

## LULFRLLDEDRUSDLL

66v6v6u6

DDULDEE DUSD

6666

666666

## ABSTRACT

**The aim** of this study was to observe the clinical presentation and to describe some clinical, endoscopic and prognosis aspects for outgoing patients with diverticulosis from Argeş area.

**Material and method.** 192 patients were included in this study, with no prior medical records attesting the presence of diverticulosis. The study was conducted between 2011 and 2015 in ambulatory setting. Medical history, clinical exam and colonoscopy were undertaken during the visit. Inclusion criteria was the diagnosis of diverticulosis.

**Results.** Colonoscopy was the method of investigation for confirmation of diverticulosis. Sex distribution was almost equal, for diverticulitis the sex ratio was raised towards female sex. Most patients were asymptomatic and from urban environment. Hemorrhoids were the cause for most of the hematochezia cases, only one case of diverticular bleeding.

**Discussions.** the outgoing patients have mild symptoms and good clinical status compared to those needing hospitalisation. Differential diagnosis with irritable bowel syndrome needs a careful anamnesis.

**Conclusions.** Frequent location of the diverticula was in the sigmoid and descending colon. Most patients have no symptoms and the number is slightly smaller compared with other studies, but they represent the majority in the analysed group. Most of the diverticulitis patients were older than 66 and females. There is an association between diverticular disease and irritable bowel syndrome.

**Keywords:** diverticulosis, diverticulitis, irritable bowel syndrome, hematochezia, anaemia

## REZUMAT

**Obiectivele** studiului sunt de a observa modul de prezentare și de a descrie elemente clinice, endoscopice, evolutive pentru pacienții diagnosticați cu diverticuloză colonică în sistemului ambulatoriu de sănătate în zona geografică Argeş.

**Material și metodă.** Lotul analizat este alcătuit din 196 de pacienți, care, anterior consultului gastroenterologic, nu aveau diagnosticul de diverticuloză colonică. Studiul s-a desfășurat pe perioada 2011-2015, în sistem ambulatoriu privat, iar în cadrul consultului s-au efectuat anamneza, examen clinic și examenul colonoscopic. Criteriul de includere în studiu a fost diagnosticul de diverticuloză colonică.

**Rezultate.** Colonoscopia a fost metoda imagistică ce a confirmat diagnosticul de diverticuloză colonică pentru întreg lotul. Repartiția pe sexe a fost aproximativ egală, cu excepția celor cu diverticulită, unde predomină sexul feminin. Majoritatea pacienților asimptomatici sunt din mediul urban. În cazul pacienților cu rectoragii minime, majoritatea au fost de cauză hemoroidală și un singur caz de cauză diverticulară.

**Discuții.** Pacienții din ambulatoriu au simptomatologie blândă, sunt cu stare clinică bună, comparativ cu cei ce necesită spitalizare. Diagnosticul diferențial cu sindromul de colon iritabil necesită o anamneză amănunțită.

**Concluzii.** Majoritatea diverticuliilor sunt la nivelul colonului sigmoid și descendent. Procentul pacienților asimptomatici este mai mic față de datele din literatura de specialitate, însă în cadrul lotului reprezintă categoria cea mai mare. Majoritatea pacienților cu diverticulită acută au avut peste 66 de ani și au fost femei. Rata complicațiilor pentru pacientul prezentat în ambulator este mică. S-au descris asocieri între boala diverticulară și simptomatologia funcțională.

**Cuvinte cheie:** diverticuloză colonică, diverticulită, sindrom de colon iritabil, rectoragii, anemie

## Abrevieri

F – sex feminin  
B – sex masculin  
U – mediul urban  
R – mediul rural

## Corresponding author:

Dr. Ana Maria Miulescu, Spitalul de Urgență Pitești  
E-mail: miulescuana@gmail.com

## Article History:

Received: 19 August 2019  
Accepted: 2 September 2019

## INTRODUCERE

Diverticuloza colonică include o multitudine de condiții, cu un spectru larg de manifestări clinice, de la forme asimptomatice pentru majoritatea pacienților, boală diverticulară simptomatică necomplăcată până la diverticulită acută cu sau fără complicațiile specifice acesteia (1,2).

