

# Meteorizem, abdominalna distenzija, flatulenca

## Meteorism, abdominal distension, flatulence

Rado Janša\*

*Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana*

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 32–38

**Ključne besede:** meteorizem, abdominalna distenzija, flatulenca, simptomi, vzroki, zdravljenje

**Key words:** Meteorism, Abdominal Distension, Flatulence, Symptoms, Causes, Treatment

### IZVLEČEK

Meteorizem (napihnjnost), abdominalna distenzija in flatulenca so med najpogostejšimi prebavnimi težavami bolnikov tako na primarni kot sekundarni ravni. Etiologija meteorizma in abdominalne distenzije sta zelo raznovrstna. Diagnostika pa pogosto zahtevna, dolgotrajna in draga. Vzroki navedenih težav so namreč raznoliki; razdelimo jih na organske in funkcionalne. Obravnava pacientov mora biti usmerjena tudi v izključevanje organskih bolezni. Glede na pogostnost navedenih težav so pogoste funkcionalne motnje, simptomi povezani s konstipacijo. Neredke so prav tako bolezni povezane z glutenom ter različne bolezni ki vodijo v pankreatično eksokrino insuficienco.

Na voljo so številne diagnostične in terapevtske možnosti s ciljem odprave simptomov in izboljšanja kvalitete življenja.

### ABSTRACT

Meteorism (inflammation), abdominal distension and flatulence are among the most common digestive problems of patients at both the primary and secondary levels. The etiology of meteorism and abdominal distension is very diverse. Diagnostics are often complex, time-consuming and expensive. The causes of these problems are diverse. We divide them into organic and functional. The treatment of patients should also be focused on the exclusion of organic diseases. Depending on the frequency of these problems, frequent functional disorders and symptoms associated with constipation can occur; gluten associated disorders are also frequent and various diseases leading to pancreatic exocrine insufficiency.

There are a number of diagnostic and therapeutic options in order to eliminate symptoms and improve quality of life.

\*Doc. dr. Rado Janša, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: rado.jansa@kclj.si

## UVOD

Meteorizem (napihnenost) in abdominalna distenzija sta eni izmed najpogostejših prebavnih težav bolnikov tako na primarni kot sekundarni ravni. Kar 10–30 % splošne populacije navaja težave z napihnenostjo (1, 2). Še pogostejše se simptomatika pojavlja pri bolnikih s funkcionalnimi boleznimi prebavil (3). Pogosto je simptomatiki meteorizma pridružena tudi flatuena – uhajanje plinov iz črevesa.

Pri opredelitvi funkcionalnih motenj povezanih z meteorizmom je zelo pomembno izključiti morebitne organske vzroke simptomov. Epidemiološka razsežnost in številne, tudi maligne, etiologije predstavljajo potrebo tudi po tovrstni diagnostični obravnavi bolnikov z meteorizmom. Diagnostika je lahko povezana s številnimi preiskavami – tudi invazivnimi, ki predstavljajo tveganje za bolnika in veliko finančno breme za zdravstveni sistem. Zato je pri obravnavi bolnikov potreben stopenjski in usmerjen pristop. Namen prispevka je predstaviti obravnavo bolnikov z meteorizmom, ter opozoriti na nekatera pogosta bolezenska stanja, ki so vzrok simptomom povečane količine plinov v prebavilih.

## METEORIZEM IN ABDOMINALNA DISTENZIJA – OPREDELITEV POJMOV

Pri zdravem posamezniku je običajno v prebavilih 100 do 200 ml plinov, kar je fiziološko in odraz dinamičnega procesa nastajanja plinov v procesu prebave. Plini lahko vstopajo v prebavila pri hranjenju (aerofagija), nastajajo v procesu razgradnje snovi in bakterijske fermentacije. Odstranjujejo se ob odvajanju blata, z difuzijo plinov iz črevesa v sistemski krvni obtok, nekateri plini pa so potrebni za metabolizem črevesne mikrobiote. Sestava črevesnih plinov do neke mere pojasni izvor le teh:

- dušik [N] običajno predstavlja izvor pogoltnjenega zraka;
- vodik [H<sub>2</sub>] nastane z bakterijsko fermentacijo ogljikovih hidratov;
- ogljikov dioksid [CO<sub>2</sub>] z bakterijsko fermentacijo ogljikovih hidratov, maščob in proteinov;

- metan [CH<sub>4</sub>] pa nastaja ob anaerobnem bakterijskem metabolizmu (4).

