

◆ MANUSCRITO ORIGINAL

Rol de los anticuerpos en la enfermedad celíaca luego de un año de tratamiento para predecir la adherencia a la dieta libre de gluten

Adriana Mohaidle, José M Mella, Lisandro Pereyra, Pablo Luna, Carolina Fischer, Daniel G Cimmino, Silvia C Pedreira, Luis A Boerr

Servicio de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2011;41:23-28

Resumen

Introducción. La enfermedad celíaca (EC) es una patología intestinal autoinmune desencadenada por prolaminas presentes en el trigo, la cebada y el centeno. Hasta hoy, el tratamiento efectivo para esta enfermedad es el estricto cumplimiento de la dieta libre de gluten (DLG) de por vida. El porcentaje de adherencia a la DLG varía entre un 15% y un 80%. El rol de los anticuerpos en el seguimiento de estos pacientes en cuanto a la adherencia a la DLG no está bien establecido. **Objetivos.** Determinar la correlación de los anticuerpos para EC con la adherencia a la DLG en pacientes con más de un año de tratamiento. **Material y métodos.** Se incluyeron en forma prospectiva pacientes con EC con un mínimo de un año de DLG. Se les realizó una auto-encuesta con respecto al cumplimiento de la DLG y se determinó el grado de adherencia: baja (no cumplimiento o ingesta de gluten mayor a 2 veces por semana), intermedia (ingesta de gluten 1 ó 2 veces por semana, o 2 ó 3 veces por mes) o alta (ingesta de gluten 1 vez por mes o en menos de 3 oportunidades por año). El seguimiento se realizó mediante sus médicos de cabecera. A partir de un año de DLG, se valoraron los resultados de los anticuerpos disponibles al último seguimiento: anti-gliadina IgA (AGA) e IgG (AGG), antiendomiso IgA (EMA) e IgG (EMG), antitransglutaminasa (ATG), y péptidos deaminados de la gliadina IgA e IgG, considerando los positivos o negativos. Mediante un análisis univariado se correlacionaron dichos anticuerpos (variables independientes) para identificar los factores predictores de alta y baja adherencia a la DLG (variables dependientes). **Resultados.** Se analizaron 90 pacientes, con una edad de $43,6 \pm 15,3$ años, 89% mujeres y 58%

celíacos clásicos. El tiempo medio de DLG fue de 7,9 años. El 63% tenían más de 3 años de DLG. El 71% (IC 85% 69%-80%) tuvieron alta adherencia a la DLG y el 6,7% (IC 95% 2%-13%) baja adherencia. La DLG menor de 3 años de duración fue un determinante de baja adherencia [riesgo relativo (RR) 2,41 (IC 95% 1,2-2,89)]. Los anticuerpos predictores de alta adherencia a la DLG fueron: 1) EMA negativo [RR 1,27 (IC 95% 1,03-1,54)], 2) ATG negativo [RR 1,62 (IC 95% 1,12-2,47)], y 3) todos los solicitados negativos [RR 1,60 (IC 95% 1,17-2,18)]. Los anticuerpos predictores de baja adherencia a la DLG fueron: 1) AGA positivo [RR 15,5 (IC 95% 2,29-105)], 2) EMA positivo [RR 10,2 (IC 95% 2,19-47,7)], 3) ATG positivo [RR 9,63 (IC 95% 1,53-63,4)], y 4) todos los solicitados negativos [RR 0,11 (IC 95% 0,018-0,71)]. **Conclusión.** Luego de un año de tratamiento, la negatividad de los anticuerpos EMA o ATG se correlacionó significativamente con una alta adherencia a la DLG y la positividad de los anticuerpos AGA, EMA o ATG se correlacionó significativamente con una baja adherencia.

Palabras claves. Enfermedad celíaca, anticuerpos, dieta libre de gluten.

