

INTOLERANCIAS ALIMENTARIAS Y DIARREA FUNCIONAL

FOOD INTOLERANCE AND FUNCTIONAL DIARRHEA

S. Jiménez-Contreras

Hospital Vithas Xanit Internacional. Benalmádena. Málaga.

Resumen

La intolerancia alimentaria es una alteración no mediada inmunológicamente, desencadenada por la ingesta de determinados alimentos dando lugar a síntomas digestivos como distensión abdominal y diarrea, principalmente. Su prevalencia, no determinada con exactitud, se estima entre el 15-20% de la población. Los mecanismos fisiopatogénicos son variados y, en algunos casos, desconocidos. Algunas intolerancias son debidas a efectos farmacológicos de componentes de los alimentos (salicilatos, glutamatos, aminos, etc.), déficits enzimáticos que impiden o dificultan su absorción (lactosa y fructosa) o por mecanismos desconocidos como los desencadenados por los alimentos FODMAPs o el gluten en la sensibilidad al gluten no celíaca. Las dietas de exclusión son el patrón oro para el diagnóstico de esta patología, aunque disponemos de tests fiables para detectar malabsorción de lactosa y fructosa. Existen métodos disponibles en el mercado con ausencia de validez científica, que dan lugar a dietas muy restrictivas que pueden poner en riesgo la salud de los pacientes. El tratamiento de la intolerancia alimentaria consiste simplemente en la retirada completa o parcial del alimento responsable de los síntomas.

La diarrea funcional se ha definido según los criterios Roma IV publicados en 2016 como un trastorno funcional intestinal caracterizado por episodios recurrentes de deposiciones blandas o

líquidas que no reúnen criterios de síndrome de intestino irritable aunque el dolor abdominal o la distensión pueden estar presentes, pero no como síntomas predominantes. La prevalencia oscila entre 1,5-17% según los diferentes estudios y el tratamiento es similar al utilizado en el síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea.

Palabras clave: intolerancia alimentaria, diarrea, distensión abdominal.

Abstract

Food intolerance is a non-immunological mediated disorder triggered by the ingestion of certain foods whose main symptoms are abdominal distention and diarrhea. Its prevalence (non accurately determined) is estimated to be between 15-20% of the population. The pathogenic mechanisms are varied and, in some cases, unknown. Some intolerances are due to pharmacological effects of food components (salicylates, glutamates, amines, etc.), enzyme deficits that prevent or hinder their absorption (lactose and fructose) or by unknown mechanisms such as those triggered by FODMAPs or gluten in non-celiac gluten sensitivity. Exclusion diets are the gold standard for the diagnosis of this pathology, although we have reliable tests available to detect lactose and fructose malabsorption. There are methods available on the market that are not scientifically valid, which result in very restrictive diets that can put patients' health at risk. The treatment of food intolerance is simply the complete or partial removal of the food responsible for the symptoms.

Functional diarrhea has been defined according to the Rome IV criteria published in 2016 as a functional bowel disorder

CORRESPONDENCIA

Susana Jiménez Contreras
Hospital Vithas Xanit Internacional. Benalmádena (Málaga).
susana.jc10@gmail.com

Fecha de envío: 02/02/2018
Fecha de aceptación: 27/05/2018

characterised by recurrent episodes of soft or liquid stools that do not meet the criteria for irritable bowel syndrome although abdominal pain or bloating may be present, but not as predominant symptoms. Prevalence ranges from 1.5-17% according to different studies and treatment is similar to that used in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea.

Keywords: food intolerance, diarrhea, bloating.

Introducción

La intolerancia alimentaria es una alteración no mediada inmunológicamente que puede ocurrir como respuesta a efectos farmacológicos de los alimentos o alguno de sus componentes, déficits enzimáticos o de transporte de nutrientes o sensibilidad al gluten no celiaca. Debe diferenciarse de la alergia alimentaria en la que está implicada una alteración inmunológica que puede o no ser dependiente de IgE y que suele asociar síntomas extradigestivos como migraña, asma o eccema.

