



La prevalenza della malattia celiaca nella popolazione generale. Quali sono le reali dimensioni?

Davide Balduzzi¹, Sandro Sferrazza¹, Catherine Klersy²,
Federico Biagi¹, Gino Roberto Corazza

¹*Clinica Medica I, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, e* ²*Unità di Biometria ed Epidemiologia Clinica, Direzione Scientifica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

La prevalenza della malattia celiaca nella popolazione generale. Quali sono le reali dimensioni?

Fino ai primi anni 80 la malattia celiaca era considerata una patologia rara. A partire dagli 90 si è invece capito come questa sia una condizione frequente e, recentemente, è stato suggerito che la malattia celiaca sia una condizione addirittura comune nel mondo occidentale (1 persona su cento). Per verificare ciò abbiamo svolto una sistematica revisione degli articoli pubblicati. Da questa nostra revisione della letteratura sembra emergere che la prevalenza della malattia celiaca nella popolazione generale sia di circa 1/160 (6.2%). Questo dato varia però molto a seconda di quali siano i criteri diagnostici utilizzati. Infatti, la prevalenza suggerita dagli studi condotti con i soli anticorpi anti-transglutaminasi tissutale era marcatamente maggiore di quella suggerita dagli studi basati su una diagnosi istologica. Abbiamo quindi concluso che, pur essendo la prevalenza della malattia celiaca nella popolazione generale molto elevata, questa è stata sovrastimata. Ciò, a causa dell'utilizzo degli anticorpi anti-transglutaminasi come unico strumento diagnostico.

The prevalence of coeliac disease in the general population. What are the real dimensions?

Until the 1980s coeliac disease was considered to be a rare disease, but in the 1990s it became clear that it was a frequent condition. Recently, it was suggested to affect 1 out of 100 subjects in the Western world. To understand what the true prevalence of coeliac disease is in the general population, we conducted a systematic review of published papers. The overall prevalence of coeliac disease in the general population appears to be around 1/160 (6.2%), but this figure varies widely according to the diagnostic criteria used in the original papers. Prevalence obtained with tissue transglutaminase antibodies only was markedly higher than that obtained through a histological diagnosis. We conclude that the prevalence of coeliac disease in the general population has been over-estimated. This is mainly due to tissue transglutaminase antibodies being used as only diagnostic tool.

Introduzione

Negli ultimi vent'anni le nostre conoscenze sulla prevalenza della malattia celiaca (MC) sono cambiate in maniera radicale [1]. Fino agli anni ottanta, infatti, la MC era considerata una patologia rara ma a partire degli anni novanta, grazie agli *screening* sierologici resi possibili dall'utilizzo degli anticorpi specifici per la MC, è divenuto chiaro che in realtà questa è una condizione molto più frequente. Nel 1995 Fasano suggerì che la prevalenza di questa condizione patologica nella popolazione generale dovesse essere attorno a 1/250 [2]. Questa prevalenza è poi andata progressivamente in aumento e, di recente, è stato scritto che sia superiore a 1/100 [3-4].

Un altro aspetto molto caratteristico è la diffusione a livello mondiale di questa patologia: la MC è infatti presente, oltre che in Europa, nelle nazioni in cui gli Europei sono emigrati nel passato come il Nord America e l'Australia [5-6]. Studi condotti nei paesi dell'Asia orientale hanno mostrato che la MC è invece virtualmente sconosciuta in queste regioni, regioni in cui sono anche molto più rari gli alleli HLA DQ2 e DQ8, normalmente associati alla MC [7].

Come già detto, l'aumento della prevalenza della MC è stato dovuto principalmente all'utilizzo degli anticorpi specifici. Grazie a queste metodiche è stato infatti possibile ricercare la MC in grandi numeri di soggetti, limitando l'esecuzione della biopsia intestinale solo a quei pazienti risultati positivi [3]. Nonostante ciò, l'elevatissima prevalenza riscontrata dagli ultimi studi pubblicati merita qualche considerazione. Una possibile spiegazione è che la prevalenza della MC sia effettivamente aumentata [4]. D'altro canto, noi pensiamo che anche altri fattori possano avere avuto un ruolo molto importante.

