyn katsauksen (25) perusteella IBS on yhteydessä lihavuuteen, mutta vielä ei tiedetä, onko IBS yleisempi lihavilla henkilöillä, vai lisääkö IBS lihavuuden riskiä. IBS:n esiintyvyys lihavilla on 11–24 % populaatiosta riippuen, ja IBS-oireet saattavat olla vaikeampia lihavilla

henkilöillä. Viskeraalisen rasvan määrän ja vyötärönympäryksen on havaittu olevan positiivisesti yhteydessä IBS-riskiin (26). Lisäksi painoindeksiin on havaittu olevan käänteisesti yhteydessä paksusuolen läpikulkuaikaan IBS-potilailla; korkeampaan painoindeksiin liittyy enemmän ripulia ja äkillistä ulostamisen tarvetta (27).

#### **2.1.4.2. Motiliteettihäiriöt ja viskeraalinen hypersensitiivisyys**

Suoliston epänormaali motiliteetti ja viskeraalinen hypersensitiivisyys ovat pisimpään tunnettuja tekijöitä IBS:n patofysiologiassa Leen ym. katsauksen mukaan (28). IBS-potilailla on havaittu muutoksia suolen motiliteetissa verrattuna terveisiin henkilöihin. Ummetuspainotteisessa IBS:ssä paksusuolen läpikulkuaika on pidentynyt ja ripulipainotteisessa lyhentynyt. Läpikulkuaika tarkoittaa aikaa, joka ravinnolla kestää mahasuolikanavan tai sen osan läpi kulkeutumiseen. Ripulipainotteisessa IBS:ssä on havaittu esiintyvän enemmän paksusuolen korkeataajuista lisääntyvää supistelua kuin terveillä henkilöillä (29). Kyseinen supistelu on yhteydessä vatsakipuun sekä paksusuolen lyhentyneeseen läpikulkuaikaan. Sadikin ym. tutkimuksessa (27) paksusuolen motiliteettihäiriöiden havaittiin olevan yhteydessä vatsakivun ja turvotuksen voimakkuuteen IBS-potilailla, mutta Törnblom ym. eivät havainneet IBS-oireiden ja paksusuolen motiliteetin yhteyttä (30). IBS on yhdistetty myös mahalaukun hidastuneeseen tyhjenemiseen verrattuna terveisiin henkilöihin (31).

Viskeraalinen hypersensitiivisyys tarkoittaa sisäelinten lisääntyntä aistimusta erilaisille ärsykeille tai oireiden voimakkuuden itsenäistä lisääntymistä ärsykkeen pysyessä muuttumattomana (32). Leen ym. (28) mukaan viskeraalinen hypersensitiivisyys johtaa kipuun ja epämiellyttävään tunteeseen vatsassa ja voi vaikuttaa myös muuttuneeseen ulostustiheyteen. IBS-potilailla on tutkittu eniten peräsuolen ja paksusuolen hypersensitiivisyyttä, mutta IBS:ään on havaittu liittyvän viskeraalista hypersensitiivisyyttä myös muissa ruoansulatuskanavan osissa. Viskeraalista hypersensitiivisyyttä voidaan mitata esimerkiksi menetelmällä, jossa suoleen asetetulla ilmalla täytettävällä pallolla lisätään suolen sisäistä painetta (33). Lisäksi on havaittu, että IBS-potilailla kaasun poistuminen suolistosta on hitaampaa ja kaasu aiheuttaa enemmän suolen venymistä kuin terveillä henkilöillä, mikä yhdessä viskeraalisen hypersensitiivisyyden kanssa voi aiheuttaa vatsakipua (34).

#### **2.1.4.3. Keskushermoston ja suoliston interaktio ja psykologiset tekijät**

Larauchen ym. katsauksen (35) mukaan psykologinen ja fyysinen stressi ovat yhteydessä vatsakipuun ja herkistyneeseen kipuaistimukseen. Qinin ym. katsauksen mukaan stressi voi vaikuttaa keskushermoston ja suoliston vuorovaikutukseen, suoliston fysiologiaan ja immuunijärjestelmän toimintaan (36). Stressi voikin olla tärkeä tekijä IBS:n kehittymisen taustalla, ja erilaiset

psykologiset ja sosiaaliset tekijät saattavat liittyä IBS-oireiden syntymekanismeihin. Keskushermosto ja suolen toimintaa säätelevä enteraalinen hermosto ovat tiiviissä kaksisuuntaisessa vuorovaikutuksessa keskenään (37). Suoliston hermostoa pääosin säätelevä aivoalue on hypotalamus, joka vastaa elimistön homeostaasista, osallistuu viskeraalisen kivun ja sisäelinaistimuksen välittämiseen ja säätelee emotionaalisia reaktioita. Toiminnallisiin vatsavaivoihin voi liittyä muutoksia hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuori -akselin toiminnassa (38). IBS-potilailla on raportoitu hypotalamuksen erittämän kortikotropiinia vapauttavan hormonin tavallista korkeampia pitoisuuksia. Kyseinen hormoni liittyy elimistön stressinsietokykyyn ja vaikuttaa myös suoliston motiliteettiin ja sensitiivisyyteen. Hypotalamuksen rooli saattaa selittää tunteiden ja stressin yhteyttä IBS-oireisiin (38).

Fadgyas-Stanculeten ym. katsauksen perusteella ärtyvän suolen oireyhtymä on yhteydessä psykiatriin häiriöihin, kuten masennukseen, yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön, paniikkihäiriöön, kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön ja skitsofreniaan (39). Whiteheadin ym. katsauksen mukaan ärtyvän suolen oireyhtymä on yhteydessä myös moniin muihin somaattiseen kipuun ja mahasuolikanavan toimintaan liittyviin oireyhtymiin (40). Yhteyttä saattaa selittää kaikkien näiden oireyhtymien aiheutuminen fysiologisten ja psykologisten tekijöiden yhteisvaikutuksesta, ja muut samanaikaiset psykologiset oireyhtymät voivat kertoa IBS:n etiologisista taustasta (40).

#### **2.1.4.4. Suolistomikrobit ja IBS**

Paksusuolen mikrobisto muodostuu sekä suun että peräaukon kautta suoleen päätyneistä mikrobeista (41). Se koostuu tavallisesti yli 700 bakteerilajista. Leen ja Leen katsauksen (42) perusteella suolistomikrobisto on merkittävä tekijä terveyden ja suoliston normaalin toiminnan kannalta, sillä se voi vaikuttaa ruoansulatukseen ja imeytymiseen sekä tuottaa erilaisia yhdisteitä, kuten lyhytketjuisia rasvahappoja. Suolistomikrobisto osallistuu lisäksi elimistön puolustusjärjestelmän toimintaan. Mikrobisto suojaa suolen limakalvoa patogeeneiltä ja vaikuttaa immuunivasteeseen ja suolen epiteelisolujen toimintaan. Toisaalta suolistomikrobien metabolia tuottaa kaasuja, mistä voi aiheutua erityisesti IBS-potilaille vatsaoireita (42).

DuPontin katsauksen mukaan tutkimusnäyttö suolistomikrobien merkityksestä IBS:n patofysiologiassa on lisääntynyt jatkuvasti (43). IBS:n riski lisääntyy gastroenteriitin seurauksena (infektionjälkeinen IBS), mikä tukee teoriaa mikrobiston roolista IBS:n kehittymisessä. Lisäksi suolistomikrobiston muunteleminen esim. antibiooteilla, probiooteilla ja ulosteensiirrolla on havaittu toimivaksi hoitomuodoksi IBS:ssä. Teoriaa mikrobiston merkityksestä vahvistaa myös se, että IBS-potilaiden suolistomikrobiston on havaittu olevan erilainen kuin terveillä henkilöillä (44). Eroja on

mm. laktobasillien, bifidobakteerien ja anaerobisten bakteroidien määrässä ja lajien monimuotoisuudessa (45).

Suolistomikrobisto voi vaikuttaa suoliston ja keskushermoston vuorovaikutukseen, mutta toistaiseksi tutkimusnäyttö perustuu lähinnä eläinkokeisiin (42). Suolistomikrobien ja keskushermoston välinen tiedonvälitys saattaa olla hermostollista, hormonaalista tai metaboliatuotteisiin perustuvaa. Tiedonvälitys on kahdensuuntaista; mikrobien tuottamat yhdisteet voivat vaikuttaa aivoihin, ja keskushermoston viestit, kuten stressivasteet, voivat vaikuttaa mikrobistoon mm. suoliston motiliteetin ja suolen erityksen muutosten välityksellä. Mikrobiston muutokset voivat olla yhteydessä myös suolen limakalvon matala-asteisen tulehduksen kehittymiseen ja immuunijärjestelmän aktivoitumiseen. Immuunijärjestelmän aktivoitumisesta voi seurata suolen epiteelikerroksen läpäisevyyden muutoksia, mikä saattaa lisätä viskeraalista hypersensitiivisyyttä ja motiliteetin häiriöitä (42).

Ohutsuolen bakteerien liikakasvu eli SIBO (*small intestinal bacterial overgrowth*) on yhteydessä IBS:ään, mutta tutkimusnäyttö on Groshalin ja Srivastavan katsauksen mukaan ristiriitaista (46). SIBO:ssa bakteerit fermentoivat hiilihydraatteja jo ohutsuolessa. Kaasun kertyminen ohutsuooleen aiheuttaa ilmavaivoja ja turvotusta sekä suolen venymistä, joka voi aiheuttaa kipua. Bakteerit aiheuttavat myös immuunijärjestelmän aktivaatiota ohutsuolessa ja saattavat häiritä ravintoaineiden imeytymistä. SIBO voikin aiheuttaa oireita, jotka ovat IBS- oireiden kaltaisia. Eri tutkimuksissa ohutsuolen bakteerien liikakasvun esiintyminen on IBS-potilailla vaihdellut 4-78 % välillä. SIBO:a on havaittu olevan useammin IBS-potilailla kuin terveillä verrokeilla. IBS:n alamuodoista erityisesti ripulipainotteinen IBS näyttäisi olevan yhteydessä SIBO:on (46).

#### **2.1.4.5. Suolen limakalvon toiminta**

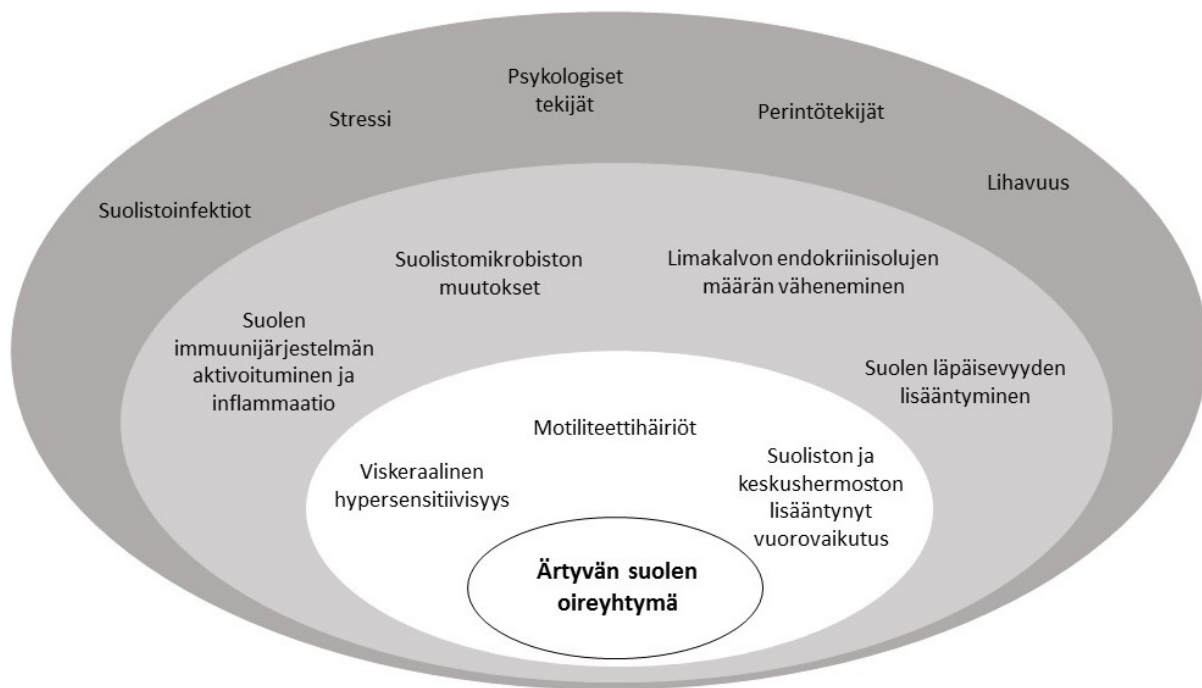
Suolen luumenin sisäpintaa verhoaa limakalvo, joka erittää soluja suojaavaa limaa, ruoansulatusentsyymeitä ja hormoneita, huolehtii imeytymisestä ja suojaa infektioilta. Suolen limakalvo muodostuu kolmesta kerroksesta: endoteelisolusta muodostuvasta verhoavasta epiteelistä, tukikerroksesta ja lihaskerroksesta. Mahasuolikanavan limakalvon endoteelisolujen joukossa on runsaasti endokriinisia soluja, jotka erittävät välittäjäaineita limakalvon tukikerrokseen. Välittäjäaineet vaikuttavat läheisiin kudoksiin säädellen mm. eritystä, motiliteettia, aistimuksia, ja immuunipuolustusta. El Salhyn katsausartikkelin (45) mukaan limakalvon endokriinisten solujen määrän on huomattu vähentyneen IBS:ssä, mikä saattaa osaltaan selittää IBS-potilailla havaittuja viskeraalista hypersensitiivisyyttä ja epänormaalia motiliteettia. Esimerkiksi ruokavalion ja

suolistomikrobiston muutosten sekä inflammaation on huomattu vaikuttavan endokriinisten solujen määrään.

Paksusuolen limakalvon matala-asteinen tulehdus saattaa liittyä IBS:n patofysiologiaan Barbaran ym. katsauksen perusteella (47). Eläimillä ja ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että jopa lievä ja ainoastaan limakalvolle rajoittunut tulehdus voi häiritä ruoansulatuskanavan toimintaa ja herkistää viskeraalista aistimusta. Matriconin ym. katsauksen perusteella IBS-potilailla on havaittu suoliston immuunijärjestelmän aktivoituneen enemmän kuin terveillä henkilöillä (48). IBS-potilailla on myös havaittu olevan tavallista enemmän syöttösoluja ja T-lymfosyytteja verenkierrossa, lisääntyntä sytokiinien eritystä suolen limakalvolla sekä ohutsuolen ja paksusuolen limakalvon läpäisevyyden lisääntymistä verrattuna terveisiin henkilöihin.

#### **2.1.4.6. Yhteenveto**

Ärtyvän suolen oireyhtymän patofysiologiaan liittyy mm. epänormaali suolen motiliteetti eli suolen supistelutoiminta, sisäelinten herkistynyt kipuaistimus eli viskeraalinen hypersensitiivisyys ja tavallisesta poikkeava keskushermoston ja suoliston vuorovaikutus. Viime aikoina IBS:n patofysiologiaan liittyen on tutkittu myös esimerkiksi suolen limakalvon matala-asteista tulehdusta, immunologisia tekijöitä, suoliston mikrobiston muutoksia ja erilaisia ruokavalioon liittyviä tekijöitä. IBS:n ja ravinnon välistä yhteyttä käsitellään tarkemmin kappaleessa 2.1.6. Yhteenveto IBS:n etiologiaan ja patofysiologiaan liittyvistä havaituista tekijöistä on esitetty kuvassa 1.



**Kuva 1.** Ärtyvän suolen oireyhtymän etiologiaan ja patofysiologiaan liittyviä tekijöitä. Tekijöiden keskinäistä vaikutusta ei täysin tunneta, mutta ne on pyritty järjestämään kehille siten, ulommilla kehillä olevat tekijät saattavat vaikuttaa sisemmillä kehillä oleviin tekijöihin. Kuva on koottu useista lähteistä perustuen tekstissä käsiteltyyn kirjallisuuteen.

### 2.1.5. Ärtyvän suolen oireyhtymän hoito

Ärtyvän suolen oireyhtymän hoito perustuu oireiden lievittämiseen ja hallintaan, kuten ummetuksen tai ripulin hoitoon lääkkeiden tai elintapojen avulla. Useimmat IBS-potilaat kokevat ruokavalion olevan tärkeässä asemassa oireiden hallinnassa, ja välttelevät vatsaoireita aiheuttavia ruoka-aineita (49). Myös liikunnasta voi olla apua vatsaoireiden hallinnassa ja suolen toiminnan edistämässä (50). Fyysisen aktiivisuuden on havaittu helpottavan IBS-oireita, ja fyysisesti aktiiviset IBS-potilaat kärsivät oireiden pahenemisesta harvemmin kuin vähän liikkuvat.

Cheyn ym. katsauksen (51) mukaan IBS:n hoidossa voidaan käyttää erilaisia lääkkeitä IBS-alityypistä riippuen. Suolen supistelua vähentäviä antispasmodisia lääkkeitä voidaan käyttää lyhytaikaisesti ripulipainotteisessa IBS:ssä oireiden lievittämisessä. Ripulipainotteisen muodon hoidossa voidaan käyttää myös serotoniinia salpaavia yhdisteitä. Suolen eritystä lisäävien linaklotidin ja lubiprostonen teho on puolestaan osoitettu hyväksi ummetuspainotteisen IBS:n hoidossa. Myös masennuslääkkeiden on havaittu toimivan oireiden hallinnassa ja vatsakivun lievittämisessä. Lisäksi psykologisesta hoidosta voi olla apua, erityisesti jos IBS:n patofysiologian taustalla on psykologisia syitä (51). Esimerkiksi hypnoosin perustuvan terapian on havaittu olevan IBS-oireiden hallinnassa yhtä tehokasta kuin ruokavalioon perustuvan hoidon (52).

DuPontin ym. katsauksen perusteella erilaiset suoliston mikrobikoostumusta muuntelevat hoitomuodot voivat olla tehokkaita IBS-oireiden hallinnassa (43). Probiootit eli terveydelle hyödylliset elävät mikrobit, prebiootit eli suolistomikrobien toimintaa edistävät yhdisteet, sekä niitä sisältävät yhdistelmävalmisteet saattavat lievittää IBS-oireita. Myös mikrobiston muuntelu antibioottien ja ulosteensiirron avulla on alustavissa tutkimuksissa vaikuttanut lupaavalta IBS:n hoidossa. Vuonna 2014 julkaistun meta-analyysin (53) perusteella probioottien käyttö voi olla hyödyllistä IBS:n hoidossa: ne voivat vähentää vatsakipua, turvotusta ja ilmavaivoja. Sen sijaan prebioottien hyödyistä on vain vähän tutkimusnäyttöä.

### **2.1.6. Ärtävän suolen oireyhtymä ja ruokavalio**

Ruoka on usein keskeisessä roolissa IBS-oireiden aiheuttajana, ja ainakin puolet IBS-potilaista kokee oireiden pahenevan pian syömisen jälkeen (49). Monilla oireet liittyvät yhteen tai useampaan ruoka-aineeseen, ja vähintään kaksi kolmasosaa IBS-potilaista rajoittaa ruokavaliotaan. Myös allergia tai yliherkkyys saattaa käynnistää tai pahentaa IBS-oireita. Noin kolmasosa IBS-potilaista saattaa olla yliherkkiä vehnälle, ja vehnän käyttö voi selittää fysiologisia muutoksia ja vatsaoireita ainakin osalla potilaista (54). Tuoreessa tutkimuksessa (55) gluteenin havaittiin olevan yhteydessä elimistön puolustusjärjestelmän aktivaatioon henkilöillä, joilla ei ollut keliakiaa, mutta jotka saivat vatsaoireita vehnästä. Tutkittavilla havaittiin bakteereihin liittyvää immuunipuolustuksen aktivaatiota, mikä viittaa vehnän lisäävän suolen läpäisevyyttä ja mikrobien pääsyä suolen limakalvonalaiskerrokseen (55). IBS-potilailla gluteeniton ruokavalio vähentää usein oireita. Vaikutus voi perustua gluteenin mahdollisen itsenäisten vaikutusten ohella myös siihen, että gluteeniton ruokavalio sisältää tavallista ruokavaliota vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja (51). Ravinnon huonosti imeytyvien ja paksusuolella herkästi fermentoituvien FODMAP-hiilihydraattien (*fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols*) yhteyttä IBS-potilaiden oireisiin onkin tutkittu runsaasti. Tuoreen meta-analyysin (56) perusteella FODMAP-hiilihydraattien rajoittaminen ruokavaliossa on tehokasta toiminnallisten vatsavaivojen hoidossa. FODMAP-rajoitusta IBS:n hoidossa käsitellään tarkemmin kappaleessa 2.2.7.

Staudacherin ym. katsauksen (57) mukaan poikkileikkaustutkimuksissa on havaittu yhteys kofeiinin, alkoholin ja rasvan saannin ja IBS-oireiden välillä, mutta satunnaistetuissa kontrolloiduissa kokeissa niiden rajoittaminen ei ole lievittänyt oireita. Cheyn ym. katsauksen perusteella kuidun ja varsinkin liukoisen kuidun saannista voi olla hyötyä ummetuspainotteisen IBS:n hoidossa (51). Meta-analyysin perusteella myös piparminttuöljyn käyttö voi auttaa IBS-potilaiden oireiden lievittämisessä (58). Lisäksi eräässä pilottitutkimuksessa (59) havaittiin, että useimmilla tutkituista IBS-potilaista



seerumin D-vitamiinitaso oli suosituksia alhaisempi, ja D-vitamiinilisän käyttö näytti lievittävän IBS-oireita, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

## **2.2. FODMAP-hiilihydraatit**

### **2.2.1. Fermentoituvat hiilihydraatit yleisesti**

Paksusuolen mikrobit hyödyntävät energianlähteenä ravinnon imeytymättömiä yhdisteitä. Suurin osa paksusuolen bakteereista on fermentoivia lajeja eli ne tuottavat energiaa hajottamalla orgaanisia yhdisteitä anaerobisissa olosuhteissa. Fermentaatioreaktiossa fermentoitava yhdiste pelkistyy, jolloin siitä muodostuu alkuperäisestä yhdisteestä riippuen erilaisia metaboliatuotteita. Erään katsauksen mukaan ihmisen paksusuolella on usein vallitsevana sakkaro-lyyttinen eli hiilihydraatteja pilkkova bakteerikanta, minkä vuoksi paksusuoleen päätyvien hiilihydraattien määrä säätelee bakteerimetaboliala (60). Paksusuoleen päätyvien hiilihydraattien, kuten huonosti imeytyvien polysakkaridien, galakto-oligosakkaridien ja inuliinin määrä ruokavaliossa voi muuttaa suolistomikrobiston koostumusta huomattavasti.

Hiilihydraattien fermentoinnissa muodostuvia metaboliatuotteita ovat mm. vety-, metaani- ja hiilidioksidikaasut sekä lyhytketjuiset rasvahapot, kuten butyraatti ja asetaatti. Rajilić-Stojanovićin ym. katsauksen mukaan huonosti imeytyvät hiilihydraatit lisäävät osmoottisesti veden määrää ohutsuolessa ja paksusuolella (61). Lisääntynyt veden ja kaasun määrä voi aiheuttaa suolen venymistä ja edelleen vatsaoireita erityisesti ärtyvän suolen oireyhtymässä, johon liittyy usein viskeraalinen hypersensitiivisyys. IBS-potilailla havaittu heikentynyt kaasun sietäminen ja kaasun hidastunut poistuminen suolistosta (34) voivat selittää vatsaoireita, erityisesti kipua ja turvotusta.

Ravinnon nopeasti paksusuolella fermentoituvia lyhytketjuisia hiilihydraatteja kutsutaan FODMAP-hiilihydraateiksi. FODMAP-hiilihydraatteja ovat mm. fruktaanit, galakto-oligosakkaridit, fruktoosi ja polyolit eli sokerialkoholit. Myös laktoosi kuuluu FODMAP-hiilihydraatteihin, mikäli se ei pilkkoudu ohutsuolessa laktoosi-intoleranssin vuoksi (57). Merkittävimmät ravinnon FODMAP-hiilihydraatteihin kuuluvat yhdisteet on esitetty taulukossa 2. Muita suolistossa fermentoituvia hiilihydraatteja ovat mm. betaglukaani, pektiini ja resistentti tärkkelys (62). Ne ovat FODMAP-hiilihydraatteja pitkäketjuisempia, haarautuneita ja erilaisia sidoksia sisältäviä yhdisteitä, minkä vuoksi niiden fermentoituminen on hitaampaa ja epätäydellisempää, jolloin ne eivät aiheuta herkästi vatsaoireita.

**Taulukko 2.** Ravinnon yleisimpien FODMAP-hiilihydraattien luokittelu.

Oligosakkaridit (DP*)	Disakkaridit	Monosakkaridit	Polyolit
Frukto-oligosakkaridit (3–8)	Laktoosi	Fruktoosi	Ksylitoli
Inuliinit (3-60)			Sorbitoli
Galakto-oligosakkaridit (3–9)			Maltitoli
Raffinoosi (3)			Laktitoli
			Isomalt
			Erytrioli

\*DP, degree of polymerisation eli monosakkaridien määrä yhdisteessä

### 2.2.2. Fruktaanit

Fruktaaneihin kuuluvia yhdisteitä ovat frukto-oligosakkaridit ja inuliinit. Fruktaanit koostuvat fruktoosimolekyylien muodostamista ketjuista, jotka ovat joko suoria tai haarautuneita (63). Fruktoosimolekyylien väliset glykosididokset voivat olla muotoa  $\beta(2,1)$  tai  $\beta(2,6)$ , ja fruktaaneissa on joko toista tai molempia sidostyyppisiä. Ihmiseltä puuttuu entsyymi, joka pilkkoo fruktoosimolekyylien välisen glykosididoksen, minkä vuoksi fruktaanit eivät hajoa ja imeydy ohutsuolessa. Frukto-oligosakkarideissa fruktoosiketju muodostuu 3–8 monosakkaridista. Inuliinit muodostuvat 2–60 fruktoosimolekyylistä, joiden välillä on  $\beta(2,1)$ -sidoksia ja ketjun päässä on glukoosimolekyyli. Näin ollen osa inuliineista on oligosakkarideja ja osa polysakkarideja. Inuliinien keskimääräinen ketjun pituus on 12 monosakkaridiyksikköä. (63).

Fruktaaneja on monissa hedelmissä ja viljoissa, ja niitä myös lisätään moniin elintarvikkeisiin rakenteen ja aistittavien ominaisuuksien parantamiseksi sekä prebioottisiksi yhdisteiksi (57). Yleisimpiä fruktaanien lähteitä ruokavaliossa ovat vehnä, ruis, banaani, appelsiini, persikka, vesimeloni, artisokka, sipuli ja valkosipuli (64). Nämä elintarvikkeet sisältävät runsaasti fruktaaneja tai niiden käyttömäärät ovat yleensä isoja. Inuliinit liukenevat nesteeseen muodostaen geelejä sopivassa konsentraatiossa ja polysakkaridiketjujen ollessa riittävän pitkiä (65). Geeliytymisen ansiosta inuliinia käytetään esimerkiksi vähärasvaisissa maitotuotteissa parantamaan rakennetta. Frukto-oligosakkarideja voidaan käyttää makeutusaineena (65).

### 2.2.3. Galakto-oligosakkaridit ja raffinoosi

Galaktaanit eli galakto-oligosakkaridit muodostuvat ketjuuntuneista galaktoosimolekyyleistä, joiden muodostaman ketjun päässä on glukoosimolekyyli. Galaktaanien polysakkaridiketjun pituus on 3–9 monosakkaridia. Staudacherin ym. katsauksen mukaan galaktoosi-galaktoosi -sidokset eivät pilkkoudu ihmisen ohutsuolessa, minkä seurauksena galaktaanit kulkeutuvat paksusuoleen (57). Galakto-oligosakkaridien merkittävimpiä lähteitä ruokavaliossa ovat palkokasvit, täysjyväviljat, jotkin siemenet ja pähkinät sekä sienet (57, 66). Fruktaanien tavoin galaktaaneja lisätään

elintarvikkeisiin niiden rakenteen parantamiseksi (57). Sangwanin ym. katsauksen mukaan galaktaaneja käytetään lisäksi yhä useammin erilaisissa terveystuotteissa elintarvikkeissa prebioottina (67). Galaktaaneilla voi olla hyödyllisiä vaikutuksia sekä suoliston terveyden että immuunijärjestelmän kannalta.

Raffinoosi on trisakkaridi, joka muodostuu galaktoosi-, glukoosi- ja fruktoosimolekyylistä. Se on vesiliukoinen ja huonosti imeytyvä yhdiste, joka toimii fruktaanien ja galaktaanien tavoin prebioottina (68). Raffinoosia on esimerkiksi palkokasveissa, auringonkukan- ja kurpitsansiemenissä ja viljoissa (69).

#### **2.2.4. Laktoosi**

Laktoosi on maitotuotteissa esiintyvä disakkaridi, joka muodostuu galaktoosi- ja glukoosimolekyylistä. Laktoosin imeytyminen riippuu sen pilkkoutumisesta monosakkarideiksi ohutsuolessa laktaasin eli laktoosia pilkkovan entsyymin vaikutuksesta. Hypolaktasiassa laktaasin ilmentyminen on puutteellista, jolloin pilkkoutumattomat laktoosimolekyylit kulkeutuvat paksusuoleen mikrobien fermentoitavaksi (57). Imeytymätön laktoosi myös lisää nesteen määrää suolessa ja aiheuttaa ulosteen löysyyttä (70). Hypolaktasiasta aiheutuvassa laktoosi-intoleranssissa laktoosia sisältävien elintarvikkeiden nauttiminen aiheuttaa vatsaoireita, kuten turvotusta, ilmavaivoja ja ripulia. Aikuisiän laktoosi-intoleranssin yleisyys on globaalisti 50–75 %, mutta Suomessa vain 17 % (70). Staudacherin ym. mukaan laktoosin imeytymishäiriön esiintyvyys IBS-potilailla ei merkittävästi poikkea muusta väestöstä (57). Laktoosi ei aiheuta oireita niille IBS-potilaille, joilla sen pilkkoutuminen ei ole häiriintynyt.

#### **2.2.5. Fruktoosi**

Fruktoosi on monosakkaridi, jota on ravinnossa kolmessa muodossa: vapaana monosakkaridina, disakkaridina muodostaen glukoosin kanssa sakkaroosia sekä fruktaaneina (71). Vapaan fruktoosin merkittäviä lähteitä ruokavaliossa ovat tuoreet ja kuivatut hedelmät, hedelmämehut, hunaja ja fruktoosilla tai fruktoosipohjaisella makeutusaineella makeutetut tuotteet (72). Latulippen ym. katsauksen perusteella fruktoosin imeytyminen on riippuvainen annoksesta, pitoisuudesta ja samanaikaisesta glukoosin saannista (73). Fruktoosin imeytymisen kannalta optimaalinen glukoosi:fruktoosi -suhde on vähintään 1:1, ja mitä enemmän fruktoosia on suhteessa glukoosiin, sitä heikommin fruktoosi imeytyy. Esimerkiksi päärynässä, omenassa ja vesimelonissa on enemmän fruktoosia kuin glukoosia (73). Gibsonin ym. katsauksen mukaan merkittävimmät fruktoosin imeytymiseen osallistuvat kuljettajaproteiinit ovat GLUT-2 ja GLUT-5 (74). Todennäköisesti glukoosi edistää fruktoosin imeytymistä lisäämällä GLUT2 -kuljettajaproteiinin ilmentymistä suolen

apikaalipuolella. Fruktoosin heikko imeytyminen voi johtua myös geneettisestä fruktoosi-intoleranssista, jolloin yli 25–50 gramman fruktoosiannokset eivät imeydy kunnolla (73). Noin kolmasosa IBS-potilaista kärsii fruktoosin imeytymishäiriöstä. Imeytymätön fruktoosi fermentoituu nopeasti ja tehokkaasti paksusuoleessa (73).

