

## Medida de la composición fecal en niños celíacos mediante espectroscopía de reflectancia en el infrarrojo cercano

### *Measurement of stool composition in children with celiac disease using near-infrared reflectance spectroscopy*

A. Rivero<sup>1</sup>, F. Sánchez-Valverde<sup>2</sup>, J.E. Olivera<sup>2</sup>, S. García Merlo<sup>1</sup>

#### RESUMEN

La enfermedad celíaca es una patología originada por la intolerancia al gluten y que cursa frecuentemente con un síndrome de malabsorción cuando se presenta en su forma clásica digestiva. El objetivo de este trabajo es evaluar en el momento del diagnóstico la composición de las heces de niños celíacos con síndrome de malabsorción, comparándola con la de niños sanos mediante un nuevo procedimiento analítico.

Se han estudiado 30 niños celíacos diagnosticados mediante biopsia yeyunal y 86 niños control. El análisis de la composición fecal, agua, grasa, nitrógeno y azúcar, se realizó mediante espectroscopía de reflectancia en el infrarrojo cercano en heces de 24 horas.

Los resultados muestran que los niños celíacos eliminan diariamente mayor cantidad de agua, grasa, nitrógeno y azúcar que los niños control. Esto puede ser debido no sólo a su condición de celíacos sino a la mayor eliminación en peso de heces. De todos los nutrientes, la grasa fecal es la sustancia que más se modifica, indicando que este nutriente sigue siendo el mejor parámetro fecal para el manejo de pacientes con síndrome de malabsorción. La espectroscopía de reflectancia en el infrarrojo cercano se perfila como una buena herramienta a la hora de conocer la eliminación fecal de los principales nutrientes.

**Palabras clave:** Enfermedad celíaca. Heces. Espectroscopía de reflectancia en el infrarrojo cercano.

#### ABSTRACT

Celiac disease is a disorder caused by gluten-sensitivity which, when manifested in its classical digestive form, frequently presents a malabsorption syndrome. The aim of this study is to evaluate the faecal composition in celiac children with malabsorption syndrome at the moment of diagnosis by using near-infrared reflectance spectroscopy and to compare it with that of healthy children.

Thirty children with biopsy-proven celiac disease and 86 age-matched control children were recruited in our study. Children collected 24 hour faecal specimens and the analyses of faeces, water, fat, nitrogen and sugar were performed using near-infrared reflectance spectroscopy. Results show that celiac children daily eliminate a significantly greater quantity of water, fat, nitrogen and sugar than those in the control group. This might be due to the higher weight of faeces eliminated in the celiac group and, of course, to their celiac condition. Of all the nutrients, faecal fat is the substance which undergoes the greatest change, indicating that this nutrient continues to be the best parameter for dealing with patients with malabsorption syndrome. Near-infrared reflectance spectroscopy appears to be a useful tool for assessing stool composition in celiac disease.

**Key Words:** Celiac disease. Stools. Near-infrared reflectance spectroscopy.

ANALES Sis San Navarra 2000; 23 (3): 433-439.

1. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital de Navarra.
2. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen del Camino.

Aceptado para su publicación el 16 de junio de 2000.

#### Correspondencia

A. Rivero Marcotegui  
Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital de Navarra  
Irunlarrea, 3  
31008 Pamplona  
Tfno. 948 422241  
Fax: 948 422303

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca, también conocida como enteropatía sensible al gluten, es una patología del intestino delgado caracterizada por una atrofia de las vellosidades yeyunales y causada por una intolerancia al gluten de la dieta<sup>1</sup>. Está directamente relacionada con la ingesta de ciertas proteínas de los cereales, entre las cuales la gliadina juega un papel importante en la respuesta patológica<sup>2</sup>.

En los últimos años se ha producido un aumento en los casos diagnosticados de celiaquía debido al desarrollo de programas de escrutinio y al diagnóstico de la enfermedad en sus formas silente o latente<sup>3,4</sup>.