Negli ultimi vent'anni sono stati pubblicati molti studi sulla prevalenza della celiachia nella popolazione generale. Per capire quale possa essere la prevalenza reale, abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura.

Metodi

Abbiamo iniziato a studiare la letteratura "lanciando" su <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced> i seguenti parametri: ("1990"[*Publication Date*]: "3000"[*Publication Date*]) AND "*Celiac Disease/epidemiology*" [MAJR] AND English [Language]. Questo ci ha permesso di trovare 519 articoli, dai quali abbiamo escluso tutti gli studi compiuti su piccoli gruppi di persone (<400), e quelli compiuti nell'ambito della medicina di base, nonché quelli compiuti da unità endoscopiche. Analogamente a Dubè *et al*, sono state eliminate anche pubblicazioni doppie e triple [1]. Così facendo alla fine abbiamo identificato quaranta articoli che studiano la prevalenza della MC nella popolazione generale [4-5, 8-45].

Ci siamo però resi rapidamente conto che non era possibile condurre una vera e propria meta-analisi di tutti questi studi a causa delle ampie differenze riscontrate in essi riguardo al tipo di popolazione, ai criteri diagnostici e alla grandezza del campione studiato. In ogni caso abbiamo deciso di suddividere tali articoli in base al differente tipo di popolazione studiata, alle dimensioni del campione analizzato, all'anno di pubblicazione, alla regione geografica e ai criteri diagnostici (Tabella 1).

È importante notare che abbiamo classificato tutti gli studi anche in base ai criteri diagnostici utilizzati negli articoli originali. Sebbene la diagnosi della MC dovrebbe basarsi sul riscontro di positività agli anticorpi anti-tiendomisio (EMA) seguito dalla biopsia duodenale, abbiamo trovato che questa strategia diagnostica è stata utilizzata solo in trentadue articoli. In nove abbiamo trovato gli EMA quale unico strumento su cui si è basata la diagnosi, mentre negli ultimi quattro abbiamo riscontrato l'utilizzo dei soli anticorpi antitransglutaminasi (TTA). Bisogna notare che in cinque studi basati sull'istologia, solo alcuni soggetti trovati positivi agli EMA o ai TTA si sono sottoposti a biopsia duodenale per confermare la diagnosi [17, 32, 36, 43-44].

Statistica

La prevalenza della patologia è stata calcolata come rapporto del numero di pazienti affetti sul numero di soggetti studiati in ogni articolo, assieme al suo intervallo di confidenza esatto al 95%, basato sulla distribuzione di Poisson. Il numero di soggetti affetti dalla celiachia è stato comparato tra differenti categorie di pazienti per mezzo della regressione binomiale negativa, usando il numero di soggetti studiati come variabile di esposizione. Per il calcolo è stato utilizzato il programma Stata 11 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Per cercare di dare la valutazione più oggettiva possibile, abbiamo eseguito l'analisi dei dati in tre modi diversi. La prima includeva la prevalenza della celiachia dai 40 articoli [4-5, 8-45] basandosi unicamente sui dati sierologici delle voci bibliografiche 17, 32, 36, 43 e 44. I soli risultati istologici delle voci bibliografiche 17, 32, 36, 43 e 44 sono stati utilizzati per la seconda analisi. Infine, nella terza modalità, abbiamo escluso i dati di questi cinque lavori e l'analisi è stata eseguita senza di essi. La prima analisi dovrebbe dare luogo ad una sovrastima della prevalenza della celiachia nella popolazione generale, mentre la seconda ad una sottostima. La terza analisi dovrebbe essere la più oggettiva, ma è svantaggiata dalla riduzione del campione in studio.