#### **2.2.6. Polyolit**

Polyolit eli sokerialkoholit ovat joukko erilaisia sakkarideja, joihin on liittynyt hydroksyyliiryhmiä, mutta jotka eivät kemiallisesti ole sokereita eivätkä alkoholeja (75). Polyoleihin kuuluvia yhdisteitä ovat mm. ksylitoli, sorbitoli, mannitoli, laktitoli, isomalt ja erytrioli, joista osassa hydroksyyliiryhmään on liittynyt monosakkaridi ja osassa disakkaridi. Ihmisen ruoansulatusentsyymit kykenevät pilkkomaan disakkarideista muodostuvia sokerialkoholeja, mutta niiden hajoaminen on hidasta. Monosakkarideista muodostuvat sokerialkoholit eli ksylitoli, sorbitoli, mannitoli ja erytrioli imeytyvät ohutsuolesta, mutta niiden imeytyminen ei ole kovin tehokasta. Koska sokerialkoholien entsyymattinen hajoaminen ja imeytyminen ovat hitaita, ne useimmiten imeytyvät vain osittain ohutsuoleessa, jolloin sokerialkoholeja päätyy paksusuoleen bakteerien fermentoitavaksi (75). Sorbitolin ja mannitolin lähteitä ruokavaliossa ovat hedelmät ja vihannekset sekä niillä makeutetut purukumit ja pastillit (76). Ksylitolia on ksylitolipurukumin lisäksi mm. mansikassa, kukkakaalissa ja vadelmassa (77).

#### **2.2.7. FODMAP-rajoituksen teho ärtyvän suolen oireyhtymän hoidossa**

Australialainen Monashin yliopiston tutkijoiden kehittämässä FODMAP-hiilihydraattien määrää rajoittavassa ruokavaliossa vähennetään ravinnon fermentoituvien oligosakkaridien, disakkaridien, monosakkaridien ja polyolien määrää (78). FODMAP-rajoituksessa runsaasti fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävät ruoka-aineet korvataan tuotteilla, joissa on vähän tai ei lainkaan fermentoituvia hiilihydraatteja. Kasviksista rajoitetaan mm. sipulien, sienien, monien hedelmien, kaalien, artisokan ja palkokasvien käyttöä. Useissa hedelmissä on paljon fruktoosia suhteessa glukoosiin, mutta esimerkiksi banaani, viinirypäleet ja sitrushedelmät soveltuvat FODMAP-rajoitettuun ruokavalioon. Viljoista vehnä, ruis ja ohra korvataan mm. riisillä, kauralla, kvinoalla ja maissilla. Mikäli IBS-potilaalla on laktoosi-intoleranssi, maitotuotteista valitaan laktoosittomia vaihtoehtoja tai maitotuotteet korvataan esimerkiksi kaura- tai riisipohjaisilla tuotteilla. Myös esim. cashewpähkinässä ja pistaasissa on paljon fermentoituvia hiilihydraatteja (79). FODMAP-rajoitus ei vaadi fermentoituvien hiilihydraattien täydellistä eliminointia ruokavaliossa, vaan tasoksi yleensä riittää 10–15 g FODMAP-hiilihydraatteja päivässä (80).

FODMAP-hiilihydraattien määrän rajoittaminen ruokavaliossa vähentää satunnaistettujen kokeiden perusteella IBS-potilaiden oireita (81–84). Kyseisten tutkimusten keskeinen sisältö on taulukossa 3, jossa on esitelty myös Laatikaisen ym. ruisleipäkoe (85), jota käsitellään tarkemmin tuonnempana. Ongin ym. tekemässä vaihtovuorokokeessa (81) tutkittavat noudattivat satunnaistetussa järjestyksessä ruokavaliota, jonka FODMAP-pitoisuus oli matala (9 g päivässä) tai korkea (50 g päivässä). Tutkittavilta mitattiin uloshengitysilman vetypitoisuutta (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta), joka oli runsaasti FODMAP-hiilihydraatteja sisältävällä ruokavaliolla korkeampi sekä terveillä henkilöillä ( $181 \pm 77$  vs.  $43 \pm 18$  ppm) että IBS-potilailla ( $242 \pm 79$  vs.  $62 \pm 23$  ppm). Vetypitoisuuden lisäksi tutkittavilta mitattiin vatsaoireita, joiden havaittiin IBS-potilailla olevan voimakkaampia runsaasti FODMAP-hiilihydraatteja sisältävällä ruokavaliolla. Tutkittavat sokkoutettiin siten, että heille ei kerrottu, kumpaa ruokavaliota he noudattivat (81), mutta periaatteessa FODMAP-hiilihydraattien määrä oli pääteltävissä tarjotuista elintarvikkeista. Tieto ruokavalion FODMAP-hiilihydraattien pitoisuudesta on kuitenkin voinut vaikuttaa tutkittavien raportoimiin oireisiin, kuten myös Staudacherin ym. (82), Halmosin ym. (83) että Pedersenin ym. (84) sokkouttamattomissa tutkimuksissa, joissa selvitettiin FODMAP-rajoitetun ruokavalion vaikutusta IBS-oireisiin. Kaikissa näissä tutkimuksissa osallistujat ohjeistettiin noudattamaan joko FODMAP-rajoitettua tai tavanomaista sekaruokavaliota. Kaikissa näissä tutkimuksissa vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä ruokavalio aiheutti vähemmän IBS-oireita verrattuna tavanomaiseen sekaruokavaliioon, joskaan kaikissa tutkimuksissa ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä jokaisen oireen osalta.

**Taulukko 3.** Satunnaistetut kokeet, joissa on selvitetty FODMAP-hiilihydraattien vaikutusta IBS-oireisiin.

Tutkimus	Asetelma	Tutkittavat	Kesto	Keskeiset tulokset
Laatikainen ym. 2016 (85)	satunnaistettu, kaksoissokkoutettu vaihtovuotokoe kahdella eri ruisleivällä	IBS- potilaat (n=87), kaksi ryhmää	2 x 4 vk (käsittelyjen välissä $\geq$ 4 vk)	low FODMAP -ruisleivällä mm. ilmavaivat, vatsakipu ja yhteenlasketut oireet lievempiä ja uloshengitysilman vetypitoisuus alhaisempi verrattuna tavalliseen ruisleipään
Ong ym. 2010 (81)	satunnaistettu, sokkoutettu vaihtovuorokoe	15 IBS-potilasta ja 15 tervettä (n=30), kaksi ryhmää	2 x 2 vrk (käsittelyjen välissä 7 vrk)	Saadessaan 50 g/vrk FODMAP-hiilihydraatteja kaikki tutkittavat tuottivat enemmän vetyä ja IBS-potilailla oireet olivat voimakkaampia kuin FODMAP-rajoituksella.
Staudacher ym. 2012 (82)	satunnaistettu kontrolloitu koe	IBS (n=35), kaksi ryhmää	4 v	FODMAP-rajoituksella koettiin vähemmän turvotusta, vatsakipua ja ylipäänsä oireita verrattuna tavalliseen ruokavalioon
Halmos ym. 2014 (83)	satunnaistettu vaihtovuorokoe	30 IBS-potilasta ja 8 tervettä (n=38), kaksi ryhmää	2 x 21 vrk (käsittelyjen välissä $\geq$ 21 vrk)	IBS-potilailla oli vähemmän turvotusta, kipua ja ilmavaivoja FODMAP-rajoituksella verrattuna tavanomaiseen ruokavalioon
Pedersen ym. 2014 (84)	satunnaistettu kontrolloitu koe	IBS-potilaat (n=123), kolme ryhmää	6 vk	FODMAP-rajoitus vähensi IBS-oireita verrattuna tavanomaiseen ruokavalioon

Myös pitempiketoisissa, ei-satunnaistetuissa tutkimuksissa on havaittu FODMAP-rajoituksen hyödyt IBS-oireiden hallinnassa. Esimerkiksi de Roestin ym. seurantatutkimuksessa (86), jonka keskimääräinen kesto oli 16 kuukautta, FODMAP-rajoituksen havaittiin helpottavan mm. vatsakipua, ilmavaivoja ja ripulia IBS-potilailla (n=90). Myös Pedersenin ym. tutkimuksessa kuuden viikon FODMAP-rajoituksen todettiin vähentävän IBS-potilaiden (n=19) oireita (87). Böhnin ym. tutkimuksessa (88) neljän viikon FODMAP-rajoitus vähensi IBS-potilaiden (n=19) oireita verrattuna lähtötilanteeseen.

Shepherdin ym. katsauksen (89) perusteella FODMAP-rajoituksen teho perustuu ainakin vähäisempään suolen venymiseen: kun suolessa on vähemmän kaasun tuotantoa aiheuttavia ja osmolaarisesti aktiivisia eli veden määrää lisääviä yhdisteitä, suolen sisällön tilavuus ei kasva liikaa. Vähäisempi suolen seinämän venyminen ehkäisee vatsaoireita, minkä lisäksi vähäisempi kaasun

tuotanto vähentää ilmavaivoja ja turvotusta. FODMAP-hiilihydraateilla saattaa olla myös muita fysiologisia ja suolistomikrobistoon liittyviä vaikutuksia, mutta niitä ei toistaiseksi tunneta (89).

Gibsonin ja Shepherdin katsauksen mukaan pitkäaikaisen FODMAP-rajoituksen vaikutus terveydelle on epäselvä (90). Koska fermentoituvat hiilihydraatit toimivat prebioottisina yhdisteinä paksusuolella, niiden määrän rajoittaminen voi olla haitallista suolistomikrobiston ja terveyden kannalta (90). Erityisesti frukto-oligosakkarideilla ja galaktaaneilla on havaittu olevan edullisia vaikutuksia paksusuolen mikrobistoon ja mikroympäristöön terveillä henkilöillä (91, 92). Paksusuolen bakteerien fermentoidessa hiilihydraatteja muodostuu lyhytketjuisia rasvahappoja, jotka imeytyvät paksusuolen epiteelisoluihin. Lyhytketjuiset rasvahapot, erityisesti butyraatti, ovat paksusuolen epiteelisolujen merkittävä energianlähde. Cookin ja Sellinin katsauksen mukaan lyhytketjuiset rasvahapot säätelevät epiteelisolujen kasvua, kehitystä ja apoptoosia, minkä ansiosta fermentoituvilla hiilihydraateilla voi olla tulehdusta vähentäviä ja syövältä suojaavia vaikutuksia paksusuolella (93). FODMAP-rajoitetun ruokavalion on havaittu jo neljässä viikossa vähentävän hyödyllisten bifidobakteerien pitoisuutta ja osuutta bakteerien kokonaismäärästä ulosteissa verrattuna tavanomaiseen ruokavalioon (82). Fermentoituvien hiilihydraattien määrän rajoittaminen vähentää myös bakteerilajien kokonaismäärää ja pitoisuutta ulosteissa ja nostaa ulosteiden pH:ta (94).

### **2.2.8. Ruisleivän fermentoituvat hiilihydraatit**

IBS-potilaat yhdistävät vatsaoireensa usein tiettyihin ruokiin, ja yleisimmin oireet yhdistetään viljatuotteisiin ja erityisesti leipään (95). Tässä tutkimuksessa kiinnostuksen kohteena on ruisleipä. Suomalaiset aikuiset syövät ruisleipää keskimäärin kaksi tai kolme palaa päivässä (5). Rukiissa on paljon paksusuolella fermentoituvia fruktaaneja; fruktaanien pitoisuus täysjyvärukiissa on noin 4 % kuivapainosta (96). Fruktaanien vaikutus vatsaoireisiin on havaittu riippumatta muiden FODMAP-hiilihydraattien saannista; Shepherdin ym. satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa syöttökokeessa (97) selvitettiin erilaisten fruktaaniliuosten vaikutusta vatsaoireisiin IBS-potilailla, joilla oli myös fruktoosi-intoleranssi. Osallistujat noudattivat ruokavaliota, joka sisälsi vain vähän fruktoosia ja fruktaaneja ja joivat enintään kahden viikon ajan eri vahvuisina liuoksina juomaa, jossa oli joko fruktaaneja, fruktoosia, fruktaanien ja fruktoosin seosta tai glukoosia. Tutkimuksessa fruktaaneja sisältävien liuoksien havaittiin vaikuttavan voimakkaammin vatsaoireisiin verrattuna glukoosiliuokseen (97). Fruktaanit imeytyvät huonosti ohutsuolesta myös terveillä henkilöillä, ja voivat siten aiheuttaa lieviä vatsaoireita myös muille kuin IBS-potilaille (98, 99). Ruisleivän on havaittu lisäävän terveillä henkilöillä suolistofermentaation määrää kuvaavaa vedyn eritystä uloshengitysilmaan huomattavasti enemmän kuin vehnäleivän (100).

Rukiin fruktaanipitoisuus voi laskea hapanleivän valmistusprosessin aikana. Karppisen ym. tutkimuksen mukaan rukiin jyvässä on inuliinia ja oligofruktoosia 4,6–6,6 g / 100 g ja tavanomaisessa suomalaisessa ruisleivässä ja ruisnäkkileivässä 2–3 g / 100 g (101). Perinteisesti ruisleivän valmistuksessa käytetään maitohappobakteereita ja hiivoja sisältävää juuritaikinaa eli raskia (102). Viinamäen tutkimuksessa havaittiin, että erästä raskia käytettäessä rukiin luontainen fruktaani hajosi raskitusprosessin aikana (103). Tavallisesti ruiskin fermentoinnin aikana muodostuu myös mannitolia, joka kuuluu FODMAP-hiilihydraatteihin. Tutkimuksessa käytetyllä raskilla mannitoli hajosi fruktaanin tavoin raskitusprosessissa. Erään tässä raskissa olevan maitohappobakteerin havaittiin kuluttavan tehokkaasti fruktaania ja mannitolia. Kyseisen ruiskin avulla voidaan valmistaa ruisleipää, joka sisältää vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja (103).

Tiettävästi ainoa ruisleivän vaikutuksia IBS-potilaiden oireisiin selvittänyt tutkimus on Laatikaisen ym. satunnaistettu vaihtovuorokoe (85). Tutkimuksessa selvitettiin yllä kuvatulla menetelmällä valmistetun vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävän ruisleivän ja tavallisen ruisleivän vaikutuksia IBS-potilaiden oireisiin, uloshengitysilman vetypitoisuuteen ja kuidun saantiin. Tutkittavat (n=87) söivät neljän viikon ajan satunnaisessa järjestyksessä joko vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävää leipää tai tavallista ruisleipää, ja noudattivat muuten tavanomaista ruokavaliota. Oireita kerättiin kummankin koejakson alussa, puolivälissä ja lopussa IBS-SSS (*IBS-Symptom Severity Score*) -kyselyllä sekä jokaisella tutkimusviikolla validoimattomalla VAS-lomakkeella (*visual analogue scale*). Myös tutkittavien elämänlaatua mitattiin. Uloshengitysilman vetypitoisuutta mitattiin kerran kummankin koejakson aikana koeleivän syömisen jälkeen 30 minuutin välein kuuden tunnin ajan. Tutkittavien kokemat ilmavaivat, vatsakipu, vatsakrampit ja vatsan ääntely olivat vähäisempiä ja IBS-oireiden yhteenlaskettu voimakkuus alhaisempi heidän syödessään vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävää leipää verrattuna tavalliseen ruisleipään. Myös uloshengitysilman vetypitoisuus oli alhaisempi vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävällä ruisleivällä. Tutkittavien kuidun saanti nousi keskimäärin 6 g päivässä verrattuna lähtötilanteeseen. Vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä siis vähensi IBS-potilaiden vatsaoireita ja lisäsi heidän kuidun saantiaan (85).

## **2.3. IBS-oireiden ja suoliston sisäisten olosuhteiden tutkiminen**

### **2.3.1. IBS-oireiden mittaaminen**

Koska ärtyvän suolen oireyhtymässä vatsavaivoille ei ole elimellistä syytä, oireiden mittaaminen on keskeisessä asemassa paitsi IBS:n diagnosoinnissa, myös IBS:ään liittyvässä tutkimuksessa.



Koettujen oireiden mittaamisessa on kuitenkin omat heikkoutensa, sillä oireet ovat subjektiivisia ja kokemus niiden voimakkuudesta vaihtelee yksilöiden välillä. Tässä kappaleessa kerrotaan yleisimmin käytetyistä validoiduista IBS-oireiden mittausmenetelmistä.

Kivun ja oireiden mittaamiseen käytetään usein VAS-asteikkoa (*visual analogue scale*) (104). VAS-asteikon avulla potilaan subjektiivisesti kokemat oireet ja niiden voimakkuus voidaan muuttaa kvantitatiiviseen muotoon. VAS-asteikkoa pidetään herkempänä ja oireiden voimakkuutta paremmin kuvaavana mittarina kuin luokka-asteikollista kuvailevaa oirekyselyä. VAS-jana on tavallisesti 10–20 cm mittainen, vaakasuora, pystysuora tai kaareva viiva. Janan päissä lukee oireen voimakkuudesta kertova sanallinen kuvaus (ei lainkaan oiretta - pahin mahdollinen oire) (104). IBS-oireiden mittaamiseen kehitetty validoitu VAS-IBS -kysely koostuu seitsemästä vaakasuorasta 100 mm pituisesta VAS-janasta, jotka kaikki mittaavat eri oiretyyppejä (105). Nämä oiretyypit ovat vatsakipu, ripuli, ummetus, turvotus ja ilmavaivat, pahoinvointi ja oksentaminen, psykologinen hyvinvointi sekä oireiden vaikutus päivittäiseen elämään. Validoidussa VAS-IBS -kyselyssä oireita mitataan viimeksi kuluneen kuukauden ajalta. VAS-IBS -kyselyn on todettu olevan luotettava ja käyttäjäystävällinen menetelmä IBS-oireiden mittaamiseen. Myös validoidussa IBS-SSS -kyselyssä (*IBS Severity Scoring System*) oireiden voimakkuutta mitataan VAS-janojen avulla (106). IBS-SSS -kyselyssä on viisi oireiden voimakkuuteen liittyvää kysymystä, ja oireiden yhteenlaskettu voimakkuus voi olla 0-500 mm. Kysely mittaa vatsakivun voimakkuutta ja vatsakivun kestoa viimeksi kuluneen 10 päivän aikana, vatsan turvotusta, tyytyväisyyttä suolen toimintaan ja IBS:n vaikutusta elämänlaatuun. Oireiden yhteenlasketun voimakkuuden saaman arvon perusteella IBS-oireet voidaan luokitella lieviin (75–175 mm), keskinkertaisiin (175–300 mm) ja vakaviin oireisiin (>300 mm) (106).

Myös GSRS-IBS -kysely (*Gastrointestinal Symptom Rating Scale modified for use in patients with IBS*) on validoitu menetelmä IBS-oireiden mittaamiseen (107). Se koostuu 13 kysymyksestä, jotka mittaavat potilaan kokemia ärtyvän suolen oireyhtymään liittyviä oireita kuluneen viikon ajalta. Mitattavat oireet ovat vatsakipu, ulostamiseen liittyvä vatsakivun helpottuminen, ilmavaivat, turvotus, ummetus, ripuli, ulosteen koostumus, äkillinen ulostamisen tarve, epätäydellinen suolen tyhjeneminen sekä äkillinen täyttymyksen tunne ja pitkäaikainen kylläisyys syömisestä jälkeen. Kysymyksiin vastataan asteikolla 1–7 (1 = ei lainkaan oiretta, 7 = hyvin vakava oire) (107).

Toiminnallisiin vatsavaivoihin liittyvissä tutkimuksissa mitataan usein vasteena myös muutoksia elämänlaadussa (*HRLQL, health related quality of life*). Elämänlaadun mittaamisen etuna on se, että sillä voidaan arvioida oireiden vaikutusta laajemmin ja potilaan näkökulmasta (108). IBS-potilaiden elämänlaadun mittaamista varten on kehitetty IBS-QOL-kysely (IBS quality of life). Kysely

koostuu 34 kysymyksestä, jotka liittyvät mm. huonovointisuuteen, kehon kuvaan, huoleen omasta terveydestä ja sosiaalisiin suhteisiin (108).

### **2.3.2. Uloshengitysilman vetypitoisuuden mittaaminen**

Uloshengitysilman vetypitoisuuden mittaaminen on yleisesti käytetty ja yksinkertainen menetelmä toiminnallisten vatsavaivojen tutkimisessa. Simrénin ja Stotzerin katsauksen mukaan vetymittausta voidaan käyttää lisäksi laktoosi-intoleranssin, fruktoosin imeytymishäiriön ja ohutsuolen bakteerien liikakasvun diagnosoinnissa (109). Vetykaasua muodostuu ihmiselimistössä ainoastaan mikrobien käyttäessä hiilihydraatteja energianlähteenä, minkä vuoksi hengitysilman vetypitoisuutta pidetään mikrobimetaboliana kuvaavana muuttujana. Vetykaasu poistuu suolesta pääosin siirtymällä verenkiertoon ja edelleen keuhkoihin eritettäväksi. Uloshengitysilman vetypitoisuuden on havaittu korreloivan suoliston vedyntuotannon kanssa (110), mutta sen täsmällisyydestä fermentaatiota kuvaavana markkerina ei olla yksimielisiä Di Stefanon ym. katsauksen mukaan (111). Uloshengitysilman vetymittauksien käytössä vatsaoireiden tutkimisessa on rajoituksensa, sillä se on epäsuora mittaamenetelmä, jota on vaikea vakioida (109). Vedyn tuotanto riippuu suoliston mikrobiston koostumuksesta, joka vaihtelee yksilöllisesti ihmisten välillä, ja joillain henkilöillä vetykaasua ei erity juuri lainkaan uloshengitysilmaan. Koska suolistossa on myös muita kaasuja tuottavia bakteereita, vedyn pitoisuus ei välttämättä kuvaa kaikkea suolistossa tapahtuvaa fermentaatiota. Kuitenkin toiminnallisista vatsavaivoista kärsivien on havaittu tuottavan enemmän vetyä verrattuna terveisiin henkilöihin (112).

Mikrobifermentaatio tuottaa kaasua suolistossa, mutta kaasun määrän ja muodostumisnopeuden yhteyttä FODMAP-hiilihydraattien saantiin tai IBS-oireisiin ei tunneta. Ongin ym. tutkimuksessa (81) havaittiin runsaasti FODMAP-hiilihydraatteja sisältävän ruokavalion aikana uloshengitysilman vetypitoisuuden olevan korkeampi verrattuna vähän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävään ruokavalioon. Tutkimuksessa havaittiin lisäksi, että IBS-potilaat tuottivat enemmän vetyä kuin terveet verrokkit, mutta vatsaoireiden voimakkuus ei ollut yhteydessä kaasuntuotantoon. Leen ym. tutkimuksessa IBS-potilailla (n=68) havaittiin heikko korrelaatio uloshengitysilman vety- ja metaanikaasujen pitoisuuden ja turvotuksen, ilmavaivojen ja vatsakivun kanssa, mutta yhteyttä muihin IBS-oireisiin ei havaittu (113). Uloshengitysilman vetypitoisuuden mittaamisen soveltuvuudesta vatsaoireiden tutkimisessa ei ole varmuutta, mutta se on helppokäyttöinen ja eikajoava objektiivinen mittaamenetelmä, jolle ei toistaiseksi ole olemassa korvaavaa vaihtoehtoa.

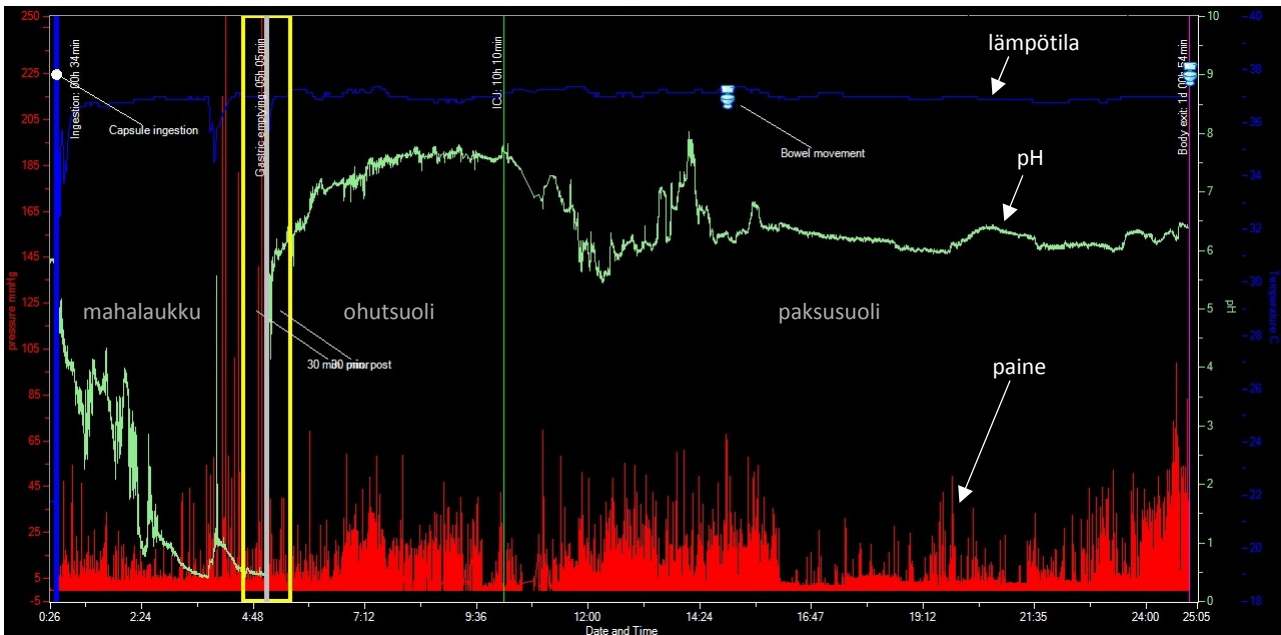
### 2.3.3. SmartPill®

SmartPill (SmartPill®, Given Imaging Ltd) on pienikokoinen nieltävä kapseli, joka mittaa lämpötilaa, painetta ja pH:ta suolistosta. Kapseli mittaa kyseisiä vasteita koko läpikulkumatkansa ajan ja lähettää keräämänsä datan langattomasti vastaanottiin, jota tutkittava pitää mukanaan. SmartPill-laitteistoon kuuluu kertakäyttöinen kapseli, mukana kannettava vastaanotin ja tietokone, jossa on kapselin keräämän datan analysointiin käytettävä MotiliGI-ohjelma. SmartPill-kapseli ja -vastaanotin ovat kuvassa 2. Yhdysvaltain ruoka- ja lääkeviranomaisen FDA on vuonna 2009 hyväksynyt SmartPill:n käytön gastroparesista ja kroonisesta ummetuksesta kärsivien potilaiden tutkimisessa (114). Vastaavan tyyppinen laite on endoskopiassa käytetty langaton kapselikamera, jolla voidaan kuvata suolistoa. Kehitteillä on myös sydämen sykettä ja hengitystä tarkkaileva nieltävä kapseli, jonka toiminta perustuu mikrofonilla tallennettujen ääniaaltoihin (115).



**Kuva 2.** Vasemmalla: SmartPill-kapseli. Oikealla: SmartPill-kapseli ja -vastaanotin telakassa.

SmartPill on kehitetty mahalaukun ja suoliston motiliteetin häiriöiden tutkimiseen. SmartPill:n avulla saadaan selvitettyä mahalaukun tyhjenemisaika, ohutsuolen ja paksusuolen läpikulkuajat sekä koko mahasuolikanavan läpikulkuu-aika yhdistelemällä laitteen keräämiä pH- ja lämpötilatietoja (116). Kapselilla mitattujen läpikulkuu-aikojen on todettu korreloivan isotooppikuvauksen avulla määritettyjen läpikulkuu-aikojen kanssa validointitutkimuksissa (117, 118). Kuvassa 3 on MotiliGI -ohjelman avulla piirretty kuvaaja, jossa näkyy käyrinä esitettyä kapselin mahasuolikanavasta keräämä data ja siitä analysoidut mahasuolikanavan vaiheet.



**Kuva 3.** SmartPill-kapselin keräämästä datasta MotiliGI -ohjelmalla piirretty kuvaaja, johon on lisätty selitykset käyrien muuttujista ja mahasuolikanavan osista. Sininen eli ylempi käyrä kuvaa lämpötilaa ja vaaleanvihreä alempi käyrä pH:ta. Punaiset tolpat kuvan alalaidassa kuvaavat painetta. Sininen pystyviiva, joka on ensimmäisenä kuvan vasemmassa laidassa, kuvaa kapselin nielemistä. Harmaa pystyviiva keltaisten laatikon sisällä kuvaa kapselin siirtymistä mahalaukusta ohutsuoleen, vihreä pystyviiva kapselin siirtymistä ohutsuoletta paksusuoleen ja vaaleanpunainen pystyviiva kuvan oikeassa reunassa kuvaa kapselin poistumista mahasuolikanavasta. Kuva on tämän tutkimuksen aineistoa.

Saadin ja Haslerin katsauksessa on arvioitu SmartPill:n käyttöön liittyviä riskejä ja ongelmia (116). Valmistajan saamien tietojen mukaan vain muutama tehdyistä mittauksista on epäonnistunut; epäonnistumisen syynä on ollut joko kapselin nielemisvaikeus tai tekninen ongelma eli kapseli ei ole kerännyt tai lähettänyt dataa tai ohjelmiston toiminnassa on ollut häiriö. Vakavimmat tutkittaviin kohdistuvat riskit liittyvät siihen, että kapselin poistumista ei voida vahvistaa, se jää mahasuolikanavaan tai se aiheuttaa tukkeuman suolessa. Vuonna 2011 kapselin poistuminen mahasuolikanavasta oli viivästynyt eli kestänyt yli viisi vuorokautta vain 0,33 %:ssa suoritetuista mittauksista (116).

Katsauksen (116) mukaan suurin osa SmartPill-kapselilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista liittyy epänormaaliin motiliteettiin, ummetukseen tai gastropareesiin eli mahalaukun hidastuneeseen tyhjenemiseen. IBS-potilaille SmartPill-kapselia on käytetty kolmessa tutkimuksessa (taulukko 4) suoliston pH-arvojen määrittämiseen verrattuna terveisiin kontroleihin (119–121). Kahdessa näistä tutkimuksista havaittiin, että IBS-potilaiden paksusuolen pH oli alhaisempi kuin terveillä henkilöillä. Edellä mainittujen lisäksi DuPontin ym. tutkimuksessa selvitettiin eri IBS:n alatyyppeihin liittyviä motiliteettihäiriöitä SmartPill-kapselin avulla (122). Tutkimuksessa 76 %:lla tutkittavista (n=46) mahalaukun tyhjeneminen oli hidastunut. Lisäksi ummetuspainotteisen IBS:n havaittiin olevan

yhteydessä pitkittyneeseen paksusuolen läpikulkuuikaan. Verrattuna ripulipainotteiseen ja sekamuotoiseen IBS:ään ummetuspainotteisessa IBS:ssä paksusuolen läpikulkuajat olivat yli kaksinkertaisia. Kyseisessä tutkimuksessa ei havaittu riippuvuutta suoliston läpikuluaikojen ja laktuloositestin epänormaalin tuloksen (uloshengitysilman vety- ja metaanipitoisuuden nouseminen yli 20 ppm ensimmäisen 90 minuutin aikana) välillä (122). Tiettävästi SmartPill-kapselia ei ole käytetty muissa tutkimuksissa IBS-potilailla.

**Taulukko 4.** SmartPill-kapselilla tehdyt tutkimukset, jossa on tutkittu IBS-potilainen suoliston pH:ta.

Tutkimus	Tutkittavat	Mittausmenetelmät	Keskeiset tulokset
Ringel-Kulka ym. 2015 (121)	IBS-potilaat (n=114) ja terveet (n=33)	SmartPill osalla (n=57) ja ulosteen lyhytketjuisten rasvahappojen määrän mittaus kaikilla (n=147) tukittavilla	IBS-potilailla paksusuolen pH oli alhaisempi kuin terveillä. Paksusuolen pH korreloi positiivisesti IBS-oireiden voimakkuuden kanssa.
Farmer ym. 2014 (120)	IBS-potilaat (n=16) ja terveet (n=16)	SmartPill	Paksusuolen pH oli alhaisempi IBS-potilailla kuin terveillä. Ohutsuolen pH:ssa ei havaittu eroja ryhmien välillä.
Lalezari 2012 (119)	IBS-potilaat (n=9) ja terveet (n=9)	SmartPill ja laktuloositesti (ulos-hengitysilman vety- ja metaanipitoisuus)	Ohutsuolen pH:ssa tai läpikulkuajassa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa IBS-potilaiden ja terveiden välillä (Huom. mittaus päättyi ennen paksusuolivaihetta).