Role of antibodies in celiac disease after one year of treatment to predict the adherence to gluten-free diet

Summary

Introduction. The celiac disease (CD) is characterized by a permanent sensitivity to gluten. The treatment for this disease is the life-long strict compliance with a gluten-free diet (GFD). The average of compliance with GFD ranges between 15% and 80%. Antibodies' role in the follow up of these patients regarding the adherence to the GFD is not well established. **Objective.** To de-

Correspondencia: Adriana Mohaidle
Av Pueyrredón 1640 (CP 1118), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
E-mail: adrianamohaidle@gmail.com

termine the relationship between the antibodies for CD and the adherence to the GFD in patients with over a year of treatment. **Material and methods.** Patients with CD with a minimum of one year of GFD were prospectively included. They were asked to complete a self-survey regarding to the compliance to GFD and the level of adherence was determined: low (no compliance or more than 2 gluten intakes per week), medium (1 or 2 gluten intakes per week or 2 or 3 gluten intakes per month), or high (1 gluten intake per month or less than 3 intakes per year). The follow up was performed by their general practitioners. From one year of GFD onwards, the results of the available antibodies at the time of the last follow up were assessed: anti-gliadine IgA (AGA) and IgG (AGG), anti-endomysium IgA (EMA) and IgG (EMG), anti-transglutaminase (ATG), and deaminated peptides of gliadine IgA and IgG, considering them as positive or negative. Through an univariate analysis, the above-mentioned antibodies were correlated (independent variables) in order to identify predicting factors of high and low adherence to the GFD (dependent variables). **Results.** Ninety patients were analyzed, age 43.6 ± 15.3 years old, 89% women, 58% classic celiacs. The average time of GFD was 7.9 years and 63% had been on a GFD for over 3 years. A 71% of patients (95% CI 69%-80%) showed high adherence to the GFD, and a 6.7% (95% CI 2%-13%) showed low adherence. GFD of less than 3 years was a determining factor for low adherence [relative risk (RR) 2.41 (95% CI 1.2-2.89)]. The predictive antibodies for GFD high adherence were: 1) negative EMA [RR 1.27 (95% CI 1.03-1.54)], 2) negative ATG [RR 1.62 (95% CI 1.12-2.47)], and 3) all negative requested ones [RR 1.60 (95% CI 1.17-2.18)]. The predictive antibodies for GFD low adherence were: 1) positive AGA [RR 15.5 (95% CI 2.29-105)], 2) positive EMA [RR 10.2 (95% CI 2.19-47.7)], 3) positive ATG [RR 9.63 (95% CI 1.53-63.4)], and 4) all negative requested ones [RR 0.11 (95% CI 0.018-0.71)]. **Conclusion.** After one year of treatment, the negativity of EMA or ATG antibodies had a significant correlation with the high adherence to GFD and the positivity of AGA, EMA or ATG antibodies had a significant correlation with a low adherence.

Key words. Celiac disease, antibodies, gluten free diet

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía crónica de origen autoinmune desencadenada por una intolerancia permanente a determinados pépti-

dos del gluten de ciertos cereales, que aparece en personas predispuestas genéticamente y desaparece al suspender el contacto con el gluten.^{1,2} La ingesta de gluten en estos pacientes puede generar un amplio espectro de síntomas gastrointestinales y complicaciones sistémicas que abarcan desde la anemia y la osteoporosis hasta enfermedades autoinmunes secundarias y enfermedades malignas,³ o ningún síntoma (población asintomática).