Risultati

Siamo stati sorpresi dal vedere che una prevalenza della MC superiore a 1/100 fosse stata evidenziata in solo quattro studi condotti con esame istologico [4, 13, 20, 27]. D'altra parte, sette studi basati sulla biopsia hanno suggerito una prevalenza minore di 1/400 [10, 12, 15, 23, 31, 40-41]. Nonostante sia molto più altisonante affermare che la MC abbia una prevalenza di 1/100 rispetto a una di 1/400, noi non abbiamo nessuna ragione scientifica per preferire l'una dall'altra.

La tabella 2 mostra che la prevalenza totale della celiachia nella popolazione Caucasica è circa di 1/160 (6.2%), con un intervallo di confidenza del 95% molto ristretto.

La tabella 3 invece mostra che, mentre non sono state ritrovate differenze tra i vari tipi di popolazione, di grandezza del campione e di anno di pubblicazione, la prevalenza della MC varia ampiamente considerando il criterio diagnostico utilizzato negli articoli originari.

L'analisi dei sottogruppi mostra che la prevalenza ottenuta con l'utilizzo dei TTA è decisamente più alta di quella ottenuta utilizzando i criteri istologici o gli EMA (Tabella 4).

Infine è importante sottolineare che, per quanto riguarda le differenze della prevalenza della celiachia tra le diverse regioni geografiche, come per esempio tra il Nord Europa (1/110) e il Sud Europa (1/285), i risultati ottenuti sono ben lontani da essere significativi a livello statistico (*Overall model p-value*: 0.11 per l'analisi 1; 0.19 per l'analisi 2; 0.30 per l'analisi 3).

Discussione

Sulle basi della nostra revisione, emerge che negli ultimi anni la prevalenza della MC nella popolazione generale è stata decisamente sovrastimata e che la causa di ciò è da attribuirsi principalmente all'uso (o dovremmo forse dire "abuso"?) dei TTA come unico strumento diagnostico.

I TTA sono uno straordinario strumento per la diagnosi della malattia celiaca ma a differenza degli EMA la loro specificità non è del 100%. Questo è un problema cruciale quando vengono utilizzati per studiare una popolazione a basso rischio per MC. Infatti in una popolazione con una prevalenza

dell'1%, un test con una sensibilità del 100% ma una specificità "solo" del 99% darà origine a un 50% di risultati falsi positivi. È importante non dimenticare questo particolare [46].

Un'altra spiegazione per la sovrastima della prevalenza della MC nella popolazione generale può essere ricondotta al fatto che negli studi più recenti non sono stati inclusi solo quei nuovi pazienti con positività agli anticorpi specifici per la celiachia e franca atrofia dei villi. Abbiamo infatti notato che pazienti già diagnosticati in passato sono stati comunque inseriti nel computo finale. Inoltre pazienti con minime lesioni intestinali e/o anticorpi specifici negativi sono stati sempre considerati affetti da MC. Sebbene questi pazienti esistano certamente, nella nostra esperienza clinica sono molto rari e nella maggior parte dei casi questi non sono affetti da MC ma sono stati considerati tali per errori diagnostici [47-49].

Non abbiamo potuto trovare alcuna differenza significativa tra i diversi tipi di popolazione considerati (adulti, bambini e donatori di sangue). Questo risultato è molto difficile da spiegare. Per prima cosa non bisogna dimenticarsi che la MC, fino a metà degli anni ottanta, era considerata una patologia prettamente pediatrica e che è stata dimostrata una ridotta prevalenza con l'aumentare dell'età [12]. Inoltre, per ciò che riguarda i donatori di sangue, bisogna ricordare che si tratta di una popolazione accuratamente selezionata. Infatti condizioni come anemia o basso peso corporeo sono universalmente criteri di esclusione dall'arruolamento come donatori di sangue. Quindi questi soggetti sono sicuramente dotati di un grado di salute migliore e pertanto la prevalenza della MC deve essere più bassa rispetto alla popolazione adulta generale. Pensiamo che non abbiamo trovato questa differenza a causa dell'ampia eterogeneità degli articoli pubblicati, che ha ostacolato un'analisi specifica incentrata su questo punto.