Ko se v prebavnem sistemu poruši ravnovesje med produkcijo in odvajanjem plinov, se to kaže kot meteorizem z ali brez abdominalne distenzije in flatuence. Zdrav posameznik lahko tolerira v prebavilih do 500 ml zraka brez večje simptomatike, pri bolnikih s sindromom razdražljivega črevesa pa simptome povzroči že minimalno povečanje zraka v prebavilih (4, 5).

Meteorizem (napihnenost) je simptom, ki ga bolniki opišejo kot občutenje povišanega tlaka v trebušni votlini. Sočasno je lahko pridružena tudi abdominalna distenzija, pri kateri ugotovljamo objektivno povečan obseg trebuha; lahko pa se abdominalna distenzija pojavlja kot samostojen znak (6, 7).

Tako meteorizem kot abdominalna distenzija se občasno pojavita tudi pri zdravem posamezniku kot posledica normalnega prebavljanja (zlasti po obroku hrane bogate z maščobami in fermentabilnimi sladkorji). Značilnost »fiziološkega« meteorizma in distenzije je, da se pojavita kmalu po obroku, sta kratkotrajna in izzvenita po odvajanju blata ali plinov (6).

Sprva sta bili meteorizem in abdominalna distenzija razumljeni le kot posledici prevelike količine zraka v črevesu. Danes vemo, da je patofiziologija obeh stanj veliko kompleksnejša in posledica številnih mehanizmov. Poleg povečanega nastajanja zraka, ki se skupaj s tekočino kopiči v črevesu, ima pomemben vpliv tudi spremenjena črevesna mikrobiota in funkcionalno spremenjen enterični živčni sistem, ki je vzrok visceralni hiperalgeziji in motilitetnih motenj (7, 8).

## Pristop k bolniku z meteorizmom

Etiologija meteorizma in abdominalne distenzije je zelo raznovrstna. Razdelimo jo na organske in funkcionalne vzroke. Diagnostika je pogosto zahtevna, dolgotrajna in draga. Za racionalno obravnavo bolnikov z meteorizmom je poznavanje pogostejših patologij pomembno. Bolnikom lahko prihranimo

marsikatero neprijetno in nevarno preiskavo, prav tako pa z ustrežno prepoznavo bolezni in zdravljenjem dosežemo hitro izboljšanje simptomatike.

Pri izključevanju organskih vzrokov moramo biti posebej oprezni na alarmantne znake (anemija, hujšanje, krvavitve, ...), slabost in bruhanje ali obsežno drisko ali spremembo odvajanja blata z zaprtjem. Prisotnost teh znakov ob napihnjenosti nas mora usmeriti v hitro endoskopsko in slikovno diagnostiko, s katero izključujemo morebitne pomembne organske bolezni. Sicer sta endoskopska in slikovna diagnostika pri opredeljevanju meteorizma pogosto le malo povedni (6, 8, 9).

Pomembna je anamneza prehranskih navad bolnika. Uživanje posameznih velikih obrokov, hlastanje in hitro hranjenje lahko povzročijo postprandialno napihnjenost. Takšnim bolnikom svetujemo uživanje manjših obrokov, večkrat dnevno. Prav tako, lahko nekatera živila povzročijo prekomerno napihnjenost: čebula, stročnice, kava, gazirane pijače ali sadni sladkorji (9). Predvsem slednji povzročijo pri razgradnji veliko plinov, ki so vzrok težavam. To spoznanje je bilo temelj za danes zelo popularno »FODMAP« dieto. Učinkovitost diete, pri kateri se bolnik izogiba fermentabilnih oligo-, di- in monosaharidov ter poliolov, je bila pri bolnikih s sindromom razdražljivega črevesa dokazana v 2 randomiziranih raziskavah (10, 11).