### 3. Tutkimuksen tavoitteet

Ärtyvän suolen oireyhtymä on melko yleinen toiminnallinen mahasuolikanavan sairaus, jonka etiologia ja patofysiologia ovat toistaiseksi epäselviä. Koska IBS:n taustalla olevia syitä ei tunneta kunnolla, sen hoito perustuu oireiden lievittämiseen lääkkeiden ja elintapojen avulla. Viimeaikaisissa tutkimuksissa herkästi fermentoituvien FODMAP-hiilihydraattien määrän rajoittamisen on havaittu olevan hyödyllistä IBS-oireiden hallinnassa. FODMAP-rajoituksen teho perustuu ainakin vähäisempään suolen venymiseen alhaisemman kaasun ja veden määrän ansiosta. Ruisleipä on suomalaisille tärkeä kuidun ja folaatin lähde, mutta se sisältää paljon fermentoituvia hiilihydraatteja, minkä vuoksi ruisleipää joudutaan välttämään FODMAP-rajoituksessa.

Tämän tutkimuksen päätavoitteena oli verrata kahden, FODMAP-hiilihydraattien määrän suhteen toisistaan eroavan ruisleivän vaikutuksia IBS-potilaiden kokemiin aterianjälkeisiin vatsaoireisiin, uloshengitysilman vetypitoisuuteen ja SmartPill-kapselilla mitattuihin mahasuolikanavan läpikulkuaikeihin, happamuuteen ja paineeseen. Aiemmin julkaistussa pitempikestoisessa tutkimuksessa vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä vaikutti tavallista ruisleipää lievemmin tiettyihin vatsaoireisiin ja uloshengitysilman vetypitoisuuteen IBS-potilailla. Ainakin puolet IBS-potilaista kokee oireiden pahenevan pian syömisen jälkeen, minkä vuoksi ruisleipää haluttiin tutkia ateriakokeessa. Tämän tutkimuksen toisena tavoitteena oli arvioida SmartPill -laitteen käytettävyyttä IBS-oireiden mittaamisessa. SmartPill on melko uusi tutkimusmenetelmä, ja sen käyttö erilaisten suoliston toimintahäiriöiden tutkimisessa on keskittynyt pääasiassa läpikulkuaikeiden seuraamiseen.. Tutkimuksen kolmantena tavoitteena oli selvittää vatsaoireiden voimakkuuden ja uloshengitysilman vetypitoisuuden välistä yhteyttä, josta on olemassa heikosti tutkimusnäyttöä.

Tutkimuksen pääkysymys oli: ”Miten vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä vaikuttaa koettuihin vatsaoireisiin, uloshengitysilman vetypitoisuuteen ja suoliston paineeseen ja happamuuteen verrattuna tavalliseen ruisleipään?”. Tutkimuksen päähypoteesi oli, että syödessään vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävää ruisleipää tutkittavat kokevat vähemmän vatsaoireita, erittävät vähemmän vetykaasua uloshengitysilmaan ja heidän suolistonsa paine on alhaisempi ja pH korkeampi, kuin tavallista ruisleipää syödessä. Tutkimuksen sivukysymykset olivat: ”Onko vatsaoireiden voimakkuuden ja uloshengitysilman vetypitoisuuden välillä yhteyttä?” ja ”Onko suolistosta mitattu paine yhteydessä vatsaoireisiin ja uloshengitysilman vetypitoisuuteen?”

## 4. Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksessa toteutettiin ateriakoe, jossa ärtyvän suolen oireyhtymästä kärsivät tutkimushenkilöt nauttivat eri päivinä tavallista tai vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävää ruisleipää. Tutkimuksessa seurattiin tutkittavien kokemia IBS-oireita, uloshengitysilman vetypitoisuutta ja SmartPill-kapselin avulla mitattuja mahasuolikanavan sisäisiä olosuhteita koepäivän aikana. Seurantaa jatkettiin siihen asti, että SmartPill-kapseli poistui ulosteiden mukana.

### 4.1. Tutkittavat henkilöt

Tutkittavana olivat aikuiset (18–65-vuotiaat), normaalipainoiset tai ylipainoiset (BMI 18,5–30 kg/m<sup>2</sup>) naiset, joilla oli ärtyvän suolen oireyhtymä diagnosoituna Rooma III -kriteeristöllä (24). Tutkimukseen osallistumisen estäviä tekijöitä olivat raskaus ja imetys, säännöllinen tupakointi, sydämen tahdistin tai muu implantoitu lääketieteellinen sähköinen laite, anamneesissa merkittävä vatsaleikkaus, keliakia, Crohnin tauti tai akuutti umpipussintulehdus eli divertikuliitti, nielemisvaikeus, vaikea dyspepsia eli mahahapon eritykseen liittyvä ruoansulatushäiriö, mahalaukun besoaari, epäily suoliston ahtaumasta, vaikea ummetus, suolen motiliteettiin vaikuttava lääkitys, hormonaalinen sairaus, munuais-, veri- tai maksaperäinen sairaus tai osallistuminen toiseen kliniseen tutkimukseen alle 2 kk ennen tutkimuksen alkua.

Tutkittavien määrän arvioinnissa käytettiin viidellä terveellä tutkittavalla tehdyn esikokeen tuloksia. Esikoe tehtiin Fazer Leipomot Oy:ssä. Esikokeessa tutkittavat söivät eri päivinä tavanomaista tai vähän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävää ruisleipää ja mittasivat uloshengitysilman vetypitoisuutta kuuden tunnin ajan. Aineistosta laskettiin paastoarvon ja kuuden tunnin mittausarvon välinen erotus. Ryhmäkoon laskemisessa käytettiin G\*Power -ohjelmaa (G\*Power 3.1.9.2 for Mac OS X 10.7 to 10.10). Laskelman mukaan parittaisessa t-testissä kuusi tutkimushenkilöä riittäisi 30 ppm eron havaitsemiseen uloshengitysilman vetypitoisuuden muutoksessa. Laskelmissa muutosten eron keskihajonta oli 24 ppm, tilastollinen merkitsevyytaso eli alfa oli 0,05 ja beeta eli hyväksymisvirheen riski 0,80. Vastaavasti tarvittaisiin kahdeksan tutkimushenkilöä, jotta ero 25 ppm olisi merkitsevä parittaisessa vertailussa. Tässä tutkimuksessa suunniteltu tutkittavien määrä oli kahdeksan henkilöä.

Tutkittavat rekrytoitiin ilmoituksella *Pronutritionist* -verkkosivulla ([www.pronutritionist.net](http://www.pronutritionist.net)) ja sosiaalisessa mediassa. Tutkimuksesta kiinnostuneet henkilöt ottivat yhteyttä rekrytointi-ilmoituksen perusteella. Tutkimuksesta kiinnostuneille lähetettiin tutkittavan tiedote (liite 1) sekä seulontalomakkeet eli esitietolomake (liite 2), IBS-kyselylomake (liite 3) ja yhteystietolomake, jotka he palauttivat, mikäli halusivat osallistua tutkimukseen. Lomakkeiden perusteella sisäänottokriteerit täyttävälle tutkimushenkilöehdokkaalle varattiin vastaanottoaika gastroenterologian erikoislääkärille.

Ennen lääkärin vastaanottoa tutkimushenkilöehdokkaille tehtiin seuraavat laboratoriotutkimukset: perusverenkuva, lasko, tyreotropiini, kalprotektiini ulosteesta, keliakiaseula ja laktoosi-intoleranssin geenitesti. Tehdyt laboratoriotutkimukset on esitetty taulukossa 5. Gastroenterologian erikoislääkäri arvioi tutkimushenkilöehdokkaiden lopullisen soveltuvuuden tutkimukseen esitetolomakkeen, IBS-kyselylomakkeen, laboratoriotutkimusten ja kliinisen tutkimuksen perusteella. Laboratoriotutkimukset ja lääkärintarkastus tehtiin Lääkärikeskus Aava Oy:ssä Kampissa. Seulontavaiheessa tutkimushenkilöehdokkaiden pituus mitattiin, heidät punnittiin ja heille tehtiin kehonkoostumusanalyysi bioimpedanssiin perustuvalla InBody 720-laitteella (InBody Co., Soul, Korea).

**Taulukko 5.** Tutkimuksen seulontavaiheessa tutkimushenkilöehdokkaille tehdyt laboratoriotutkimukset.

Tutkimus	Merkitys	Kokeet	Lyhenne ja yksikkö
Perusverenkuva	Monien sairauksien diagnosointi	Hemoglobiini	B-Hb (g/l)
		Punasolujen määrä	B-Eryt (e <sup>12</sup> /l)
		Hematokriitti (punasolujen osuus)	B-Hkr (%)
		Punasolujen keskitilavuus	E-MCV (fl)
		Punasolujen hemoglobiinin määrä	E-MCH (pg/solu)
		Punasolujen hemoglobiinikonsentraatio	E-MCHC (g/l)
		Leukosyyttien kokonaismäärä	B-Leuk (e <sup>9</sup> /l)
		Trombosyyttien määrä	B-Trom (e <sup>9</sup> /l)
		Lasko	Suurenee tulehduksessa
Tyreotropiini	Kilpirauhasen toiminnan tutkiminen	Tyreotropiini	S-TSH (mU/l)
Kalprotektiini	Suurenee aktiivisessa suolistotulehduksesta	Kalprotektiini ulosteesta	F-Calpro (µg/g)
Keliakiaseula	Keliakian diagnosointi	Immunoglobuliini A	S-IgA (g/l)
		Kudostransglutaminaasi	S-tTGAbA (U/ml)
Laktoosi-intoleranssin geenitesti	Laktaasia säätelevän geenimuodon selvittäminen	Laktoosi-intoleranssin geenitesti	B-Lakt-D

## 4.2. Tutkimusasetelma

Tutkimus toteutettiin kaksoissokkoutettuna satunnaistettuna vaihtovuoroisena ateriakokeena. Kokeessa oli kaksi erilaista koeateriaa, joihin kuului joko vähän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävää ruisleipää tai tavallista ruisleipää. Kaikki tutkittavat söivät molemmat koeateriat. Aterioiden järjestys oli satunnaistettu jokaiselle tutkittavalle satunnaislukutaulukon avulla. Tutkittavat nauttivat koeateriat eri koepäivinä, ja koepäivien välissä oli vähintään kahden viikon tauko. Koeaterioiden



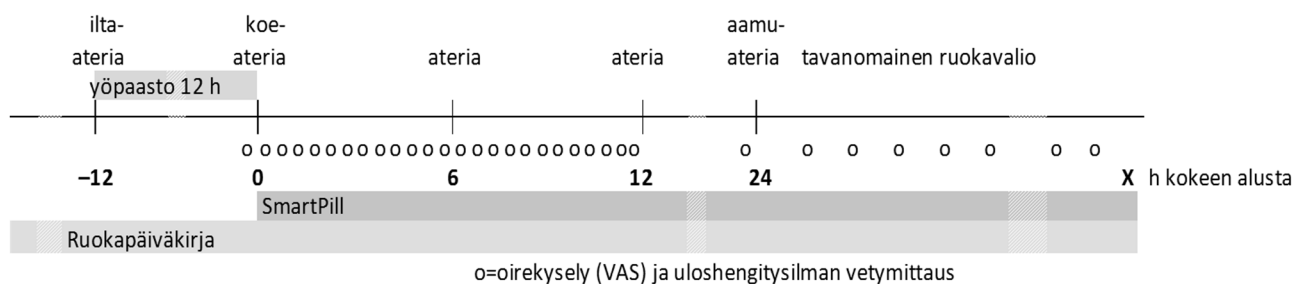
vaikutusta mitattiin oirepäiväkirjojen, uloshengitysilman vetypitoisuuden sekä SmartPill-kapselin avulla.

#### **4.2.1. Kokeen kulku**

Kumpikin mittausjakso muodostui varsinaista koepäivää edeltävästä päivästä, koepäivästä ja seurantajaksosta. Koepäivää edeltävänä iltana tutkittava söi vakioidun iltapalan, jota seurasi 12 tunnin paasto koepäivän aamun tutkimusateriaan saakka. Koepäivän aamuna tutkittava saapui tutkimuspaikkaan Helsingin yliopiston Viikin kampukselle EE-taloon. Ennen tutkimusaterian syömistä tutkittava suoritti ensimmäisen uloshengitysilman vetymittauksen ja täytti oirepäiväkirjan. Sen jälkeen tutkittava nieli SmartPill-kapselin veden kanssa ja söi tutkimusaterian. Kapselin nieltyään tutkittava kantoi SmartPill-vastaanotinta kaulapussissa vatsansa päällä koko ajan, kunnes kapseli poistui ulosteiden mukana.

Tutkimusaterian nauttimista seurasi 6 tunnin seuranta-aika tutkimuspaikassa. Seurannan aikana tutkittava sai tehdä rauhallisesti haluamiaan asioita, kuten työskennellä tietokoneella, lukea, tai kävellä. Seurannan aikana tutkittava mittasi puolen tunnin välein uloshengitysilman vetypitoisuutta ja täytti oirepäiväkirjaa kokemistaan vatsaoireista. Tutkittava ei saanut syödä tai juoda mitään veden lisäksi ennen seurannan päättymistä. Kuuden tunnin seurannan päätyttyä tutkittavaa söi tarjotun vakioidun lounaan, jonka jälkeen hän sai poistua tutkimuspaikasta. Lähtiessään tutkimuspaikasta tutkittava sai mukaansa SmartPill-vastaanottimen, lomakkeet oireiden seuraamista ja vetymittausten tulosten kirjaamista varten, vetypitoisuutta mittaavan analyysilaitteen tarvikkeineen ja ateriat koepäivän iltaa ja seuraavaa aamua varten. Tutkittava sai mukaansa myös pahvisia astioita, kertakäyttöveitsiä, muovipusseja ja suojahanskoja ulosteiden seuraamista varten. Tutkittavan piti seurata SmartPill-kapselin poistumista ulosteissa, sillä näköhavainto kapselista oli oleellinen, jotta voitaisiin olla varmoja sen poistumisesta mahasuolikanavasta.

Koepäivän ajan tutkittava mittasi uloshengitysilman vetypitoisuutta ja täytti oirepäiväkirjoja puolen tunnin välein, kunnes koeateriasta oli kulunut noin 11 tuntia. Koepäivää seuraavina päivinä tutkittava jatkoi vetymittauksia ja oirepäiväkirjan täyttämistä kolmen tunnin välein, kunnes kapseli poistui ulosteiden mukana, jolloin mittausjakso päättyi. Tutkittava myös täytti ruokapäiväkirjaa koepäivää edeltävän päivän aamusta alkaen mittausjakson päättymiseen saakka. Ruokapäiväkirjan avulla varmistettiin, että tutkittava oli syönyt vakioidut ateriat annettujen ohjeiden mukaisesti. Kuvassa 4 on havainnollistettu ateriakokeen kulku.



**Kuva 4.** Ateriakokeen kulku.

#### 4.2.2. Kokeeseen liittyvät ateriat

SmartPill-kapselin nielemisen yhteydessä syötyihin varsinaisiin tutkimusaterioihin kuului 2–4 dl vettä, neljä viipaletta ruisleipää leivänpäällisineen sekä kahvia tai teetä. Kokeessa käytetty leipä oli joko vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävää LF-ruisleipää (low FODMAP -ruisleipä) tai tavallista ruisleipää. Vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävän leivän valmistusprosessi on kuvattu kappaleessa 2.2.8. Leipät olivat aistittavilta ominaisuuksiltaan keskenään samankaltaisia, joten tutkittavat eivät tieneet, kumpaa leipää söivät. Tutkimuksessa käytetty tavanomainen ruisleipä ja vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä oli valmistettu Fazer Leipomot Oy:ssä. Tutkimusleivät toimitettiin tutkimuspaikkaan koodattuina, ja koodit avattiin vasta tutkimuksen kokeellisen osuuden päätyttyä. Leipien ravintosisältötiedot ovat taulukossa 6. Ravintosisältötiedot analysoi Eurofins Scientific Finland, ja fruktaanipitoisuuden lisäanalyysin suoritti Fazer Leipomot Oy. Tutkimuksessa käytetty LF-ruisleipä sisälsi FODMAP-hiilihydraatteja 0,49 g / 100 g ja tavallinen ruisleipä 1,46 g / 100 g.

**Taulukko 6.** Tutkimuksessa käytettyjen leipien ravintosisältö (/ 100 g).

Ravintoaine	LF-ruisleipä	Tavallinen ruisleipä
Energia (kJ/kcal)	1031/245	1037/246
Rasva (g)	2,6	1,1
Hiilihydraatit (g)	42,4	45,1
Kuitu (g)	10,8	12,8
liukoinen kuitu (g)	2,6	2,9
liukenematon kuitu (g)	6,7	7,7
Fruktaanit (g)	0,4	1,2
Mannitoli (g)	0,09	0,26
Proteiini (g)	7,5	7,5

LF-ruisleipä eli vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä

Koepäivää edeltävän illan iltapala sekä koeateriaa seuraavat kolme aterialla oli vakioitu, ja tutkittava sai ne mukaansa kotona nautittavaksi. Ateriat koostuivat tavallisista kaupasta saatavista elintarvikkeista sekä tutkimusleivistä. Tiedot tutkittavien syömistä aterioista ateriakokeen

ensimmäisen 24 tunnin aikana ovat taulukossa 7. Mikäli tutkittavalla oli laktoosi-intoleranssi, allergia tai kasvisruokavalio, tutkimusateriat valittiin kyseisen erityisruokavalion mukaisiksi. Koepäivän aterioiden kokonaisenergiamäärä oli laskettu vastaamaan naisten keskimääräistä päivittäistä energiansaantia. Tutkittava ei saanut syödä koepäivää edeltävän illan standardiateriasta koepäivää seuraavan aamun aterian syömiseen saakka muita ruokia tai juomia, kuin hänelle annettuja standardiaterioita, vettä ja kahvia tai teetä. Tutkittava sai palata normaaliin ruokavalioonsa koepäivää seuraavan aamun aterian jälkeen.

**Taulukko 7.** Tutkimukseen kuuluvat ateriat ja niiden syömisajat.

Aika	Ateria	Sisältö
-12 h	Iltapala	Kaurapuuroa veteen tehtynä ( <i>Fazer Alku Maistuvampi kaurapuuro</i> ), mustikkakeittoa ( <i>Marli Tarhurin, sokerilla makeutettu</i> ), vettä
0 h	Tutkimusateria (Aamiainen)	SmartPill-kapseli sekä 2-4 dl vettä, 4 palaa ruisleipää (LF-ruisleipä tai tavallinen ruisleipä), kasvimargariinia (Keiju Laktoositon 70 %), juustoa ( <i>Xtra Edam viipale 16 %</i> ), kurkkua tai tomaattia, kahvia tai teetä
6 h	Lounas	Pinaattikeitto ( <i>Apetit, 400g</i> ), keitetty kananmuna, 2 palaa ruisleipää (LF-ruisleipä tai tavallinen ruisleipä), kasvimargariinia ( <i>Keiju Laktoositon 70 %</i> ), vettä
10–12 h	Päivällinen	Kirjolahikiusaus* ( <i>Kotimaista, 300 g</i> ), 2 palaa ruisleipää (LF-ruisleipä tai tavallinen ruisleipä), kasvimargariinia ( <i>Keiju Laktoositon 70 %</i> ), banaani
24 h	Aamiainen	Kaurapuuroa veteen tehtynä ( <i>Fazer Alku Maistuvampi kaurapuuro</i> ), mustikkakeittoa ( <i>Marli Tarhurin, sokerilla makeutettu</i> ), kahvia tai teetä, vettä

LF-ruisleipä eli vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä

\*erityisruokavalion takia myös lihaperunasoselaatikkoa (*Saariainen, 350 g*) tai tomaatti-vuohenjuustokeittoa (Kokkikartano, 300 g)

### 4.3. Mittausmenetelmät ja tulosten analysointi

#### 4.3.1. Vatsaoireiden ja suoliston sisäisten olosuhteiden mittaaminen

Arvio vatsaoireiden voimakkuudesta kerättiin tutkittavien täyttämällä lomakkeilla. Oireiden mittaamiseen käytettiin VAS-asteikkoa. Tutkittava merkitsi pystyviivan vaakasuoralle 100 mm pitkälle VAS-asteikon janalle kokemansa oireen voimakkuuden perusteella. Janan vasen pää (0 mm) kuvasi tilannetta, jossa oiretta ei ole lainkaan, ja oikea pää (100 mm) hyvin voimakasta oiretta. Yhdellä lomakkeella oli yhdeksän janaa, joista jokainen kuvasi yhtä oireluokkaa. Oireluokat olivat vatsakipu, vatsan kouristelu ja vatsakrampit, vatsan turvotus ja pingotus, ilmavaivat, vatsan ääntely, pahoinvointi, närästys, epämiellyttävä tunne ylävatsalla tai nopea täyttymyksen tunne ruokailun yhteydessä sekä toistuva äkillinen ulostamisen tarve. Validoitua menetelmää aterianjälkeisten IBS-oireiden mittaamiseen ei ollut ainakaan tutkimusta suunniteltaessa käytettävissä, joten tutkimusta varten laadittiin omat VAS-lomakkeet (liitteet 4 ja 5). VAS-lomakkeiden mallina käytettiin

Laatikaisen ym. ruisleipätutkimuksessa (85) käytettyjä oirelomakkeita. Oireiden lisäksi tutkittavat pitivät kirjaa ulostamiskerroista ja ulosteen koostumuksesta erillisellä lomakkeella (liite 6). Tutkittavat täyttivät ulostamiskerran ajankohdan ja valitsivat seuraavista vaihtoehdoista ulosteen koostumusta parhaiten kuvaavan: löysää, kiinteää, kovaa tai ei ulostetta.

Tutkittavien uloshengitysilman vetypitoisuutta mitattiin alkometriä muistuttavalla Gastrolyzer -analyysilaitteella (Gastrolyzer®, Bedfont Scientific Ltd, Kent, Englanti). Koska osa paksusuolesta muodostuneesta vetykaasusta kulkeutuu verenkierron mukana keuhkoihin eritettäväksi, uloshengitysilma voidaan mitata muutoksia paksusuolesta tapahtuvassa vedynmuodostuksessa (110). Mittauksen alussa tutkittava pidätti hengitystään 10 sekunnin ajan, jonka jälkeen hän puhalsi laitteeseen rauhallisesti vaihdettavan muovisen pillin kautta. Mittausjaksolla tutkittava käytti Gastrolyzeria itsenäisesti ja kirjasi mittauksen tulokset samalle lomakkeelle oirekyselyn kanssa (liite 4 ja 5). Ennen Gastrolyzerin käyttöä laite kalibroitiin vetykaasun avulla. Tutkimuksessa pyrittiin siihen, että tutkittavat käyttivät samaa mittauslaitetta molemmilla mittausjaksoilla, jotta mahdolliset laitteiden väliset erot eivät vaikuttaisi tuloksiin.

Tutkittavien suoliston painetta ja pH:ta mitattiin SmartPill-kapselilla. SmartPill (SmartPill®, Given Imaging Ltd, Yoqneam, Israel) on nieltävä langaton kapseli, joka mittaa reaaliaikaisesti mahasuolikanavasta lämpötilaa, painetta ja pH:ta läpikulkumatkinsa ajan. SmartPill kapseli on 26,8 mm pitkä ja halkaisijaltaan 11,7 mm kokoinen. Kapseli niellään, ja se lähettää enintään 120 tunnin ajan mittaamaansa datan SmartPill-vastaanottimeen, jota tutkittava pitää kaulassa roikkuvassa pussissa koko mittausjakson ajan. Ennen nielemistä kapselin patteri aktivoidaan magneetin avulla, ja kapselin pH-mittari kalibroidaan puskuriliuoksella (natriumsitraatti, pH 6). Mittausjakson päätyttyä kerätty data ladataan vastaanottimesta tietokoneelle ja analysoidaan MotiliGI -ohjelman (MotiliGI®, Given Imaging Ltd, Yoqneam, Israel) avulla. Ohjelma laskee kapselin keräämästä datasta läpikulkuajat (h, min), paineen keskiarvon (mmHg), supistuksien määrän (kpl / min) ja pH:n mediaanin mahasuolikanavan eri osissa.

#### **4.3.2. Aineiston analysointimenetelmät**

Tutkimuksen aineisto koostui mittausjaksojen aikana kerätyistä oirelomakkeista ja ulostamispäiväkirjoista, uloshengitysilman vetypitoisuuden mittaustuloksista sekä SmartPill-kapselin keräämästä datasta lasketuista läpikulkuajoista, keskipaineesta, supistuksien määrästä ja pH:n mediaanista. Mahdolliset puuttuvat arvot oireiden ja vetypitoisuuden aineistossa korvattiin täydentämällä puuttuvaksi arvoksi edellisen ja seuraavan mittauksen keskiarvo. Mikäli mittausjaksolta puuttui oireiden ja vetypitoisuuden osalta koepäivän viimeinen mittaus (660 min),

käytettiin joidenkin muuttujien kohdalla analysoinnissa kaikkien tutkittavien mittausjaksoilta tietoja vain 630 minuuttiin saakka. Aineistosta lasketut muuttujat on koottu taulukkoon 8. Muuttujia verrattiin eri leipien koejaksojen välillä ja joidenkin muuttujien osalta laskettiin niiden välisiä yhteyksiä.

**Taulukko 8.** Tutkimuksen aineistosta muodostetut muuttujat ja niiden yksiköt

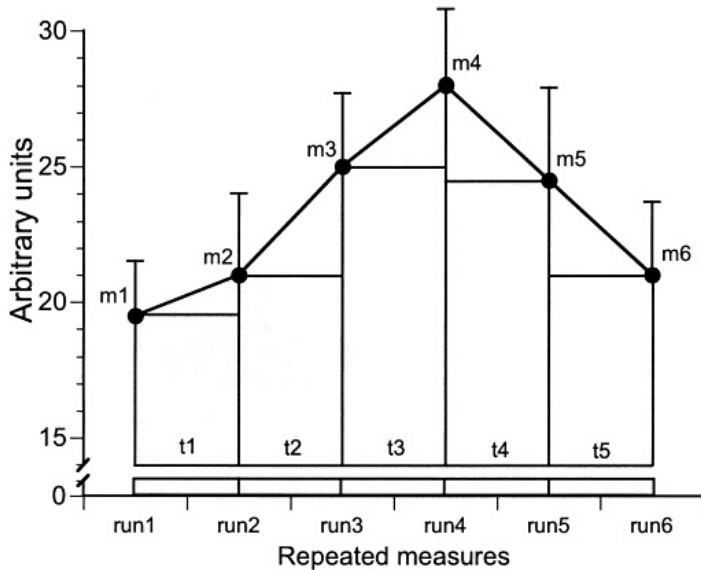
Aineiston osa	Muuttujat	Yksikkö
Vatsaoireet ja ulostamistiedot	Yksittäisen oireen voimakkuuden keskiarvo (30–660 min)*	mm
	Yksittäisen oireen voimakkuuden maksimiarvo ja sen ajanhetki	mm ja min
	Yksittäisen oireen oirehuippujen määrä	kpl
	Kaikkien oireiden yhteenlasketun voimakkuuden AUC <sub>30-630min</sub>	mm•min
	Ulostamiskertojen lukumäärä	kpl
	Ulosteen koostumus	
Uloshengitysilman vetypitoisuus	Vetypitoisuuden AUC <sub>0-630min</sub>	ppm•min
	Vetypitoisuuden maksimiarvo ja sen ajanhetki	ppm ja min
SmartPill-data	Läpikulkuajat mahasuolikanavan eri osissa	h
	Paineen keskiarvo mahasuolikanavan eri osissa	mmHg
	Supistuksien määrä mahasuolikanavan eri osissa	kpl / min
	pH:n mediaani mahasuolikanavan eri osissa	

AUC (area under the curve), käyrän alainen pinta-ala

\*koepäivän ensimmäisen 11 tunnin aikana tehdyt mittaukset pois lukien ennen koeateriaa tehty mittaus

Ajanhetkittäin laskettujen vatsaoireiden voimakkuuksien ja uloshengitysilman vetymittauksen vastemuuttujien tiivistämisessä käytettiin menetelmänä käyrän alaisen pinta-alan eli AUC:n (*area under the curve*) laskemista. Vatsaoireita ja uloshengitysilman vetypitoisuutta mitattiin toistomittauksina, joista voitiin muodostaa jokaiselle tutkittavalle ja mittauskerralle oma vastekäyränsä. Matthews ym. mukaan tällaisten toistomittausten tuloksia analysoitaessa vasteista on suositeltavaa muodostaa summamuuttujia, joilla voidaan huomioida vasteen riippuvuus ajasta (123). Summamuuttujia voidaan sitten analysoida yksinkertaisilla tilastollisilla menetelmillä. Käyrän alaisen pinta-alan laskeminen on havainnollistettu kuvassa 5. Käyrän alaiset pinta-alat voidaan laskea siten, että peräkkäisten mittausten ajatellaan muodostavan nelikulmion, joka muodostuu suorakulmiosta ja kolmiosta. Jokaisen nelikulmion leveys on mittausten välinen aika, ja korkeus voidaan laskea mittauspisteiden perusteella. Laskemalla yhteen koko mittausjaksosta muodostuvien nelikulmioiden alat, voidaan laskea käyrän alle muodostuva kokonaispinta-ala (123). Monien biologisten vasteiden, kuten hormonipitoisuuden muutoksia arvioitaessa käyrän alaista pinta-alaa laskettaessa huomioidaan mittausten lähtötilanne vähentämällä se lopullisesta pinta-alasta (124). Koska vedyn pitoisuus voi olla myös 0 ppm ja vatsaoireiden voimakkuus 0 mm, toisin kuin monissa

muissa biologisissa vasteissa, vetypitoisuuden ja oireiden käyrän alaisia pinta-aloja laskettaessa ei huomioitu eroa lähtötilanteeseen.



$$AUC_G = \frac{(m_2 + m_1) \cdot t_1}{2} + \frac{(m_3 + m_2) \cdot t_2}{2} + \frac{(m_4 + m_3) \cdot t_3}{2} + \frac{(m_5 + m_4) \cdot t_4}{2} + \frac{(m_6 + m_5) \cdot t_5}{2}$$

**Kuva 5.** Käyrän alaisen pinta-alan teoreettinen laskukaava ja sen havainnollistaminen. Arvot m1-5 ovat mittauspisteitä, t1-5 kahden mittauspisteen välinen aika ja  $AUC_G$  käyrän alainen pinta-ala, josta ei ole poistettu lähtötason vaikutusta. Pystyakselilla on vasteen voimakkuus ja vaaka-akselilla aika. Kuva on muokattu lähteestä Pruessner ym. (124).

Vatsaoireita kuvaavilta VAS-janoilta kerättiin tiedot tutkittavien kokemien vatsaoireiden voimakkuudesta mittaamalla tutkittavan tekemän merkin etäisyys (mm) janan vasemmasta laidasta. Näin ollen jokainen oire kullakin ajanhetkellä sai arvon 0–100 mm. Analysointivaiheessa vatsaoireista laskettiin summamuuttujia kahdella tavalla: kunkin oireen voimakkuuden keskiarvo koepäivän ensimmäisen 11 tunnin aikana pois lukien ennen koateriaa tehty ensimmäinen mittaus (arvot välillä 0–100 mm) sekä yhdellä ajanhetkellä mitattujen kaikkien oireiden summa (arvot välillä 0–900 mm). Ajanhetkittäin laskettujen kaikkien oireiden summista laskettiin käyrän alaiset pinta-alat ilman ennen koateriaa tehtyä mittausta ja viimeistä mittausta ( $AUC_{30-630 \text{ min}}$ ). Lisäksi kustakin vatsaoireesta laskettiin oireen voimakkuuden maksimi-arvot ja niiden ajanhetket koepäivän ensimmäisen 11 tunnin aikana, sekä raja-arvon 10 mm ylittävien oirehuippujen määrä (kpl) koepäivänä. Raja-arvoa 10 mm on käytetty aiemmin tutkimuksessa, jossa IBS-oireita on mitattu VAS-asteikolla (83). Maksimi-arvoissa ja oirehuipuissa ei huomioitu ennen koateriaa tehtyä

mittausta. Maksimiarvojen ajanhetkeksi valittiin ensimmäisen aikapisteen, jolloin kyseinen arvo saavutettiin, mikäli samoja arvoja oli useampia. Ulostamispäiväkirjoista laskettiin ulostamiskertojen lukumääriä (kpl) mittausjaksoilta sekä ulosteen olomuotojen frekvenssejä ja niiden prosentuaalisia osuuksia.

Uloshengitysilman vetypitoisuuden mittaustulosten aineistosta laskettiin koepäivän ajalta käyrän alaiset pinta-alat ilman viimeistä mittausta ( $AUC_{0-630 \text{ min}}$ ). Vetypitoisuuden aineistosta laskettiin lisäksi mittausjakson ensimmäisen 11 tunnin eli koepäivän ajalta vetypitoisuuden maksimiarvoja ja niiden ajanhetkiä.

