

Ätiologie und Pathogenese der glutensensitiven Enteropathie sowie
deren Einfluss auf die Entstehung von Diabetes mellitus Typ 1

— Diplomarbeit —

vorgelegt am:

28.09.2007

vorgelegt von:

Claudia Peplow

Referenten:

Frau Prof. Dr. Christine Behr-Völtzer
(Betreuende Professorin)

Frau Dr. med. Martina Kohl
(Korreferentin)

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1 EINLEITUNG	6
1.1 Abgrenzung und Zielsetzung des Diplomarbeitsthemas	6
1.2 Vorgehensweise der Studienauswahl und Methodik der Bewertung	7
1.2.1 <i>Die Evidence-based Medicine</i>	7
1.2.2 <i>Literaturrecherche</i>	8
1.2.3 <i>Das Bewertungsschema</i>	10
1.2.4 <i>Die Darstellung der Studien</i>	11
1.2.5 <i>Bewertung und Einschätzung von Tiermodellen</i>	11
2 ZÖLIAKIE	13
2.1 Definition	13
2.2 Klinische Beschreibung und Komplikationen der Zöliakie	14
2.3 Epidemiologie und Prävalenz.....	15
2.4 Ätiologie und Pathogenese der glutensensitiven Enteropathie	16
2.5 Serologie und Histologie	18
2.6 Einteilung/ Unterscheidung der verschiedenen Zöliakieformen	21
3 URSACHEN DER ZÖLIAKIE UND VERBINDUNG ZUM DIABETES MELLITUS TYP 1	25
3.1 Genetik.....	25
3.1.1 <i>Antikörper gegen körpereigene Stoffe (Autoimmunerkrankungen)</i>	27
3.1.2 <i>Antikörper gegen körperfremde Stoffe (Die Zöliakie als Nahrungsmittelallergie)</i>	29
3.2 Serologie des Diabetes mellitus Typ 1	31
3.3 Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1	32
3.3.1 <i>Konkordanzrate beider Erkrankungen</i>	33
3.3.2 <i>Die Immunantwort</i>	44
3.3.3 <i>Zusammenspiel von Genetik und Umweltfaktoren</i>	48
3.3.4 <i>Die Gewebstransglutaminase C als gemeinsamer Trigger</i>	67
4 DAS IMMUNSYSTEM DER INTESTINALEN MUKOSA UND DIE BEEINFLUSSUNG DURCH AUSGEWÄHLTE FAKTOREN	69
4.1 Die intestinale Mukosa	69
4.2 Gluten	70

4.3	Zonulin	72
4.4	Therapiemaßnahmen.....	77
4.4.1	<i>Ziele der Therapiemaßnahmen.....</i>	<i>78</i>
4.4.2	<i>Ernährungsempfehlungen bei Zöliakie</i>	<i>79</i>
4.4.3	<i>Compliance zur glutenfreien Diät.....</i>	<i>82</i>
5	MÖGLICHE ANSÄTZE ZUR PRÄVENTION DER ZÖLIAKIE BEZIEHUNGSWEISE EINER MÖGLICHEN ENTSTEHUNG DES DIABETES MELLITUS TYP 1	83
5.1	Präventionsansätze für die glutensensitive Enteropathie.....	83
5.2	Prävention durch Einfluss auf die intestinale Permeabilität.....	90
6	ABSCHLUSSBETRACHTUNG.....	92
7	ZUSAMMENFASSUNG/ ABSTRACT	96
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	99
	TABELLENVERZEICHNIS	101
	LITERATURVERZEICHNIS	102
	GLOSSAR.....	108
	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	110

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAK	Autoantikörper
AGA	Anti-Gliadin Antikörper
APC	Antigen präsentierende Zelle (Antigen Presenting Cell)
AK	Antikörper
BBDP-Ratte	Bio-Breeding diabetes-prone Rats
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMA	Endomysium Antikörper
ESPGHAN	European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
GADA	Glutamatdecarboxylase Antikörper
GALT	Gut Associated Lymphatic Tissue
GFD	glutenfreie Diät
HLA	Human Leukocyte Antigen
HMW	High Molecular Weight
IAA	Insulin Autoantikörper
IA-2A	Antikörper gegen Tyrosinphosphatase IA-2
ICA	zytoplasmatische Inselzellantikörper (Islet Cell Antibodies)
Ig (-A, -G, -E)	Immunglobulin (-A, -G, -E)
IEL	Intraepitheliale Lymphozyten
IFN γ	Interferon γ
IL	Interleukin
kDA	KiloDalton
LMW	Low Molecular Weight
MALT	Mucosa Associated Lymphatic Tissue

Abkürzungsverzeichnis

NOD – Maus	Non Obese Diabetic Maus
OGTT	O raler G lucose T oleranz T est
ppm	p arts p er m illion
RIA	R adioimmunoassay
SD	S tandard D eviation (Standardabweichung)
tj	t ight j unctions
tTG	Gewebstransglutaminase (t issue T rans g lutaminase)
T1D	Diabetes mellitus Typ 1 (T yp- 1 - D iabetes)

1 EINLEITUNG

Die glutensensitive Enteropathie ist eine der am besten beschriebenen immunologisch vermittelten Enteropathien. Besonders in den letzten Jahrzehnten konnten in der Diagnostik große Fortschritte gemacht werden, die sich durch das verbesserte Verständnis des Krankheitsbildes weiterentwickeln konnte. Jedoch liegen zur endgültigen Aufklärung der pathologischen Vorgänge und der Ätiologie der Zöliakie, noch junge Forschungsergebnisse vor.

Die Symptomatik der Zöliakie wurde bereits um das 2. Jahrhundert n. Chr. beschrieben. Erst Ende des 19. Jahrhunderts folgte dann die erste vollständige Beschreibung der Zöliakie durch den englischen Arzt S. Gee. Während des 2. Weltkriegs identifizierte der holländische Kinderarzt W. K. Dicke durch den Situationsbedingten Mangel an Weizenprodukten und die damit in Zusammenhang stehende Verbesserung der Symptomatik, Gluten als den verursachenden Faktor der Erkrankung.

Seither ist beobachtet worden, dass die glutensensitive Enteropathie gehäuft mit weiteren autoimmunen Störungen auftritt. „Die am häufigsten mit Zöliakie assoziierte Autoimmunpathologie ist Diabetes Typ 1.“ (TOMASI, F., 2006, S. 12)

Aus der Sicht der bestehenden glutensensitiven Enteropathie mit ihren guten diätetischen Behandlungsmöglichkeiten würden sich aus dem Verständnis des möglichen Zusammenhangs beider Erkrankungen zukunftsweisende Präventivmaßnahmen ableiten lassen können.

1.1 Abgrenzung und Zielsetzung des Diplomarbeitsthemas

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der Zöliakie und dem Diabetes mellitus Typ 1 auf Grundlage des ätiologischen und pathologischen Hintergrunds der glutensensitiven Enteropathie.

Die glutensensitive Enteropathie steht darüber hinaus auch in Assoziation mit weiteren autoimmunen Störungen und Erkrankungen, wie zum Beispiel Dermatitis

1 Einleitung

herpetiformis, IgA-Mangel, intestinalen Lymphomen, Schilddrüsenerkrankung, neurologischen Problemen einschließlich zerebellärer Atrophie, entzündlichen Darmerkrankungen und sklerosierender Cholangitis. (CONNOR, J. J., 2006, S. 1223) Diese Zusammenhänge werden in dieser Arbeit jedoch weitgehend nicht thematisiert.

Bisherige Zahlen weisen eine höhere Prävalenz der glutensensitiven Enteropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 Patienten aus als umgekehrt. Dennoch bietet der Ansatz, den möglichen Zusammenhang aus der Sicht der Zöliakie zu betrachten, ein größeres Interesse aufgrund der präventiven Möglichkeiten. Auch unter Berücksichtigung der steigenden Inzidenz bei beiden Erkrankungen sind Untersuchungen im Bereich der Ursachenforschung besonders interessant und bedeutsam.

Daher sollen in dieser Arbeit Ursache und Pathologie, die im Zusammenhang mit beiden Erkrankungen stehen, anhand aktueller Untersuchungen dargestellt und diskutiert werden. Aus diesen möglichen Zusammenhängen werden abschließend vorstellbare Präventionsansätze aufgezeigt.

1.2 Vorgehensweise der Studiauswahl und Methodik der Bewertung

Folgend wird die methodische Vorgehensweise der Studiauswahl und Studienbewertung, auf der diese Arbeit basiert, vorgestellt.

1.2.1 *Die Evidence-based Medicine*

Die Nachweisbasierte Medizin (engl.: EbM=**e**vidence-**b**ased **m**edicine) bezeichnet den gewissenhaften Gebrauch aktueller, wissenschaftlicher externer Evidenzen zur Versorgung der Patienten. Prof. David L. Sackett definierte die Evidence-based Medicine (im weiteren EbM genannt) als „der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtigen besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten“. (VOLLMAR, H. C., www.medizinalrat.de)

1 Einleitung

Sie besteht aus drei Aspekten, die ineinander übergreifen und in ihrem Rang gleichgestellt sind:

- Der Patient mit einem individuellen Problem
- der Arzt mit seinen Fähigkeiten und seinen individuellen Erfahrungen
- die externe Evidenz, aus wissenschaftlichen Studien generiert

Das Verfahren nach der EbM lässt sich in fünf Schritten bearbeiten:

1. *Die Frage:*

Die Frage wird formuliert aus dem Problem des Patienten.

2. *Die Suche:*

Die Suche nach der besten verfügbaren Evidenz, z. B. in Datenbanken und Fachzeitschriften.

3. *Die Überprüfung der Relevanz:*

Die Bewertung auf klinische Relevanz der externen Evidenz, sowie bezüglich ihrer Reliabilität und Validität.

4. *Die Überprüfung der Anwendbarkeit:*

Klärung der Anwendbarkeit der gefundenen Evidenz auf das jeweilige Problem.

5. *Die Evaluation:*

Die kritische Evaluation der eigenen Leistung und der Ausführung der EbM, auch in Bezug auf Nutzen oder eventuellen Schaden des Patienten.

(nach LANGE, S., www.medizinalrat.de)

1.2.2 Literaturrecherche

Für diese Arbeit werden ausgewählte Studien zur Frage des Zusammenhangs der Zöliakie und des Diabetes mellitus Typ 1 zugrunde gelegt. Daraus resultieren für diese Arbeit zwei Fragen:

1. Worin besteht der Zusammenhang beider Erkrankungen?
2. Lassen sich hieraus präventive Ansatzpunkte ableiten?

1 Einleitung

Für die Literaturrecherche werden die namentlichen Bezeichnungen beider Erkrankungen als Suchworte kombiniert. Folgende Schlagworte wurden unter Anderem genutzt:

- Zöliakie
- glutensensitive Enteropathie
- Sprue
- coeliac disease
- celiac disease
- Diabetes mellitus Typ 1
- diabetes type 1
- insulin dependent diabetes

Die Literatursuche wurde in verschiedenen Datenbanken durchgeführt.

- PubMed der National Library of Medicine
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>)
- ScienceDirect
(<http://www.sciencedirect.com>)
- Free Medical Journals
(<http://www.freemedicaljournals.com>)
- Google
(www.google.de)
- BioMed Central
(<http://www.biomedcentral.com>)
- Cochrane Library
(www.update-software.com/cochrane)
- Online Fachzeitschriftenkatalog der Universität Regensburg

Fachzeitschriftenkatalog und Datenbanken der ärztlichen Zentralbibliothek Hamburg:

- EMBASE (bis 3. Quartal 2007)
- Ovid Medline Database (bis 1 Augustwoche 2007)

1.2.3 Das Bewertungsschema

Die Bewertung der Studien erfolgt nach Evidenzklassen der Leitlinien national und international geforderter Qualitätskriterien (herausgegeben unter Anderem von AHCPR, 1992; SIGN, 1999; ÄZQ, 2001).

Tabelle 1: Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen [modifiziert nach AHCPR, 1992; SIGN, 1996] (DDG, www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de)

Evidenzklassen (EK)	
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, nicht randomisierten und nicht kontrollierten klinischen Studie, z.B. Kohortenstudie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien, wie z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
IV	Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Die Gewichtung von Studien wird nach der Evidenz und der Relevanz für die Klinik vorgenommen. Aus der Einteilung in die Evidenzklassen I-IV (siehe Tabelle 1) lassen sich die Evidenzhärtegrade A, B und C der Empfehlungen zur praktischen Umsetzung im klinischen Alltag ableiten. (siehe Tabelle 2)

Tabelle 2: Gewichtung und Empfehlung mit Härtegraden [modifiziert nach AHCPR, 1992; SIGN, 1996] (DDG, www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de)

Härtegrade	Zugrundeliegende Evidenz
A	Evidenzklassen Ia, Ib oder aus klinischer Sicht erstrangig
B	Evidenzklassen IIa, IIb, III oder aus klinischer Sicht zweitrangig
C	Evidenzklasse IV oder aus klinischer Sicht drittrangig

Bei den in dieser Arbeit aufgeführten Studien und Untersuchungen handelt es sich größtenteils um deskriptive Studien, die zunächst Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren und auftretenden Erkrankungen aufzeigen. Aus den Ergebnissen solcher Studien können dann weiterführend Hypothesen für Ursachen formuliert

werden. Darüber hinaus werden für weiterführende Betrachtungen vorliegende analytische Studien vorgestellt, die gestellte Hypothesen prüfen und mögliche Korrelationen sichern.

Nach Literaturrecherche für diese Arbeit konnten keine randomisierten Studien zur Untersuchung des Zusammenhangs beider Erkrankungen gefunden werden. Dies ist möglicherweise darauf zurück zu führen, dass Untersuchungen auf diesem Gebiet noch jung sind und bisher die Zusammenhänge größtenteils aus Beobachtungen der Konkordanz stammen.

1.2.4 Die Darstellung der Studien

Zur Darstellung und Bewertung der für diese Arbeit vorliegenden wissenschaftlichen Studien wird nach folgendem Leitfaden vorgegangen:

1. Benennung des Ziels der Untersuchung;
2. Vorstellung der Auswahlkriterien der Teilnehmer, sowie deren Anzahl;
3. Kurze Methodenvorstellung;
4. Ergebnisbericht;
5. kurze Diskussion der Ergebnisse und Bewertung der Studie nach dem Bewertungsschema (siehe Kapitel 1.2.3)

1.2.5 Bewertung und Einschätzung von Tiermodellen

In dieser Arbeit werden zur Diskussion unter Anderem auch Tiermodelle zur Erforschung der Pathogenese und Initiierung der autoimmunen Kaskade des Diabetes Typ 1 herangezogen.

Eine Problematik der Tiermodelle und Tierversuche stellt zweifellos die Übertragbarkeit der Mess- und Untersuchungsergebnisse auf den Menschen dar. Dennoch werden Tiermodelle in der Medizin sehr ernst genommen, bieten sie doch die Möglichkeit Untersuchungen unter kontrollierten Bedingungen durchzuführen.

Die typischen Tiermodelle des Diabetes mellitus Typ 1 erfolgen zum Beispiel im NOD-Maus-Modell beziehungsweise auch in Untersuchungen an BB-Ratten. Diese wurden ursprünglich angewendet um Entwicklungen von Paradigmen darzustellen und methodische Mittel zur Unterteilung des komplexen genetischen Vorliegens zu entwerfen. In einigen Fällen bestätigt die molekulare Analyse, dass sowohl im Tiermodell als auch in der humanen Erkrankung ähnliche Polymorphismen derselben Gene vorliegen, die das Erkrankungsrisiko beeinflussen.

Nach Biros et al (2005) haben Tiermodelle in diesem Zusammenhang (unter genetischem Aspekt) drei Vorteile.

1. Die hohe Anzahl von Separation der Nachkommenschaft kann durch die Inzucht erfolgen, was wiederum die statistische Aussagekraft der genetischen Analyse stark erhöhen kann.
2. Mausstämme, und zu einem geringeren Ausmaß auch Rattenstämme, sind besonders geeignet für die Rekombination genetischer Methoden. Sie erlauben Austauschexperimente von Allelen zur Durchführung von Tests formaler Hypothesen, denen eine Kausalität zugesagt wird.
3. Des Weiteren können die Aufzuchtbedingungen von Labortieren genau kontrolliert und dokumentiert werden.

Diese Modelle bilden eine Basis für Hypothesentests im Zusammenhang mit der Interaktion zwischen Genen und Umwelt, um anschließend das Krankheitsrisiko einschätzen zu können. (BIROS, E. et al., 2005, S. 192f)

Tiermodelle können im ersten Schritt Ansatzpunkte aufzeigen, die folgend auch am humanen Modell untersucht werden müssen.

2 ZÖLIAKIE

2.1 Definition

Bei der Zöliakie handelt es sich um eine immunologisch-vermittelte Erkrankung des Dünndarms. GEROK et al (2000) definieren sie weiter als globales Malabsorptionssyndrom, welches sich als eine allgemeine Resorptionsstörung aufgrund einer Unverträglichkeit gegen das Getreideeiweiß Gluten beschreiben lässt. (GEROK, et al 2000, S. 611) Veränderungen am Dünndarm sind durch die Abflachung der Mukosa des Jejunum und durch Zottenatrophie gekennzeichnet. Es wird in diesem Zusammenhang auch von einer Kolonisation der Dünndarmschleimhaut gesprochen, da die Mukosa des Dünndarms so flach erscheint wie die des Dickdarms. (FÖLSCH, U. R. et al., 2000, S. 302)

Es handelt sich um eine Antigen-gesteuerte Enteropathie des Dünndarms, die aus einer fehlerhaften Immunantwort auf das Gliadin und weiteren, alkohollöslichen Fraktionen des Glutens, resultiert. Synonym für die Erkrankung Zöliakie werden auch die Begriffe einheimische Sprue, glutensensitive Enteropathie, nicht-tropische Sprue, Idiopathische Steatorrhö gebraucht.

Eine genetische Prädisposition, die an bestimmte HLA-Marker gebunden ist, sowie weitere noch unbekanntere Faktoren, führen durch die Aufnahme glutenhaltiger Nahrungsmittel zu histologischen Veränderungen im Dünndarm und im weiteren Verlauf zur Malabsorption, die unterschiedliche Ausprägungen der Symptome aufweisen kann.

Diese Definition beschreibt primär die aktive Zöliakie, die nur die „Spitze des Eisbergs“ darstellt. Das Vollbild der Erkrankung, mit Symptomen wie Durchfall, Gewichtsabnahme, ausladendem Abdomen, Bauchschmerzen sowie Gedeih- und Wachstumsstörungen, zeigt sich nur bei etwa 10-20% der Betroffenen. Daneben wurden durch neuere Erkenntnisse der symptomatischen und pathogenen Ausprägungsformen der Zöliakie weitere Definitionen aufgestellt (KELLER, K.-M., 2003, S. 708) auf die in Kapitel 2.6 näher eingegangen wird.

Glutensensitive einheimische Sprue wird das Krankheitsbild bei Manifestation im Erwachsenenalter genannt. Es „ist identisch mit der Zöliakie des Kleinkindes und nimmt typischerweise einen phasischen Verlauf, wobei es alterstypische

Besonderheiten aufweist.“ (GEROK, W. et al., 2000, S. 611) Meist prägen sich die Krankheitssymptome erst im Erwachsenenalter voll aus und werden somit häufig spät diagnostiziert.

Resultierend aus dem Voranschreiten des Verständnisses der Pathogenese dieser Erkrankung ist die Zöliakie eine der am besten verstandenen immunologisch-vermittelten Enteropathien. Sie kann somit möglicherweise als Model für das Verständnis anderer T-Zell-vermittelter Enteropathien, die durch luminale Antigene gesteuert werden, dienen. (STENSON, W. F. et al., 2001, S. 697) Das heterogene Erscheinungsbild mit seinen unterschiedlichen Verlaufsformen fordert eine differenzierte Therapie und Betreuung der Betroffenen. Die Beachtung und Anwendung der unterschiedlichen Definitionen der Zöliakie können Unsicherheiten des behandelnden Arztes vermeiden und somit eine Verbesserung der Versorgung von Zöliakiepatienten erreichen.

(HOLTMEIER, W. et al., 2005, S. 973)

2.2 Klinische Beschreibung und Komplikationen der Zöliakie

Nach älteren Beschreibungen treten Zöliakiepräsentationen im Alter von etwa 10 bis 18 Monaten auf, mit den Symptomen schaumiger, flüssiger, übel riechender Stühle. Eine weitere Form der Präsentation zeigt sich dann im Alter zwischen zwei und drei Jahren mit Anzeichen einer Mangelernährung und einem Gewichtszunahmestillstand beziehungsweise einer unzureichenden Gewichtszunahme. Im Erwachsenenalter wird Zöliakie häufig ohne starke gastrointestinale Beschwerden präsentiert. (LIFSCHITZ, C. H., 2006, S. 1992)

Die glutensensitive Enteropathie wird auch mit Dermatitis herpetiformis Duhring, IgA-Mangel, Autoimmunerkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus Typ 1 (im Folgenden T1D genannt) und malignen Erkrankungen assoziiert. Die Möglichkeit maligne Tumore im Bereich des Gastrointestinaltraktes zu entwickeln wird etwa 10-mal höher eingeschätzt als bei Nicht-Betroffenen. Auch das Risiko ein enteropathie-assoziiertes T-Zell Lymphom zu entwickeln liegt bei Zöliakiepatienten um ein Vielfaches höher. Diese Risiken können jedoch durch den Ausschluss von Gluten aus der Nahrung gesenkt werden, woraus sich die Empfehlungen der glutenfreien Diät (GFD) ergeben.

2 Zöliakie

Die Assoziation der Dermatitis herpetiformis Dühring beruht sowohl auf einer subepidermalen Zusammenstellung von akut entzündeten Zellen sowie Flüssigkeit mit charakteristischen IgA-granular als auch der hinterlegten Zusammenhänge einer dermal-epidermalen Verknüpfung. Die äußeren Hautläsionen, wie auch die inneren Läsionen im Dünndarm entwickeln sich durch eine glutenfreie Diät wieder zurück. (STENSON, W. F. et al., 2001, S. 697)

Eine weitere Komplikation, die aus einer nicht- bzw. unzureichend behandelten glutensensitiven Enteropathie entstehen kann, ist die Osteoporose. Studien verweisen darauf, dass bei Zöliakiepatienten Antikörper gegen die Knochenmatrix vorhanden sind, die unter nicht-glutenfreier Diät zusätzlich zur beeinträchtigten Einlagerung von Calcium in die Knochen beitragen. Ebenso kann aufgrund der Schädigung der Dünndarmzotten und der dadurch unzureichenden Produktion von Laktase eine Unverträglichkeit gegenüber Milchprodukten entstehen. Dadurch kann die Calciumzufuhr nicht mehr abgedeckt werden, was ebenfalls zur Unterversorgung beiträgt. (CIACCI, C., 2006, S. 7)

2.3 Epidemiologie und Prävalenz

Die klinischen Symptome der Zöliakie sind bezüglich des Alters, der Krankheitsdauer, dem Ausmaß der Zottenveränderung sowie auch extraintestinalen Symptomen sehr variabel. Die klassische Form stellt nur die „Spitze des Eisbergs“ dar. Die Prävalenz der Zöliakie schwankt durch seine genetische Prädisposition auch geographisch um Werte von 1:1000, d.h. von 1:300 bis zu 1:6500.

Tabelle 3: Prävalenz der Zöliakie nach Fasano, A. et al., 2001 (Keller, K.-M., 2003, S. 711)

Land	Prävalenz auf der Basis klinischer Symptome	Prävalenz auf der Basis von Screeningresultaten
Dänemark	1:10.000	1:500
Finnland	1:1000	1:130
Deutschland	1:2300	1:500
Italien	1:1000	1:184
Niederlande	1:4500	1:198
Norwegen	1:675	1:250
Schweden	1:330	1:190
Großbritannien	1:300	1:112
USA	1:10.000	1:111
Weltweit (durchschnittlich)	1:3345	1:266

In Tabelle 3 ist ein Überblick zur Prävalenz der Zöliakie international dargestellt. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Prävalenzzahlen weiterhin aktualisiert werden müssen, da die oligosymptomatischen Formen der Zöliakie durch die Verbreitung des serologischen Screenings häufiger diagnostiziert werden. (KELLER, K.-M., 2003, S. 709) Wie bereits erwähnt ist zu erkennen, dass die Prävalenz regional stark variiert. In Schweden ist in den letzten Jahren ein Anstieg der Prävalenz von 1,7:1000 auf 3,1:1000 festzustellen. Eine Hypothese hierfür kann die frühe Einführung glutenhaltiger Beikost im Kleinkind- bzw. Säuglingsalter in Südschweden sein. Im Vergleich ist die Prävalenz in Norddänemark, einer unter genetischem Aspekt ähnlichen Bevölkerungsgruppe, konstant geblieben, wobei sie glutenhaltige Nahrungsmittel erst viel später als Beikost einführen. In Finnland ist derzeit zu erkennen, dass die klassische Form der Zöliakie abnimmt, jedoch atypische und oligosymptomatische Formen bei älteren Kindern zunehmen. (KELLER, K.-M., 2003, S. 708f)

Die Prävalenzzahlen von HOLTMEIER et al. (2006) belaufen sich auf 1:270 in Finnland und 1:5000 in Nordamerika. Die Zahl der noch unentdeckten Personen mit Zöliakie wird mit etwa 7 bis 10 undiagnostizierten Personen pro einer Diagnostizierten Person benannt. Im Bezug auf die genetische Prädisposition sind etwa 10% aller erstgradig Verwandten auch von Zöliakie betroffen. (HOLTMEIER, W. et al., 2006, S. 1) (GEROK, W. et al., 2000, S. 611)

Die Prävalenz der Zöliakie bei Kindern zwischen 2,5 und 15 Jahren liegt bei 3 bis 13%. Das Verhältnis weiblicher Betroffener zu männlichen Betroffenen beträgt 2:1. (LIFSCHITZ, C. H., 2006, S. 1992)

Zöliakie wird häufig im Kindesalter um das 2. Lebensjahr diagnostiziert. Etwa um das 40. Lebensjahr ist eine zweite Diagnosespitze zu finden. (HOLTMEIER, W. et al., 2006, S. 2)

2.4 Ätiologie und Pathogenese der glutensensitiven Enteropathie

Die Ätiopathogenese der Zöliakie ist gerade in den letzten Jahren viel erforscht worden. Bezüglich ihrer genetischen Ausgangsfaktoren ist die Zöliakie, die am

besten beschriebene immunologisch vermittelte Enteropathie. (STENSON, W. F. et al., 2001, S. 699)

Die Zöliakie entwickelt sich bei Patienten nach der Glutenaufnahme. (HOLTMEIER, W. et al., 2006, S. 5)

Wie bereits unter Punkt 2.3 erwähnt, wird postuliert, dass eine frühe Aufnahme glutenhaltiger Beikost das Zöliakierisiko erhöhen kann. (KELLER, K.-M., 2003, S. 709)

Auch nach LIFSCHITZ et al. (2006) haben das Alter der ersten Getreideaufnahme, die Menge und die Art des Getreides wahrscheinlich einen Effekt auf die Präsentation der Erkrankung. So kann das Stillen möglicherweise einen temporären Schutz für den Säugling bieten. (LIFSCHITZ, C. H., 2006, S. 1992)

Anfänglich ist davon ausgegangen worden, dass der pathologische Mechanismus auf eine anfällige Mukosa zurückzuführen ist, die durch einen Enzymmangel oder durch einen Defekt der Mukosadurchlässigkeit entsteht. Gegenwärtig ist davon auszugehen, dass Zöliakie vorrangig eine immunologische Erkrankung ist, in Verbindung mit einer unangemessenen T-Zell-vermittelten Immunantwort auf Gliadin. Die beginnenden Ansätze zu diesem Verständnis des immunologischen Effekts entstanden aus Studien zur Genetik der Zöliakie und spezifischen HLA-Antigenen. (KOLETZKO, B., 2004, S. 474) Einen weiterführenden Überblick zur Genetik der Zöliakie bietet Kapitel 3.1.

Die Glutenaufnahme über die Nahrung und der anschließende Kontakt des Glutens mit der Dünndarmschleimhaut führt zur Transformation der Mukosa, einschließlich der „Verkürzung der Zotten, Verlängerung der Krypten, kubisch geformten Enterozyten, Verlust des Bürstensaumes und einer starken Zunahme der Lymphozyten im Stroma sowie der intraepithelial liegenden Lymphozyten.“ (KOLETZKO, B., 2004, S. 474)

Bei der Zöliakie lassen sich damit sowohl immunologische Reaktionen gegen Fremdartigene (Antikörper gegen Gliadin) nachweisen, als auch Reaktionen durch Autoantigene (EMA, tTG). Damit erfüllt die glutensensitive Enteropathie die Kennzeichen sowohl einer Nahrungsmittelallergie als auch einer

Autoimmunerkrankung. (KOLETZKO, B., 2004, S. 474) Diese Mechanismen werden etwas ausführlicher in Kapitel 3.1.1 und 3.1.2 vorgestellt.

2.5 Serologie und Histologie

Durch die Einführung der Zöliakieserologie konnten die verdeckten Fälle der Zöliakie mit atypischen- und oligosymptomatischen Manifestationen entdeckt werden.

Bei Verdacht auf Zöliakie mit klassischem klinischen Bild wird als entscheidender diagnostischer Schritt eine Dünndarmbiopsie an der Flexura duodeno-jejunalis vorgenommen. (KELLER, K.-M., 2003, S. 711)

Die Serologie der glutensensitiven Enteropathie weist verschiedene Autoantikörper (AAK) auf. In Bezug auf die autoimmunen Prozesse sind dies spezifischerweise Antikörper (AK) gegen Endomysium (EMA) der Klasse IgA, eine bindegewebige Schicht die die glatte Muskulatur umgibt, und Antikörper des Enzyms Gewebstransglutaminase (tTG) der Klassen IgG und IgA. (BECHTOLD, S. et al., 2005, S. 565)

In den letzten Jahren hat sich die Primärdiagnostik durch die Weiterentwicklung der serologischen Antikörpertestung grundlegend gewandelt. „Seit Jahrzehnten wurde die Bestimmung von Gliadin-Ak [Antikörper gegen das aus der Nahrung stammende Gliadin] eingesetzt, die jedoch eine unbefriedigende Sensitivität und Spezifität mit völlig unzureichenden Vorhersagewerten aufweisen. [...] Später setzten sich die Endomysium-Ak mit hoher Sensitivität und hoher Spezifität und Vorhersagewerten zwischen 90-100% durch.“ (JAEGER, C., 2005, S. 21) 1997 gelang die Identifizierung des Enzyms Gewebstransglutaminase als das Zielantigen der Endomysium-Ak. Diese stellen nun den Goldstandard in der Antikörperdiagnostik der Zöliakie dar. (JAEGER, C., 2005, S. 21f) Die Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen AK sind in Tabelle 4 gelistet.