Una de las características de esta enfermedad es la aparición de anticuerpos dirigidos contra antígenos propios (reticulina, antitransglutaminasa) y extraños (gliadina).² La elevada rentabilidad diagnóstica de la positivización de estos anticuerpos ha permitido reconocer formas inaparentes o atípicas de la EC, lo que ha conducido a un cambio trascendental de su epidemiología.⁴ El tratamiento de esta enfermedad está bien establecido, recomendándose la exclusión completa⁵ y definitiva del consumo de alimentos con gluten.⁶ Se ha demostrado que la exclusión completa de gluten o dieta libre de gluten (DLG) en los pacientes diagnosticados con sintomatología clásica equilibra la tasa de mortalidad de estos pacientes con la de la población general^{7,8} y produce la mejoría de la mayoría de los problemas asociados, como la osteoporosis, la osteopenia,⁹ la anemia,¹⁰ el riesgo de malignidad,^{7,11} los síntomas gastrointestinales,¹⁰ las alteraciones psicológicas y el deterioro de la calidad de vida.¹²⁻¹⁵ A pesar de los comprobados beneficios que trae una DLG estricta, se hace muy dificultoso el cumplimiento completo y la adherencia se estima entre un 45% y un 80%.^{16,17} Esta amplitud en la estimación se debe en parte a la dificultad de establecer parámetros de medición de la adherencia. Por otro lado, la negativización de los anticuerpos en pacientes que refieren cumplir la DLG también es variable, por lo cual su utilización como seguimiento del tratamiento ha sido cuestionada y representó el motivo eje de este estudio.¹⁸⁻²¹

Nuestro objetivo fue determinar la correlación de los anticuerpos para EC con la adherencia a la DLG en pacientes con más de un año de tratamiento.

Material y métodos

Se incluyeron en forma prospectiva pacientes con diagnóstico de EC que tuvieran como mínimo un año de tratamiento con DLG. A estos pacientes se les realizó una auto-encuesta con respecto al cumplimiento de la DLG y se determinó el grado de adherencia a ella. En la Tabla 1 se muestra el cuestionario

utilizado para evaluar la adherencia, resultante de una adaptación de la encuesta validada de Leffler y col.²² Consideramos baja adherencia cuando no había cumplimiento o la ingesta de gluten era mayor a 2 veces por semana, intermedia cuando la ingesta de gluten era de 1 ó 2 veces por semana o de 2 ó 3 veces por mes, y alta cuando la ingesta de gluten era 1 vez por mes o en menos de 3 oportunidades por año (Tabla 2). Se consignaron el tipo de enfermedad celíaca al diagnóstico (típica o atípica), el porcentaje de pacientes con adherencia alta, intermedia y baja, y el porcentaje de pacientes que tenían testeado cada tipo de anticuerpos al último seguimiento. El seguimiento se realizó mediante sus médicos de cabecera. A partir de un año como mínimo de DLG, se valoraron los resultados de los anticuerpos disponibles al último seguimiento: anti gliadina IgA (AGA) e IgG (AGG), anti endomisio IgA (EMA) e IgG (EMG), antitransglutaminasa (ATG), y péptidos deaminados de la gliadina IgA (DPGA) e IgG (DPGG), considerando positivos o negativos. Las *kits* utilizados en las diferentes determinaciones fueron: *QUANTA Lite Gliadin IgG II ELISA (INOVA)*, *QUANTA Lite Gliadin IgA II ELISA (INOVA)*, anti endomisio IgA e IgG improntas por IFI (*IMNCO*), *Lite QUANTA h-tTG IgA ELISA (INOVA)*, *Quanta Lite Gliadina IgG (INOVA)* y *Quanta Lite Gliadina IgA (INOVA)*.

Mediante un análisis univariado se correlacionaron dichos anticuerpos (variables independientes)

Tabla 1. Cuestionario (auto-encuesta) utilizada para evaluar la adherencia a la dieta libre de gluten.

El reporte de la adherencia a la DLG por el paciente fue de la siguiente forma:	
1. Altamente adherente a la DLG	Puntaje excelente: ingiere gluten menos de 3 veces al año.
2. Moderadamente adherente a la DLG	Puntaje bueno: ingiere gluten 1 veces al mes.
3. Moderadamente no adherente a la DLG	Puntaje regular: ingiere gluten 2-3 veces al mes. Puntaje malo: ingiere gluten 1-2 veces a la semana.
4. Altamente no adherente a la DLG	Puntaje muy malo: ingiere gluten más de 2 veces a la semana.
5. No adhiere a la DLG	No realiza la DLG.

DLG: dieta libre de gluten

Tabla 2. Predicción de alta o baja adherencia con la auto-encuesta.

