

MALABSORCIÓN E INTOLERANCIA A LA FRUCTOSA / FRUCTOSA-SORBITOL EN PATOLOGÍA DIGESTIVA

MALABSORPTION AND FRUCTOSE / FRUCTOSE-SORBITOL INTOLERANCE IN FUNCTIONAL PATHOLOGY

J. Hinojosa-Guadix, M. Puya-Gamarro, I.M. Méndez-Sánchez, M.C. López-Vega, Á. Pérez-Aisa, E. Soria-López, A.M. Sánchez-Cantos

Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella. Málaga.

Resumen

Introducción: la intolerancia a fructosa presenta una prevalencia del 40-60%. Es infradiagnosticada al inducir sintomatología inespecífica confundible con patología funcional. El test de hidrógeno espirado (THE) es una herramienta útil para el diagnóstico.

Objetivos: analizar características clínico/epidemiológicas de pacientes diagnosticados de intolerancia a fructosa/fructosa-sorbitol (IF/FS) mediante THE. Analizar su asociación con otras patologías digestivas y pruebas funcionales. Valorar la respuesta al tratamiento dietético.

Material y métodos: estudio descriptivo-retrospectivo que analiza los THE con sobrecarga oral de F/FS realizados en nuestro centro desde enero a diciembre de 2015.

Resultados: de 275 THE resultaron positivos 41,6%. En un modelo ajustado de regresión logística, incluyendo sexo y edad, a mayor edad menor riesgo IF/IFS. Las mujeres presentan un 75% de

más riesgo que los hombres. El 43,2% diagnosticado previamente de dispepsia y 41% de SII, presentaron THE+. En cuanto a los síntomas que motivaron el test, fue positivo en 45,8% con dolor abdominal, 43,4% meteorismo, 42,3% diarrea y 41,5% distensión abdominal. Durante el test destacan: dolor abdominal (85%), distensión abdominal y diarrea (78% respectivamente).

Conclusiones: en nuestro medio el 41,6% de los pacientes estudiados, presentaron THE+. La edad y el sexo varón se consideran factores de menor riesgo. Se aconseja valorar esta entidad en cuadros funcionales (SII). Durante el THE el síntoma más frecuente es dolor abdominal.

Palabras clave: intolerancia fructosa, fructosa-sorbitol, test hidrógeno espirado, patología funcional.

Abstract

Introduction: fructose intolerance has a prevalence of 40-60%. It is underdiagnosed as it induces nonspecific symptomatology confused with functional pathology. The hydrogen breath test (HBT) is a useful diagnostic tool.

Aims of this study: analyzing clinical/epidemiological characteristics of patients diagnosed with fructose/fructose-sorbitol intolerance (FI/FSI) by HBT. Analyzing its association with other digestive pathologies and functional tests. Assessing the response to dietary treatment.

CORRESPONDENCIA

Jennifer Hinojosa Guadix
Agencia Sanitaria Costa del Sol
Autovía A7, Km. 187. 29600 Marbella (Málaga)
chabeli_estepona@hotmail.com

Fecha de envío: 22/01/2017
Fecha de aceptación: 06/02/2017

Material and methods: descriptive-retrospective study that analyzes HBTs with oral overload of F/FS performed in our center from January to December 2015.

Results: from 275 HBTs 41.6% were positive. An adjusted logistic regression model, including sex and age, showed the older the patient was the lower the risk from suffering to FI/FSI was. Women are 75% more at risk than men. 43.2% of patients previously diagnosed with dyspepsia and 41% of patients diagnosed with IBS, presented HBT+. As for the symptoms motivating the test, it was positive in 45.8% of cases with abdominal pain, 43.4% with meteorism, 42.3% with diarrhea and 41.5% with abdominal distension. The following diseases were present during the test: abdominal pain (85%), abdominal distension and diarrhea (78%, respectively).

Conclusions: in our setting, 41.6% of the patients studied presented HBT+. Age and male sex are considered lower risk factors. It is advisable to evaluate this entity in functional tables (IBS). During HBT the most frequent symptom was abdominal pain.