La intolerancia alimentaria es muy común en el mundo actual occidental aunque la prevalencia varía según el método de recopilación de datos y las definiciones utilizadas. La prevalencia estimada varía entre un 15-20% de la población. Hasta un 50-84% de los pacientes con síndrome de intestino irritable atribuyen su sintomatología a intolerancias alimentarias. Los alimentos más frecuentemente referidos por los pacientes como posibles causas de la sintomatología digestiva están recogidos en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Prevalencia de intolerancias alimentarias más comunes en los trastornos funcionales gastrointestinales

GRUPO ALIMENTARIO	ALIMENTO	PORCENTAJE DE PACIENTES QUE REPORTAN SÍNTOMAS
Cereales	Pan blanco	4,8-34,8
Vegetales	Repollo	9,6-57
	Cebolla	8,9-56
	Guisantes/Alubias	21,4-46
Lácteos	Leche	4,4-41,7
Miscelánea	Espicias picantes	25,9-45
	Fritos	13,3-44
Bebidas	Café	26,2-39

Etiología

Farmacología

Existen numerosas sustancias químicas presentes en los alimentos con potencial actividad farmacológica como salicilatos, aminos vasoactivos (por ejemplo, histamina), glutamatos y cafeína. Estas sustancias no producen síntomas siempre y cuando lo hacen, el mecanismo de acción no es bien conocido en la mayoría de los casos pero casi siempre han sido relacionados con el sistema neuroendocrino gastrointestinal. Los alimentos ricos en estas sustancias químicas son muy variados y la realización de una dieta de exclusión provocaría déficits nutricionales. Además, no existe evidencia científica suficiente sobre la efectividad de dicha dieta. Algunos de los alimentos ricos en estas sustancias y los mecanismos de acción propuestos, se recogen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Fuentes alimentarias de sustancias químicas y mecanismos propuestos para inducir síntomas gastrointestinales

QUÍMICO ALIMENTARIO	FUENTES ALIMENTARIAS	MECANISMO DE ACCIÓN PROPUESTO
Salicilatos	Café, te, manzanas verdes, plátano, limón, nectarina, ciruelas, uvas, tomate, zanahorias, pepino, guisantes, hierbas y especias	Estimulan mastocitos para producir metabolitos de leucotrienos que promueven reacciones proinflamatorias y contracción del músculo liso
Aminas (histamina...)	Vino, cerveza, quesos curados, derivados cárnicos, pescados enlatados	Baja actividad de aminooxidasa limita la detoxificación de la histamina dietética y los niveles aumentados de histamina incrementan las contracciones del músculo liso
Glutamatos	Tomate, queso, pastillas de caldo, extracto de levadura	Desconocido pero la exclusión de la dieta en SII mejora >30% de los síntomas en 84% de los pacientes
Cafeínas	Café, te, chocolate, bebidas de cola, bebidas con cafeína	Estimulan el SNC e incrementan la secreción gástrica y la actividad motora colónica a través de hormonas neuroendocrinas GI (colecistoquinina, gastrina o motilina)

Déficits enzimáticos o de transportadores

La lactosa es un disacárido formado por galactosa y glucosa. La absorción intestinal de lactosa precisa de la hidrólisis de la molécula para absorber los monosacáridos que la componen. La enzima encargada de la hidrólisis es la lactasa que se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado. Desde la semana 8 del desarrollo fetal puede detectarse actividad de lactasa en la mucosa intestinal humana. Esta actividad va aumentando durante la gestación y es máxima al nacimiento. Así mismo disminuye progresivamente a lo largo de la vida pudiendo llegar a ser indetectable en la edad adulta como consecuencia de la disminución en la expresión del gen que codifica la lactasa. La persistencia de lactasa es frecuente en el Norte de Europa (>90% en países nórdicos y Holanda) y va disminuyendo hacia el sur y el este de Europa (en torno al 50% en España o Italia)².