Prehranska anamneza je pomembna tudi za ugotavljanje morebitnih bolezni, ki so posledica neugodnih učinkov hrane na prebavila. Med njimi je najpogostejša laktozna intoleranca (12). Če se težave pojavljajo po zaužitju glutena v prehrani je potrebna diagnostika celiakije (13). Predvsem pri starejših pa ni tako redka eksokrina pankreatična insuficienca starostnika. Poslužujemo se dokazovanja le te ali pa pristopimo z empiričnim terapevtskim preizkusom z nadomestki encimov trebušne slinavke (14).

Meteorizem je lahko tudi posledica nekaterih zdravil in je eden izmed neželenih učinkov metformina, pri opioidnih analgetikih pa se pojavi ob sočasni zaprtosti (9).

Ključno pri začetni obravnavi bolnikov z meteorizmom je ugotavljanje sočasne obstipacije. Ob zaprtju namreč pride do motenega odvajanja blata in plinov, ki se nato kopičijo v prebavni cevi. Do 80 % bolnikov ob zaprtju navaja tudi simptomatiko meteorizma. Pri večini bolnikov bo po razrešitvi zaprtja izzvenela tudi simptomatika meteorizma (15). V nadaljnjem opredeljevanju vzrokov za meteorizem nam je lahko v pomoč anamneza o času nastopa težav. V kolikor se težave pojavijo hitro po hranjenju je vzrok za napihnjenost običajno v zgornjih prebavilih – »želodčna napihnjenost«. Če pa bolnik navaja napihnjenost po daljšem času od hranjenja, je vzrok običajno nižje v prebavni cevi.

Poenostavljen algoritem začetne obravnave meteorizma povzema **slika 1**, medtem ko so nekatere pogostejše etiologije in preiskave glede na tip napihnjenosti predstavljene v **tabeli 1**.

## **Nekatera pogosta stanja, ki so vzrok meteorizmu**

Med pogostejše vzroke za meteorizem spadajo bolezni zaradi spremenjene absorpcije hranil in prehranske intolerance. Najpogostejše vzroke malabsorpcije lahko velikokrat izključimo brez invazivnih posegov, tudi v ambulantni primarne ravni.

**Z glutenom povezana bolezenska stanja** v zadnjih letih postajajo tudi zaradi epidemiološke razsežnosti pomembne bolezni prebavil, na katere moramo večkrat pomisliti. Celiakija, neceliakalna glutenska občutljivost in alergija na pšenico naj bi po nekaterih ocenah prizadeli kar 6 % splošne populacije. Vsem je skupno to, da so simptomi posledica škodljivega učinka glutena. Z uvedbo brezglutenske diete pride pri večini bolnikov do objektivnega in subjektivnega izboljšanja bolezni (13, 16).