Altro dettaglio molto interessante è il fatto che non abbiamo potuto trovare alcuna differenza tra le diverse regioni geografiche. Probabilmente questo dato è un dato corretto, dovuto al fatto che la quantità di glutine necessaria a far sviluppare una MC è molto bassa [50-51]. Questa può quindi venire ingerita inevitabilmente qualunque sia il consumo culturale delle varie zone geografiche prese in considerazione. In ogni caso, non possiamo escludere che l'ampia eterogeneità degli articoli pubblicati abbia impedito il ritrovamento di differenze rilevanti.

Possiamo concludere affermando che la prevalenza della MC nella popolazione generale non è così ampia come è stato di recente sostenuto. In particolare in alcuni casi la sovrastima è stata causata non solo dall'utilizzo dei TTA come unico metodo diagnostico, ma anche per una discutibile interpretazione sia dei risultati sperimentali ottenuti che, anche, dei dati pubblicati. In accordo alla nostra analisi, possiamo quindi affermare che la prevalenza della MC è di circa 1/160. Inoltre essa sembra essere stabile negli ultimi vent'anni, uguale in bambini e adulti e senza rilevanti differenze tra zone geografiche diverse.

Tabelle e figure

Tabella 1. Differenti categorie in cui i quaranta articoli [4, 5, 8-45] sono stati classificati (Abbreviazioni: EMA= anticorpi antiendomisio, TTA= anticorpi antitransglutaminasi).

	Sottogruppi	Voce bibliografica
<i>Tipo di popolazione</i>	Adulti	4, 5, 8, 10-13, 19, 22, 25, 26, 30, 31, 41, 43
	Bambini	9, 17, 20, 24, 27, 28, 31, 32, 34-36, 42, 44
	Donatori di sangue	14-16, 18, 21, 23, 29, 33, 37-40, 45
<i>Dimensioni del campione</i>	≤1999	8, 11, 13, 16, 19-22, 27-29, 35, 37, 40, 45
	2000-3999	4, 12, 14, 18, 23-26, 31-34, 38, 39, 41, 43, 44
	≥4000	5, 9, 10, 14, 16, 30, 36, 42
<i>Anno di pubblicazione</i>	≤1999	8-21
	2000-2004	5, 22-34
	≥2005	4, 35-45
<i>Regione geografica</i>	Nord Europa	4, 8, 13, 18, 19, 21, 27, 32, 34, 45
	Europa Centrale	16, 17, 20, 28, 29, 44
	Sud Europa	9, 10, 12, 15, 22, 24, 26, 41
	Paesi Anglo-Sassoni	5, 11, 14, 30, 43
	America Latina	23, 25, 31, 37, 38
	Medio Oriente e India	33, 35, 36, 39, 40, 42
<i>Criteri diagnostici utilizzati negli articoli</i>	Biopsia duodenale	4, 9-13, 15-28, 31, 32, 34-36, 38, 40, 45
	EMA	5, 8, 14, 17, 29, 30, 32, 39, 44
	TTA	33, 36, 37, 43

Tabella 2. Prevalenza generale della MC. Nell'analisi 1 sono stati utilizzati i risultati sierologici delle voci bibliografiche 17, 32, 36, 43 e 44. Nell'analisi 2 sono stati utilizzati i risultati istologici delle voci bibliografiche 17, 32, 36, 43 e 44. L'analisi 3 è stata compiuta senza alcun risultato delle voci bibliografiche 17, 32, 36, 43 e 44 (Abbreviazioni: CI= intervallo di confidenza).

		Analisi 1	Analisi 2	Analisi 3
<i>Prevalenza</i>	(%)	6.9	5.8	6.0
	(1/n)	1/144	1/172	1/166
<i>95% CI</i>	(%)	6.4-7.4	5.3-6.9	5.5-6.6
	(1/n)	1/135-1/156	1/161-1/188	1/151-1/181

Tabella 3. Prevalenza della MC in base ai criteri diagnostici utilizzati negli articoli originali. Nell'analisi 1 sono stati utilizzati i risultati sierologici delle voci bibliografiche 17, 32, 36, 43 e 44. Nell'analisi 2 sono stati utilizzati i risultati istologici delle voci bibliografiche 17, 32, 36, 43 e 44. L'analisi 3 è stata compiuta senza alcun risultato delle voci bibliografiche 17, 32, 36, 43 e 44 (Abbreviazioni: CI= intervallo di confidenza, EMA= Anticorpi antiendomisio, TTA= anticorpi antitransglutaminasi).