Tabelle 4: Testspezifische Charakteristika der verschiedenen Zöliakie-assoziierten Antikörper (in Prozent) (nach Jaeger, C., 2005, S. 21)

Serologischer Test	Sensitivität	Spezifität	positiver präd. Wert	negativer präd. Wert
Endomysium-IgA (ind. Immunfl.)	85-98	97-100	98-100	80-95
anti-tTG-IgA (ELISA)	93	99	99	93
anti-Gliadin-IgG (ELISA)	69-85	73-90	20-95	41-88
anti-Gliadin-IgA (ELISA)	75-90	82-95	28-100	65-100

Ein selektiver IgA-Mangel muss jedoch vorher ausgeschlossen werden. Daneben lässt sich auch darauf hinweisen, dass zum Teil auch Kinder unter zwei Jahren mit Zöliakie diese spezifischen Antikörper noch nicht bilden. „In dieser Altersklasse ist die Bestimmung der weniger spezifischen IgA- und IgG-Antikörper gegen Gliadin sinnvoll, wenn die spezifischen Antikörper negativ sind.“ (KOLETZKO, B., 2004, S. 475)

In jedem Fall erfolgt eine obligate Dünndarmbiopsie, um bei eindeutiger Histologie eine lebenslange glutenfreie Diät rechtfertigen zu können. Bei der Histologieauswertung sollten zur Beurteilung des Biopsats die Kriterien nach Marsh herangezogen werden. Diese berücksichtigen die Zottenlänge, die in das Verhältnis zu den Krypten gesetzt wird. Ferner werden die Auswertungen der Mitoserate; die Anzahl der intraepithelialen Lymphozyten (IEL), welche im Normalfall unter 25 IEL/ 100 Enterozyten liegen; sowie die Beurteilung des Bürstensaums; das Vorliegen bestimmter Mikroorganismen und der Grad des zellulären Infiltrats der Lamina propria vorgenommen. Die Kriterien zur Beurteilung von Dünndarmbiopsaten in Bezug auf das Vorliegen einer Zöliakie sind in den letzten Jahren überarbeitet worden, wie in Tabelle 5 aufgeführt. Demnach sind vor allem die Häufigkeiten der invasiven Eingriffe durch die Dünndarmbiopsie verringert worden, sollte nach der ersten Biopsie bereits ein positiver histologischer Befund vorliegen. Weitere Dünndarmbiopsien werden nur bei unklarer Initialdiagnose befürwortet.

Tabelle 5: Gegenüberstellung der ESPGHAN-Kriterien von 1969 und 1990 (eigene Darstellung nach Keller, K.-M., 2003, S. 711)

ESPGHAN-Kriterien für die Diagnose der Zöliakie, Interlaken 1969	Revidierte ESPGHAN-Kriterien für die Diagnose der Zöliakie, 1990
1. Biopsie: Dünndarmmukosa bei glutenhaltiger Ernährung flach	1. Biopsie: eindeutiger histologischer Befund
unter GFD klare Besserung der klinischen Symptome	unter GFD klare Besserung der klinischen Symptome
2. Biopsie: eindeutige Besserung der Mukosa unter GFD	2. Biopsie (Kontrollbiopsie): nur erforderlich bei nicht eindeutigem Erfolg der GFD
3. Biopsie: Glutenbelastungstest mit klinischem und histologischem Rückschlag	Glutenbelastung mit 3. Biopsie nur wenn: Zweifel an der Initialdiagnose, Diagnose im Alter < 2 Jahren oder auf Wunsch des Patienten Stellenwert der AGA und EMA: nicht alleinige Basis für die Diagnose Zöliakie. Wertvoll für das Timing der Biopsie

Nach HOLTMEIER et al. (2005) sollte die Histologie immer im Kontext der klinischen und serologischen Befunde interpretiert werden, denn auch die Vielzahl der Differenzialdiagnosen einer Enteropathie mit duodенaler Beteiligung müssen hierbei berücksichtigt werden (siehe Abbildung 1).

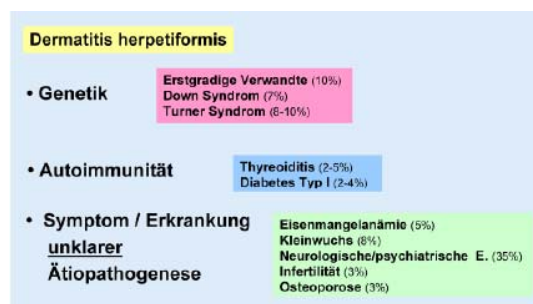


Abbildung 1: Zöliakieserologie: Screeningindikationen (Holtmeier, W., 2005, S. 972)

Andererseits schildert KOLETZKO (2004), dass beim Screening auf Zöliakie zwar positive EMA-AK, dabei aber nur milde bis keine Symptome, sowie nur mäßige histologische Schleimhautveränderungen oder aber auch eine totale Zottenatrophie vorliegen können. Daraus schließen sie, dass die Histologie, die

2 Zöliakie

Höhe der Antikörpertiter und die klinischen Symptome nur eine schlechte Korrelation zeigen. (KOLETZKO, B., 2004, S. 475)

Zusammenfassend gelten heute folgende ESPGHAN-Kriterien als Basis zur Zöliakiediagnostik:

Tabelle 6: Erläuterungen zu den aktuellen ESPGHAN-Kriterien nach Walker-Smith, J. A., 1990 (nach Holtmeier, W. et al., 2005, S. 969f)

1. Beschwerdebild	<ul style="list-style-type: none">• z.B. klassische Zöliakie, mono- und oligosymptomatische Zöliakie, asymptomatische Zöliakie, atypische Zöliakie, latente Zöliakie, potentielle- oder transiente Zöliakie etc.
2. Zöliakieserologie	<ul style="list-style-type: none">• Untersuchung auf Gliadin-IgA-, Gliadin-IgG- und Endomysium-IgA- oder Transglutaminase-IgA-AK sollte in einem zertifizierten Labor durchgeführt werden• ein IgA-Mangel muss laborchemisch ausgeschlossen werden; bei Erwachsenen ist die Bestimmung der Endomysium- oder• Transglutaminase-IgA-AK ausreichend
3. Histologiebefund der duodenalen Schleimhaut	<ul style="list-style-type: none">• Einteilung nach Marsh-Kriterien ist empfehlenswert• für die Diagnose einer Zöliakie mit anschließender lebenslanger glutenfreier Ernährung sollte mind. eine Typ-2 Läsion nach Marsh vorliegen• eine Typ-1 Läsion schließt eine Zöliakie nicht aus und erfordert bei vorliegender positiver Serologie oder zöliakietyper Symptomatik eine weitere Verlaufdiagnostik im Sinne einer latenten Zöliakie•
4. Normalisierung der Zöliakieserologie und des Beschwerdebildes unter glutenfreier Ernährung	<ul style="list-style-type: none">• unter optimalen Bedingungen der GFD kann eine Erholung der Dünndarmschleimhaut innerhalb eines Jahres eintreten• dies erfolgt bei Kindern meist schneller als bei Erwachsenen• nach den aktuellen ESPGHAN-Kriterien ist eine Kontrollbiopsie unter GFD nicht erforderlich

2.6 Einteilung/ Unterscheidung der verschiedenen Zöliakieformen

Bei der Zöliakie wird zwischen symptomatischen und asymptomatischen Formen unterschieden. Die glutensensitive Enteropathie ist in ihrem klinischen Erscheinungsbild sehr heterogen und weist verschiedene Verlaufsformen auf. In Anlehnung an das Vorkommen sowohl symptomatischer als auch asymptomatischer Formen verglich Richard Logan im Jahre 1991 die Verteilung der vielfältigen Bilder der Zöliakie mit einem Eisberg (siehe Abbildung 2).

(CATASSI, C. et al., 1996, S. 1)

2 Zöliakie

Durch die Verbesserung und Verbreitung der diagnostischen Standards der Zöliakie kann zukünftig ein größerer Teil der Bevölkerung gescreent und diagnostiziert werden. Es ist davon auszugehen, dass sich die Zahlen durch die erst in jüngster Zeit erkannten stillen Verlaufsformen weiter erhöhen werden.

Noch häufig werden vor allem mono- und oligosymptomatische, als auch stumme Zöliakieformen durch assoziierte Erkrankungen oder im Rahmen von Screeninguntersuchungen entdeckt. Zum Teil werden Sie aber auch durch Antikörperbestimmungen aufgrund verschiedener Symptome diagnostiziert. Aus diesem Kontext ergibt sich für Wissenschaftler die Frage, ob vor diesem Hintergrund Massenscreenings auf Zöliakie durchgeführt werden sollten. (LOGAN, R. F. A., 1996, S. 15ff)

„The purpose of screening for a disease is to identify asymptomatic subjects before it affects their health. A stronger justification for screening is the prevention of irreversible health damage.“ (LIFSCHITZ, C. H., 1996, S. 2)

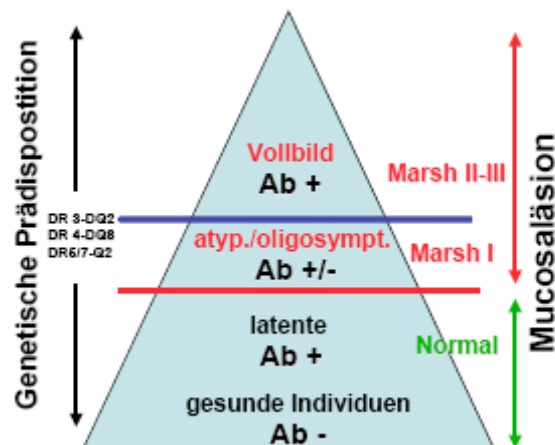


Abbildung 2: Eisberg-Modell der Zöliakie, modifiziert nach Mäki & Collin, 1997. Dargestellt sind die verschiedenen Stadien der Zöliakie abhängig vom Ausmaß der Mukosaläsion, dem Antikörperstatus und dem klinischen Bild. Die blaue Linie symbolisiert die klinische Wahrnehmungsschwelle der typischen Zöliakie assoziierten Symptome. (Jaeger, C., 2005, S. 22)

Die Definitionen der unterschiedlichen Formen der Zöliakie dienen als Grundlage für die Diagnose dieses Krankheitsbildes und bedürfen einer differenzierten medizinischen Betreuung.

HOLTMEIER et al. (2005) erarbeiteten im Rahmen einer Arbeitsgruppe der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft Definitionen für die verschiedenen Verlaufsformen der glutensensitiven Enteropathie. Sie teilen die glutensensitive Enteropathie in acht Verlaufsformen ein. Die klassische Zöliakie unterscheidet sich dabei von sieben nicht-klassischen Zöliakieformen, dessen Charakteristiken in Tabelle 7 dargestellt werden.

Die Unterschiede der Zöliakiesymptomatik in Abhängigkeit des Ausmaßes der histologischen, serologischen und klinischen Symptome, sind noch einmal in Abbildung 2 dargestellt. Latente Zöliakieformen weisen wie bei gesunden Menschen keine eindeutigen histologischen Veränderungen auf, jedoch können Antikörpernachweise zu bestimmten Zeitpunkten positiv ausfallen. Atypische und oligosymptomatische Verlaufsformen zeigen in Abbildung 2 neben einer positiven Zöliakieserologie auch histologische Befunde. Nach der Einteilung von HOLTMEIER et al. (2006) kann die stumme Zöliakie ebenfalls in diesen Bereich eingeordnet werden. Die Symptomatik dieser Zöliakieformen befindet sich in einem diagnostisch eher unauffälligen Bereich, da die Symptome meist dezent bis abwesend oder nicht zöliakietypisch sind. Daher werden sie im übertragenen Sinne im Eisberg-Modell in der nicht klar sichtbaren „Unterseite des Eisbergs“ angesiedelt. Die durch ihre Symptomatik sichtbare Zöliakie ist die klassische Zöliakie mit eindeutigem Beschwerdebild, sowie serologisch und histologisch eindeutigen Befunden.

Eine glutenfreie Diät kann nur dann indiziert werden, wenn die Zöliakie sowohl durch einen positiven Antikörperstatus als auch durch einen positiven Befund der duodenalen Biopsie gesichert wird und eine positive Antwort auf die GFD nachgewiesen werden kann (siehe auch Tabelle 7).

2 Zöliakie

Tabelle 7: Überblick der Charakteristika der unterschiedlichen Zöliakieformen (eigene Darstellung nach Holtmeier, W., 2005, S. 969ff)

	klassische Zöliakie	Mono- und Oligosymptomatische Zöliakie	Stumme Zöliakie (silent, asymptomatisch)	Atypische Zöliakie	Latente Zöliakie (asymptomatisch und oligosymptomatisch)	Potentielle Zöliakie	Transiente Zöliakie	Refraktäre Zöliakie
Serologie	++	++	++	+	-/+	+ im Verlauf unvollständig bis positiv	-	++
Histologie	++	++	++	+	-/+	- bis unauffällig	-	++
Beschwerdebild	++	+ meist nur Eisenmangelanämie oder Kleinwuchs	-/+ abwesend bis diskrete Symptomatik	+ extraintestinale Symptome	-/+	-/+ symptomarm bis -frei	-	++
Bemerkungen				extraintestinale Symptome, wie IgA-Nephropathie, Dermatitis herpetiformis, Duhring, Lungenhämorrhagie u. A. Erkrankungen	Patienten zeigen unter GFD keine eindeutigen Veränderungen der Duodenalschleimhaut, können aber zu einem früheren Zeitpunkt typische Serologie u. Histologie gehabt haben		wiesen im Kindesalter eine histologische eindeutige zöliakiespezifische Merkmale mit klinischen Symptomen auf	meist im Erwachsenenalter
Glutenfreie Diät	obligat	Notwendigkeit einer lebenslangen GFD wird empfohlen	lebenslange GFD wird diskutiert, eine Überwachung ist erforderlich	Organbefall kann sich unter GFD teilweise zurückbilden	lebenslange GFD kann nur dann empfohlen werden, wenn unter GFD eine positive histologische und serologische Antwort auf die Diät nachweisbar ist	GFD nur dann notwendig, wenn neben klinischem Beschwerdebild auch serologische und histologische Zöliakiebefunde nachgewiesen werden	nach abgesetzten glutenfreien Diät nach einigen Jahren keine Beschwerden mehr; kann auf infektiöse und allergische Darmerkrankungen im Kindesalter zurückgeführt werden; sekundäre Toleranz gegenüber Gluten wird diskutiert	nach längerem Verlauf unter strikter glutenfreier Diät wird Zöliakiesymptomatik nicht oder nicht mehr zurückgebildet

- + nachweisbar
- ++ vermehrt vorhanden
- /+ abwesend bis diskret vorhanden
- nicht vorhanden

3 URSACHEN DER ZÖLIAKIE UND VERBINDUNG ZUM DIABETES MELLITUS TYP 1

3.1 Genetik

Zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen müssen zwei Voraussetzungen gegeben sein. Zunächst muss eine genetische Disposition vorliegen auf der die zweite Komponente, die Umwelteinflüsse oder auch Realisationsfaktoren, schließlich den Ausbruch der Autoimmunerkrankung initiieren kann. Für die genetische Komponente spielt das HLA-System eine entscheidende Rolle, da hier die Höhe der Krankheitsempfänglichkeit vererbt wird.

Die Genetik der Zöliakie

In etwa 95% der Fälle wird die Zöliakie mit dem HLA-Klasse-II-Komplex HLA-DQ2 und -DQ8 assoziiert. (HOLTMEIER, W. et al., 2006, S. 5) (NIH, 2004, S. 3)

Nach KOLETZKO (2004) liegt die DQ2-Konstellation bei 95% der Zöliakiepatienten vor, beim Rest ist die DQ8-Konstellation zu finden. Jedoch tragen auch etwa 20% der gesunden Bevölkerung diese genetische Kodierung, entwickeln aber nie eine Zöliakie. (KOLETZKO, B., 2004, S. 474)

Bislang liegen keine Gentests auf zöliakiespezifische Gene vor. Zur Diagnosestellung lässt sich jedoch sagen, dass HLA-DQ2/ DQ8-negative Personen höchst unwahrscheinlich eine Zöliakie entwickeln. (HOLTMEIER, W. et al., 2006, S. 6)

Wie bereits in Kapitel 2.3 erwähnt, variiert die Prävalenz der Zöliakie weltweit sehr stark. Angefangen mit der Abwesenheit bei afrikanischen und asiatischen Personen bis hin zur höchsten Inzidenz bei Personen in Nordeuropa. Diese Varianz kann durch die starke Verbindung der Zöliakie mit dem spezifischen HLA-Klasse-II-Komplex erklärt werden, welcher nicht in allen ethnischen Gruppen vertreten ist.

Die Primäre Funktion des HLA-Klasse-II-Komplex ist die CD4+ T-Lymphozyten-Sekretion im Thymus zur Präsentation von Antigenen für CD4+ T-Lymphozyten

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

des peripheren Immunsystems. Die CD4+ Zellen selbst verstärken Entzündungsreaktionen über die Produktion von Lymphokinen und beschleunigen auch die Teilung anderer T-Zellen. „Therefore, the strong genetic linkage of specific MHC II complexes with the requirement for the exposure to gliadin implied a role for T-lymphocyte response specific for gliadin as a mechanism of disease.” (STENSON, W. F. et al., 2001, S. 699)

Genetik des Diabetes mellitus Typ 1

Auch der Diabetes mellitus Typ 1 wird bei Vorliegen bestimmter Risikogene, insbesondere der HLA-Region, begünstigt. Die genetische Prädisposition ist polygen. (MEHNERT, H., 2001, S. 32)

Es stammen jedoch nur etwa 15% der an T1D Erkrankten aus Familien bei denen auch Verwandte von der Erkrankung betroffen sind. Die Prävalenz einen T1D zu entwickeln liegt in der Normalbevölkerung bei etwa 0,3%. (SCHMID, S., 2002, S. 6)

Die HLA-DR und –DQ-Antigene sind als die stärksten Marker des T1D assoziiert. Die prädisponierenden Merkmale des HLA-Systems sind die HLA-DR3 und/ oder HLA-DR4 und sind bei ca. 90% der T1D Patienten zu finden, aber nur bei 40-50% der Normalbevölkerung. Die Kombination aus HLA-DR3 und HLA-DR4 birgt ein hohes relatives Risiko einen T1D zu entwickeln. Dagegen kommen die HLA-Merkmale DR2 und DR5 sehr selten vor, so dass ihnen eine protektive Wirkung zugesprochen wird. Die gestörte Toleranzinduktion beim T1D kann vermutlich auf eine abberante HLA-Gen-Expression (siehe auch Abbildung 3) zurückgeführt werden, die möglicherweise die B-Zell-Autoimmunität verursacht. Die HLA-DR-DQ-Allele sind besonders mit der Erstmanifestation im Kindes- und Jugendalter assoziiert. (MEHNERT, H, 2001, S. 34ff)

Das Gen IDDM1, welches sich auf Chromosom 6 befindet und den HLA-Komplex codiert, macht etwa 50% der genetischen Einstellung bei T1D aus. Darüber hinaus gibt es weitere prädisponierende Genorte die auf Chromosom 15q26 zu finden sind. Dabei handelt es sich um die IDDM2- und IDDM3-Loci. (SCHMID, S., 2002, S. 6)

Neben der HLA-Region als wichtigsten Prädispositionsgenort sind auch weitere Genorte identifiziert, die für die Diskussion in dieser Arbeit jedoch nicht weiter ausgeführt werden.

In der klinischen Routine spielt die Typisierung der Risikoallele nur eine untergeordnete Rolle. In Interventionsstudien zur Frühprävention oder Immuntherapie des autoimmunen T1D werden HLA-Typisierungen meist durchgeführt. (MEHNERT, H., 2001, S. 36) (TODD, J. A., 2003, S. 2360ff)

3.1.1 Antikörper gegen körpereigene Stoffe (Autoimmunerkrankungen)

Das Immunsystem entwickelt bei Zöliakie sowie beim T1D Autoimmunreaktionen. Das heißt, es laufen zelluläre und humorale Immunreaktionen gegen körpereigene Strukturen ab. Bei der glutensensitiven Enteropathie kommt es zur Atrophie der Darmzotten, beim T1D werden die insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas angegriffen und zerstört.

Im Verlauf der Autoimmunität versagt der Schutzmechanismus und die autoimmunen B- und T-Zellen werden nicht mehr eliminiert oder immer wieder neu gebildet. (KOLETZKO, B., 2004, S. 289) Infolgedessen können die zerstörten Strukturen ihre Funktion nicht mehr übernehmen und es entstehen krankheitstypische Symptome.

In der Ätiologie von Autoimmunerkrankungen werden verschiedene Faktoren diskutiert, die diese fördern beziehungsweise auslösen (siehe Abbildung 3). Hierzu gehören unter Anderem exogene Einflüsse, Strukturverwandtschaft (sog. Sequenzhomologien zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen), Verlust der Immuntoleranz und unspezifische Entzündungsvorgänge, die zur Manifestation von Autoimmunphänomenen beitragen können. (KOLETZKO, B., 2004, S. 289)

SAPONE et al. (2006), die sich ebenfalls auf weitere Evidenzen stützen, formulieren die Hypothese, dass die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen durch eine Misskommunikation zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem zustande kommt. So erklären Molekulare Mimikry und bystander Effekte nicht

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

allein die vielfältigen Abläufe bei Autoimmunerkrankungen. (SAPONE, A. et al., 2006, S. 1448)

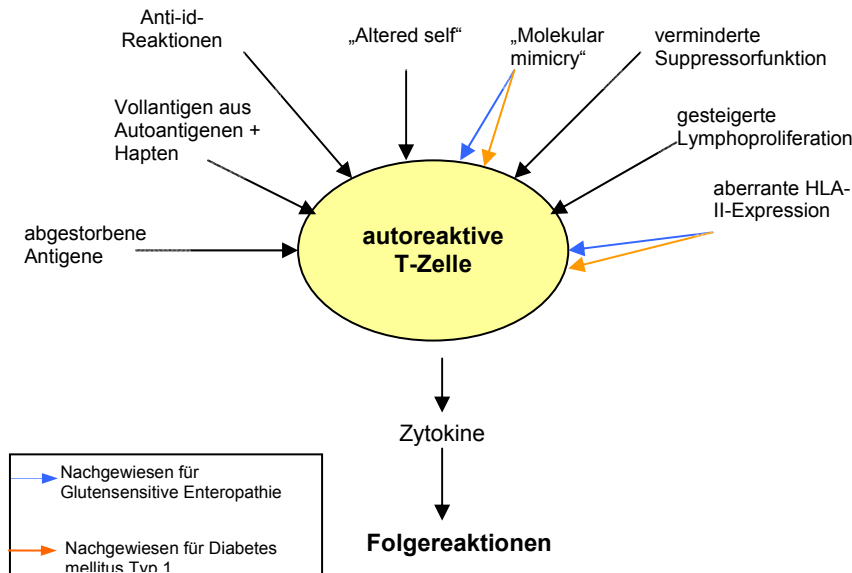


Abbildung 3: schematische Zusammenfassung der beteiligten Faktoren bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen (in Anlehnung an Koletzko, B., 2004, S. 290)

Die Autoimmunreaktion bei der glutensensitiven Enteropathie kommt möglicherweise durch Sequenzhomologien mit dem Gluten und körpereigenen Strukturen zustande. Dabei erkennen die gebildeten AK auch körpereigene Strukturen als Antigene. (SCHILLING, J., 2004, S. 5ff) Die folgende Abbildung 4 stellt die pathogenen Abläufe bei Zöliakie noch einmal detaillierter dar.

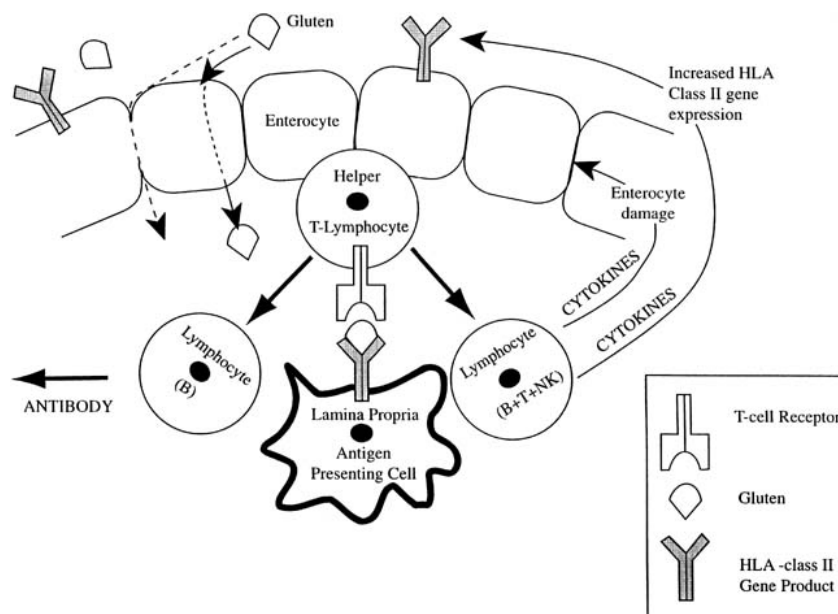


Abbildung 4: Immunologic mechanism for the pathogenesis of celiac disease (Yamada, T., 2003, S. 1583)

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

Dabei erreichen bereits kleine Mengen des durch die Nahrung aufgenommenen Gliadins die äußere Zellschicht im Dünndarm und verursachen eine Immunantwort. In Anwesenheit der tTG werden die Gliadinpeptide einer Desaminierung in der intestinalen Mukosa unterzogen, wobei sich die Gliadinpeptidfragmente als körperfremde Proteine mit körpereigenen Proteinen strukturell überschneiden. Diese Peptide werden dann von antigenpräsentierenden Zellen (APC's) aufgegriffen. Dabei bindet das desaminierte Gliadinpeptid vorrangig mit DQ2 Konstellationen. „Die bei der Zöliakie typische HLA-Konstellation auf immunkompetenten Zellen erkennt und bindet bestimmte Peptide, [vorrangig glutaminsäurereiche Fragmente,] die bei der Spaltung von Gliadin durch die Gewebstransglutaminase in den Enterozyten entstehen“. Dabei werden in der Lamina propria verschiedene Zytokine frei, welche eine zytotoxische Reaktion verursachen. (KOLETZKO, B., 2004, S. 474) Das Ergebnis ist eine effiziente intestinale T-Zell Stimulation. (STENSON, W. F. et al., 2001, S. 699)

3.1.2 Antikörper gegen körperfremde Stoffe (Die Zöliakie als Nahrungsmittelallergie)

Die immunologische Reaktion auf das Nahrungsmittelallergen Gliadin ist ein Kriterium zur Beschreibung der Zöliakie als Nahrungsmittelallergie. Sie bietet damit einen diätetischen Ansatz zur Therapie durch Meiden des Nahrungsmittelantigens.

Der Begriff der allergischen Hypersensitivität steht für Reaktionen „bei denen ein immunologischer Mechanismus bewiesen bzw. sehr stark impliziert“ ist. (DGE-Arbeitsgemeinschaft „Diätetik in der Allergologie“, 2004, www.dge.de)

Die glutensensitive Enteropathie scheint somit zu den nicht IgE-vermittelten allergischen Lebensmittelhypersensitivitäten zu gehören. Der Pathomechanismus, der durch spezielle Immunzellen vermittelt wird, tritt relativ selten auf und ist noch nicht vollständig geklärt. Dabei handelt es sich um eine verzögert auftretende Immunreaktion. (DGE-Arbeitsgemeinschaft „Diätetik in der Allergologie“, 2004, www.dge.de) (INFOSAN, 2006, www.who.int)

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

Der immunologische Mechanismus der Hypersensitivitätsreaktion wird im Folgenden kurz beschrieben. Er läuft zusammen mit den in Kapitel 3.1.1 beschriebenen Autoimmunreaktionen ab bzw. geht diesen voraus.

Die Nahrungsmittelunverträglichkeit erfolgt nach dem Kontakt mit dem Lebensmittelallergen Gluten und seinen Fraktionen, die in Kapitel 4.2 vorgestellt werden. Das Allergen bzw. dessen Fragmente wird den CD4⁺ T-Zellen über den HLA-II-Komplex der antigenpräsentierenden Zellen (APC's) präsentiert (Abbildung 5). Die T-Lymphozyten werden beim ersten Kontakt sensibilisiert. Hierfür durchlaufen die T-Zellen eine Proliferation und Reifung im Thymus. Darüber hinaus erhalten sie Signale von Zytokinen, wie dem Tumornekrosefaktor (TNF) und Interleukin (IL).

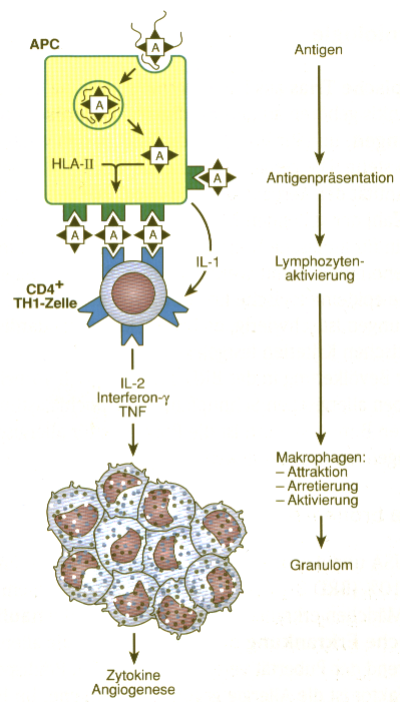


Abbildung 5: Verzögerte Hypersensitivitätsreaktion (Typ-IV-Reaktion). (Müller, A., 2006, S. 11)

Bei einem zweiten Kontakt setzen die T-Lymphozyten Zytokine zur Aktivierung von Makrophagen am Lokalisationsort frei und bewirken ebenfalls entzündliche Reaktionen.

Das Besondere an der glutensensitiven Enteropathie ist somit, dass sie diätetisch behandelbar ist. So ist unter Anderem nachweisbar, dass die EMA-Spiegel (Autoantikörper) unter einer glutenfreien Kost abfallen. Dies ist der Ansatzpunkt an

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

dem indirekt Einfluss auf die Autoimmunreaktionen genommen werden kann. Damit stellen die EMA auch einen wichtigen Marker zur Evaluierung der Compliance von Patienten unter GFD Behandlung dar. (SCHILLING, J., 2004, S. 5ff)

3.2 Serologie des Diabetes mellitus Typ 1

Zum weiteren Verständnis der Diskussion dieser Arbeit wird folgend ein kurzer Überblick zur Diabetesserologie gegeben.

Das immunologische Instrumentarium zur AK-Bestimmung des T1D stellen gegenwärtig vier AAK dar: die Inselzell-AK (ICA), die Autoantikörper gegen die Glutamatdecarboxylase (GADA), Autoantikörper gegen den intrazytoplasmatischen Teil der Tyrosinphosphatase (IA-2A) und die Insulin-AK (IAA).

Die Inselzell-AK sind eine heterogene Gruppe von AK die sich gegen Antigene der β -Zellen richten. Bei der Testung handelt es sich demnach um einen AK-Kombinationstest (u. A. GADA und IA-2A), ohne genaue Differenzierung der humoralen Immunantwort auf Antigenebene. Problematisch ist jedoch die subjektive Beurteilung der Ergebnisse der Nachweismethode der indirekten Immunfluoreszenz. Darüber hinaus ist auch die Sensitivität mit etwa 70-80% unbefriedigend. Die Spezifität jedoch kann je nach verwendeter Labormethode und Expertise in Kollektiven bei neu manifestierten T1D-Patienten 98% erreichen.

Eine genauere Differenzierung der humoralen Immunantwort gegen Antigene der β -Zellen kann durch die Testung der GADA und IA-2A erfolgen. Diese beiden Enzyme kommen in den Inselzellen des Pankreas vor. Ihre AK-Messungen erfolgen anhand von Radioligandenassays.

Die IA-2A binden an transmembranöse Proteine die zu den Tyrosinphosphatasen gehören. In der prädiabetischen Phase sind sie mit einem schnellen Krankheitsvoranschreiten assoziiert. Sie sind sehr spezifisch für den T1D und lassen sich bei ca. 60% der neu manifestierten Personen mit T1D nachweisen.

Die GADA richten sich beim Menschen gegen das Isoenzym GAD-65. Sie lassen sich bei 60% der neu manifestierten T1D-Patienten finden. GADA sind im Vergleich zu anderen AK sehr sensitive aber weniger spezifische Marker des T1D.