## **CELIAKIJA**

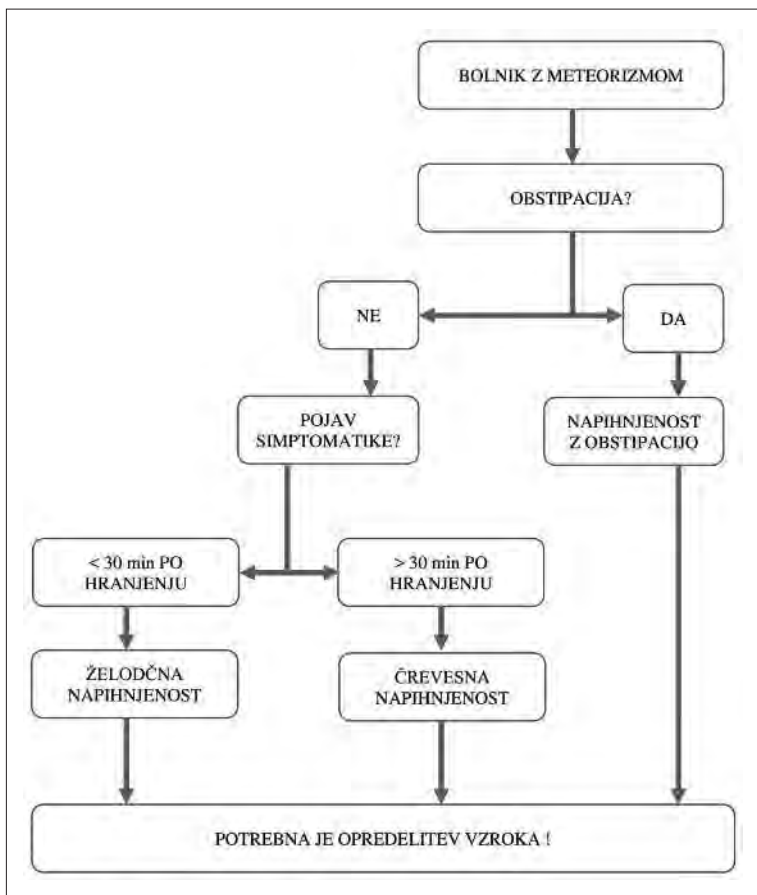
Celiakija je bolezen, na katero moramo vedno pomisliti pri bolnikih z meteorizmom. Pojavlja se pri 1–2 % populacije in je najpogostejša enteropatija. Pojavlja se

pri vseh starostnih skupinah, še posebno moramo biti nanjo pozorni pri skupinah bolnikov, kjer se bolezen še pogosteje pojavlja. To so bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1 in bolniki s Hashimotovim tiroiditisem, pri kateri moramo imeti še nižji prag, da ponudimo testiranje (16, 17).

Serološka diagnostika je pri celiakiji zanesljiva, natančna in cenovno ugodna, zato ima vlogo »presejalnega« testiranja. Določanje protiteles razreda Ig A proti tkivni transglutaminazi (Ig A tTG) je prvi test izbire. Občutljivost in specifičnost testa pri novo odkriti celiakiji je 95 %. Določanje protiteles proti gliadinu (prvo serološko testiranje za celiakijo) se je zaradi nizke občutljivosti in specifičnosti povsem opustilo iz klinične prakse. Prav tako se vedno redkeje določajo protitendomijska protitelesa (EMA); uporabna so le kot dopolnilno testiranje pri mejnih vrednosti rezultatov IgA tTG (18).

Kljub visoki specifičnosti in občutljivosti serološkega testiranja, pa pri odraslih bolnikih to ni zadostno za postavitve diagnoze celiakije. Za dokončno diagnozo je potrebna gastroskopija in histološki pregled biopstatov sluznice dvanajstnika (17).

Na endoskopsko diagnostiko morajo biti napoteni vsi bolniki, ki imajo pozitiven rezultat serološkega testiranja. Ne glede na rezultat serološkega testiranja pa endoskopsko diagnostiko opravimo pri bolnikih z visoko verjetnostjo za celiakijo: simptomatska malabsorpcija, nepojasnjena driska s hujšanjem, nepojasnjena sideropenična anemija, herpetiformni dermatitis, simpto-



Slika 1. Poenostavljena začetna obravnava bolnikov z meteorizmom

Tabela 1. Pogostejše etiologije in nekatere diagnostične preiskave pri meteorizmu

