

Małgorzata ZWOLIŃSKA-WCISŁO<sup>1</sup>  
 Danuta GALICKA-LATAŁA<sup>2</sup>  
 Piotr ROZPONDEK<sup>1</sup>  
 Lucyna RUDNICKA-SOSIN<sup>3</sup>  
 Tomasz MACH<sup>1</sup>

## Ocena częstości współwystępowania celiakii u chorych z zespołem jelita nadwrażliwego i jej wpływu na przebieg tego zespołu

Frequency of celiac disease and irritable bowel syndrome coexistence and its influence on the disease course

<sup>1</sup>Klinika Gastroenterologii i Hepatologii  
 Uniwersytet Jagielloński  
 Collegium Medicum, Kraków  
 Kierownik: Prof. dr hab. med. *Tomasz Mach*

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych  
 Uniwersytet Jagielloński  
 Collegium Medicum, Kraków  
 Kierownik: Prof. dr hab. med. *Maciej Małecki*

<sup>3</sup>Katedra Patomorfologii  
 Uniwersytet Jagielloński  
 Collegium Medicum, Kraków  
 Prof. dr hab. med. *Romana Tomaszewska*

**Dodatkowe słowa kluczowe:**  
 celiakia  
 zespół jelita nadwrażliwego

**Additional key words:**  
 celiac disease  
 irritable bowel syndrome

Celiakia jest rosnącą co do częstości występowania enteropatią o podłożu autoimmunologicznym, wywołaną uczuleniem na gluten, u osób predysponowanych genetycznie. Ryzyko jej wystąpienia u krewnych pierwszego stopnia wynosi 10%. Biegunka oraz zmiany charakteru wypróżnień występujące zarówno w celiakii, jak i biegunkowej postaci zespołu jelita nadwrażliwego (ZJN) mogą prowadzić do omyłkowego rozpoznania ZJN u chorych z celiakią. Mogą też świadczyć o współistnieniu obydwu tych schorzeń. Celem naszych badań była ocena częstości występowania celiakii u chorych z biegunkową postacią ZJN oraz jej wpływu na utrzymywanie się objawów klinicznych u chorych z ZJN. Badaniem objęto grupę 200 chorych, w tym 120 kobiet i 80 mężczyzn w wieku 18-78 lat (średnia: 46,7) z biegunkową postacią ZJN, spełniających kryteria rzymskie II. Na początku badania i po 3 miesiącach oznaczano poziom przeciwciał przeciw tkankowej transglutaminazie IgA (IgA tTG). U chorych z podwyższonym mianem IgA tTG, powyżej 1/200, wskazującym na prawdopodobieństwo celiakii wykonywano gastroscopię z pobraniem wycinków z części pozaopuszkowej dwunastnicy do badania histopatologicznego. U chorych, u których rozpoznano celiakię, włączono dietę bezglutenową, jednocześnie kontynuowano standardowe leczenie ZJN trymebutyną lub mebeweryną. Po 6 miesiącach powyższego leczenia obserwowano spadek miana IgA tTG w surowicy krwi, w tym u 5 pacjentów było ono ujemne. Jednocześnie stwierdzono znamienne częstsze ustępowanie objawów klinicznych, takich jak biegunka i wzdęcia brzucha. Pozostałe objawy, takie jak ból brzucha, uczucie niepełnego wypróżnienia wymagały kontynuowania standardowego leczenia mebeweryną lub trymebutyną. Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę wykonywania badań przesiewowych w kierunku celiakii u chorych z biegunkową postacią ZJN.