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

Durch Kombination mit weiteren AK-Testungen lässt sich eine Verbesserung der Spezifität erreichen. (JAEGER, C., 2005, S. 10f)

Die IAA richten sich gegen das körpereigene Hormon Insulin. Die IAA-Bestimmung wird anhand von Radioimmunoassays durchgeführt. Sie sind bei etwa 20-70% der neu manifestierten T1D-Patienten anwesend. Die höchste Prävalenz der IAA lässt sich bei Kindern unter fünf Jahren feststellen und nimmt mit zunehmendem Alter an Sensitivität ab, womit auch die große Streuung erklärt werden kann. Damit spielen die IAA in der Diabetesdiagnostik im Kindesalter eine bedeutendere Rolle. (HÜRTER, P., 2005, S. 62) (JAEGER, C., 2005, S. 12)

Durch Kombination der Testung mehrerer AAK können auch Sensitivität und Spezifität der Immundiagnostik im Vergleich zur Einzeltestung verbessert werden. Die Kombination aus allen vier genannten AAK weist die höchste Sensitivität von nahezu 100% auf, bei Patienten unter 30 Jahren. (JAEGER, C., 2005, S. 14)

3.3 Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

Die glutensensitive Enteropathie und der T1D sind zwei Autoimmunerkrankungen, die gehäuft zusammen auftreten. Daher werden Zusammenhänge beider Erkrankungen gesucht.

Die Prävalenzzahlen der Koinzidenz weisen sich jedoch etwas unterschiedlich aus. Etwa 3 bis 8% der Patienten mit T1D haben auch eine präsenzte Zöliakie. Die Anzahl des T1D bei Zöliakie liegt bei 3 bis 6%. In 90% der Fälle wird der Diabetes zuerst diagnostiziert. (TOMASI, F., 2006, S. 12) (VITORIA, J. C. et al., 1998, S. 47ff) (POCECCO, M. et al. 1995, S. 1432)

Zugleich wird aber auch beobachtet, dass bei einer zuerst vorliegenden Zöliakie die Diabetesmanifestation vermehrt durch Ketoazidosen und weitere Autoimmunpathologien gekennzeichnet ist. (TOMASI, F., 2006, S. 12)

Es stellt sich zum einen die Frage, ob es sich bei der Assoziation beider Erkrankungen um ein parallel verlaufendes Phänomen mit einer gemeinsamen

genetischen Basis handelt oder ob eine der Erkrankungen für die Andere prädisponierend wirkt. (ASCHER, H., 2001, S. 1217)

Diese Frage wird im Weiteren unter dem Gesichtspunkt der Ätiologie und Pathogenese der glutensensitiven Enteropathie betrachtet. Ausgewählte Konditionen, die bei der Zöliakie nachweislich eine Rolle spielen, sind dabei zum Teil in Untersuchungen des T1D ebenfalls in ähnlicher Weise beobachtet worden.

3.3.1 Konkordanzrate beider Erkrankungen

Es wird festgestellt, dass vor allem Patienten mit T1D eine höhere Prävalenz aufweisen an Zöliakie zu erkranken als die allgemeine Bevölkerung. Sie rangiert regional unterschiedlich zwischen 1,7 bis 10% (DE VITIS, I. et al., 1996, S. 56) im Vergleich zur Normalbevölkerung, die eine Zöliakieprävalenz von etwa 0,3 bis 0,5% aufweist. (SEEGER-BÜTTNER, B. et al., 2004, www.diabetespartner.de)

Die Prävalenz bei einer vorliegenden Zöliakie einen T1D zu entwickeln war bisher weniger gut nachgewiesen. (GALLI-TSINOPOULOU, A. et al., 1999, S. 122) (SCHILLING, I. et al., 2003, S. 188)

Die im Folgenden vorgestellten Studien untersuchten das Risiko für die Entwicklung eines T1D bei bereits diagnostizierter Zöliakie.

STUDIE: CELIAC DISEASE AND RISK OF SUBSEQUENT TYPE 1 DIABETES (LUDVIGSSON, J. F. et al., 2006, S. 2483-2488)

Ziel:

Das Hauptziel dieser Kohortenstudie war die Abschätzung der Assoziation von Zöliakie und der späteren Entwicklung eines T1D, die vor dem 20. Lebensjahr der Studienteilnehmer protokolliert wurden.

Ein zweites Ziel war das Risiko des T1D, stratifiziert nach dem Alter der Zöliakiediagnose, zu ermitteln.

Das dritte Ziel dieser Studie war es, die Beziehung zwischen Zöliakie und schwerer Symptomatik des T1D zu ermitteln, der durch Ketoazidosen und diabetisches Koma indiziert ist.

Teilnehmer:

Es wurden 9243 Patienten in die Studie einbezogen, bei denen Zöliakie vor dem 20. Lebensjahr diagnostiziert wurde. Sie stammten aus dem nationalen schwedischen Register aus den Jahren 1964 bis 2003, unter dem Patienten mit stationären Krankenhausaufenthalten registriert sind.

Zu jedem Studienteilnehmer mit Zöliakie wurden mindestens fünf Kontrollpersonen ohne Zöliakiediagnose passend dem Alter, Geschlecht, Kalenderjahr und Wohnregion zum Zeitpunkt der Zöliakiediagnose erfasst. Insgesamt handelte es sich hierbei um 45680 Personen.

Methoden:

Es wurden von 9733 identifizierten Personen mit Zöliakiediagnose vor dem 20. Lebensjahr nach Ausschluss von Irregularitäten und Patienten mit Diabetesdiagnose vor bzw. im ersten Jahr nach der Zöliakiediagnose, 9243 Personen in die Studie aufgenommen.

Die Diagnose der Zöliakie erfolgte nach den ICD Codes ICD-7, 286.00; ICD-8, 269.00 und 269.98; ICD-9, 579A, und ICD-10, K90.0

Für die Hauptmessung wurden T1D-Diagnosen vor dem 20. Lebensjahr in Betracht gezogen.

Der Diabetes wurde dafür nach den ICD Codes ICD-7, 260; ICD-8, 250, ICD-9, 250, und ICD-10; E10 diagnostiziert.

Ketoazidose und diabetisches Koma wurden nach den ICD Codes ICD-8, 250.07; ICD-9, 250B-C; und ICD-10, E10.0-10.1; (nicht verfügbar für ICD-7) definiert.

Zum Vergleich sozioökonomischer Daten wurden weiterhin Daten von 30216 Personen des Schwedischen Statistischen Amtes herangezogen.

Das Follow-Up zur Einschätzung der Assoziation begann ein Jahr nach Studieneintritt (gleich der stationären Zöliakiediagnose) und endete mit der Entwicklung eines T1D, nach Emigration, Tod, Erreichen des 20. Lebensjahres oder der Studienerfüllung am 31.12.2003. Das Follow-Up zur Einschätzung des Risikos von T1D in den ersten fünf Jahren nach Studieneintritt endete ebenfalls zu den möglichen Zeitpunkten des zuvor erwähnten Follow-Up's.

Zur statistischen Bewertung wurden die Zöliakiepatienten nur mit ihren jeweilig passenden alters- und geschlechtsspezifischen Kontrollpersonen verglichen.

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

In einigen Analysen wurden auch die Personen, die im ersten Jahr nach Studienbeginn einen Diabetes entwickelten einberechnet. Diese wurden unter der Annahme einbezogen, dass die Zeitspanne bevor sich der Einfluss der GFD entwickelt hat, und noch Entzündungen des Darms vorliegen, als Gegenüberstellung dienen kann.

Die statistische Analyse wurde mit SPSS Version 11.0 (SPSS, Chicago, IL) durchgeführt.

Ergebnisse:

Von den untersuchten Zöliakiepatienten war die Mehrzahl weiblich. Der Median des Alters bei Diagnose von T1D lag sowohl bei Patienten mit vorheriger Zöliakie als auch bei den Kontrollpersonen bei 10 Jahren. Die Zeit zwischen der Zöliakiediagnose und protokollierter Diagnose des T1D betrug 8,1 Jahre (Median; Spanne: 1,0-18,7) und 8,3 Jahre (Median; Spanne: 1,0-19,1) bei den Kontrollpersonen.

Die Ergebnisse in Tabelle 8 zeigen ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Zöliakiepatienten, einen späteren T1D zu entwickeln (HR=2,4 (95% CI 1,9-3,0)), im Vergleich zu den Kontrollpersonen, die einen HR von 1,0 aufweisen.

Der Einfluss des Alters der Zöliakiediagnose konnte keine statistisch signifikanten Daten erbringen (P=0,221). Auch die Berücksichtigung des sozioökonomischen Index, mit einer nur kleineren Gruppe mit diesbezüglichen Daten, zeigte keinen Effekt auf das Risiko eines Typ-1-Diabetes, weder bei den Zöliakiepatienten noch bei den Kontrollpersonen (HRs=2,4; beide P <0,001; basierend auf 58 positiven Ereignissen von 5836 Personen mit Zöliakie und 105 positiven Ereignissen von 24380 Kontrollpersonen). Unter Einbezug der Diabetesdiagnose im ersten Jahr nach der Zöliakiediagnose, betrug der HR=3,9 (95% CI 3,2-4,8, P<0,001; basierend auf 167 positiven Ereignissen von 9484 Personen mit Zöliakie und 211 positiven Ereignissen von 46954 der Kontrollpersonen) für das Risiko eines T1D bei Zöliakie.

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

Tabelle 8: Risiko eines späteren Diabetes Typ 1 vor dem 20. Lebensjahr in Beziehung zum Zöliakiestatus (Ludvigsson, J. F. et al., 2006, S. 2486)

	Type 1 diabetes				Ketoacidosis or diabetic coma		
	n	Events	HR (95% CI)	P	Events	HR (95% CI)	P
No celiac disease	45,680	199	1.0		45	1.0	
Any celiac disease	9,243	96	2.4 (1.9–3.0)	<0.001	22	2.3 (1.4–3.9)	0.001
Age at first recorded celiac disease diagnosis (years)							
0–2	7,090	77	2.2 (1.7–2.9)	<0.001	19	2.3 (1.3–3.9)	0.004
3–20	2,153	19	3.4 (1.9–6.1)	<0.001	3	2.9 (0.7–12.2)	0.143
Sex							
Male	3,889	37	1.9 (1.3–2.9)	0.001	8	1.5 (0.7–3.4)	0.301
Female	5,354	59	2.7 (2.0–3.8)	<0.001	14	3.3 (1.7–6.6)	0.001

Events refers to the number of positive events before end of follow-up (diagnosis of type 1 diabetes or ketoacidosis/diabetic coma). Estimates derived from Cox regression internally stratified for sex, age, year of study entry, and county of residence (e.g., children with celiac disease diagnosed before the age of 3 years were at 2.2-fold increased risk of developing subsequent type 1 diabetes before the age of 20 years).

Das Risiko einen T1D in den ersten fünf Jahren nach Zöliakiediagnose zu entwickeln wurde mit einem HR 2,7 (95% CI 1,7-4,2) ermittelt (Ergebnis nicht dargestellt). Dieses statistisch signifikante Ergebnis beruht auf 29 positiven Ereignissen unter den Zöliakiepatienten und 54 positiven Ereignissen in der Kontrollgruppe.

Es konnte in dieser Studie außerdem die statistische Signifikanz eines erhöhten Risikos (HR 2,3) von späteren Ketoazidosen bei Zöliakiepatienten ermittelt werden (siehe Tabelle 8). Nach Zuordnung des Geschlechts konnte nur ein signifikantes Ergebnis für die weiblichen Patienten festgestellt werden. Unter Einbeziehung des sozioökonomischen Indexes auf das Risiko von Ketoazidosen ist eine geringe Reduktion des HR von 2,2 auf 1,8 zu beobachten. Die Reduktion der statistischen Signifikanz im Vergleich zur Hauptgruppe kann hierbei auf die geringere Anzahl der Personen zurückgeführt werden. Unter Einbezug der Personen mit auftretender Ketoazidose im ersten Jahr nach Zöliakiediagnose beträgt der HR 3,5 (95% CI 2,2-5,4; P<0,001; basierend auf 34 positiven Ereignissen unter den Zöliakiepatienten und 47 positiven Ereignissen unter den Kontrollpersonen).

Diskussion:

In der nationalen Kohortenstudie mit 9243 Zöliakiepatienten und 45680 gesunden Kontrollpersonen stellte sich eine statistisch signifikante Assoziation der Zöliakie mit einem zwei- bis dreifach erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines späteren T1D heraus. Auch das Auftreten von Ketoazidose bzw. diabetischem Koma vor dem 20. Lebensjahr bei Zöliakiepatienten erbrachte statistisch signifikante Ergebnisse.

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

Zwischen den Risiken der Entwicklung eines T1D nach Diagnose der Zöliakie vor dem zweiten Lebensjahr im Vergleich zur Zöliakiediagnose nach dem zweiten Lebensjahr, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden.

Die Assoziation beider Erkrankungen kann auf verschiedene Faktoren, wie genetische Anfälligkeit und Umweltfaktoren zurückgeführt werden. Gluten ist der notwendige Faktor für Zöliakie und steht ebenfalls im Verdacht für das Risiko der Entwicklung eines T1D, besonders in Bezug auf die Säuglings- und Kleinkindernahrung, von Bedeutung zu sein.

Interessant ist ebenfalls, dass die Risikoabschätzung eines auf die Zöliakie folgenden T1D wesentlich geringer ist, als die Ausbildung einer Zöliakie nach der Diabetesdiagnose. Ludvigsson et al. vermuten hierfür, dass die Zöliakie mit einer möglichen leichteren Symptomatik erst später diagnostiziert wird während ein vorliegender schwerer Verlauf des T1D mit einem früheren symptomatischen Beginn auffälliger ist. Betrachtet man die Ergebnisse unter Einbezug der Patienten, die im ersten Jahr nach Zöliakiediagnose einen Diabetes entwickelt haben, so war das Risiko für den T1D auch höher. Eine weitere Vermutung zur geringeren Risikobewertung, einer zuerst diagnostizierten Zöliakie im Vergleich zur Zöliakiediagnose nach vorliegendem Diabetes, wird in der Entzündungsdauer gesehen. Nach Diagnose der Zöliakie halten die Entzündungsprozesse noch über einen gewissen Zeitraum an, welche zu diesem Zeitpunkt auch das Risiko für einen Diabetes erhöhen können. Mit abnehmender Entzündung würde demnach aber auch das Risiko für einen Diabetes sinken. Dieser Einfluss einer nachwirkenden Entzündung wurde minimiert indem Patienten, bei denen im ersten Follow-Up-Jahr Diabetes diagnostiziert wurde, aus der Risikoabschätzung ausgeschlossen wurden.

In Bezug auf die Hypothese, dass eine frühe Zöliakiediagnose (vor dem zweiten Lebensjahr), die mit einer früheren Einführung der GFD einhergeht, auch das Risiko für T1D minimiert, konnte keine starke Evidenz ermittelt werden.

Die Risikoeinschätzung des T1D kann als gering beurteilt werden, wenn in Betracht gezogen wird, dass 95% der Zöliakiepatienten HLA-DQ2 positiv sind und auch das Risiko für einen Diabetes Typ 1 mit dieser HLA-Charakterisierung erhöht ist (odds ratio 3,5 unter weißen Europäern).

Bewertung:

Ein Vorteil dieses Studienaufbaus ist neben der hohen Anzahl der Zöliakiepatienten eine gleichzeitig hohe Anzahl von Kontrollpersonen, womit eine hohe statistische Aussagekraft gewährleistet werden kann. Jeder Zöliakiepatient wurde ferner mit entsprechenden Kontrollpersonen verglichen die seines Alters und Geschlechts entsprachen.

Um potentielle Bias auszuschließen wurden Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach Zöliakiediagnose einen klinisch manifesten T1D entwickelten, nicht in die statistische Risikoberechnung einbezogen bzw. nur gesondert aufgeführt. Positiv zu bewerten ist ebenfalls die hohe Anzahl der ausgewählten Kontrollpersonen, die nach den Kriterien Alter, Geschlecht, Kalenderjahr und Wohnregion mit den Zöliakiepatienten verglichen wurden.

Nach den AHCPR Kategorien kann dieser Studie in die Evidenzklasse IIa zugeordnet werden, da es sich um eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung handelt.

Die vorliegende Studie von LUDVIGSSON et al. zeigt, dass ein geringes signifikant erhöhtes Risiko für Zöliakiepatienten besteht einen späteren T1D zu entwickeln. Außerdem zeigen die angeführten Erklärungen Ausgangspunkte für eine mögliche Assoziation auf. Aus diesem Ansatz heraus können weitere Hypothesen zur Ursachenforschung erstellt und studiert werden.

Weitere groß angelegte, prospektive Studien sind notwendig um ermitteln zu können, in welchem Lebensabschnitt und welcher Reihenfolge Immunreaktionen beider Erkrankungen einsetzen und sich manifestieren.

STUDIE: PRÄVALENZ TYP 1-DIABETES-SPEZIFISCHER AUTOANTIKÖRPER UND BESTIMMTER HLA-MUSTER BEI ZÖLIAKIE

(SCHILLING, I. et al., 2003, S. 185-189)

Ziel:

Unter der Fragestellung, ob es auch ein erhöhtes Risiko für den T1D unter Zöliakiepatienten gibt, wurden Diabetes-assoziierte AK und genetische Faktoren bei Patienten mit glutensensitiver Enteropathie bestimmt.

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

Teilnehmer:

Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um 68 Zöliakiepatienten, darunter 60 Kinder und Jugendliche im Durchschnittsalter von 14,6 Jahren und acht Erwachsene im Durchschnittsalter von 41,7 Jahren, aus der Gruppe ambulant betreuter Personen aus der Universitätsklinik Dresden.

Das Durchschnittsalter der Kinder und Jugendlichen bei Diagnose der Zöliakie betrug im Mittel 4,7 Jahre im Vergleich zu 33,2 Jahren in der Erwachsenenengruppe.

Methodik:

Bei allen Patienten, die zwischen 1995 und 2000 in Behandlung waren, wurden Blutentnahmen durchgeführt. Es erfolgte eine Bestimmung der Antikörper GADA (Glutamatdecarboxylase-Antikörper), IA-2A (Tyrosinphosphatase IA-2-Antikörper), ICA (Inselzell-Antikörper) und IAA (Insulin-Antikörper).

Durch die Bestimmung der HLA-Phänotypen HLA-DRB1*- und -DQB1* Allele sollte ebenfalls eine mögliche Korrelation mit den Antikörpern untersucht werden.

Von den Studienteilnehmern willigten 36 Patienten einer HLA-Typisierung ein.

Ergänzend wurde bei Autoantikörper-positiven Zöliakiepatienten nach einem Jahr ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT), sowie eine Nüchternblutzucker- und Uringlukosebestimmung durchgeführt.

Ergebnisse:

Die Ergebnisse zeigen, dass 9% der Patienten GADA-, 12% IA-2A- und 31% IAA-, aber in keinem Fall ICA entwickelt haben (siehe Tabelle 9). Mehr als ein Marker war bei fünf der 68 Personen ermittelt worden. Ein Kind mit positiven Autoantikörpern war zum Untersuchungszeitpunkt bereits seit drei Jahren an T1D erkrankt.

Tabelle 9: Häufigkeit Diabetes-assoziiertes Antikörper bei 68 Zöliakiepatienten (48 weiblich, 20 männlich) (Schilling, I. et al., 2003, S. 186)

	GADA n (%)	IA-2A n (%)	ICA n (%)	IAA n (%)
Anzahl untersuchter Seren	68 (100)	68 (100)	68 (100)	68 (100)
insgesamt negativ	62 (91)	60 (88)	68 (100)	47 (69)
insgesamt positiv	6 (9)	8 (12)	0 (0)	21 (31)
darunter schwach positiv	5	6	0	17

GADA (= glutamic acid decarboxylase-antibodies), IA-2A (= insulinoma-associated protein2-antibodies), ICA (= islet cell antibodies) und IAA (= insulin-autoantibodies).

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

Der nach einem Jahr durchgeführte OGTT zeigte keinen pathologischen Glukosestoffwechsel bei den Zöliakiepatienten mit positiven Antikörpern, und erbrachte somit den Ausschluss bereits zerstörter β -Zellmasse.

Für die HLA-Typisierung fand sich die Konstellation HLA-DR3-DQ2/ HLA-DR7-DQ2 mit 31% am häufigsten unter den 36 Zöliakiepatienten bei denen die HLA-Typisierung vorgenommen wurde.

Tabelle 10 zeigt die in der Studie ermittelten HLA-Typisierungen in Bezug auf die detektierten Antikörper. Demnach wurden GADA vermehrt bei DR3/DQ2, IA-2A bei DR3, DR4, DR6/DQ2 und DQ3 detektiert. Die IAA traten gehäuft mit den HLA-Sequenzen DR3, DR7 bzw. DQ2 und DQ3 auf.

Tabelle 10: Assoziation der HLA-Typisierung und Diabetes-assoziiertes AAK bei 36 Zöliakiepatienten (Schilling, I. et al., 2003, S. 188)

HLA-Typisierung		Anzahl	
Chromosom 1	Chromosom 2	n (%)	nachgewiesene AAK
HLA-DRB1*03-DQB1*02	HLA-DRB1*07-DQB1*02	11 (31)	1*GADA; 2*IA-2A; 1*IAA; 2*GADA+IAA
HLA-DRB1*03-DQB1*02		7 (19)	3*IAA
HLA-DRB1*03-DQB1*02	HLA-DRB1*11-DQB1*0301	4 (11)	1*IA-2A
HLA-DRB1*03-DQB1*02	HLA-DRB1*15-DQB1*06	2 (6)	
HLA-DRB1*03-DQB1*02	HLA-DRB1*01-DQB1*05	2 (6)	1*GADA+IAA (Diabetes bekannt)
HLA-DRB1*07-DQB1*02	HLA-DRB1*11-DQB1*03AF	2 (6)	1*IAA
HLA-DRB1*04-DQB1*03DPP	HLA-DRB1*07-DQB1*02	1 (3)	
HLA-DRB1*04-DQB1*03DPP		1 (3)	1*IA-2A
HLA-DRB1*07-DQB1*02	HLA-DRB1*12-DQB1*0301	1 (3)	
HLA-DRB1*07-DQB1*03CF	HLA-DRB1*13-DQB1*03AF	1 (3)	1*IAA
HLA-DRB1*11-DQB1*02	HLA-DRB1*07-DQB1*02	1 (3)	1*IAA
HLA-DRB1*15-DQB1*06	HLA-DRB1*16-DQB1*05	1 (3)	
HLA-DRB1*03-DQB1*02	HLA-DRB1*14-DQB1*05	1 (3)	1*IA-2A
HLA-DRB1*03-DQB1*02	HLA-DRB1*09-DQB1*03CF	1 (3)	

GADA (= glutamic acid decarboxylase-antibodies), IA-2A (= insulinoma-associated protein2-antibodies) und IAA (= insulin-autoantibodies)

Diskussion:

Zusammenfassend lässt sich aus dieser epidemiologischen Studie schließen, dass die Häufigkeit von Diabetes-assoziierten Antikörpern bei Zöliakiepatienten

geringfügig erhöht zu sein scheint. Ferner ist eine genetische Assoziation beider Erkrankungen zu vermuten.

Viele Studien befassen sich vorrangig mit dem Auftreten meist asymptomatischer oder silenter Zöliakieformen bei Diabetespatienten. Nach den Aussagen anderer Autoren wird der autoimmune Diabetes durch eine unerkannte bzw. unbehandelte Zöliakie getriggert. Anzunehmen ist auch, dass gemeinsame immunologische Mechanismen eine Rolle bei beiden Erkrankungspathogenesen spielen.

Aber auch ein starker genetischer Aspekt scheint nahe liegend. Ein starker Zusammenhang wird ausgehend von HLA-Klasse-II-Molekülen angenommen. Aus dieser Studie wiesen 78% der Zöliakiepatienten mindestens ein HLA-DR3-Molekül auf.

Ferner können die Autoren aus ihren Ergebnissen keine Empfehlungen für Screening-Untersuchungen von Insel-Autoantikörpern bei Zöliakiepatienten geben, da für Zöliakiepatienten unter Voraussetzung der Einhaltung einer strengen GFD bisher kein erhöhtes Risiko für einen T1D im Vergleich zur Normalbevölkerung ermittelt werden konnte.

Bewertung:

Die Anzahl der untersuchten Gruppe ist nicht ausreichend um eine gesicherte Aussage zur Prävalenz des Diabetes formulieren zu können. Die Ergebnisse wurden mit bisherigen Resultaten aus anderen Studien verglichen und bewertet.

Für diese Studie wurden Antikörpermessungen durchgeführt, die allein noch nicht auf eine Diabetesmanifestation schließen lassen. Dazu bedarf es Studien mit einem längeren Follow-Up Zeitraum, um diese Fälle auswerten zu können.

Jedoch kann auf Grundlage eines statistisch geringen Teils der Zöliakiepatienten mit Diabetes-assoziierten AK gezeigt werden, dass mögliche gemeinsame Ursachen oder immunologische Zusammenhänge bestehen können, die weiterhin in einer größeren Teilnehmergruppe untersucht werden müssen.

Nach den Kategorien der AHCPR lässt sich für diese vergleichende und beobachtende Untersuchung die Evidenzklasse III vergeben.

Diese Ergebnisse von LUDVIGSSON (2006) und SCHILLING (2003) stimmen tendenziell mit ähnlich angelegten, deskriptiven Studien überein. So zeigte sich

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

bei diagnostizierten Zöliakiepatienten ein relativ geringer Teil mit zirkulierenden Diabetes-assoziierten AAK. (VITORIA, J. C. et al., 1998, S. 47ff)

In der Studie um GALLI-TSINOPOULOU et al. (1999) wiesen sogar 23% der untersuchten Zöliakiepatienten unter GFD und normaler intestinaler Morphologie zirkulierende pankreatische AAK auf. So waren bei 17% der Zöliakiepatienten zwei Diabetes-assoziierte Autoantikörper (GADA und IA-2A) präsent (siehe Abbildungen 6 und 7).

Sieben der 30 Zöliakiepatienten (23%) zeigten hohe GAD-Antikörperwerte, die auch bei 28 Diabetespatienten auftraten, aber bei keiner Person in der Kontrollgruppe (Abbildung 7). In der Untersuchung der GAD-AK zeigten 23% der Zöliakiepatienten, sowie 93% der Diabetespatienten und keiner der gesunden Kontrollpersonen, positive Antikörpertiter. (GALLI-TSINOPOULOU, A. et al., 1999, S. 119ff)

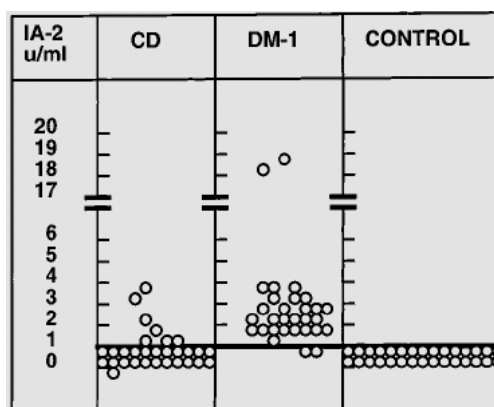


Abbildung 6: IA-2 der Zöliakiepatienten (n=30), der DM-1 Patienten (n=30), der gesunden Kontrollpersonen (n=30). Die horizontale Linie zeigt den cut-off Wert an (0,9 U/ml). (Galli-Tsinopoulou, A. et al., 1999, S. 121)

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

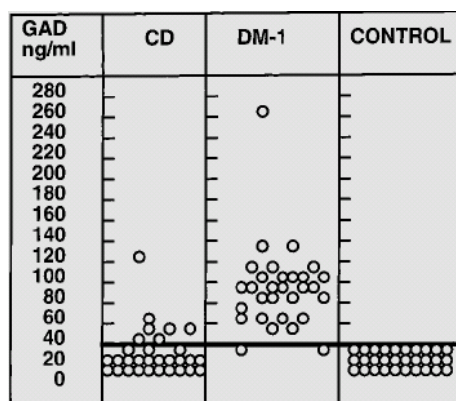


Abbildung 7: GAD-AK der Zöliakiepatienten (n=30), der DM-1 Patienten (n=30), der gesunden Kontrollpersonen (n=30). Die horizontale Linie zeigt den cut-off Wert an (32 ng/ml). (Galli-Tsinopoulou, A. et al., 1999, S. 121)

In weiteren Studien ist ebenfalls zu beobachten, dass ein Teil der neu diagnostizierten T1D-Patienten bereits bei Diabetesdiagnose Zöliakie-assoziierte AK aufzeigen, und nach der Dünndarmbiopsie war bei allen, bis auf einen Patienten, eine abgeflachte Mukosa nachweisbar. Daraus vermuten die Autoren, dass die Zöliakie bereits präsent war. (VITORIA, J. C. et al., 1998, S. 47ff) (BARERA, G. et al., 2002, S. 835)

Tabelle 11: Befunde bei den Diabetes mellitus Typ 1 Patienten mit bestätigter Zöliakie (Vitoria, J. C. et al., 1998, S. 49)

Patient	Sex	HLA	Age at diagnosis (years)		Findings at CD diagnosis			Findings after 2-year follow-up		
			CD	IDDM	AGA ^a (AU)	EMA ^b (dilution)	Small bowel biopsy	CD-suggestive symptoms/signs	AGA (AU)	EMA (dilution)
40361	F	DR3/DR6	8.2	6.4	0.50	≥1:5	SVA	Diarrhea/weight-loss	0.02	Negative
40176	F	DR3	7.7	7.2	0.75	≥1:5	SPVA	—	0.05	Negative
31223	M	DR3/DR7	10.4	9.8	0.92	≥1:5	SVA	—	0.03	Negative
41040	F	DR3/DR4	3.1	2.1	0.34	≥1:5	SPVA	—	0.05	Negative
41200	M	DR4/DR6	10.7	4.9	0.33	≥1:5	SVA	—	0.04	Negative
72214	M	DR1/DR3	2.4	1.8	0.19	≥1:5	SVA	—	0.03	Negative

AGA, antigliadin antibodies; CD, celiac disease; EMA, antiendomysial antibodies; GAD, glutamic acid decarboxase; IDDM, insulin-dependent diabetes mellitus; SVA, subtotal villous atrophy; SPVA, severe partial villous atrophy.

^a Cutoff value, 0.085 AU (arbitrary units).

^b Cutoff value, 1:5 serum dilution.

Darüber hinaus zeigte sich in verschiedenen Studien, dass die meisten Diabetespatienten keine klassischen Symptome der Zöliakie aufweisen. (KORDONOURI, O., 2002, S. 12) Dies präsentiert auch die Studie von VITORIA et al. (1998). Dort weißt nur eins von sechs Kindern klassische gastrointestinale Symptome auf, während die Anderen, die positiv auf Zöliakie getestet wurden, asymptomatisch waren (siehe Tabelle 11).

SCHILLING (2004) weist die Häufigkeit silenter Zöliakie unter den Typ-1-Diabetikern zwischen 4,4 bis 6,3% aus, wohingegen eine Spanne von 2,0

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

bis 8,5% für das Vorliegen einer manifester Zöliakie bei T1D kalkuliert wird (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Assoziation verschiedener Autoimmunerkrankungen mit einer manifesten und einer silenten Zöliakie. n.u. = nicht untersucht (Schilling, J., 2004, S. 4)

Erkrankung	Häufigkeit einer	
	manifesten Zöliakie	silenten Zöliakie
Typ 1 Diabetes	2,0-8,5%	4,4-6,3%
Hashimoto Thyreoiditis	2,0-4,8%	4,4%
M. Addison	0,1-7,3%	5,2%
Perniziöse Anämie	0,2%	n.u.
Autoimmune Hepatitis	1,1-4,0%	n.u.