Grado de adherencia	¿Qué tan seguido come gluten?
Baja	Más de 2 veces por semana.
Intermedia	1-2 veces por semana o 2-3 veces por mes.
Alta	1 vez por mes o menos de 3 veces por año.

para identificar factores predictores de alta y baja adherencia a la DLG (variables dependientes). Todos los resultados se expresaron en media con sus respectivos desvíos estándar o rangos, o en porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La probabilidad de predecir alta o baja adherencia a la DLG fue expresada en riesgo relativo (RR), considerando significativos los RR cuyos IC 95% no pasaran por el 1 ($\neq 1$).

Resultados

Se analizaron 90 pacientes cuya edad fue de 43,6±15,3 años (rango 14-80 años). El 89% (IC 95% 80%-94%) fueron mujeres y el 58% (IC 95% 47%-68%) eran celíacos clásicos. En la Tabla 3 se analizan las características de los pacientes. El tiempo medio de la duración del tratamiento con la DLG fue de 7,9 años (rango 1-63 años), remarcándose que el 63% (IC 95% 51%-72%) de los pacientes tenían más de 3 años de DLG.

Según la encuesta realizada, al último seguimiento el 71% (IC 95% 69%-80%) de los pacientes tuvieron alta adherencia a la DLG y el 6,7% (IC 95% 2%-13%) baja adherencia. La DLG menor a 3 años de duración fue un determinante de baja adherencia, con un RR de 2,41 (IC 95% 1,2-2,89). El porcentaje de pacientes que tuvo cada uno de los diferentes anticuerpos testeados al último seguimiento fue el siguiente: AGA 38% (IC 95% 28%-48%), AGG 35% (IC 95% 25%-46%), DPGA 55% (IC 95% 45%-66%), DPGG 54% (IC 95% 43%-65%),

Tabla 3. Características de los pacientes analizados.

Características de los pacientes (n=90)	
Edad [años: media ± DE (rango)]	43±15 (14-80)
Género [% mujeres (IC 95%)]	89 (80-94)
Tipo de enfermedad celíaca [% clásica (IC 95%)]	58% (47-68)
Seguimiento	
• Duración media de la DLG [años (rango)]	7,9 (1-63)
• DLG durante más de 3 años [% (IC 95%)]	63 (51-72)
Adherencia a la DLG	
• Alta [% (IC 95%)]	71 (69-80)
• Intermedia [% (IC 95%)]	22 (14-32)
• Baja [% (IC 95%)]	7 (2-13)
Anticuerpos testeados al último seguimiento	
• AGA / AGG [% pacientes (IC 95%)]	38 (28-48) / 35 (25-46)
• DPGA / DPGG [% pacientes (IC 95%)]	55 (45-66) / 54 (43-65)
• EMA / EMG [% pacientes (IC 95%)]	87 (78-93) / 68 (57-77)
• ATG [% pacientes (IC 95%)]	83 (74-90)

DE: desvío estándar. IC 95%: intervalo de confianza del 95%. DLG: dieta libre de gluten, AGA: anticuerpos anti gliadina IgA, AGG: anticuerpos anti gliadina IgG, DPGA: péptidos deaminados de la gliadina IgA, DPGG: péptidos deaminados de la gliadina IgG, EMA: anticuerpos anti endomisio IgA, EMG: anticuerpos anti endomisio IgG, ATG: anticuerpos antitransglutaminasa

EMA 87% (IC 95% 78%-93%), EMG 68% (IC 95% 57%-77%) y ATG 83% (IC 95% 74%-90%).

Los anticuerpos predictores de alta adherencia a la DLG fueron: 1) EMA negativo [RR 1,27 (IC 95% 1,03-1,54)], 2) ATG negativo [RR 1,62 (IC 95% 1,12-2,47)], y 3) todos los solicitados negativos [RR 1,60 (IC 95% 1,17-2,18)].