Podemos clasificar los déficits de lactasa en²:

- Déficit primario o no persistencia de lactasa, más frecuente (65% de la población adulta). Los síntomas no se producen hasta que no se ha perdido al menos el 50% de la actividad de lactasa.
- Déficit secundario a daño en el intestino delgado por infecciones o enfermedades.
- Déficit en el desarrollo, en prematuros.
- Déficit congénito, muy raro (40 casos descritos) y potencialmente mortal.

El umbral de tolerancia a lactosa depende de varios factores como la cantidad consumida, el tiempo de tránsito intestinal, presencia de otros componentes alimentarios en el lumen intestinal, temperatura, la cantidad de lactasa residual y la microbiota gastrointestinal¹.

La fructosa es un monosacárido presente en la fruta y la miel, y es resultado de la degradación de la sacarosa (disacárido de fructosa y glucosa que forma parte del azúcar de mesa). La capacidad de absorción intestinal de fructosa es limitada. No son bien conocidos los transportadores de fructosa. Los más conocidos y estudiados son GLUT-2 (cotransportador glucosa-fructosa) y GLUT-5 (facilita un canal que la fructosa pasa por difusión)¹. Si se ingieren 50 gr de fructosa, 9 de 17 voluntarios sanos presentan

malabsorción de fructosa en un test de aliento, mientras que si esos 9 toman 25 gr, sólo uno de ellos conservaba la malabsorción³.

Los fructanos, galacto-oligosacáridos y polioles que históricamente se han asociado por separado con la inducción de síntomas gastrointestinales, recientemente se han agrupado en los llamados FODMAPs (carbohidratos de cadena corta fermentables o oligo-, di-monosacáridos fermentables y polioles). Aunque tienen diferentes medios de alcanzar el tubo digestivo inferior, se les ha atribuido la provocación de síntomas gastrointestinales en individuos susceptibles, como en Síndrome de Intestino Irritable. En estos pacientes se ha demostrado que una dieta de exclusión de todos en conjunto mejora los síntomas en mayor medida que de forma aislada¹.

Diagnóstico

El diagnóstico de las intolerancias alimentarias, al contrario de lo que podamos presuponer, no es fácil. Es fundamental realizar una detallada historia clínica con los hábitos alimentarios del paciente y su estilo de vida. En ocasiones los pacientes refieren alimentos que podrían ser potencialmente detonantes de sus síntomas, teniendo que recoger en la historia clínica tanto dichos alimentos como los síntomas que los producirían. Según cada caso, individualizaremos para solicitar pruebas complementarias como analítica de sangre y/o heces, estudios endoscópicos y/o pruebas de imagen para descartar procesos orgánicos. También deberemos valorar la necesidad de descartar alergias alimentarias.

Los principales métodos diagnósticos disponibles son las dietas de exclusión y los tests de aliento. También será mencionada una técnica novedosa con posibilidad de mejorar el diagnóstico de las intolerancias en el futuro y, finalmente, se comentarán los métodos no validados¹.

Dietas de exclusión

Las dietas de exclusión son el patrón oro en el diagnóstico de las intolerancias alimentarias. Consisten en eliminar alimentos de la dieta para aliviar los síntomas y reintroducirlos gradualmente para valorar la tolerabilidad a los mismos. A diferencia de las alergias alimentarias, en las que el alimento debe excluirse totalmente, los síntomas secundarios a la intolerancia pueden mejorarse simplemente con una reducción en su ingesta. En la práctica clínica diaria, nos puede ayudar a identificar los alimentos no tolerados que el paciente realice un diario de comidas y síntomas. En muchas ocasiones, son varios los alimentos que el paciente identifica como potenciales desencadenantes de los síntomas, siendo las dietas de exclusión resultantes complicadas de seguir¹.

La dieta de exclusión que tiene más evidencia clínica sobre su efectividad en el alivio de los síntomas es la dieta libre en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (más conocidos por sus siglas en inglés FODMAPs). La dieta debe realizarse durante cuatro semanas con una reintroducción progresiva guiada por su especialista si se ha experimentado mejoría. Numerosos estudios han sido publicados con esta dieta en pacientes con síndrome de intestino irritable con muy buenos

y prometedoros resultados⁴⁻⁸. De media, la dieta libre o baja en FODMAPs proporciona una mejoría de los síntomas en el síndrome de intestino irritable en el 70% de los pacientes, siendo el número de pacientes necesarios para tratar de cuatro, aunque es necesaria una mayor evidencia que confirme estos datos.