Diagnosticul inițial al diverticulozei colonice și contextul în care pacientul se prezintă pentru prima dată la medic pot îmbrăca mai multe aspecte. Există pacienți pentru care diagnosticul este pus incidental, ei prezentându-se pentru patologii nondigestive sau pentru screening (3). Sunt pacienți care vin pentru fenomene digestive nespecifice, iar în cursul investigațiilor de rutină sunt diagnosticați și cu diverticuloză colonică (4). Alți pacienți pot prezenta semnele clasice ale diverticulitei acute, de la forme ușoare și medii cu dureri abdominale de intensitate variabilă, tulburări de tranzit și febră până la forme cu sepsis și intoleranță digestivă (1,5). Mai puțini pacienți pot prezenta perforație de cauză diverticulară ca primă manifestare a unei diverticulite complicate (6)

Prezentarea la camera de gardă, de cele mai multe ori, este a pacientului cu manifestări moderat-severe, cu stare clinică modificată. În sistemul ambulator sau privat, se prezintă subgrupul de pacienți cu forme asimptomatice sau cu manifestări ușoare. În prezent, majoritatea studiilor ce descriu pașii de diagnostic, formele evolutive ale diverticulozei colonice și conduita terapeutică sunt realizate pe grupuri de pacienți spitalizați (4).

Scopul studiului este de a observa modul de prezentare, de a descrie câteva caracteristici clinice, endoscopice și evolutive ale unui lot de pacienți diagnosticați pentru prima dată cu diverticuloză colonică în sistemul ambulatoriu de sănătate în zona geografică Argeș.

Dat fiind faptul că Spitalul Județean Pitești nu dispune de ambulatoriu integrat pentru specialitate de gastroenterologie și am dorit evaluarea pacienților ce nu necesită spitalizare, studiul s-a desfășurat în cadrul unui cabinet privat.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Datele prezentate fac parte dintr-un studiu de tip retrospectiv efectuat în cadrul tezei de doctorat a autoarei. A fost analizat un lot de 196 de pacienți diagnosticați în sistem ambulatoriu privat (cabinet de gastroenterologie), unde s-au prezentat pentru consultație de specialitate, în perioada 2011-2015. În studiu au fost incluși pacienții cu diverticuloză

colonică diagnosticați în cabinetul de gastroenterologie și fără documentare anterioară.

În cadrul consultației, s-au efectuat anamneza, examenul clinic și examenul colonoscopic.

Modul de prezentare a fost următorul: 40 de pacienți vin din inițiativă personală, iar restul sunt trimiși de către medici specialiști (90 pacienți de către medicul de familie, 50 de pacienți de medicul de medicină internă și 16 trimiși de medicul hematolog).

Motivul solicitării consultului gastroenterologic a fost:

- dintre cei 40 de pacienți ce se prezintă personal, 16 vin pentru screening, având rude de grad I cunoscute cu cancer colorectal sau polipoză colonică cu agregare familială, iar 24 pentru controlul stării de sănătate. Acești pacienți nu prezintă manifestări clinice și nu au acuze.
- dintre cei trimiși de medicul de familie, 17 prezentau rectoragii minime și 73 pentru meteorism, flatulență, defecație neregulată, dureri abdominale nesistematizate și durere în flancul stâng abdominal.
- dintre cei trimiși de specialistul de medicină internă, 30 se prezintă pentru rectoragii minime și 20 pentru dureri abdominale, meteorism și defecație neregulată.