Keywords: fructose, fructose-sorbitol intolerance, hydrogen breath test, functional pathology.

Introducción

La fructosa es un monosacárido que está ampliamente presente en la dieta (frutas, verduras y edulcorantes de productos dietéticos). Gracias a transportadores intestinales (el GLUT5, específico de fructosa y GLUT2, no específico y compartido con la glucosa y galactosa), localizados en los enterocitos, la fructosa es introducida desde la luz del intestino delgado al interior de éstos¹.

Cuando hablamos de malabsorción de fructosa existe un déficit de GLUT5 lo que da lugar a una absorción incompleta de fructosa que pasa al colon donde es fermentada por bacterias intestinales que liberan hidrógeno, dióxido de carbono y metano, así como ácidos grasos de cadena corta y agua. Estos gases y sustancias osmóticamente muy activas son las causantes de los síntomas de intolerancia a fructosa (IF), fundamentalmente meteorismo, distensión abdominal, diarrea y dolor abdominal. Esta clínica es similar a la inducida por trastornos funcionales digestivos como dispepsia o síndrome de intestino irritable².

A pesar de la alta prevalencia de la IF que parece situarse en torno al 40-60%³⁻⁴ y de disponer de un test diagnóstico coste-eficiente y no invasivo (el test de aliento con hidrógeno espirado (THE)⁴⁻⁵, la IF es un cuadro clínico infradiagnosticado en nuestro medio.

Debido a su inespecífica clínica, confundible con otros procesos digestivos nos planteamos analizar características epidemiológicas y predictores sintomáticos de pacientes diagnosticados de intolerancia a fructosa mediante THE; analizar su asociación con otras patologías y con la intolerancia a la lactosa y valorar la respuesta al tratamiento dietético.

Material y métodos

Se realiza un estudio descriptivo con carácter retrospectivo de una muestra de pacientes con test patológico (THE+) realizado en la Agencia Sanitaria Costa del Sol de Marbella (España) desde enero a diciembre de 2015. Se recogieron datos epidemiológicos relacionados con el género, la edad y el año de realización del test y datos clínicos que motivaron la indicación del mismo. Valoramos la tasa de test positivos y la clínica presentada durante el test. Se evaluó la concomitancia de intolerancia a fructosa con otras patologías digestivas. Comprobamos la respuesta del tratamiento dietético en pacientes con IF/IFS.

Para realizar el THE y minimizar la excreción basal de hidrógeno, se necesita una serie de condiciones estandarizadas: el paciente debe seguir durante las 48 horas previas a la realización del test una dieta pobre en fibra así como evitar el consumo de carbohidratos de absorción lenta (pasta, arroz integral y legumbres). Acudir a la cita en ayuno de al menos ocho horas y sin fumar desde la noche anterior. Se recomienda cepillado de dientes previamente y no realizar ejercicio intenso durante el test ni masticar chicles o tomar caramelos. Los pacientes sometidos recientemente a preparación intestinal para estudio endoscópico y/o radiológico así como los que han tomado antibióticos, deben posponer la realización del test al menos cuatro semanas.

Se recoge una muestra alveolar basal de aliento inmediatamente antes de la ingesta de un preparado con fructosa/fructosa-sorbitol. Esta muestra debe ser inferior a 10 ppm (partes por millón) de hidrógeno (H₂). Valores entre 10 y 20 ppm sugieren ayuno incompleto antes de la prueba o ingesta el día anterior de alimentos de lenta digestión, por lo que se deberá repetir el test en otro momento. Valores mayores de 20 son sugestivos de sobrecrecimiento bacteriano aconsejando que dicha situación sea descartada previamente.

Los materiales necesarios para la realización del test son el sustrato; el aparato de aliento para medición de H₂ espirado (Gastrolyzer®); boquillas desechables y, en el caso de niños o ancianos con dificultad para la colaboración, mascarillas acopladas al aparato. Como sustrato se administró (por orden del facultativo que solicitó la prueba) una dosis de 25 gr de fructosa en forma de fórmula isosmótica (200 ml) o una dosis de 25 gr de fructosa y 5 gr de sorbitol, disueltos en 250 ml de agua. En ambos casos, tras su ingesta se recogen y miden muestras alveolares de hidrógeno cada 30 minutos durante 3 horas.