Meteorizem	Vzroki	Nekatere diagnostične preiskave
“Želodčna napihnjjenost”	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Motnje praznjenja želodca</li> <li>• Gastropareza</li> <li>• Funkcionalna dispepsija</li> <li>• GERB</li> <li>• Biliarni gastritis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastroskopija</li> <li>• Preiskave motilitete želodca</li> <li>• Sistemske etiologije – diabetes,...</li> </ul>
“Črevesna napihnjjenost”	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prehranske intolerances</li> <li>• Bakterijska razrast</li> <li>• Celiakija, Glutenska senzitivnost</li> <li>• Malabsorpcijski sindromi</li> <li>• Malignomi črevesa</li> <li>• Črevesne okužbe</li> <li>• Abdominalna angina (ishemija)</li> <li>• Eksokrina insuficienca trebušne slinavke</li> <li>• Funkcionalne bolezni prebavil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serologija za celiakijo</li> <li>• Test izdihanega vodika</li> <li>• Slikovna in endoskopska diagnostika</li> <li>• Anorektalna manometrija</li> </ul>

matski bolniki, ki so sorodniki bolnika s celiakijo po prvem kolenu (17).

Tako serološko testiranje kot endoskopska preiskava marata biti opravljeni pri bolnik brez diete, ki vsebuje gluten. Če je bolnik v času testiranja na brezglutenski dieti, moramo bolnika obremeniti z glutenom. Novejše raziskave so pokazale, da vnetje izzovejo že manjše količine glutena. Bolnik mora vnesti vsaj 3 g gluten dnevno, kar pomeni le 1–2 rezini belega kruha, in ne več 10 g kot je bilo priporočeno pred tem. Obremenitev z glutenom mora trajati vsaj 2 tedna; če bolnik dieto prenaša pa do 6 tednov (18, 19).

Pred testom z glutensko obremenitvijo vseeno priporočamo opraviti serološko testiranje, čeprav je bolnik na brezglutenski dieti, saj lahko povišani titri protiteles perzistirajo še nekaj tednov po uvedbi brezglutenske diete (20).

Včasih lahko pri bolniku, ki je že na brezglutenski dieti uporabimo tudi genetsko testiranje za celiakijo. Z njim določamo prisotnost alelov HLA DQ 2 in DQ 8, kar je nujno za razvoj celiakije; odsotnost alelov zato izključi bolezen z več kot 99 % verjetnostjo. Sicer pa genetskega testiranja ne uporabljamo v rutinski praksi, saj ima le 12 % pozitivno napovedno vrednost. Indicirano je pri nejasnih oblikah celiakije ter pri diagnosticiranju refraktornih oblik bolezní (16).

## **NECELIAKALNA GLUTENSKA OBČUTLJIVOST**

Neceliakalna glutenska občutljivost (ang. »non-celiac gluten sensitivity) se je šele v zadnjih letih »osamosvojila« od funkcionalnih bolezní prebavil, in jo razumemo kot svojo bolezen. Simptomi so raznoteri in podobni simptomom celiakije in drugim funkcionalnim boleznim prebavil. Povezani so z uživanjem glutena. Ker je mehanizem bolezní slabo poznan, še ni bil odkrit noben diagnostičen biomarker. Zato je neceliakalna glutenska občutljivost diagnoza izključevanja (13, 16, 22).

Najprej moramo s serološkim testiranjem izključiti celiakijo; če je indicirana, opravimo tudi endoskopsko preiskavo in histopatološki pregled biopstatov sluznice dvanajstnika. V drugem koraku pa s kožnimi vbodnimi testi ali določanjem specifičnih protiteles izključujemo alergijo na pšenico (16, 22).

**Alergija na pšenico** je posledica klasične alergijske reakcije (tip 1 preobčutljivost) na proteine, ki jih vsebuje pšenica, med katerimi je tudi gluten. Glede na pot vnosa antigenov v telo, lahko alergija prizadane kožo, dihala ali prebavila. Simptomatika prebavil je zelo nespecifična: napihnjenost, napekost, driska..., lahko pa se alergijski odziv kaže tudi z anafilaksijo (23).