Debemos tener en cuenta que las dietas de exclusión, sobre todo si son autoimpuestas por el paciente sin control por un médico, tienen riesgo de provocar déficits nutricionales entre otros problemas. La dieta libre en FODMAPs altera la microbiota a corto plazo y disminuye la población de bifidobacterias en cuatro semanas⁹, disminuye la ingesta de calcio y fibra⁶ y dificulta la socialización de los pacientes.

Tests de aliento

Los tests de aliento son un método útil, no invasivo y de fácil aceptación por parte los pacientes. Detectan malabsorción de carbohidratos, lactosa y fructosa. Se basan en la detección de hidrógeno o hidrógeno y metano en el aire espirado tras la ingesta de un concentrado del hidrato de carbono a estudiar. El organismo humano no es capaz de producir hidrógeno, por lo tanto, teóricamente cualquier hidrógeno espirado será resultado de la fermentación por parte de la flora gastrointestinal. Tras la ingesta de lactosa o fructosa, la proporción que no ha sido absorbida en intestino delgado, alcanza el colon donde rápidamente es fermentada por las bacterias produciendo hidrógeno o metano, que difunden al torrente circulatorio y son eliminados finalmente por la vía aérea (Figura 1). Obtendremos un resultado positivo si hay un incremento de 10-20 ppm de hidrógeno o metano sobre la determinación basal en, al menos, dos determinaciones consecutivas en un intervalo de 15-30 minutos. Deben realizarse determinaciones seriadas de tres a cinco horas¹. Un estudio ha demostrado que los test realizados durante cinco horas detectan a un mayor porcentaje de malabsorción que los realizados durante tres horas¹⁰. La asociación hidrógeno y metano disminuye la tasa de falsos negativos del test ya que algunas personas poseen una flora metanogénica y no hidrogénica.

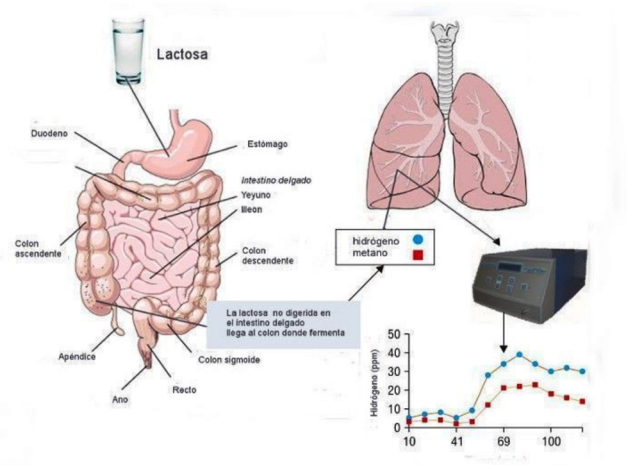


Figura 1
Test de aliento.

Sin embargo, estas pruebas tienen dos grandes limitaciones. La primera es que su resultado puede verse alterado por la presencia de sobrecrecimiento bacteriano como evidenció un estudio llevado a cabo en 98 pacientes con síndrome de intestino irritable a los que se les realizaron test de aliento para lactosa, fructosa y sorbitol y posteriormente se les realizó un test de sobrecrecimiento bacteriano. Aquellos que fueron positivos fueron tratados con antibiótico y tras comprobación de ausencia de sobrecrecimiento, repitieron los test de lactosa, fructosa y sorbitol. La erradicación del sobrecrecimiento bacteriano normalizó los test de malabsorción en la mayoría de los pacientes. Los autores concluyen que es necesario determinar si existe sobrecrecimiento bacteriano previo a la realización de los test de malabsorción de estos hidratos de carbono, ya que aumenta la tasa de falsos positivos de test¹¹. La segunda es la falta de correlación en un elevado porcentaje de pacientes entre intolerancia y malabsorción de lactosa y fructosa, como demuestra un estudio publicado por Wilder-Smith. Se determinó intolerancia (entendida como presencia de síntomas durante el test) y malabsorción (definida como test de aliento positivo) a lactosa y fructosa en 1.372 pacientes con patología funcional digestiva y concluyeron que la intolerancia y no la malabsorción se correlaciona con los síntomas en estos pacientes. Además son los pacientes que muestran intolerancia los que mejoran al retirar dichos hidratos de carbono de la dieta¹⁰.