El motivo de utilizar como sustrato fructosa-sorbitol se debe a que ambos compiten por el mismo transportador, el GLUT5 y ante alimentos con ambos disacáridos la absorción de fructosa se ve dificultada. Es muy frecuente que se consuman ambos azúcares combinados y hay que considerar que tanto el sorbitol como la fructosa pueden ser adecuadamente absorbidos por separado, mientras que ingeridos conjuntamente pueden dar lugar a una malabsorción incompleta. Esta mezcla de fructosa-sorbitol puede incrementar los resultados positivos del test, pero no debemos olvidar que estos test son de provocación y lo que realmente debemos evitar son los falsos negativos^{4,8}.

La interpretación de resultados se hará con variables categóricas: Positivo cuando se detecta un pico por encima de 15 ppm de la determinación basal de hidrógeno en caso de IF y pico por encima de 20 ppm en caso de IFS.

Durante la realización del test, se emplea un score de síntomas estructurado basado en un cuestionario dirigido acerca de la clínica presentada en el transcurso de la prueba que consiste en el sumatorio de los siguientes ítems: ausencia de síntomas: 0, disconfort general: 1, disconfort abdominal: 2, distensión abdominal (gases): 3, dolor abdominal: 4, diarrea: 5.

Se pueden producir distintas posibilidades: malabsorción de fructosa si se obtiene un test patológico sin síntomas asociados durante la realización del mismo, en el caso de que se asocien síntomas, estaríamos ante un caso de intolerancia a fructosa secundaria a malabsorción.

Tras realizar la prueba, se estudia cada una de las curvas obtenidas con los valores cuantitativos de las muestras de hidrógeno espirado, cuando se obtenía una curva con morfología bimodal o curva precoz (pico antes de los 90 minutos) se estudiaba la posibilidad de sobrecrecimiento bacteriano, confirmando que no se tratase de un falso positivo en el test de intolerancia a fructosa o bien la presencia de ambos.

Una vez establecido el diagnóstico se adiestra a los pacientes en cuanto a las recomendaciones dietéticas e instrucciones para limitar los alimentos ricos en fructosa/sorbitol. Se evalúa la mejora clínica del tratamiento dietético mediante interrogatorio estructurado dirigido, información recogida de la historia clínica informatizada.

Con los datos obtenidos se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para las cuantitativas (media y desviación estándar) y distribución de frecuencias para las cualitativas. Tomando como variable resultado la positividad al test de intolerancia, se comparó con variables independientes cualitativas mediante el test de la Ji-Cuadrado, y con las variables cuantitativas se utilizó el test de t-Student. Finalmente, se construyó un modelo de regresión logística multivariante con dicha variable resultado, utilizando métodos por pasos hacia adelante y describiendo la Odds Ratio con su IC 95%. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Resultados

Se analizaron 275 THE (193 con sobrecarga oral de fructosa-sorbitol y 82 con fructosa). Resultaron positivos el 41,6% de ellos. Presentaron un THE+ el 45,2% de las mujeres y el 33,3% de los hombres. La edad media de THE+ fue de 37 años frente a 42 años con test negativo (Figura 1). En un modelo ajustado de regresión logística, incluyendo el sexo y la edad, se observó que a igualdad de género, a mayor edad menor riesgo de IF/IFS. A igualdad de edad, las mujeres presentan un 75% de más riesgo de IF/IFS que los hombres.

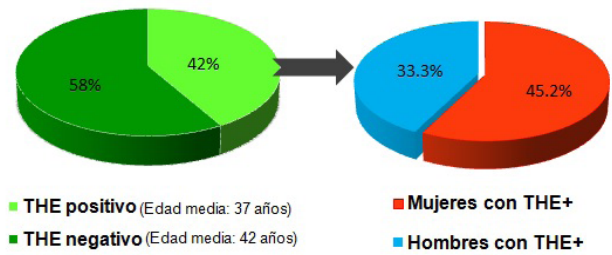


Figura 1

A la izquierda, porcentaje de THE positivos y negativos. A la derecha, porcentaje de THE positivos tanto en hombres como en mujeres.