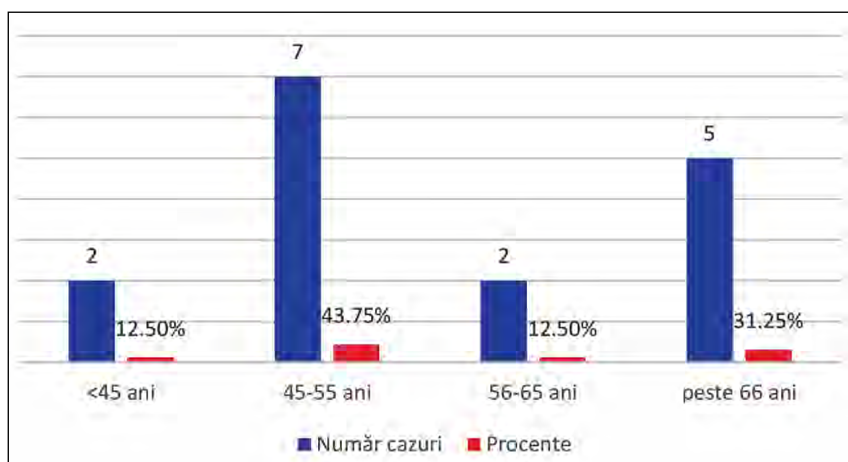
Medicul hematolog a recomandat investigația colonoscopică pentru 16 pacienți cu anemie ușoară (definită ca valori ale hemoglobinei între 10 și 12,5 g/dl).

## REZULTATE

Majoritatea pacienților s-au prezentat pentru simptomatologie digestivă – 93 pacienți (47,45%), restul pentru investigarea etiologiei rectoragiilor – 47 pacienți (23,98%), asimptomatici – 40 (20,41%) și 16 cazuri pentru anemie ușoară (8,16%).

Din totalul de 47 de pacienți cu rectoragii, un singur caz a fost diagnosticat cu sângerare diverticulară, restul de 46 prezentând sângerare de cauză hemoroidală.

Toate cazurile cu anemie ușoară au prezentat diverticuli colonici, iar pentru majoritatea s-au identificat patologii colonice asociate ce ar putea explica pierderea cronică de sânge: 1 caz cu tumoră de sfincter anal, 1 caz cu tumoră sigmoidiană, 1 caz cu rectocolită ulcero-hemoragică, 1 caz cu proctită, 5 cu polipi ulcerati. Pentru restul de 7 pacienți, nu s-a identificat o potențială sursă de sângerare la nivelul colonului. Repartiția pe sexe a fost egală, 11 pacienți din mediul urban și 5 din rural (raport U:R de



**FIGURA 1.** Distribuția pe grupe de vârstă a pacienților cu anemie

2,2:1). Distribuția pe categorii de vârstă este arătată în figura 1.

Pentru pacienții ce au acuzat dureri nesistemate, dureri în fosa iliacă stângă, meteorism, flatulență și defecație neregulată, diagnosticele rezultate în urma consultației au fost următoarele:

- 8 cazuri cu diverticulită formă ușoară (confirmate colonoscopic cu semne de inflamație locală, peridivicular)
- 34 de cazuri cu boală diverticulară simptomatică necomplicată ce au asociat criterii clinice pentru diagnosticul de sindrom de colon iritabil (Roma III)
- 51 de pacienți cu simptomatologie asociată diverticulozei colonice

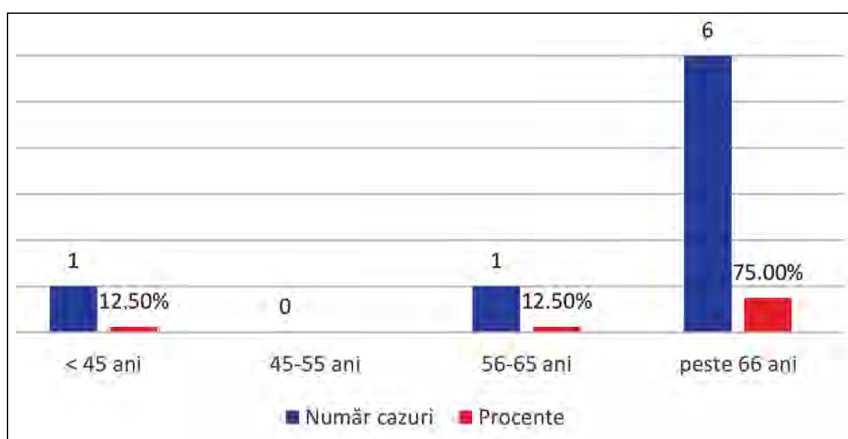
În grupul pacienților cu diverticulită acută necomplicată, formă ușoară, un singur caz a fost identificat la un pacient tânăr, sub 45 de ani, acesta provenind din mediul rural. Repartiția pe grupe de vârstă este arătată în figura 2. Au fost 6 femei și 2 bărbați și un singur caz din mediul rural. Raportul F:B de 3:1 și U:R este de 7:1.