Endomicroscopía láser confocal

La endomicroscopía láser confocal (ELC) es una nueva herramienta endoscópica que permite la visualización de cambios en la mucosa gastrointestinal en tiempo real e in vivo. Permite valorar imágenes "histológicas" durante la endoscopia utilizando fluoresceína intravenosa. Se ha publicado un estudio controlado utilizando esta técnica en pacientes síndrome de intestino irritable (SII) y/o sospecha de intolerancias alimentarias para intentar determinar posibles intolerancias a determinados alimentos¹². Se incluyeron 36 pacientes con SII y 10 pacientes-control con esófago de Barrett. Durante la endoscopia se administraron a través del canal de trabajo diluciones de antígenos alimentarios a la mucosa duodenal. Los parámetros que se valoraron antes y después de la administración de las diluciones fueron roturas epiteliales, espacios intervellositarios y número de linfocitos intraepiteliales. 22 de los 36 pacientes presentaron cambios tras la administración de uno o varios de los alimentos (Figura 2) y fueron sometidos posteriormente a una dieta de exclusión personalizada. Experimentaron mejoría de

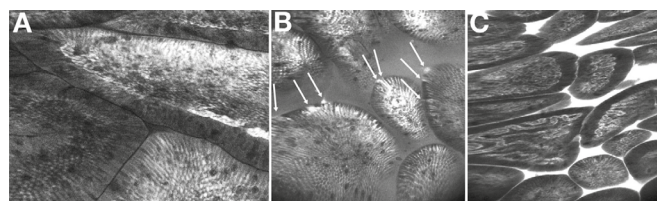


Figura 2

Imágenes de ELC basal (A) y tras la administración de diluciones con alimentos (B y C). (A) La imagen basal muestra vellosidades unidas y vascularización. (B) Imagen tras la reacción mucosa al antígeno alimentario. Aparecen roturas epiteliales (flechas blancas), a través de las cuales la fluoresceína es secretada al lumen intestinal. (C) Último estadio de la reacción.

los síntomas un 50% de los ELC+ a las 4 semanas y un 74% a los doce meses de comenzar la dieta.

La principal ventaja de esta prometedora y novedosa técnica es que permite un diagnóstico personalizado y específico de los alimentos gatillo en cada paciente pero, por otro lado, es una técnica invasiva y costosa, no disponible actualmente en la práctica clínica diaria.

Métodos no validados

Existen numerosos tests comercializados disponibles para el supuesto diagnóstico múltiple de intolerancias alimentarias en comercios, hospitales, farmacias, etc. Estos tests (Tabla 3), basados en muy diversa metodología, carecen en su mayoría de evidencia científica sobre su eficacia. Suelen tener un precio elevado aunque su mayor riesgo es que dan lugar a dietas muy restrictivas que pueden desembocar en graves déficits nutricionales¹.

Tabla 3. Tests no validados sin evidencia científica para su uso en el diagnóstico de intolerancias alimentarias

Tipo de test	Descripción
Determinación de IgG o IgG4	Determinación de IgG (IgG4) contra determinados alimentos por ELISA o RIA
Reacción citotóxica (ALCAT [®])	Determinación de reacción leucocitaria a Ag alimentarios
Test electrodérmico	Medición de conductividad dérmica. Determinación de descenso en conductividad con el contacto con determinados alimentos
Análisis del pelo	Análisis por bioresonancia del pelo
Test del pulso	Descenso de > 16 bpm indica intolerancia tras exposición sublingual o transdérmica
Test de provocación sublingual	Provocación de síntomas tras exposición sublingual de extracto del alimento a estudio
Test de ADN	Estudio de susceptibilidad genética a determinados alimentos

Debemos advertir a nuestros pacientes sobre estos tests ya que además los pacientes con patología funcional son especialmente vulnerables y susceptibles dada la cronicidad de su sintomatología y la escasa respuesta a los fármacos disponibles en un alto porcentaje de casos.

