

Statement der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) und der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie (GPGE)

Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1

Die Zöliakie ist eine (auto-) immunologisch bedingte Enteropathie aufgrund einer lebenslang bestehenden Sensitivität gegenüber Gluten bei genetisch determinierten Personen.

Im klinischen Alltag begegnet sie uns in zwei Formen:

Im Säuglings- und Kleinkindalter stehen Malabsorption mit chronischen Durchfällen und Gedeihstörung nach Beginn der Fütterung glutenhaltiger Beikost im Vordergrund. Bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen tritt die Zöliakie überwiegend oligosymptomatisch auf, z. B. in Form von Wachstumsstörungen, verzögerter Pubertät oder Eisenmangelanämie. Bekannt sind auch gänzlich subklinische und asymptomatische Verläufe (silente Zöliakie) (1,2). Für erwachsene Betroffene besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung anderer Autoimmunphänomene, für Zyklusstörungen bis hin zur Infertilität, gastrointestinale Malignome (Adenokarzinome des Dünndarms, Dünndarmlymphome) und Osteopenie (3,4,5). Weiterhin kann die Zöliakie mit bestimmten Erkrankungen assoziiert sein, wie z. B. mit einem Diabetes mellitus Typ 1, einer Autoimmunthyreoiditis, einem Mb. Down oder Mb. Turner sowie mit einem selektiven IgA-Mangel.

Das Risiko, auf dem Boden einer Zöliakie einen Typ-1-Diabetes zu entwickeln, wird kontrovers beurteilt (6,7,8).

Patienten mit Typ-1-Diabetes haben ein gegenüber der Bevölkerung etwa zehnfach erhöhtes Risiko, eine Zöliakie zu entwickeln. Die Prävalenz der Zöliakie bei Typ-1-Diabetikern schwankt abhängig von der Region und Methodik der Untersuchungen von 2-8% (9,10,11,12).

Bezüglich der Konsequenzen für die Diabetestherapie sind die Ergebnisse uneinheitlich (12,13,14), es scheint jedoch unter einer glutenfreien Diät und damit Restauration der Dünndarmschleimhaut zu einer Verringerung der Zahl von Hypoglykämien bei gleichbleibendem oder gesunkenem HbA1c-Wert zu kommen.

Wegen der deutlich erhöhten Prävalenz der Zöliakie unter Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes, des potentiellen Benefits für die Diabetestherapie und für die Vermeidung der Entwicklung von zöliakiespezifischen gesundheitlichen Folgen sollte bei Diabetesmanifestation ein serologisches Zöliakiescreening erfolgen. Bei negativem Ergebnis sollte alle zwei Jahre kontrolliert werden.

Als Screeningtest für oligo- oder asymptomatische Betroffene hat sich die Bestimmung von IgA-Endomysium-Antikörpern (EmA-IgA) und von Gewebstransglutaminase-Antikörpern (tTGA-IgA) als valide erwiesen. Ein IgA-Mangel, der bei 10% der Zöliakiepatienten auftritt, ist immer auszuschließen. Gliadinantikörper (Gliadin-IgA/IgG) weisen eine geringere Sensitivität und Spezifität auf, sind aber zur Kontrolle der Diätcompliance von großem Wert und sind für Kinder unter 2 Jahren sensitiver (15,16,17).

Hinweis: Viele Labors bestimmen keine EmA-IgA mehr (weil subjektivere und aufwendigere Immunfluoreszenzmethode), sondern stattdessen die tTGA-IgA (objektiver Elisa-Test), bei dem jedoch gelegentlich falsch positive Ergebnisse berichtet werden.

Bei positiven Ergebnissen des serologischen Screenings ist zum Nachweis des Mukosaschadens und der lymphozytären Infiltration der Mukosa die Dünndarmbiopsie weiterhin erforderlich. Die Biopsie sollte endoskopisch oder als Kapselsaugbiopsie entnommen werden, die histologische Beurteilung muss nach der Klassifikation nach Marsh erfolgen und die lymphozytäre Infiltration der Mukosa berücksichtigen (18).

Modifizierte Marsh-Klassifikation:

TYP	0	1	2	3A	3B	3C
Intraepitheliale Lymphozyten pro 100 Epithelzellen	< 40	> 40	> 40	> 40	> 40	> 40
Krypten	Normal	Normal	Hyperplasie	Hyperplasie	Hyperplasie	Hyperplasie
Zotten	Normal	Normal	Normal	Leichte/mäßige Atrophie	Subtotale Atrophie	Totale Atrophie

Bei Diagnosestellung der glutensensitiven Enteropathie (Marsh Typ 2, 3a-c) ist eine glutenfreie Ernährung, in aller Regel lebenslang, notwendig. Bei Befunden entsprechend Marsh Typ 1 wird eine Verlaufskontrolle von Serologie und Biopsie nach 2 Jahren, bei klinischen Symptomen entsprechend früher empfohlen. Bei der Umstellung auf glutenfreie Kost ist eine qualifizierte Ernährungsberatung erforderlich. Fundierte und kontinuierlich aktualisierte Hilfe bei der Auswahl geeigneter Lebensmittel bietet die Deutsche Zöliakie-Gesellschaft.