Celiac disease is increasingly recognized autoimmune enteropathy caused by a permanent gluten intolerance. Gluten is the main storage protein of wheat, in genetically predisposed individuals. Celiac disease risk in first degree relatives is about 10%. Diarrhea and changes of bowel movement, observed as well in celiac disease as in IBS, may lead to misdiagnosis of IBS basing on the Rome criteria or may be associated with coexistence of both diseases. The aim of the study was to assess the celiac disease prevalence in patients with irritable bowel syndrome. The study group comprised 200 patients (120 women and 80 men) aged 18-78 years (mean: 46.7 years) with diarrhoeal form of irritable bowel syndrome (IBS), according to the Rome criteria II. At the beginning and after a three month period anti tissue transglutaminase antibodies (IgA tTG) were estimated. Gastroscopy with biopsy where performed in those with IgA tTG titre above 1/200. 40 patients were immunologically positive and 14 of them have histopathologically proven celiac disease. In the group of patients with detected celiac disease, gluten free diet was applied besides the treatment with trimebutin or mebewerin, recommended for IBS. After 6 months the decrease of IgA tTG titre in the serum was observed. In 5 of these patients IgA tTG level was negative. It was associated with the significant decrease of clinical symptoms, such as diarrhea and flatulence. The remaining symptoms, such as abdominal pain, feeling of incomplete defecation demanded continuation of IBS treatment. With regard to often atypical celiac disease symptoms – adult active searching should be performed to differentiate from irritable bowel syndrome.

Adres do korespondencji:  
 Dr n. med. Małgorzata Zwolińska-Wcisło  
 Klinika Gastroenterologii i Hepatologii UJ CM  
 31-531 Kraków ul. Śniadeckich 5  
 Tel.: 012 424 73 40  
 e-mail: mzwcislo@su.krakow.pl

Celiakia, zwana enteropatią glutenową jest stanem odpowiedzi immunologicznej wywołanej spożywaniem glutenu zawartego w zbożach, takich jak owies, jęczmień, ryż u osób genetycznie predysponowanych [3,5]. Do niedawna celiakia była uważana za rzadki problem kliniczny u dorosłych. Według aktualnych danych celiakia występuje u 1% dorosłej populacji w Europie. Ostatnie badania w Wielkiej Brytanii wykazały, że celiakia występuje w 0,5-1% populacji dorosłych [9,20]. Ryzyko wystąpienia celiakii u krewnych pierwszego stopnia chorych na celiakię wynosi 10% [22]. Typowa postać enteropatii glutenowej u dorosłych przebiega z objawami ze strony przewodu pokarmowego sugerującymi zespół upośledzonego wchłaniania. Najczęściej jednak w jej obrazie klinicznym występują objawy nietypowe ze strony przewodu pokarmowego lub pozornie z nim nie związane, takie jak: anemia niedobarwiła, osteoporoza, podwyższenie aktywności aminotransferaz, objawów neurologicznych [9,20]. W niektórych przypadkach przebiega pod postacią napadów bólu brzucha [21]. Celiakia będąca schorzeniem autoimmunologicznym może też współistnieć z innymi chorobami z tej grupy, jak na przykład cukrzyca typu 1, choroby tarczycy [3,4]. Rosnąca wykrywalność celiakii jest możliwa dzięki przesiewowym badaniom serologicznym, dostępności endoskopii umożliwiającej pobieranie wycinków z części pozaopuszkowej dwunastnicy [3,4]. Wstępne rozpoznanie celiakii może być postawione po przeprowadzeniu badań serologicznych oznaczenia przeciwciał klasy IgA, IgG, przeciw gliadynie (AGA), przeciw endomysium (EMA) lub przeciw transglutaminazie tkankowej (tTG) [8]. U osób z pozytywnym wynikiem badania serologicznego, potwierdzeniem rozpoznania celiakii jest ocena histopatologiczna wycinka z błony śluzowej części pozaopuszkowej dwunastnicy, wykazująca zanik kosmków jelitowych, co stanowi złoty standard diagnostyczny rozpoznania tej choroby [12,15]. Stopień 3 nasilenia zmian histopatologicznych w błonie śluzowej dwunastnicy według klasyfikacji *Marsha*, czyli zanik kosmków jelitowych ze zwiększoną liczbą limfocytów śród nabłonkowo i hiperplazją krypt gruczołowych, stanowi najbardziej typowy obraz zmian morfologicznych w błonie śluzowej jelita cienkiego u chorych z celiakią [12,15]. Pomimo udoskonalenia metod diagnostycznych służących do rozpoznania celiakii, nadal jest ona rozpoznawana z opóźnieniem, zwłaszcza u chorych z nietypowymi objawami celiakii. Według *Sandersa* i wsp. średni okres opóźnienia w postawieniu rozpoznania enteropatii glutenowej wynosi 4,9 lat [18]. Natomiast nierozpoznanie enteropatii glutenowej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań, takich jak: anemia, nasilona osteoporoza, rozwój raka lub chłoniaka przewodu pokarmowego [6,16].