Intolerancia al gluten no celíaca

La intolerancia al gluten no celíaca (IGNC) fue descrita por primera vez en 1976, y la primera serie fue publicada en 1980 por Cooper, pero es en la última década cuando se han multiplicado las publicaciones sobre esta entidad, que representa un reto para especialistas e investigadores¹³. En 2015 tuvo lugar una reunión de expertos que dio lugar a la publicación de los criterios de Salerno, y donde se estableció la definición y los criterios diagnósticos para la IGNC. La IGNC es un síndrome caracterizado por un conjunto de síntomas intestinales y extraintestinales (Tabla 4) asociados a la ingesta de gluten, en personas que no padecen celiaquía ni alergia al trigo¹⁴.

En Salerno se definieron también los pasos para el diagnóstico de IGNC, tanto en práctica clínica diaria como en investigación (Figura 3). A un paciente en el que se sospeche IGNC y que lleve al menos durante seis semanas con una dieta con gluten le indicaremos comenzar una dieta sin gluten durante seis semanas. Tanto al comienzo como cada semana de la dieta sin

gluten el paciente debe rellenar un cuestionario de síntomas. Se considera respuesta una mejoría de más del 30% de uno a tres de los síntomas principales o al menos un síntoma que no empeore durante al menos el 50% del tiempo observado. Para confirmar el diagnóstico es necesario reintroducir el gluten y comprobar la reaparición de los síntomas.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas de la Sensibilidad al Gluten no Celíaca

Frecuencia	Intestinal	Extraintestinal
Muy común	Distensión	Malestar general
	Dolor abdominal	Astenia
Común	Diarrea	Cefalea
	Epigastralgia	Ansiedad
	Náuseas	Foggy mind
	Aerofagia	Entumecimiento
	Reflujo gastroesofágico	Dolor muscular/articular
	Estomatitis aftosa	Rash cutáneo/dermatitis
	Hábito intestinal alternante	
	Estreñimiento	

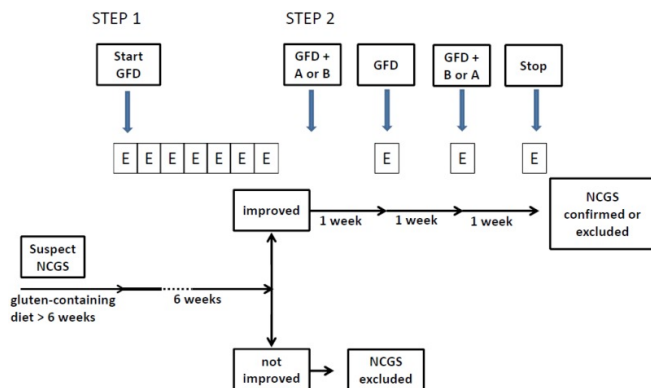


Figura 3

Diagrama del proceso diagnóstico de IGNC. GFD = dieta sin gluten; A = producto A (gluten o placebo); B = producto B (placebo o gluten); E = cuestionario. La evaluación de síntomas se realiza semanalmente durante el Step 1 y diariamente durante el Step 2.

Diarrea funcional

La diarrea funcional se ha definido según los criterios Roma IV recientemente publicados como un trastorno funcional intestinal caracterizado por episodios recurrentes de deposiciones blandas o líquidas que no reúnen criterios de síndrome de intestino irritable aunque el dolor abdominal o la distensión pueden estar presentes, pero no como síntomas predominantes. Estos episodios deben haber aparecido en los seis últimos meses y al menos estar presentes durante los tres últimos meses¹⁵.