Boala diverticulară simptomatică necomplicată a fost diagnosticată la 85 de pacienți, 45 dintre ei

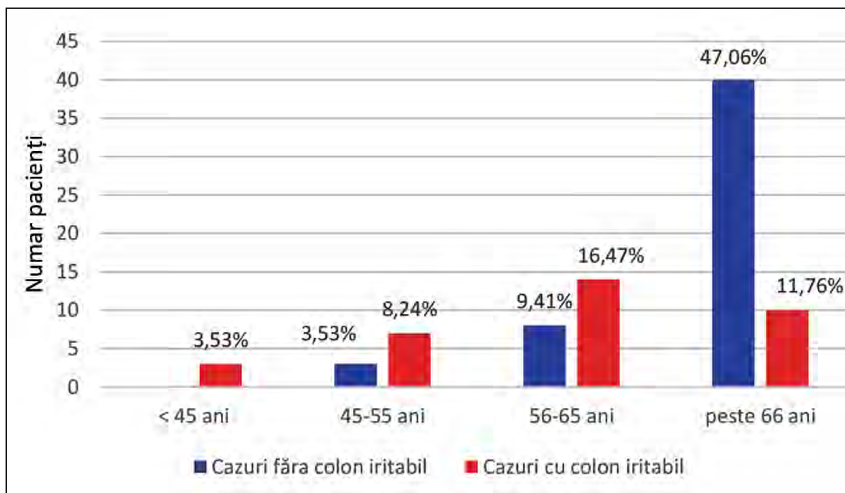
sunt bărbați, 40 – femei (raport B:F de 1,125:1), 54 din mediul urban și 31 din mediul rural (U:R 1,37:1). Acest grup de pacienți se pot împărți în două categorii, una este reprezentată de cei ce asociază diagnostic clinic de colon iritabil, dintre care 20 sunt femei și 14 bărbați, 23 din mediul urban și 11 din mediul rural (F:B de 1,4:1 și U:R de 2:1). Cealaltă categorie fără simptomatologie pentru colon iritabil cuprinde 31 de bărbați, dintre care 22 din mediul urban, și 20 de femei, dintre care 11 din mediul rural. Sindromul de colon iritabil nu a fost identificat la pacienți sub 45 de ani.

Din totalul lotului de 196 de pacienți, 102 au fost diagnosticați cu diverticuloză asimptomatică. Dintre aceștia, 59 sunt femei și 43 sunt bărbați (F:B este 1,3:1). În cadrul acestei categorii, din mediul urban provin 75 de pacienți și din cel rural 27 (raport U:R fiind de 2,7:1). Distribuția pe vârstă este arătată în figura 4.

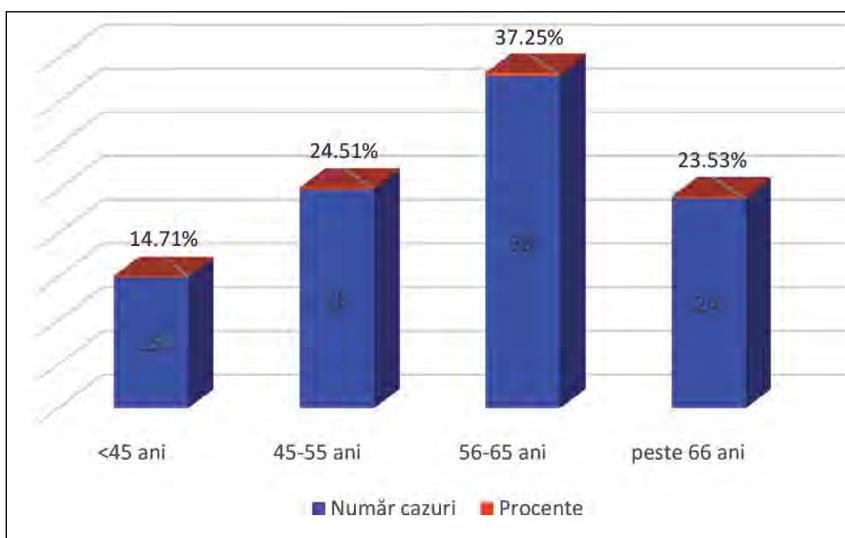
Formele de diverticuloză colonică pentru întregul lot au fost: diverticuloză asimptomatică – 102 cazuri, boală diverticulară simptomatică necomplicată – 85 cazuri, diverticulită acută formă ușoară – 8 cazuri, sângerare diverticulară – 1 caz.