En 1969 la *European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition* (ESPGAN) definió los criterios para el diagnóstico de la enfermedad. Algunos años más tarde los criterios previos fueron revisados y actualmente el diagnóstico se basa en la evidencia de atrofia de la mucosa intestinal, niveles patológicos en suero de anticuerpos específicos como anti gliadina o antiendomiso, y mejora clínica tras la retirada del gluten de la dieta<sup>5</sup>. La celiaquía clásica digestiva se caracteriza por ciertos síntomas originados por la malabsorción de grasa, carbohidratos, proteínas, minerales y vitaminas. El daño de la mucosa intestinal hace de la enfermedad celiaca uno de los más frecuentes síndromes de malabsorción en Pediatría. Clínicamente este síndrome cursa con diarrea, esteatorrea y pérdida de peso entre otros hallazgos. El laboratorio juega un papel importante en la demostración de esteatorrea, la cual es usualmente valorada mediante la técnica de Van de Kamer<sup>6</sup>. Sin embargo, los métodos clásicos para la cuantificación no sólo de grasa sino también de agua, nitrógeno y azúcar fecales son laboriosos y largos<sup>6,8</sup>.

En los últimos años, un nuevo método basado en la espectroscopia de reflectancia en el infrarrojo cercano (NIRRS) parece representar una alternativa metodológica a las técnicas antes mencionadas. NIRRS ofrece importantes ventajas: es rápido, no necesita reactivos y la manipulación de la muestra es muy reducida<sup>9-12</sup>.

El objetivo de este estudio es evaluar la composición fecal de niños celiacos con síndrome de malabsorción y compararla con la de niños control utilizando esta nueva tecnología.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Instrumentación

Los análisis de las muestras fecales fueron realizados en el analizador infrarrojo Fenir 8820 (Alerbio S.A., Madrid) conectado a un PC y utilizando el software del proveedor. Este instrumento es capaz de medir agua, grasa, nitrógeno y azúcar en una muestra fecal. El método está basado en la relación entre la reflectancia de la muestra a determinadas longitudes de onda y la composición de la misma. Cada sustancia tiene bandas de absorción características en el infrarrojo (1400-2600 nm), por tanto, la reflectancia de la muestra se relaciona con la concentración del compuesto de la siguiente manera:  $x = z \cdot f_1 \log R_1 - f_2 \log R_2 - \dots - f_n \log R_n$ <sup>13</sup> donde x es la concentración de la sustancia,  $R_n$  la reflectancia para el filtro n,  $f_n$  es el factor de escala para cada filtro y z es una constante de corrección de la inexactitud.

### Sujetos

Treinta niños de edades comprendidas entre 18 meses y 14 años con un cuadro clínico sugestivo de síndrome de malabsorción fueron incluidos en el estudio. La existencia de enfermedad celiaca fue sospechada e investigada, y para ello, se midieron los anticuerpos anti gliadina y antiendomiso y se practicó biopsia yeyunal en todos los casos. El anticuerpo anti gliadina se midió mediante enzimo inmunoanálisis (Ref. 10316, *Medical Innovations Lt*, Cormédica). El anticuerpo antiendomiso se midió, en suero diluido 1/5, por microscopía de inmunofluorescencia, utilizando como sustrato antigénico esófago de mono (Ref. 317998, *Medical Innovations Lt*, Cormédica). El diagnóstico de celiaquía se estableció de acuerdo a la biopsia yeyunal siguiendo las recomendaciones de la ESPGAN<sup>5</sup>.

Por otra parte, los niños celiacos recogieron heces de 24 horas antes de ser

diagnosticados por cuanto se encontraban en dieta libre, al igual que los 86 niños control, los cuales tenían la misma edad que los celíacos y que fueron seleccionados en el Servicio de Pediatría después de excluir cualquier enfermedad gastrointestinal.

### Especímenes fecales

Tanto los celíacos como el grupo control recogieron heces de 24 horas en recipientes previamente pesados y destinados a tal fin. En el laboratorio las muestras fecales fueron pesadas y homogeneizadas manualmente antes de su análisis. Tres alícuotas de cada muestra fueron extendidas en cápsulas de borosilicato (Ref. 412/06, Nahita), las cuales se colocaron en el instrumento para su posterior análisis. Los resultados de agua, grasa, nitrógeno y azúcar fueron expresados tanto en porcentaje (g/100 g de heces) como en excreción diaria (g/24 h).