3.3.2 Die Immunantwort

Der Einfluss der genetischen Disposition durch bestimmte HLA-Gene bezieht sich auf die Regulation der Immunantwort. Es wird davon ausgegangen, dass die Toleranzinduktion gestört, und somit die B-Zell Autoimmunität ausgelöst wird. Ferner haben spezifische HLA-Gene möglicherweise einen größeren Einfluss auf die T-Zell-Selektion als andere HLA-Gene. Die Selektion der Lymphozyten unterliegt hierbei der Kontrolle der HLA-Antigen-T-Zellrezeptor-Erkennung. Dabei ist die Bindung und Präsentation von körpereigenen Strukturen (Selbstantigenen) durch HLA-Moleküle eine Grundvoraussetzung für die immunologische Toleranz. (MEHNERT, H. et al., 2001, S. 35)

Die Zerstörung der duodenalen Mukosa bei der glutensensitiven Enteropathie beruht auf einer überwiegenden Th1-Antwort. Durch einen vorausgehenden Permeabilitätsdefekt (siehe Kapitel 4.3) wird vermehrt Gluten in die Lamina propria aufgenommen und durch das Enzym tTGC in seiner Struktur verändert, so dass Neopeptide entstehen. Diese werden den T-Zellen durch die APC's präsentiert. Die T-Zellen sezernieren dann Zytokine wie TNF- α . (SCHMID, S., 2002, S. 7f) Auch IFN- γ sind im Biopsiegewebe von Zöliakiepatienten unter Glutenbelastung nachweisbar. (STENSON, W. F. et al., 2001, S. 699) Im weiteren Verlauf werden die intestinalen Fibroblasten zur Freisetzung von Matrix-Metallo-Proteinasen

angeregt, die dann zur Zerstörung der Dünndarmmukosa führen. (SCHMID, S., 2002, S. 7f)

Auch im Ablauf der Immunantwort bei T1D wird angenommen, dass die T-Zellen, speziell die CD4+ T-Zellen, die maßgeblichen Effektorzellen bei der Zerstörung der Insulinbildenden Zellen des Pankreas sind. Die Zytokinbildung der CD4+ T-Zellen verschiebt die Immunantwort in Richtung einer Th1-Antwort, die mit der zellulären Immunität assoziiert ist. Dabei handelt es sich überwiegend um die Zytokine IFN- γ , TNF- α und IL1 β . Für die Entwicklung des T1D, so wird angenommen, sind jedoch beide Subpopulationen der T-Zellen (CD8+ und CD4+) notwendig. Am Tiermodell der non-obese-diabetic (NOD) –Maus, sowie in vitro Untersuchungen an humanem Zellmaterial konnte gezeigt werden, dass zwei Stufen der Insulitis in der Pathogenese des autoimmunen Diabetes ablaufen. Hierbei vollzieht sich ein Ungleichgewicht zwischen Th1- und Th2- Immunantwort, die durch Verschiebung der Zytokinbildung zugunsten der Th1- Antwort verläuft. (WALDHÄUSL, W. K. et al., 2004, S. 29) (SCHMID, S., 2002, S. 7f)

In der folgend vorgestellten Studie wird die Immunaktivierung des Dünndarms bei T1D-Patienten untersucht, da vermutet wird, dass das Darmimmunsystem in die Pathogenese des T1D involviert ist.

STUDIE: IMMUNOLOGIC ACTIVITY IN THE SMALL INTESTINAL MUCOSA OF PEDIATRIC PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES

(WESTERHOLM-ORMIO, M. et al., 2003, S. 2287-2295)

Ziel:

Ziel dieser Studie war es, die Immunaktivierung an Dünndarmbiopsien von 31 pädiatrischen Diabetes Typ 1 Patienten zu charakterisieren.

Teilnehmer:

Die Einteilung der 31 Kinder mit Diabetes mellitus Typ 1 erfolgte in drei Gruppen:

- (1) Diabetespatienten mit normaler Villi Struktur und ohne Zöliakie-Marker;
- (2) Diabetespatienten mit normaler Villi Struktur und positiven IgA-EMA oder tTG-AK – bezeichnet als potentielle Zöliakie;
- (3) Diabetespatienten mit diagnostizierter, unbehandelter Zöliakie.

Methoden:

Zur Charakterisierung wurden IL-1 α , IL-2, IL-4, IFN- γ und TNF- α bei 21 Patienten ermittelt. Darüber hinaus wurden auch die Lymphozytenaktivierung und HLA-Klasse-II-Antigene des Epitheliums untersucht. Ferner wurden von den 31 Patienten sowie von 12 weiteren Kindern mit T1D die spezifischen Mengen der genannten Zytokine, die CCR-4 als auch CCR-5 mRNA, bewertet.

Von den 32 jejunalen Proben (bei einem Patienten wurden zwei Biopsien durchgeführt), lag bei 16 Patienten eine normale Mukosamorphologie vor, mit negativen Zöliakie-assoziierten AK.

Bei 14 Patienten wurden EMA und tTG-AK negativ getestet, wobei zwei negativ und 12 positiv für Gliadin-IgA oder -IgG erfasst wurden. Bei acht Patienten wurde eine Zöliakie diagnostiziert.

Jejunale Biopsien wurden zusätzlich von 12 alters- und geschlechtsentsprechenden gesunden Kontrollpersonen durchgeführt. Eine Dünndarmbiopsie ist jedoch nicht ohne Grund vertretbar. Daher wurden Kontrollpersonen herangezogen, bei denen aufgrund beobachteter Wachstumsretardierung, gastrointestinaler Symptome, positiver Anti-Gliadin-AK oder einer Kombination dieser Untersuchungen stattfanden. Die Histologie des Jejunum war bei allen Kontrollpersonen normal, auch die EMA- und tTG- AK waren negativ.

Ergebnisse:

Das HLA-DQ2-Heterodimer, das mit der glutensensitiven Enteropathie assoziiert ist, war bei vier von acht Patienten mit T1D und Zöliakie nachweisbar, als auch bei sechs von acht T1D-Patienten mit potentieller Zöliakie und bei drei von 16 T1D-Patienten mit normaler Mukosa. Die intraepithelialen Zytokine, wie IFN- γ , waren bei Diabetespatienten mit Zöliakie als auch Diabetespatienten mit potentieller Zöliakie signifikant erhöht im Vergleich zu denen mit normaler Mukosa.

Ferner konnte, im Vergleich zu Kontrollpersonen, eine höhere Dichte der Zytokine IL-1 α - und IL-4-positiven Zellen bei T1D-Patienten in der Lamina propria gefunden werden. Darüber hinaus korrelierte die Dichte der Zytokine IFN- γ mit dem Ausmaß der Zöliakie (siehe auch Tabelle 13).

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

Tabelle 13: radioaktive in situ Hybridisierung der mukosalen Proben (Westerholm-Ormio, M., 2003, S. 2293)

Patients with type 1 diabetes and:	Positive cells in the epithelium (cells/area)	Positive cells in the lamina propria (cells/area)	
	IFN- γ	IFN- γ	IL-4
Normal mucosa (n = 8)	0.17 (0.11–0.29)	0.37 (0.27–0.58)*	0.44 (0.40–0.48)*
Potential CD (n = 5)	0.69 (0.59–0.93)†	1.01 (1.0–1.16)*	0.48 (0.48–0.67)†
CD (n = 8)	2.37 (1.61–2.81)‡§	1.88 (1.43–2.08)‡§	0.87 (0.67–0.95)†
Controls (n = 12)	0.10 (0.09–0.13)	0.12 (0.11–0.13)	0.11 (0.09–0.16)

Data for study groups are medians (interquartile ranges). * $P < 0.01$ vs. control subjects. † $P < 0.05$ vs. patients with type 1 diabetes and normal mucosa and control subjects. ‡ $P < 0.001$ vs. patients with type 1 diabetes and normal mucosa and control subjects. § $P < 0.05$ vs. patients with type 1 diabetes and potential CD.

Die Untersuchungen der IL-4 zeigten, dass die Dichte dieser Zytokine bei Diabetespatienten mit Zöliakie und potentieller Zöliakie höher waren als bei Patienten mit normaler Mukosa und bei den Kontrollpersonen. Im Vergleich der IL-4 mRNA-positiven Zellen waren diese bei Diabetespatienten mit normaler Mukosa häufiger vorzufinden als bei den Kontrollpersonen.

Diskussion:

Die Ergebnisse der Studie zeigen eine erhöhte Immunaktivität mit Veränderungen des Dünndarmepithels bei pädiatrischen Diabetespatienten. Daneben sind die HLA-Klasse-II-Antigene auch bei Patienten mit strukturell normalem Darm vermehrt vertreten, was darauf hin deutet, dass eine erhöhte Kapazität der Antigenpräsentation vorliegt.

Weiterhin konnte in diesem Studienkollektiv beobachtet werden, dass diese Ergebnisse nicht auf das Vorhandensein der Zöliakie-assoziierten Risikoallele HLA-DQB1*0201 und HLA-DQA1*0501 beschränkt waren. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass der T1D mit der Aktivierung des Darmimmunsystems assoziiert ist und nicht nur mit Risikoallelen der Zöliakie. Zudem konnte eine erhöhte IL-4 mRNA Expression bei T1D-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen nachgewiesen werden. IL-4 wird spontan von Darm-stammenden Immunzellen abgegeben, welche weiterhin die epitheliale Permeabilität erhöhen. Es wird angenommen, dass diese bei T1D erhöht ist. Auch bei Diabetespatienten ohne vorhandene Zöliakie, liegen aktivierte Lymphozyten in der Lamina propria vor. Für die Effekte an den insulinproduzierenden Pankreaszellen wird vermutet, dass die involvierten Lymphozyten zwischen Darm und Pankreas zirkulieren. Dies konnte in bisherigen Studien an NOD-Mäusen und T1D-Patienten nachgewiesen werden, da autoreaktive Zellen bei der Inselinfiltration Darm-assoziierte Homing-

Rezeptoren aufweisen. Transfer-Experimente an NOD-Mäusen konnten zeigen, dass bereits vor der Infiltration der pankreatischen Inselzellen diabetogene Immunzellen im mesenteralen Immunsystem zu finden sind. Die Beobachtungen weisen auf eine starke Beteiligung des Darmimmunsystems in die pathogenetischen Abläufe des T1D hin. Ebenso konnten diätetische Präventionsmaßnahmen im Tiermodell des autoimmunen Diabetes andeuten, dass die Veränderungen des Dünndarmimmunsystems die autoimmune Zerstörung der β -Zellen möglicherweise veranlasst.

Bewertung:

Diese Untersuchung gibt einen Hinweis darauf, dass das Darmimmunsystem in die Pathogenese des T1D involviert ist. Die Studie kann als Anhaltspunkt zur Erklärung der Konkordanz der Zöliakie und des T1D berücksichtigt werden. Jedoch weisen die Ergebnisse auch darauf hin, dass Zöliakie-assoziierte HLA-Allele nicht in jedem Fall vorliegen müssen um diese Immunantwort für einen T1D auszulösen. Übereinstimmend zeigen sowohl der T1D als auch die Zöliakie Th1-Zellen in der Mukosa auf, die IFN- γ produzieren.

Nach den AHCPR Kategorien kann diese Studie in die Evidenzklasse IIb eingestuft werden. Es handelt sich um eine vergleichende Studie ohne Randomisierung.

3.3.3 Zusammenspiel von Genetik und Umweltfaktoren

Es wird ein komplexes Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umweltfaktoren bei der Krankheitsentstehung beider Erkrankungen vermutet, da die prädisponierenden genetischen Faktoren nicht in jedem Fall zur Entwicklung der jeweiligen Erkrankung führen. Die exogene Ätiologie, die zur Ausbildung der Krankheit auf Grundlage der genetischen Erkrankungsanfälligkeit führen kann, ist für beide Erkrankungen nicht abschließend geklärt.

Es wird jedoch angenommen, dass die Krankheitsentwicklung bereits in frühen Lebensjahren beginnt. Daher wird vermutet, dass Umwelteinflüsse in den ersten beiden Lebensjahren einen besonderen Einfluss nehmen. Unter Anderem stehen Stillgewohnheiten, Impfungen oder/ und Virusinfekte in der Diskussion. Für den T1D stehen enterovirale Infekte, besonders durch das Coxsackie Virus, im

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

Verdacht durch Molekulare Mimikry und Kreuzreaktion die Immunreaktion auch gegen die körpereigenen Zellen zu richten. (PILGRAM, J., 2000, S. 10)

Es ist belegt, dass der entscheidende Auslöser der glutensensitiven Enteropathie das Gluten ist. Weiterhin wird diskutiert, ob Gluten auch als Trigger des T1D und anderer Autoimmunerkrankungen fungiert. (BONIFACIO, E., 1998, S. 258f) (POCECCO, M., 1995, S. 1432f)

Im Tierexperiment und in epidemiologischen Studien konnte eine abnehmende Diabetes-Inzidenz durch glutenfreie Ernährung beobachtet werden. (FUNDA, D. P., 1999, S. 323ff) Ferner scheinen bei frühzeitiger Diagnose der glutensensitiven Enteropathie und folgender glutenfreier Ernährung die zöliakiespezifischen AAK aber auch Insel-AAK (nur in einem frühen präklinischen Stadium möglich) abzusinken. Somit kann die GFD möglicherweise einen präventiven Einfluss auf die Entwicklung weiterer Autoimmunerkrankungen nehmen (VENTURA, A. et al., 2000, S. 264). (SCHMID, S., 2002, S. 9) (KORDONOURI, O., 2002, S. 16)

KNIP et al. (2005) nennen in ihrem Review aus verschiedenen Untersuchungen mit Evidenz mehrere Punkte, die eine kritische Rolle von exogenen Faktoren neben der genetischen Prädisposition bei der Entwicklung des autoimmunen Diabetes unterstützen. So entwickeln nur etwa 10% der Personen mit diabetes-anfälligen HLA-Typen aus dieser Prädisposition tatsächlich einen klinisch manifesten autoimmunen Diabetes.

Ein weiterer Punkt bezieht sich auf die Untersuchungen von monozygoten Zwillingen, wobei die paarweise Konkordanz des T1D zwischen 13 bis 33% liegt. Dies kann zum einen darauf deuten, dass ein ungeteilter Kontakt zu einem oder mehreren Umweltfaktoren besteht, oder zum anderen eine erworbene genetische Diskonkordanz vorliegt.

Daneben wird die variierende Erkrankungsinzidenz verschiedener Regionen angeführt, deren teilweise enormer Inzidenzunterschied weniger mit einer genetischen Prädisposition gerechtfertigt werden kann. Ebenso ist seit den letzten 50 Jahren eine Erhöhung der Inzidenz beobachtbar. Darüber hinaus weist immer mehr Evidenz darauf hin, dass der Prozentsatz von Personen mit Hochrisiko HLA-Genotypen unter neu diagnostizierten T1D Patienten über die letzten Jahre abgenommen, aber die HLA-Genotypen mit geringerem Risiko oder sogar

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

protektiven HLA-Typen in dieser Population zugenommen haben. Ein weiterer Punkt, der die Vermutung unterstützt, dass diabetogene Trigger eine große Rolle in der Pathogenese des T1D spielen, sind Ergebnisse aus Migrationsstudien in Populationsgruppen. Diese zeigen, dass Personen die von einer Region mit niedriger Inzidenz in eine Region mit höherer Inzidenz umgesiedelt sind, ebenfalls einen Anstieg der Erkrankungsinzidenz aufweisen. (KNIP, M. et al., 2005, S. S125f) (BIROS, E. et al., 2005, S. 195f)

Auch für die Zöliakie erklärt das Vorliegen einer genetischen Prädisposition nicht allein die Prävalenz der Erkrankung. Nur etwa 1,3% der Population in den entwickelten Ländern äußert eine Zöliakie, obwohl sich die Mehrheit der Bevölkerung in diesen Ländern täglich von glutenhaltigen Lebensmitteln ernährt. Zur tatsächlichen Manifestation der Erkrankung müssen daher neben der genetischen Disposition und Glutenaufnahme noch weitere Faktoren die Entwicklung der Zöliakie fördern. (KNIP, M. et al., 2005, S. S127) (STENSON, W. F. et al., 2001, S. 699)

Eine Erklärung dafür, dass nur ein geringer Teil genetisch prädisponierter Personen bei beiden Erkrankungen klinisch manifest wird, ist noch nicht ausreichend bekannt und kann daher nur vermutet werden. In diesem Zusammenhang könnte die Abwesenheit eines Faktors, wie z. B. der genetischen Erkrankungsempfänglichkeit, das Ausbleiben eines kritischen und zeitlich abgestimmten Triggers oder die Abwesenheit der Aussetzung eines steuernden Antigens, die Ausbildung der jeweiligen Erkrankung verhindern. (KNIP, M. et al., 2005, S. S126f)

3.3.3.1 Genetische Übereinstimmungen der Zöliakie und des Diabetes Typ 1

Die Voraussetzung zur Entwicklung beider Erkrankungen ist die genetische Prädisposition, die bei beiden Erkrankungen eine Relation zu Genen des Immunsystems aufweist. (SEEGER-BÜTTNER, B. et al., 2004, www.diabetespartner.de) (MEHNERT, H., 2001, S. 34)

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

KNIP et al. (2005) stellen in ihrem Review die bisher untersuchten Zusammenhänge der Zöliakie und des T1D in folgender Tabelle 14 zusammen.

Tabelle 14: Merkmale von Zöliakie und Diabetes mellitus Typ 1 (Knip, M. et al., 2005, S. S127)

Features of celiac disease and type 1 diabetes				
Characteristic	Celiac disease		Type 1 diabetes	
Genetics	HLA DQ2 (>85%) (HLA DQ8)	} Account for ~50%	HLA DQ8 HLA DQ2	} (>90%) } Account for ~50%
	Non-HLA genes, account for ~50%		Non-HLA genes, account for ~50%	
Trigger of target cell damage	Infection?		Infection?	
Driving antigen	Gluten		Dietary?	
Autoantibodies	Reticulin antibodies, endomysial antibodies, tissue transglutaminase antibodies		Insulin autoantibodies, GAD and IA-2 antibodies	
Outcome	1 of 15-20 with HLA-conferred susceptibility progresses to clinical disease		1 of 15-20 with HLA-conferred susceptibility progresses to clinical disease	

Demnach sind beide Erkrankungen sowohl durch HLA- als auch Nicht-HLA-Gene charakterisiert. (BIROS, E. et al., 2005, S. 194) Die HLA-Gene beschreiben hierbei etwa 50% der Familienhäufungen beider Erkrankungen. Die anderen 50% werden Umweltfaktoren, die beide Erkrankungen beeinflussen bzw. Nicht-HLA-Genen, zugesprochen. (KNIP, M. et al., 2005, S. S127)

SCHMID (2002) zählt sowohl die HLA-DR3 DQ2 zu den Genorten, die mit beiden Erkrankungen assoziiert sind, als auch das IDDM3 Gen auf Chromosom 15q26. (SCHMID, S., 2002, S. 7) Es hat sich aber bereits herausstellen können, dass bei beiden Erkrankungen die genetische Determination einen großen Einfluss birgt, dies jedoch nicht der einzige Parameter zur Ausbildung der Erkrankungen ist. (ABIRU, N., 2001, S. 593)

So lässt sich das gehäufte gemeinsame Auftreten von Zöliakie und T1D auf ein vermehrtes Vorkommen von Personen mit prädisponierenden HLA-Haplotypen zurückführen. [This is] „resulting in a susceptibility for diabetes in patients with celiac disease, rather than a common disease pathogenesis.“ (STENSON, W. F. et al., 2001, S. 698)

In der Studie von SCHILLING et al. (2003), die bereits in Kapitel 3.3.1 vorgestellt wurde, konnte die HLA-Konstellation HLA-DR3-DQ2/ HLA-DR7-DQ2 mit 31% am häufigsten unter den Zöliakiepatienten gefunden werden. Von diesen Kindern wies der größte Teil einen positiven AAK-Status auf. Jedoch entwickelte nur ein Kind unter dieser HLA-Konstellation einen manifesten Diabetes. Die insgesamt

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

ermittelten HLA-DR3 Konstellationen lagen bei 78% der Patienten vor, die HLA-DQ2 bei 92%, HLA-DQB1*03 bei 33%.

In Bezug auf Tabelle 10 zeigte sich, dass die ermittelten Diabetes-assoziierten Autoantikörper GADA, IA-2A und IAA vermehrt mit den Risikoallelen HLA-DQB1*02 und HLA-DQB1*03 einhergingen. Dieses HLA-DR3- und HLA-DQ2-Muster ist vermehrt bei beiden Erkrankungen zu finden.

Ebenso weisen die Ergebnisse darauf hin, dass das HLA-DQB1*06 protektiv gegenüber dem T1D zu wirken scheint, auch wenn DR4 und/ oder DR3 vorliegen. Bei drei der untersuchten Kinder trat dieses protektive Allel auf. Keines dieser Kinder zeigte während des Untersuchungszeitraumes Diabetes-assoziierte AAK.

Ein Schwerpunkt der Assoziation beider Erkrankungen kann somit in der genetischen Prädisposition gefunden werden. Verschiedene Studien „verweisen aufgrund bestehender Kopplungsungleichgewichte zwischen Krankheitsgenen und verschiedenen HLA-Genen (A1, B8, DR3, DQ2) auf das Vorkommen dieses HLA-Musters bei beiden Erkrankungen.“ (SCHILLING, J. et al., 2003, S. 188f)

3.3.3.2 Gluten als möglicher Trigger für den Diabetes mellitus Typ 1

Als möglicher Umwelttrigger für den T1D wird das Gluten vermutet.

In einer Analyse am Tiermodell der NOD-Maus wurde der Einfluss von Gluten auf die Diabetesinzidenz untersucht. Dazu wurde die erste Generation der Mäuse in zwei Gruppen eingeteilt, wobei eine Gruppe Glutenfreie-, die andere Gruppe eine Standard-Altromin-Diät erhielt. Beide Ernährungsmodelle enthielten den gleichen Milch- und Vitaminanteil. Die weiblichen Nachkommen, eingeteilt in zwei Gruppen mit jeweils 28 Tieren, wurden wiederum mit Standard Altromin- oder glutenfreien Altromin Pallets ernährt. Im Folgenden wurden die Tiere 320 Tage im Zuge der vorliegenden Studie auf ihre Diabetesinzidenz untersucht. Ab dem 80. Lebensstag der Tiere wurden tägliche Untersuchungen auf Diabetes durchgeführt, sowie ein wöchentlicher Test auf Glukosurie. Eine Diagnose auf Diabetes wurde gestellt, wenn die Glykämie einen Wert über 22 mmol/l über mind. drei Tage aufwies.

Die Ergebnisse dieser Interventionsuntersuchung an NOD-Mäusen zeigte nach 320 Tagen bei den Tieren unter der Standard Diät (64%) eine signifikant erhöhte

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

Diabetesinzidenz ($\chi^2=15,8$, $p=0,00007$) im Vergleich zu denen unter GFD (15%). Ergänzend konnte bei den Tieren unter GFD ebenfalls ein späterer Beginn (244 ± 24 Tage) des T1D festgestellt werden als bei denen unter Standard Diät (197 ± 8 Tage). Diese Studie zeigte im Tiermodell, dass die frühe Einführung der glutenfreien Altromin Diät sowohl eine starke Wirkung auf die Reduktion der Diabetesinzidenz hatte, als auch den Diabetesbeginn verzögerte. Dies zeigt eine mögliche Verwicklung von Gluten, in der Assoziation des T1D mit der glutensensitiven Enteropathie, auf. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf humane Abläufe in der Diabetes- und Zöliakiepathogenese und –Ätiologie ist jedoch nicht direkt möglich. Es kann lediglich einen Hinweis auf mögliche Zusammenhänge geben, die weiter in humanen Untersuchungen bestätigt werden müssen. (FUNDA, D. P. et al., 1999, S. 323ff)

In einer prospektiven Studie um VENTURA et al. (2000) zeigten Zöliakiepatienten eine durchaus höhere Prävalenz zu Diabetes Typ 1-abhängigen Serum-AAK als die gesunde Kontrollgruppe. Mehr noch schienen diese AAK glutenabhängig zu sein, da sie nach Einführung einer glutenfreien Diät wieder verschwanden. Nach einer weiteren großen italienischen Studie scheint auch die Prävalenz für weitere Autoimmunerkrankungen mit dem Alter bei Diagnose der glutensensitiven Enteropathie, oder in anderen Worten: der Dauer der Gluten-Gabe, zu korrelieren. Ebenso konnte die These, dass eine früh beginnende GFD Zöliakie-assoziierten Autoimmunerkrankungen vorbeugen kann, in weiteren Studien unterstützt werden. (VENTURA, A. et al., 2000, S. 263ff)

Folgend werden verschiedene Untersuchungen zum Einfluss von Gluten auf die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 1 bzw. T1D-assoziierten AAK vorgestellt.

STUDIE: DURATION OF EXPOSURE TO GLUTEN AND RISK FOR AUTOIMMUNE DISORDERS IN PATIENTS WITH CELIAC DISEASE.

(VENTURA, A. et al., 1999, S. 297-303)

Ziel:

Ziel dieser nationalen Multizenter Studie war es, die Beziehung zwischen der Prävalenz von autoimmunen Störungen bei Zöliakie und der Dauer der Glutenbelastung zu untersuchen.

Teilnehmer:

Die Teilnehmer wurden in drei Gruppen eingeteilt. Das Auswahlkriterium für die Gruppe A (Zöliakiepatienten) war ein aktuelles Alter zwischen 10 und 25 Jahren. Gruppe A umfasste 909 Zöliakiepatienten (512 weiblich) mit einem Durchschnittsalter von 16,1 Jahren $\pm 3,8$ Jahre. Diese Gruppe wurde in drei Untergruppen, in Bezug auf ihr Alter bei Diagnose, unterteilt (A1: < 2 Jahre; A2: 2-10 Jahre; A3 >10 Jahre).

Die weitere Einteilung der Gruppen erfolgte in Gruppe B, mit 1268 gesunden Kontrollpersonen mit einem Durchschnittsalter von 20,8 Jahren $\pm 4,5$ Jahre, sowie Gruppe C bestehend aus 163 Morbus Crohn Patienten mit einem Durchschnittsalter von 28,8 Jahren ± 10 Jahre.

Methoden:

Vorab wurden die Teilnehmer der Gruppen A und C einer Evaluation auf die Anwesenheit von autoimmunen Störungen anhand eines strukturierten Fragebogens und Überprüfung von Patientencharts unterzogen. Derselbe Fragebogen wurde auch von den Teilnehmern der Gruppe B mit Unterstützung von kurzfristig trainiertem Personal ausgefüllt.

Bei den Zöliakiepatienten wurde die für diagnostische Zwecke durchgeführte Glutenbelastung und -dauer aufgezeichnet.

Ergebnisse:

Die Ergebnisse der Prävalenz von autoimmunen Störungen ist in Abbildung 8 dargestellt und zeigt ein signifikant höheres Risiko der Gruppe A (Zöliakiepatienten) im Vergleich zu den gesunden Studienteilnehmern (14% vs. 2,8%; $P < 0.000001$) aber nicht im Vergleich zur Gruppe C (Morbus Crohn Patienten) (12,9%).

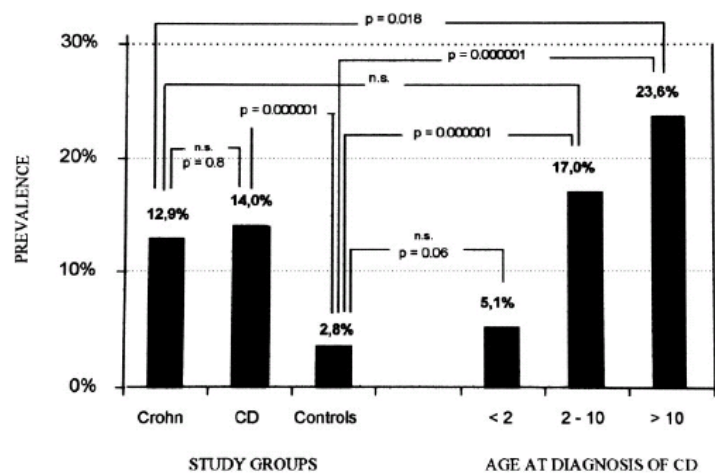


Abbildung 8: Prävalenz von Autoimmunstörungen bei Patienten mit Morbus Crohn, Zöliakie (CD) und im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit Zöliakie nach Alter bei Diagnose (in Jahren) (Ventura, A. et al., 1999, S. 299)

Auch konnte eine steigende Prävalenz von autoimmunen Störungen mit steigendem Alter der Diagnose beobachtet werden (siehe Abbildung 9). In Gruppe A3 war die Prävalenz von autoimmunen Störungen signifikant höher als in Gruppe C. Gruppe A1 umfasste 19 der 374 Zöliakiepatienten. Die Prävalenz dieser Gruppe war im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen jedoch nicht signifikant erhöht (5,1% vs. 2,8%).

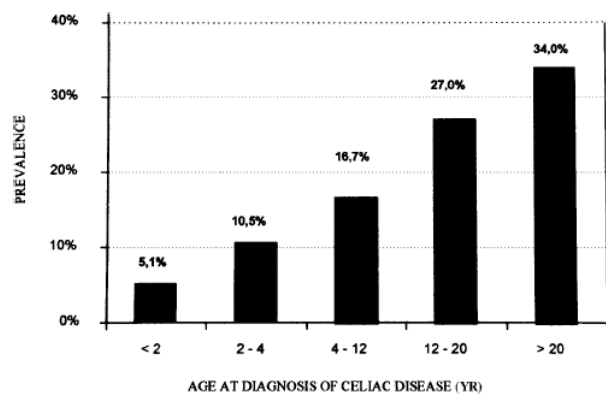


Abbildung 9: Prävalenz von Autoimmunstörungen nach Alter bei Zöliakiediagnose (Ventura, A. et al., 1999, S. 299)

Im log. Regressionsmodell wurde die Prävalenz autoimmuner Störungen als abhängige Variable eingesetzt. Die Ergebnisse zeigten hier, dass weder das aktuelle Alter noch das Geschlecht signifikant zur Vorhersage der Prävalenz autoimmuner Störungen beitrugen. Das Alter bei Diagnose der Zöliakie war die einzige signifikante Variable für die Voraussage.

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

Ergänzend zeigte der exponentielle Regressionskoeffizient eine erhöhte Aussicht für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen von 1,1% pro Erhöhung des Diagnosealters um ein Jahr.

Anzumerken ist weiterhin, dass bei 22,5% der Untersuchten eine Zöliakie diagnostiziert wurde bevor eine Autoimmunerkrankung festgestellt wurde. Eine Autoimmunerkrankung wurde bei 4,15% der Zöliakiepatienten diagnostiziert. Diese Prävalenz weicht jedoch nicht von der der Kontrollpopulation ab.

Tabelle 15 zeigt die Prävalenz verschiedener autoimmuner Störungen in den verschiedenen Gruppen.