Zespół jelita nadwrażliwego (ZJN) jest zaburzeniem czynnościowym przewodu pokarmowego. Występuje u 14-24% kobiet oraz 5-19% mężczyzn [14]. Podstawą rozpoznania ZJN są kryteria rzymskie, po wykluczeniu obecności zmian organicznych na podstawie braku występowania objawów alarmowych w wywiadzie chorobowym, ba-

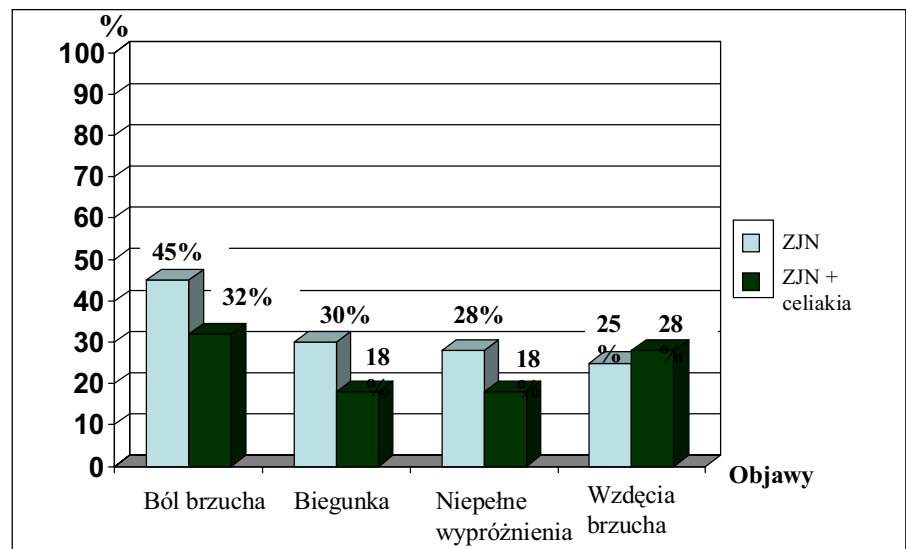
**Tabela I**  
**Kryteria Rzymskie II ZJN [1].**  
Romain criteria II [1].

Kryteria Rzymskie II:
Dyskomfort lub ból, trwające przez łącznie 12 tygodni, w ciągu poprzedzających 12 miesięcy wraz z conajmniej dwoma poniższymi cechami: Objawy zmniejszają się po wypróżnieniu Związek objawów ze zmianą wypróżnień Związek objawów ze zmianą konsystencji stolca.
Objawy dodatkowe: Zmiana rytmu wypróżnień: > 3/ dziennie, < 3/ dziennie. Zmiana konsystencji stolca: twardy, płynny. Uczucie niepełnego wypróżnienia. Potrzeba gwałtownego wypróżnienia. Obecność śluzu w stolcu. Wzdęcia brzucha.

**Tabela II**  
**Wyniki przesiewowego badania serologicznego w kierunku celiakii i badania histopatologicznego błony śluzowej części pozaopuszkowej dwunastnicy u chorych z ZJN.**

Results of serological screening tests for celiac disease and histopathological tests of the mucous membrane of the extraluminal part of the duodenum in patients with irritable bowel syndrome.