El 43,2% de los pacientes diagnosticados de dispepsia previamente a la realización del test, presentaron THE+; también presentaron un test patológico el 41% de los pacientes diagnosticados de SII previamente, porcentajes considerables aunque sin significación estadística.

En cuanto a los síntomas que motivaron la indicación del test, éste fue positivo en el 45,8% de los pacientes con dolor abdominal, el 43,4% con meteorismo, el 42,3% con diarrea y el 41,5% con distensión abdominal (Figura 2). Ninguno presenta relación estadísticamente significativa con THE+.

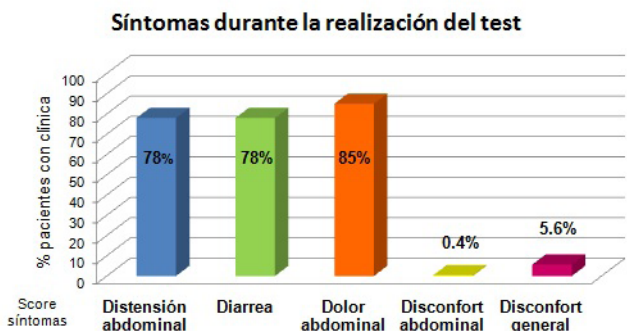


Figura 2

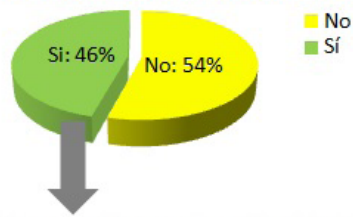
Clínica que motivó la realización del test.

Durante la realización del test, independientemente del resultado, lo más frecuente es no presentar síntomas. De presentarse destaca: dolor abdominal (85%), distensión abdominal y diarrea (78% respectivamente) (Figura 3). Un THE+ y esta clínica se relacionan de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Presentaron un doble pico 6 pacientes (2,2%) y pico precoz 22 (8,2%). A 7 de estos pacientes se les solicitó un test de sobrecrecimiento bacteriano siendo en todos negativos.

Comprobamos la concomitancia con otras intolerancias alimentarias: El 39,6% de los intolerantes a F/FS presentaban intolerancia a lactosa (IL) ($p = 0,03$). Se analizó la asociación de test positivos de IL y fructosa así como fructosa/sorbitol.

Clinica presentada durante el test



Síntomas durante la realización del test

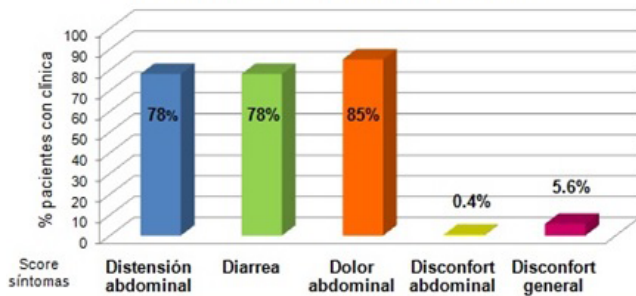


Figura 3

Arriba, en verde, se muestra el porcentaje de pacientes que presentan clínica durante el test. Abajo se aprecia el porcentaje de los distintos síntomas que aparecieron durante la realización del THE.

En 31 pacientes con IF/IFS se valoró la respuesta clínica del tratamiento dietético, todos mejoraron, el 64,5% parcialmente y el 35,5% totalmente.

Discusión

Aunque se desconoce la frecuencia real de este tipo de malabsorción hidrocarbonada, se calcula que puede afectar entre un 40% y un 60% de la población³⁻⁴. Datos que coinciden con nuestra muestra (41,6%).