SmartPill-laitteistolla mitatuista muuttujista analysoitiin MotiliGI-ohjelman antamia läpikulkuajoja, paineen keskiarvoa, supistuksien määrää ja pH:n mediaaneja mahasuolikanavan eri osissa. Ohjelma laskee läpikulkuajat mahalaukussa, ohutsuolessa, paksusuolella sekä näiden yhdistelminä suolistossa ja koko mahasuolikanavassa. Paineen keskiarvon, pH:n mediaanin ja supistuksien määrän ohjelma laskee seuraaville mahasuolikanavan osille: mahalaukku, duodenum eli pohjukaissuoli, ohutsuoli ja paksusuoli. SmartPill-kapseli mittaa painetta puolen sekunnin välein ja pH:ta viiden sekunnin välein. Kapselin keräämät paine- ja pH-tiedot saa käyttöön myös ns. raakadatan, mutta datan määrä on mittaustiheyden vuoksi niin suuri, että tässä tutkimuksessa päädyttiin käyttämään analyyseissa MotiliGI-ohjelman antamia valmiita keskiarvo- ja mediaaniarvoja.

Koejaksojen välisten erojen lisäksi analysoitiin vatsaoireiden voimakkuuden yhteyttä paineeseen sekä uloshengitysilman vetypitoisuuden yhteyttä paineeseen. Koska MotiliGI-ohjelma laskee paineen keskiarvon eri mahasuolikanavan osille, kullekin tutkittavalle ja mittausjaksolle laskettiin käsin ohjelman antamien läpikulkuajojen perusteella vatsaoireiden voimakkuuden keskiarvo ja uloshengitysilman vetypitoisuuden keskiarvo kapselin ollessa eri mahasuolikanavan osissa. Vatsaoireita kerättiin mittausjakson alusta loppuun, joten oireiden voimakkuus ja uloshengitysilman vetypitoisuus oli tiedossa kapselin koko läpikulkuajalta. Kunkin mittausjakson oireiden ja vetypitoisuuden mittauspisteet jaettiin sen ajankohdan mukaan, jolloin kapseli oli siirtynyt kuhunkin mahasuolikanavan osaan läpikulkuajojen perusteella. Näiden perusteella pystyttiin laskemaan vatsaoireiden voimakkuuden keskiarvo ja uloshengitysilman vetypitoisuuden keskiarvo eri mahasuolikanavan osille, ja analysoimaan niiden yhteyttä paineen keskiarvoon. Läpikulkuajoista riippuen eri mittausjaksoilla mahasuolikanavan osille jakautui vaihteleva määrä oireiden ja vetypitoisuuden mittauspisteitä. Vatsaoireiden voimakkuuden ja vetypitoisuuden yhteyttä koejaksojen aineistosta analysoitiin muodostettuja käyrän alaisia pinta-aloja hyödyntämällä.

Aineiston muuttujista laskettiin tilastollisia tunnuslukuja (mediaani, minimiarvo, maksimiarvo) Microsoft Office Excel 2013 -ohjelmalla (Microsoft Co., Washington, Yhdysvallat). Tilastolaskentaohjelmalla (IBM SPSS Statistics 23, IBM Co., New York, Yhdysvallat) verrattiin muuttujia koejaksojen välillä ja analysoitiin muuttujien välisiä yhteyksiä. Koska tutkimuksen otoskoko oli pieni, tilastollisista testeistä käytettiin ei-parametrisia testejä, jotka eivät edellytä aineiston normaalijakautuneisuutta. Koejaksojen välistä eroa eri muuttujien osalta tutkittiin Wilcoxonin merkittävien sijalukujen testillä, jota voidaan käyttää riippuvien otoksien analysointiin. Vatsaoireiden voimakkuuden ja uloshengitysilman vetypitoisuuden yhteyttä suolistosta mitattuun paineeseen sekä uloshengitysilman vetypitoisuuden ja vatsaoireiden voimakkuuden välistä yhteyttä tarkasteltiin Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimen avulla.

#### **4.4. Tutkimusetiikka**

Ihmisillä tehtävässä kokeellisessa tutkimuksessa tutkimusetiikka tulee huomioida erityisen tarkasti. Käytettyjen tutkimusmenetelmien sopivuutta pohdittiin huolellisesti tutkimusta suunniteltaessa. Tutkimusmenetelmien ei arvioitu aiheuttavan tutkittavalle kohtuutonta rasitusta, ja terveydelle aiheutuvan haitan todennäköisyyden katsottiin olevan hyvin pieni. Tutkimuksen kuormittavuus selvitettiin osallistujille ennen tutkimuksen alkua; tutkittavat joutuivat viettämään kaksi noin 6–7 tunnin pituista jaksoa tutkimuspaikassa ja täyttämään oirepäiväkirjoja ja tekemään uloshengitysilman vetymittauksia tietyin väliajoin. Mahdollinen ruisleivän aiheuttama vatsavaiva arvioitiin lyhytaikaiseksi, ja SmartPill-kapselin käyttöön liittyviin riskeihin varauduttiin etukäteen. Tutkittavien tuli seurata ulosteitaan mittausjaksojen ajan, jotta kapselin poistumisesta voitaisiin olla varmoja. Mikäli kapselin poistumista ei voitaisi vahvistaa viiden päivän kuluessa sen nielemisestä, kapselin sijainti mahasuolikanavassa selvitetäisiin röntgenkuvauksen avulla. Jos tutkittavalla ilmenisi suolen tukkeutumiseen viittaavia oireita eli pahoinvointia ja voimakasta vatsakipua, tutkittavalle tehtäisiin välittömästi röntgenkuvaus tilanteen selvittämiseksi, ja kapseli poistettaisiin mahasuolikanavasta.

Tutkittavalle annettava tiedote oli helposti ymmärrettävä, ja jokainen tutkimukseen osallistuva tutkimushenkilö allekirjoitti tietoisesti kirjallisen suostumuksen tutkimukseen osallistumisesta. Tutkittavilla oli oikeus keskeyttää tutkimus missä vaiheessa tahansa syytä ilmoittamatta. Tutkittavat eivät saaneet palkkiota osallistumisesta, mutta osallistumiseen liittyvät matkakulut sitouduttiin korvaamaan. Tutkimuksessa kerätyt tiedot olivat luottamuksellisia, ja kaikki tutkimuksessa kerätyt lomakkeet koodattiin tutkimushenkilönumeroilla ilman tutkimushenkilöiden tunnistetietoja. Tunnistetietoja sisältävät lomakkeet säilytettiin lukitussa tilassa erillään muista lomakkeista ja tutkimushenkilönumeroista. Kaikki tutkittavien tietoja sisältävät lomakkeet hävitettiin heti, kun se oli



tutkimuksen kannalta mahdollista. Tutkimuksen tulosten raportoinnista ei käynyt ilmi tutkimukseen osallistuneiden henkilöllisyys.

Tutkimussuunnitelmalle haettiin Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiriin (HUS) Medisiinisen eettisen toimikunnan lausunto. Puoltava lausunto saatiin 16.12.2015; lausunnon perusteella tutkimuksen ja sen liiteasiakirjojen katsottiin noudattavan lääketieteellisestä tutkimuksesta annetun lain ja asetuksen säännöksiä, tietosuojasäännöksiä ja lääketieteellistä tutkimusta ja tutkimuspotilaiden asemaa koskevia kansainvälisiä velvoitteita. Puoltavan lausunnon saamisen jälkeen tutkimus rekisteröitiin kansainväliseen ISRCTN -rekisteriin (*International Standard Randomised Controlled Trial Number*), joka on Maailman terveysjärjestö WHO:n ja ICMJE-järjestön hyväksymä kliinisten kokeiden rekisteri. Tämän tutkimuksen rekisterinumero oli ISRCTN11005234.

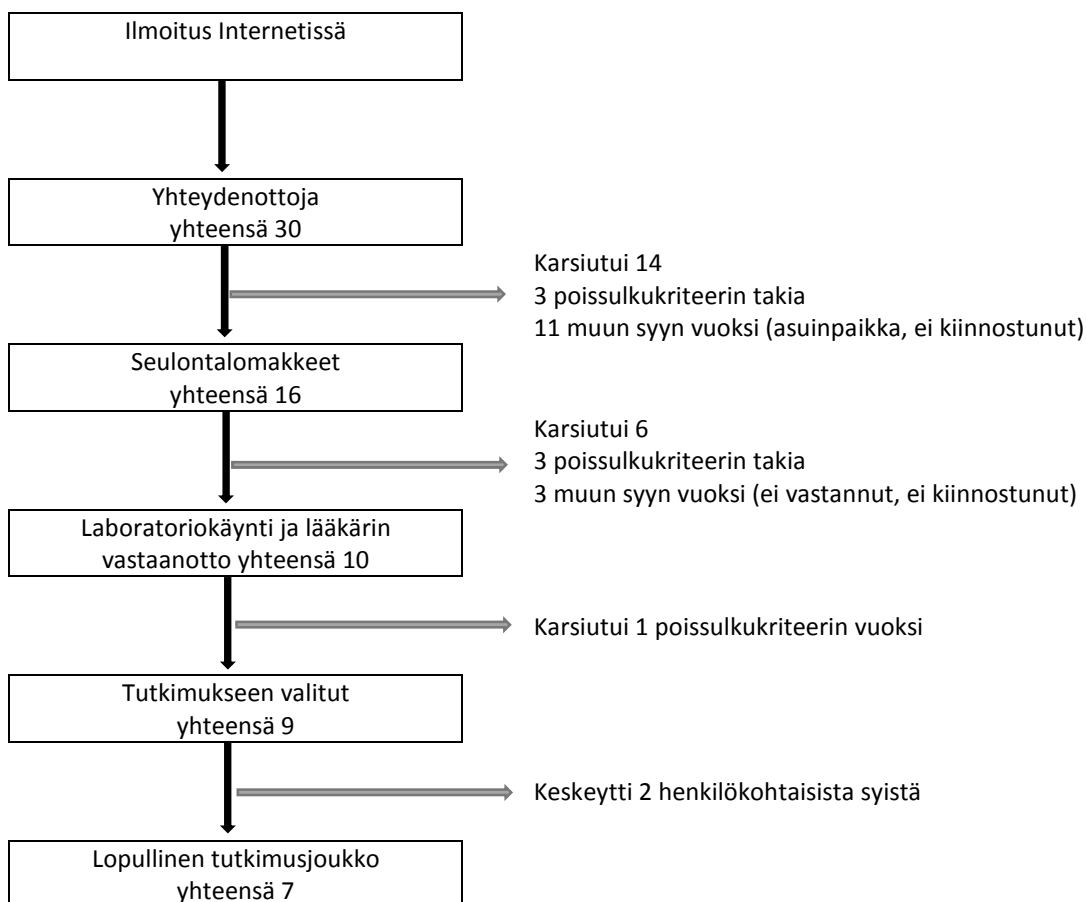
#### **4.5. Tutkimusryhmä ja tutkimuksen rahoitus**

Tutkimus toteutettiin Helsingin yliopiston elintarvike- ja ympäristötieteiden laitoksen ravitsemustieteen osaston, Turun yliopiston biokemian laitoksen, Fazer Leipomot Oyj:n ja Lääkärikeskus Aavan yhteistyötutkimuksena. Tutkimuksen toimeksiantaja ja rahoittaja oli Fazer Leipomot Oy. Tutkimusryhmään kuuluivat itseni lisäksi tutkimuksesta vastaava henkilö LT, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri Markku Hillilä, ETT, dos. Riitta Freese, THM, laillistettu ravitsemusterapeutti Reijo Laatikainen, FT, dos., vt. professori Kaisa Linderborg, ETT Jussi Loponen ja THM Sanna-Maria Hongisto. Olin vastuussa tutkimuksen suunnittelusta ja eettiseen lausuntoon liittyvän hakemuksen laatimisesta muiden tutkimusryhmän jäsenten avustuksella. Hoidin tutkittavien rekrytoinnin ja tutkimuksen käytännön toteuttamisen itsenäisesti, lukuun ottamatta rekrytointi-ilmoituksen julkaisemista, joitain hankintoja ja teknisten ongelmien selvittämistä.

## 5. Tulokset

### 5.1. Tutkittavat ja tutkimusjoukon muodostuminen

Tutkimuksen rekrytointi-ilmoitus julkaistiin tammikuussa 2016. Tutkimuksesta kiinnostuneiden yhteydenottoja tuli 30 henkilöltä, joista seulonnan jälkeen tutkimuksen aloitti yhdeksän henkilöä. Kaksi tutkittavaa keskeytti osallistumisensa: toinen ennen ensimmäistä koejaksoa vapaa-ajalla sattuneen tapaturman vuoksi ja toinen tutkittava ensimmäisen koejakson jälkeen, koska hän koki, ettei hänellä ollut riittävästi aikaa jatkaa tutkimusta. Näin ollen tutkimuksen molemmat koejaksot loppuun saattaneiden tutkittavien määrä oli seitsemän henkilöä (n=7). Tutkimusjoukon muodostuminen on esitetty kuvassa 6.



**Kuva 6.** Lopullisen tutkimusjoukon muodostuminen.

Tutkittavista (n=7) kolmella oli ripulipainotteinen IBS, kahdella ummetuspainotteinen ja kahdella sekamuotoinen IBS. Tutkittavista viisi kertoi noudattavansa tavallisesti FODMAP-rajoitettua ruokavaliota. Taulukossa 9 on esitetty tutkittavien taustatiedot ja laboratoriomittausten tulokset. Painoindeksin perusteella tutkittavista kolme oli normaalipainoisia, kolme ylipainoisia (painoindeksi

25–30 kg/m<sup>2</sup>) ja yksi lihava (painoindeksi yli 30 kg/m<sup>2</sup>) (125). Kaikkien tutkimukseen valittujen henkilöiden laboratoriokokeiden tulokset olivat viitearvojen sisällä. Laktoosi-intoleranssin geenitestin perusteella kaikkien tutkittavien genotyyppi oli joko T/T tai C/T, joita ei ole yhdistetty laktoosi-intoleranssiin.

**Taulukko 9.** Tutkittavien henkilöiden (n=7) taustatietojen ja laboratoriokokeiden tulosten mediaani ja vaihteluväli sekä laboratoriokokeiden viitearvot naisille.

	Mediaani	Vaihteluväli	Viitearvo*
<u>Taustatiedot</u>			
Ikä (v)	39,0	29–51	
Pituus (cm)	169,0	156–179	
Paino (kg)	71,2	56–89	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,4	19,5–30,4	
Rasvaprosentti (%)	37,5	11–42	
<u>Laboratoriotulokset</u>			
B-La (mm/h)	3,0	1–9	< 30
B-Leuk (e <sup>9</sup> /l)	6,4	4,8–9,7	3,4–8,2
B-Eryt (e <sup>12</sup> /l)	4,5	4,3–4,8	3,9–5,2
B-Hb (g/l)	138,0	132–146	117–155
B-Hkr (%)	40,0	39–41	35–46
E-MCV (fl)	90,0	85–93	82–98
E-MCH (pg/solu)	30,0	29–32	27–33
E-MCHC (g/l)	346,0	331–355	320–355
B-Trom (e <sup>9</sup> /l)	245,0	228–353	150–360
S-TSH (mU/l)	1,6	0,78–2,0	0,5–3,6
F-Calpro (µg/g)	12,0	5–53	< 100
S-IgA (g/l)	2,4	1,49–3,28	0,52–4,02
S-tTGAbA (U/ml)	< 7	< 7	< 7

BMI painoindeksi, B-La lasko, B-Leuk leukosyytit, B-Eryt punasolujen määrä, H-Hb hemoglobiini, B-Hkr hematokriitti, E-MCV punasolujen keskitilavuus, E-MCH punasolujen keskimääräinen hemoglobiinin määrä, E-MCHC punasolujen keskimääräinen hemoglobiinin konsentraatio, B-Tromb trombosyytit, S-TSH tyreotropiini, F-Calpro kalprotektiini, S-IgA immunoglobuliini a, S-tTGAbA kudostransglutaminaasi  
\*Suomalainen Lääkäriseura Duodecim

## 5.2. Tutkimuksen toteutuminen

Tutkimuksen koejaksot ajoittuivat välille 14.3–1.6.2016, ja koepäiviä oli yhteensä 12. Jokaisella tutkittavalla koepäivien välillä oli 2–6 viikon pituinen tauko. Etukäteen sovittuja koepäiviä jouduttiin siirtämään kerran teknisten ongelmien vuoksi, kun SmartPill-kapselin aktivoimiseen käytetty tietokoneohjelma ei toiminut oikein, minkä vuoksi tutkimus jouduttiin keskeyttämään väliaikaisesti uuden tietokoneen saamiseen asti. Lisäksi kaksi tutkimusta varten hankituista kapseleista ei aktivoitunut ja yhden kapselin pH-mittarin havaittiin kalibroituvaiheessa olevan rikki. Varsinaiset mittaukset SmartPill-kapselilla onnistuivat kuitenkin hyvin. Kapselin keräämässä datassa voi olla

aukkoja, mikäli yhteys vastaanottimeen on katkennut mittauksen aikana. Tässä tutkimuksessa katkoja oli vähän, ja ne olivat kestoaltaan enintään muutaman tunnin mittaisia. Yhdelläkään tutkittavalla ei ollut ongelmia kapselin nielemisen kanssa, mutta joillain tutkittavilla kapseli jäi huomattavasti normaalia mahalaukun tyhjenemisaikaa pitemmäksi ajaksi mahalaukkuun. Kapselit poistuivat mahasuolikanavasta ulosteiden mukana viimeistään kolmen vuorokauden kuluttua nielemisestä.

Tutkittavilla ei ollut vaikeuksia syödä määrättyä annosta leipää, eivätkä tutkittavat saaneet vakavia vatsaoireita tutkimuksessa käytetyistä leivistä. Joillain tutkittavilla oli vatsaoireita jo aamulla ennen koeaterian syömistä. Lisäksi vatsaoireita ja uloshengitysilman vetypitoisuutta oli tarkoitus mitata koejaksoilla ensimmäisen 12 tunnin ajan 30 minuutin välein, mutta lomakkeiden kopioinnissa sattuneen virheen vuoksi tutkittavat tekivät ensimmäisen koepäivän mittauksia vain 11 tunnin ajan. Vatsaoireiden ja vetypitoisuuden aineistosta myös puuttui muutamia arvoja, sillä tutkittavat unohtivat täyttää jonkin rivin lomakkeista, ja kaksi tutkittavaa ei ollut täyttänyt toisella koejaksolla lainkaan viimeistä lomaketta ensimmäisenä koepäivänä, jolloin seurannan kesto oli vain noin 10,5 tuntia.

### **5.3. Vatsaoireet**

#### **5.3.1. Yksittäisten vatsaoireiden voimakkuus ja maksimiarvot**

Taulukossa 10 on esitetty kaikkien yhdeksän eri vatsaoireen voimakkuuden keskiarvo molempien koejaksojen ensimmäisen 11 tunnin ajalta. Kaikkien vatsaoireiden osalta tutkimusryhmän mediaanit pyrkivät olemaan suurempia tavallisen ruisleivän koejaksolla verrattuna vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävän LF-ruisleivän koejaksoon. Vaihteluvälien suurimmat arvot pyrkivät kuitenkin olemaan useimpien oireiden kohdalla korkeampia LF-ruisleivän koejaksolla. Koejaksojen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa oireiden voimakkuuden keskiarvoissa. Ilmavaivojen osalta leipien välinen ero oli lähimpänä tilastollisesta merkitsevyyttä ( $p=0,075$ ).

**Taulukko 10.** Kunkin vatsaoireen voimakkuuden keskiarvo (mm) 30–660 minuutin aikana koejakson alkamisesta. Arvot ovat mediaani (vaihteluväli) ja koejaksojen välisen vertailun p-arvo.

Vatsaoire	LF-ruisleipä	Ruisleipä	p-arvo*
Vatsakipu	2,5 (0,0–28,2)	4,6 (0,1–21,7)	0,735
Vatsan kouristelu	1,2 (0,1–29,3)	3,0 (0,1–10,0)	0,917
Vatsan turvotus	12,5 (1,0–47,9)	23,5 (1,1–37,6)	0,866
Ilmavaivat	3,1 (0,5–7,5)	5,5 (0,5–29,1)	0,075
Vatsan ääntely	3,3 (0,1–6,7)	4,0 (1,3–11,5)	0,173
Pahoinvointi	1,0 (0,0–21,6)	2,0 (0,0–15,7)	1,000
Närästys	1,3 (1,0–20,8)	1,7 (0,1–21,0)	0,753
Epämiellyttävä tunne ylävatsalla	7,2 (1,3–26,1)	12,0 (1,2–23,0)	0,499
Toistuva äkillinen ulostamisen tarve	1,5 (0,0–29,5)	2,0 (0,3–21,7)	0,866

LF-ruisleipä eli vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä

\*Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testi

Eri vatsaoireiden voimakkuuden maksimiarvojen (taulukko 11) osalta vain ilmavaivojen suurin voimakkuus erosi koejaksojen välillä tilastollisesti merkitsevästi ( $p=0,034$ ). Ilmavaivojen voimakkuuden maksimiarvon mediaani oli pienempi LF-ruisleivällä (15 mm) verrattuna tavalliseen ruisleipään (34 mm). Muiden oireiden maksimiarvot tai niiden ajanhetket eivät eronneet tilastollisesti merkitsevästi koejaksojen välillä. Myöskään raja-arvon 10 mm ylittäneiden oirehuippujen määrä (liite 8) koejakson ensimmäisen 11 tunnin aikana ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi koejaksojen välillä Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testissä.

**Taulukko 11.** Vatsaoireiden maksimiarvojen (mm) ja niiden saavuttamisen ajanhetkien (min) mediaani (vaihteluväli) sekä koejaksojen välisen vertailun p-arvo.

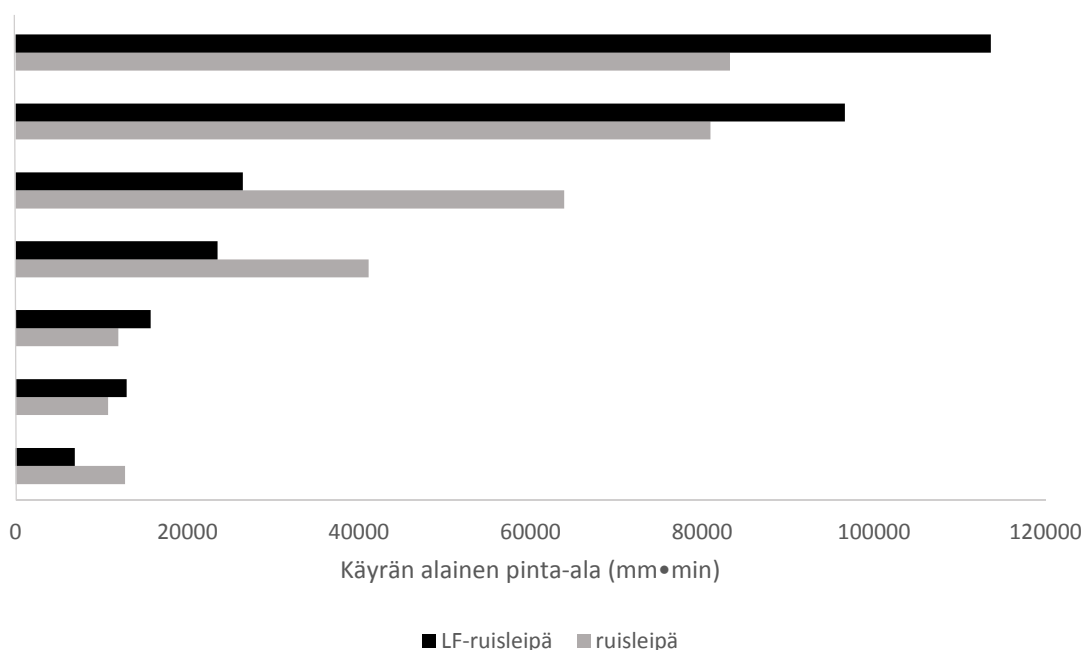
Vatsaoire	Maksimiarvo			Maksimiarvon ajanhetki		
	LF-ruisleipä	Ruisleipä	p-arvo*	LF-ruisleipä	Ruisleipä	p-arvo*
Vatsakipu	6 (0–56)	14 (2–56)	0,249	390 (30–510)	330 (60–570)	0,309
Vatsan kouristelu	5 (1–56)	22 (1–31)	0,893	420 (30–450)	390 (60–480)	0,916
Vatsan turvotus	42 (2–68)	40 (2–58)	0,344	360 (90–510)	420 (120–660)	0,395
Ilmavaivat	15 (5–34)	34 (8–56)	0,034	450 (90–660)	480 (60–660)	0,527
Vatsan ääntely	21 (1–32)	25 (7–51)	0,176	420 (90–630)	360 (60–660)	0,933
Pahoinvointi	2 (1–49)	9 (0–43)	0,753	420 (30–660)	90 (60–630)	0,171
Närästys	8 (1–33)	9 (1–38)	0,786	330 (30–510)	300 (30–480)	0,343
Epämiellyttävä tunne ylävatsalla	28 (2–47)	38 (2–51)	0,500	90 (30–660)	360 (30–630)	0,893
Toistuva äkillinen ulostamisen tarve	7 (0–65)	15 (1–81)	0,398	120 (30–510)	390 (30–630)	0,416

LF-ruisleipä eli vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä

\*Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testi

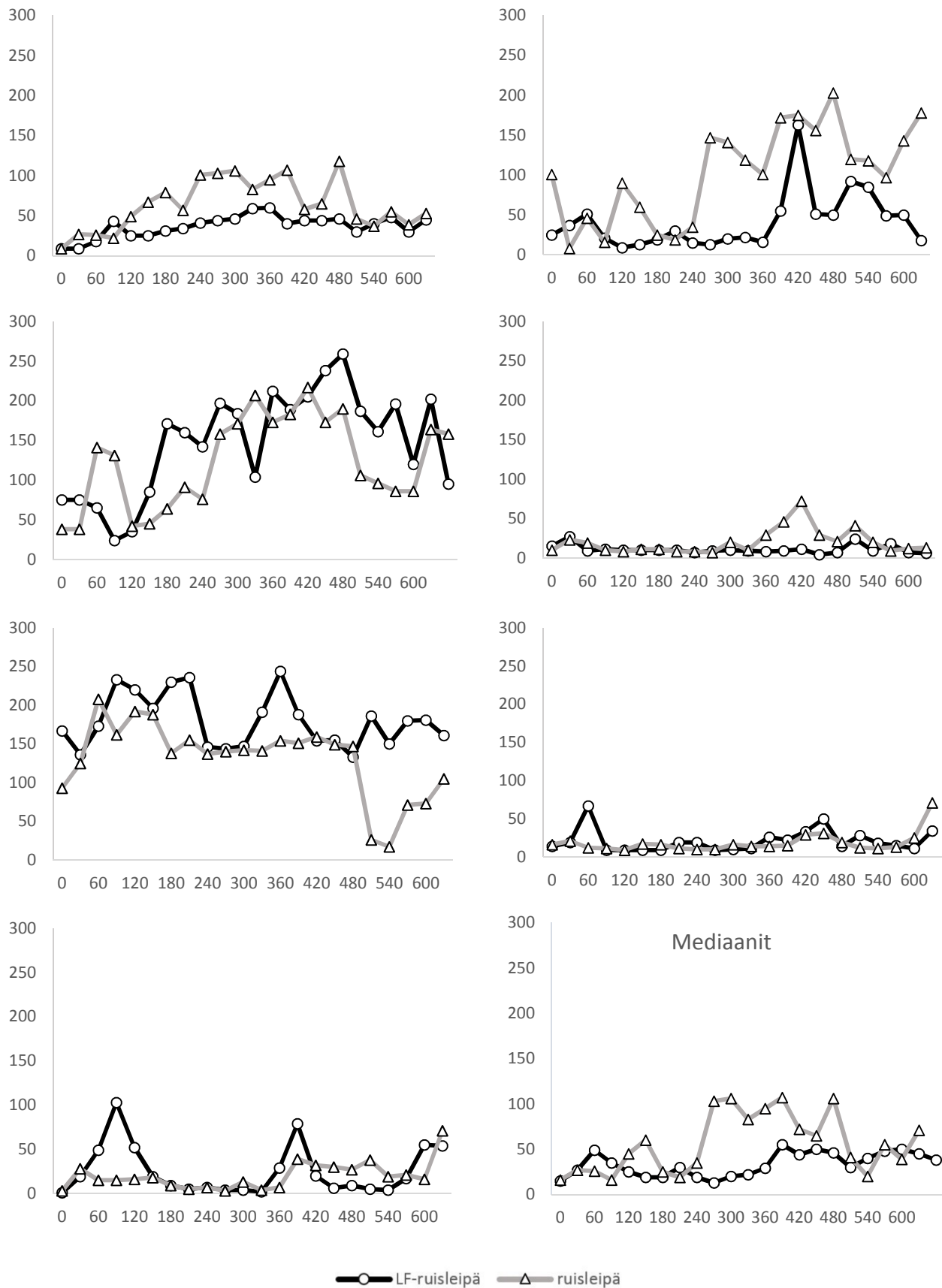
### 5.3.2. Oireiden yhteenlaskettu voimakkuus

Oireiden yhteenlasketun voimakkuuden käyrän alaiset pinta-alat on esitetty erikseen jokaiselle tutkimushenkilölle kuvassa 7. Vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävän LF-ruisleivän koejaksolla käyrän alaisen pinta-alan  $AUC_{30-630\text{min}}$  mediaani (vaihteluväli) oli 23 520 (6 885–113 610)  $\text{mm}\cdot\text{min}$  ja tavallisella ruisleivällä 41 130 (10 785–83 220)  $\text{mm}\cdot\text{min}$ . Käyrän alaiset pinta-alat eivät eronneet tilastollisesti merkitsevästi toisistaan koejaksojen välillä Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testissä ( $p=0,866$ ).



**Kuva 7.** Kunkin tutkimushenkilön ( $n=7$ ) oireiden yhteenlasketun voimakkuuden käyrän alaiset pinta-alat (LF-ruisleipä eli vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä).

Oireiden yhteenlaskettu voimakkuus vaihteli melko paljon eri tutkittavien välillä. Kuvassa 8 on esitetty yksilötason käyrät vatsaoireiden yhteenlasketusta voimakkuudesta eri koejaksoilla ensimmäisen 30–630 minuutin aikana sekä tutkimusryhmän mediaaniarvoja esittävät käyrät. Mediaaniarvoista piirrettyssä kuvaajassa tavallisen ruisleivän koejaksoa kuvaava käyrä näytti pääsääntöisesti kulkevan LF-ruisleipää korkeammalla, mutta yksilötason kuvaajia tarkasteltaessa vaihtelun havaitaan olleen suurempaa. Kuvaajista näkyy myös, että osalla tutkittavista oli vatsaoireita jo ennen mittausjakson alkua. LF-ruisleivän koejaksolla ennen koeterian nauttimista oireiden yhteenlasketun voimakkuuden mediaani (vaihteluväli) oli 15 (1–167)  $\text{mm}$  ja tavallisen ruisleivän koejaksolla 16 (3–101)  $\text{mm}$ .