## **POMEN BREZGLUTENSKE DIETE PRI Z GLUTENOM POVEZANIH BOLEZENSKIH STANJJIH**

Brezglutenska dieta pomeni, da bolnik iz prehrane izloči vsa živila, ki vsebujejo pšenico, rž, ječmen in njim sorodna žita. V primerjavi z običajno dieto je brezglutenska dieta dražja in težje dostopna, poleg tega morajo bolniki biti zelo pozorni na »skrite vire glutena«, saj se gluten pojavlja tudi v raznih omakah, juhah, predelani morskih hrani, suhomesnatih izdelkih, prelivih. Prav tako pa se mora zdravnik, ki vodi bolnika, zavedati, da brezglutenska dieta ni vedno uravnotežena in lahko bolnik z njo vnese v organizem premalo vlaknin, vitaminov B kompleksa, železa in mikro elementov (cink, baker, selen...) (24, 25).

Celiakija je kronična, doživljenska bolezen, ki nezdravljenja lahko vodi v številne resne zaplete (osteoporoza, razvoj drugih avtoimunih obolenj, T-celični limfom). Stroga, doživljenska dieta je zato temelj zdravljenja. Brezglutenska dieta pri bolniku s celiakijo zmanjša pojavnost simptomov, izboljša kvaliteto življenja, izboljša nutricionistični status in preprečuje zaplete bolezní (25). V 2–4 tednih izzvenijo simptomi bolezní, v nekaj tednih do mesecih se normalizirajo serološki testi, sluznica pa se v celoti regenerira po približno enem letu. Meritve protiteles specifičnih za celiakijo so najbolj priročen test za ocenjevanje compliance

bolnika na brezglutensko dieto. Če je po 6–12 mesecih stroge brezglutenske diete vrednost protiteles v krvi ne normalizira, ali bolnik še vedno navaja simptome bolezni, to zahteva nadaljnjo obravnavo pri dietetiku in gastroenterologu. Izključiti je namreč potrebno kontaminacijo z glutenom, refraktorne oblike bolezni ali morebitno sočasno patologijo (16, 20, 22).

Brezglutenska dieta prav tako predstavlja osnovo zdravljenja neceliakalne glutenske občutljivosti. Cilj je remisija simptomov in subjektivno boljše počutje bolnika. Za zdaj še ni jasnih priporočil o nujnosti trajanja brezglutenske diete. Premalo je namreč raziskav o tem, ali je neceliakalna glutenska občutljivost le prehodno ali kronično bolezensko stanje (16).

**Eksokrina insuficienca trebušne slinavke** je predvsem pri starejših pogost in pogosto tudi spregledan vzrok napihnenosti.

Vzroke za pankreatični eksokrino insuficienco delimo na pankreatične ali primarne in na nepankreatične ali sekundarne. V praksi v diagnostiki uporabljamo določanje elastaze v blatu, v zadnjem času pa se uveljavlja sekretinski MRCP (mnogo večja senzitivnost in specifičnost), ki je na voljo tudi v UKC Ljubljana. Dihalni testi so se uporabljali le v študijske namene.

EIP tudi v blagih oblikah, ne le v hudih, močno zniža kvaliteto življenja, diagnosticiramo pa jo s pomočjo klinične slike ter testov pankreatične funkcije. Zdravljenje vključuje prilagoditev življenjskega sloga, nadomeščanje z vitaminskimi pripravki ter encimsko nadomestno zdravljenje z encimi trebušne slinavke (PERT). Dolgoročna cilja sta odprava klinične simptomatike ter popravek malnutricije in zdravljenje osnovne bolezni, kadar je le-ta prisotna. Encimsko nadomestno zdravljenje ima diagnostični kot terapevtski pomeni, in vodi v znatno izboljšanje simptomov in boljšo kvaliteto življenja bolnikov (14).