Existen dos tipos fundamentales de malabsorción de fructosa: primaria y secundaria. La malabsorción primaria se produce por un déficit de la enzima transportadora y podría estar mediada genéticamente, desarrollándose a lo largo de la vida. La intolerancia secundaria no está codificada genéticamente y es consecuencia del daño, temporal o permanente, del borde en cepillo de los enterocitos en el contexto de una enfermedad intestinal (gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal, enteritis por radiación, celiaquía, etc.). Estas entidades deben ser diferenciadas de la fructosemia, enfermedad muy rara y con herencia autosómica recesiva, en donde existe una incapacidad hepática para la metabolización de la fructosa.

El consumo diario de fructosa varía ampliamente alrededor del mundo y depende sobre todo de los hábitos y del uso de la fructosa como endulzante, el cual se está incrementando de forma significativa en las últimas décadas^{4,13}. El umbral fisiológico estimado para la absorción de fructosa es de 25 g al día, sin embargo, se estima que la dieta occidental contiene hasta 50 g de fructosa². De manera que la malabsorción de fructosa no tiene por qué ser patológica. De hecho, en un estudio realizado en un grupo de

pacientes con malabsorción aislada de fructosa no pudo detectarse ningún defecto en el gen que codifica el transportador luminal de fructosa (GLUT5). Por tanto, es más probable que pertenezcan a un subgrupo de personas en los que la ingestión de alimentos ricos en fructosa provoca síntomas relacionados con otros trastornos, como el SII y/o debido a una actividad bacteriana en el colon única, aunque no necesariamente anormal⁴.

La absorción de fructosa no sólo depende de la cantidad ingerida si no de múltiples factores como la ingesta simultánea con otros azúcares. Esto se debe a que la fructosa compite con el sorbitol por el transportador GLUT5, como se ha comentado anteriormente, empeorando la absorción de fructosa cuando ambos son ingeridos. Sin embargo, la ingesta concomitante de glucosa, galactosa y algunos aminoácidos incrementa la absorción de fructosa por el transportador GLUT2 que lo activa por ósmosis, de manera que la absorción de fructosa aumenta cuando se consumen con otros azúcares⁹. Otros factores que intervienen en la absorción de fructosa son: tiempo de la ingesta; el tiempo del vaciado gástrico y la motilidad intestinal; la capacidad metabólica de la flora colónica; la sensibilidad del intestino a estímulos químicos o mecánicos; la percepción, el impacto psicológico y social del dolor⁴.

Además hay que tener en cuenta que tanto el grado de malabsorción como el grado de intolerancia es variable de unos pacientes a otros y no siempre van relacionados. Así, puede pasar que el paciente tenga una malabsorción franca de fructosa y/o sorbitol, pero que esta provoque pocos síntomas o ninguno, o por el contrario, que pacientes con elevada sensibilidad intestinal (como ocurre en el SII) tengan muchos síntomas aunque su grado de malabsorción no sea muy alto.

Para el diagnóstico de IF/IFS es necesario un alto grado de sospecha, debiéndose incluir en el diagnóstico diferencial de todas las enfermedades digestivas que cursan con síntomas predominantes de dolor, distensión abdominal y alteraciones del ritmo intestinal. Son varios los estudios que demuestran que hasta el 40% de los pacientes con diagnóstico de SII son intolerantes a la fructosa, diagnosticada mediante THE y, aún más, los síntomas mejoran significativamente si se elimina dicho disacárido de la dieta^{6,7,14}. En nuestra serie, el 41% de los pacientes IF/IFS presentaban un diagnóstico previo de SII.

No encontramos síntomas predictores de intolerancia a fructosa que nos ayudasen a aumentar nuestra sospecha al respecto, puede estar en relación con el tamaño muestral del estudio. Sería de interés tenerlo en cuenta en futuras investigaciones, conociendo síntomas predictores podríamos elevar nuestro grado de sospecha diagnóstica. Sí encontramos síntomas predominantes con THE+ por los que éste se solicitó; dolor abdominal, meteorismo, diarrea y distensión abdominal.