### Análisis estadístico

Todos los datos fueron introducidos en la base de datos DBase IV para su posterior tratamiento estadístico mediante los programas informáticos SPSS y MicroStat.

En primer lugar se inspeccionó la distribución de datos en ambas poblaciones. Para ello se calcularon los coeficientes de sesgo y curtosis, se aplicó el test de Anderson-Darling y el de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors<sup>14-15</sup>. Si los datos se ajustaban a una distribución normal se calculó la media, el desvío estándar y el rango. Por el contrario, en caso de población no gaussiana los resultados son expresados como mediana y fractiles 0,025 y 0,975 ( $F_{0,025}$  y  $F_{0,975}$ ). Las diferencias entre ambos grupos se estudiaron tras la aplicación de la t de Student para datos no pare-

ados o el test U de Mann-Whitney de los rangos con signo de Wilcoxon dependiendo de si la población era o no normal.

Por otra parte se calculó el área bajo la curva ROC (AUC), la desviación estándar de la AUC ( $SD_{AUC}$ ), el punto de corte, la sensibilidad diagnóstica (S) y la especificidad diagnóstica (E). Con objeto de conocer si existían diferencias significativas entre las AUC obtenidas, éstas fueron comparadas según Hanley<sup>16</sup>. Para ello, se calculó el error estándar de la diferencia entre 2 áreas (AUC<sub>1</sub> y AUC<sub>2</sub>) como:

$$S_{(AUC_1 - AUC_2)} = \sqrt{s^2(AUC_1) + s^2(AUC_2)}$$

$$\text{y la razón } z = (AUC_1 - AUC_2) / S_{(AUC_1 - AUC_2)}$$

Esta razón fue posteriormente referida a las tablas estadísticas de distribución normal y aquellos valores de  $z > 1,96$  fueron tomados como evidencia de diferente AUC.

### RESULTADOS

Cuando los resultados son expresados en porcentaje (g/100 g de heces) todas las sustancias, agua, grasa, nitrógeno y azúcar, siguieron una distribución normal. La tabla 1 muestra la eliminación comparativa de las sustancias en ambas poblaciones. Los niños celíacos eliminan más grasa, nitrógeno y azúcar que los controles si los resultados son expresados en g/100 g de heces, si bien la diferencia es únicamente significativa para la grasa. Cuando los resultados se expresan como excreción diaria (g/24 h) las poblaciones no se ajustaban a poblaciones gaussianas por lo que se aplicaron pruebas estadísticas no paramétricas, calculándose la mediana y los fractiles 0,025 y 0,975. La tabla 2 muestra que los niños celíacos eliminan una mayor cantidad de heces diariamente y también mayor cantidad de grasa, nitrógeno, agua y azúcar. Estas dife-

**Tabla 1.** Composición de las heces en g/100 g de heces<sup>a</sup> de los niños celíacos y control.

	Agua			Grasa			Nitrógeno			Azúcar		
	$\bar{x}$	SD	Rango	$\bar{x}$	SD	Rango	$\bar{x}$	SD	Rango	$\bar{x}$	SD	Rango
Control	80,2	5,6	68,9-93,4	4,6	1,8	2,2-9,8	1,9	0,2	1,5-2,3	2,4	0,6	1,0-4,9
Celíacos	77,2*	5,3	65,3-90	7,6**	2,5	2,8-12,8	1,9	0,2	1,3-2,3	2,5	0,7	1,5-4,8

<sup>a</sup> Se muestra la media ( $\bar{x}$ ), la desviación estándar (SD) y el rango. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,005$  comparado con controles

**Tabla 2.** Composición fecal en g/24<sup>a</sup> de celíacos y controles.

		F <sub>0,025</sub>	Mediana	F <sub>0,975</sub>
Peso	Control	12	60	250
	Celiaco	23	86**	704
Agua	Control	10	46	200
	Celiaco	18	66*	634
Grasa	Control	0,5	2,5	11
	Celiaco	1,7	6,1	26,5
Nitrógeno	Control	0,2	1,1	4,5
	Celiaco	0,4	1,7**	9,3
Azúcar	Control	0,3	1,3	5,2
	Celiaco	0,6	2,1**	13,5

<sup>a</sup> Se muestran los fractiles 0,025 y 0,975 (F<sub>0,025</sub>, F<sub>0,975</sub>) y la mediana. \*p<0,05, \*\*p<0,005 comparado con controles.

rencias fueron estadísticamente significativas tras la aplicación del test de Mann-Whitney.