Los anticuerpos predictores de baja adherencia a la DLG fueron: 1) AGA positivo [RR 15,5 (IC 95% 2,29-105)], 2) EMA positivo [RR 10,2 (IC 95% 2,19-47,7)], 3) ATG positivo [RR 9,63 (IC 95% 1,53-63,4)], y 4) todos los anticuerpos solicitados negativos [RR 0,11 (IC 95% 0,018-0,71)]. Esto último quiere decir que estos pacientes parecieran tener mayor tolerancia a la dieta con gluten. Es decir que si a un paciente con enfermedad celíaca le pidiéramos en su seguimiento un panel de anticuerpos para evaluar su cumplimiento de la DLG y los resultados de los anticuerpos fueran todos negativos, esto sería un dato a favor de que el paciente es adherente a la dieta. Pero, ¿cuánto de adherente es a la DLG? No lo sabemos. Sí podemos decir con seguridad que no tiene baja adherencia.

En las Tablas 4 y 5, y en las Figuras 1 y 2 se resumen los predictores evaluados de alta y baja adherencia a la DLG.

Tabla 4. Correlación entre los anticuerpos y la dieta libre de gluten: alta adherencia.

Predictores de alta adherencia	RR (IC 95%)
AGA negativo	1,73 (0,78-5,4)
AGG negativo	1,29 (0,89-3,88)
DPGA negativo	1,47 (0,89-2,73)
DPGG negativo	1,69 (0,96-3,59)
EMA negativo	1,91 (1,08-4,49)
EMG negativo	7,52 (0,82-303)
ATG negativo	1,62 (1,12-2,47)
Todos los testeados negativos	1,60 (1,17-2,18)

RR: riesgo relativo, IC 95%: intervalo de confianza del 95%, AGA: anticuerpos anti gliadina IgA, AGG: anticuerpos anti gliadina IgG, DPGA: péptidos deaminados de la gliadina IgA, DPGG: péptidos deaminados de la gliadina IgG, EMA: anticuerpos anti endomisio IgA, EMG: anticuerpos anti endomisio IgG, ATG: anticuerpos anti transglutaminasa.
En negrita los RR significativos.

Tabla 5. Correlación entre los anticuerpos y la dieta libre de gluten: baja adherencia.

Predictores de baja adherencia	RR (IC 95%)
AGA positivo	15,5 (2,3-105)
AGG positivo	10 (1,1-85)
DPGA positivo	2,33 (0,43-12,7)
DPGG positivo	3,08 (0,57-16,6)
EMA positivo	10,2 (2,2-48)
EMG positivo	1,09 (0,03-11,5)
ATG positivo	9,6 (1,5-63)
Todos los testeados negativos	0,11 (0,02-0,71)

RR: riesgo relativo, IC 95%: intervalo de confianza del 95%, AGA: anticuerpos anti gliadina IgA, AGG: anticuerpos anti gliadina IgG, DPGA: péptidos deaminados de la gliadina IgA, DPGG: péptidos deaminados de la gliadina IgG, EMA: anticuerpos anti endomisio IgA, EMG: anticuerpos anti endomisio IgG, ATG: anticuerpos anti transglutaminasa.
En negrita los RR significativos.

Figura 1. Predictores de alta adherencia a la dieta libre de gluten.