Tabelle 15: Prävalenz einzelner Autoimmunerkrankungen bei Personen mit Zöliakie, Morbus Crohn und Kontrollpersonen (Ventura, A. et al., 1999, S. 300)

Disease	Celiac disease n (%)	Control n (%)	P ^a	Crohn's disease n (%)
IDDM	36 (3.9)	0	0.000000	0
DH	32 (3.5)	3 (0.2)	0.000017	0
Epilepsy and calcification	14 (1.5)	0	0.000006	0
Alopecia	12 (1.3)	7 (0.6)	0.048	0
Connective tissue disease	12 (1.3)	7 (0.6)	0.049	17 (10.4)
Autoimmune thyroiditis	11 (1.2)	9 (0.7)	0.16	2 (1.2)
Autoimmune hepatitis	10 (1.1)	0	0.001	0
Atrophic gastritis	8 (0.9)	3 (0.2)	0.038	0
Psoriasis	8 (0.9)	4 (0.3)	0.072	2 (1.2)
Cerebellar ataxia	4 (0.4)	0	0.03	0
Ulcerative colitis	2 (0.2)	3 (0.2)	0.65	NA
Immune anemia or neutropenia or thrombocytopenia	2 (0.2)	3 (0.2)	0.65	0
Addison's disease	1 (0.1)	0	0.41	0
Multiple diseases	16 (1.7)	2 (0.15)	0.000046	0

NA, Not applicable.

^aFisher exact test, celiac disease vs. control.

Unter der Betrachtung der Entwicklung eines T1D zeigten die Zöliakiepatienten eine Prävalenz von 3,9%. Im Vergleich dazu entwickelte keiner der Patienten mit Morbus Crohn und keiner der gesunden Kontrollpersonen einen Diabetes.

Von 374 Zöliakiepatienten, die vor dem zweiten Lebensjahr diagnostiziert wurden, entwickelten 5,1% eine autoimmune Störung. Dabei war die Prävalenz derer, die einer Glutenbelastung unterzogen wurden signifikant höher im Vergleich zu denen die keiner Glutenbelastung ausgesetzt waren. Bei einer durchschnittlichen Glutenbelastung von 42,3 Monaten entwickelten 11 der 134 Zöliakiepatienten eine autoimmune Störung. Die 123 restlichen Personen die keine autoimmune Störung entwickelten wurden im Durchschnitt 16,1 Monate mit Gluten belastet.

Im Vergleich der Prävalenzwerte von autoimmunen Störungen bei Patienten, die keiner Glutenbelastung unterzogen wurden lag diese bei 3,3%, während die Prävalenz bei einer Glutenbelastung von weniger als 12 Monaten 3,65% betrug,

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

bei einer Glutenbelastung zwischen 13 bis 36 Monaten 9,1% und bei über 36 Monaten 26,3%.

Diskussion:

Diese Studienergebnisse zeigen, dass die Prävalenz von jungen erwachsenen Zöliakiepatienten signifikant höher ist als die der allgemeinen Bevölkerung. Die Prävalenz für autoimmune Erkrankungen bei Zöliakiepatienten ist mit denen der Morbus Crohn Patienten vergleichbar. Die Assoziation zwischen Zöliakie und autoimmunen Störungen kann auf einen gemeinsamen genetischen Hintergrund wie HLA-Antigene zurückgeführt werden.

Tatsächlich konnte, nach Ausgrenzung des aktuellen Alters, das Alter der Diagnose der Zöliakie als bester Vorhersagewert ermittelt werden. Unter genetisch prädisponierendem Hintergrund kann die Dauer der Glutenaufnahme Einfluss auf die Entwicklung von autoimmunen Erkrankungen haben. Es wurde beobachtet, dass Zöliakiepatienten, die früh diagnostiziert und behandelt wurden, keine höhere Prävalenz für autoimmune Erkrankungen aufwiesen als die gesunde Kontrollgruppe. Wurde die Zöliakie nach dem 10. Lebensjahr diagnostiziert, hatten diese Patienten eine siebenfach erhöhte Prävalenz für autoimmune Erkrankungen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Weiterhin erlauben zwei weitere Punkte die Annahme, dass die Dauer der Glutenaufnahme eine entscheidende Rolle in der Entwicklung autoimmuner Störungen bei Zöliakiepatienten spielt. Zum einen wurde eine assoziierte Autoimmunerkrankung in den meisten Fällen (77,5%) vor der Zöliakie diagnostiziert. Diese könnte sich im Verlauf einer undiagnostizierten und unbehandelten Zöliakie entwickelt haben, wie sie in anderen Untersuchungen dargestellt wurden. Zum anderen zeigte diese Studie unter Glutenbelastung von Zöliakiepatienten zu diagnostischen Zwecken eine höhere Prävalenz für autoimmune Erkrankungen der Gruppe. Dies beweist auch die Wichtigkeit der Compliance zu einer lebenslangen, strikten glutenfreien Ernährung.

Die Korrelation zwischen Dauer der Glutenaufnahme und Diabetes mellitus, Dermatitis Herpetiformis und anderen autoimmunen Erkrankungen konnte gezeigt werden. Die Verbesserung von autoimmunen Störungen (mit Haarausfall, Schuppenflechte und Bewegungsstörungen) unter glutenfreier Diät ist nachgewiesen, konnte aber bisher nicht für T1D oder die autoimmune Thyreoiditis

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

beschrieben werden. Die Reversibilität der Autoimmunerkrankungen hängt dabei womöglich von reparativen Fähigkeiten der verschiedenen humanen Gewebe ab und der Dauer der Immunaggression.

Zusammenfassend zeigt die Zöliakie ein überzeugendes Modell nahrungsabhängiger Autoimmunität, in dem Gliadin einem möglichen Trigger für mehrere autoimmune Erkrankungen bei prädisponierten Personen darstellt.

Die Ergebnisse dieser Studie geben einen starken Hinweis darauf, dass die Prävalenz von autoimmunen Störungen bei Zöliakiepatienten von der Dauer der Glutenaufnahme abhängt.

Bewertung:

Die vorliegende nationale Multizenter-Studie kann nach den AHCPR Kriterien in die Evidenzklasse IIa eingestuft werden. Die Ergebnisse der untersuchten Zöliakiepatienten wurden mit denen von gesunden Kontrollpersonen verglichen, um eine Erhöhung der Prävalenz für autoimmune Erkrankungen unter den gegebenen Einflussfaktoren im Vergleich zur gesunden Bevölkerung beurteilen zu können. Die Anzahl der Studienteilnehmer in den einzelnen Gruppen kann mit 909 Zöliakiepatienten, 1268 gesunden Kontrollen und 163 Morbus Crohn Patienten positiv bewertet werden, da eine statistische Aussagekraft gewährleistet werden kann.

STUDIE: ELIMINATION OF DIETARY GLUTEN DOES NOT REDUCE TITERS OF TYPE 1 DIABETES-ASSOCIATED AUTOANTIBODIES IN HIGH-RISK SUBJECTS.

(HUMMEL, M. et al., 2002, 1111-1116)

Ziel:

Ziel war die Untersuchung der Hypothese, dass Gluten das treibende Antigen für die Typ-1-Diabetes-assoziierte Insel-Autoimmunität ist.

Teilnehmer:

Die Teilnehmer wurden aus der Münchener Diabetes Familienstudie rekrutiert. Die Auswahlkriterien beschränkten die Wahl auf Personen unter sechs Jahren, die ein Zwilling oder Nachkomme eines Elternteils mit T1D und positiv für mindestens

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

zwei Autoantikörper (IAA, GADA, IA-2A) von mindestens zwei entnommenen Serumproben waren. Ergänzend mussten sie ein normales Ergebnis eines oralen OGTT zeigen. Sieben Teilnehmer wurden in diese Studie aufgenommen.

Methoden:

Die Teilnehmer wurden auf eine 12monatige GFD gesetzt und nach den 12 Monaten wieder auf eine glutenhaltige Ernährung umgestellt. Während der Untersuchungszeit wurden in Abständen von drei Monaten Gliadin-AK, Insulin-AK, Glutamatdecarboxylase-AK und Tyrosinphosphatase-AK gemessen. Einmal in sechs Monaten wurde ein OGTT durchgeführt. Die Veränderungen der AK-Titer wurden mit den Veränderungen einer beobachteten Kohorte bestehend aus 26 Zwillingen und Nachkommen von Eltern mit T1D, bei denen ähnliche Charakteristika zugrunde lagen, verglichen.

Eine Reduktion der Antikörperlevel wurde definiert als „halbiert“, wenn eine Verringerung um mind. 50% stattfand, ein Anstieg als „Verdoppelung“ wenn mindestens eine Erhöhung um 100% erfolgte.

Ergebnisse:

Die Compliance zur GFD konnte anhand der Testergebnisse auf Gliadin-AK unterstützt werden. Die IgG-Gliadin-AK wurden bei drei Personen vor der Einhaltung der GFD getestet, wobei ein signifikanter Abfall der Gliadin-AK-Level unter GFD beobachtet werden konnte, und nach der Glutenwiederaufnahme sofort wieder anstieg. Dieses Ergebnis spricht für den Gliadin-AK-Test als geeigneten Compliance-Marker, und auch dafür dass diese Teilnehmer sich an die Diät während der Studie hielten.

Am Ende der glutenfreien Phase konnten keine signifikanten Veränderungen der Insel-AK-Level ($P=0,2$) beobachtet werden, im Vergleich zu den Antikörper-Level nach der Wiedereinführung von Gluten ($P=0,4$). Große Verringerungen, von mehr als 50%, unter GFD konnte nur bei einem Teilnehmer beobachtet werden. Dieser entwickelte später einen T1D in der Phase der Glutenwiedereinführung.

Die Diabetes-assoziierten AK stiegen bei vier der Teilnehmer (Fall 2 für IAA, GADA, IA-2A; Fall 4 für GADA, IA-2A; Fall 5 für IA-2A; Fall 6 für IA-2A) während der glutenfreien Periode an, bei zwei Personen fielen sie ab.

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

In der Phase der Wiedereinführung von Gluten in die Ernährung entwickelten Fall 1 und Fall 2 einen manifesten Diabetes mellitus Typ 1. Eine starke Erhöhung der GADA- und IA-2A nach drei Monaten der Wiederaufnahme von Gluten konnte bei Fall 3 beobachtet werden. Ein starker Anstieg der GADA Level nach 12 Monaten der Gluten Wiedereinführungsphase konnte im Fall 4 beobachtet werden.

Am Ende der GFD wurden in drei Fällen reduzierte, in 11 unveränderte und sieben erhöhte Antikörperlevel beobachtet. Im Vergleich dazu konnten nach 12 Monaten nach Wiedereinführung von Gluten bei drei Personen gesunkene, bei 12 Fällen unveränderte und bei drei weiteren gestiegene Antikörperlevel detektiert werden ($P=0,5$). Zum Vergleich konnten nach der 12monatigen Periode in der Kontrollgruppe 10 AK-Reduktionen, 49 unveränderte Level und 19 Erhöhungen beobachtet werden. Auch die drei Fälle ($n=21$) der verringerten Antikörper während der GFD wichen nicht von denen der Kontrollgruppe mit 10 von 78 Fällen ab ($P=1.0$).

Die Progression zum T1D wich in der Interventionsgruppe nicht stark von der Kontrollgruppe ab (siehe Abbildung 10). Alle Personen der Interventionsgruppe und Kontrollgruppe waren unter sechs Jahren und wiesen multiple Insel-AAK und einen normalen OGTT zu Beginn der Studie auf.



Abbildung 10: Risiko der Progression des Diabetes Typ 1 mit Kaplan-Meier Analyse von sieben Personen der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($P=0,8$). (Hummel, M. et al., 2002, S. 1115)

Diskussion:

Diese vorliegende Studie konnte eine AK-Reduktion unter GFD nicht unterstützen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Insel-Autoimmunität durch Eliminierung von Gluten aus der Ernährung in der vorklinischen Phase des Diabetes mellitus Typ 1 nicht verändert wird.

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

Die Beobachtung der Diabetesmanifestationen in der Phase der Glutenwiedereinführung stand in Übereinstimmung mit der natürlichen Erkrankungsgeschichte von Personen mit mehrfacher Antikörper-Positivität aus der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse stehen nicht in Übereinstimmung mit den Befunden von Zöliakiepatienten mit Insel-Autoantikörpern, bei denen nach Einhaltung einer GFD diese Autoantikörper wieder verschwanden. Wobei hier kein direkter Vergleich zu der Studie von VENTURA (2000) gezogen werden kann, da es sich bei der Interventionsgruppe nicht um erstgradige Verwandte von Diabetes Typ 1 Patienten handelte. Außerdem wiesen nicht alle Teilnehmer der VENTURA-Studie mehr als einen Insel-AAK auf.

Beobachtungen zum Effekt einer GFD auf die Verschiebung des Diabetesbeginns, wie er bei Untersuchungen an NOD-Mäusen beobachtet wurde (FUNDA, D. P. et al., 1999), wurden nicht unternommen.

Es müssen ebenfalls weitere Untersuchungen dazu folgen, ob die Eliminierung von Gluten aus der Ernährung den Antikörperstatus bei Personen mit Diabetesrisiko, noch vor der Ausbildung multipler Insel-Antikörper, beeinflusst.

Es konnte kein Einfluss auf die Insel-AAK-Produktion durch Glutenvermeidung bei Personen ohne Zöliakie mit erhöhtem Diabetesrisiko und vorliegenden multiplen Insel-Autoantikörpern festgestellt werden.

Daraus schließen Hummel et al., dass Gluten, im Gegensatz zur Zöliakie, beim Diabetes mellitus Typ 1 die Autoantikörperproduktion nicht steuert.

Bewertung:

In dieser Interventionsstudie wurde der Einfluss auf den Verlauf der Insel-AAK-Produktion durch Glutenvermeidung an Personen mit einem erhöhten Diabetesrisiko und vorliegenden Autoantikörpern (mind. 2 AAK) getestet. Negativ an dieser Studie ist die sehr geringe Anzahl an Studienteilnehmern zu bewerten, aufgrund derer die statistische Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt ist. Nach den Kriterien der AHCPR kann diese Studie in die Kategorie IIa eingeordnet werden, da es sich um eine gut angelegte kontrollierte Studie ohne Randomisierung handelt.

STUDIE: TIMING OF INITIAL CEREAL EXPOSURE IN INFANCY AND RISK OF ISLET AUTOIMMUNITY

(NORRIS, J. M. et al., 2003, S. 1713-1720)

Ziel:

Ziel der Studie war es die Assoziation zwischen Getreideaufnahme in der Kleinkindernahrung und dem Auftreten von Insel-Autoimmunität zu untersuchen.

Teilnehmer:

Es wurden 1183 Kinder, die entweder durch das Vorhandensein spezifischer HLA-Genotypen oder eines erstgradigen Verwandten mit Typ-1-Diabetes ein erhöhtes Risiko für Diabetes aufwiesen, von ihrer Geburt an in die Studie aufgenommen. Die Kinder erhielten ein Follow-Up von unterschiedlicher Länge von neun Monaten bis neun Jahren. Von 76% der Kinder wurden Belastungs- und Ergebnismessungen ermittelt.

Methoden:

Die Kohortenstudie untersuchte Kinder von ihrer Geburt an von 1994 bis 2002, mit einem durchschnittlichen Follow-Up von vier Jahren.

Blutproben zur Bestimmung von IAA, GADA und IA-2A, wurden 9, 15 und 24 Monate nach Geburt und danach jährlich entnommen. Kinder wurden als Insel-AK-positiv eingeteilt, wenn bei ihnen mindestens ein Insel-AK an mindestens zwei aufeinander folgenden Visiten vorlag und diese positiv an den folgenden Untersuchungen blieben.

Die Daten zur Kinderernährung wurden anhand von Telefonanrufen oder persönlichen Gesprächen zum 3., 6., 9., 12. und 15. Monat aufgenommen. Die retrospektive Erhebung von Daten zur Einführung und Häufigkeit aller Milch- und Formula-Produkte, sowie aller Lebensmittel beschränkte sich dabei auf die jeweils letzten drei Monate.

Die statistischen Analysen wurden mit SAS Version 8 (SAS Institute Inc., Cary, NC) durchgeführt.

Ergebnisse:

Es wurden 85% der Kinder gestillt. Bei 55% der Teilnehmer wurden nach der Muttermilch zuerst Kuhmilch- und Kuhmilchprodukte eingeführt, bei 15% waren es

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

glutenhaltige Lebensmittel, in 6% der Fälle wurde beides zur gleichen Zeit eingeführt. Soja und auf Sojabasis produzierte Formelprodukte waren bei 13% die ersten Lebensmittel nach der Muttermilch. Nur in 7% der Fälle erhielten die Kinder weder Kuhmilch, Getreide, noch Sojabasierende Produkte, sondern hydrolisierte Proteinformulprodukte und Fruchtsäfte. Eine Insel-AAK-Entwicklung wurde bei 34 der 1183 Kinder im Durchschnittsalter von 2,2 Jahren beobachtet. Kinder, die vor dem dritten (HR 4,32; 95% CI, 2,0-9,35) oder nach dem siebten Lebensmonat (HR 5,36; 95% CI, 2,0-9,35) Getreideprodukten ausgesetzt wurden, hatten ein erhöhtes Risiko für Insel-Autoantikörper, im Vergleich zu Kindern, bei denen Getreide zwischen dem vierten und sechsten Monat eingeführt wurde. (Tabelle 17, Model 2) Bei Kindern mit HLA-DRB1*03/04, DQB8-Genotyp bestand demnach ein errechneter HR 5,55 (95% CI, 1,92-16,03) und unter Berücksichtigung der Einführung von Getreide vor dem dritten oder nach dem siebten Lebensmonat ein HR 12,53 (95% CI, 3,19-49,23) (siehe Tabelle 18).

Tabelle 16: Kinderernährung, Charakterisierung der Studienkohorte (Norris, J. M. et al., 2003, S. 1716)

Characteristic	Affected With IA (n = 34)	Unaffected (n = 1149)	Unadjusted Hazard Ratio (95% Confidence Interval)
Age at any cereal exposure, No. (%), mo*			
1-3	13 (38.2)	246 (21.5)	3.03 (1.42-6.44)
4-6	14 (41.2)	804 (70.0)	1.00
≥7	7 (20.5)	98 (8.5)	3.86 (1.56-9.56)
Age at rice cereal exposure, No. (%), mo†			
1-3	12 (35.2)	225 (19.5)	2.74 (1.28-5.85)
4-6	15 (44.1)	770 (67.0)	1.00
≥7	7 (20.5)	154 (13.5)	2.31 (0.94-5.68)
Age at gluten-containing cereal exposure, No. (%), mo‡			
1-3	4 (11.8)	78 (6.7)	2.76 (0.88-8.66)
4-6	11 (32.3)	586 (51.1)	1.00
≥7	19 (55.8)	485 (42.2)	1.95 (0.93-4.11)
Age at cow's milk exposure, No. (%), mo§			
1-3	19 (55.8)	706 (61.4)	0.77 (0.31-1.92)
4-6	6 (17.6)	163 (14.1)	1.00
≥7	9 (26.5)	280 (24.3)	0.89 (0.32-2.49)
Breastfeeding duration, mean, mo	5.86	6.08	0.99 (0.94-1.04)
Breastfed when first exposed to cow's milk, No. (%)	23 (67.6)	710 (61.7)	1.23 (0.60-2.53)
Breastfed when first exposed to cereals, No. (%)	15 (44.1)	585 (50.9)	0.74 (0.37-1.45)

*Any cereal exposure includes intake of cereals, foods, and milks containing rice, oats, wheat, barley, and rye.
†Rice cereal exposure includes intake of any infant cereals, foods, and milks containing rice.
‡Gluten-containing cereal exposure includes intake of infant cereals and foods containing oats, wheat, barley, and rye.
§Cow's milk exposure includes milk-based infant formulas, cow's milk, and all milk-containing foods.

In Bezug auf den HR nach Alter der Einführung von glutenhaltigen Nahrungsmitteln (HR 2,76, 95% CI, 0,88-8,66) im Vergleich zur Einführung von Reis (HR 2,74, 95% CI, 1,28-5,85) in die Ernährung vor dem dritten Lebensmonat, zeigten sich unter beiden Möglichkeiten ähnliche Risikovarianten. (siehe Tabelle 16)

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

In Tabelle 17 ist zu erkennen, dass die Einführung von Reis vor dem vierten und nach dem siebten Monat, verglichen mit der Einführung von Reisbasierenden Produkten zwischen dem vierten und sechsten Monat, ein erhöhtes Risiko für Insel-AAK mit sich bringt.

Tabelle 17: Alter bei Aufnahme von Getreide im Säuglings- und Kleinkindsalter und das Risiko für Insel-Autoimmunität (Norris, J. M. et al., 2003, S. 1717)

Risk Factors	Exposure Categories	Adjusted Hazard Ratio (95% Confidence Interval)
Model 1. Examining the Independent Effects of Rice and Gluten-Containing Cereal Exposures		
Age exposed to rice cereal, mo	1-3	3.20 (1.40-7.34)
	4-6	1.00
	≥7	2.77 (1.07-7.20)
Age exposed to gluten-containing cereals, mo	1-3	2.65 (0.76-9.33)
	4-6	1.00
	≥7	1.70 (0.79-3.66)
HLA genotype	HLA-DRB1*03/04,DQB8 vs other genotypes	7.30 (3.53-15.10)
First-degree relative with type 1 diabetes mellitus	Yes vs no	7.36 (3.42-15.84)
Race/ethnicity	Non-Hispanic white vs other	2.66 (0.79-8.99)
Maternal age	1-Year increase	1.05 (0.98-1.13)
Model 2. Combining Rice and Gluten-Containing Exposures Into an Any Cereal Variable		
Age exposed to any cereals, mo	1-3	4.32 (2.00-9.35)
	4-6	1.00
	≥7	5.36 (2.08-13.77)
Breastfed when first exposed to cereal	Yes vs no	0.50 (0.25-0.99)
HLA genotype	HLA-DRB1*03/04,DQB8 vs other genotypes	8.69 (4.15-18.16)
First-degree relative with type 1 diabetes mellitus	Yes vs no	7.64 (3.55-16.46)
Race/ethnicity	Non-Hispanic white vs other	2.83 (0.83-9.70)
Maternal age	1-Year increase	1.05 (0.98-1.12)

*For each model, all variables were included in the survival analysis model simultaneously.

Selbes konnte auch für das Risiko von Insel-AAK bei Einführung von glutenhaltiger Nahrung (HR 1,95, 95% CI, 0,93-4,11) bzw. von Reisprodukten (HR 2,31, 95% CI, 0,94-5,68) nach dem siebten Lebensmonat ermittelt werden (Tabelle 16). Weder die Stillzeit noch die Einführung von Soja in die Ernährung vor dem dritten oder nach dem siebten Lebensmonat war mit einem Risiko für Insel-AAK assoziiert. Auch unter alleiniger Berücksichtigung der Kinder, die bereits mindestens positiv für einen Insel-AAK waren, lag das Risiko für Insel-AAK nach dem Alter bei Einführung von Getreide (1-3 Monat HR 3,78, 95% CI, 1,38-10,39; >7 Monat HR 7,10, 95% CI, 2,23-22,63) verhältnismäßig ähnlich denen aller Kinder (siehe Tabelle 18).

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

Tabelle 18: Analyse des Alters bei erster diätetischer Aufnahme und Insel-Autoimmunität (IA) nach genetischem Risiko, Definition von beeinflussten Kindern, und Familiengeschichte des Diabetes mellitus Typ 1 (Norris, J. M. et al., 2003, S. 1718)

	Genetic Risk of Type 1 DM		Definition of Affected Children Cases Limited to Those Positive for IA-2	Family History of Type 1 DM	
	HLA-DRB1*03/04,DQB8 Children	Non-HLA-DRB1*03/04,DQB8 Children		Screened General Population (ie, No Family History)	First-Degree Relatives of a Type 1 DM Individual
Affected with IA, No.	18	16	21	12	22
Unaffected with IA, No.	303	846	1149	829	320
Adjusted Hazard Ratio (95% Confidence Interval)					
Any Cereal*					
Age at exposure, mo					
1-3	5.55 (1.92-16.03)†	2.93 (0.95-9.07)†	3.78 (1.38-10.39)‡	8.51 (2.14-33.83)§	3.08 (1.11-8.51)§
4-6	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
≥7	12.53 (3.19-49.23)	2.42 (0.62-9.44)	7.10 (2.23-22.63)	8.40 (1.35-52.37)	4.21 (1.37-13.00)
Cow's Milk*					
Age at exposure, mo					
1-3	1.16 (0.31-4.33)	0.94 (0.26-3.44)	1.53 (0.43-5.39)¶	1.93 (0.24-15.53)#	0.88 (0.30-2.54)#
4-6	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
≥7	1.29 (0.32-5.17)	0.68 (0.14-3.39)	1.14 (0.27-4.78)	1.76 (0.18-16.99)	0.83 (0.25-2.73)
<small>*Note: Separate models were run for cereal exposure and for cow's milk exposure. †Adjusted for family history of type 1 DM, breastfeeding status when cereal introduced, ethnicity, and maternal age. ‡Adjusted for HLA genotype, family history of type 1 DM, breastfeeding status when cereal introduced, ethnicity, and maternal age. §Adjusted for HLA genotype, breastfeeding status when cereal introduced, ethnicity, and maternal age. Adjusted for family history of type 1 DM and breastfeeding status when cow's milk introduced. ¶Adjusted for HLA genotype, family history of type 1 DM, and breastfeeding status when cow's milk introduced. #Adjusted for HLA genotype and breastfeeding status when cow's milk introduced.</small>					

Diskussion:

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen ein erhöhtes Risiko für Insel-AAK bei Einführung von Getreide vor dem vierten bzw. nach dem siebten Lebensmonat. Diese Resultate sprechen für das Vorhandensein eines bestimmten Zeitfensters für die Einführung von Getreide in die Ernährung, außerhalb dessen das Risiko für Insel-AAK bei diabetes-anfälligen Kindern erhöht ist. Ein Erklärungsansatz für die Anfälligkeit bei sehr früher Einführung von Getreideprodukten kann in einem Mechanismus mit unangemessener Immunantwort des noch unreifen Darmimmunsystems bei prädisponierten Kindern gesucht werden. Die Einführung von Getreide in die Ernährung des Kleinkindes nach dem siebten Monat und das beobachtete erhöhte Risiko für Insel-AAK könnte in Zusammenhang mit einer größeren Getreideaufnahmemenge in diesem Alter stehen. So erhielten die Kinder dieser Kohorte nach dem siebten Monat mindestens eine zusätzliche Mahlzeit pro Tag im Vergleich zu den Kindern, bei denen Getreide zwischen dem vierten und bis Ende des sechsten Lebensmonat bzw. vor dem vierten Monat erstmalig eingeführt wurde. Ferner zeigten die Ergebnisse dieser Studie, dass unabhängig von der Einführung getreidehaltiger Produkte in die Ernährung das Risiko für Insel-AAK geringer war, wenn zur selben Zeit zusätzlich gestillt wurde.

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

Außerdem sich ähnelnder epidemiologischer Merkmale der Zöliakie und des T1D und dessen erhöhten Koinzidenz wird die Glutenbelastung als ein potentieller Risikofaktor für den T1D angenommen. In Bezug auf die Ergebnisse von VENTURA et al. (2000) kann diese Hypothese unterstützt werden. So fanden sie heraus, dass bei Diagnose der Zöliakie gleichzeitig Diabetes-assoziierte Antikörper vorlagen, die nach Einführung der GFD wieder verschwanden. Eine gemeinsame Ätiologie beider Erkrankungen kann in diesem Zusammenhang vermutet werden. Jedoch konnte die einjährige Durchführung einer GFD bei sieben Insel-AAK-positiven Patienten von Verwandten mit T1D diesen Effekt nicht bestätigen. Dies spricht wiederum dafür, dass Gluten womöglich kein diabetogenes Antigen in der Pathogenese der Erkrankung ist. In der vorliegenden Studie kommen die Autoren auch zu der Annahme, dass Reis, ein nicht glutenhaltiges Getreide, ebenfalls einen Effekt auf das Risiko für Insel-AAK hat, da die Reiseinführung, verglichen mit der von glutenhaltigem Getreide, zu den unterschiedlichen Zeitpunkten ähnliche Ergebnisse auf das Risiko aufwies. Als weitere Hypothese führen die Autoren an, dass die Gabe von Kohlenhydraten einen Effekt auf das Risiko für Insel-AAK haben könnte, indem sie die Insulinsekretion bei hohen Gaben stärker stimulieren, was in einer erhöhten Expression von Autoantigenen resultiert, die die spätere β -Zell-Zerstörung erhöhen können.

Insgesamt zeigte die Studie kein erhöhtes Risiko für Insel-AAK in Relation zur Stilldauer oder Einführung von Sojaprodukten.

Des Weiteren wies die Untersuchung ein Zusammenspiel genetischer- und umweltbedingter Einflüsse auf, da eine Assoziation zwischen Alter und Insel-AAK stärker bei Personen mit Hoch-Risiko-Genotypen einherging.

Weiterhin konnten Rechnungen zeigen, dass eine Senkung von Insel-AAK bei 50% der Kinder, die zum ersten mal außerhalb des vierten und sechsten Lebensmonats getreidehaltige Speisen erhielten, möglich gewesen wäre, wenn sie Getreide zwischen dem vierten und sechsten Monat erhalten hätten.

Bewertung:

Die vorliegende prospektive Kohortenstudie ermittelte den Einfluss der Säuglings- und Kleinkindernahrung bei Kindern mit erhöhtem Diabetesrisiko. Die Anzahl der untersuchten Personen kann bereits tendenzielle Risikoverschiebungen unter verschiedenen Aspekten der Kleinkindernahrung auf das Risiko für Insel-AAK

zeigen. Jedoch werden zukünftig weitere Ergebnisse groß angelegter, prospektiver Studien benötigt um diese Ergebnisse zu unterstützen. Für die Überarbeitung der gegenwärtigen Richtlinien zur Säuglings- und Kleinkindernahrung besteht derzeit kein Anlass. Weiterführende Studien sollten in diesem Zusammenhang auch die Mengen verabreichten Getreides bei der ersten Einführung dieser Produktgruppe und dessen Einfluss auf das Risiko von Insel-
AAK untersuchen.

Nach den AH CPR Kriterien kann diese Studie in die Evidenzklasse IIb eingestuft werden, da es sich um eine gut angelegte, nicht randomisierte, deskriptive Studie handelt.

3.3.4 Die Gewebstransglutaminase C als gemeinsamer Trigger

Wie bereits in Kapitel 3.1.1 erläutert, ist die Gewebstransglutaminase C in die Pathogenese der glutensensitiven Enteropathie involviert. Ihre, während der klinischen Zöliakie, vorliegenden AK korrelieren mit der Glutenaufnahme. (SBLATTERO, S. et al., 2005, S. 5830)

Aufgrund der Annahme, dass Gluten nicht nur eine Rolle in der Pathogenese der Zöliakie zu spielen scheint, untersuchten SBLATTERO et al. (2005) in einem Tiermodell die Präsenz von tTG-AK im Serum der NOD-Mäuse. Die Ergebnisse zeigten signifikante Serum anti-tTG-AK-Level. Nach Isolierung einzelner Ketten der Antikörperfragmente der tTG, konnte der Nachweise ihrer Herkunft gemacht werden. Dabei stammten diese meist von Lymphozyten aus dem Intestinum und zu einem geringeren Ausmaß auch aus der Milz ab. Dies unterstützt weiterhin die Hypothese, dass im NOD-Maus-Modell eine Störung der intestinalen Immunantwort vorliegt. Jedoch konnte weiterhin anhand dieses Modells beobachtet werden, dass die T-Zell Antwort gegen Gliadin bei NOD-Mäusen unter GFD nicht essentiell war. Das Auftreten von anti-tTG-AK ist also unabhängig von der Glutenbelastung. So muss im Tiermodell davon ausgegangen werden, dass ein alternatives Antigen möglicherweise in der NOD-Maus-Immunität eine Rolle zu spielen scheint. Bei der Zöliakie fungiert Gluten als Substrat für die tTG und unter bestimmten Umständen kann es eine Komplexbildung mit Glutenpeptiden eingehen, wobei dabei nicht nur Glutenfragmente sondern auch tTG von APC's

3 Ursachen der Zöliakie und Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 1

als potentielle Antigene präsentiert werden. Im Falle des NOD-Maus-Modells müsste ein anderes potentielles Antigen, mit einem möglichen Ursprung aus dem Dünndarm, einen ähnlichen Komplex mit der tTG bilden, um eine anti-tTG Antikörperantwort zu initiieren. Jedoch bleibt die Frage offen, ob die anti-tTG Antwort bei NOD-Mäusen einen Faktor für den Beginn eines T1D darstellt. (SBLATTERO, D. et al., 2005, S. 5830ff)

Zu der Frage über einen Zusammenhang zwischen Zöliakie und Diabetes mellitus Typ 1 unter Beobachtung des Einflusses durch die tTG und Glutenbelastung kann bisher für den Menschen keine valide Aussage gemacht werden. Im Tiermodell zeigte sich zwar, dass sich die anti-tTG Antikörperantwort unabhängig von Gluten entwickelte, doch können diese Daten nicht direkt auf den menschlichen Organismus übertragen werden.