## ZAKLJUČEK

Bolnik z meteorizmom in abdominalno distenzijo predstavlja pogost klinični problem. Obravnava naj bo usmerjena tudi v izključevanje organskih bolezni, pri čemer ne smemo spregledati znakov alarma, ki lahko pomenijo hujšo patologijo. Glede na pogostnost moramo vedno pomisliti na z glutenom povezane bolezni, pri starejši pa tudi na eksokrino insuficienco trebušne slinavke. S serološkim testiranjem lahko celiakijo zadostno izključimo že v ambulantni družinske medicine. Prav tako je izboljšanje simptomov z encimskim nadomestnim zdravljenjem povedno za eksokrino insuficienco trebušne slinavke.

## Literatura

1. Tuteja AK, Talley NJ, Joos SK, Tolman KG, Hickam DH. Abdominal bloating in employed adults: prevalence, risk factors, and association with other bowel disorders. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1241–48.
2. Talley NJ, Boyce P, Jones M. Identification of distinct upper and lower gastrointestinal symptom groupings in an urban population. *Gut*. 1998; 42: 690–695
3. Iovino P, Bucci C, Tremolaterra F, Santonicola A, Chiarioni G. Bloating and functional gastro-intestinal disorders: Where are we and where are we going? *World J Gastroenterol*. 2014; 20:14407–19.
4. Jones MP. Bloating and intestinal gas. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. avgust 2005; 8: 311–8.
5. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR: Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2001, 48:14–19.
6. Malagelada JR, Accarino A, Azpiroz F. Bloating and Abdominal Distension: Old Misconceptions and Current Knowledge. *The American Journal of Gastroenterology* 2017; 112: 1221–31.
7. Drossman DA . Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150: 1262–79.
8. Lacy BE, Gabbard SL, Crowell MD. Pathophysiology, evaluation, and treatment of bloating: hope, hype, or hot air? *Gastroenterol Hepatol* 2011; 7:729.
9. Cotter TG, Gurney M, Loftus CG. Gas and Bloating—Controlling Emissions. *Mayo Clinic Proceedings* 2016; 91: 1105–13.
10. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 146:67–9.
11. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 149:1399–407.
12. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients* 2015; 7: 8020–35.
13. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012; 10:13.
14. Löhr M, Oliver M, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterology Journal* 2013; 1:279–83.
15. Iovino P, Bucci C, Tremolaterra F, Santonicola A, Chiarioni G. Bloating and functional gastro-intestinal disorders: Where are we and where are we going? *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 14407–19.
16. Elli L, Branchi F, Tomba C, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7110–19.
17. Snyder MR, Murray JA. Celiac disease: advances in diagnosis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016; 12: 449–63.
18. Janša R, Zavrtnik M, et. al. Slovenski standardi za obravnavo bolnikov s celiakijo. *Gastroenterolog* 2017; 1: 4–11
19. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2520–4.
20. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* 2013; 62: 996–1004.
21. Kaswala DH, Veeraraghavan G, Kelly CP, Leffler DA. Celiac Disease: Diagnostic Standards and Dilemmas. *Diseases* 2015; 3: 86–101.
22. Elli L, Villalta D, Roncoroni L, Barisani D, Ferrero S, Pellegrini N, et al. Nomenclature and diagnosis of gluten-related disorders: A position statement by the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Digestive and Liver Disease* 2017; 49: 138–46.
23. Pasha I, Saeed F, Sultan MT, Batool R, Aziz M, Ahmed W. Wheat Allergy and Intolerance; Recent Updates and Perspectives. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2016; 56: 13–24.
24. Krigel A, Lebwohl B Nonceliac Gluten Sensitivity. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2016; 7: 1105–10.
25. Mulder CJJ, van Wanrooij RLJ, Bakker SF, Wierdsma N, Bouma G. Gluten-Free Diet in Gluten-Related Disorders *Digestive Diseases*. 2013; 31: 57–62.