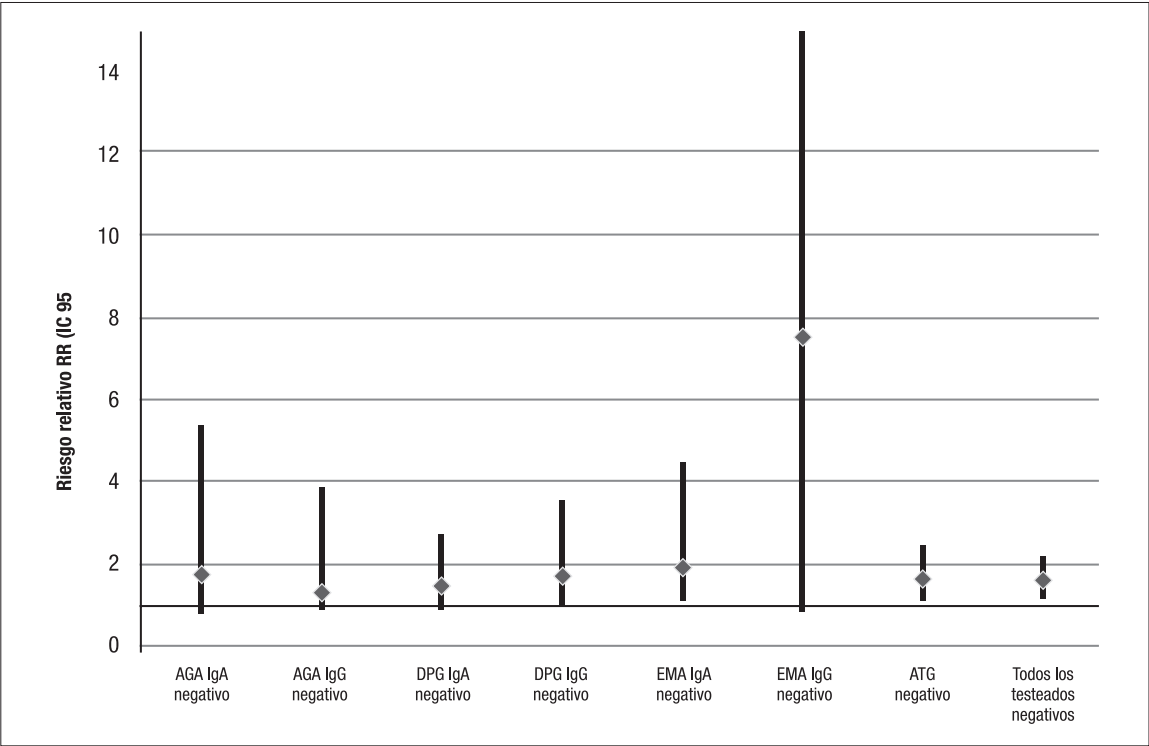
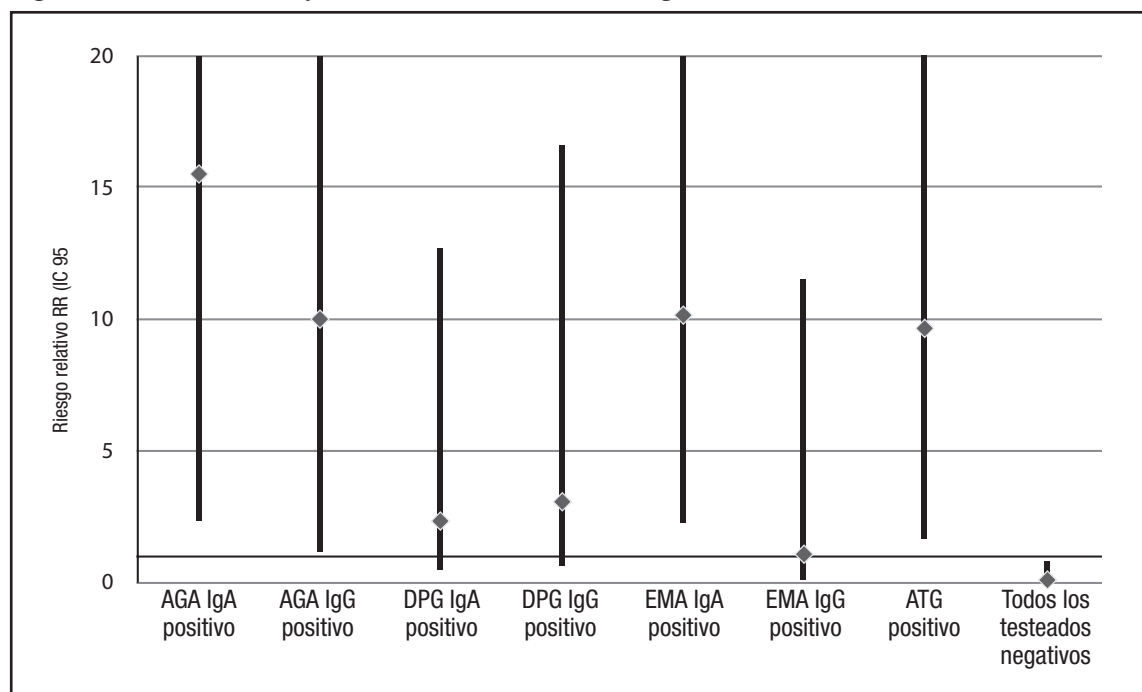