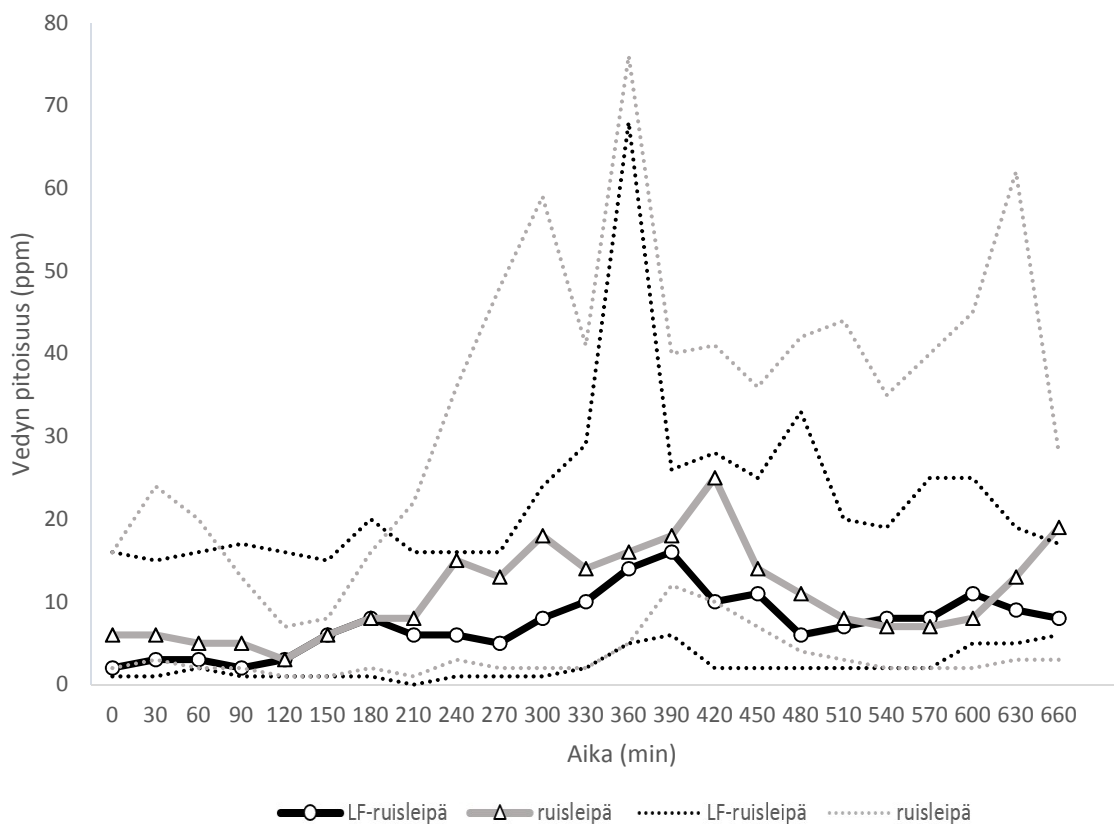
**Kuva 8.** Kunkin tutkittavan kaikkien oireiden yhteenlaskettu voimakkuus kummallakin koejaksolla. Pystyakselilla oireiden voimakkuus (mm) ja vaaka-akselilla aika (min). Oikeassa alakulmassa koejaksojen mediaanikuvaaja (LF-ruisleipä eli vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä).

### 5.3.3. Ulostamiskerrat ja ulosteen koostumus

Ulostamiskertojen mediaani (vaihteluväli) oli LF-ruisleivän koejaksolla 3 (2–9) ja tavallisen ruisleivän koejaksolla 3 (2–4). Ulostetta kuvailtiin useammin kovaksi LF-ruisleivän koejaksolla (35 % kaikista ulostamiskerroista) kuin tavallisen ruisleivän koejaksolla (15 %). Tavallisen ruisleivän koejaksolla ulostetta kuvailtiin useammin löysäksi (20 % kaikista ulostamiskerroista) verrattuna LF-ruisleipään (3 %). Kiinteäksi kuvailtu uloste oli lähes yhtä yleistä molemmilla koejaksoilla (46 % ja 55 % kaikista ulostamiskerroista).

### 5.4. Uloshengitysilman vetypitoisuus

Uloshengitysilman vetypitoisuus koejaksojen ensimmäisen 11 tunnin aikana vaihteli LF-ruisleivän koejaksolla välillä 0–68 ppm ja tavallisen ruisleivän koejaksolla välillä 1–76 ppm. Kaikki tutkittavat tuottivat ainakin jonkin verran vetyä, vaikka osalla tutkittavista uloshengitysilman vedyn määrä ei saavuttanut kovin suuria pitoisuuksia ja tutkittavien välillä oli paljon vaihtelua; koejakson suurin vetypitoisuus vaihteli tutkittavien välillä 14–68 ppm. Kaikkien tutkittavien mediaanien perusteella laadittu kuvaaja on kuvassa 9, ja yksilötason kuvaajat ovat liitteessä 9.

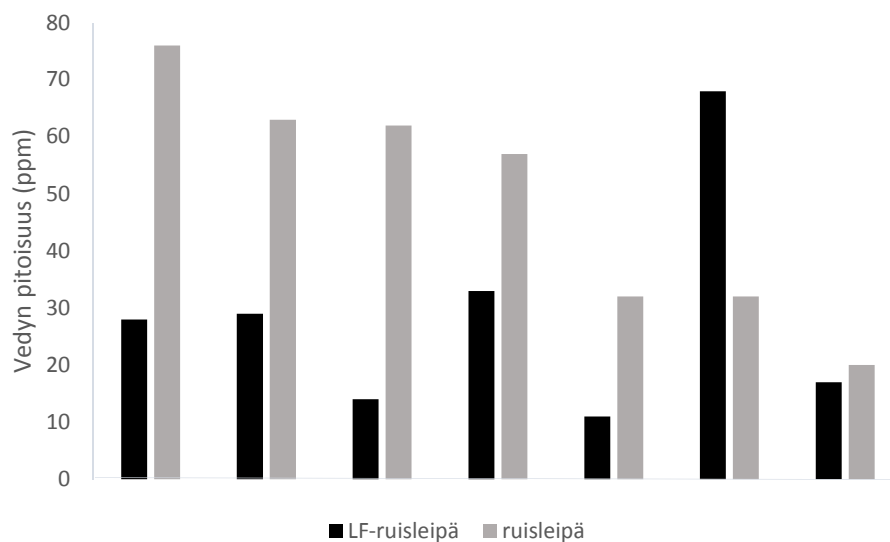


**Kuva 9.** Tutkittavien uloshengitysilman vetypitoisuuden mediaanit eri koejaksoille 11 tunnin ajalta koeaterian syömisen jälkeen. Katkoviivat kuvaavat minimi- ja maksimiarvoja eli vaihteluväliä tutkimusaineistossa (LF-ruisleipä eli vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä).



Uloshengitysilman vetypitoisuudesta laskettujen käyrän alaisten pinta-alojen ( $AUC_{0-630\text{min}}$ ) mediaani (vaihteluväli) oli LF-ruisleivällä 6300 (1785–10 800) ppm•min ja tavallisella ruisleivällä 10 635 (4215–13 080) ppm•min. Uloshengitysilman vetypitoisuudessa havaittiin koejaksojen välillä tilastollisesti merkitsevä ero ( $p=0,028$ ; Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testi). Käyrän alaiset pinta-alat olivat LF-ruisleivän koejaksolla pienemmät verrattuna tavallisen ruisleivän koejaksoon kaikilla paitsi yhdellä tutkittavalla, jolla pinta-alat olivat lähes yhtä suuret. Uloshengitysilman vetypitoisuuden käyrän alaiset pinta-alat kaikille tutkimushenkilöille ovat liitteessä 9.

Uloshengitysilman vetypitoisuuden maksimiarvojen mediaani oli matalampi LF-ruisleivän koejaksolla kuin tavallisen ruisleivän koejaksolla. Maksimiarvon saavuttamisen ajanhetken mediaani LF-ruisleivällä oli noin kaksi tuntia myöhempi kuin tavallisella ruisleivällä. Kuvasta 10 havaitaan, että kuudella tutkittavalla seitsemästä uloshengitysilman vetypitoisuuden maksimiarvot näyttivät olevan suurempia tavallisella ruisleivällä verrattuna LF-ruisleipään. Vedyntuotannon maksimiarvojen tai niiden saavuttamisaikojen suhteen koejaksojen välillä ei kuitenkaan havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa. Uloshengitysilman vetypitoisuuden keskeiset tulokset on koottu taulukkoon 12.



**Kuva 10.** Uloshengitysilman vetypitoisuuden maksimiarvot jokaiselle tutkittavalle ( $n=7$ ) koejakson ensimmäisen 11 tunnin ajalta (LF-ruisleipä eli vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä).

**Taulukko 12.** Uloshengitysilman vetypitoisuuden käyrän alainen pinta-ala  $AUC_{0-630min}$  (ppm•min), maksimiarvo (mm) ja maksimiarvon saavuttamisen ajanhetki (min) kummallekin koejaksolle. Arvot ovat mediaani (vaihteluväli) ja koejaksojen välisen vertailun p-arvo.

	LF-ruisleipä	Ruisleipä	p-arvo*
$AUC_{0-630min}$	6300 (1785–10 800)	10 635 (4215–13 080)	0,028
Maksimiarvo	28 (11–68)	57 (20–76)	0,128
Maksimiarvon ajanhetki	480 (330–630)	360 (210–630)	0,396

LF-ruisleipä eli vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä

\*Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testi

## 5.5. Läpikulkuajat ja suoliston sisäiset olosuhteet

SmartPill-laitteistolla mitatut läpikulkuajat, pH:n mediaanit, keskipaineet ja supistuksien määrät mahasuolikanavan eri osissa ovat taulukossa 13. Koko mahasuolikanavan läpikulkuajoissa oli suurta vaihtelua koejaksojen ja tutkittavien välillä; lyhyin läpikulkuaja oli noin 22,5 tuntia ja pisin 73 tuntia eli noin kolme vuorokautta. Myös mahalaukun tyhjenemisaajoissa oli isoja eroja: lyhyin mahalaukun tyhjenemisaika oli 4,5 tuntia ja pisin yli 22 tuntia. Läpikulkuajat eivät liittyneet IBS:n alatyyppeihin, ja ne vaihtelivat myös samalla tutkittavalla koejaksojen välillä. Paksusuolen läpikulkuajan mediaani näytti olevan suurempi tavallisella ruisleivällä (32,1 h) verrattuna LF-ruisleipään (25,2 h), mutta koejaksojen välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja läpikulkuajien suhteen.

Happamuutta kuvaavat pH-arvot mahasuolikanavan eri osissa olivat hyvin lähellä toisiaan koejaksojen välisiä mediaaneja verrattaessa. Keskipaineiden osalta mediaanit pyrkivät eroamaan leipien välillä hiukan, mutta systemaattista eroa ei ollut: ohutsuolessa keskipaineen numeerinen arvo oli korkeampi tavallisella ruisleivällä, mutta paksusuolessa korkeampi keskipaineen arvo havaittiin LF-ruisleivällä. Ohutsuolen supistuksien määrän mediaani pyrki eroamaan koejaksojen välillä siten, että tavallisen ruisleivän koejaksolla supistuksia oli tiheämmin. Supistuksien määrän mediaani paksusuolessa ei eronnut koejaksojen välillä. Tilastollisesti merkitseviä eroja mahasuolikanavan happamuuden, paineen tai supistuksien määrän osalta koejaksojen välillä ei havaittu.

**Taulukko 13.** Läpikulkuajat, pH:n mediaanit, keskipaineet ja supistuksien määrä mahasuolikanavan eri osissa kummallakin koejaksolla. Arvot ovat mediaani (vaihteluväli) ja koejaksojen välisen vertailun p-arvo.

	LF-leipä	Ruisleipä	p-arvo*
<u>Läpikulkuaika (h)</u>			
Mahalaukku	18,1 (5,3–22,3)	5,6 (4,5–18,0)	0,091
Ohutsuoli	4,0 (2,1–5,6)	4,6 (3,2–6,6)	0,866
Paksusuoli	25,2 (12,2–50,0)	32,1 (14,7–47,6)	0,176
Suolisto <sup>†</sup>	31,0 (16,6–54,0)	36,2 (19,9–53,7)	0,176
Mahasuolikanava <sup>‡</sup>	46,5 (22,6–73,5)	45,8 (24,3–70,4)	0,612
<u>pH mediaani</u>			
Mahalaukku	1,5 (0,8–4,1)	1,5 (1,0–2,4)	0,671
Duodenum	6,4 (5,0–6,8)	6,2 (5,7–7,0)	0,932
Ohutsuoli	7,5 (5,0–8,0)	7,6 (7,0–7,8)	0,915
Paksusuoli	7,2 (5,8–7,5)	6,5 (5,9–8,5)	0,612
<u>Keskipaine (mmHg)</u>			
Mahalaukku	2,2 (1,9–2,7)	2,5 (2,0–3,0)	0,610
Duodenum	2,6 (1,5–4,8)	2,6 (1,5–7,1)	0,612
Ohutsuoli	3,1 (1,6–8,6)	4,5 (2,4–7,0)	0,398
Paksusuoli	4,8 (3,2–6,3)	4,0 (2,0–6,7)	0,310
<u>Supistuksien määrä (kpl/min)</u>			
Mahalaukku	1,2 (0,6–1,7)	1,0 (0,8–1,8)	0,553
Duodenum	2,3 (0,4–4,2)	1,5 (0,4–6,1)	0,917
Ohutsuoli	3,2 (0,5–6,1)	4,9 (1,9–6,5)	0,176
Paksusuoli	1,7 (1,3–2,9)	1,7 (0,6–3,3)	0,495

LF-ruisleipä eli vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä

\*Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testi

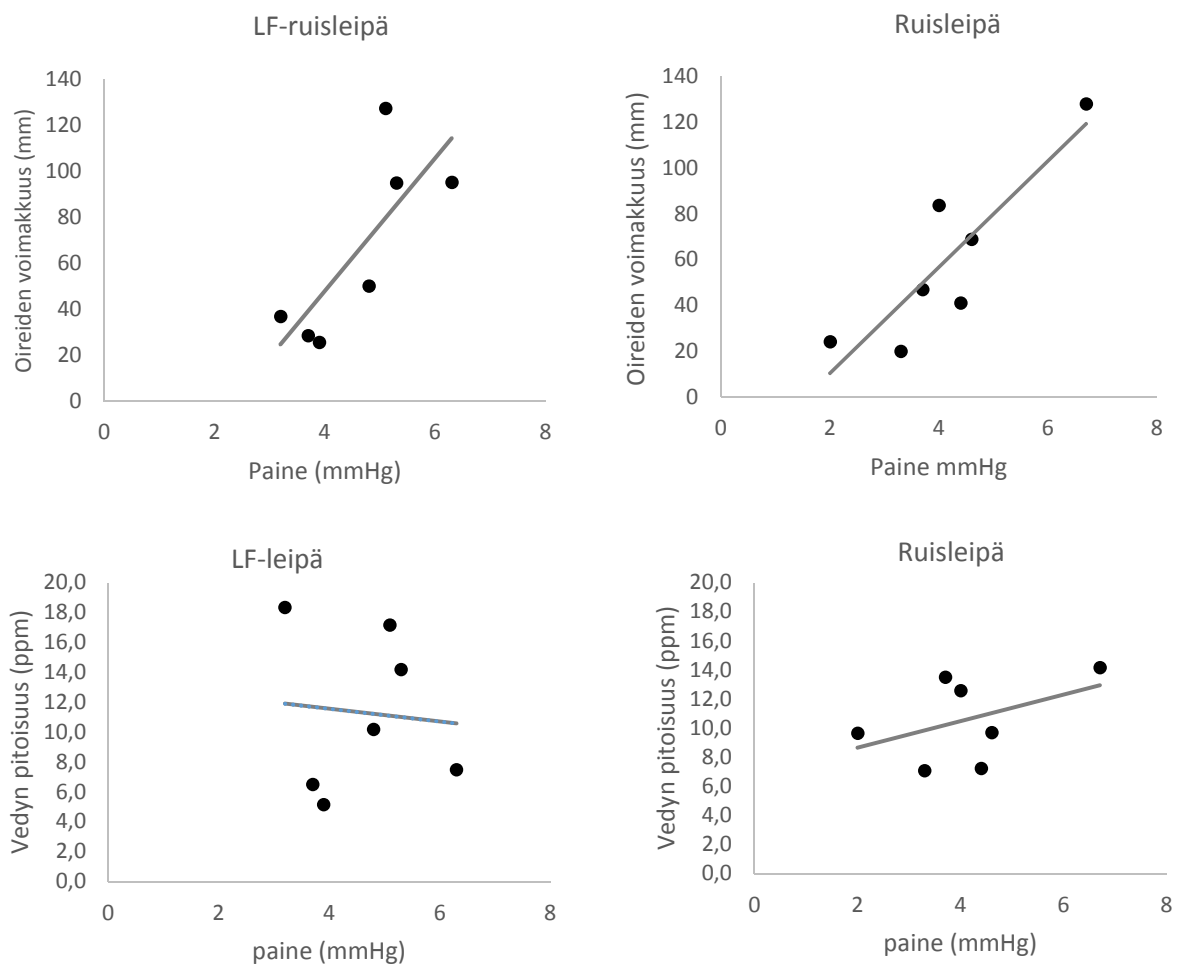
† ohutsuoli ja paksusuoli

‡ mahalaukku, ohutsuoli ja paksuoli

## 5.6. Kivun ja uloshengitysilman vetypitoisuuden yhteys suoliston paineeseen

Tavallisen ruisleivän koejakson aineistossa paksusuolen paineen ja oireiden yhteenlasketun voimakkuuden väliltä löytyi yhteys. Paksusuolen paineen keskiarvon ja oireiden voimakkuuden keskiarvo paksusuolivaiheen aikana korreloivat korrelaatiokerroinilla  $p=0,786$  tilastollisesti merkitsevästi ( $p=0,036$ ; Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin). LF-ruisleivän koejaksojen aineistossa korrelaatio ei aivan saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä ( $p=0,75$ ;  $p=0,052$ ). Vatsaoireiden voimakkuus kapselin ollessa mahalaukussa tai ohutsuolessa ei ollut yhteydessä paineen keskiarvoon. Myöskään uloshengitysilman vetypitoisuus minkään mahasuolikanavan osan suhteen ei ollut yhteydessä keskipaineeseen tilastollisesti merkitsevästi. Paineen ja oireiden voimakkuuden sekä

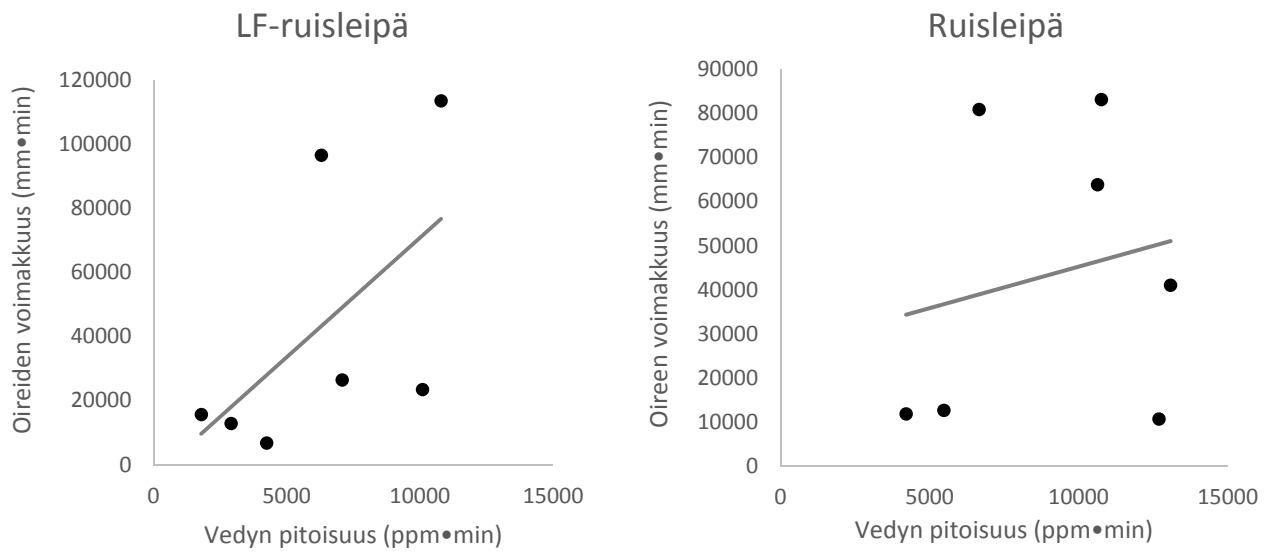
paineen ja uloshengitysilman vetypitoisuuden yhteyttä eri koejaksoilla esittävät pisteparvikuviot ovat kuvassa 11.



**Kuva 11.** Ylärivillä oireiden yhteenlasketun voimakkuuden yhteys paksusuolen paineeseen eri koejaksoilla, jossa kukin piste kuvaa yhden tutkittavan paksusuolen keskipainetta ja oireiden voimakkuuden keskiarvoa paksusuolivaiheen aikana. Alarivillä uloshengitysilman vetypitoisuuden yhteys paksusuolen paineeseen eri koejaksoilla. Jokainen piste kuvaa yhden tutkimushenkilön paksusuolen keskipainetta ja uloshengitysilman vetypitoisuuden keskiarvoa paksusuolivaiheen aikana. Ainoastaan tavallisen ruisleivän koejaksolla paineiden ja oireiden välinen yhteys oli tilastollisesti merkitsevä. (LF-ryisleipä eli vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä)

### 5.7. Oireiden voimakkuuden riippuvuus uloshengitysilman vetypitoisuudesta

Oireiden yhteenlasketun voimakkuuden käyrän alaisten pinta-alojen ja uloshengitysilman vetypitoisuuden käyrän alaisten pinta-alojen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävän LF-ryisleivän koejaksolla Spearmanin korrelaatiokerroin sai arvon  $\rho=0,714$  ( $p=0,71$ ) ja tavallisen ruisleivän koejaksolla arvon  $\rho=0,107$  ( $p=0,819$ ). Oireiden ja uloshengitysilman vetypitoisuuden yhteyttä eri koejaksoilla esittävät pisteparvikuviot ovat kuvassa 12.



**Kuva 12.** Oireiden yhteenlasketun voimakkuuden käyrän alaisen pinta-alan ( $AUC_{0-630min}$ ) yhteys uloshengitysilman vetypitoisuuden käyrän alaiseen pinta-alaan ( $AUC_{0-630min}$ ) eri mittauskerroilla. Jokainen piste kuvaa yksittäisen tutkimushenkilön uloshengitysilman vetypitoisuuden käyrän alaista pinta-alaa ja oireiden voimakkuuden käyrän alaista pinta-alaa (LF-rulseipä eli vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä rulseipä).

## 6. Tulosten pohdinta

Tässä tutkimuksessa verrattiin kahden, eri määrän fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävän ruisleivän vaikutuksia IBS-potilaiden kokemiin vatsaoireisiin, uloshengitysilman vetypitoisuuteen sekä suoliston läpikulku-aikoihin, paineeseen ja happamuuteen. Uloshengitysilman vetypitoisuuden käyrän alaiset pinta-alat ( $AUC_{0-630min}$ ) erosivat tilastollisesti merkitsevästi koejaksojen välillä. Tutkittavien uloshengitysilman vetypitoisuus oli matalampi heidän syödessään vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävää ruisleipää verrattuna tavalliseen ruisleipään. Vatsaoireiden osalta ainoa tilastollisesti merkitsevä ero koejaksojen välillä havaittiin ilmavaivojen voimakkuuden maksimiarvoissa, jotka olivat suurempia tavallisella ruisleivällä. SmartPill-kapselilla mitatut mahasuolikanavan läpikulkuajat, happamuus, paine ja supistuksien määrä eivät eronneet koejaksojen välillä. Tutkittavien kokemien vatsaoireiden voimakkuus oli positiivisesti yhteydessä SmartPill-kapselilla mitattuun paksusuolen keskipaineeseen. Vatsaoireiden yhteenlasketun voimakkuuden ja uloshengitysilman vetypitoisuuden välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä.

### 6.1. Käytettyjen tutkimusmenetelmien luotettavuus

Tämän tutkimuksen vahvuuksia olivat tutkittavien huolellinen seulonta, satunnaistettu vaihtovuoroinen tutkimusasetelma, koejaksojen kaksoissokouttaminen, aterioiden vakioiminen vuorokauden ajalta sekä oireiden ja vetypitoisuuden mittaaminen tiheästi ensimmäisenä mittauspäivänä. Tutkimuksen heikkoutena oli sen pilottiluonteisuus, sillä monia käytettyihin menetelmiin liittyviä haasteita ja vaikutusta tuloksiin ei osattu arvioida etukäteen. Tulosten luotettavuuden kannalta haasteita aiheuttivat esimerkiksi kapselien jääminen mahalaukkuun pitkäksi ajaksi, mittausten puuttuminen yön ajalta ja se, että joillain tutkittavilla oli vatsaoireita jo ennen koeaterian syömistä.

Tutkimuksen seulontavaihe suoritettiin huolellisesti, ja tutkittavien IBS-diagnoosi varmistettiin sekä lomakkeella että laboratoriotutkimusten ja gastroenterologian erikoislääkärin arvion perusteella. Seulontavaiheessa varmistettiin myös, että tutkittavilla ei ollut SmartPill-kapselin käyttöön liittyviä riskitekijöitä, mikä lisäsi kapselin käytön turvallisuutta. Tutkittavilta testattiin laktoosi-intoleranssin geneettinen alttius, jotta voitiin varmistua siitä, että tutkimuksen aikaiset vatsaoireet eivät johdu laktoosin vaikutuksesta suolistossa. Toisaalta seulontavaiheessa ei varmistettu, että tutkittavilla erittyy vetyä uloshengitysilmaan, mikä olisi ollut tärkeää, sillä kaikkien ihmisten paksusuolella ei muodostu vetykaasua. Tässä tutkimuksessa kaikki tutkittavat tuottivat vetyä jonkin verran, mutta tutkittavien välinen vaihtelu oli melko suurta.

Koska esim. suolistomikrobisto ja muut yksilölliset tekijät voivat vaikuttaa oireisiin ja vedyn tuotantoon, oli tärkeää tutkia leipiä siten, että tutkittavat olivat omia kontrolleitaan. Tutkimuskysymyksen ja tulosten kannalta vaihtovuoroasetelma oli tässä tutkimuksessa vahvuus. Vaihtovuoroasetelmaan liittyy kuitenkin tiettyjen harhojen riskejä. Koska tutkittavat söivät molempia leipiä, ei voida olla täysin varmoja, että ensimmäinen koejakso ei ole vaikuttanut toiseen koejaksoon. Koejaksojen välissä oli toisaalta vähintään kahden viikon tauko, minkä pitäisi olla riittävän pitkä aika ruokavaliointerventiossa, joissa tutkitaan ruoan vaikutusta vatsaoireisiin toiminnallisissa vatsavaivoissa (126). Koejaksojen järjestys myös satunnaistettiin jokaiselle tutkittavalle, jotta käsittelyjen järjestys ja kokeen etenemiseen liittyvä trendi tuloksissa ei vähentäisi koejaksojen vertailukelpoisuutta. Analysointivaiheeseen liittyviä harhoja hallittiin käyttämällä parittaiseen vertailuun soveltuvia tilastollisia testejä ja analysoimalla muuttujien välisiä yhteyksiä koejaksoittain. Tämän tutkimuksen vahvuutena oli koeaterioiden sokkouttaminen, sillä leipien aistittavien ominaisuuksien perusteella ei voinut päätellä, kuinka paljon leipä sisältää fermentoituvia hiilihydraatteja. Toisaalta tutkittavat tiesivät syövänsä koejaksoilla eri leipiä, mikä on voinut vaikuttaa heidän arvioihinsa oireista; tutkittavilla on voinut olla tietoinen tai alitajuinen ajatus siitä, että toinen leipä voi aiheuttaa oireita enemmän kuin toinen. Tutkimuksen toisena vahvuutena on aterioiden vakioiminen 12 tuntia ennen kapselin nielemistä sekä 24 tuntia kapselin nielemisen jälkeen, minkä vuoksi kapselin voi ajatella olleen leivän fermentoituvien hiilihydraattien pitoisuutta lukuun ottamatta samankaltaisissa olosuhteissa mahasuolikanavassa molemmilla koejaksoilla. Toisaalta ei voida olla täysin varmoja, että tutkittavat ovat noudattaneet annettuja ohjeita ruokien suhteen, sillä tutkittavat olivat ison osan mittausjaksoista muualla kuin koepaikassa. Tutkittavien täyttämien ruokapäiväkirjojen avulla pyrittiin varmistumaan annettujen ruokailuohjeiden noudattamisesta.

Joillain tutkittavilla oli vatsaoireita jo ennen tutkimusaterian nauttimista, joten vatsaoireiden lähtötilanne saattoi olla hyvin erilainen eri mittauskerroilla. Oireiden yhteenlasketun voimakkuuden mediaani ennen koeaterian syömistä oli noin 15 mm molemmilla koejaksoilla. Mikäli tutkittavalla oli vatsaoireita jo ennen kokeen alkua, tutkittavan raportoimien vatsaoireiden ei voi olettaa johtuneen pelkästään leivän sisältämien fermentoituvien hiilihydraattien määrästä. Tästä syystä oireiden summamuuttujia laskettaessa ei huomioitu ennen koeateriaa tehtyä mittauksia. Koska vatsaoireita mitattiin hetki hetkeltä, ja peräkkäisissäkin mittauksissa saattoi olla eroja, oireiden lähtötilanteen huomioiminen vähentämällä sen myöhemmistä oireista ei ollut mielekäs. Se, että tutkittavilla oli vatsaoireita jo ennen koeateriaa voi kertoa siitä, että koejaksoja edeltävät ateriat oli vakioitu liian lyhyeltä ajalta. Vain edellisen illan viimeinen ateria oli vakioitu, joten koepäivää edeltävänä päivänä

syödyt ruoat ovat voineet vaikuttaa koejakson vatsaoireisiin. Myös yöpaaston jälkeinen mahalaukun tyhjiys on saattanut aiheuttaa tuntemuksia vatsassa. Lisäksi monet ruokavaliosta riippumattomat tekijät, kuten stressi, voivat aiheuttaa vatsaoireita (35). Osa tutkittavista on saattanut jännittää SmartPill-kapselin nielemistä tai tutkimukseen liittyviä mittauksia, tai jokin muu syy on voinut aiheuttaa heille stressiä, millä on voinut olla osansa oireiden aiheuttajana. Kaiken kaikkiaan vatsaoireiden mittaaminen on haastavaa niiden moninaisten syiden ja subjektiivisuuden vuoksi. Sen vuoksi tutkimushenkilöiden määrän olisi todennäköisesti pitänyt olla suurempi, jotta tutkimuksessa olisi voitu nähdä vatsaoireiden kohdalla tilastollisesti merkitseviä eroja.

SmartPill-kapseli on melko uusi ja toistaiseksi vähän käytetty menetelmä, johon liittyviä haasteita oli vaikea arvioida etukäteen. Merkittävin ongelma SmartPill-kapselin käytössä oli se, että joillain tutkittavilla kapselit jäivät hyvin pitkäksi aikaa mahalaukkuun, minkä vuoksi tutkittava leipä ja kapseli olivat mahdollisesti eri aikaan eri mahasuolikanavan osissa. Näin ollen ei voida olla varmoja siitä, että kapselin mitaamat vasteet liittyvät leivän aiheuttamiin olosuhteisiin. Mahalaukun tyhjenemisaika vaihteli mittausjaksoilla 4,5 tunnista yli 22 tuntiin. On mahdollista, että kapselin jääminen mahalaukkuun on johtunut siitä, että kapselin on jostain syystä ollut vaikeaa päästä mahaportin läpi. Kapselin etenemistä pyrittiin edistämään sillä, että tutkittavat saivat koeaterian jälkeen seuraavan aterian vasta kuuden tunnin kuluttua, jotta mahalaukku ehtisi tyhjentyä ja kapseli siirtyisi ohutsuoleen. Valmistaja ohjeistaa syömään myslipatukan (SmartBar) kapselin nielemisen yhteydessä, mutta tässä tutkimuksessa ei käytetty kyseistä myslipatukkaa. SmartBar on 72 g painoinen patukka, jossa kokonaishiilihydraattien määrä on 50 g, josta ravintokuitua on 2 g, sokeria 13 g ja näin ollen muita hiilihydraatteja (kuidun tavoin käyttäytyviä imeytymättömiä yhdisteitä) 35 g. Tässä tutkimuksessa käytettyjen ruisleipien kuitupitoisuus oli 10,8 ja 12,8 g / 100g, eli neljässä leipäviipaleessa oli kuitua noin 13–15 grammaa. Leipien sisältämän kuidun määrä ei välttämättä ollut riittävä edistämään kapselien siirtymistä eteenpäin mahalaukusta. Koeateriaa seuraava ateria sisälsi keittoa ja ruisleipää, mikä ei myöskään ollut optimaalinen aterია kapselin etenemisen kannalta. Toisaalta DuPontin ym. tutkimuksessa (122) käytettiin SmartBaria, mutta siitä huolimatta suurimmalla osalla tutkituista IBS-potilaista havaittiin mahalaukun hidastunut tyhjenemisaika.