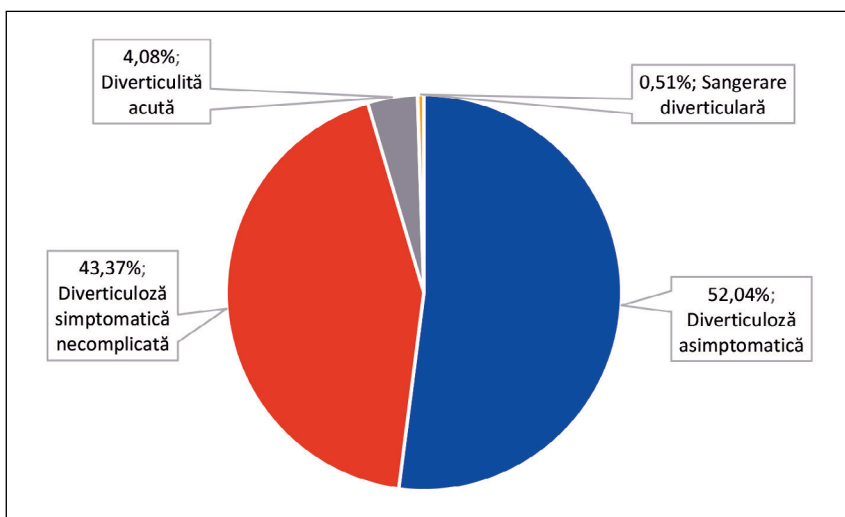
**FIGURA 2.** Distribuția pacienților cu diverticulită acută pe grupe de vârstă



**FIGURA 3.** Împărțirea pe grupe de vârstă a pacienților simptomatici cu și fără sindrom de colon iritabil



**FIGURA 4.** Pacienții diagnosticați cu diverticuloză asimptomatică pe grupe de vârstă

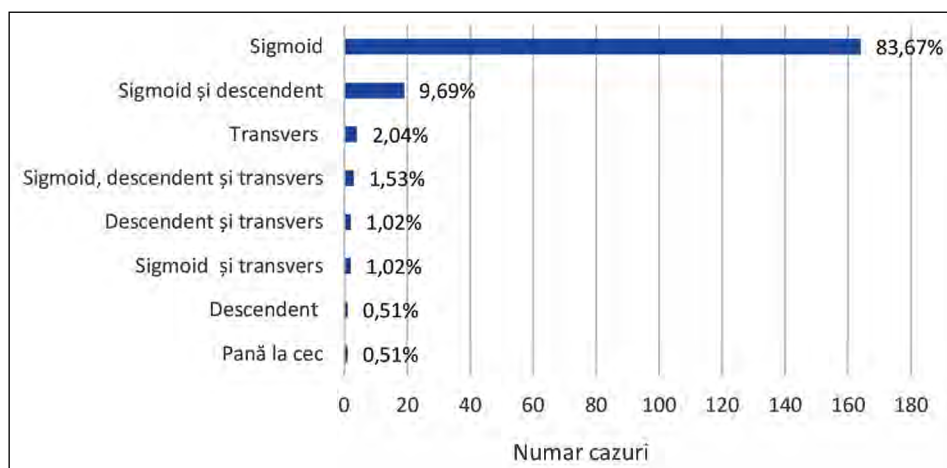


**FIGURA 5.** Diagnostic pentru întreg lotul de 196 pacienți

**Localizarea diverticulilor la nivelul diferitelor segmente colonice**

Majoritatea diverticulilor sunt la nivelul colonului sigmoid pentru 164 de pacienți. Următoarea lo-

calizare ca frecvență o reprezintă colonul sigmoid și descendent (19 cazuri), urmată de colonul sigmoid, descendent și transvers (3 cazuri), sigmoid și transvers (2 cazuri), descendent și transvers (2 ca-



**FIGURA 6.** Distribuția diverticulilor la nivelul diferitelor segmente colonice

zuri). Prezența diverticulilor izolați pe un segment colonic a fost următoarea: la nivelul transversului – 4 cazuri și colon descendent – 1 caz. Localizarea pe întreg cadrul colic a fost întâlnită la un singur pacient.