Las tablas 3 y 4 muestran algunas de las características diagnósticas para las sustancias de interés. Si los resultados son expresados en porcentaje, la mayor AUC y mayor sensibilidad diagnóstica fue obtenida para la grasa (Tabla 3). Prácticamente el mismo patrón es encontrado si los resultados se expresan en g/24 h (Tabla 4). Cabe reseñar la alta especificidad diagnóstica del agua al expresarla en porcentaje (Tabla 3). Los valores de corte mostrados en las

tablas 3 y 4 se corresponden con el resultado mayor de la suma de sensibilidad y especificidad diagnóstica.

Con objeto de comprobar si las AUC eran estadísticamente diferentes, se aplicaron algunas fórmulas publicadas en la bibliografía<sup>16</sup> y ya indicadas en el apartado de material y métodos. Los z calculados indican que si los resultados se expresan en g/24 h, la excreción diaria de grasa es la mejor para discriminar ambas poblaciones ya que  $z > 1,96$ . Mientras, en porcentaje, las comparaciones de la grasa con el agua, nitrógeno y azúcar rindieron un z de 7,64,

**Tabla 3.** Características diagnósticas de los nutrientes (g/100 g de heces).

	AUC	SD <sub>AUC</sub>	S	E	Punto de corte
Agua	0,35	0,05	0,13	0,98	90
Grasa	0,84	0,04	0,81	0,81	5,8
Nitrógeno	0,61	0,06	0,26	0,83	2,1
Azúcar	0,53	0,06	0,30	0,78	2,8

AUC: Área bajo la curva ROC; SD<sub>AUC</sub>: Desviación estándar de AUC; S: Sensibilidad diagnóstica; E: Especificidad diagnóstica.

**Tabla 4.** Características diagnósticas de las sustancias (g/24 h).

	AUC	SD <sub>AUC</sub>	S	E	Punto de corte
Peso	0,67	0,05	0,53	0,73	85
Agua	0,66	0,06	0,63	0,68	62,7
Grasa	0,85	0,04	0,80	0,78	4,2
Nitrógeno	0,69	0,05	0,57	0,76	1,7
Azúcar	0,71	0,05	0,60	0,78	2,0

AUC: Área bajo la curva ROC; SD<sub>AUC</sub>: desviación estándar de AUC; S: Sensibilidad diagnóstica; E: Especificidad diagnóstica.

3,18, y 4,29 respectivamente. Cuando los resultados se expresan en g/24h, los  $z$  obtenidos fueron de 2,62, 2,49 y 3,81 al comparar las AUC de la grasa con las del peso, agua y nitrógeno respectivamente.

## DISCUSIÓN

La enfermedad celiaca se caracteriza por una atrofia de las vellosidades intestinales debido a una intolerancia al gluten de la dieta. Debido a que la superficie absorbente está marcadamente reducida, la malabsorción resultante puede ser importante cuando la enfermedad se manifiesta en su forma digestiva. La esteatorrea representa el principal hallazgo en el síndrome de malabsorción y el punto final de muchas patologías gastrointestinales. Es, por tanto, bien conocido que los defectos en la absorción de la grasa pueden desembocar en esteatorrea que a su vez produce diarrea, la cual puede causar esteatorrea secundaria<sup>17,18</sup>. No obstante si la mucosa intestinal está afectada, no solamente se ve afectada la absorción de grasa sino también la de otros nutrientes. Por ejemplo, la evaluación del balance de nitrógeno es esencial en el manejo de los pacientes afectados. Por otro lado, la malabsorción de carbohidratos se produce ya sea como parte de un proceso generalizado de malabsorción o como consecuencia de un defecto selectivo localizado en el epitelio.