Koska mittausjaksojen kesto eli kapselin mahasuolikanavan läpi kulkemiseen kulunut aika vaihteli huomattavasti tutkittavien ja mittausjaksojen välillä, seurantapäivien mittauksia ei voitu vertailla tilastollisesti aineiston suppeuden vuoksi. Tutkittavat eivät myöskään raportoineet vatsaoireitaan tai mitanneet uloshengitysilman vetypitoisuutta yöaikaan. Näin ollen joiltain tutkittavilta puuttui kokonaan tiedot vatsaoireista ja uloshengitysilman vetypitoisuudesta siltä ajalta, kun kapseli on ollut



ohutsuolessa. Sen vuoksi kapselin keräämää dataa ei voinut verrata muihin mitattuihin vasteisiin koko mittausjakson ajalta.

Tutkimuksessa käytetty VAS-oirelomake oli validoimaton, sillä ateriakokeeseen soveltuvaa validoitua VAS-kyselyä ei tiettävästi ollut olemassa ainakaan tutkimusta suunniteltaessa. Yleensä IBS-oirekyselyissä mitataan oireita tietyltä kuluneelta ajanjaksolta, kuten viimeisen viikon ajalta. Päädyimme kuitenkin mittaamaan ensimmäisenä koepäivänä kyseisellä hetkellä koettuja vatsaoireita puolen tunnin välein. Näin ollen on mahdollista, että ensimmäisen koepäivän aikana on menetetty tietoa vatsaoireista, mikäli ne ovat olleet vain hetkellisiä, eivätkä ole sattuneet mittausajankohtaan. Päädyimme kuitenkin kyseiseen kysymysmalliin siksi, että oireita voi olla haastavaa arvioida kuluneen puolen tunnin tai tunnin ajalta. Koepäivää seuraavina päivinä oireita mitattiin viimeksi kuluneen kolmen tunnin ajalta.

Vastaavassa tutkimuksessa, kun oirelomakkeita on paljon, voisi olla järkevää käyttää sähköistä mobiililaitteella tai tietokoneella täytettävää oirekyselyä. Se säästäisi sekä tulostuskuluja että melko työlään tallennusvaiheen, ja voisi olla tutkittavalle kätevämpi käyttää. Lisäksi sähköisellä oirelomakkeella voisi varmistua siitä, että edeltävät mittaukset eivät vaikuta tutkittavan vastauksiin, kun tutkittava ei pääse enää näkemään niitä. Sähköisesti täytettäviä VAS-kyselyitä on käytetty mm. kylläisyystutkimuksissa (127).

Tutkittavien määrä arvioitiin tiettyjen oletusten perusteella. Arviossa käytettiin aiemmin tehdyn esikokeen tuloksia, jossa uloshengitysilman vetypitoisuutta seurattiin terveillä henkilöillä kuuden tunnin ajan leipien syömisen jälkeen. Lisäksi käytetyt tutkimusmenetelmät rajoittivat tutkittavien määrää; kapseliin liittyvien kustannusten ja vain kahden käytettävissä olevan vastaanottimen vuoksi tutkimusryhmä koko jouduttiin pitämään mahdollisimman pienenä suhteessa voimalaskelmaan. Tutkittavien määrä ei välttämättä ollut riittävä, jotta muiden muuttujien kuin uloshengitysilman vetypitoisuuden osalta olisi voitu havaita tilastollisesti merkitseviä eroja koejaksojen välillä. Koska tutkittavien määrä oli pieni, tulosten luotettavuuden kannalta olisi voinut myös olla parempi, että kaikkien tutkittavien IBS-alatyypit olisi ollut sama, sillä eri alatyypien oirekuvat eroavat. On myös huomattava, että tutkimukseen otettiin mukaan ilmoittautumisjärjestyksessä tutkimuksesta kiinnostuneet sisäänottokriteerit täyttävät henkilöt, mistä on voinut aiheutua valikoitumisharhaa.

## **6.2. Tulosten tulkinta**

Ero uloshengitysilman vetypitoisuudessa koejaksojen välillä oli tutkimuksen hypoteesin mukainen, eli tutkittavien uloshengitysilman vetypitoisuus oli alhaisempi heidän syödessään vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävää leipää verrattuna tavalliseen ruisleipään. Tutkimuksemme

tuloksesta voidaan päätellä, että suolistossa tapahtuu vähemmän mikrobifermentaatiota, kun FODMAP-hiilihydraattien saanti ruisleivästä on alhaisempaa. Samansuuntaisia tuloksia on saatu myös muissa tutkimuksissa. Vastaavaa vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävää ruisleipää tutkineessa Laatikaisen ym. kokeessa (83) vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä nosti tutkittavien uloshengitysilman vetypitoisuutta vähemmän kuin tavallinen ruisleipä kuuden tunnin mittauksen aikana. Myös Ongin ym. vaihtovuorokokeessa tutkittavien uloshengitysilman vetypitoisuus oli matalampi FODMAP-rajoitusta (9 g/vrk) noudatettaessa verrattuna ruokavalioon, joka sisälsi FODMAP-hiilihydraatteja 50 g päivässä (79). Ruisleivän on havaittu nostavan enemmän hengitysilman vetypitoisuutta verrattuna vaaleaan leipään myös terveillä henkilöillä (100). On kuitenkin huomattava, että uloshengitysilman vetypitoisuuden ja vatsaoireiden yhteydestä ei ole selkeää tutkimusnäyttöä (111). Myöskään tässä tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä uloshengitysilman vetypitoisuuden ja vatsaoireiden yhteenlasketun voimakkuuden välillä. Näin ollen uloshengitysilman vetypitoisuutta ei voida suoraan yhdistää IBS-oireisiin.

Tässä tutkimuksessa tavallinen ruisleipä aiheutti ilmavaivojen suuremman yksittäisen voimakkuuden verrattuna vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävään leipään. Ilmavaivojen voimakkuuden keskiarvo ensimmäisen 11 tunnin aikana ei kuitenkaan eronnut koejaksojen välillä, vaikka eri oireista se olikin lähimpänä tilastollista merkitsevyyttä. Ilmavaivat voivat liittyä ainakin osittain paksusuolella tuotetun kaasun määrään; Lee ym. (113) havaitsivat lievän korrelaation uloshengitysilman vety- ja metaanipitoisuuden ja ilmavaivojen välillä IBS-potilailla. Laatikaisen ym. tutkimuksessa vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävän ruisleivän ja tavallisen ruisleivän välillä havaittiin ero ilmavaivojen, vatsakivun, vatsakrampin ja vatsan ääntelyn voimakkuuden suhteen (85). Shepherdin ym. tutkimuksessa fruktaaniliuoksen havaittiin vaikuttavan enemmän vatsakivun, turvotuksen ja ilmavaivojen voimakkuuteen verrattuna kontrolliliuokseen. Ilmavaivojen suhteen tutkimuksemme tulokset ovat samansuuntaisia Laatikaisen ym. tutkimuksen kanssa, ja Shepherdin ym. fruktaanitutkimuksen tulokset tukevat havaintoa. Näin ollen saadaan alustavaa tietoa siitä, että vähemmän fruktaaneja sisältävä ruisleipä voi vaikuttaa lievemmin ilmavaivoihin verrattuna tavalliseen ruisleipään. Muiden vatsaoireiden osalta omassa tutkimuksessamme ei havaittu eroja leipien välillä: yksittäisten vatsaoireiden voimakkuuden keskiarvoissa, oireiden maksimiarvoissa muiden oireiden kuin ilmavaivojen osalta, oirehuippujen määrissä tai kaikkien oireiden yhteenlasketussa voimakkuudessa ei ollut eroa koejaksojen välillä. Tämä voi johtua tilastollisen voiman puuttumisesta tai siitä, että leipien fruktaanipitoisuuden ero (0,8 g / 100 g) ei ollut riittävä, jotta se olisi näkynyt useimpien vatsaoireiden voimakkuudessa. Onkin mahdollista, että pelkän leivän FODMAP-hiilihydraattien määrällä ei ole käytännön merkitystä IBS-potilaiden oireiden kannalta.

Ennen tätä tutkimusta SmartPill-kapselia ei ole tietävästi käytetty vertailtaessa ravinnon FODMAP-hiilihydraattien vaikutusta suoliston sisäisiin olosuhteisiin. Kapselia on kuitenkin käytetty IBS-potilailla suoliston pH:n ja suolistofermentaation tutkimiseen: SmartPill-kapselilla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu paksusuolen pH:n olevan alhaisempi IBS-potilailla kuin terveillä verrokeilla (121) (120). Omassa tutkimuksessa ei havaittu eroa paksusuolen pH:ssa eri koejaksoilla huolimatta leivän fermentoituvien hiilihydraattien määrästä. Toisaalta tutkimus oli lyhytkestoinen, eikä voida olla varmoja, että kapseli ja ruisleivän sisältämät yhdisteet olivat samanaikaisesti paksusuolella. Tässä tutkimuksessa ei ollut myöskään terveitä henkilöitä verrokkeina toisin kuin kahdessa edellä mainitussa tutkimuksessa, vaan kaikilla tutkittavilla oli ärtyvän suolen oireyhtymä. On mahdollista, että paksusuolen alhaisempi pH on ärtyvän suolen oireyhtymään liittyvä fysiologinen ilmiö, joka ei riipu suoraan ruokavalion fermentoituvien hiilihydraattien määrästä ja siitä aiheutuvasta mikrobifermentaatiosta. Tämä voi selittyä esimerkiksi IBS-potilailla havaituista (44) suolistomikrobiston koostumuksen eroista verrattuna terveisiin henkilöihin. IBS-potilaille tyypillisten suolistobakteerilajien fermentaatiotuotteet saattavat laskea paksusuolen pH:n alhaisemmaksi kuin terveillä henkilöillä.

SmartPill-kapselilla mitatuissa läpikulkuajoissa ei havaittu eroja koejaksojen välillä. Aiemmissa tutkimuksissa paksusuolen läpikulkuajojen on havaittu olevan yhteydessä IBS:n alatyyppeihin (28), joten hypoteettisesti FODMAP-hiilihydraatit voisivat pahentaa oireita hidastamalla tai nopeuttamalla läpikulku-aikaa IBS:n alatyypistä riippuen. Luultavasti tässä tutkimuksessa tutkittavien määrä oli kuitenkin liian alhainen, heidän IBS-alatyypeissään oli liikaa vaihtelua tai leipien välinen ero FODMAP-hiilihydraattien määrässä liian pieni, jotta eroja läpikulkuajoissa olisi voitu havaita. Myös muut tekijät, kuten liikunta tai stressi voivat vaikuttaa läpikulku-aikoihin. On myös huomattava, että joillain tutkittavilla kapselit kulkivat todennäköisesti mahasuolikanavassa eri aikaan kuin tutkittavien leipien sisältämät yhdisteet.

Kaikilla tutkittavilla mahalaukun tyhjenemisaika oli molemmilla koejaksoilla pitkittynyt eli ylitti neljä tuntia; mahalaukun tyhjeneminen määritellään hidastuneeksi, mikäli mahalaukussa on jäljellä yli 10 % ruokasulasta neljän tunnin kuluttua syömisestä (128). SmartPill-kapselilla mitattu mahalaukun tyhjenemisaika vaihteli tutkimuksessamme 4,5 tunnista yli 22 tuntiin. Myös DuPontin ym. tutkimuksessa 76 %:lla IBS-potilaista mahalaukun tyhjeneminen oli hidastunut SmartPill-kapselilla mitattuna (122). Kyseisessä tutkimuksessa pitkittynyt mahalaukun tyhjenemisaika oli yhteydessä ummetuspainotteiseen IBS:ään. Vaikka mahalaukun hidas tyhjeneminen on muutamissa tutkimuksissa (31, 122) yhdistetty ärtyvän suolen oireyhtymään, tutkimusnäyttö on heikkoa. Tutkimuksen tuloksista ei voi päätellä, johtuuko mahalaukun hidas tyhjeneminen IBS:ään liittyvästä

fysiologiasta vai käytetystä tutkimusmenetelmästä. On mahdollista, että kapselin jääminen mahalaukuun on johtunut kapselin haasteista päästä mahaportin läpi eteenpäin ohutsuoleen. Kuitenkin esimerkiksi Cassilyn ym. tutkimuksessa SmartPill-kapseli siirtyi eteenpäin mahalaukusta kuuden tunnin sisällä kaikilla paitsi yhdellä 15 tutkittavasta, jotka olivat terveitä henkilöitä (129), joten saattaa olla, että mahalaukun hidaskäytännöllisyys on IBS:ään liittyvä, toistaiseksi huonosti tunnettu ilmiö.

Paksusuolen paineessa tai supistuksien määrässä ei havaittu eroja koejaksojen välillä. SmartPill-kapselilla mitattu paksusuolen paine oli kuitenkin positiivisesti yhteydessä tutkittavien kokemien vatsaoireiden kanssa. Kapselin mittaama paine voi kertoa kaasun ja veden määrästä suolessa, jotka aiheuttavat suolen seinämän venymistä ja mahdollisesti IBS-oireita (89). IBS-potilailla kaasun poistuminen suolistosta on hitaampaa ja kaasu aiheuttaa enemmän suolen venymistä kuin terveillä henkilöillä (34). Toisaalta painetta syntyy myös suolen normaalin supistelutoiminnan seurauksena. Aiempaa tutkimustietoa suoliston paineen ja vatsaoireiden yhteydestä ei tiettävästi ole. Painetta on kuitenkin käytetty suolen seinämän venyttämiseen tutkittaessa IBS:ään liittyvää viskeraalista hypersensitiivisyyttä, jolloin suolen sisäisen paineen lisääntyminen aiheuttaa kipua (33). Paineen lisääntyminen suolessa saattaa yhdistettynä viskeraaliseen hypersensitiivisyyteen aiheuttaa IBS-oireita. Havaittu positiivinen yhteys paineen ja kivun voimakkuuden välillä kertoo myös SmartPill-laitteen mahdollisesta hyödynnettävyydestä vatsaoireiden mittaamisessa.

### **6.3. Tulosten merkitys ja jatkotutkimus**

Tämä tutkimus on tiettävästi toinen satunnaistettu tutkimus, jossa on tutkittu leivän vaikutusta IBS-potilaiden vatsaoireisiin. Ruisleipä on keskeinen elintarvike ruokavaliossa ja tärkeä kuidun ja folaatin lähde suomalaisille (5). Tutkimamme vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävän leivän kuitupitoisuus oli 10,8 g / 100 g, joka on lähellä tavallisen täysjyväruisleivän kuitupitoisuutta (11 g / 100 g) (130). Näin ollen tutkimamme ruisleipä voisi edistää kuidun saantia henkilöillä, jotka joutuvat muuten välttämään ruisleipää ruokavaliossaan. Fruktaanit saattavat aiheuttaa vatsaoireita myös terveille henkilöille (98), minkä vuoksi muutkin kuin IBS-potilaat voivat hyötyä vähemmän fruktaaneja sisältävästä ruisleivästä. Toisaalta tutkimuksemme tuloksia ei voida yleistää kaikkiin IBS-potilaisiin, sillä ärtyvästä suolesta kärsivät reagoivat ruisleipään eri tavoin: osa IBS-potilaista ei saa lainkaan oireita ruisleivästä, kun taas toiset ovat herkkiä pienillekin määriksi fruktaaneja. Lisäksi on huomioitava, että pelkkä ruisleivän vaihtaminen vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävään ruisleipään ei yksistään riitä vähentämään ruokavalion FODMAP-hiilihydraattien määrää IBS:n hoidossa käytetyille 10–15 gramman päivittäiselle tasolle.

Positiivinen yhteys oireiden ja paineen välillä on mielenkiintoinen ja lupaava tulos pohdittaessa SmartPill-kapselin soveltuvuutta vatsaoireiden objektiiviseksi mittausmenetelmäksi ja IBS:n diagnostiseksi välineeksi. Ainoa olemassa oleva menetelmä useimpien vatsaoireiden mittaamiseen on käyttää tutkittavan raportoimia vatsaoireita. Koettujen oireiden mittaaminen on hyvin subjektiivista, sillä eri henkilöt voivat kokea oireiden voimakkuuden ja häiritsevyyden eri tavoin. Toisaalta subjektiivinen kokemus on oleellinen arvioitaessa oireiden vaikutusta elämänlaatuun, joten objektiivinen mittausmenetelmä ei voisi täysin korvata henkilökohtaista kokemusta oireesta. SmartPill-kapselista tarvitaan huomattavasti enemmän tutkimustietoa ennen kuin sen käyttöä vatsaoireiden mittausmenetelmänä voidaan pohtia. Mikäli ärtyvän suolen oireyhtymän taustalta löytyisi jokin selkeästi motiliteettiin, paineeseen tai pH:seen liittyvä fysiologinen ilmiö, kapselin käyttökelpoisuus IBS:n tutkimisessa voisi lisääntyä. On kuitenkin huomattava, että SmartPill on toistaiseksi kallis ja melko kehitysasteella mittausmenetelmä; itse kapseli on melko iso ja vastaanotin kookas verrattuna muihin signaalia vastaanottaviin laitteisiin kuten sykemittareihin, ja SmartPill-laitteiston käytössä voi herkästi esiintyä teknisiä ongelmia. Vaikka kapselin soveltuvuudesta oireiden mittaamisessa saataisiin lisää tietoa, sen käyttöön liittyviä hyötyjä tulee arvioida suhteessa kuluihin ja käytännöllisyyteen. SmartPill ei myöskään sovellu esimerkiksi henkilöille, joilla on todettu suoliston ahtauma tai sen riski.

Tämä tutkimus oli melko pilottiluontoinen. Mikäli tutkimus toistettaisiin, tulisi koetta edeltävän jakson olla pitempi eli ateriat pitäisi vakioida useampia päiviä ennen varsinaisen koejakson alkua, jotta ennen koetta syötyjen ruokien vaikutus vatsaoireisiin voitaisiin minimoida. Myös varsinaisten tutkimusaterioiden koostumusta tulisi pohtia tarkemmin, jotta kapseli lähtisi nopeammin eteenpäin mahalaukusta, ja kulkisi mahasuolikanavassa samanaikaisesti leivän kanssa. Tutkittavia valittaessa tulisi myös varmistua siitä, että kaikilla erittyy vetykaasua uloshengitysilmaan. Koska SmartPill -kapseli ei tässä tutkimuksessa osoittautunut erityisen hyödylliseksi menetelmäksi suhteessa sen kustannuksiin ja mahdollisiin riskeihin, jatkotutkimus vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävän ruisleivän vaikutuksista vatsaoireisiin kannattaisi toteuttaa suuremmalla tutkimusjoukolla ilman kapselia, ja mitata oireita ja uloshengitysilman vetypitoisuutta.

## 7. Johtopäätökset

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, vaikuttaako vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä tavallista ruisleipää lievemmin IBS-potilaiden kokemiin aterianjälkeisiin vatsaoireisiin, uloshengitysilman vetypitoisuuteen ja mahasuolikanavan läpikulkuaikeihin, happamuuteen ja paineeseen. Tavoitteena oli myös selvittää SmartPill-kapselin käytettävyyttä vatsaoireiden mittaamenetelmänä sekä tutkia uloshengitysilman vetypitoisuuden ja vatsaoireiden voimakkuuden välistä yhteyttä. Tutkimuksessa havaittiin, että uloshengitysilman vetypitoisuus oli matalampi ja ilmavaivojen voimakkuuden maksimiarvo oli pienempi vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävällä ruisleivällä verrattuna tavalliseen ruisleipään. Lisäksi SmartPill -kapselilla mitattu paksusuolen paine oli yhteydessä tutkittavien kokemien vatsaoireiden voimakkuuteen kapselin ollessa paksusuolella. Vaikka tässä tutkimuksessa saatiinkin lupaava tulos SmartPill-laitteen soveltuvuudesta vatsaoireiden mittaamenetelmäksi, tulos on yksittäinen ja aiheesta tarvitaan huomattavasti lisää tietoa. Uloshengitysilman vetypitoisuuden ja vatsaoireiden väliltä ei löytynyt yhteyttä tässä tutkimuksessa.

Ruisleivän FODMAP-hiilihydraattien määrä saattaa vaikuttaa paksusuolella tapahtuvaan mikrobifermentaatioon, joka lisää tutkimuksessa havaittua vetykaasun muodostumista suolistossa. Lisääntynyt kaasun määrä suolessa voi aiheuttaa ilmavaivoja ja nostaa paksusuolen painetta, mikä saattaa aiheuttaa viskeraalisen hypersensitiivisyyden kautta myös muita IBS-oireita. Vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä voi auttaa hillitsemään kaasun tuotantoa ja mahdollisesti siihen liittyviä oireita IBS-potilailla, jotka saavat vatsaoireita tavallisesta ruisleivästä.

## **8. Kiitokset**

Suurimmat kiitokset kuuluvat loistavalle graduohjaajalleni Riitta Freeselle, joka oli korvaamattomana apuna ja tukena melko vaiherikkaan graduprosessin aikana. Haluan kiittää myös toista ohjaajaani Kaisa Linderborgia sekä Anu Nuoraa, jotka mahdollistivat SmartPill-laitteen käytön tutkimuksessa. Kiitän lisäksi muita tutkimusryhmän jäseniä Reijo Laatikaista, Jussi Loposta, Sanna-Maria Hongistoa ja Markku Hillilää avusta tutkimuksen suunnittelun ja toteutuksen sekä gradun kirjoittamisen aikana.

Ilman vapaaehtoisia tutkittavia tutkimuksen tekeminen olisi ollut mahdotonta. Kiitokset tutkimukseen osallistuneille omistautuneisuudesta tutkimuksen aikana.

Haluan kiittää myös perhettä ja ystäviä tuesta graduvuoden aikana.

## 9. Lähdeluettelo

1. Farthing M, Roberts SE, Samuel DG ym. Survey of digestive health across Europe: Final report. Part 1: The burden of gastrointestinal diseases and the organisation and delivery of gastroenterology services across Europe. *United Eur Gastroenterol J* 2014;2:539–43.
2. Pikkarainen P. Ravitsemus ja maha-suolikanavan sairaudet. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M. Ravitsemustiede, 4. p. Helsinki: Duodecim 2012;419–48.
3. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377–90.
4. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480–91.
5. Helldán A, Raulio S, Kosola M, Tapanainen H, Ovaskainen M, Virtanen S. Finravinto 2012 tutkimus – The National FINDIET 2012 Survey. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos, Raportti 16/2013.
6. Fardet A. New hypotheses for the health-protective mechanisms of whole-grain cereals: what is beyond fibre? *Nutr Res Rev* 2010;23:65–134.
7. Aune D, Chan DSM, Lau R ym. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2011;343:d6617.DOI:10.1136/bmj.d6617
8. Lembo T, Naliboff B, Munakata J ym. Symptoms and visceral perception in patients with pain-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1320–6.
9. Engsbro AL, Simren M, Bytzer P. Short-term stability of subtypes in the irritable bowel syndrome: prospective evaluation using the Rome III classification: IBS subtype stability. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:350–9.
10. El-Serag HB, Pilgrim P, Schoenfeld P. Systemic review: Natural history of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:861–70.
11. Rome Foundation. Comparison Table of Rome II & Rome III Adult Diagnostic Criteria. Appendix B (viitattu 20.7.2016). [www.romecriteria.org/assets/pdf/20\\_RomeIII\\_apB\\_899-916.pdf](http://www.romecriteria.org/assets/pdf/20_RomeIII_apB_899-916.pdf)
12. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 1978;2:653–4.
13. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P. Validation of the Rome III Criteria for the Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome in Secondary Care. *Gastroenterology* 2013;145:1262–70.
14. Lembo AJ, Neri B, Tolley J, Barken D, Carroll S, Pan H. Use of serum biomarkers in a diagnostic test for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:834–42.
15. Ahmed I, Greenwood R, Costello B de L, Ratcliffe NM, Probert CS. An Investigation of Fecal Volatile Organic Metabolites in Irritable Bowel Syndrome. *PLoS ONE* 2013;8:e58204.DOI:10.1371/journal.pone.0058204
16. Sood R, Law GR, Ford AC. Diagnosis of IBS: symptoms, symptom-based criteria, biomarkers or “psychomarkers”? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:683–91.



17. Lovell RM, Ford AC. Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712–721.
18. Hillila MT, Farkkila MA. Prevalence of irritable bowel syndrome according to different diagnostic criteria in a non-selected adult population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:339–45.
19. Lovell RM, Ford AC. Effect of Gender on Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in the Community: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:991–1000.
20. Paré P, Gray J, Lam S ym. Health-related quality of life, work productivity, and health care resource utilization of subjects with irritable bowel syndrome: baseline results from LOGIC (Longitudinal Outcomes Study of Gastrointestinal Symptoms in Canada), a naturalistic study. *Clin Ther* 2006;28:1726–35.
21. Longstreth GF, Wilson A, Knight K ym. Irritable bowel syndrome, health care use, and costs: a U.S. managed care perspective. *Am J Gastroenterol* 2003;98:600–7.
22. Hillilä MT, Färkkilä NJ, Färkkilä MA. Societal costs for irritable bowel syndrome – a population based study. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:582–91.
23. Makker J. Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2015;21:11353–61.
24. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in irritable bowel syndrome: a twin study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1340–4.
25. Pickett-Blakely O. Obesity and irritable bowel syndrome: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol* 2014;10:411–6.
26. Lee CG, Lee JK, Kang Y-S ym. Visceral Abdominal Obesity Is Associated With an Increased Risk of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2015;110:310–9.
27. Sadik R, Björnsson E, Simrén M. The relationship between symptoms, body mass index, gastrointestinal transit and stool frequency in patients with irritable bowel syndrome: *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:102–8.
28. Lee YJ. Irritable bowel syndrome: Emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2014;20:2456–69.
29. Chey WY, Jin HO, Lee MH, Sun SW, Lee KY. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1499–506.
30. Törnblom H, Van Oudenhove L, Sadik R, Abrahamsson H, Tack J, Simrén M. Colonic Transit Time and IBS Symptoms: What's the Link? *Am J Gastroenterol* 2012;107:754–60.
31. Caballero-Plasencia AM, Valenzuela-Barranco M, Herrerías-Gutiérrez JM, Esteban-Carretero JM. Altered gastric emptying in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Nucl Med* 1999;26:404–9.
32. Camilleri M. Visceral hypersensitivity: facts, speculations, and challenges. *Gut* 2001;48:125–31.
33. Malagelada J, Malagelada C. Gut Motility Related Symptoms. Kirjassa: Emmanuel A, Quigley E. *Irritable Bowel Syndrome: Diagnosis and Clinical Management*, 1. p. Chichester: Wiley-Blackwell 2013;215–35.
34. Serra J, Azpiroz F, Malagelada J. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2011;48:14–9.

35. Larauche M, Mulak A, Taché Y. Stress and visceral pain: From animal models to clinical therapies. *Exp Neurol* 2012;233:49–67.
36. Qin H-Y. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:14126–31.
37. Marieb EN, Hoehn K. *The Central Nervous System*. Kirjassa: Marieb EN, Hoehn K. *Human Anatomy and Physiology*, 7. p. San Francisco: Pearson Education 2007;430-89.
38. Jones MP, Dilley JB, Drossman D, Crowell MD. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc* 2006;18:91–103.
39. Fadgyas-Stanculete M, Buga A-M, Popa-Wagner A, Dumitrascu DL. The relationship between irritable bowel syndrome and psychiatric disorders: from molecular changes to clinical manifestations. *J Mol Psychiatry* 2014;2:4.DOI: 10.1186/2049-9256-2-4
40. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 2002;122:1140–56.
41. Marieb EN, Hoehn K. *The Digestive System*. Kirjassa: Marieb EN, Hoehn K. *Human Anatomy and Physiology*, 7. p. San Francisco: Pearson Education 2007;882-941.
42. Lee KN, Lee OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:8886–97.
43. DuPont HL. Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1033–42.
44. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkivuokko H ym. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007;133:24–33.
45. El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2015;21:7621–36.
46. Ghoshal U SD. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: Meaningful association or unnecessary hype. *World J Gastroenterol* 2014;20:2482–91.
47. Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Corinaldesi R. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *Gut* 2002;51(suppl 1):i41–44.
48. Matricon J, Meleine M, Gelot A ym. Review article: associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:1009–31.
49. Hayes PA, Fraher MH, Quigley EMM. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management. *Gastroenterol Hepatol* 2014;10:164–74.
50. Johannesson E, Simrén M, Strid H, Bajor A, Sadik R. Physical Activity Improves Symptoms in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:915–22.
51. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable Bowel Syndrome: A Clinical Review. *JAMA* 2015;313(9):949–58.
52. Peters SL, Yao CK, Philpott H, Yelland GW, Muir JG, Gibson PR. Randomised clinical trial: the efficacy of gut-directed hypnotherapy is similar to that of the low FODMAP diet for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:447–59.

53. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE ym. Efficacy of Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics in Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1547–61.
54. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G ym. Non-Celiac Wheat Sensitivity Diagnosed by Double-Blind Placebo-Controlled Challenge: Exploring a New Clinical Entity. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1898–906.
55. Uhde M, Ajamian M, Caio G ym. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut* 2016;0:1–8.DOI:10.1136/gutjnl-2016-311964
56. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2016;55:897–906
57. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MCE, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:256–66.
58. Khanna R, MacDonald JK, Levesque BG. Peppermint Oil for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:505-12.
59. Tazzyman S, Richards N, Trueman AR ym. Vitamin D associates with improved quality of life in participants with irritable bowel syndrome: outcomes from a pilot trial. *BMJ Open Gastroenterol* 2015;2:e000052.DOI:10.1136/bmjgast-2015-000052
60. Macfarlane GT, Macfarlane S. Fermentation in the Human Large Intestine: Its Physiologic Consequences and the Potential Contribution of Prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:S120–7.
61. Rajilić-Stojanović M, Jonkers DM, Salonen A ym. Intestinal Microbiota And Diet in IBS: Causes, Consequences, or Epiphenomena? *Am J Gastroenterol* 2015;110:278–87.
62. Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients* 2013;5:1417–35.
63. Roberfroid MB. Inulin-type fructans: functional food ingredients. *J Nutr* 2007;137(suppl 11):S2493-502.
64. Campbell JM, Bauer LL, Fahey, GC, Hogarth AJCL, Wolf BW, Hunter DE. Selected Fructooligosaccharide (1-Kestose, Nystose, and 1<sup>F</sup>-β-Fructofuranosylnystose) Composition of Foods and Feeds. *J Agric Food Chem* 1997;45:3076–82.
65. Auerbach M, Dedman A. Bulkin Agents - Multi-Functional Ingredients. Kirjassa: O’Donnel K, Kearsley MW. *Sweeteners and Sugar Alternatives in Food Technology*, 2. p. Chichester: Wiley-Blackwell 2012;434–69.
66. Smiderle FR, Carbonero ER, Sasaki GL, Gorin PAJ, Iacomini M. Characterization of a heterogalactan: Some nutritional values of the edible mushroom *Flammulina velutipes*. *Food Chem* 2008;108:329–33.
67. Sangwan V, Tomar SK, Singh RRB, Singh AK, Ali B. Galactooligosaccharides: Novel Components of Designer Foods. *J Food Sci* 2011;76:103–11.
68. Van den Ende W. Multifunctional fructans and raffinose family oligosaccharides. *Front Plant Sci* 2013;4:e247.DOI:10.3389/fpls.2013.00247
69. Kuo TM, Van Middlesworth JF, Wolf WJ. Content of Raffinose Oligosaccharides and Sucrose in Various Plant Seeds. *J Agric Food Chem* 1988;36:32–6.

70. Hillilä M. Laktoosi-intoleranssi. *Duodecim* 2007;123:2743–6.
71. Rumessen JJ. Fructose and Related Food Carbohydrates: Sources, Intake, Absorption, and Clinical Implications. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:819–28.
72. Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management. *J Am Diet Assoc* 2006;106:1631–9.
73. Latulippe ME, Skoog SM. Fructose Malabsorption and Intolerance: Effects of Fructose with and without Simultaneous Glucose Ingestion. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2011;51:583–92.
74. Gibson PR, Newnham E, Barrett JS, Shepherd SJ, Muir JG. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;25:349–63.
75. Grabitske HA, Slavin JL. Gastrointestinal Effects of Low-Digestible Carbohydrates. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009;49:327–60.
76. Yao CK, Tan H-L, van Langenberg DR ym. Dietary sorbitol and mannitol: food content and distinct absorption patterns between healthy individuals and patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2014;27:263–75.
77. Zacharis C. Xylitol. Kirjassa: O'Donnel K, Kearsley MW. *Sweeteners and Sugar Alternatives in Food Technology*, 2. p. Chichester: Wiley-Blackwell 2012;347–77.
78. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:252–8.
79. Barrett JS. Extending Our Knowledge of Fermentable, Short-Chain Carbohydrates for Managing Gastrointestinal Symptoms. *Nutr Clin Pract* 2013;28:300–6.
80. Laatikainen R. Miksi ja miten FODMAP-rajoitteinen ruokavalio? Kirjassa: Laatikainen R. *Herkän vatsan valinnat - Suolisto kuntoon ruokavaliolla*, 1. p. Helsinki: Kirjapaja 2015;31–52.
81. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS ym. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome: Dietary FODMAPs and IBS symptoms. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1366–73.
82. Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL ym. Fermentable Carbohydrate Restriction Reduces Luminal Bifidobacteria and Gastrointestinal Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *J Nutr* 2012;142:1510–8.
83. 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.
84. Pedersen N, Andersen NN, Végh Z, Jensen L, Ankersen DV, Felding M, et al. Ehealth: Low FODMAP diet vs *Lactobacillus rhamnosus* GG in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:16215–26.
85. Laatikainen R, Koskenpato J, Hongisto S-M ym. Randomised clinical trial: low-FODMAP rye bread vs. regular rye bread to relieve the symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:460–70.
86. de Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA ym. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract* 2013;67:895–903.