Existen otros test diagnósticos de IF como la prueba de curva de glucemia tras la administración de fructosa, menos específica, más costosa y molesta; la biopsia intestinal y el estudio genético de momento sin utilidad en el diagnóstico de IF. Sin embargo, el gold standard diagnóstico es el THE con sobrecarga oral de F/FS. Nosotros utilizamos la dosis de 25 gr de fructosa, ampliamente usada y aceptada, sin embargo Goebel-Stengel *et al.*⁸ ha usado 50 gr de fructosa para aumentar la sensibilidad

del test. Otros estudios han comparado 3 dosis de fructosa (15 gr, 25 gr, 50 gr) demostrando que el 100% de los voluntarios sanos podían absorber 15 gr, 90% absorbían 25 gr y solo de 20% al 30% absorbieron 50 gr. Estos hallazgos sugieren que la dosis fisiológica de 25 gr parece relevante para caracterizar clínicamente malabsorción de fructosa, dosis más altas permiten diagnosticar falsos positivos de malabsorción de fructosa¹⁶.

El THE evalúa la presencia de malabsorción y la clínica asociada. En nuestra muestra, durante la realización del test, de presentarse síntomas, destacan de forma significativa con un test patológico el dolor abdominal y en segunda lugar distensión abdominal y diarrea.

Valoramos la morfología de la curva con cada uno de los test realizados. Cuando se objetiva una curva bimodal se aconseja descartar sobrecrecimiento bacteriano al igual que en los casos de curva precoz (pico antes de los 90 minutos)¹⁵. En nuestra serie obtuvimos doble pico en 6 test y pico precoz en 22. Antes esos casos se puede comprobar la existencia de THE con sobrecarga oral de glucosa, de ser negativo, se desestima sobrecrecimiento bacteriano, de ser positivo se diagnostica éste; también se puede realizar un test de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO). En nuestro caso realizamos en los 28 pacientes con curva bimodal o precoz un test de sobrecrecimiento bacteriano siendo en todos negativo.

Comprobamos la concomitancia con otras pruebas funcionales apreciando una relación estadísticamente significativa ($p=0,03$) entre los pacientes con intolerancia a lactosa e IF/FS. En nuestra serie, el 39,6% de los intolerantes a F/FS presentaban intolerancia a lactosa, en ambos casos diagnosticada mediante THE. Porcentaje superior al publicado en otras series^{2,19}. No existe en la literatura información específica al respecto para obtener conclusiones fidedignas, sería necesario estudiar si existen factores predisponentes o son el resultado de situaciones prevalentes y coincidentes sin relación entre sí.

El tratamiento de la intolerancia a la fructosa/fructosa-sorbitol consiste en una dieta pobre en fructosa. Existen estudios que demuestran que la eliminación de la fructosa de la dieta puede mejorar los síntomas de los pacientes hasta en un 80%^{10,11}. Los datos de respuesta a las recomendaciones dietéticas en nuestra serie en los pacientes a los que se les preguntó específicamente por ello, fue del 100%, 64,5% parcialmente y el 35,5% totalmente. Bien es cierto, que el carácter retrospectivo de nuestro estudio hace que dispongamos de esta información en sólo 31 pacientes. No hay que olvidar que una dieta demasiado estricta implica un cumplimiento difícil y puede producir problemas carenciales.

En el futuro habría que valorar la respuesta al ajuste de la dieta en todos los pacientes intolerantes a fructosa así como estudios con placebo y/o una dieta baja en FODMAPs (fermentables oligo, di y monosacáridos y polioles). Además de la restricción de fructosa, existen estudios que confirman que una dieta baja en FODMAPs ayuda a combatir la clínica presentada en los pacientes que asocian intolerancia a fructosa y SII^{8,12}.

Además de las limitaciones comentadas previamente, decir que en nuestro medio se reserva la medición de metano solo ante la sospecha de pacientes productores de este gas. En la

literatura se constata que existe hasta un 17% de falsos negativos con el uso de THE que podrían haberse diagnosticado con un test de metano¹⁸. Otro aspecto a tener en cuenta, es el sustrato utilizado, utilizamos fructosa o fructosa-sorbitol, por orden del facultativo que eligió la prueba, aunque consideramos que los resultados son comparables quizá lo más conveniente para estudios futuros sería utilizar el mismo tipo de sustrato.