Pacjenci z postacią biegunkową ZJN	Brak IgA tTG	Miano IgA tTG >1/200	Dodatni wynik hist-pat.
200	160	40 (20%)	14 (7%)



**Rycina 1**  
**Objawy kliniczne u chorych z zespołem jelita nadwrażliwego oraz celiakią i zespołem jelita nadwrażliwego.**  
Clinical symptoms in patients with irritable bowel syndrome with or without celiac disease.

daniu fizycznym, jak również w badaniach biochemicznych krwi i badaniach obrazujących [11].

Do najczęstszych objawów tego zaburzenia należą: ból lub dyskomfort w jamie brzusznej oraz zaburzenia rytmu oddawania stolca pod postacią biegunki lub zaparc. Objawy ZJN są spowodowane zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego lub nadwrażliwości trzewnej. Mogą też być konsekwencją przebytego bakteryjnego zapalenia przewodu pokarmowego [17]. Objawom ZJN mogą towarzyszyć objawy ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, takie jak zgaga, nudności, pełność w nadbrzuszu, objawy pozajelitowe, takie jak: ból głowy, zmęczenie, bezsenność, duszność. Objawy ZJN mogą występować samodzielnie lub nakładać się na obraz kliniczny wielu chorób, takich jak cukrzyca typu 1 (DMID), wrzodziejące zapalenie jelita gru-

bego oraz zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, takie jak choroba refluksowa, dyspepsja czynnościowa lub nie przebiegające z tymi zaburzeniami, takie jak: celiakia, nietolerancja laktozy, wpływając na nasilenie objawów klinicznych choroby podstawowej mimo standardowego jej leczenia. Ponadto inne schorzenia, przebiegające z biegunką, w tym celiakia mogą być mylone z postacią biegunkową ZJN [10].

Biegunka oraz zmiany charakteru wypróżnień, występująca zarówno w celiakii jak i ZJN może prowadzić do błędnego rozpoznania zespołu jelita nadwrażliwego na podstawie kryteriów rzymskich, z drugiej strony obydwie jednostki chorobowe mogą występować jednocześnie. Znaczenie współwystępowania celiakii oraz ZJN nie zostało dotąd poznane.

Tabela III

## Wyniki badań biochemicznych krwi i densytometrii kości u chorych z ZJN i celiakią.

Laboratory and densitometry results in patients with ZJN and celiac disease.

Pacjent	Wiek	Płeć	Hemoglobina (11-17 g/l)	CRP < 5 mg/l	Wapń (2,02-2,61 mmol/l)	Próby wątrobowe AlAt:10-41 U/l Fosfataza alkaliczna 91- 258 U/l GGTP: 5,0- 61 U/l	Densytometria kości	TSH
1	52	K	w n.	w n.	w n.	↑ AP	W normie	w n.
2	34	K	↓	w n.	w n.	w n.	W normie	w n.
3	49	K	w n.	↑	w n.	↑ AlAt, ↑ GGTP	Gr.ryzyka	w n.
4	37	K	↓	w n.	↓	w n.	Gr.ryzyka	↑
5	28	M	w n.	w n.	w n.	w n.	W normie	w n.
6	29	K	↓	w n.	w n.	w n.	W normie	w n.
7	71	M	w n.	w n.	↓	↑ AP	Gr.ryzyka	↓
8	34	K	↓	↑	↓	↑ AlAt, ^AP	Osteoporoza	w n.
9	56	M	w n.	w n.	w n.	↑ GGTP	W normie	w.n
10	26	K	↓	w n.	w n.	w n.	W normie	↓
11	48	K	w n.	w n.	w n.	w n.	W normie	w n.
12	59	K	↓	w n.	↓	w n.	W normie	w n.
13	31	K	w n.	↑	w n.	w n.	Gr. ryzyka	w n.
14	58	M	w n.	w n.	↓	w n.	Osteoporoza	w n.