87. Pedersen N, Vegh Z, Burisch J ym. Ehealth monitoring in irritable bowel syndrome patients treated with low fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols diet. *World J Gastroenterol* 2014;20:6680–4.
88. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T ym. Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome as Well as Traditional Dietary Advice: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015;149:1399–1407.
89. Shepherd SJ, Lomer MCE, Gibson PR. Short-Chain Carbohydrates and Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol* 2013;108:707–17.
90. Gibson PR, Shepherd SJ. Food Choice as a Key Management Strategy for Functional Gastrointestinal Symptoms. *Am J Gastroenterol* 2012;107:657–66.
91. Bouhnik Y, Flourié B, Riottot M ym. Effects of fructo-oligosaccharides ingestion on fecal bifidobacteria and selected metabolic indexes of colon carcinogenesis in healthy humans. *Nutr Cancer* 1996;26:21–9.
92. Davis LMG, Martínez I, Walter J, Hutkins R. A dose dependent impact of prebiotic galactooligosaccharides on the intestinal microbiota of healthy adults. *Int J Food Microbiol* 2010;144:285–92.
93. Cook SI, Sellin JH. Review article: short chain fatty acids in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:499–507.
94. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015;64:93–100.
95. Hayes P, Corish C, O'Mahony E, Quigley EMM. A dietary survey of patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2014;27:36–47.
96. Andersson R, Fransson G, Tietjen M, Åman P. Content and Molecular-Weight Distribution of Dietary Fiber Components in Whole-Grain Rye Flour and Bread. *J Agric Food Chem* 2009;57:2004–8.
97. Shepherd S, Parker F, Muir J, Gibson P. Dietary Triggers of Abdominal Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome: Randomized Placebo-Controlled Evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:765–71.
98. Molis C, Flourié B, Ouarne F ym. Digestion, excretion, and energy value of fructooligosaccharides in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 1996;64:324–8.
99. Rumessen JJ, Gudmand-Høyer E. Fructans of chicory: intestinal transport and fermentation of different chain lengths and relation to fructose and sorbitol malabsorption. *Am J Clin Nutr* 1998;68:357–64.
100. Ibrügger S, Vignæs LK, Blennow A ym. Second meal effect on appetite and fermentation of wholegrain rye foods. *Appetite* 2014;80:248–56.
101. Karppinen S, Myllymäki O, Forssell P, Poutanen K. Fructan Content of Rye and Rye Products. *Cereal Chem* 2003;80:168–71.
102. Gorton LA, Bakhoun M, van der Maarel H. Formulating. Kirjassa: Pylar EJ, Gorton LA. *Baking Science & Technology, Volume II*, 4. p. Kansas City: Sosland Publishing Co. 2009;213–20.
103. Viinamäki M. Fruktanivapaan ruiskin hiilihydraattimetabolia. Maisterintutkielma. University of Helsinki, Faculty of Agriculture and Forestry, Department of Food and Environmental Sciences; 2015.
104. Sriwatanakul K, Kelvie W, Lasagna L, Calimlim JF, Weis OF, Mehta G. Studies with different types of visual analog scales for measurement of pain. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:234–9.

105. Bengtsson M, Ohlsson B, Ulander K. Development and psychometric testing of the Visual Analogue Scale for Irritable Bowel Syndrome (VAS-IBS). *BMC Gastroenterol* 2007;7:16.DOI:10.1186/1471-230X-7-16
106. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:395–402.
107. Wiklund IK, Fullerton S, Hawkey CJ ym. An irritable bowel syndrome-specific symptom questionnaire: development and validation. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:947–54.
108. Drossman DA, Patrick DL, Whitehead WE ym. Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol* 2000;95:999–1007.
109. Simrén M, Stotzer P-O. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut* 2006;55:297–303.
110. Levitt MD. Production and excretion of hydrogen gas in man. *N Engl J Med* 1969;281:122–7.
111. Di Stefano M, Mengoli C, Bergonzi M, Pagani E, Corazza GR. Hydrogen breath test and intestinal gas production. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(suppl 2):36–8.
112. Di Stefano M, Strocchi A, Malservisi S, Veneto G, Ferrieri A, Corazza GR. Non-absorbable antibiotics for managing intestinal gas production and gas-related symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1001–8.
113. Lee KN, Lee OY, Koh DH ym. Association between Symptoms of Irritable Bowel Syndrome and Methane and Hydrogen on Lactulose Breath Test. *J Korean Med Sci* 2013;28:901–7.
114. Food and Drink Administration. Smartpill GI Monitoring System, version 2.0. Market approval notification. Silver Springs, MD: Department of Health and Human Services, FAO, 2009.
115. Traverso G, Ciccarelli G, Schwartz S ym. Physiologic Status Monitoring via the Gastrointestinal Tract. *PLoS ONE* 2015;10:e0141666.DOI:10.1371/journal.pone.0141666
116. Saad RJ, Hasler WL. A technical review and clinical assessment of the wireless motility capsule. *Gastroenterol Hepatol* 2011;7:795–804.
117. Maqbool S, Parkman HP, Friedenber FK. Wireless Capsule Motility: Comparison of the SmartPill® GI Monitoring System with Scintigraphy for Measuring Whole Gut Transit. *Dig Dis Sci* 2009;54:2167–74.
118. Camilleri M, Thorne NK, Ringel Y ym. Wireless pH-motility capsule for colonic transit: prospective comparison with radiopaque markers in chronic constipation: Wireless motility capsule vs ROM for colon transit. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:874–e233.
119. Lalezari D. Gastrointestinal pH profile in subjects with irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol* 2012;25:333–7.
120. Farmer AD. Caecal pH is a biomarker of excessive colonic fermentation. *World J Gastroenterol* 2014;20:5000–7.
121. Ringel-Kulka T, Choi CH, Tamas D ym. Altered Colonic Bacterial Fermentation as a Potential Pathophysiological Factor in Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1339–46.
122. DuPont AW, Jiang Z-D, Harold SA, Snyder N, Galler GW, Garcia-Torres F, et al. Motility Abnormalities in Irritable Bowel Syndrome. *Digestion* 2014;89:119–23.

123. Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ* 1990;300:230–5.
124. Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer DH. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:916–31.
125. Mustajoki P. Painoindeksi (BMI). *Lääkärikirja Duodecim*, 12.10.2015 (viitattu 15.8.2016). [www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk01001](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk01001)
126. 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.
127. Brunger L, Smith A, Re R ym. Validation of an iPad visual analogue rating system for assessing appetite and satiety. *Appetite* 2015;84:259–63.
128. Pasricha PJ, Parkman HP. Gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:1–7.
129. Cassilly D, Kantor S, Knight LC ym. Gastric emptying of a non-digestible solid: assessment with simultaneous SmartPill pH and pressure capsule, antroduodenal manometry, gastric emptying scintigraphy: Gastric emptying of a non-digestible capsule. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:311–9.
130. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, Ravitsemusyksikkö. Ruisleipä, perinteinen, vesi, täysjyväruisjauho. Fineli. Elintarvikkeiden koostumustietokanta. Versio 17. Helsinki 2016 (viitattu 26.8.2016). [www.fineli.fi/fineli/fi/elintarvikkeet/1009?q=ruisleip%C3%A4&foodType=ANY&portionUnit=G&portionSize=100&sortByColumn=name&sortOrder=asc&component=2331&](http://www.fineli.fi/fineli/fi/elintarvikkeet/1009?q=ruisleip%C3%A4&foodType=ANY&portionUnit=G&portionSize=100&sortByColumn=name&sortOrder=asc&component=2331&)

## **Liite 1. Tutkimushenkilöehdokkaan tiedote**

### **TIEDOTE TUTKITTAVALLE**

#### **Ruisleivän fermentoituvat hiilihydraatit ja aterianjälkeiset vatsaoireet ärtyvän suolen oireyhtymää sairastavilla - Ruisleipä ja vatsaoireet -tutkimus**

Hyvä koehenkilöehdokas,

Kiitos mielenkiinnostanne Ruisleipä ja vatsaoireet -tutkimusta kohtaan. Tässä tiedotteessa kerrotaan kokeen käytännön toteutuksesta ja selvitetään, mitä koehenkilöksi ryhtyminen edellyttää. Olemme yrittäneet sisällyttää tähän tiedotteeseen kaiken sen, mitä koehenkilöiltä vaaditaan. Jos jokin asia vielä tämän tiedotteen luettuanne askarruttaa, ottakaa yhteyttä allekirjoittaneisiin.

Haluamme varmistua koehenkilöittemme sopivuudesta tutkimukseen ennen tutkimuksen alkua. Tämän takia pyydämme teitä täyttämään huolellisesti tämän tiedotteen liitteenä olevat esitieto- ja IBS-kyselylomakkeet ja yhteystietolomakkeen, ja toimittamaan ne oheisessa palautuskuoressa viikon kuluessa lomakkeiden saamisesta. Älkää irrottako lomakkeita toisistaan. Koodaamme esitieto- ja IBS-lomakkeet ja säilytämme ne erillään yhteystiedoista lukitussa tilassa. Jos ette lomakkeista saamiemme tietojen perusteella sovellu tutkimukseen, teille ilmoitetaan henkilökohtaisesti. Lomakkeiden perusteella sisäänottokriteerit täyttävien henkilöiden lopullinen soveltuvuus tutkimukseen arvioidaan laboratoriokokeiden ja lääkärintarkastuksen perusteella. Otamme teihin yhteyttä sopivien aikojen varaamiseksi.

Kaikki teitä koskevat tulokset ja antamanne tiedot käsitellään luottamuksellisina koko tutkimuksen ajan. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin HUS:n medisiininen eettinen toimikunta on antanut lausunnon tutkimussuunnitelmasta.

Esitieto- ja IBS-kyselylomakkeen täyttäminen ja seulontatutkimuksiin osallistuminen eivät velvoita teitä osallistumaan tutkimukseen ja koehenkilönä teillä on luonnollisesti oikeus luopua kokeesta missä vaiheessa tahansa.

Älkää epäröikö ottaa meihin yhteyttä kaikissa tutkimusta koskevissa kysymyksissä - vastaamme mielellämme.

Laura Pirkola,  
ETK, tutkija  
laura.pirkola@helsinki.fi  
p. 040 4605089

Riitta Freese, ETT, dos., päättökija,  
rekisterinpitäjä  
riitta.freese@helsinki.fi  
p. 029 415 8202

Elintarvike- ja ympäristötieteiden laitos, ravitsemustiede  
PL 66 (Viikki, Agnes Sjöberginkatu 2), 00014 Helsingin yliopisto



## **Tutkimuksen taustaa**

Kuitupitoinen ruisleipä sisältää runsaasti hiilihydraatteja, joita paksusuolen mikrobit voivat fermentoida, jolloin syntyy mm. kaasuja. Herkästi paksusuolella fermentoituvia hiilihydraatteja kutsutaan FODMAP-hiilihydraateiksi (fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols). Monet ärtyvän suolen oireyhtymää (irritable bowel syndrome, IBS) sairastavat potilaat saavat herkästi vatsaoireita ruisleivästä.

Tämän ateriakokeen tarkoituksena on selvittää, vaikuttaako vähemmän fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä tavallista ruisleipää lievemmin IBS-potilaiden vatsaoireisiin ja mahasuolikanavan sisäisiin olosuhteisiin. Tutkimuksessa mitataan kahden eri ruisleivän vaikutusta vatsaoireisiin, uloshengitysilman vetytipoisuuteen sekä suoliston sisäisiin olosuhteisiin. Suoliston sisäisiä olosuhteita mitataan SmartPill®-kapselilla. SmartPill on pienikokoinen nieltävä kapseli, joka lähettää keräämäänsä tietoa langattomasti vastaanottimeen.

Tutkimus tehdään Helsingin yliopiston elintarvike- ja ympäristötieteiden laitoksella ravitsemustieteen osastolla. Tutkimuksesta vastaava lääkäri on LT, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri Markku Hillillä, lääkärikeskus Aava. Tutkimus tehdään yhteistyössä Turun yliopiston ja Fazerin kanssa, joka on myös tutkimuksen rahoittaja.

## **Kokeen kulku lyhyesti**

Tutkimus toteutetaan helmi-toukokuussa 2016 Helsingin yliopiston ravitsemustieteen osastolla. Tutkimukseen valitaan 8 koehenkilöä. Tutkimukseen kuuluu yhteensä seitsemän käyntiä: laboratorionkäynti, lääkärintarkastus, tutkimustapaaminen, kaksi koepäivää ja kaksi muuta tapaamista. Laboratorio- ja lääkärikäynnit suoritetaan Helsingin Kampissa lääkärikeskus Aavan tiloissa. Tutkimustapaaminen ja tutkimuksen varsinaiset koepäivät sijoittuvat Helsingin Viikkiin (Helsingin yliopisto, elintarvike- ja ympäristötieteiden laitos, Agnes Sjöbergin katu 2).

Jokainen koehenkilö osallistuu tutkimukseen kahtena erillisenä tutkimuspäivänä, joiden välissä 2-4 viikkoa kestävä tauko. Kumpaankin tutkimuspäivään kuluu noin 7 tuntia. Toisena tutkimuspäivänä tutkittava syö vähän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävää ruisleipää ja toisena päivänä tavanomaista ruisleipää. Leipien järjestys on satunnaistettu, eikä tutkittava itse tiedä, kumpaa leipää kunakin tutkimuspäivänä syö. Kumpanakin tutkimuspäivän aamuna tutkittava nielee SmartPill-kapselin sekä syö koeaterian. SmartPill-kapseli etenee suolistossa vielä koepäivän jälkeen, ja kumpikin koejakso loppuu kapselin poistuessa ulosteiden mukana.

## **Koehenkilöt**

Tutkittavana ovat aikuiset, normaalipainoiset tai ylipainoiset (BMI 18,5–30 kg/m<sup>2</sup>) naiset. Tutkittavilla on diagnosoitu ärtyvän suolen oireyhtymä. Tutkimukseen osallistumisen esteenä ovat raskaus ja imetys, säännöllinen tupakointi, keliakia, sydämen tahdistin tai muu implantoitu lääketieteellinen sähköinen laite, merkittävä vatsaleikkaus kuten suoliresektio (umpilisäkeleikkaus, sappileikkaus tai gynekologinen leikkaus ei ole este), Crohnin tauti tai akuutti umpipussintulehdus eli divertikuliitti, nielemisvaikeus, vaikea dyspepsia eli ylävatsakipu syömisestä ja lääkkeiden oton yhteydessä, mahalaukun bezoaari, epäily suoliston ahtaumasta, vaikea ummetus, suolen liikkeisiin eli motiliteettiin vaikuttava lääkitys, hormonaalinen, munuais-, veri- tai maksaperäinen sairaus (esim. diabetes, kilpirauhasen vajaatoiminta) tai osallistuminen toiseen kliiniseen tutkimukseen alle 2 kk ennen tutkimuksen alkua.

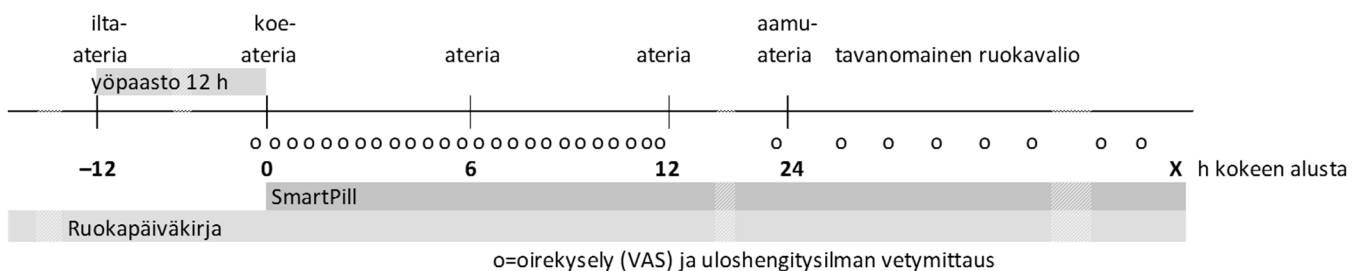
Seulontatutkimuksiin (esitetietolomakkeiden täyttäminen, laboratorionkokeet sekä lääkärintarkastus) osallistuneille henkilöille ilmoitetaan tutkimukseen hyväksymisestä tai tutkimuksesta karsitumisesta. Karsituneille kerrotaan, mistä syystä heitä ei ole voitu tutkimukseen ottaa. Koehenkilöehdokkaat saavat seulontatuloksensa tietoonsa joko karsitumisilmoituksen yhteydessä tai tutkimuksen kokeellisen osan päätyttyä (koehenkilöiksi hyväksytyt).

Tutkimuksen ajan koehenkilöt pitävät elintapansa ja ruokavalionsa entisellään. Kuitenkin kumpaakin koepäivää edeltävän illan ja koepäivää seuraavaan aamun välillä tutkittava saa syödä ja juoda vain tutkimusryhmän antamia aterioita sekä vettä ja kohtuullisesti kahvia tai teetä. Lisäksi on huomattava, että SmartPill-vastaanottimen käyttö estää reippaan liikunnan sekä suihkussa käymisen.

Koehenkilöt allekirjoittavat kirjallisen suostumuksen kokeeseen osallistumisesta. Koehenkilöillä on oikeus keskeyttää koe missä vaiheessa tahansa syytä ilmoittamatta, eikä keskeyttäminen vaikuta tutkittavan asemaan, kohteluun tai oikeuteen saada jatkohoitoa nyt tai vastaisuudessa. Myös tutkimuksen suorittajalla on oikeus keskeyttää tutkimus. Esitietolomakkeet ja muut tutkimuksessa kerättävät lomakkeet koodataan ja säilytetään erillään yhteystiedoista. Kaikki kokeen aikana kerättävät tiedot ovat luottamuksellisia ja niitä säilytetään lukitussa tilassa. Sähköisessä aineistossa on ainoastaan koehenkilönumero, ei nimeä. Tutkimuksesta kirjoitettavissa julkaisuissa tulokset ilmaistaan tilastollisina tunnuslukuina. Mikäli katsotaan tarpeelliseksi julkaista yksittäisten koehenkilöiden tuloksia, ei niistä paljastu koehenkilöiden henkilöllisyys.

### Koejaksot

Ennen varsinaisia koepäiviä koehenkilö käy tutkimustapaamisessa Viikissä. Tutkimustapaamisen yhteydessä tutkittavan kanssa käydään läpi tutkimuksen kulku, SmartPill-laitteen toiminta ja käyttö, uloshengitysilman vetymittaukset ja oirepäiväkirjan sekä ruokapäiväkirjan täyttäminen. Tapaamisessa tutkittava myös mitataan, punnitaan ja hänelle tehdään kehonkoostumusanalyysi bioimpedanssiin perustuvalla InBody-laitteella. Tapaamisessa tutkittava allekirjoittaa suostumuksen osallistumisesta ja hänen kanssaan sovitaan koepäivien aikataulu.



Kuva 1. Koejakson kulku

Koejakson kulku on esitetty kuvassa 1. Kukin koehenkilö osallistuu tutkimukseen kahtena erillisenä tutkimuspäivänä. Koehenkilöt saapuvat tutkimukseen aamulla 12 tunnin yöpaaston jälkeen. Tutkimuspäivä alkaa klo 7.30 – 9.00 uloshengitysilman vetymittauksella sekä oirepäiväkirjan täyttämällä. Koeaamujen aterioihin kuuluu SmartPill-kapseli, 4 dl vettä ja neljä viipaletta ruisleipää (vähän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä leipä tai tavanomainen leipä) leivänpäällisineen sekä kahvia tai teetä.

Tutkimusaterian nauttimista seuraa 6 tunnin seuranta-aika tutkimuspaikassa, jonka aikana tutkittava voi tehdä rauhallisesti haluamiaan asioita, kuten työskennellä tietokoneella tai lukea. Seurannan aikana tutkittava ei saa syödä tai juoda mitään veden lisäksi. Tutkittava pitää SmartPill-vastaanotinta mukanaan kaulapussissa koko ajan. Seurannan aikana tutkittava mittaa puolen tunnin välein uloshengitysilman vetypitoisuutta mittauslaitteella ja täyttää oirepäiväkirjaa koetuista vatsaoireista. Seurannan lopussa tutkittava saa standardiaterian, joka sisältää keittoa ja samaa leipää kuin koeateriaalla. Koeaterian jälkeen tutkittava voi poistua tutkimuspaikasta. Tutkittava jatkaa uloshengitysilman vetypitoisuuden mittaamista ja oirepäiväkirjojen täyttämistä lomakkeille puolen tunnin välein, kunnes koeateriasta on kulunut 12 tuntia. Koepäivää seuraavina päivinä tutkittava jatkaa vetymittauksia ja oirepäiväkirjan täyttämistä kolmen tunnin välein heräämisestä nukkumaan menoon saakka kunnes kapseli poistuu ulosteiden mukana.

Poistuessaan tutkimuspaikalta tutkittava saa mukaansa SmartPill-vastaanottimen, oirepäiväkirja-lomakkeet, vetypitoisuutta mittaavan laitteen, standardiateriat koepäivän iltaa ja seuraavaa aamua varten sekä astian ja muut tarvikkeet ulosteiden seuraamista varten. Tutkittavan tulee seurata SmartPill-kapselin poistumista ulosteissa. Käytetty SmartPill -kapseli laitetaan roska-astiaan tai huuhdotaan wc-istuimeen ulosteiden kanssa. Tutkittava pitää SmartPill-vastaanotinta mukanaan, kunnes kapseli on poistunut ulosteiden mukana. Sen jälkeen tutkittava palauttaa vastaanottimen tutkijalle vetymittauslaitteen, oirepäiväkirjojen ja vetymittausten tulosten sekä ruokapäiväkirjojen kanssa.

### Tutkimukseen valmistautuminen

Kumpaakin tutkimuspäivää edeltävän päivän aamuna tutkittava alkaa pitää ruokapäiväkirjaa, jonka täyttämistä jatketaan, kunnes SmartPill-kapseli on poistunut ulosteiden mukana tai sen nielemisestä on kulunut viisi vuorokautta. Tutkimuspäivää edeltävänä päivänä tutkittava saa syödä normaalisti iltapalaa lukuun ottamatta. Iltapala on standardoitu ja tutkittava saa sen tutkimusryhmältä. Standardi-iltapala nautitaan ennen yöpaaston aloittamista.

Aamun ensimmäinen vetymittausnäyte otetaan klo 7.30–9.00 yöpaaston (12 tuntia) jälkeen. Paastoaminen alkaa siis viimeistään 19.30–21.00 riippuen koepäivän aikataulusta. Paaston aikaiset 12 tuntia tulee olla kokonaan syömättä, ja paaston aikana saa juoda vain kohtuullisesti vettä.

### Mittaukset

Vatsaoireita tutkitaan lomakkeilla, jossa eri oireiden voimakkuus merkitään omalle janalleen. Ulostustiheyttä ja ulosteen koostumusta seurataan samalla lomakkeella erillisellä kyselyllä. Uloshengitysilman vetypitoisuutta mitataan Gastrolyzer® -analyysilaitteella. Tutkittava käyttää Gastrolyzeria itsenäisesti ja kirjaa mittausten tulokset ylös samalle lomakkeelle oirekyselyn kanssa. Laite on helppokäyttöinen ja muistuttaa alkometriä.

SmartPill® on pienikokoinen langaton kapseli, joka mittaa reaaliaikaisesti mahasuolikanavasta lämpötilaa, painetta ja pH:ta läpikulkumatkansa ajan. SmartPill-laitteistoon kuuluu n. 27 mm pitkä ja halkaisijaltaan 12 mm kokoinen nieltävä kertakäyttöinen kapseli ja vastaanotin, johon kapseli lähettää reaaliaikaisesti keräämäänsä dataa.



Kuvat SmartPill-laitteistosta ja nieltävästä kapselista

### Ateriat

Tutkimukseen liittyvät ateriat koostuvat tavallisista, kaupasta löytyvistä tai niitä vastaavista elintarvikkeista. Tutkimuksessa käytettävä tavanomainen ruisleipä ja vastaava vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä valmistetaan Fazer Leipomot Oy:ssä. Varsinaiseen koeateriaan kuuluu neljä viipaletta leipää, ja kahteen muuhun standardiateriaan (keittolounas ja päivällinen) kuuluu kuhunkin kaksi viipaletta leipää varsinaisen ruoan lisäksi. Kaikkiaan koepäivänä syödään siis 8 viipaletta ruisleipää. Tutkimuspäivää edeltävän illan ja seuraavan aamun standardiateriaan kuuluu kaurapuuroa.

### **Hyödyt ja haitat koehenkilölle**

Koehenkilöt saavat tietoa terveydentilastaan osallistumalla tutkimukseen. He saavat tietoonsa laboratoriotutkimusten, lääkirintarkastuksen ja kehonkoostumusmittauksen tulokset. Tiedot annetaan tutkittaville kokeellisen osuuden päättyessä. Tutkimuksen päätyttyä tutkittaville toimitetaan myös lyhyt yhteenveto kokeen aikaisista mittaustuloksista. Tutkittava saa myös kokeeseen liittyvät ateriat tutkimusryhmältä. Tutkittaville ei makseta palkkiota, mutta tutkimukseen osallistumisesta aiheutuneet kohtuulliset matkakulut pääkaupunkiseudulla korvataan.

Yleisesti tutkimuksesta on hyötyä kehitettäessä vähemmän vatsaoireita aiheuttavaa ruisleipää. Tutkimus antaa myös lisätietoa SmartPill-kapselin käytöstä vatsaoireiden tutkimisessa.

Tutkimuksen mahdolliset haitat koehenkilöille liittyvät tutkimusjaksoihin sekä SmartPill-kapselin käyttöön. Tutkittavat joutuvat viettämään kaksi erillistä noin seitsemän tuntia kestävää jaksoa tutkimuspaikassa. Tutkittavat joutuvat kahdesti noudattamaan rajoitettua, standardiaterioihin perustuvaa ruokavaliota kerrallaan noin 36 tunnin ajan. Tutkimukseen liittyvät hengitysilman vetymittaukset, oirepäiväkirjan ja ruokapäiväkirjan täyttö on jossain määrin sitovia. Tutkittaville saattaa aiheutua väliaikaisia vatsaoireita tutkimuksessa käytetyistä leivistä.

Tutkittavalle aiheutuu haittaa siitä, että hän joutuu pitämään SmartPill-vastaanotinta koko ajan päällään kapselin poistumiseen saakka, mikä estää esimerkiksi suihkussa käymisen ja reippaan liikunnan. Jotkut tutkittavat saattavat kokea kapselin nielaisun epämiellyttävänä. Tutkittavat myös joutuvat seuraamaan kapselin poistumista ulosteissaan. MRI-kuvantamista (magneettikuvaus) ei saa suorittaa SmartPill-kapselin ollessa mahasuolikanavassa. SmartPill:n käytöstä tutkittaville aiheutuva terveydellinen riski on pieni. Huolellisen alkututkimuksen ja kuitupitoisten aterioiden ansiosta on hyvin pieni todennäköisyys sille, että kapseli ei poistu ulosteiden mukana 5 päivän kuluessa. Mikäli kapselin epäillään jääneen mahasuolikanavaan tai aiheuttaneen tukkeuman, tutkittavalle tulee tehdä vatsan alueen röntgenkuvaus ja ryhtyä tarvittaviin jatkotoimenpiteisiin. Jos tutkittava ei havaitse kapselin poistumista ulosteiden mukana 5 päivän kuluessa sen nielemisestä, hänen tulee olla yhteydessä kokeen käytännön suorittajaan (Laura Pirkola, puh.040 4605089). Mikäli tutkittava havaitsee suolen tukkeumaan viittaavia oireita (pahoinvointi, hyvin voimakas vatsakipu, kuume) hänen tulee olla viipymättä yhteydessä kokeen käytännön suorittajaan tai hakeutua oman kuntansa päivystävään sairaalaan. Helsingin yliopistolla on julkisyhteisön vastuuvakuutus ja Fazer Leipomot Oy:llä on tuotevastuuvakuutus tuotevirheiden varalle.

### **Tutkimuksen rekisteröinti ja tutkimustulosten julkaisutapa**

Tutkimuksessa kerättäviä tunnistetietoja käsittelevät vain tutkimuksen käytännön toteutuksen hoitava Laura Pirkola, tutkimuksesta vastaava tutkija ja tutkimusrekisterin pitäjä dos. Riitta Freese sekä vastuulääkäri Markku Hillilä. Tunnistetietoja ei luovuteta ulkopuolisille. Välittömiä tunnistetietoja sisältävät lomakkeet hävitetään, kun se on kokeen tulosten julkaisemisen kannalta mahdollista, oletettavasti vuoden 2016 loppuun mennessä. Sekaannusten välttämiseksi kokeen käytännön suorittajalla (Laura Pirkola) on käytössään luettelo, jossa on koehenkilöiden nimet ja koehenkilönumerot. Luettelo säilytetään erillään tuloslomakkeista ja hävitetään tutkimuksen käytännön osuuden päättyttyä. Potilasasiakirjat säilytetään Lääkärikeskus Aavassa normaalin potilasasiakirjakäytännön mukaan. Tutkimus rekisteröidään kansainväliseen kliinisten tutkimusten rekisteriin (ISRCTN-rekisteri; <http://www.isrctn.org/>). ETK Laura Pirkola tekee tutkimuksesta ravitsemustieteen maisterintutkielman, joka julkaistaan vuoden 2016 aikana. Tutkimuksen pohjalta laaditaan myös tutkimusryhmän yhteisjulkaisuna tieteellinen artikkeli, joka lähetetään julkaistavaksi alan kansainväliseen vertaisarvioituun lehteen.

## Liite 2. Tutkimuksen seulontavaiheen esitietolomake

### ESITIELOMAKE ”Ruisleipä ja vatsaoireet” -tutkimus

Tutkimusnumero (tutkija täyttää): \_\_\_\_\_

Päivämäärä (pv,kk,vuosi): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ .2016

1. Ikä (v) \_\_\_\_\_

2. Pituus (cm): \_\_\_\_\_

3. Paino (kg): \_\_\_\_\_

#### 4. Oletteko raskaana tai imetättekö? Ympyröikää toinen vaihtoehdoista.

0 En ole raskaana tai imetä

1 Olen raskaana tai imetän

#### 5. Onko teillä jokin krooninen sairaus tai allergia? Jos on, niin mikä/mitkä?

---

---

---

---

#### 6. Oletteko ollut leikkauksessa? Jos olette, mikä leikkaus/ mitä leikkauksia teille on tehty ja milloin?

---

---

---

---

#### 7. Onko teillä sydämen tahdistin tai muu implantoitu lääketieteellinen sähköinen laite? Ympyröikää toinen vaihtoehdoista.

0 Ei

1 Kyllä, mikä: \_\_\_\_\_

#### 8. Käytättekö säännöllisesti jotain lääkettä? Jos käytätte, mitä lääkettä ja millaisella annostuksella? Kirjatkaa tähän kunkin lääkkeen nimi, vahvuus (esim. milligrammoissa) ja annos päivässä (esim. 2 tablettia/pv). Tähän kirjataan sekä ilman reseptiä käytetyt että reseptillä määrätyt lääkkeet.

---

---

---

---

---

---

---

---

#### 9. Kärsittekö vaikeasta ummetuksesta (ulostuskertoja on viikossa kaksi tai vähemmän)? Ympyröikää toinen vaihtoehdoista.