Los niños celiacos objeto de estudio mostraron atrofia de la mucosa intestinal en su biopsia inicial y niveles aumentados de anticuerpos antigliadina y antiendomisio. El diagnóstico de enfermedad celiaca fue, por tanto, establecido de acuerdo a los criterios de la ESPGAN<sup>5</sup>. La enfermedad se manifestó en su forma clásica digestiva, por lo que el síndrome de malabsorción era patente en todos los casos y fue estudiado mediante la cuantificación de agua, grasa, nitrógeno y azúcar en heces de 24 h.

El análisis se realizó mediante NIRRS cuyo interés científico fue reconocido en 1954<sup>19</sup>. Esta tecnología ha sido previamente validada para la determinación de agua, grasa, nitrógeno y carbohidrato en muestras fecales<sup>9,12</sup>.

Como muestra la tabla 1 los niños celiacos eliminan heces con un mayor porcentaje de grasa, nitrógeno y azúcar que los controles y también con un menor porcentaje de agua. En cualquier caso las diferencias fueron estadísticamente significativas sólo para el agua y la grasa. Además, los niños celiacos eliminaron una mayor cantidad de heces con un mayor cantidad de agua, nitrógeno, grasa y azúcar (Tabla 2). Así pues, el daño en la mucosa intestinal afecta no sólo a la absorción de grasa sino también a la de otros nutrientes. Está claro que los pacientes celiacos presentaron diarrea importante (definida como peso fecal > 250 g/24 h<sup>20,21</sup>), ya que el  $F_{0,975}$  en este grupo es de 704 g/24 h, lo cual era significativamente más alto ( $p < 0,005$ ) que el 250 g/24 h del grupo control. Es sabido que existe una correlación lineal entre el aumento de excreción fecal de grasa y el aumento del peso fecal<sup>18</sup> y también con la excreción fecal de carbohidratos.

En nuestra búsqueda bibliográfica se encontró sólo un estudio similar al nuestro. Picarelli<sup>22</sup> verificó que la excreción diaria de agua, grasa y nitrógeno estaba aumentada en celiacos con dieta libre, mientras que si los resultados eran expresados en porcentaje sólo se evidenciaban ligeras modificaciones. Las diferencias en los resultados publicados por Picarelli y los nuestros pueden ser debidas a los diferentes sujetos estudiados, ya que estos autores centran su trabajo en celiacos adultos, cuyas dietas son diferentes a las de los niños y, por tanto, la excreción de los principales nutrientes debe ser diferente. La mayor cantidad de agua, grasa, nitrógeno y azúcar en g/24 h podría estar influenciada por el mayor peso fecal en los celiacos (Tabla 2). Si los resultados son expresados en g/24 h encontramos más diferencias entre celiacos y controles que si los resultados se expresan en porcentaje (Tablas 1 y 2). Parece que la composición en porcentaje de las heces no proporciona información diagnóstica adicional, tal y como es referenciado por otros<sup>22</sup> y, por tanto, deberíamos expresar los resultados como g/24 h.

La mayor excreción diaria de grasa en los celiacos no es sólo consecuencia de su

condición de celíacos sino también de su mayor eliminación fecal. Esta afirmación viene sustentada al encontrar diferencias significativas entre celíacos y el grupo control ( $p < 0,001$ ) si calculamos la razón g de grasa/día/g de heces/día. En los celíacos esta razón fue  $0,076 \pm 0,025$  mientras que en el grupo control fue de  $0,045 \pm 0,018$ . Este fenómeno no es observado con los otros nutrientes y aunque encontramos razones más altas éstas no fueron significativas.

Con objeto de conocer cual de los nutrientes era más eficaz para diferenciar ambas poblaciones de niños calculamos algunas de las especificaciones diagnósticas (Tablas 3 y 4). La grasa ya sea expresada en porcentaje o en excreción total presentó la mayor AUC, sensibilidad y especificidad diagnóstica. Los puntos de corte que se muestran en las tablas 3 y 4 se corresponden con el valor más alto obtenido de la suma de la sensibilidad y especificidad diagnóstica. En términos generales, las especificidades fueron más altas que las sensibilidades indicando que existía un alto porcentaje de falsos negativos. Como se esperaba, esta circunstancia limita la utilidad del método para diagnosticar la enfermedad celíaca lo cual obviamente no era nuestro propósito.