En próximos estudios sería interesante tener en cuenta diversos aspectos: prevalencia real de IF/FS en nuestro medio y su relación con el género y edad. En nuestro estudio observamos mayor frecuencia de IF en mujeres y personas jóvenes.

Conclusiones

En nuestro medio, la edad y el sexo varón se consideran factores de menor riesgo para IF. Debemos de incrementar el grado de sospecha diagnóstica de IF puesto que es una entidad prevalente, fácil de diagnosticar mediante THE y de mejorar con recomendaciones dietéticas.

Se aconseja valorar esta entidad en cuadros funcionales como el SII y la intolerancia a lactosa.

Bibliografía

1. Levin RJ. Digestion and absorption of carbohydrates-from molecules and membranes to humans. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(3 Suppl):690S-698S.
2. Lozano-Lanagrán M, Toscano-Castilla E.V, Martín-Ocaña F, Cotta-Rebollo J, López-Vega M.C, Rosón- Rodríguez P, Pérez-Aisa A. ¿Evaluar la tolerancia a la fructosa nos resulta de utilidad en la práctica clínica habitual?. *RAPD* 2013; Vol 36 (5): 274-278
3. Marie I, Leroi AM, Gourcerol G, Levesque H, Menard JF, Ducrotte P. Fructose Malabsorption in Systemic Sclerosis. *Medicine* 2015; 94, (39): 1-8
4. Marín-Serrano E. Actualizaciones: El médico. Pruebas diagnósticas y manejo de la intolerancia a la lactosa, sobrecrecimiento bacteriano e insuficiencia pancreática exocrina. *Grupo Saned* 2015:1-90
5. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. The diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41: 3-25.
6. Shepherd S. J. Parker F. C. Muir J. G., et al. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: Randomized placebo-controlled evidence. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;6: 765-771.
7. Choi YK, Kraft N, Zimmerman B, Jackson M, Rao SS. Fructose intolerance in IBS and utility of fructose-restricted diet. *J Clin Gastroenterol* 2008;42: 233-8.
8. Goebel-Stengel M, Mönnikes H. Optimal Testing for Diagnosis of Fructose Malabsorption: Under-dosage Leads to False Negative Intolerance Test. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015; 21 (2): 296-297

9. FernándezBañares F, Esteve M, Viver J. Fructose–sorbitol malabsorption. *Current Gastroenterology Reports* 2009, 11:368–374
10. Fernández-Bañares F, Rosinach M, Esteve M, et al.: Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: a pilot study on the long-term effect of dietary treatment. *ClinNutr* 2006, 25:824–831
11. Shepherd S. J. Parker F. C. Muir J. G., et al. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: Randomized placebo-controlled evidence. *ClinGastroenterolHepatol*. 2008;6: 765–771.
12. Fedewa A, Rao S. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *CurrGastroenterol Rep*. 2014; 16: 370.
13. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. The diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment PharmacolTher*. 2015; 41: 3–25.
14. Corlew-Roath M, Di Palma JA. Clinical impact of identifying lactose maldigestion or fructose malabsorption in irritable bowel syndrome or other conditions. *South Med J*. 2009;102:1010–1012.
15. Montalto M, Gallo A, Ojetti V, et al. Fructose, trehalose and sorbitol malabsorption. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17 (Suppl 2):26–29.
16. Erdogan A, Adame EC, Yu S, et al. Optimal testing for diagnosis of fructose intolerance: over-dosage leads to false positive intolerance test. *J NeurogastroenterolMotil*. 2014;20:560.
17. Knudsen CD, Di Palma JA. Do you need to measure methane? *South Med J*. 2012;105:251–253.
18. Lacy-Costello BP, Ledochowski M, Ratcliffe NM. The importance of methane breath testing: a review. *J Breath Res*. 2013; 7: 024001.38.
19. Yuce O, Kalayci AG, Comba A, Eren E, Caltepe G. Lactose and Fructose Intolerance in Turkish Children with Chronic Abdominal Pain. *Indian Pediatr*. 2016 May 8;53(5):394-7.