Tabela IV

## Miana przeciwciał IgA tTG : wyjściowe i po sześciu miesiącach obserwacji u chorych z ZJN i celiakią.

IgA tTG levels: at beginning and after 6 months of observation in patients with ZJN and celiac disease.

Pacjent	Miano IgA tTG wyjściowe	Miano IgA tTG po 6 miesiącach
1	1/400	1/200
2	1/200	ujemne
3	1/200	1/200
4	1/400	ujemne
5	1/800	1/200
6	1/200	1/100
7	1/200	1/100
8	1/200	ujemne
9	1/800	1/400
10	1/200	1/100
11	1/400	ujemne
12	1/400	1/200
13	1/400	ujemne
14	1/200	1/100

**Celem** naszych badań była ocena częstości występowania celiakii u chorych z biegunkową postacią ZJN oraz jej wpływ na utrzymywanie się objawów klinicznych u chorych z ZJN, jak również wykazanie celowości przesiewowej diagnostyki pacjentów ze stwierdzonym IBS w kierunku celiakii.

**Materiał i metody**

Badaniem objęto grupę 200 chorych, w tym 120 kobiet i 80 mężczyzn w wieku 18-78 lat (średnia 46,7) z postacią biegunkową zespołu jelita nadwrażliwego, spełniających kryteria rzymskie II (tabela I), u których objawy utrzymywały się pomimo stosowania przez 6 miesięcy mebeweryny lub trimebutyny, po wykluczeniu zmian organicznych w jelicie grubym za pomocą kolonoskopii, pozostających w opiece Kliniki Gastroenterologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Z badań klinicznych wykluczono chorych zgłaszających spadek wagi ciała, anemię, krwawienie z przewodu pokarmowego.

Na wstępie u wszystkich pacjentów przeprowadzo-

no wywiad oraz badanie fizykalne. Pobierano krew na: morfologię krwi, próby wątrobowe, poziom żelaza, wapnia, elektroforezę białek, CRP, hormony tarczycy (TSH, FT4). Wyjściowo, a następnie w odstępach trzymiesięcznych oznaczano testem immunoenzymatycznym typu ELISA firmy DIAMED Lab miano przeciwciał przeciw tkankowej transglutaminazie w klasie IgA. Miano tych przeciwciał równe lub powyżej 1/200 wskazuje na prawdopodobieństwo celiakii

U chorych z mianem IgA tTG powyżej 1/200 wykonywano gastroskopię z pobraniem wycinków z części pozaopuszkowej dwunastnicy do badania histopatologicznego. Chorzy ze stwierdzonym w badaniu histopatologicznym zanikiem kosmków jelitowych, przerostem krypt jelitowych oraz zwiększonym odsetkiem limfocytów śródnałnkowo, rozpoczęli leczenie dietą bezglutenową. Ponadto byli leczeni standardowo dla ZJN trimebutyną lub mebeweryną. Po 6 miesiącach obserwacji były powtórzone: wywiad chorobowy z uwzględnieniem pytania o przestrzeganie diety bezglutenowej, badanie fizykalne oraz badania laboratoryjne.

**Wyniki**

Spośród objętych badaniem 200 chorych z biegunkową postacią zespołu jelita nadwrażliwego, podwyższone miano IgA tTG (tzn. powyżej 1/200) stwierdzono u 40 osób (20%). Po wykonaniu gastrokopii z pobraniem wycinków z części pozaopuszkowej dwunastnicy, zmiany histopatologiczne spełniające kryteria celiakii stwierdzono u 14 osób (7%) (tabela I). Wyjściowa analiza badań laboratoryjnych w grupie pacjentów z rozpoznanyim zespołem jelita nadwrażliwego i współistniejącą celiakią wykazała niewielkiego stopnia anemię u 6 chorych. U 2 pacjentów stwierdzono podwyższone wartości białka C-reaktywnego (CRP). Nieprawidłowe próby wątrobowe stwierdzono u 5 chorych. W jednym przypadku wywiad nadużywania alkoholu był dodatni. W jednym przypadku, poszerzenie diagnostyki podwyższonych wartości AlAt wykazało współistnienie autoimmunologicznego zapalenia wątroby. U dwóch chorych badaniem densytometrycznym kości stwierdzono osteoporozę, a 4 pacjentów znalazło się w grupie ryzyka osteoporozy (tabela II).