## DISCUȚII

Pentru lotul studiat, 102 pacienți au diagnosticul de diverticuloză asimptomatică. În acest grup sunt incluși cei fără simptome, cei cu rectoragii de cauză hemoroidală și cei cu anemie. Ultimele două categorii de pacienți au fost incluse deoarece diagnosticul a fost pus incidental, lipsind simptomele specifice. Aceștia aveau ca indicație principală pentru colonoscopie identificarea leziunilor responsabile pentru pierderea de sânge, în special pentru excluderea unei potențiale patologii neoplazice.

Pentru lotul studiat, 85 de pacienți au fost diagnosticați cu boală diverticulară simptomatică necomplicată. În literatura de specialitate, această subcategorie de pacienți prezintă dureri abdominale recurente sau persistente, cu sau fără modificări de tranzit, cu meteorism, diverticuli sunt confirmați imagistic și lipsa inflamației se constată atât serologic, cât și imagistic (2,3,7). Acest grup are recomandare pentru efectuarea colonoscopiei în vederea excluderii altor patologii ce ar putea genera simptomatologie digestivă (7). Dintre aceștia, 34 (40%) îndeplineau și criteriile clinice pentru sindromul de colon iritabil. Atribuirea simptomatologiei ca fiind datorată diverticulozei colonice sau a prezenței concomitente a sindromului de colon iritabil este dificilă (2,8). Cele două afecțiuni au numeroase elemente ce se suprapun. În cazul bolii diverticulare, episoadele dureroase sunt mai rare, dar cu durată mai lungă, de obicei cu localizare în etajul abdominal inferior, tind să fie de intensitate mai

mare, cu caracter colicativ, nu se ameliorează cu pasajul gazelor sau al materiilor fecale și se asociază frecvent cu diaree cronică. Precipitarea crizelor dureroase după ingestia de alimente este uneori relatată de pacienți (7-11).

Pentru cei cu colon iritabil, durerea este mai generalizată, episoadele sunt cu frecvență mai mare, de intensitate și durată mai mică, acuză tenesme rectale, iar în timpul durerii pot prezenta debutul diareei sau al constipației (8-10). În literatura de specialitate sunt raportate asocieri între cele două patologii. Procentul asocierii, raportat de diferitele studii, variază de la 10% (12) până la 59% (13). Diverticuloza colonică stânga este un factor de risc independent pentru apariția sindromului de colon iritabil (14), vârsta de peste 65 de ani este, de asemenea, un factor important pentru suprapunerea simptomatologiei, femeile sunt mai predispuse a fi diagnosticate cu o boală funcțională, iar bărbații – pentru diverticuloza simptomatică necomplicată (8). După un episod de diverticulită acută, sindromul de colon iritabil este de 4,6 ori mai frecvent la acești pacienți (2,11). Prevalența cea mai mare este la pacienții de peste 60-65 de ani (8,15).

Cazurile studiului cu formă ușoară de diverticulită au prezentat simptomatologie dureroasă în fosa iliacă stângă și criterii endoscopice de inflamație diverticulară. Pentru acești pacienți, nu s-a recoltat hemoleucograma în vederea identificării leucocitozei. Nu au necesitat internare deoarece puseul era blând, fără durere care să necesite tratament analgezic, aveau toleranță orală bună, fără semne clinice de sepsis și au primit tratament antibiotic la domiciliu (5,10,16,17). Modul de abordare a acestor pacienți a fost în concordanță cu date din literatură, majoritatea recomandă ca diagnosticul diverticulitei acute, mai ales în contextul ambulator, să fie în principal bazat pe criteriile clinice. Necesitatea efec-