4 DAS IMMUNSYSTEM DER INTESTINALEN MUKOSA UND DIE BEEINFLUSSUNG DURCH AUSGEWÄHLTE FAKTOREN

Im Weiteren werden die bereits erwähnten Faktoren, die mit der Verursachung der glutensensitiven Enteropathie assoziiert werden und im Verdacht stehen einen Einfluss auf die Entwicklung des T1D zu haben, aufgegriffen. Dieses Kapitel befasst sich dabei primär mit dem Umweltfaktor Gluten, der als spezifisches Antigen der Zöliakie identifiziert ist. Zunächst wird das Getreideprotein bezüglich seiner toxischen Wirkung chemisch betrachtet. Des Weiteren wird die Reaktion des Immunsystems des Dünndarms auf das Gluten kurz vorgestellt. Besonders das intestinale Immunsystem und seine Barrierefunktion zwischen Umwelt und Organismus bieten Erklärungsansätze, die im Weiteren vorgestellt werden.

4.1 Die intestinale Mukosa

Eine Barriere zwischen Umwelt und Organismus stellt die intestinale Mukosa dar. Sie ist permanent einer physiologischen Antigenexposition ausgesetzt. Diese Antigene sind unter anderem Nahrungsbestandteile, potentiell krankmachende Mikroorganismen, aber auch natürliche Mikroorganismen der Darmflora. Die Herausforderung des speziellen Immunsystems der mukosalen Oberfläche, dem so genannten MALT (mucosa-associated-lymphoid-tissue), und dem des Darms, dem so genannten GALT (gut-associated-lymphoid-tissue), ist es Nahrungsantigene passieren zu lassen, jedoch die potentiellen Antigene zu erkennen und unschädlich zu machen, noch bevor sie andere Gewebe und Organe erreichen können. Hierfür bestehen sowohl anatomische Barrieren als auch unspezifische und spezifische Abwehrmechanismen des Immunsystems.

Das intestinale Immunsystem kann durch seine große Oberfläche als das größte Immunorgan des menschlichen Körpers betrachtet werden.

Das GALT stellt sich zusammen aus den Peyerschen Plaques, Lymphknoten, den Lamina propria-mononukleären Zellen und mesenteralen Lymphknoten. Zur Antigenpräsentation dienen dendritische Zellen und Makrophagen. Zytokinproduzierende Zellen sind die CD8+ T-Zellen und die CD4+ T-Zellen, die je nach Zytokinproduktion in Th1- und Th2-Zellen eingeteilt werden können und vorrangig zytotoxische Prozesse verfolgen.

Zur Digestion und Nährstoffaufnahme müssen die „ungefährlichen“ Antigene der Nahrung und die Antigene der intestinalen Flora toleriert werden um die Barriere

passieren zu können. Diese immunologische Herausforderung ist eine kontrollierte Stimulation des intestinalen Immunsystems, die zur aktiven Hemmung einer Immunantwort führt, aber eine intakte intestinale Barriere voraussetzt.

Ist die intestinale Barriere gestört, so strömen Antigene ungehindert ein. Folglich laufen zelluläre Prozesse ab, die durch aktive Makrophagen, Th1-Zellen und IgG produzierende Plasmazellen verursacht werden. Auf humoraler Ebene wirken vorwiegend Zytokine wie TNF α und IL-12.

Schon bei partiellem Verlust der Barrierefunktion können sich unter Anderem chronische Darmerkrankungen, aber auch Allergien manifestieren. (HOLTMANN, M., 2005, S. 137) (GRASHOFF, K., 2005, S. 425f)

4.2 Gluten

Gluten ist eine Proteinkomponente in einheimischen Getreidesorten wie Weizen, Gerste, Hafer und Roggen.

Die Getreidespeicherproteine sind Albumine, Globuline, Glutenine und Prolamine, die sich weiter unterteilen lassen (siehe Abbildung 11).

Die wichtigsten Glutenproteine sind zum einen die hochmolekulargewichtigen (HMW) Gliadine und zum anderen die niedermolekulargewichtigen (LMW) Gliadine. Die HMW sorgen für die Elastizität des Weizenteigs, die LMW sind dagegen für die Viskosität verantwortlich. Eine weitere Unterteilung der Glutenproteinkomponenten kann in fünf Gruppen erfolgen: die bereits erwähnten HMW, die LMW sowie die ω -, α -, γ -Gliadine. Die Glutenine, die aus den HMW, den LMW und einem Teil der ω -Gliadine bestehen bilden Glutenin. Das Gliadin besteht aus α -, γ -, und dem Rest der ω -Gliadine. (KÖHLER, P. et al., www.hdbi.de) Das Molekulargewicht für diese Proteine liegt zwischen 32 kDa für die α -Gliadine und erreicht 58 kDa bei ω -Gliadinen. (YAMADA, T. et al., 2003, S. 1581f)

Das Gemisch von Wasser und Weizenmehl ergibt die bereits erwähnten viskosen und elastischen Eigenschaften, die zum Brotbacken besonders geeignet sind. Dies ist auf das Vorliegen von Gluten, das zu 90% aus Protein besteht, zurückzuführen. (KÖHLER, P. et al., www.hdbi.de)

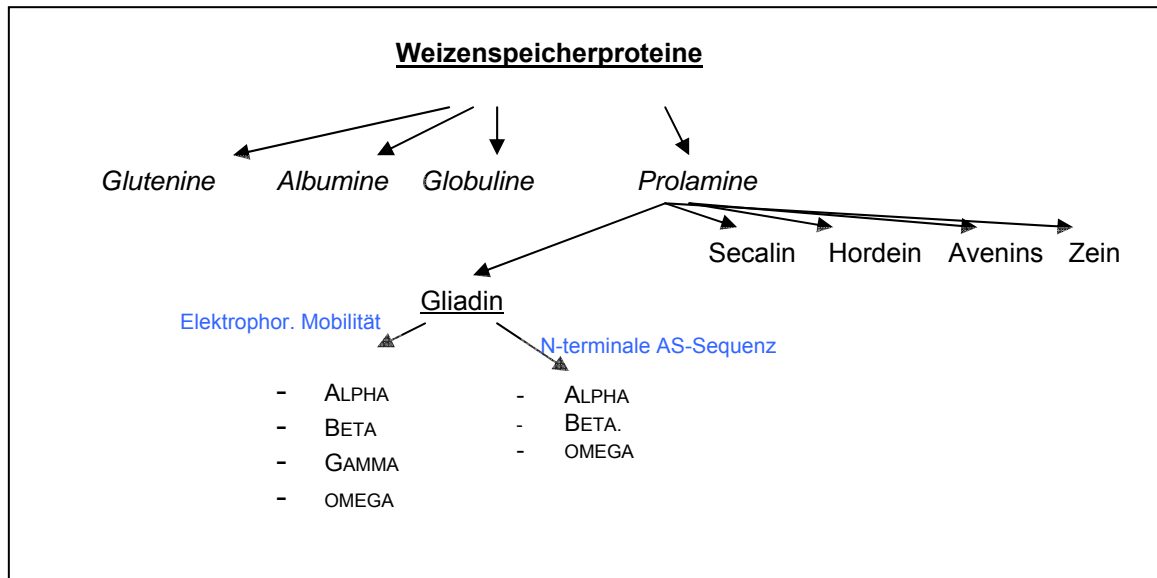


Abbildung 11: Unterteilung der Weizenspeicherproteine nach eigener Darstellung (in Anlehnung an Yamada, T. et al., 2003, S. 1581f)

Weiterhin spielen Disulfidbindungen eine Schlüsselrolle in der Bestimmung der Struktur und Eigenschaften des Glutens. Durch Veränderungen der Thiol-/Disulfid-Struktur des Glutenproteins können Effekte, wie die Oxidierung der Reduktionsmittel, die rheologischen Eigenschaften des Teigs umsetzen. Dabei sind etwa 95% des gesamten Cysteins im Weizenmehl in Disulfidbindungen zu finden. Die LMW- und HMW-Untergruppen der Glutenine formen sowohl intra- als auch intermolekulare Disulfidbindungen und gehen in ihren Aggregatzustand über. (ANTES, S. et al., www.hdbi.de)

Wird Gluten mit Alkohol extrahiert, entstehen lösliche Fraktionen, die Prolamine, und unlösliche Fraktionen, die Glutenine. Dabei sind beide Fraktionen toxisch für die intestinale Mukosa von genetisch prädisponierten Personen. Prolamine besitzen eine Vielzahl an Prolin und Glutamin. Analysen konnten zeigen, dass besonders die Tetrapeptidsequenzen des α -Gliadins für die Immunreaktion bei Patienten mit glutensensitiver Enteropathie von Bedeutung sind. (WIESER, H., 1996, S. 3ff) Vermutlich handelt es sich um eine Reaktion auf die Peptidsequenz mit den Aminosäuren Prolin, Serin und Glutamin. Ebenso wurde ein Peptidfragment, bestehend aus 33 Aminosäuren gefunden, das sowohl Resistenz gegen die Peptidverdauung als auch gegen die Verdauung am Bürstensaum aufweist. Dieses Peptid hat eine starke Affinität zur Transglutaminase und besitzt drei Epitope, die in der Lage sind bei Patienten mit glutensensitiver Enteropathie T-

4 Das Immunsystem der intestinalen Mukosa

Zellen zu aktivieren. Dieser Mechanismus beruht darauf, dass Transglutaminase negativ geladene Peptide, entstanden durch die Desaminierung von Glutaminen zur negativ geladenen Glutaminsäure, innerhalb des Glutens generieren kann. In der Pathogenese der Zöliakie haben T-Zellen zeigen können, dass sie in der Lage sind desaminierte Glutenpeptide zu erkennen. Auch die Transglutaminaseexpression ist bei Zöliakiepatienten erhöht. Es wird übereinstimmend angenommen, dass das Zusammenspiel zwischen CD4+ Zellen und Prolaminpeptidbindungen mit dem Zöliakie-assoziierten HLA-DQ-Molekül einen wichtigen Mechanismus in der Zöliakiepathogenese darstellt. (CONNON, J. J., 2006, S. 1221)

4.3 Zonulin

Studien verknüpfen, in Verbindung mit dem intestinalen Immunsystem, eine erhöhte intestinale Permeabilität mit der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen.

Zonulin, ein humanes Protein mit einer Masse von 47 kDa, steht im Verdacht an der Pathogenese der glutensensitiven Enteropathie, aber auch anderer Autoimmunerkrankungen beteiligt zu sein. Es wird bei unterschiedlichen natürlichen Reizen von der Darmschleimhaut abgegeben. In der akuten Phase der Zöliakie wird Zonulin sezerniert, wobei die tight junctions (tj) geöffnet werden und somit die Darmdurchlässigkeit erhöht wird. (FASANO, A., 2000, S. 1518) Zonulin bindet dabei an spezielle Rezeptoren, die sich an der Oberfläche von Epithelzellen der Darmbarriere befinden. So werden biochemische Prozesse in Gang gesetzt, die zum Beispiel die Kontraktion von Proteinen des Zellskeletts bewirken, wodurch kleine Kanäle in Höhe der Interzellulärräume geöffnet werden. (FASANO, A. et al., 2006, S. 9)

In einem ex vivo Essay war es möglich, unter Laborbedingungen am Gewebe des Intestinums des Rhesus-Affen festzustellen, dass Zonulin die Darmdurchlässigkeit erhöht, jedoch nur im Ileum, nicht aber im Kolon. Somit ist eine transepitheliale Passage ausführbar, die es ebenfalls möglich machte ein Makromolekül, wie das Insulin, nach oraler Gabe zu absorbieren. (CONNON, J. J., 2006, S. 1220)

4 Das Immunsystem der intestinalen Mukosa

Die erhöhte Darmdurchlässigkeit begünstigt im Falle der glutensensitiven Enteropathie somit auch die Absorption von Peptiden, die unter anderem aus der Glutenverdauung selbst stammen. Folglich können sowohl größere Mengen als auch größere Moleküle in die Lamina propria gelangen, die bei genetisch prädisponierten Personen eine Immunreaktion auslösen, die zur Zottenatrophie führt. (FASANO, A. et al., 2006, S. 9) (TOMASI, F., 2006, S. 12f)

Für den autoimmunen Diabetes bei BB-Ratten scheint eine Dysfunktion des Darms voranzugehen, wie unter Einfluss verschiedener Diäten beobachtet werden konnte. (Müller, D. B. et al., 2007, S. 119)

Im Tiermodelle der BB-Ratte zeigten sich stark erhöhte intestinale Zonulinlevel, die bei den Tieren zu einer gesteigerten intestinalen Permeabilität führten, die der Entwicklung von AK gegen die β -Zellen des Pankreas vorangingen. Darauf entwickelte sich bald ein klinisch manifester T1D. (WATTS, T. et al., 2005, S. 2917ff)

Folgend wird eine Studie vorgestellt, die die Assoziation zwischen Zonulin und der erhöhten Darmdurchlässigkeit bei T1D-Patienten untersuchte.

STUDIE: ZONULIN UPREGULATION IS ASSOCIATED WITH INCREASED GUT PERMEABILITY IN SUBJECTS WITH TYPE 1 DIABETES AND THEIR RELATIVES.

(SAPONE, A. et al., 2006, S. 1443-1449)

Ziel:

Ziel dieser Studie war es, die Assoziation zwischen dem Serum Zonulin-Spiegel und der intestinalen Permeabilität, in vivo, bei Patienten mit T1D nachzuweisen. Dafür wurden beide Parameter in unterschiedlichen Stadien des Autoimmunprozesses untersucht.

Teilnehmer:

Insgesamt wurden 339 Patienten mit Typ-1-Diabetes untersucht, sowie 89 erstgradig Verwandte und 97 alters- und geschlechtszugehörige Kontrollpersonen.

Methoden:

An einer randomisierten Untergruppe der Diabetes Typ 1 Patienten (n=36), sowie deren Verwandte (n=56) und einer Kontrollgruppe (n=43) wurden in vivo Untersuchungen der intestinalen Permeabilität anhand eines Laktulose/Mannitol (LA/MA)-Tests durchgeführt.

Retrospektiv wurde die zeitliche Beziehung zwischen dem erhöhten Serum-Zonulinlevel und dem T1D-Beginn untersucht. Hierfür wurden Serum-Lagerungen von Personen mit hohem T1D-Risiko auf ihre Zonulinlevel untersucht. Für diese Analyse wurden die Probanden in drei Gruppen eingeteilt:

- (1) Typ-1-Diabetes Patienten, bei denen die Serumproben nach der Diagnose der Erkrankung entnommen wurden (n=8),
- (2) Personen mit erhöhtem Risiko für die Erkrankung und positiven GAD und/ oder IA-2 Antikörpern, deren Serumproben vor Beginn der Erkrankung gesammelt wurden (n=10),
- (3) Risikopersonen, die im Verlauf der Untersuchung keine Autoimmunität entwickelt haben (n=15).

Ergebnisse:

Patienten mit Typ-1-Diabetes zeigten statistisch höhere Serum-Zonulinlevel als ihre Verwandten und die Kontrollgruppe (siehe Abbildung 12).

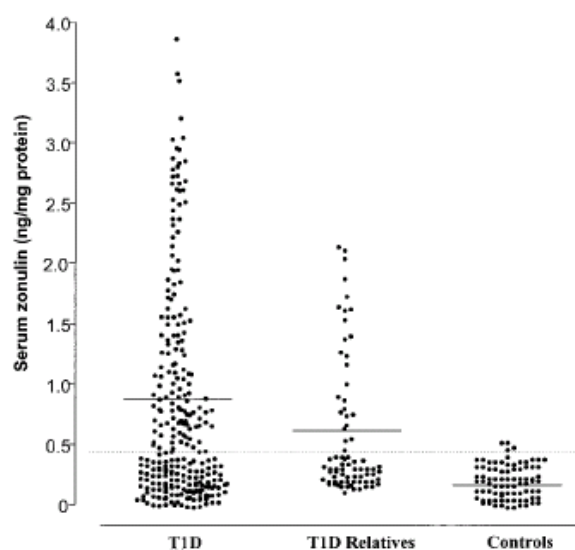


Abbildung 12: Serum-Zonulinlevel bei Personen mit Typ-1-Diabetes mellitus (T1D; n=339), ihren erstgradig Verwandten (n=87), sowie passende alters- und geschlechtszugehörige Kontrollpersonen (n=97) (Sapone, A. et al., 2006, S. 1445)

Die Serum-Zonulinlevel lagen bei 42% der T1D-Patienten und 29% ihrer Verwandten um 2 SD über dem durchschnittlichen Serum-Zonulinlevel. Nur vier Prozent der Kontrollpersonen zeigten einen ähnlich hohen Zonulinlevel. Die intestinale Permeabilität bei den Typ-1-Diabetespatienten und ihren Verwandten war höher als in der Kontrollgruppe (siehe Abbildung 13).

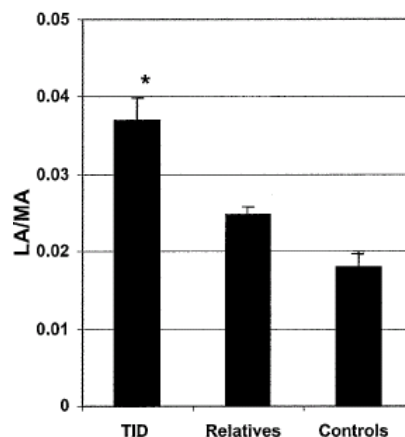


Abbildung 13: Intestinale Permeabilität bei Typ-1-Diabetespatienten (n=36), ihren Verwandten (n=56), und den gesunden Kontrollpersonen (n=43). (Sapone, A. et al., 2006, S. 1446)

Es konnte hierbei eine direkte Korrelation des LA/MA-Quotienten mit dem Serum-Zonulin ($R=0,36$; $P=0,0004$) beobachtet werden. Vier von acht Patienten mit Diabetes Typ 1 zeigten erhöhte Zonulinlevel. Interessanterweise zeigten auch sieben von 10 potentiellen Typ-1-Diabetespatienten (Gruppe 2) erhöhte Zonulinlevel. Vier von diesen sieben Personen entwickelten einen Diabetes Typ 1 nach $3,5 \pm 0,9$ Jahren nach der Serumuntersuchung. In der Gruppe der Risikopersonen (Gruppe 3), die keine Autoimmunität entwickelten, zeigten drei der 15 Personen erhöhte Zonulinlevel. Jedoch konnte keine gleichzeitige Erhöhung der Antikörperwerte beobachtet werden.

Diskussion:

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass besonders bei T1D-Patienten erhöhte Zonulinlevel vorlagen, die mit einer erhöhten intestinalen Permeabilität korrelierten.

Eine Dysfunktion der intestinalen Barriere bei Diabetespatienten wird bereits vermutet. Untersuchungen deuteten darauf hin, dass das GALT eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung des T1D spielt. Unter den β -Zell reaktiven Lymphozyten im Pankreas von Personen mit T1D konnte beobachtet werden,

dass diese in vielen Fällen einen darm-spezifischen Homing-Rezeptor besitzen. Ein wichtiger Faktor für die intestinale Immunantwortmöglichkeit ist der HLA-Komplex. Die Gene der HLA-Klasse-I und -II kodieren dabei die Glykogen-Rezeptoren der APC's, die Peptide binden. Dieser Komplex kann durch bestimmte T-Zell-Rezeptoren in der intestinalen Mukosa erkannt werden. Die Anfälligkeit zu verschiedenen Autoimmunerkrankungen, wie auch dem T1D, ist mit spezifischen HLA-Klasse-I und -II Allelen assoziiert.

Bereits im Tiermodell der BBDP-Ratte konnte gezeigt werden, dass Zonulin in die Pathogenese des autoimmunen Diabetes involviert ist. So wäre ein Zusammenhang zwischen der erhöhten Darmdurchlässigkeit, dem Kontakt von Fremdantigenen aus der Umwelt und der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen bei genetisch prädisponierten Personen möglich. Da nicht jeder genetisch Prädisponierte auch eine Autoimmunerkrankung entwickelt, kann den Umweltfaktoren als Trigger der Erkrankung ein größerer Spielraum bei der Entwicklung dieser beigemessen werden. Hierbei ist der Gastrointestinaltrakt höchstwahrscheinlich das Hauptsystem, in dem Fremdantigene Zugang in den Organismus finden.

Da auch erstgradig Verwandte der T1D-Patienten erhöhte Zonulinlevel aufwiesen, kann weiterhin angenommen werden, dass zwar bei einigen T1D-Patienten der Zonulin-assoziierte Verlust der intestinalen Barrierefunktion notwendig ist für die Entwicklung der Autoimmunität, jedoch ist ausschließlich diese Kondition zur Entwicklung einer Autoimmunität nicht ausreichend. Zonulin, so wird vermutet, ist involviert in das angeborene Immunsystem des Darms. Wenn es dabei in erhöhten Mengen vorliegt scheint es in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen, so wie der glutensensitiven Enteropathie oder dem T1D, eine Schlüsselrolle zu spielen.

Mit diesem Verständnis der Zusammenhänge zwischen der Erhöhung der Zonulinlevel und weiteren Mechanismen können zukünftig neue Ansätze für präventive Maßnahmen geboten werden.

Bewertung:

Nach den AHCPR Kategorien entsprechen die Daten dieser Studie der Evidenzklasse Ib. Die Anzahl der Studienteilnehmer mit 339 Personen kann bereits gute statistisch signifikante Ergebnisse erbringen, jedoch müssen weitere Studien an einer größeren Personenzahl durchgeführt werden um eine konkrete Aussage zur intestinalen Permeabilität unter Einfluss von Zonulin auf die Entwicklung des T1D machen zu können.

4.4 Therapiemaßnahmen

Aus den bisher dargestellten Einflüssen, die die Entwicklung der glutensensitiven Enteropathie bei genetischer Prädisposition fördern, können speziell für den ernährungsbedingten Umweltfaktor Therapiemaßnahmen für die Zöliakie abgeleitet werden. Es gilt als erwiesen, dass Gluten mit seinen Fraktionen einen toxischen Einfluss auf die Darmepithelzellen hat. Daraus lässt sich der Grundsatz der GFD ableiten, Gluten vom Ernährungsplan der Betroffenen zu eliminieren. Ein kurzer Überblick über die Empfehlung einer GFD in Bezug auf die unterschiedlichen Zöliakieformen wurde bereits in Tabelle 7 auf Seite 24 gegeben.

Zur GFD gibt die Deutsche Zöliakie-Gesellschaft e.V. für Betroffene eine fortlaufend aktualisierte Übersicht heraus, in der verschiedene Nahrungsprodukte auf ihren Glutengehalt geprüft werden.

Nach der Ende 2005 eingeführten Richtlinie 2003/89/EG zur Änderung der Etikettierungsrichtlinie müssen potentiell Allergieauslösende Zutaten/ Inhaltsstoffe gekennzeichnet werden, was den Zöliakiebetroffenen einen besseren Einblick in die verarbeiteten Produkte verschafft und wodurch Diätfehler vermindert werden können.

Dabei ist die Durchführung einer lebenslangen GFD nicht ohne starke Initiative der Betroffenen aufrecht erhaltbar. Bereits die Auswahl glutenfreier Lebensmittel kann sehr aufwändig oder mit Unsicherheiten verbunden sein. Der Patient muss gut informiert und sehr motiviert sein um die Diät immer einzuhalten. (VAN TEEFFELEN-HEITHOFF, A., 2003, S. 720) (ZIMMER, K.-P., 1999, S. 71) (AHNEN, D. J., 2000, S. 867)

4 Das Immunsystem der intestinalen Mukosa

Der NIH Consensus Statement on Celiac Disease (2004), durch das U.S. Department of Health and Human Services erarbeitet, nennt sechs Schlüsselemente im Management der Zöliakie. Dazu zählen Konsultationen mit einem ausgebildeten Ernährungsberater, die Wissensvermittlung über die Erkrankung, die lebenslange Einhaltung einer GFD, die Identifikation und Behandlung von Ernährungsdefiziten sowie der Zugang zu einer Interessengruppe und eine kontinuierliche Langzeitweiterverfolgung durch ein multidisziplinäres Team. (NIH, 2004, S. 12)

Die folgende Tabelle 19 zeigt Möglichkeiten und Ansatzpunkte zur gezielten Durchführung von Ernährungsberatungen. Zu bestimmten Zeitpunkten im Leben der Betroffenen sind Beratungen zur Unterstützung der Compliance besonders wichtig.

Tabelle 19: Indikation zur Durchführung einer Ernährungsberatung (van Teeffelen-Heithoff, A., 2003, S. 724)

Indikation zur Durchführung einer Ernährungsberatung
Bei der Diagnosestellung, und zwar in mindestens 3, besser 6 Beratungseinheiten
Bei Eintritt in Kindergarten/Schule/ vor Klassenfahrten
Bei Jugendlichen zur Selbstständigkeits-erziehung in mehreren Beratungseinheiten
Wenn zwischenzeitlich positive Antikörper, Beschwerden oder zusätzliche Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas, schlechtes Wachstum oder Mangelernährung vorliegen
Im Erwachsenenalter besonders vor einer geplanten Schwangerschaft
Jeweils bei den Jahreskontrollen, wenn die Betroffenen nicht Mitglied einer Zöliakiegesellschaft sind

4.4.1 Ziele der Therapiemaßnahmen

Die Verordnung einer glutenfreien Diät muss auf der gesicherten Diagnose einer glutensensitiven Enteropathie beruhen. (NIH, 2004, S. 12) (VAN TEEFFELEN-HEITHOFF, A., 2003, S. 719)

Unter einer strikten GFD lässt sich ein gradueller Rückgang der Symptome, eine Absenkung der AK-Titer und eine Regeneration der zerstörten Dünndarmschleimhaut beobachten. Eine Symptomverbesserung ist dabei meist bereits nach einigen Tagen feststellbar. (CONNON, J. J., 2006, S. 1224) Die histologische Normalisierung der Dünndarmschleimhaut, mit Erholung der Zottenatrophie läuft bei Kindern etwas schneller ab als bei Erwachsenen und kann zwischen einigen Monaten bis zu zwei Jahren andauern. (AHNEN, D. J., 2000, S. 867) (ZIMMER, K.-P., 1999, S. 71) (NIDDK, 2005, S. 4)

Die Wichtigkeit der GFD wird darüber hinaus durch Beobachtungen unterstützt, in denen gezeigt werden konnte, dass die Malignomraten bei Patienten mit Zöliakie unter strikter GFD, im Vergleich zu einer schlechten Compliance, gesenkt werden können. (CONNON, J. J., 2006, S. 1224) (YAMADA, T., 2003, S. 1593) (NIH, 2004, S. 9)

Ferner führen weitere Untersuchungen an, dass Personen mit silenter Zöliakie, die über einen langen Zeitraum nicht erkannt und behandelt worden waren, eine höhere Prävalenz des T1D und anderer Autoimmunerkrankungen aufweisen. (KELLER, K.-M., 2003, S. 713) (SCHMID, S., 2002, S. 6) (NOT, T., 2001, S. 153)

4.4.2 Ernährungsempfehlungen bei Zöliakie

Die strikte Definition einer GFD kann nicht einfach gestellt werden, da sie auf die gegenwärtigen Möglichkeiten zur Analyse quantitativer Messungen von Gluten beschränkt werden muss. So fehlt wissenschaftliche Evidenz in Bezug auf eine sichere maximale Aufnahmemenge von Gluten. (NIH, 2004, S. 12) Die Analysemethoden sind in den letzten Jahren sehr sensibilisiert worden und es ist möglich einen Mengengehalt von 3 mg pro Kilogramm (das entspricht 3 ppm) in einem Lebensmittel festzustellen. (CATASSI, C., 2005, S. 12)

Analytisch begrenzt der Ausdruck „glutenfrei“ einen Glutengehalt von 0,05 g pro 100 g Stickstoff bzw. 0,05 g aus 0,3% Eiweiß aus einem glutenhaltigen Getreide. Laut Codex Alimentarius der World Health Organisation (WHO) und der Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) aus dem Jahre 1986

enthalten glutenfreie Lebensmittel unter 200 mg pro Kilogramm (200 ppm) Gluten. (MÜLLER, M. J., 2007, S. 268) (ZIMMER, K.-P., 1999, S. 70)

CATASSI (2005) berichtet bezüglich der Frage nach der Toxizität von minimalen Spuren von Gluten für Zöliakiepatienten, dass schon Mengen von 100 bis 500 mg Gluten pro Tag eine minimale Entzündung der Darmschleimhaut verursachen können, aber die Laborwerte nicht ändern. Bei einer streng glutenfreien Diät nehmen die Betroffenen weniger als 100 mg Gluten pro Tag auf. Nach finnischen Wissenschaftlern stellt auch eine Menge von etwa 12 bis 25 mg Gluten in Weizenstärke pro Tag kein Risiko für die Zöliakiepatienten dar. Die Frage nach Weizenstärke als Produkt für eine GFD wird hierbei weiter kritisch betrachtet. Jedoch unterstützen Studien anhand von Dünndarmbiopsien die Ansicht, dass Weizenstärke unbedenklich ist. So ist kein Unterschied nach einjähriger Ernährung mit Weizenstärke im Vergleich zur Ernährung ohne Weizenstärke ersichtlich. Daher gehen finnische Wissenschaftler von einem Grenzwert von 100 ppm in Lebensmitteln aus. (CATASSI, C., 2005, S. 12f)

Beachtet werden sollte auch, dass Gluten durch seine technologischen Eigenschaften nicht nur in Getreide und Getreideerzeugnissen vorkommt, es wird auch in alltagsgebräuchlichen Produkten wie Briefmarken, Klebelinien an Briefumschlägen, aber auch Vitaminpräparaten und Pharmazeutika eingesetzt. (NIDDK, 2005, S. 1) (CONNOR, J. J., 2006, S. 1224) Die Deutsche Zöliakie-Gesellschaft e.V. gibt neben einer „Aufstellung glutenfreier Lebensmittel“ auch eine „Aufstellung glutenfreier Arzneimittel“ heraus, die jährlich überarbeitet wird.