Analiza miana przeciwciał IgA tTG w surowicy krwi u chorych z ZJN i celiakią, po 6 miesiącach stosowania diety bezglutenowej wykazała spadek miana tych przeciwciał. U pięciu pacjentów po 6 miesiącach stosowania diety bezglutenowej były one ujemne (tabela III).

Zmianom mian przeciwciał IgA tTG po 6 miesiącach od włączenia diety bezglutenowej towarzyszyło ustępowanie objawów klinicznych, przy czym znamienne różnice obserwowano w odniesieniu do ustępowania biegunki i wzdęć brzucha w porównaniu z chorymi z ZJN bez celiakii. Pozostałe objawy, takie jak ból brzucha, uczucie niepełnego wypróżnienia, wymagały kontynuacji leczenia mebeweryną lub trimebutyną (tabela IV).

## Dyskusja

Przeprowadzane przez nas badania serologiczne poziomu przeciwciał IgA tTG oraz histopatologiczne wycinka z części pozapopukowej dwunastnicy w grupie 200 chorych z biegunkową postacią ZJN pozwoliły na rozpoznanie celiakii u 14 osób (7%) w tej grupie chorych. Celiakia u dorosłych może przebiegać z typowymi objawami klinicznymi, takimi jak biegunka, zespół upośledzonego wchłaniania. Najczęściej jednak w jej obrazie klinicznym występują objawy nietypowe lub pozornie nie związane z przewodem pokarmowym: anemia niedobarwliwa, osteoporoza, niepłodność, podwyższenie aktywności aminotransferaz, objawy neurologiczne, czy ból brzucha. Aktualnie uważa się, że z tego też powodu celiakia jest rozpoznawana rzadziej niż w rzeczywistości występuje [7].

Natomiast jej nierozpoznanie zwiększa znacznie ryzyko groźnych powikłań, takich jak osteoporoza, rak lub chłoniak przewodu pokarmowego [1,13]. O'Leary i wsp. podali współwystępowanie objawów ZJN u 20% chorych na celiakię [14]. Wyniki naszych badań są zbliżone do uzyskanych przez Sandersa i wsp. Autorzy ci podali występowanie celiakii u 5% chorych z rozpoznaniem ZJN. Badanie w kierunku celiakii było oparte na screeningu serologicznym [18]. Badanie grupy irańskiej, *Shahbazkhani* i wsp. wykazało występowanie celiakii u 11,4% chorych z ZJN [6]. Zmiany w wynikach prób wątrobowych u części naszych pacjentów, spowodowały poszerzenie diagnostyki hepatologicznej i rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Również badania poziomu TSH wykazały zaburzenia czynności gruczołu tarczowego. Wyniki badania densytometrycznego kości pozwoliły na wyłonienie pacjentów zagrożonych oraz dwóch z już rozpoznaną osteoporozą, co umożliwiło leczenie tych zabu-