tuării unor teste imagistice, în principal computer tomograf, colonoscopia fiind contraindicată în pu-seul acut moderat-sever, este dictată de severitatea simptomelor sau ca test de confirmare când există dubii asupra diagnosticului (1,3,7,16,17). Prezența leucocitozei are importanță diagnostică în cazurile unde examinarea imagistică nu este posibilă. În cazul lotului studiat, metoda imagistică ce a confirmat diagnosticul a fost colonoscopia, astfel, orientarea diagnostică cu ajutorul leucocitozei devenind inutilă (4). De asemenea, nu trebuie uitat faptul că o proporție de până la 45% dintre pacienții cu diverticulită acută nu prezintă creșteri ale leucocitelor (4,18).

Distribuția diverticuliilor la nivelul colonului în cazul lotului de față respectă în linii mari distribuția descrisă și de alți autori. De exemplu, Parks raportează prezența în 65% dintre cazuri la nivelul sigmoidului, 18% sigmoid și descendent, 1% sigmoid și transvers, pancolic 6,7%, izolat la nivelul colon descendent 3% sau transvers 0,8% (19). În 2017, Peery descrie pentru un lot de pacienți caucazieni de origine americană următoarele rezultate: colon sigmoid 75%, descendent 11%, transvers 6% și ascendent 8% (20), iar un studiu italian ce a folosit ca metodă de detecție colonoscopia virtuală observă: colon sigmoid 35,7%, descendent 27,1%, transvers 12,7%, ascendent 13,1% (20). Diferențe procentuale există între date din literatură, cel mai probabil în contextul heterogenității geografice a diverticulozei colonice, dar și al metodei de diagnostic folosite (irigografie, colonoscopie, computer tomograf). Elemente comune ale acestor studii sunt faptul că predomină la nivelul sigmoidului și colonului descendent, aceste localizări însumând 90-95% pentru populația caucaziană, frecvență ce scade spre colonul proximal. Rezultatele studiului se apropie de cele din literatură (1,5,19).

Pacienții cu diverticuloză colonică vor rămâne asimptomatici într-o proporție de 75-85% (7,16). Restul cazurilor vor prezenta boală diverticulară simptomatică necomplicată în 15-20% dintre ca-

zuri (2,7,8), uneori ajungând până la 47,2% (15). Cea mai frecventă complicație este reprezentată de diverticulita acută, iar majoritatea au forme ușoare necomplicate (80-85%) (2,16,17). Studii recente bazate pe identificarea colonoscopică și computer tomografică raportează o incidență a diverticulitei acute de sub 5% (2,7,8,11,15,16,21,22). Acestea sunt rate mai mici față de raportările tradiționale de 10-15%, care aveau la bază depistarea clinică și irigografică (1,4,11,19).

## CONCLUZII

1. Colonul sigmoid și descendent sunt afectate cel mai frecvent (93,36%).
2. Nu au fost identificați pacienți cu diverticuli izolați la nivelul colonului ascendent.
3. Majoritatea pacienților din lot cu diverticuloză colonică sunt asimptomatici (52,04%), însă procentele sunt mai mici față de datele citate de studiile cu un număr mare de cazuri. Majoritatea pacienților aparțin grupei de vârstă 56-65 de ani (37,25%), însă fără diferențe procentuale foarte mari între celelalte grupe de vârstă.
4. Majoritatea pacienților cu boală diverticulară simptomatică necomplicată (58,82%) și a celor cu diverticulită acută (75%) au peste 66 de ani.
5. În lotul de față, repartiția pe sexe în cadrul diferitelor subcategorii de diagnostic este aproape egală, excepție face diverticulita acută, unde raportul F:B este de 3:1.
6. Rata complicațiilor pentru grupul în ambulator este mică (4,59%).
7. Particularitatea studiului o reprezintă raportarea cazurilor de boală diverticulară ce asociază simptomatologie funcțională.
8. Limitările studiului sunt reprezentate de număr mic de pacienți, desfășurarea într-o singură unitate și faptul că au fost incluși doar cei cu diagnosticul de diverticuloză colonică, fără posibilitatea de a observa incidența și prevalența patologiei în zona geografică Argeș.