Los principales cambios con respecto a Roma III son:

- se retira el término mushy o blando para definir las deposiciones,

- se especifica que el dolor abdominal y la distensión pueden estar presentes sin ser los síntomas predominantes,

- se cambia que el 75% de las deposiciones deben ser sueltas por >25%.

Epidemiología

La incidencia y prevalencia de la diarrea funcional no es bien conocida. La incidencia se ha estimado en 5 casos por 100.000 habitante/año, siendo la gastroenteritis infecciosa el principal factor de riesgo para padecerla. La prevalencia publicada oscila entre 1,5 y 17%.

Fisiopatología

Como ocurre con otros trastornos funcionales no hay un único mecanismo fisiopatológico que explique la causa de la diarrea funcional en todos los pacientes. Parece haber diversos mecanismos implicados en la fisiopatología, entre ellos una alteración de la motilidad, alteraciones de la vía neurointestinal, factores ambientales y genéticos, infecciones previas y factores psicosociales (ansiedad y estrés).

Evaluación clínica

Durante la anamnesis del paciente hay que definir la diarrea en cuanto a la forma y consistencia de las deposiciones sin tener en cuenta la frecuencia, realizar el diagnóstico diferencial con síndrome de intestino irritable, realizar un historial dietético para descartar posibles intolerancias alimentarias y descartar síntomas de alarma. La exploración física debe ser normal y debemos llevar a cabo en la consulta una exploración anorrectal.

El uso de pruebas complementarias debe individualizarse y limitarse. Podemos realizar hemograma y PCR, determinación de TSH junto con serología de celiaquía, coprocultivo y determinación de parásitos en heces. La calprotectina fecal la solicitaremos si hay sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal y elastasa fecal si sospechamos malabsorción grasa. Debemos plantearnos la realización de colonoscopia en aquellos pacientes con sospecha de colitis microscópica y excluir malabsorción de sales biliares e hidratos de carbono mediante tests de aliento en caso de asociación de los síntomas a su ingesta.

Tratamiento

Carecemos de estudios específicos sobre el tratamiento de la diarrea funcional por lo que tenemos que extrapolar los resultados de estudios sobre síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea (SII-d). Las restricciones dietéticas y los suplementos de fibra no han sido evaluados. La loperamida, un agonista de los receptores μ -opioides, mejora la frecuencia de las deposiciones y su consistencia, así como la urgencia y la incontinencia, tanto en pacientes con diarrea funcional como con SII-d. La colestiramina (4 gr/día) es segura y efectiva para tratamientos cortos en pacientes con diarrea funcional probablemente secundaria a malabsorción de sales biliares. Los probióticos, antibióticos y antagonistas 5-HT₃ podrían mejorar los síntomas de la diarrea funcional pero no han sido evaluados específicamente en esta entidad.

Bibliografía

1. Lorner MC. Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 262-275.
2. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, et al. Lactose intolerance in adults: biological mechanism and dietary management. *Nutrients* 2015; 7:8020-8035.
3. Frieling T, Kuh Ibusch-Zicklam R, Kalde S, et al. Fructose malabsorption: how much fructose can a healthy subject tolerate? *Digestion* 2011; 84: 269-272.
4. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, et al. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 765-771.
5. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and visceral sensation after lactose ingestion in a population with lactase deficiency. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1366-1373.
6. Staudacher HM, Lorner MC, Anderson JL, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012; 142: 1510-1518.
7. Mazzawi T, Hausken T, Gundersen D, et al. Effects of dietary guidance on the symptoms, quality of life and habitual dietary intake of patients with irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* 2013; 8: 845-852.
8. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 146: 67-75, e5.
9. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015; 1: 93-100.
10. Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C, et al. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1074-1083.
11. Nucera G, Gabrielli M, Lupascu A, et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1391-1395.
12. Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, et al. Confocal endomicroscopy reveals food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147: 1012-1020.
13. Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, et al. Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 807-820.
14. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of non-coeliac gluten sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015; 7: 4966-4977.
15. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-1407.