Zur Kontrolle der Diätcompliance sollten wegen des rascheren Ansprechens die Gliadinantikörper nach 6 bis 12 Monaten und dann regelmäßig einmal jährlich bestimmt werden. Bekannt ist, dass die Compliance bei oligo- oder asymptomatischen Patienten geringer ist als bei Betroffenen mit deutlichen klinischen Symptomen (nur 30% strikt glutenfrei nach Ernährungsprotokollen, 13). Auch aus diesem Grund sollte die Weiterbetreuung durch den Pädiatrischen Diabetologen erfolgen, der die Familie in der Regel bereits lange kennt, unterstützt durch den Pädiatrischen Gastroenterologen.

Zusammenfassung:

Wir empfehlen den Kollegen, die Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes betreuen, folgendes Vorgehen:

1. Screening mit tTGA-IgA oder EmA-IgA und Bestimmung von Gesamt-IgA zum Ausschluss eines begleitenden IgA-Mangels bei Diabetesmanifestation und in zweijährigem Abstand; bei klinischen Symptomen entsprechend eher.
2. Bei positivem Screening-Ergebnis Ergänzung der Serologie durch Gliadin-IgA/IgG, Suche nach laborchemischen Hinweisen für Malabsorption, Ausschluss von Gerinnungsstörungen und Dünndarmbiopsie, histologische Beurteilung entsprechend der modifizierten Marsh-Klassifikation.
3. Bei Befunden entsprechend Marsh Typ 1 Kontrollbiopsie zwei Jahre später; bei klinischen Symptomen entsprechend eher.
4. Bei Befunden entsprechend Marsh Typ 2 und 3 glutenfreie Ernährung.
5. Qualifizierte Ernährungsberatung zur Umsetzung der Ernährungsumstellung.
6. Kontrolle von tTGA-IgA und Gliadin-IgA/IgG zur Kontrolle der Remission unter glutenfreier Ernährung bzw. der Kontrolle der Therapiecompliance.
7. Zusammenarbeit mit Selbsthilfegruppen und der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft zur Entlastung der betroffenen Familien und Stärkung der Coping-Fähigkeiten.

Literatur:

- 1 Keller K-M (2003) Klinische Symptomatik: "Zöliakie, ein Eisberg". Monatsschr Kinderheilkd 151: 706-714
 - 2 Zimmer KP (2003) Pathophysiologie der Zöliakie Monatsschr Kinderheilkd 151: 698- 705
 - 3 Ventura A, Magazzu G, Greco L, for the SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease (1999) Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. Gastroenterology 117:297-303
 - 4 Not T, Tommasini A, Tonino G, Ventura A et al. (2001) Undiagnosed celiac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type 1 diabetes mellitus. Diabetologia 44(2):151-5
 - 5 Green PHR et al. (2001) Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a survey Am J Gastroenterol. 96(1):126-31
 - 6 Galli-Tsinopoulou A et al. (1999) Autoantibodies predicting diabetes mellitus type I in celiac disease. Horm Res. 52(3):119-24
 - 7 Rapoport MJ et al. (1996) Increased prevalence of diabetes-related autoantibodies in celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 23(5):524-7
 - 8 Schilling I, Conrad K, Füssel M et al. (2003) Prävalenz Typ 1-Diabetes-spezifischer Autoantikörper und bestimmter HLA-Muster bei Zöliakie. Dtsch Med Wochenschr 128:185-189
 - 9 Arato A, Korner A, Veres G, Dezsofi A, Ujpal I, Madacsy L (2003) Frequency of coeliac disease in Hungarian children with type 1 diabetes mellitus Eur J Ped Jan 162(1): 1-5
 - 10 Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, Bianchi C, Chiumelle G. (2002) Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. Pediatrics 109: 833-838
 - 11 Mohn A, Cerruto M, Lafusco D et al. (2001) Celiac disease in children and adolescents with Type 1 diabetes: importance of hypoglycaemia. J Pediatr. Gastroenterol Nutr 32: 37-40
 - 12 Schober E et al. (2000) Screening by anti-endomysium antibody for celiac disease in diabetic children and adolescents in Austria. J Pediatr Gastroenterol Nutr 30(4):391-6
 - 13 Amin R, Murphy N et al. (2002) A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease Diabetes Care 25 (7):1117-22
 - 14 Westman A et al. (1999) Children with celiac disease and insulin dependent diabetes mellitus- growth, diabetes control and dietary intake. J Pediatr Endocrinol Metab. May-Jun 12 (3): 433-42
 - 15 Stern M for the Working Group on Serologic Screening of Celiac Disease (2000) Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: an European Initiative towards standardization. J Pediatr Gastroenterol Nutr 31:513-19
 - 16 Buderus S, Lentze M.J. (2003) Serologische Diagnostik der Zöliakie. Monatsschr Kinderheilkd 151: 715-718
 - 17 Lentze M (2000) Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin 2004, O9
 - 18 Marsh MN (1992) Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). Gastroenterology 102:330-354
- Adresse:
Deutsche Zöliakie-Gesellschaft e.V. (DZG): Filderhauptstr. 61, 70599 Stuttgart, E-Mail: info@dzg-online.de

AGPD und GPGE 2005

Danne T, Holterhus P-M, Lepler R, Marg W, Näke A, Neu A, Petersen M, Henker J, Mothes T, Zimmer KP