En conclusión, esta tecnología parece ser una herramienta útil para medir la composición fecal. Además, la excreción total de grasa fecal es el mejor discriminante entre celíacos con síndrome de malabsorción y normales. No obstante, los celíacos eliminan también heces con más agua, nitrógeno y azúcar. El conocimiento de la composición fecal en los niños celíacos permitirá evaluar la evolución del proceso malabsortivo y su respuesta a la exclusión del gluten de la dieta.

## BIBLIOGRAFÍA

1. MEUWISSE GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59: 461-463.
2. DICKE WK, WEIERS HA, VAN DE KAMER JH. Coeliac disease II. The presence in wheat of a factor having deleterious effects in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42: 34-42.
3. MÄKI M, COLLIN P. Coeliac disease. *Lancet* 1997; 349: 1755-1759.
4. CATASSI C, FABIANI E, RÄTSCH IM, COPPA GV, GIORGI PL, PIERDOMENICO R et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 29-35.
5. WALKER-SMITH JA, GUANDALINI S, SCHIMITZ J, SHMERLING DH, VISAKORPI JK (Working group of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition). Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-911.
6. VAN DE KAMER JH, TEN BOKKEL HUININK H, WEYERS HA. Rapid method for the determination of fat in faeces. *J Biol Chem* 1949; 177: 347-355.
7. ARCHIBALD RM. Nitrogen by the Kjeldahl method. *Stand Methods. Clin Chem* 1958; 2: 91-99.
8. JENSEN R, BUFFANGEIX D, COVI G. Measuring water content of faeces by the Karl Fisher method. *Clin Chem* 1976; 22: 1351-1354.
9. PICARELLI A, GRECO M, DI GIOVAMBATTISTA F, RAMAZZOTTI A, CEDRONE C, CORAZZIARI E et al. Quantitative determination of faecal fat, nitrogen and water by means of a spectrophotometric technique: near infrared reflectance analysis (NIRA). Assessment of its accuracy and reproducibility compared with chemical methods. *Clin Chim Acta* 1995; 234: 147-156.
10. STEIN J, PURSCHIAN B, ZEUZEM S, LEMBCKE B, CASPARY WF. Quantification of faecal carbohydrates by near-infrared reflectance analysis. *Clin Chem* 1996; 42: 309-312.
11. BEKERS O, POSTMA C, LOMBARTS JPF. Determination of faecal fat by near-infrared Spectroscopy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 83-86.
12. BENINI L, CALIARI S, BONFANTE F, GUIDI GC, BRENTAGANI MT, CASTELLANI G et al. Near infrared reflectance measurement of nitrogen faecal losses. *Gut* 1992; 33: 749-752.
13. HALL JH, POLLARD A. Near-infrared spectroscopy: a new dimension in clinical chemistry. *Clin Chem* 1992; 38: 1623-1631.
14. STEPHENS MA. EDF statics for goodness of fit and some comparisons. *J Am Stat Assoc* 1974; 68: 730-737.
15. LILJEFORS HW. The Kolmogorov Smirnov test for normality with mean and variance unknown. *J Am Stat Assoc* 1967; 62: 398-401.

16. HANLEY JA, MCNEIL BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29-36.
17. AMMON HV, PHILLIPS SF. Inhibition of colonic water and electrolyte absorption by fatty acids in man. *Gastroenterology* 1973; 65: 744-749.
18. FINE KD, FORDTRAN JS. The effect of diarrhea on faecal fat excretion. *Gastroenterology* 1992; 102: 1936-1939.
19. KAYE W. Near infrared spectroscopy- a review. *Spectrochim Acta* 1954; 6: 257-287.
20. DONOWITZ M, KOKKE FT, SAIDI R. Evaluation of patients with chronic diarrhea. *N Engl J Med* 1995; 332: 725-729.
21. AMMON HV. Diarrhea and constipation. En: Haubrich WS, Schaner F, editores. *Bockus Gastroenterology*, Philadelphia: Saunders 1995: 87-101.
22. PICARELLI A, DI GIOVAMBATTISTA F, CEDRONE C, DI TOLA M, SABBATELLA L, DI CELLO T et al. Quantitative analysis of stool losses in adult celiac disease: use of near-infrared analysis reconsidered. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1052-1056.