## BIBLIOGRAFIE

1. Gheorghe L, Gheorghe C. Diverticuloza colonică. În: Gheorghe L, Gheorghe C. *Vademecum în gastroenterologie*. București: Editura Nemira, 2002:213-218.
2. Lanas A, Abad-Baroja D, Lanas GA. Progress and challenges in the management of diverticular disease: Which treatment? *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818789055. doi:10.1177/1756284818789055.
3. Lembcke B. Diagnosis, Differential Diagnoses, and Classification of Diverticular Disease. *Viszeralmedizin*. 2015;31(2):95-102. doi:10.1159/000380833.
4. O'Connor ES, Levenson G, Kennedy G et al. The diagnosis of diverticulitis in outpatients: on what evidence?. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(2):303-308. doi:10.1007/s11605-009-1098-x.
5. Jacobs OD. Diverticulitis. *N Engl J Med*. 2007;357:2057-2066. DOI: 10.1056/NEJMcp073228.
6. Vermeulen J. Pathophysiology and prevention of diverticulitis and perforation. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2010; 68(1):303-309.
7. Salzman H, Lillie D, M.D. Diverticular disease: diagnosis and treatment. *California Am Fam Physician*. 2005. 1;72(7):1229-1234.

8. Scarpignato C, Barbara G, Lanas A et al. Management of colonic diverticular disease in the third millennium: Highlights from a symposium held during the United European Gastroenterology Week 2017. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756284818771305. doi:10.1177/1756284818771305.
9. Carabotii M, Annibale B. Treatment of diverticular disease: An update on latest evidence and clinical implications. *Drugs Context.* 2018; 7:212526. DOI: 10.7573/dic.212526.
10. Jung HK, Choung RS, Locke GR et al. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with diverticular disease: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):652–661. doi:10.1038/ajg.2009.621.
11. Strate LL, Modi R, Cohen E et al. Diverticular Disease as a Chronic Illness: Evolving Epidemiologic and Clinical Insights. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1486–1493. doi: 10.1038/ajg.2012.194.
12. Cuomo R, Barbara G, Andreozzi P et al. Symptom patterns can distinguish diverticular disease from irritable bowel syndrome. *Eur J Clin Invest* 2013; 43: 1147–1155.
13. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480–1491.
14. Yamada E, Inamori M, Uchida E et al. Association between the location of diverticular disease and the irritable bowel syndrome: A multicenter study in Japan. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(12):1900–1905. doi:10.1038/ajg.2014.323.
15. De Cecco CN, Ciolina M, Bruno A et al. Prevalence and distribution of colonic diverticula assessed with CT colonography (CTC). *European Radiology.* 2016;26(3):639-654.
16. Biondo S, Borao LJ, Millan M et al. Current status of the treatment of acute colonic diverticulitis: a systematic review. *Colorectal Disease.* 2011;14:e1-e11. doi:10.1111/j.1463-1318.2011.02766.x.
17. Cobian RR, Segura TB, Marquez FM et al. Complicated Diverticular Disease: Position Statement on Outpatient Management, Hartmann's Procedure, Laparoscopic Peritoneal Lavage and Laparoscopic Approach. Consensus Document of the Spanish Association of Coloproctology and the Coloproctology Section of the Spanish Association of Surgeons. *Cirugía Española.* 2017; 95(7):369-377.
18. Stollman NH, Raskin JB. Diagnosis and management of diverticular disease of the colon in adults. Ad Hoc Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(11):3110–21.
19. Parks TG. Natural history of diverticular disease of the colon. A review of 521 cases, *Br Med J.* 1969; 4(5684): 639–642. doi: 10.1136/bmj.4.5684.639.
20. Peery AF, Keku TO, Martin CF et al. Distribution and Characteristics of Colonic Diverticula in a United States Screening Population. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(7):980–985.e1. doi:10.1016/j.cgh.2016.01.020
21. Salem TA, Molloy RG, O'Dwyer PJ. Prospective, five-year follow-up study of patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(9):1460-4.
22. Shahedi K, Fuller G, Bolus R et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(12):1609–1613. doi:10.1016/j.cgh.2013.06.020.