In der Anfangsphase, nach Diagnosestellung, sollte die Diät sofort aufgenommen werden. Bei schweren Schädigungen der Dünndarmmukosa sollte neben dem Meiden von Gluten auch die Aufnahme von Laktose vorerst auf unter 20 g pro Tag begrenzt werden. Bei einigen Patienten mit Zöliakie findet zu Beginn nur eine mangelnde Laktasebildung statt. Auch weitere schwerer verdauliche Lebensmittel, wie zum Beispiel Kohl, Zwiebeln, fettreiche- Produkte und Mahlzeiten, Nüsse, aber auch Zucker können in der Anfangsphase zu Unverträglichkeiten führen. (VAN TEEFFELLEN-HEITHOFF, A., 2003, S. 719f) Fette können bei Unverträglichkeit zu Steatorrhoe führen. Daher können in der Akutphase bei Bedarf MCT-Fette als vorübergehender Ersatz für LCT-Fette eingesetzt werden. Initial wird die GFD

wegen der ausgeprägten Zottenatrophie als leichte Vollkost konzipiert. (LIFSCHITZ, C. H., 2006, S. 1993) (MÜLLER, M. J., 2007, S. 268)

Grundsätzlich gemieden werden sollten Weizen-, Roggen-, Dinkel-, Gerste- und Haferprodukte. Hafer weist chemische Unterschiede in der Zusammensetzung der Prolamine im Vergleich zu denen des Weizens, der Gerste oder Roggens auf. Daher wird Hafer gegenwärtig noch auf seine Toxizität hin untersucht. In Finnland und England konnte Hafer nach Langzeitstudien für Zöliakiepatienten freigegeben werden, jedoch nur unter ärztlicher Kontrolle. In Deutschland wird einer Freigabe noch skeptisch entgegen gesehen, da die Studien noch relativ widersprüchlich sind und somit eine Gefährdung für die Zöliakiepatienten nicht eingeschätzt werden kann. (ZIMMER, K.-P., 1999, S. 70) (VAN TEEFFELEN-HEITHOFF, A., 2003, S. 723)

Auch wenn Hafer eine geringere Toxizität aufweist, so muss jedoch auch gewährleistet sein, dass bei der Herstellung von Produkten auf Hafer-Basis, keine Verunreinigungen auftreten.

Wildreis gehört zu den Gräserarten, nicht zu den Reiserarten. Es ist nicht gesichert, dass der Wildreis für eine GFD geeignet ist. (VAN TEEFFELEN-HEITHOFF, A., 2003, S. 723)

Alternativ zur Versorgung mit komplexen Kohlenhydraten und zur Herstellung von Backwaren können Mais, Reis, Hirse, Amaranth, Quinoa und Buchweizen in der GFD verwendet werden. (KOLETZKO, B., 2004, S. 476)

Berücksichtigung in der Ernährung von Zöliakiepatienten sollten auch calciumreiche Lebensmittel finden, um die Osteoporosegefahr zu senken. Bei vorliegender Unverträglichkeit gegen Milchprodukte aufgrund von Laktasemangel sind Ausweichprodukte wie Sojamilch, aber auch Getreideprodukte und calciumreiche Mineralwässer in die Ernährung aufzunehmen. Bewegung und ausreichende Aufenthalte im Freien, zur Förderung der Vitamin-D-Synthese, sind allgemein bekannte Möglichkeiten zur Stabilisierung der Knochenstruktur. (CIACCI, C., 2006, S. 7)

In der Akutphase nach Diagnostizierung der glutensensitiven Enteropathie besteht vorübergehend auch die Möglichkeit Vitamin- und Mineralstoffsupplemente aufzunehmen. (NIH, 2004, S. 12) (CONNON, J. J., 2006, S. 1224)

4.4.3 Compliance zur glutenfreien Diät

Das Fehlen von Symptomen bei silenten Formen der Zöliakie erschwert den Betroffenen die Genauigkeit, mit der die Diät durchgeführt werden sollte bzw. weist so nicht auf Diätfehler hin. Die Diätfehler bleiben somit symptomatisch unauffällig. (KOLETZKO, B., 2004, S. 476)

In Studien zur Compliance in Bezug auf die GFD konnte festgestellt werden, dass die absichtliche Non-Compliance ein größeres Problem darstellt als unbeabsichtigte Fehler, die durch Schwierigkeiten bei der Einhaltung einer GFD auftreten können. Etwa 30% der Patienten in einer diätetischen Umfrage räumten ein, Gluten aufzunehmen, und dabei symptomatisch dezent zu bleiben. (CONNON, J. J., 2006, S. 1224) In der Regel scheint die Compliance bei Kleinkindern weniger problematisch als bei Jugendlichen. Eine strikte GFD wird dabei nur etwa von 40 bis 60% der Jugendlichen eingehalten. (VAN TEEFFELEN-HEITHOFF, A., 2003, S. 720) (FABIANI, E. et al., 1996, S. 65ff)

Komplikationen durch eine Nichtbefolgung der GFD drücken sich in Krankheitszeichen wie Wachstumsstörungen, geblähtes Abdomen, Diarrhöe, Eisenmangelanämie, Osteoporose, verminderter Fertilität oder Problemen in der Schwangerschaft, wie auch psychischen Auffälligkeiten und Anorexie aus.

Die Symptome lassen sich dabei auf die Malabsorption aufgrund der Destruktion der Dünndarmschleimhaut zurückführen. (KOLETZKO, B., 2004, S. 476)

5 MÖGLICHE ANSÄTZE ZUR PRÄVENTION DER ZÖLIAKIE BEZIEHUNGSWEISE EINER MÖGLICHEN ENTSTEHUNG DES DIABETES MELLITUS TYP 1

Nach den vorliegenden Untersuchungen zum Einfluss der ätiologischen und pathogenetischen Mechanismen der Zöliakie auf die Entwicklung des T1D stellt sich nun die Frage, welche Ansätze daraus für eine Prävention resultieren können. Ob, und welche, Präventivmaßnahmen eine Möglichkeit bieten die Entstehung des T1D aus einer bestehenden Zöliakie zu verhindern, wird in diesem Kapitel mit einem kurzen Überblick thematisiert.

5.1 Präventionsansätze für die glutensensitive Enteropathie

Die glutensensitive Enteropathie ist durch die Therapie mit einer lebenslangen GFD sehr gut behandelbar. Die serologischen Befunde normalisieren sich und die histologischen Veränderungen bilden sich zum Teil völlig zurück. Patienten unter strikter GFD könnten so theoretisch nur eine Prävalenz für T1D aufweisen, wie sie auch die Normalbevölkerung zeigt. (VENTURA, A. et al., 1999, S. 297ff) Eine entsprechende Behandlung der Zöliakie könnte somit bereits einen günstigen Ansatzpunkt bieten. Dafür besteht jedoch die Notwendigkeit, dass auch silente und asymptomatische Zöliakiefälle früh diagnostiziert werden um eine entsprechende Behandlung zu beginnen. (ASCHER, H., 2001, S. 1219)

Die Wichtigkeit der Compliance zur GFD wurde bereits in Kapitel 4.4.3 angeführt.

In einer Diskussion zur Möglichkeit der Prävention der glutensensitiven Enteropathie führen IVARSSON et al. (2000) verschiedene Argumente und Gegenargumente an. Wie bereits in den vorangegangenen Kapiteln erläutert kann die genetische Disposition nicht allein zur Krankheitsentwicklung beitragen. Beobachtungen innerhalb einer genetisch stabilen Population, einer großen Gruppe von schwedischen Kindern, zeigten abrupte Erhöhungen bzw. Senkungen der Inzidenzkurve bei Vorhandensein eines oder mehrerer Umweltfaktoren. Aus der Untersuchung ging hervor, dass das Zusammenspiel, zumindest zu einem Teil, von Stillzeit, Alter bei Einführung von Gluten in die Ernährung und der Menge des verabreichten Glutens, zurückgeführt werden konnte. Jedoch lassen die Ergebnisse gleichermaßen vermuten, dass weitere Faktoren eine Rolle spielen,

die in weiteren Untersuchungen herausgefiltert werden müssen. (IVARSSON, A. et al., 2000, S. 749)

Ergänzend untersuchten MULDER et al. (2006) auf Literaturgrundlage, dass das kausale Antigen Gluten in der Zöliakie bei zu früher Einführung in die Ernährung des Säuglings nicht angemessen verarbeitet werden kann. Zurückzuführen ist dies darauf, dass das sekundäre (Lymphoid-) Immunsystem, welches sich nach Antigen-Kontaktierung in den primären Immunorganen Thymus und Knochenmark entwickelt, bei einem zu frühen Zeitpunkt noch nicht genügend Kapazität (durch das abgegebene IgA) für eine angemessene Immunabwehr entwickelt hat. Die geringe IgA-Sekretion wird bei Zöliakiepatienten im Zusammenhang mit einer Dysfunktion der Immunzellen der Peyerschen Plaques vermutet. Daraus kann theoretisch abgeleitet werden, dass genetisch prädisponierte Kinder nicht vor einer ausreichenden IgA Sekretion mit glutenhaltigen Nahrungsmitteln belastet werden sollten. Sie führen weiter an, dass mit der Einführung von Gluten, je nach individueller Ausbildung der normalen IgA Sekretion bis zu zwei Jahre gewartet sollte. Die Assoziation zum Diabetes mellitus Typ 1 könnte ebenfalls auf die Malfunktion der Immunzellen der Peyerschen Plaques zurückgeführt werden. (MULDER, S. J. et al., 2006, S. 757ff)

Mögliche Präventionsmaßnahmen unter Bezug auf Gluten

Der Diabetes mellitus Typ 1 und die glutensensitive Enteropathie werden häufig bereits früh im Leben klinisch manifest. So kann davon ausgegangen werden, dass triggernde Faktoren auch in einer frühen Lebensphase zu finden sind. Sollten hier Ansatzpunkte für eine diätetische Präventionsmaßnahme gefunden werden, dann womöglich bereits in der Säuglings- und Kleinkindernahrung. (SCHMID, S., 2002, S. 2)

Unter den bisher vorgestellten Studien fanden sich Indizien, dass Gluten auch beim T1D einen Trigger darstellen könnte (siehe Kapitel 3.3.3.2). Diese Ergebnisse könnten einen Ansatzpunkt zur Prävention des T1D aufzeigen. So wäre unter dem Aspekt einer streng glutenfreien Diät, die in der Behandlung der Zöliakie etabliert ist, bereits ein Präventionspotential für den T1D vorhanden. Bei

vorliegender Zöliakie könnte die Compliance zur GFD eine Kondition darstellen, in der ein hypothetisch potentiell ausgeschaltet wird, und sich der T1D nicht entwickeln könnte.

Die folgende Studie untersuchte den Einfluss der Glutenaufnahme auf die Entwicklung von T1D.

STUDIE: EARLY INFANT FEEDING AND RISK OF DEVELOPING TYPE 1 DIABETES-ASSOCIATED AUTOANTIBODIES.

(ZIEGLER, A.-G. et al., 2003, S. 1721-1728)

Ziel:

Im Rahmen der BABYDIAB Studie sollte untersucht werden, ob die Ernährungsgewohnheiten im ersten Lebensjahr von prospektiv begleiteten Kindern von Eltern mit Typ-1-Diabetes das Risiko für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 1-assoziierten und Zöliakie-assoziierten AAK beeinflussen.

Teilnehmer:

Die Studienteilnehmer stammten aus ambulanten und stationären Kliniken in Deutschland. Als Teilnehmer wurden 1610 neugeborene Kinder von Eltern mit Typ-1-Diabetes mellitus rekrutiert.

Methoden:

Den Studienteilnehmern wurden Blutproben bei der Geburt, im Alter von neun Monaten, zwei-, fünf- und acht Jahren entnommen. Es wurden Prüfungen auf die Anwesenheit von Insel-AAK gegen Insulin, Glutamatdecarboxylase und IA-2 in zwei aufeinander folgenden Blutentnahmen unternommen. Messungen der IgA-tTG und IgA-EMA wurden als Zöliakie-assoziierte AK vorgenommen. Alle Messungen wurden für den Operator verblindet, also mit kodierten Proben, durchgeführt. Als Referenzwert wurde die 99. Perzentile gesunder Kontrollpersonen herangezogen, über der die Untersuchungsergebnisse als positiv eingestuft wurden.

Die Angaben zur Stillzeit, Einführung von Nahrungssupplementen und glutenhaltigen Nahrungsmitteln in die Ernährung wurden anhand von Familienbefragungen im Interview zum Zeitpunkt der Geburt, im Alter von neun

5 Mögliche Ansätze zur Prävention

Monaten und zwei Jahren durchgeführt. Die Eltern wurden gebeten Ernährungstagebücher über die Ernährung ihres Kindes zu führen. Zur Kontrolle der angegebenen Daten wurden die Eltern gebeten die ausschließliche Stillzeit noch einmal wiederzugeben.

Ergebnisse:

Die Ergebnisse der prospektiven Studie zeigen, dass die gesamte und reduzierte Stillzeit kein signifikantes Risiko für die Entwicklung von Insel-AAK darstellte. Die Nahrungssupplementierung mit glutenhaltiger Nahrung jedoch war bei Einführung vor dem dritten Lebensmonat mit einem signifikant höherem Risiko verbunden Insel-AAK zu entwickeln, als bei Kindern die bis zum dritten Lebensmonat ausschließlich gestillt wurden (siehe Abbildung 14) (odds Ratio 4,0; 95% CI, 1,4-11,5; P=0,1).

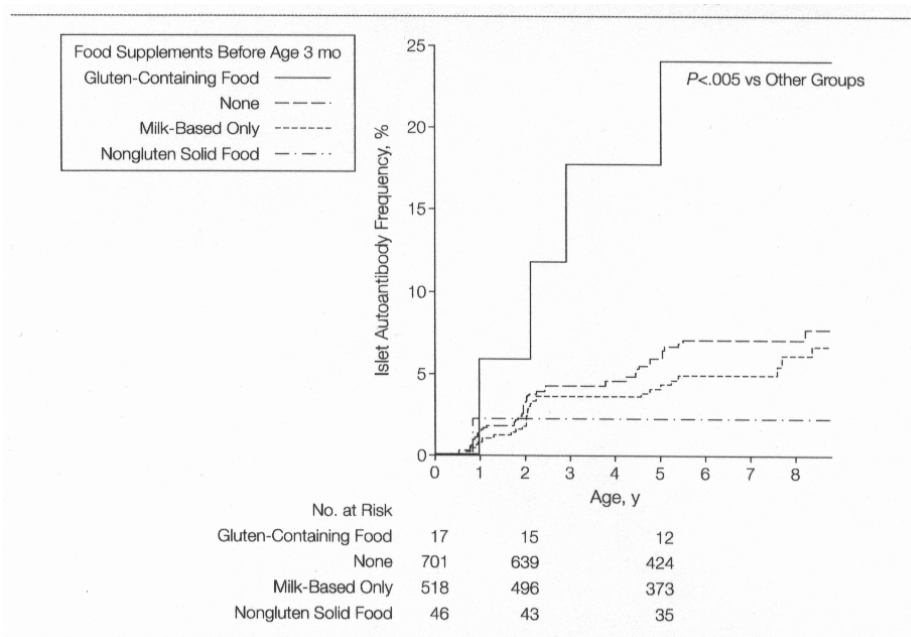


Abbildung 14: Insel-Autoantikörper-Entwicklung in Abhängigkeit einer frühen Lebensmittelsupplementierung (Ziegler, A.-G. et al., 2003, S. 1725)

5 Mögliche Ansätze zur Prävention

Vier von 17 Kindern, die vor dem dritten Lebensmonat glutenhaltige Nahrung erhielten, entwickelten Insel-AAK. Jedes dieser vier Kinder hatte die Hoch-Risiko-Genotypen DRB1*03/04, DQB1*0302 präsentiert. Außerdem zeigten die Ergebnisse, dass das Insel-Autoantikörperrisiko bei Kindern, die glutenhaltige Nahrung vor dem dritten Lebensmonat erhielten, signifikant höher war als bei Kindern die nach dem dritten und vor dem sechsten Lebensmonat Gluten erhielten. (siehe Abbildung 15)

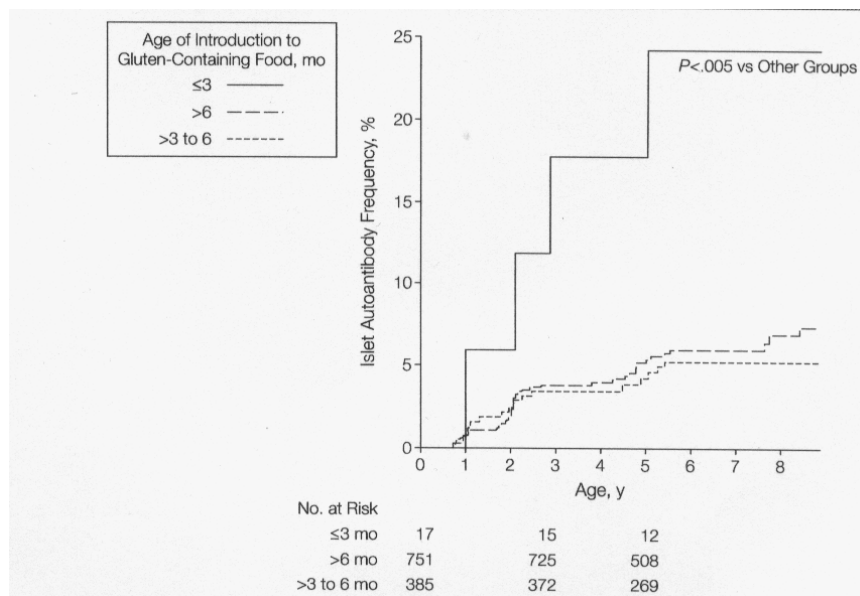


Abbildung 15: Insel-Autoantikörper-Entwicklung in Abhängigkeit zum Alter der Einführung glutenhaltiger Nahrung (Ziegler, A.-G. et al., 2003, S. 1725)

Die erste Einführung von glutenhaltiger Nahrung nach dem sechsten Lebensmonat zeigte keine signifikante Erhöhung der Insel-AAK. Alle Kinder, die nach dem 12. Lebensmonat zum ersten Mal Gluten zugeführt bekamen entwickelten keine Insel-AAK.

Siebenundzwanzig Kinder entwickelten IgA-tTG-Antikörper. Von ihnen entwickelten 24 Kinder auch IgA-EMA. Bei weiteren Untersuchungen zeigten 21 von ihnen HLA-DR3 Allele und zwei wiesen ebenfalls Insel-AAK auf. Das Stillen zeigte keinen Einfluss auf das Risiko zur Entwicklung von tTG-AK (siehe Tabelle 20)

5 Mögliche Ansätze zur Prävention

Feeding Variable	tTGA Positive, No.*	5-Year tTGA Frequency, % (SE)†	Unadjusted Hazard Ratio (95% CI)‡	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)§	P Value	Overall P Value¶
Duration of total breastfeeding						
None (n = 236)	5	1.8 (1)	0.9 (0.3-3.0)	0.8 (0.2-2.7)	.67	.99
0.1-3 mo (n = 298)	8	2.9 (1)	1.2 (0.4-3.7)	1.2 (0.4-3.6)	.77	
3.1-6 mo (n = 202)	6	3.2 (1)	1.0	1.0		
>6 mo (n = 330)	5	1.6 (1)	0.6 (0.2-2.2)	0.6 (0.2-2.0)	.38	
Unknown (n = 95)	3	3.9 (2)	1.4 (0.3-5.9)	1.5 (0.3-6.2)	.60	
Duration of exclusive breastfeeding						
None (n = 346)	8	2.2 (1)	1.0 (0.4-2.8)	1.0 (0.4-2.8)	>.99	.60
0.1-3 mo (n = 291)	7	2.6 (1)	1.1 (0.4-3.1)	1.2 (0.4-3.5)	.68	
3.1-6 mo (n = 369)	8	2.3 (1)	1.0	1.0		
>6 mo (n = 60)	1	2.0 (2)	0.8 (0.1-6.2)	0.9 (0.1-7.2)	.92	
Unknown (n = 95)	3	3.9 (2)	1.5 (0.4-5.3)	1.6 (0.4-6.2)	.49	
Food supplementation before age 3 mo						
None (n = 483)	10	2.2 (1)	1.0	1.0		.50
Milk-based food supplements only (n = 406)	9	2.1 (1)	1.2 (0.4-3.6)	1.0 (0.4-2.5)	.96	
Nongluten solid food supplements (n = 41)	2	5.3 (4)	3.0 (0.4-23.2)	2.7 (0.6-12.7)	.21	
Gluten-containing food supplements (n = 16)	1	6.3 (6)	2.4 (0.5-10.8)	3.8 (0.5-30.6)	.20	
Unknown (n = 215)	5	2.8 (1)	1.0 (0.4-2.5)	1.3 (0.4-4.0)	.62	
Age at introduction of gluten foods						
≤3 mo (n = 16)	1	6.3 (6)	2.3 (0.3-18.2)	2.9 (0.4-24.1)	.32	.55
3.1-6 mo (n = 291)	8	2.9 (1)	1	1.0		
>6 mo (n = 565)	11	2.1 (1)	0.7 (0.3-1.8)	0.7 (0.3-1.8)	.46	
Unknown (n = 289)	7	2.5 (1)	1.0 (0.3-2.6)	1.0 (0.4-2.8)	>.99	

Abbreviation: CI, confidence interval.
 *Number of tTGA positive children in category.
 †Life-table 5-year tTGA frequency.
 ‡Unadjusted hazard ratio from Cox proportional hazards model.
 §Hazard ratio obtained after adjusting for the confounder variables maternal type 1 diabetes mellitus, gestation age before 36 weeks, birth weight below 2700 g, and region of residence.
 ||For each feeding variable P values are calculated for adjusted hazard ratio against reference cell.
 ¶Overall P values for Cox proportional hazard model.

Tabelle 20: Risiko für die Entwicklung von tTGC-Autoantikörpern (tTGA) in der BABYDIAB Kohortenstudie in Verbindung mit der Säuglings- und Kleinkindernahrung (Ziegler, A.-G. et al., 2003, S. 1726)

Die Einführung von glutenhaltigen Nahrungsmitteln nach dem sechsten Lebensmonat zeigte kein erhöhtes Risiko für tTG-AK. Jedoch konnte auch gezeigt werden, dass die frühe Einführung von Gluten das Risiko Zöliakie-assoziierte AAK zu entwickeln nicht signifikant erhöht.

Diskussion:

Eine frühe Einführung von glutenhaltigen Lebensmitteln konnte in dieser Untersuchung als Risikofaktor für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 1-assoziierten AAK bei Kindern von Eltern mit Typ-1-Diabetes beobachtet werden. Dabei zeigte vor allem für die Einführung von glutenhaltiger Nahrung vor dem dritten Lebensmonat ein fünffach erhöhtes Risiko für die Insel-Autoantikörperentwicklung im Vergleich zur Einführung nach dem dritten Monat. Alle Kinder mit den HLA-DR3/DR4-DQ8 Genotypen, die vor dem dritten Lebensmonat glutenhaltige Nahrung erhielten, entwickelten multiple Insel-AAK. Diese Ergebnisse zeigen an, dass Kinder mit einer genetischen Prädisposition nicht zu früh glutenhaltige Nahrung zugeführt bekommen sollten. Obwohl die frühe Einführung von Gluten signifikant assoziiert war mit einer verkürzten Stillzeit,

konnte auch gezeigt werden, dass eine verringerte Stillzeit nicht mit einem erhöhten Risiko für Insel-AAK einherging und somit das Ergebnis nicht sekundär mit beeinflusst.

Das optimale Timing zur Einführung von Nahrung wird diskutiert. So wird davon ausgegangen, dass der erste Kontakt Einfluss auf die Immuntoleranz gegen Nahrungsantigene hat. Im Vergleich zur amerikanischen DAISY Studie suggerieren dessen Ergebnisse, dass die Einführung von Gluten vor dem dritten Lebensmonat mit einer erhöhten Insel-Autoimmunität einhergeht, das Risiko bei Einführung von Gluten nach dem sechsten Lebensmonat aber auch wieder ansteigt. Dieses Ergebnis konnte durch die vorliegende BABYDIAB Studie jedoch nicht bestätigt werden.

Hervorzuheben ist die Beobachtung, dass bei einer sehr späten Einführung von Gluten (nach dem 12. Lebensmonat) in einigen Familien, in denen frühere Zöliakiefälle bekannt waren, keines der Kinder Zöliakie- oder T1D-assoziierte AAK entwickelte. Dies führt zu der Annahme, dass eine späte Einführung von Gluten einen präventiven Effekt auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen hat.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann vermutet werden, dass die Prävalenz von Insel-AAK gesenkt werden könnte, wenn die Säuglings- und Kleinkindernahrung von allen Familien nach den bestehen Richtlinien zur Säuglings- und Kleinkindernahrung durchgeführt, und Gluten nicht vor dem dritten Lebensmonat eingeführt werden würde.

Bewertung:

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, kontrollierte Studie. Nach den Kategorien der AHCPR kann die Evidenzklasse IIa zugeordnet werden.

In Bezug auf die Daten der Interviews und Fragebögen zur Ernährung der Kinder konnten keine signifikanten Bias gefunden werden, die aufgrund fehlender Daten oder widersprüchlicher Aussagen entstehen können. Ferner wurden die zunächst prospektiv gesammelten Daten zur Ernährung noch einmal retrospektiv abgefragt. Negativ zu beurteilen sind jedoch die Daten bezüglich der Nahrungssupplementierungsangaben bzw. des Alters bei Gluteneinführung, da dazu die Daten von 20 bzw. 28% der Kinder fehlten. Positiv zu bewerten ist, dass

bei der Auswertung der gemessenen Ergebnisse gesunde Kontrollpersonen herangezogen wurden.

Der Einfluss von Gluten auf die Entwicklung der T1D-assoziierten AAK wurde in dieser Studie unabhängig von einer vorliegenden Zöliakie betrachtet. Ein direkter, kausaler Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen wurde in dieser Studie nicht untersucht. Dennoch können Beobachtungen des Einflusses der Einführung glutenhaltiger Nahrung im ersten Lebensjahr auf die Entwicklung von Diabetes-assoziierten AAK als Hinweis auf einen möglichen primären präventiven Effekt berücksichtigt werden.

5.2 Prävention durch Einfluss auf die intestinale Permeabilität

Ebenso zeigten die Ergebnisse der Studien aus dem Kapitel 4.3, dass sowohl bei der Zöliakie als auch dem autoimmunen Diabetes eine erhöhte intestinale Permeabilität der Manifestation der Erkrankungen voraus geht. Für Wissenschaftler bietet dieser Zustand einen möglichen Ansatzpunkt um medikamentös zu behandeln. Die Durchlässigkeit im Darm könnte so reguliert werden, dass exogene Antigene nur in einem relativ normalen Umfang, wie bei Gesunden, aufgenommen werden können.

So werden derzeit Studien an einem Inhibitorpeptid durchgeführt. Dieser synthetisch hergestellte Inhibitor wird oral verabreicht und gelangt somit in den Darm, wo er die dortigen Zonulinrezeptoren hemmt. Dadurch soll die Wirkung des Zonulins gehemmt und die erhöhte Darmpermeabilität verhindert werden. Folglich wäre auch der Zugang für Gluten und andere potentielle Antigene in großen Mengen in die Lamina propria blockiert. Eine Immunreaktion, wie sie typischerweise bei der glutensensitiven Enteropathie abläuft, könnte somit umgangen werden. Bisher erhaltene Daten bezüglich der Effizienz des Zonulininhibitors sind jedoch noch ungenügend. Weitere Studien müssen durchgeführt werden. Aktuell ist auch davon auszugehen, dass solch ein Medikament eher zur Ergänzung der GFD eingesetzt wird um eine unzureichende Compliance serologisch und histologisch abzufangen oder zum präventiven Einsatz bei potentieller Zöliakie. (FASANO, A., 2006, S. 9) (DRAGO, S. et al., 2006, S. 418) (CORNELL, H. J. et al., 2005, S. 1311)

5 Mögliche Ansätze zur Prävention

Zukünftig müssen Studien und Untersuchungen diesen Effekt der Hemmung des Zonulinrezeptors und die daraus resultierende kausale, präventive Wirkung auf Autoimmunerkrankungen wie Zöliakie und möglicherweise folgendem autoimmunem Diabetes untersuchen.

6 ABSCHLUSSBETRACHTUNG

Die in dieser Arbeit angeführten Ergebnisse von Untersuchungen auf Grundlage der Ätiologie und Pathogenese der Zöliakie zeigen überwiegend statistisch signifikante Übereinstimmungen bezüglich eines Teils dieser Konditionen mit dem T1D.

Eine geringfügig erhöhte Prävalenz des T1D bei Zöliakie lässt einen Zusammenhang vermuten. Die erhöhte Prävalenz von Zöliakie bei T1D ist bisher stärker nachgewiesen als der des Diabetes bei Zöliakiepatienten. Jedoch erwähnen die Autoren mehrfach, dass zum Teil bereits bei der Diagnose des Diabetes Zöliakie-assoziierte AK vorliegen oder gleichzeitig eine glutensensitive Enteropathie diagnostiziert wird. Dies unterstützt ebenfalls die Ergebnisse, dass Zöliakie in Verbindung zum T1D überwiegend silent ist. (ASCHER, H., 2001, S. 1217) Daher befassen sich Studien auch vermehrt mit der Rolle der silenten und asymptomatischen Zöliakie in Verbindung mit Diabetes. (SCHILLING, J. et al., 2003, S. 188)

Bisher kann jedoch nicht abschließend geklärt werden, womit die Koinzident der beiden Erkrankungen verbunden ist. Zu vermuten ist, dass sowohl genetische- als auch Umweltfaktoren eine Rolle in dieser Konstellation die erhöhte Konkordanz bedingen. (KNIP, M et al., 2005) (BIROS, E. et al., 2005) So scheint das Risiko für beide Erkrankungen am stärksten mit dem Haplotypen DQ2 ausgeprägt zu sein. Auch spielen die HLA-Gene, und hierbei besonders der HLA-II-Gene, die bisher überzeugendste Rolle bei beiden Erkrankungen. Ein weiteres Erklärungsmodell dafür, dass der T1D durch Konditionen der Zöliakie auftritt, könnte auf die immunologische Aktivierung bei Zöliakiepatienten zurückgeführt werden, die durch die B-Zell-Aktivierung und einer Autoantikörpergenerierung zu weiteren autoimmunen Erkrankungen, wie dem Diabetes Typ 1, führen können. (ASCHER, H., 2001, S. 1217f)

Nachgewiesen werden konnte auch unabhängig von der Zöliakie, dass eine erhöhte intestinale Permeabilität bei einem Teil der T1D-Patienten zu finden ist. Dies lässt vermuten, dass das Immunsystem des Darms auch in der Entwicklung

des T1D eine gewichtige Rolle zu spielen scheint. Auch konnte belegt werden, dass ein Teil der T-Zellen, die in die Insulinitis involviert sind eine intestinale Herkunft haben. (ASCHER, H., 2001, S. 1217) Die zweite Vermutung weist der Zöliakie eine Priorität zu, und setzt voraus, dass die abnormale intestinale Mukosa die Absorption von Fremdartigen erhöht und eine Immunantwort bei genetisch prädisponierten Patienten induziert. Dies suggeriert, dass sich T1D bei silenten, unbehandelten Zöliakiepatienten durch eine glutenvermittelte Immunantwort auch gegen andere Organe entwickeln kann. (VITORIA, J. C. et al., 1998, S. 47ff) Bereits nach der Geburt können die ersten Einflüsse durch die Nahrung auf das Immunsystem wirken. Dies steht ebenfalls im Bezug zum frühen Manifestationsalter beider Erkrankungen. Auch konnten in dieser Arbeit angeführte Studien zeigen, dass die Einführung glutenhaltiger Nahrung vor dem dritten Lebensmonat mit einem erhöhten Risiko für den Diabetes mellitus einhergeht. (ZIEGLER, A.-G. et al., 2003, S. 1721) (NORRIS, J. M. et al., 2003, S. 1717ff) (MULDER, S. J., 2006, S. 757ff) Auch kann vermutet werden, dass die Dauer der Glutenaufnahme mit folgender Erhöhung der immunologischen Aktivierung einen wichtigen Risikofaktor für Autoimmunerkrankungen darstellt. Diese Annahme resultiert aus Untersuchungen die zeigen konnten, dass das Alter bei Zöliakiediagnose der signifikanteste Vorhersagewert für die Entwicklung weiterer Autoimmunerkrankungen ist. So war das Risiko bei Zöliakiediagnose vor dem zweiten Lebensjahr nicht signifikant erhöht, jedoch ab dem 20. Lebensjahr mit einem erhöhten Risiko für mehrere Autoimmunstörungen einhergehend. (VENTURA, A. et al., 1999, S. 297ff)

Einen interessanten Ansatzpunkt für eine sekundäre Prävention des T1D bieten die Ergebnisse der Studie um VENTURA et al. (2000), bei denen ein Rückgang der Diabetes-assoziierten Antikörper in einem frühen vorklinischen Stadium des Diabetes unter Zöliakiepatienten zu beobachten war. (VENTURA, A. et al., 2000, S. 263ff) So könnte die Glutenfreie Diät bei einem Teil der Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko eventuell das Voranschreiten der Diabeteserkrankung stoppen.