0 En

1 Kyllä

**10. Kärsittekö kuukautisiin liittyvistä kivuista? Ympyröikää yksi vaihtoehto.**

- 0 En yleensä
- 1 Toisinaan
- 2 Usein
- 3 Aina tai lähes aina kuukautisten yhteydessä

**11. Oletteko saanut lääkäriltänne ärtyvän suolen oireyhtymä -diagnoosin ennen tätä tutkimusta? Ympyröikää toinen vaihtoehtoista.**

- 0 En ole
- 1 Kyllä

**12. Noudatatteko parhaillaan jotain ruokavaliota ärtyvän suolen oireyhtymän oireiden hallitsemiseksi? Ympyröikää yksi vaihtoehtoista.**

- 0 En
- 1 FODMAP-hiilihydraatteja rajoittavaa ruokavaliota
- 2 Jotain muuta, mitä: \_\_\_\_\_

**13. Onko teillä lääkärin diagnosoima keliakia? Ympyröikää toinen vaihtoehtoista.**

- 0 Ei
- 1 Kyllä

**14. Onko teillä lääkärin diagnosoima laktoosi-intoleranssi? Ympyröikää toinen vaihtoehtoista.**

- 0 Ei
- 1 Kyllä

**15. Noudatatteko laktoositonta tai vähälaktoosista ruokavaliota? Ympyröikää yksi vaihtoehtoista.**

- 0 En kumpaakaan
- 1 Vähälaktoosista (HYLA- ja/tai Into-tuotteet käytössä)
- 2 Laktoositonta ruokavaliota

**16. Noudatatteko jotain muuta erityisruokavaliota (esim. kasvisruokavalio)? Ympyröikää toinen vaihtoehtoista.**

- 0 En noudata
- 1 Noudatan, mitä: \_\_\_\_\_

**17. Tupakoitteko säännöllisesti? Ympyröikää toinen vaihtoehtoista.**

- 0 En
- 1 Kyllä

**18. Käyttekö jotain ravintolisää, kuten vitamiini-, hivenaine- tai kuituvalmistetta, probiootteja ja luontaistuotteita (mukaan lukien yrttivalmisteet, maca, goji, pakurikäpää jne.)? Ympyröikää kaikki käyttämäne ravintolisät.**

- 0 Ei käytä ravintolisää
- 1 Vitamiini- ja hivenainevalmisteita (kuten D-vitamiini, rauta, monivitamiinivalmiste jne.)
- 2 Kuituvalmiste (esim. psyllium, pellavansiemen, vehnälese)
- 3 Luontaistuotteet
- 4 Probiootti- eli maitohappobakteerivalmiste
- 5 Muut ravintolisät (kuten kalaöljykapselit tai piparminttuöljy)

**Jos käytätte ravintolisää, luetelkaa tässä mitä valmistetta/ valmisteita käytätte ja kuinka paljon (kauppanimi ja päivittäinen annos).**

---

---

---

---

**19. Millaista leipää syötte säännöllisesti? Ympyröikää kaikki sopivat vaihtoehdot.**

0 En mitään leipää

1 Ruisleipää

2 Vehnäleipää

3 Kauraleipää

4 Ohraleipää

5 Sekaleipää

6 Erilaisia korppuja ja näkkileipiä

7 Gluteenitonta leipää

8 Muuta leipää, mitä: \_\_\_\_\_

20. Tuottaako teille yleensä vaikeuksia niellä suurikokoisia tabletteja, esim. kalkkitabletti?

0 Ei

1 Kyllä

2 En tiedä

21. Oletteko osallistunut joskus kliiniseen tieteelliseen tutkimukseen (esim. lääketutkimus)? Ympyröikää toinen vaihtoehdoista.

0 En

1 Kyllä, milloin: \_\_\_\_\_

### **Liite 3. Tutkimuksen seulontavaiheen IBS-kyselylomake**

#### **IBS-KYSELY ”Ruisleipä ja vatsaoireet” -tutkimus**

**Tutkimusnumero (tutkija täyttää):** \_\_\_\_\_

**Päivämäärä (pv,kk,vuosi):** \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 2016

Täyttäkää kyselykaavake valitsemalla kunkin kysymyksen kohdalla tilannettanne parhaiten kuvaava vaihtoehto ympyröimällä sen numero. Valitkaa kysymyksissä vain yksi vastausvaihtoehto.

**1. Kuinka usein teillä on ollut vatsakipua tai vatsavaivaa (vatsan seudun epämiellyttävää tunnetta) viimeksi kuluneen 3 kuukauden aikana?**

- 0. Ei ollenkaan
- 1. Harvemmin kuin yhtenä päivänä kuukaudessa
- 2. Keskimäärin yhtenä päivänä kuukaudessa
- 3. Kahtena tai kolmena päivänä kuukaudessa
- 4. Keskimäärin yhtenä päivänä viikossa
- 5. Useammin kuin yhtenä päivänä viikossa
- 6. Päivittäin

**2. Esiintyikö yllä kuvattu vatsakipu tai vatsavaiva ainoastaan kuukautisten aikana?**

- 0. Ei
- 1. Kyllä
- 2. Minulla ei ole kuukautisia

**3. Onko teillä ollut yllä kuvattuja oireita vähintään 6 kuukauden ajan?**

- 0. Ei
- 1. Kyllä

**4. Kuinka usein edellä mainittu vatsakipu tai vatsavaiva helpottui ulostamisen jälkeen?**

- 0. Harvoin tai ei ollenkaan
- 1. Toisinaan (noin yhtenä kertana neljästä)
- 2. Usein (noin yhtenä kertana kahdesta)
- 3. Hyvin usein (noin kolmena kertana neljästä)
- 4. Aina

**5. Muuttuiko suolentoimintanne (ulostamistiheys) tavallista tiheämmäksi edellä mainitun vatsakivun tai -vaivan alkaessa?**

- 0. Harvoin tai ei ollenkaan



1. Toisinaan (noin yhtenä kertana neljästä)
2. Usein (noin yhtenä kertana kahdesta)
3. Hyvin usein (noin kolmena kertana neljästä)
4. Aina

**6. Muuttuiko suolentoimintanne tavallista harvemmaksi edellä mainitun vatsakivun tai -vaivan alkaessa?**

0. Harvoin tai ei ollenkaan
1. Toisinaan (noin yhtenä kertana neljästä)
2. Usein (noin yhtenä kertana kahdesta)
3. Hyvin usein (noin kolmena kertana neljästä)
4. Aina

**7. Muuttuiko ulosteenne koostumus tavallista löysemmäksi edellä mainitun vatsakivun tai -vaivan alkaessa?**

0. Harvoin tai ei ollenkaan
1. Toisinaan (noin yhtenä kertana neljästä)
2. Usein (noin yhtenä kertana kahdesta)
3. Hyvin usein (noin kolmena kertana neljästä)
4. Aina

**8. Muuttuiko ulosteenne koostumus tavallista kovemmaksi edellä mainitun vatsakivun tai -vaivan alkaessa?**

0. Harvoin tai ei ollenkaan
1. Toisinaan (noin yhtenä kertana neljästä)
2. Usein (noin yhtenä kertana kahdesta)
3. Hyvin usein (noin kolmena kertana neljästä)
4. Aina

**9. Kuinka usein viimeksi kuluneen 3 kuukauden aikana ulosteenne oli kovaa, kokkaremaista tai papanamaista?**

0. Harvoin tai ei ollenkaan
1. Toisinaan (noin yhtenä kertana neljästä)
2. Usein (noin yhtenä kertana kahdesta)
3. Hyvin usein (noin kolmena kertana neljästä)
4. Aina

**10. Kuinka usein viimeksi kuluneen 3 kuukauden aikana ulosteenne oli löysää tai vetistä?**

0. Harvoin tai ei ollenkaan
1. Toisinaan (noin yhtenä kertana neljästä)
2. Usein (noin yhtenä kertana kahdesta)
3. Hyvin usein (noin kolmena kertana neljästä)
4. Aina

## Liite 4. Vatsaoireiden voimakkuuden ja uloshengitysilman vetypitoisuuden VAS-mittauslomake 1

Täyttöpäivämäärä (pv,kk): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ .2016      Kelloaika: \_\_\_\_ . \_\_\_\_      Tutkimusnumero (tutkija täyttää): \_\_\_\_

Vastatkaa kysymyksiin ennen koeaterian nauttimista sekä 30 minuutin välein 12 tunnin ajan koeaterian nauttimisen jälkeen. Merkitkää oireen voimakkuutta kuvaava pystyviiva janalle.

1. Onko teillä juuri nyt vatsakipua? Jos on, miten voimakasta kipua on? (Tällä ei tarkoiteta kuukautisiin liittyvää kipua)

Ei lainkaan kipua	_____	Hyvin voimakasta kipua
-------------------	-------	------------------------

2. Onko teillä juuri nyt vatsan kouristelua ("krampeja")? Jos on, miten voimakasta kouristelu on?

Ei lainkaan kouristelua	_____	Hyvin voimakasta kouristelua
-------------------------	-------	------------------------------

3. Onko teillä juuri nyt vatsan turvotusta (pullotusta, pingotusta)? Jos on, miten voimakasta turvotus on?

Ei lainkaan turvotusta	_____	Hyvin voimakasta turvotusta
------------------------	-------	-----------------------------

4. Onko teillä juuri nyt ilmavaivoja? Jos on, miten voimakkaita ilmavaivat ovat?

Ei lainkaan ilmavaivoja	_____	Hyvin voimakkaita ilmavaivoja
-------------------------	-------	-------------------------------

5. Pitääkö mahanne juuri nyt ääntä (kurinaa, lorinaa tms.)? Jos on, miten voimakasta ääni on?

Ei lainkaan ääntä	_____	Hyvin voimakasta ääntä
-------------------	-------	------------------------

6. Onko teillä juuri nyt pahoinvointia? Jos on, miten voimakasta pahoinvointi on?

Ei lainkaan pahoinvointia	_____	Hyvin voimakasta pahoinvointia
---------------------------	-------	--------------------------------

7. Onko teillä juuri nyt närästystä (korvennusta rinnassa, poltetta rintalastan alla)? Jos on, miten voimakasta se on?

Ei lainkaan närästystä	_____	Hyvin voimakasta närästystä
------------------------	-------	-----------------------------

8. Onko teillä juuri nyt epämiellyttävää tunnetta ylävatsalla tai ruokailuun liittyvää nopeaa täyttymyksen tunnetta (tässä= "oiretta")? Jos on, miten voimakasta oire on?

Ei lainkaan oiretta	_____	Hyvin voimakasta oiretta
---------------------	-------	--------------------------

9. Onko teillä ollut viimeisen 30 minuutin aikana äkillistä ulostamisen tarvetta? Jos on, miten voimakasta äkillinen ulostamisen tarve on ollut?

Ei lainkaan äkillistä tarvetta	_____	Hyvin voimakasta äkillistä tarvetta
--------------------------------	-------	-------------------------------------

Vetymittauksen tulos: \_\_\_\_\_ ppm

## Liite 5. Vatsaoireiden voimakkuuden ja uloshengitysilman vetypitoisuuden VAS-mittauslomake 2

Täyttöpäivämäärä (pv,kk): \_\_\_\_\_.\_\_\_\_.2016      Kelloaika: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_      Tutkimusnumero (tutkija täyttää): \_\_\_\_\_

Vastatkaa kysymyksiin kolmen tunnin välein koepäivää seuraavasta aamusta alkaen, kunnes SmartPill-kapseli on poistunut ulosteiden mukana.

1.) Onko teillä ollut viimeisen kolmen tunnin aikana vatsakipua? Jos on, miten voimakasta kipua on ollut? (Tällä ei tarkoiteta kuukautisiin liittyvää kipua)

Ei lainkaan kipua	_____	Hyvin voimakasta kipua
----------------------	-------	---------------------------

2. Onko teillä ollut viimeisen kolmen tunnin aikana vatsan kouristelua ("kramppeja")? Jos on, miten voimakasta kouristelu on ollut?

Ei lainkaan kouristelua	_____	Hyvin voimakasta kouristelua
----------------------------	-------	---------------------------------

3. Onko teillä ollut viimeisen kolmen tunnin aikana vatsan turvotusta (pullotusta, pingotusta)? Jos on, miten voimakasta turvotus on ollut?

Ei lainkaan turvotusta	_____	Hyvin voimakasta turvotusta
---------------------------	-------	--------------------------------

4. Onko teillä ollut viimeisen kolmen tunnin aikana ilmavaivoja? Jos on, miten voimakkaita ilmavaivat ovat olleet?

Ei lainkaan ilmavaivoja	_____	Hyvin voimakkaita ilmavaivoja
----------------------------	-------	----------------------------------

5. Onko mahanne pitänyt viimeisen kolmen tunnin aikana ääntä (kurinaa, lorinaa tms.)? Jos on, miten voimakasta ääni on ollut?

Ei lainkaan ääntä	_____	Hyvin voimakasta ääntä
----------------------	-------	---------------------------

6. Onko teillä ollut viimeisen kolmen tunnin aikana pahoinvointia? Jos on, miten voimakasta pahoinvointi on ollut?

Ei lainkaan pahoinvointia	_____	Hyvin voimakasta pahoinvointia
------------------------------	-------	-----------------------------------

7. Onko teillä ollut viimeisen kolmen tunnin aikana närästyä (korvennusta rinnassa, poltetta rintalastan alla)? Jos on, miten voimakasta närästys on ollut?

Ei lainkaan näjästyä	_____	Hyvin voimakasta näjästyä
-------------------------	-------	------------------------------

8. Onko teillä ollut viimeisen kolmen tunnin aikana epämiellyttävää tunnetta ylävatsalla tai ruokailuun liittyvää nopeaa täyttymyksen tunnetta (tässä= "oiretta")? Jos on, miten voimakasta oire on ollut?

Ei lainkaan oiretta	_____	Hyvin voimakasta oiretta
------------------------	-------	-----------------------------

9. Onko teillä ollut viimeisen kolmen tunnin aikana toistuvaa äkillistä ulostamisen tarvetta? Jos on, miten voimakasta toistuva ja äkillinen ulostamisen tarve on ollut?

Ei lainkaan äkillistä tarvetta	_____	Hyvin voimakasta äkillistä tarvetta
-----------------------------------	-------	----------------------------------------

---

Vetymittauksen tulos: \_\_\_\_\_ ppm



## Liite 7. Tutkittavan suostumuslomake

### SUOSTUMUS TUTKIMUKSEEN ”Ruisleivän fermentoituvat hiilihydraatit ja aterianjälkeiset vatsaoireet ärtyvän suolen oireyhtymää sairastavilla - Ruisleipä ja vatsaoireet”

Minua on pyydetty osallistumaan otsikossa mainittuun tieteelliseen tutkimukseen. Osallistun vapaaehtoisesti tutkimukseen, jossa verrataan kahden eri määrää fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävän ruisleivän vaikutusta vatsaoireisiin ja maha-suolikanavan sisäisiin olosuhteisiin. Näitä tutkitaan oirepäiväkirjojen, uloshengitysilman vetymittausten ja SmartPill-laitteen avulla.

Tiedotteesta olen saanut riittävän selvityksen tutkimuksesta ja sen yhteydessä suoritettavasta tietojen keräämisestä, käsittelystä ja luovuttamisesta. Minulle on annettu selvitys tutkimuksesta myös suullisesti ja olen saanut riittävän vastauksen kaikkiin tutkimusta koskeviin kysymyksiini. Minulla on ollut riittävästi aikaa harkita osallistumistani tutkimukseen.

Tulen noudattamaan saamiani ohjeita tutkimuksen kuluessa, mutta olen vapaa keskeyttämään osallistumiseni milloin tahansa syytä ilmoittamatta ilman, että se vaikuttaa asemaani, saamaani kohteluun tai oikeuteen saada jatkohoitoa nyt tai vastaisuudessa. Olen tietoinen siitä, että minusta keskeyttämiseeni mennessä kerättyjä tietoja käytetään osana tutkimusaineistoa.

Tiedän, että tutkimukseen kuuluu tutkimustapaaminen, kaksi erillistä aterianjälkeistä tutkimusta ja kaksi muuta tapaamista. Ymmärrän, että molempien koeaterioiden yhteydessä minun tulee nielaista SmartPill - kapseli sekä pitää vastaanotinta mukana kunnes kapseli on poistunut elimistöistäni. Tiedän, että minun tulee tarkkailla kapselin poistumista ulosteisiini. Ymmärrän, että minun tulee käyttää vetymittaria ja täyttää oirepäiväkirjaa puolen tunnin välein kunnes koeateriasta on kulunut 12 tuntia sekä koepäivää seuraavina päivinä kolmen tunnin välein, kunnes SmartPill-kapseli on poistunut ulosteiden mukana. Ymmärrän, että koepäiviä edeltävänä iltana, koepäivinä ja koepäivien jälkeisenä aamuna minun tulee syödä vain minulle annetut standardiateriat. Tiedostan, että tutkittavista leivistä saattaa tulla minulle vatsaoireita. Ymmärrän, että SmartPill-vastaanottimen käyttö estää mm. suihkussa käynnin ja reippaan liikunnan. Tiedän, että MRI-kuvantamista (magneettikuvaus) ei saa suorittaa SmartPill-kapselin ollessa maha-suolikanavassa. Minulla on oikeus saada korvaus tutkimustoimenpiteestä aiheutuvasta henkilövahingosta. Ymmärrän, että tähän tutkimukseen ei liity lääketieteellistä hoitoa. Sitoudun palauttamaan minulle luovutetun SmartPill-vastaanottimen, vetymittarin ja tutkimuslomakkeet, kun kapseli on poistunut ulosteiden mukana tai tutkimusryhmän niin pyytäessä.

Annan luvan itseäni koskevien, tutkimuksen kannalta tarpeellisten tietojen keräämiseen Helsingin yliopiston tutkimusrekisteriin ja Lääkärikeskus Aavan potilasrekisteriin. Tutkimustietoa käsitellään, analysoidaan ja julkaistaan niin, että henkilöllisyyttäni ei voida tunnistaa. Henkilötietoja sisältävät lomakkeet säilytetään lukitussa kaapissa rekisterinpitäjän arkistossa.

Allekirjoituksellani vahvistan osallistumiseni tähän tutkimukseen ja suostun vapaaehtoisesti tutkittavaksi.

Nimi \_\_\_\_\_

Syntymäaika \_\_\_\_\_

Allekirjoitus \_\_\_\_\_

Paikka ja aika \_\_\_\_\_

Suostumuksen vastaanottaja

Allekirjoitus \_\_\_\_\_

Nimi \_\_\_\_\_

Paikka ja aika \_\_\_\_\_

Alkuperäinen allekirjoitettu tutkittavan suostumus sekä kopio tutkittavan tiedotteesta jäävät rekisterinpitäjän arkistoon. Tutkittavan tiedote ja kopio allekirjoitetusta suostumuksesta annetaan tutkittavalle.

## Liite 8. Oirehuippujen määrä

Koejaksojen ensimmäisen 11 tunnin aikana raja-arvon 10 mm ylittäneiden oirehuippujen kappalemäärän (kpl) mediaani (vaihteluväli) ja koejaksojen välisen vertailun p-arvo.

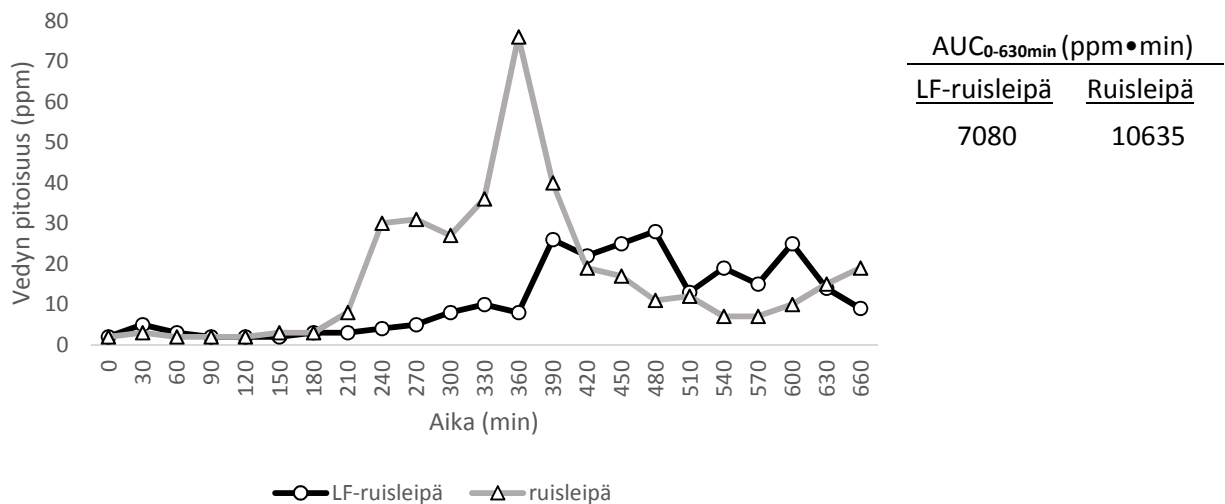
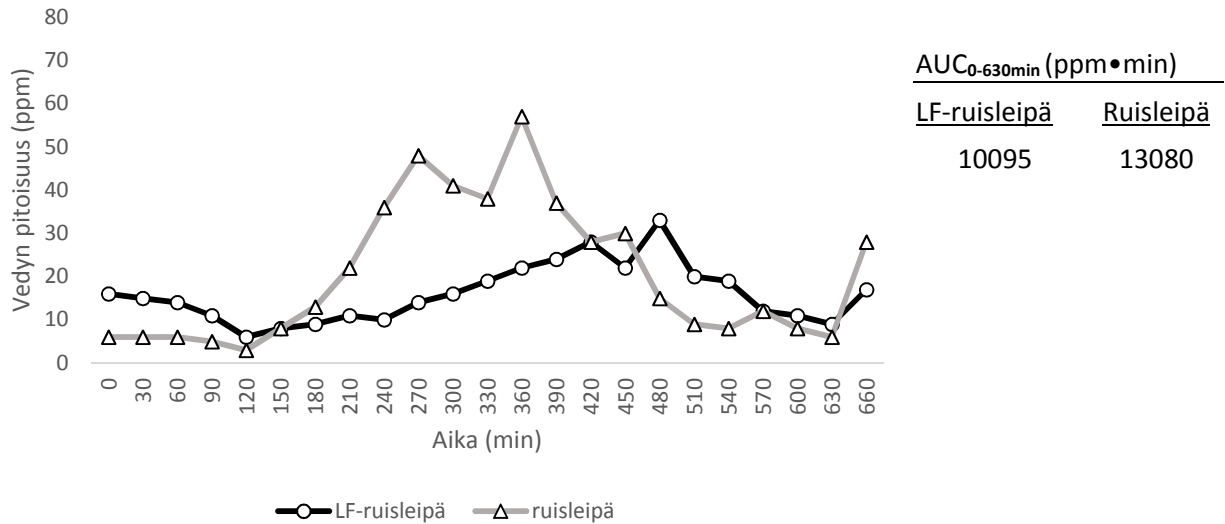
Vatsaoire	LF-ruisleipä	Ruisleipä	p-arvo*
Vatsakipu	0 (0–21)	5 (0–15)	0,735
Vatsan kouristelu	0 (0–22)	1 (0–22)	0,917
Vatsan turvotus	9 (0–22)	17 (0–22)	0,866
Ilmavaivat	1 (0–7)	4 (0–17)	0,075
Vatsan ääntely	3 (0–20)	4 (1–14)	0,173
Pahoinvointi	0 (0–20)	0 (0–17)	1,000
Närästys	0 (0–21)	0 (0–20)	0,753
Epämiellyttävä tunne ylävatsalla	6 (0–21)	8 (0–20)	0,499
Toistuva äkillinen ulostamisen tarve	0 (0–17)	1 (0–14)	0,866

LF-ruisleipä eli vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä

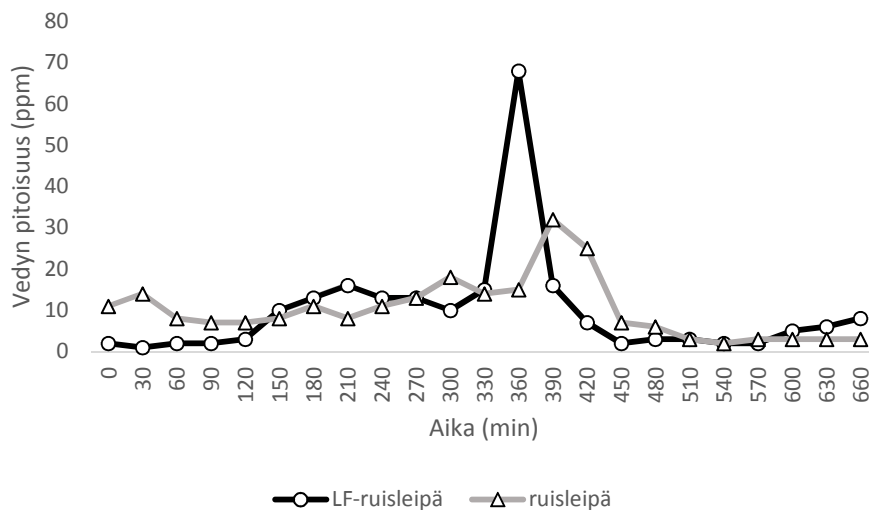
\*Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testi

## Liite 9. Uloshengitysilman vetypitoisuus jokaiselle tutkittavalle

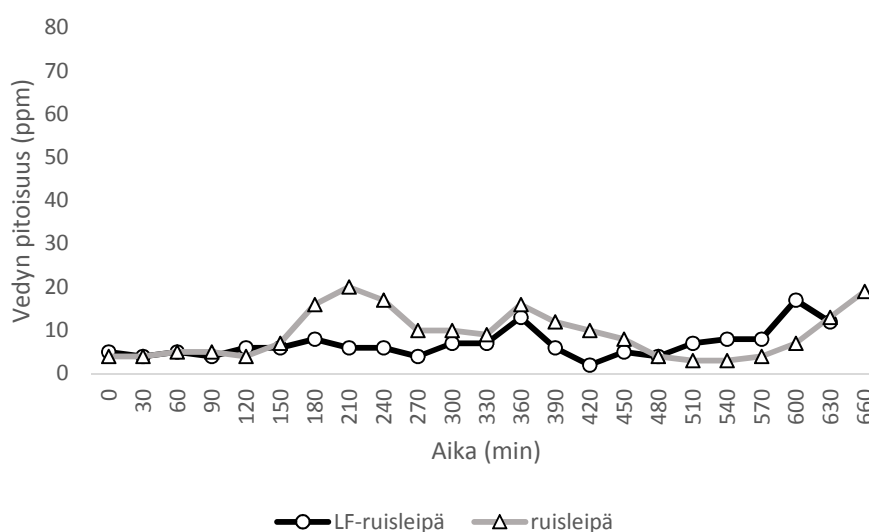
Yksilötason kuvaajat uloshengitysilman vetypitoisuudesta sekä käyrän alaiset pinta-alat ensimmäisen 630 minuutin ajalta kummallekin koejaksolle (LF-ruisleipä eli vähemmän FODMAP-hiilihydraatteja sisältävä ruisleipä).



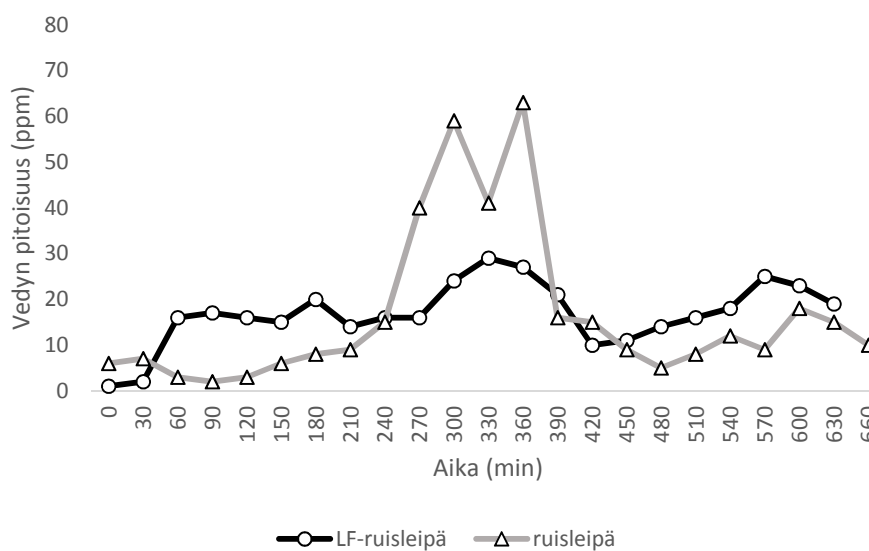




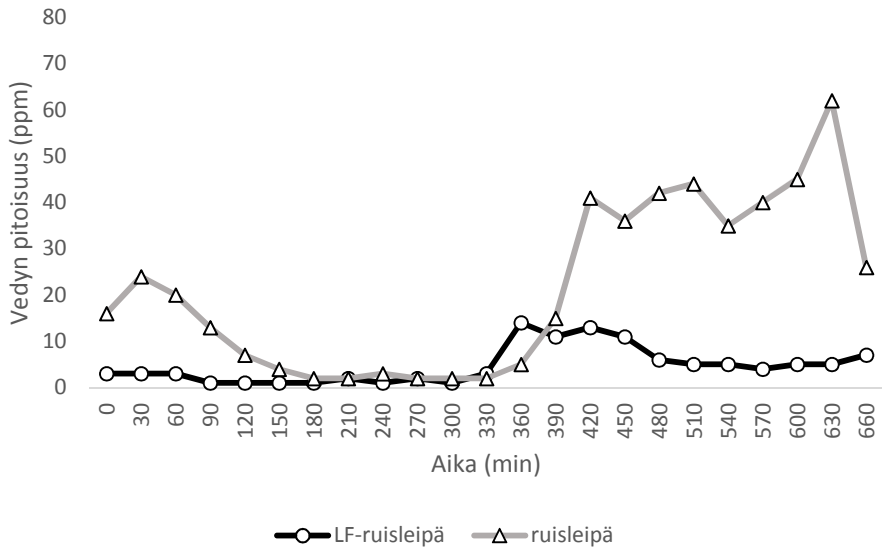
<u>AUC<sub>0-630min</sub> (ppm•min)</u>	
<u>LF-ruisleipä</u>	<u>Ruisleipä</u>
6300	6660



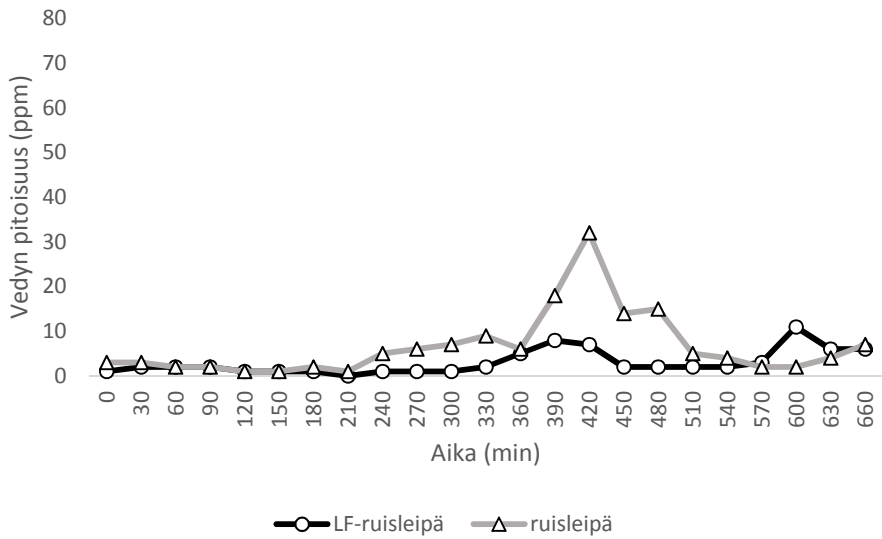
<u>AUC<sub>0-630min</sub> (ppm•min)</u>	
<u>LF-ruisleipä</u>	<u>Ruisleipä</u>
4245	5475



<u>AUC<sub>0-630min</sub> (ppm•min)</u>	
<u>LF-ruisleipä</u>	<u>Ruisleipä</u>
10800	10755



<u>AUC<sub>0-630min</sub> (ppm•min)</u>	
<u>LF-ruisleipä</u>	<u>Ruisleipä</u>
2910	12690



<u>AUC<sub>0-630min</sub> (ppm•min)</u>	
<u>LF-ruisleipä</u>	<u>Ruisleipä</u>
1785	4215