	Analisi 1	Analisi 2	Analisi 3
<i>Istologia (%)</i>	5.2	5.1	5.2
<i>(95% CI %)</i>	(4.6-5.8)	(4.6-5.6)	(4.6-5.8)
<i>EMA (%)</i>	9.0	7.3	7.3
<i>(95% CI %)</i>	(8.0-10.1)	(6.1-8.6)	(6.1-8.6)
<i>TTA (%)</i>	11.3	16.6	16.6
<i>(95% CI %)</i>	(9.4-13.6)	(12.3-21.9)	(12.3-21.9)
<i>Overall model p-value</i>	0.018	0.010	0.018

Tabella 4. Analisi statistica dei sottogruppi dei pazienti ottenuti usando come criterio di raggruppamento le metodologie diagnostiche utilizzate nei vari studi originali. L'analisi 1 è stata effettuata utilizzando i risultati sierologici delle voci bibliografiche 17, 32, 36, 43 e 44. L'analisi 2 è stata effettuata utilizzando i risultati istologici dei riferimenti delle voci bibliografiche 17, 32, 36, 43 e 44. Nell'analisi 3 sono stati esclusi i risultati delle voci bibliografiche 17, 32, 36, 43 e 44 (Abbreviazioni: *= valore significativo a livello del 5% dopo correzione di Bonferroni, EMA= Anticorpi antiendomiso, TTA= anticorpi antitransglutaminasi).

<i>Post-hoc comparisons p-value</i>	Analisi 1	Analisi 2	Analisi 3
<i>Istologia vs. TTA</i>	0.007*	0.006*	0.010*
<i>EMA vs. TTA</i>	0.088	0.014*	0.018
<i>Istologia vs. EMA</i>	0.265	0.979	0.892

Bibliografia

1. Dubé C, Rostom A, Sy R, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128(4)(suppl. 1):S57-67.
2. Hill ID, Horvath K, Fasano A. Epidemiology of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1995;90:163-164.
3. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-1743.
4. Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, et al. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population-based study. *BMC Gastroenterol* 2009;9:49.
5. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286-292.
6. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, et al. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:19-27.
7. Petronzelli F, Bonamico M, Ferrante P, et al. Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease. *Ann Hum Genet* 1997;61:307-317.
8. Uibo O, Uibo R, Kleimola V, et al. Serum IgA anti-gliadin antibodies in an adult population sample. High prevalence without celiac disease. *Dig Dis Sci* 1993;38:2034-2037.
9. Catassi C, Rättsch IM, Fabiani E, et al. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in 5280 Italian students screened by anti-gliadin antibodies. *Acta Paediatr* 1995;84:672-676.
10. Pittschieler K, Ladinser B. Coeliac disease: screened by a new strategy. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:42-45.
11. Johnston SD, Watson RG, McMillan SA, et al. Coeliac disease detected by screening is not silent--simply unrecognized. *QJM* 1998;91:853-860.
12. Corazza GR, Andreani ML, Biagi F, et al. The smaller size of the 'coeliac iceberg' in adults. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:917-919.
13. Kolho KL, Färkkilä MA, Savilahti E. Undiagnosed coeliac disease is common in Finnish adults. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:1280-1283.
14. Not T, Horvath K, Hill ID, et al. Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:494-498.
15. Trevisiol C, Not T, Berti I, et al. Screening for coeliac disease in healthy blood donors at two immuno-transfusion centres in north-east Italy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:584-586.
16. Rostami K, Mulder CJ, Werre JM, et al. High prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors suggests a high prevalence of undiagnosed celiac disease in the Dutch population. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:276-279.
17. Csizmadia CG, Mearin ML, von Blomberg BM, et al. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet*. 1999;353:813-814.
18. Hovdenak N, Hovlid E, Aksnes L, et al. High prevalence of asymptomatic coeliac disease in Norway: a study of blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:185-187.
19. Ivarsson A, Persson LA, Juto P, et al. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population-based study. *J Intern Med*. 1999;245:63-68.
20. Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Czinner A, et al. High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:26-30.
21. Sjöberg K, Eriksson S. Regional differences in coeliac disease prevalence in Scandinavia? *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:41-45.
22. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, et al. Prevalence of Coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:398-402.

23. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000;95:689-692.
24. Catassi C, Fanciulli G, D'Appello AR, et al. Antiendomysium versus antigliadin antibodies in screening the general population for coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:732-736.
25. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2700-2704.
26. Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, et al. High prevalence of celiac disease in Italian general population. *Dig Dis Sci* 2001;46:1500-1505.
27. Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, et al. Serological screening for celiac disease in healthy 2.5-year-old children in Sweden. *Pediatrics* 2001;107:42-45.
28. Rutz R, Ritzler E, Fierz W, et al. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2002;132:43-47.
29. Vancíková Z, Chlumecký V, Sokol D, et al. The serologic screening for celiac disease in the general population (blood donors) and in some high-risk groups of adults (patients with autoimmune diseases, osteoporosis and infertility) in the Czech republic. *Folia Microbiol (Praha)* 2002;47:753-758.
30. West J, Logan RF, Hill PG, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003;52:960-965.
31. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:747-750.
32. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*. 2003;348:2517-2524.
33. Tatar G, Elsurer R, Simsek H, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2004;49:1479-1484.
34. Tommasini A, Not T, Kiren V, et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child* 2004;89:512-515.
35. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, et al. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:689-691.
36. Sood A, Midha V, Sood N, et al. Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1622-1625.
37. Remes-Troche JM, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, et al. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:697-700.
38. Melo SB, Fernandes MI, Peres LC, et al. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirão Preto, State of São Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci* 2006;51:1020-1025.
39. Mankai A, Landolsi H, Chahed A, et al. Celiac disease in Tunisia: serological screening in healthy blood donors. *Pathol Biol (Paris)* 2006;54:10-13.
40. Bdioui F, Sakly N, Hassine M, et al. Prevalence of celiac disease in Tunisian blood donors. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:33-36.
41. Roka V, Potamianos SP, Kapsoritakis AN, et al. Prevalence of coeliac disease in the adult population of central Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:982-987.
42. Ben Hariz M, Kallel-Sellami M, Kallel L, et al. Prevalence of celiac disease in Tunisia: mass-screening study in schoolchildren. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:687-694.
43. Chin MW, Mallon DF, Cullen DJ, et al. Screening for coeliac disease using anti-tissue transglutaminase antibody assays, and prevalence of the disease in an Australian community. *Med J Aust* 2009;190:429-432.
44. Szaflarska-Popławska A, Parzecka M, Müller L, et al. Screening for celiac disease in Poland. *Med Sci Monit* 2009;15:PH7-11.
45. Johannsson GF, Kristjansson G, Cariglia N, et al. The prevalence of celiac disease in blood donors in Iceland. *Dig Dis Sci* 2009;54:348-350.
46. Biagi F, Corazza GR. Tissue transglutaminase antibodies: is sensitivity more important than specificity? *Dig Liver Dis* 2001;33:401-402.
47. Campanella J, Biagi F, Bianchi PI, et al. Clinical response to gluten withdrawal is not an indicator of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1311-1314.
48. Biagi F, Bianchi PI, Campanella J, et al. The prevalence and the causes of minimal intestinal lesions in patients complaining of symptoms suggestive of enteropathy. A follow-up study. *J Clin Pathol* 2008;61:1116-1118.
49. Biagi F, Bianchi PI, Campanella J, et al. The impact of misdiagnosing celiac disease at a referral centre. *Can J Gastroenterol* 2009;23:543-545.
50. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007;85:160-166.
51. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 27;2008:1044-1052.