rzeń. Zastosowanie diety bezglutenowej u pacjentów z ZJN i współistniejącą celiakią wpłynęło na poprawę kliniczną, polegającą na znamienym zmniejszeniu częstości występowania biegunki oraz wzdęć brzucha. Znaczenie współwystępowania celiakii i ZJN nie zostało dotąd wyjaśnione. Z jednej strony nie do końca specyficzne kryteria rzymskie II ZJN pozwoliły na zakwalifikowanie chorych z celiakią do ZJN. Z drugiej strony przewlekły stan zapalny błony śluzowej jelita cienkiego o niewielkim nasileniu, towarzyszący celiakii może spowodować zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego i predysponuje do pojawienia się objawów nadwrażliwości jelita [15]. Uważamy, że jest wskazane przeprowadzenie screeningu serologicznego w kierunku celiakii u chorych z ZJN. Umożliwi on wyłonienie chorych na celiakię oraz wykrycie nieprawidłowości w badaniach biochemicznych krwi, w tym pozwoli na profilaktykę lub leczenie osteoporozy. Sądzymy również, że ze względu na nietypowy obraz kliniczny celiakii u dorosłych, badania przesiewowe w kierunku celiakii powinny być również prowadzone w innych postaciach ZJN.

## Piśmiennictwo

1. Collin P., Vilksa S., Heinonen P.K. et al.: Infertility in celiac disease. *Gut* 1996, 39, 382.
2. Fasano A., Catassi C.: Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001, 120, 636.
3. Fasano A.: Celiac disease- how to handle a clinical chameleon. *N. Eng. J. Med.* 2003, 348, 2568.
4. Ferguson A., Arranz E., O' Mahony S.: Clinical and pathological spectrum of celiac disease - active, silent, latent, potential. *Gut* 1993, 34, 150.
5. Green P.H., Jabri B.: Celiac disease. *Lancet* 2003, 362, 383.
6. Hin H., Bird G., Fisher P. et al.: Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999, 318, 164.
7. Hin H., Bird G., Fisher P. et al.: Celiac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999, 318, 164.
8. Hill P.G., McMillan S.A.: Anti- tissue trans-glutami-

nase antibodies and their role in the investigation of celiac disease. *Ann. Clin. Biochem.* 2006, 43, 105.

9. Johnston S.D., Watson R.G.P., McMillan S.A. et al.: Prevalence of celiac disease in Northern Ireland. *Lancet.* 1997, 350, 1370.
10. Jones J., Boorman J., Cann P et al.: The British Society of Gastroenterology guidelines for the management of irritable bowel syndrome. *Gut* 2000, 47, 11.
11. Manning A.P., Thompson W.G., Heaton K.W. et al.: Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *BMJ.* 1987, 2, 653.
12. Marsh M.N.: The natural history of gluten sensitivity: defining, refining and re- defining. *Q. J. Med.* 1995, 85, 9.
13. Mc Farlane X.A., Bhalls A.K., Reeves D.E. et al.: Osteoporosis in treated adult celiac disease. *Gut* 1995, 36, 710.
14. O' Leary C., Wieneke P., Buckley S. et al.: Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* 2002, 97, 1463.
15. Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H.: The histopathology of coeliac disease: time for standardized report scheme for the pathologists. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999, 11, 1185.
16. Peters U., Askling J., Gridley G. et al.: Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch. Intern. Med.* 2003, 163, 1566.
17. Rodrogez G., Ruigomez A.: Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: Cohort study. *Br. Med. J.* 1999, 111, 1683.
18. Sanders D.S., Carter M.J., Hurlstone D.P. et al.: Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet* 2001, 358, 1504.
19. Sanders D.S., Hurlstone D.P., Stokes R.Q. et al.: The changing face of celiac disease: experience of a single University Hospital in South Yorkshire. *Postgrad. Med. J.* 2002, 78, 31.
20. Sanders D.S., Patel D., Stephenson T.J. et al.: A primary care cross- sectional study of undiagnosed adult celiac disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003, 4, 407.
22. Wahab P.J., Crusius J.B., Meijer J.W. et al.: Gluten challenge in borderline gluten- sensitive enteropathy. *Am. J. Gastroenterol.* 2001, 96, 1464.
21. Sanders DS, Hurlstone D., Brown S.: Does celiac disease affect colorectal practice? *Int. J. Colorectal Dis.* 2007, 22, 565.