Figura 2. Predictores de baja adherencia a la dieta libre de gluten.

Discusión

La EC afecta al 1% de la población occidental. El gluten está presente en la dieta convencional. Por esta razón la exclusión y mantenimiento de una DLG es un verdadero desafío para los pacientes celíacos. Los cambios en los hábitos alimentarios son difíciles de encarar y mantener en el tiempo y, además, los alimentos libres de gluten no se encuentran fácilmente disponibles. Es así que la adhesión a la DLG es incompleta en una gran proporción de pacientes, sobre todo en los adolescentes.

La tasa de adherencia estricta a la DLG en adultos varía según diferentes trabajos entre el 17% y el 45%.^{16,17,23,24} En estudios realizados en Bélgica y Francia, más del 50% de los adultos con EC adhieren a la DLG en forma estricta por más de un año luego del diagnóstico.²⁵

En nuestro trabajo hemos analizado el valor de los resultados de los anticuerpos para EC en el seguimiento a largo plazo de los pacientes celíacos correlacionándolos con la adherencia a la DLG. En este estudio se incluyeron 90 pacientes adultos diagnosticados al menos un año antes de la última entrevista, procedentes de la asistencia en un hospital de la comunidad. A pesar de que sólo el 58% de los pacientes presentaban síntomas clásicos de la EC y sabemos que esta variable es de peso en la decisión de los pacientes de realizar en forma estricta la DLG, se

observó alta adherencia en el 71% de los pacientes en un tiempo medio de seguimiento de 7,9 años.

Con respecto a la forma en que determinamos la adherencia a la DLG, de las encuestas validadas mundialmente^{22,26} utilizamos la de Leffler y col²² (Tabla 1) en lugar de la de Biagi y col,²⁶ por adaptarse mejor a nuestro medio. Se ha escrito ampliamente sobre los factores que influyen sobre el grado de adherencia a la DLG. Si bien no fue el objetivo de nuestro trabajo, cabe mencionar que este estudio fue realizado en nuestro Servicio de Gastroenterología que atiende solo pacientes adultos, de un nivel sociocultural medio-alto y que por ende tiene acceso a la información necesaria sobre la calidad de los productos que consume y a su obtención. Por otro lado, notamos que un factor determinante de baja adherencia fue el tiempo de tratamiento menor de 3 años (RR 2,41).

Con respecto a la utilización de los diferentes anticuerpos para el seguimiento de la adherencia y la respuesta al tratamiento, vemos que los más elegidos por nuestra comunidad médica son el ATG (83%) y el EMA (87%), observándose una tendencia actual a utilizar con mayor confianza los anticuerpos anti-gladiadina de última generación contra los DPGA (54%) y DPGG (55%).

Vahedi y col reportaron que en los adultos con enfermedad celíaca tratados con DLG, los anticuer-

pos ATG IgA serían pobres predictores de transgresiones alimentarias y su negatividad podría ser un falso marcador de alta adherencia a la dieta.²⁵ En sentido contrario a lo encontrado por estos autores, en nuestro estudio la presencia de un EMA negativo o un ATG negativo después del año de una dieta libre de gluten tuvo una correlación significativa con una DLG cumplida con alta adherencia (RR 1,91 y RR 1,62, respectivamente).

Concluimos que luego de un año de tratamiento la negatividad de los anticuerpos EMA o ATG se correlacionó significativamente con una alta adherencia a la DLG y la positividad de los anticuerpos AGA, EMA o ATG se correlacionó significativamente con una baja adherencia.