Gezeigt werden konnte jedoch, dass die Einführung glutenhaltiger Nahrung nach dem 6. Lebensmonat mit einem signifikant geringeren Diabetesrisiko von Risikopatienten einherging. Zukünftige Studien, wie die BABYDIET Studie, werden

zeigen ob diese bisherige Beobachtung bestätigt werden kann. (SCHMID, S. et al., 2004, S. 1130f)

Daneben ist auch die Compliance zur GFD bei vorliegender Zöliakie wichtig. So weisen Personen mit einer schlechten Compliance ein erhöhtes Risiko für endokrinologisch-verbundene AAK auf als Zöliakiepatienten mit guter Compliance und Kontrollpersonen. (ASCHER, H., 2002, S. 1218)

Bisherige Untersuchungen lassen weiterhin darauf schließen, dass sowohl zelluläre, als auch humorale Störungen des Immunsystems bei der Pathogenese beider Erkrankungen vorzuliegen scheinen. „Auf der T-Zell Ebene wird vor allem ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Th1- und Th2-Zellen mit dominierender Th1-Antwort mit der Entwicklung der Anti- β -Zell-Autoimmunität und der Zöliakie-assoziierten Autoimmunität in Verbindung gebracht. [...] Aber auch B-Zellen scheinen in den Autoimmunprozess involviert zu sein, da sowohl vor Ausbruch des Typ 1 Diabetes als auch der Zöliakie Krankheitsassoziierte Antikörper im Blut der Patienten nachweisbar sind.“ (SCHMID, S., 2002, S. 1)

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass ähnliche Pathomechanismen beider Erkrankungen einen Zusammenhang vermuten lassen. Dabei ist jedoch anzunehmen, dass nicht jeder autoimmune Diabetes glutenabhängig ist. Jedoch ist eine präventive oder limitierende Wirkung durch die GFD in Subgruppen denkbar. Um diese hypothetischen Möglichkeiten jedoch nachweisen zu können müssen groß angelegte Studien diese bisher vorliegenden Ergebnisse analysieren. Dafür sind Untersuchungen über einen längeren Zeitraum notwendig. Unter diesen Ergebnissen können weitere Maßnahmen wie Präventions- oder Behandlungsmaßnahmen diskutiert werden.

Gleichermaßen müssen auch Ergebnisse mit zuerst vorliegendem T1D Berücksichtigung bei der Einschätzung des Zusammenhangs beider Erkrankungen finden. Diese müssen zeigen, ob Patienten mit kombinierter Erkrankung, die einen frühen Diabetesbeginn haben eventuell ebenso eine Zöliakie fördert. Denn die Annahme, dass frühe Screenings auf Zöliakie einen T1D

vorbeugen können, kann nicht so einfach formuliert werden. (ASCHER, H., 2001, S. 1219)

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Zöliakie, wie auch der Diabetes mellitus Typ 1, eine multifaktorielle Ätiologie haben. Die Exploration dieser Faktoren kann zum Teil durch Beobachtungen bei Personen ermöglicht werden, bei denen der Krankheitsbeginn durch günstige diätetische Gewohnheiten verschoben oder eventuell sogar vorgebeugt werden kann. (IVARSSON, A. et al., 2000, S. 749)

7 ZUSAMMENFASSUNG/ ABSTRACT

Die Beobachtung, dass die glutensensitive Enteropathie und der Diabetes mellitus Typ 1 gehäuft zusammen auftreten, lässt vermuten, dass eine Beziehung zwischen beiden Erkrankungen besteht. Der Typ-1-Diabetes wird bisher in den meisten Fällen zuerst diagnostiziert, wobei davon ausgegangen wird, dass bei einem Teil dieser Personen bereits vorher eine silente oder asymptomatische glutensensitive Enteropathie besteht. Unter dieser Annahme wurden Studien herangezogen, die einen möglichen Einfluss der Ätiologie und Pathogenese der vorausgehenden glutensensitiven Enteropathie auf die Entwicklung eines späteren Diabetes mellitus Typ 1 untersuchten.

Es kann davon ausgegangen werden, dass spezifische genetische und umweltbedingte Faktoren den Entzündungsprozess bei beiden Erkrankungen bedingen. Dabei stehen besonders Antigene in der Diskussion, die bereits im frühen Lebensalter kontaktiert werden, da bei beiden Erkrankungen meist eine frühe Manifestation auftritt. Das spezifische Fremd-Antigen in der Pathogenese der glutensensitiven Enteropathie ist das Gluten. Es konnte gezeigt werden, dass Gluten ebenfalls einen Effekt auf die Bildung von Diabetes-assoziierten Antikörpern zu haben scheint. So kann die glutenfreie Diät eventuell einer Entwicklung des Diabetes mellitus Typ 1 vorbeugen oder sogar den Effekt der Erkrankung limitieren, jedoch womöglich nicht bei allen Diabetes mellitus Typ 1-risikogefährdeten Personen. Diese Kondition unterstreicht gleichzeitig die Wichtigkeit der strikten glutenfreien Diät bei vorliegender Zöliakie. Daneben ist eine erhöhte Permeabilität im Dünndarm beider Patientengruppen nachweisbar. Dies unterstützt die Rolle des Darmimmunsystems bei der Entwicklung eines autoimmunen Diabetes. In der Diskussion steht die Säuglings- und Kleinkindernahrung, die das Immunsystem des Darms bereits fordert und beeinflusst. Es konnte gezeigt werden, dass die Einführung glutenhaltiger Nahrung zu einem sehr frühen Zeitpunkt in der Säuglingsernährung mit einem erhöhten Diabetesrisiko einhergeht.

Die Forschung zur Konkordanz beider Erkrankungen befindet sich noch in den Anfängen. Weitere Studien müssen diese viel verheißenden Ansätze weiter

untersuchen. Somit könnten zum Einen neue Erkenntnisse der autoimmunen Kaskade gewonnen werden, zum Anderen könnten neue Ansätze für Präventionsmaßnahmen die Inzidenz von autoimmunen Erkrankungen, wie der glutensensitiven Enteropathie und dem Diabetes mellitus Typ 1, senken.

ABSTRACT

Observations of concordance of celiac disease and diabetes type 1 assume a connection in both diseases. There, mostly type 1 diabetes is first diagnosed. But in some of these cases there is supposed to be preceded silent or asymptomatic celiac disease. Under this presumption studies that investigated a possible influence on the development of diabetes type 1 by aetiological and pathogenetic background of celiac disease have been examined in this paper.

It has been suggested that inflammation in both diseases is due to specific genetic and environmental factors. The impact of antigens that are contacted in early infancy are debated, because manifestation in both diseases mostly start early in life. Gluten is the specific non-self antigen in pathogenesis of celiac disease. It has also been assigned to effect the development of diabetes-associated antibodies. Therefore glutenfree diet can possibly prevent the development of disease or limit the effect of the disease, but probably not in all high-risk subjects for diabetes type 1. This condition underlines therefore the importance of a strict glutenfree diet in present celiac disease. Besides an upregulated permeability in the small bowel is verified in both diseases. This supports the role of the gut immune system in the development of autoimmune diabetes. The position of infant feeding that already affects the immune system of the gut in early life has demonstrated that early introduction of gluten containing foods is associated with higher risk of diabetes development.

The research work for concordance in both diseases is still in its infancy. Further studies have to examine and evaluate these promising indications. Thus new findings of the autoimmune cascade could be gained and new approaches of preventative methods could decrease the incidence of autoimmune diseases like celiac disease and diabetes type 1.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Zöliakieserologie: Screeningindikationen (Holtmeier, W., 2005, S. 972)	20
Abbildung 2: Eisberg-Modell der Zöliakie, modifiziert nach Mäki & Collin, 1997. Dargestellt sind die verschiedenen Stadien der Zöliakie abhängig vom Ausmaß der Mukosaläsion, dem Antikörperstatus und dem klinischen Bild. Die blaue Linie symbolisiert die klinische Wahrnehmungsschwelle der typischen Zöliakie assoziierten Symptome. (Jaeger, C., 2005, S. 22)	22
Abbildung 3: schematische Zusammenfassung der beteiligten Faktoren bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen (in Anlehnung an Koletzko, B., 2004, S. 290)	28
Abbildung 4: Immunologic mechanism for the pathogenesis of celiac disease (Yamada, T., 2003, S. 1583)	28
Abbildung 5: Verzögerte Hypersensitivitätsreaktion (Typ-IV-Reaktion). (Müller, A., 2006, S. 11)	30
Abbildung 6: IA-2 der Zöliakiepatienten (n=30), der DM-1 Patienten (n=30), der gesunden Kontrollpersonen (n=30). Die horizontale Linie zeigt den cut-off Wert an (0,9 U/ml). (Galli-Tsinopoulou, A. et al., 1999, S. 121)	42
Abbildung 7: GAD-AK der Zöliakiepatienten (n=30), der DM-1 Patienten (n=30), der gesunden Kontrollpersonen (n=30). Die horizontale Linie zeigt den cut-off Wert an (32 ng/ml). (Galli-Tsinopoulou, A. et al., 1999, S. 121)	43
Abbildung 8: Prävalenz von Autoimmunstörungen bei Patienten mit Morbus Crohn, Zöliakie (CD) und im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit Zöliakie nach Alter bei Diagnose (in Jahren) (Ventura, A. et al., 1999, S. 299)....	55
Abbildung 9: Prävalenz von Autoimmunstörungen nach Alter bei Zöliakiediagnose (Ventura, A. et al., 1999, S. 299)	55
Abbildung 10: Risiko der Progression des Diabetes Typ 1 mit Kaplan-Meier Analyse von sieben Personen der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (P=0,8). (Hummel, M. et al., 2002, S. 1115)	60
Abbildung 11: Unterteilung der Weizenspeicherproteine nach eigener Darstellung (in Anlehnung an Yamada, T. et al., 2003, S. 1581f)	71
Abbildung 12: Serum-Zonulinlevel bei Personen mit Typ-1-Diabetes mellitus (T1D; n=339), ihren erstgradig Verwandten (n=87), sowie passende alters- und geschlechtszugehörige Kontrollpersonen (n=97) (Sapone, A. et al., 2006, S. 1445)	74
Abbildung 13: Intestinale Permeabilität bei Typ-1-Diabetespatienten (n=36), ihren Verwandten (n=56), und den gesunden Kontrollpersonen (n=43). (Sapone, A. et al., 2006, S. 1446)	75

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 14: Insel-Autoantikörper-Entwicklung in Abhängigkeit einer frühen
Lebensmittelsupplementierung (Ziegler, A.-G. et al., 2003, S. 1725) 86
- Abbildung 15: Insel-Autoantikörper-Entwicklung in Abhängigkeit zum Alter der
Einführung glutenhaltiger Nahrung (Ziegler, A.-G. et al., 2003, S. 1725) 87

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen [modifiziert nach AHCPR, 1992; SIGN, 1996] (DDG, www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de) 10

Tabelle 2: Gewichtung und Empfehlung mit Härtegraden [modifiziert nach AHCPR, 1992; SIGN, 1996] (DDG, www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de) 10

Tabelle 3: Prävalenz der Zöliakie nach Fasano, A. et al., 2001 (Keller, K.-M., 2003, S. 711)..... 15

Tabelle 4: Testspezifische Charakteristika der verschiedenen Zöliakie-assoziierten Antikörper (in Prozent) (nach Jaeger, C., 2005, S. 21)..... 19

Tabelle 5: Gegenüberstellung der ESPGHAN-Kriterien von 1969 und 1990 (eigene Darstellung nach Keller, K.-M., 2003, S. 711) 20

Tabelle 6: Erläuterungen zu den aktuellen ESPGHAN-Kriterien nach Walker-Smith, J. A., 1990 (nach Holtmeier, W. et al., 2005, S. 969f) 21

Tabelle 7: Überblick der Charakteristika der unterschiedlichen Zöliakieformen (eigene Darstellung nach Holtmeier, W., 2005, S. 969ff) 24

Tabelle 8: Risiko eines späteren Diabetes Typ 1 vor dem 20. Lebensjahr in Beziehung zum Zöliakiestatus (Ludvigsson, J. F. et al., 2006, S. 2486) 36

Tabelle 9: Häufigkeit Diabetes-assoziiertes Antikörper bei 68 Zöliakiepatienten (48 weiblich, 20 männlich) (Schilling, I. et al., 2003, S. 186) 39

Tabelle 10: Assoziation der HLA-Typisierung und Diabetes-assoziiertes AAK bei 36 Zöliakiepatienten (Schilling, I. et al., 2003, S. 188)..... 40

Tabelle 11: Befunde bei den Diabetes mellitus Typ 1 Patienten mit bestätigter Zöliakie (Vitoria, J. C. et al., 1998, S. 49) 43

Tabelle 12: Assoziation verschiedener Autoimmunerkrankungen mit einer manifesten und einer silenten Zöliakie. n.u. = nicht untersucht (Schilling, J., 2004, S. 4)..... 44

Tabelle 13: radioaktive in situ Hybridisierung der mukosalen Proben (Westerholm-Ormio, M., 2003, S. 2293) 47

Tabelle 14: Merkmale von Zöliakie und Diabetes mellitus Typ 1 (Knip, M. et al., 2005, S. S127) 51

Tabelle 15: Prävalenz einzelner Autoimmunerkrankungen bei Personen mit Zöliakie, Morbus Crohn und Kontrollpersonen (Ventura, A. et al., 1999, S. 300) . 56

Tabelle 16: Kinderernährung, Charakterisierung der Studienkohorte (Norris, J. M. et al., 2003, S. 1716) 63

Tabelle 17: Alter bei Aufnahme von Getreide im Säuglings- und Kleinkindsalter und das Risiko für Insel-Autoimmunität (Norris, J. M. et al., 2003, S. 1717) 64

Tabelle 18: Analyse des Alters bei erster diätetischer Aufnahme und Insel-Autoimmunität (IA) nach genetischem Risiko, Definition von beeinflussten Kindern, und Familiengeschichte des Diabetes mellitus Typ 1 (Norris, J. M. et al., 2003, S. 1718) 65

Tabelle 19: Indikation zur Durchführung einer Ernährungsberatung (van Teeffelen-Heithoff, A., 2003, S. 724) 78

Tabelle 20: Risiko für die Entwicklung von tTGC-Autoantikörpern (tTGCA) in der BABYDIAB Kohortenstudie in Verbindung mit der Säuglings- und Kleinkindernahrung (Ziegler, A.-G. et al., 2003, S. 1726)..... 88

LITERATURVERZEICHNIS

Abiru, N.; Robles, D. T.; Eisenbarth, D. T.: Kapitel 48 "Diabetes mellitus", in Austen, K, et al. (2001) S. 585-605

Ahnen, D. J.: Kapitel 110 „Disorder of digestion and absorption“, in: Humes, H. D. et al. (2000) S. 856-876

Antes, S.; Wieser, H.: Gluten research. – URL: <http://www.hdbi.de/Ekleber.html>, Stand: 24.08.2007

Ascher, H.: Coeliac disease and type 1 diabetes: an affair still with much hidden behind the veil. in: Acta Paediatrica (2001) 90:1217-1220

Austen, K. F.; Michael, M.; Frank, M. M. et al.: Samter's Immunological Diseases. 6th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001

Bechtold, S.; Bonfig, W.; Rohrbach, M. et al.: Zöliakie bei Diabetes mellitus Typ 1: Mädchen mit frühem Diabetesbeginn als Risikopatientinnen. in: Monatsschrift Kinderheilkunde (2005) 153:565-570

Biros, E.; Jordan, M. A.; Baxter, A. G.: Genes mediating environment interactions in type 1 diabetes. in: The review of diabetic studies (2005) 2:192-207

Bonifazio, E.; Ziegler, A-G.; Kummel, M. et al.: Gluten: is it also a determinant of islet autoimmunity. in: Diabetes/ metabolism Reviews (1998) 14:258-259

Ciacci, C.: Knochenmetabolismus und Osteoporoseprävention: Nicht nur ein Problem Zöliakie betroffener. in: The Schär Magazine for a tasteful life (2006) 9:6-8

Catassi, C.; Lifschitz, C. H.; Giorni, P. L. (Edt.): Beyond the Iceberg: The present and future of coeliac disease screening. Proceedings of a symposium held in Ancona, Italy; 20.-21. October 1995. in: Acta Paediatrica. An international journal of paediatrics (1996) Suppl. 412, Vol. 85

Catassi, C.: Glutenfrei, ja, aber ... die Spuren? in: The Schär Magazine for a tasteful life (2005) 10:12-13

Connon, J. J.: Kapitel 77 "Celiac Disease", in: Shils, M. E. et al. (2006) S. 1219-1226

Cornell, H. J.; Macrae, F. A.; Melny, J. et al.: Enzyme therapy for management of coeliac disease. in: Scandinavian Journal of Gastroenterology (2005) 40:1304-1312

De Vitis, I.; Ghirlanda, G.; Gasbarrini, G.: Prevalence of coeliac disease in type 1 diabetes: a multicentre study. in: Acta Paediatrica (1996) Suppl. 412:56-57

Deutsche Diabetes-Gesellschaft: Zur Methodik der Erstellung der evidenzbasierten Diabetes-Leitlinien der DDG. - URL: www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/leitlinien_methodik.php, Stand: 24.08.2007

DGE-Arbeitsgemeinschaft „Diätetik in der Allergologie“: Begriffsbestimmung und Abgrenzung von Lebensmittelunverträglichkeiten. 2004. - URL: <http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=408>, Stand: 24.08.2007

Drago, S.; El Asmar, R.; Di Pierro, M. et al.: Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. in: *Scandinavian Journal of Gastroenterology* (2006) 41:408-419

Fabiani, E.; Catassi, C.; Villari, A. et al.: Dietary compliance in screening-detected coeliac disease adolescents. in: *Acta Paediatrica* (1996) Suppl. 412:65-67

Fasano, A.; Not, T.; Wang, W. et al.: Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in celiac disease. in: *The Lancet* (2000) 355:1518-1519

Fasano, M. D.; Catassi, C.: Pille für Zöliakiebetreffende. in: *The Schär Magazine for a tasteful life* (2006) 09:9

Fölsch, U. R.: *Pathophysiologie*. Berlin: Springer Verlag, 2000

Funda, D. P.; Kaas, A.; Bock, T. et al.: Gluten-free diet prevents diabetes in NOD Mice. in: *Diabetes Metabolic Research and Reviews* (1999) 15:323-327

Galli-Tsinopoulou, A.; Nousia-Arvanitakias, S.; Dracoulacos, D. et al.: Autoantibodies predicting diabetes mellitus type 1 in celiac disease. in: *Hormone Research* (1999) 52:119-124

Gerok, W.; Gross, R.; Altwein, W.: *Die innere Medizin*. 10. Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2000

Grashoff, K.: Intestinales Immunsystem, Darmflora und Ernährung. in: *Ernährungsumschau* (2005) 52:425-427

Holtmann, M.: Beeinflusst die Ernährungstherapie das Immunsystem der intestinalen Mukosa? in: *Aktuelle Ernährungsmedizin* (2005) 30:136-141

Holtmeier, W.; Henker, J.; Riecken, E. O. et al.: Definitionen der Zöliakie. in: *Monatsschrift Kinderheilkunde* (2005) 153:969-973

Holtmeier, W.; Caspary, W. F.: Celiac Disease. in: *Orphanet Journal of rare diseases* (2006) 1:3

Humes, H. D.; DuPont, H. L.; Gardner, L. B. et al.: *Kelley's Textbook of Internal Medicine*. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000

Hummel, M.; Bonifacio, E.; Naserke, H. E. et al.: Elimination of dietary gluten does not reduce titers of type 1 diabetes-associated autoantibodies in high-risk subjects. in: *Diabetes Care* (2002) 25:1111-1116

Hürter, P.; Danne, T.: *Diabetes bei Kindern und Jugendlichen*. 6. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag, 2005

Ivarsson, A.; Persson, L. Å.; Stenhammar, L. et al.: Is prevention of celiac disease possible? in: *Acta Paediatrica* (2000) 89:749-750

International Food Safety Authorities Network (INFOSAN) of WHO: Food Allergies. 2006. - URL:
http://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_03_allergy_June06_en.pdf,
Stand: 24.08.2007

Jaeger, C.: Zur Bedeutung einer differenzierten Autoantikörper –und Antikörperanalytik in der Diabetologie. Wettenberg: VVB Laufersweiler Verlag, 2005

Keller, K.-M.: Klinische Symptomatik: "Zöliakie, ein Eisberg". in: *Monatsschrift Kinderheilkunde* (2003) 151:706-714

Knip, M.; Veijola, R.; Virtanen, S. M. et al.: Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. in: *Diabetes* (2005) 54 (Suppl. 2):125-136

Köhler, P.; Keck, B.; Müller, S. et al.: Disulphide bonds in wheat gluten. – URL:
<http://www.hdbi.de/Ekleber.html>, Stand: 04.01.2007

Koletzko, B.: *Kinderheilkunde*. 12. Auflage. Berlin: Springer Verlag, 2004

Kordonouri, O.: Diagnostik und Management von primären und sekundären Komorbiditäten des Diabetes mellitus Typ 1 im Kindes- und Jugendalter. Berlin, Medizinische Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin, Habilitationsschrift, 2002

Lange, S.: Klinische Studien. – URL:
www.medizinalrat.de/Med__Studien/med__studien.html, Stand: 24.08.2007

Lifschitz, C. H.: Beyond the iceberg: the present and future of coeliac screening. in: *Acta Paediatrica* (1996) Suppl. 412:2

Lifschitz, C. H.: Kapitel 361 "Celiac Disease", in: McMillan, J. A. et al. (2006) S. 1992-1993

Logan, R. F. A.: Screening for coeliac disease-has time come for mass screening? in: *Acta Paediatrica* (1996) Suppl. 412:15-19

Ludvigsson, J. F.; Ludvigsson, J.; Ekbom, A. et al.: Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes. in: *Diabetes Care* (2006) 29:2483-2488

McMillan, J. A.; Feigin, R. D.; DeAngelis, C. et al.: *Oski's Pediatrics*. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006

Mehnert, H.; Standl, E.; Usadel, K.-H. (Hrsg.): *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag, 2001

Mulder, S. J.; Mulder-Bos, G. C.: Most probable origin of celiac disease is low immune globulin A in the intestine caused by malfunction of peyer's patches. in: *Medical Hypotheses* (2006) 66:757-762

Müller, A.: Allergologie. 1. Auflage. München: Elsevier Urban und Fischer Verlag, 2006

Müller, D. B.; Hummel, S.; Ziegler, A.-G. et al.: Gluten und Immunerkrankungen. in: Aktuelle Ernährungsmedizin (2007) 32:117-124

Müller, M. J.: Ernährungsmedizinische Praxis. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007

National Institute of Health - National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2005. – URL:
<http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/celiac/celiac.pdf>, Stand: 24.08.2007

NIH Consensus Statement on Celiac Disease. NIH Consensus State Sci Statements. 2004 Jun 28-30; 21(1):1-22. – URL:
<http://consensus.nih.gov/2004/2004CeliacDisease118PDF.pdf>, Stand: 23.08.2007

Norris, J. M.; Barriga, K.; Klingensmith, G. et al.: Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. in: The Journal of the American Medical Association (2003) 290:1713-1720

Not, T.; Tommasini, A.; Tonini, G. et al.: Undiagnosed coeliac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with type 1 diabetes mellitus. in: Diabetologia (2001) 44:151-155

Pilgram, J.: Früherkennung der Autoimmunerkrankungen Typ-1-Diabetes und Zöliakie in Risikopopulationen. München, Technische Universität München, Institut für Ernährungswissenschaft, Dissertation, 2000

Pocecco, M.; Ventura, A.: Coeliac disease and insulin-dependent diabetes mellitus: a causal association? in: Acta Paediatrica (1995) 84:1432-1433

Sapone, A.; De Magistris, L.; Pietzak, M. et al.: Zonulin upregulated is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. in: Diabetes (2006) 55:1443-1449

Sblattero, D.; Maurano, F.; Mozzarella, G. et al.: Characterization of the anti-tissue transglutaminase antibody response in nonobese diabetic mice. in: The Journal of Immunology (2005) 174:5830-5836

Schilling, J.; Conrad, K.; Füssel, M. et al.: Prävalenz Typ 1-Diabetes-spezifischer Autoantikörper und bestimmter HLA-Muster bei Zöliakie. in: Deutsche Medizinische Wochenschrift (2003) 128:185-189

Schilling, J.: Isoantikörper gegen die Gewebstransglutaminase (tTG) bei Patienten mit manifester und silenter Zöliakie. Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutsches Diabetes Forschungsinstitut - Leibniz-Institut, Dissertation, 2004

Schmid, S.: Immunphänomene bei den assoziierten Erkrankungen Typ 1 Diabetes und Zöliakie und Strategien zur Prävention des autoimmunen Diabetes im Tiermodell. München, Technische Universität München, Department für Lebensmittel und Ernährung, Dissertation, 2002

Schmid, S.; Buuck, D.; Knopff, A. et al.: BABYDIET, a feasibility study to prevent the appearance of islet autoantibodies in relatives of patients with type 1 diabetes by delaying exposure to gluten. in: *Diabetologia* (2004) 47:1130-1131

Seeger-Büttner, B.; Liersch, J.: Typ-1-Diabetes und Zöliakie ... was man tun kann, wenn beide Krankheiten zusammen auftreten. 2004. – URL: <http://www.diabetespartner.de/therapie/konzepte/diaetformen/zoeliakie.htm>, Stand: 24.08.2007

Shils, M. E.; Shike, M.; Ross, A. C. et al.: *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006

Stenson, W. F.; Newberry, R. D.; Lorenz, R. G.: Kapitel 55 "Celiac Disease", in: Austen, K. et al. (2001) S. 697-699

Todd, J. A.: Kapitel 12.11.2 „The Genetics of Diabetes mellitus“, in: Warrell, D. A. et al. (2003) S.2360-2362

Tomasi, F.: Zöliakie und Diabetes Typ 1. in: *The Schär Magazine for a tasteful life* (2006) 09:12-13

Van Teeffelen-Heithoff, A.: Diätetische Grundlagen der Zöliakiebehandlung. in: *Monatsschrift Kinderheilkunde* (2003) 151:719-725

Ventura, A.; Magazzù, G.; Greco, L.: Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. in: *Gastroenterology* (1999) 117:297-303

Ventura, A.; Neri, E.; Ughi, C. et al.: Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. in: *The Journal of Pediatrics* (2000) 137:263-265

Vitoria, J. C.; Castano, L.; Itxaso, R. et al.: Association of insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease: A study based on serologic markers. in: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (1998) 27:47-52

Vollmar, H. C.: *EbM – Theorie und Handwerkzeug Teil 1*. – URL: www.medizinalrat.de/Eb_Medicine/EbM_-_Theorie_und_Handwerkszeu/ebm_-_theorie_und_handwerkszeu.html, Stand: 24.08.2007

Waldhäusl, W. K.; Gries, F. A.; Scherbaum, W. A.: *Diabetes in der Praxis*. 3. Auflage. Berlin: Springer-Verlag, 2004

Warrell, D. A.; Cox, T. M.; Firth, J. D. et al.: *Oxford Textbook of Medicine*. 4th Edition. Oxford: Oxford University Press, 2003

Watts, T.; Berti, I.; Sapone, A. et al.: Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type 1 diabetes in BB diabetic-prone rats. in: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2005) 102:2916-2921

Westerholm-Ormio, M.; Vaarala, O.; Pihkala, P. et al.: Immunologic activity in the small intestinal mucosa of pediatric patients with type 1 diabetes. in: Diabetes (2003) 52:2287-2295

Wieser, H.: Relation between gliadin structure and coeliac toxicity. in: Acta Paediatrica (1996) Suppl. 412:3-9

Yamada, T.; Alpers, D.H.; Kaplowitz, N. et al.: Textbook of Gastroenterology. 10th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003

Ziegler, A. G.; Schmid, S.; Huber, D. et al.: Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. in: The Journal of the American Medical Association (2003) 290:1721-1728

Zimmer, K.-P.: Zöliakie. in: Monatsschrift Kinderheilkunde (1999) 147:60-72

GLOSSAR

Allel	mögliche Ausprägung eines Gens, das sich an einem bestimmten Ort (Lokus) auf einem Chromosom befindet; je nachdem ob das Gent dominant-rezessiv oder intermediär vererbt wird, bildet sich der Phäno- oder Genotyp aus
Atrophie	Schwund
bystander Effekte	Th-Zellen kommunizieren über die sogen. „bystander“-Effekte miteinander; bereits polarisierte Effektor Th-Zellen sind somit in der Lage, auf naive oder auch auf weniger differenzierte Th-Zellen einen Einfluss auszuüben
CD4+/ CD8+	Erkennungsmolekül, das an der Oberfläche von T-Helferzellen vorkommt; CD steht dabei für cluster of differentiation
ELISA	immunologisches Nachweißverfahren, welches auf einer enzymatischen Farbreaktion basiert
Endomysium	bindegewebige Schicht, die die glatte Muskulatur umgibt
Enteropathie	Darmerkrankung
Genotyp	inneres Erscheinungsbild, Kombination der genetischen Merkmale
Gewebstransglutaminase	Enzym; gehört zu den Transferasen; desaminiert unter anderem Gluten
Haplotyp	genetische Variante eines Allels
HLA	Humane Leukozytenantigene sind in der Zellmembran verankerte Glykoproteine, die zu den Immunglobulinen gehören; Sie spielen eine Schlüsselrolle bei der Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen

Homing-Rezeptor	spezifische Oberflächenstruktur an bestimmten Ausgangsort (Homing) zu dem im Körper zirkulierende Immunzellen „zurückfinden“
humoral	die Körperflüssigkeiten betreffend
Ig	Immunglobuline; sind Proteine aus der Klasse der Globuline die als Reaktion auf bestimmte eingedrungene Fremdstoffe (Antigen) gebildet werden und diese abwehren
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex; siehe HLA
Mitoserate	Teilungsfähigkeit der Zelle durch Mitose
Molekulare Mimikry	molekulare Nachahmung
NOD-Maus	Nicht adipöse Maus, mit einer erhöhten Anfälligkeit für den Typ 1 Diabetes
Peyersche Plaques	sind zusammenhängende Ansammlungen von Lymphknoten (Kolonien von B-Lymphozyten); sie kommen im unteren Dünndarm (Ileum) vor
Phänotyp	das äußere Erscheinungsbild des durch das Gen codierten Merkmals
tight junctions	schmale Bänder aus Membranproteinen, die Epithelzellen vollständig umgürten und mit den Bändern der Nachbarzellen in enger Verbindung stehen; verschließen so den Zellzwischenraum und bilden eine parazelluläre Barriere
zellulär	die Zellebene betreffend
Zonulin	Protein, welches die intestinale Permeabilität reguliert

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, 28.09.2007

Claudia Peplow