Referencias

1. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.
2. Alaedini A, Green PHR. Narrative review: celiac disease, understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med* 2005;142:289-298.
3. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, Schuppan D, Cook F, Franko DL, Blom-Hoffman J, Kelly CP. Factors that influence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008;53:1573-1581.
4. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-651.
5. Gomez JC, Salvaggio G S, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, Castelletto R, Echeverria R, Sugai E, Vazquez H, Mauriño E, Bai JC. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2700-2704.
6. Case S. The gluten-free diet: how to provide effective education and resources. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl): 5128-5134.
7. West J, Logan RF, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with celiac disease: population based cohort study. *Br Med J* 2004;329:716-719.
8. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, Sategna Giudetti C, Usai P, Cesari P, Pelli MA, Loperfido S, Volta U, Calabro A, Certo M. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001;358:356-361.
9. Tau C, Mautalen C, De Rosa S, Roca A, Valenzuela X. Bone mineral density in children with celiac disease. Effect of a gluten-free diet. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:358-363.
10. Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;28(Suppl):519-524.
11. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003;115:191-195.
12. Zarkadas M, Cranney A, Case S, Molloy M, Switzer C, Graham ID, Butzner JD, Rashid M, Warren RE, Burroes V. The impact of a gluten-free diet on adults with celiac disease: results of a national survey. *J Hum Nutr Diet* 2006; 19:41-49.
13. Mustalahti K, Lohiniemi S, Collin P, Vuolteenaho N, Laipala P, Maki M. Gluten-free diet and quality of life in patients with screen-detected celiac disease. *Eff Clin Pract* 2002;5:105-113.
14. Pynnonen PA, Isometsa ET, Verkasalo MA, Kahkonen SA, Sipilä I, Savilahti E, Aalberg VA. Gluten-free diet may alleviate depressive and behavioural symptoms in adolescents with celiac disease: a prospective follow-up case-series study. *BMC Psychiatry* 2005;5:14.
15. Addolorato G, Capristo E, Ghittoni G, Valeri C, Masciana R, Ancona C, Gasbarrini G. Anxiety but not depression decreases in coeliac patients after one-year gluten-free diet: a longitudinal study. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:502-506.
16. Hogberg L, Grodzinsky E, Stenhammar L. Better dietary compliance in patients with coeliac disease diagnosed in early childhood. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:751-754.
17. Ciacci C, Cirillo M, Cavallaro R, Mazzacca G. Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: prevalence and correlates of intestinal damage. *Digestion* 2002;66: 178-185.
18. Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology* 2005;128 (Suppl 1):5135-5141.
19. Dickey W, Hughes DE, McMillan SA. Disappearance of endomysia antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 712-714.
20. Ciacci C, Cavallaro R, della Valle N, d'Argenio G. The use of serum tTG-ab assay in patients on gluten-free diet as a measure of dietetic compliance. *Gastroenterology* 2002; 122:588.
21. Clemente MG, Musu MP, Frau F, Lucia C, De Virgiliis S. Antitissue transglutaminase antibodies outside celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:31-34.
22. Leffler DA, Dennis M, Edwards George JB, Jamma S, Magge S, Cook EF, Schuppan D, Kelly CP. A simple validated gluten-free diet adherence survey for adults with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:530-536.
23. Bardella MT, Molteni N, Prampolini L, Giunta AM, Baldassarri AR, Morganti D, Bianchi PA. Need for follow up in coeliac disease. *Arch Dis Child* 1994;70:211-213.
24. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C, Case S, Molloy M, Warren RE, Burrows V, Butzner JD. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics* 2005;116:e754-e759.
25. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, Ocmant A, Velly C, Colombel JF, Matuchansky C. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1079-1087.
26. Biagi F, Andrealli A, Bianchi P, Marchese A, Klersy C, Gorazza GR. A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with celiac disease. *Br J Nutr* 2009; 102:882-887.