

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

**Mitteilungen der Arbeitsgruppe Pädiatrische Endokrinologie und
Diabetologie Österreich (APEDÖ): Zöliakiespezifische
HLA-Genotypisierung bei Kindern mit Diabetes mellitus Typ I: Ist dies
eine geeignete Screening-Methode?**

Binder E, Hofer S

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2017; 10 (1), 15-16*

Homepage: www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



Indexed in EMBASE/
Scopus/Excerpta Medica



Offizielles Organ folgender Gesellschaften



Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 08Z037833 M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Mitteilungen der Arbeitsgruppe Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Österreich (APEDÖ)

Zöliakiespezifische HLA-Genotypisierung bei Kindern mit Diabetes mellitus Typ I: Ist dies eine geeignete Screening-Methode?

E. Binder, S. Hofer

■ Zusammenfassung

In der rezent in *Archives of Disease in Childhood* publizierten Studie wurde an 121 österreichischen Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 eine zöliakiespezifische HLA-Typisierung durchgeführt. In über 90 % der Patienten ließen sich zöliakiespezifische HLA-DQ2- und/oder DQ8-Marker nachweisen. Vergleichbare Studien aus anderen europäischen Ländern zeigen ähnliche Ergebnisse, sodass aus diesen Untersuchungen hervorgeht, dass eine HLA-Typisierung als Zöliakiescreening für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 keine Vorteile gegenüber der bisherigen – wie von der ISPAD empfohlenen – 1–2-jährlichen serologischen Testung zöliakiespezifischer Antikörper aufweist.

■ Zöliakiespezifische HLA-Genotypisierung

Die Zöliakie ist eine durch die Unverträglichkeit des Proteins Gluten hervorgerufene Erkrankung, welche gehäuft bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I (DM1) auftritt und mit dem Vorhandensein bestimmter HLA-Marker – HLA DQ2 und/oder HLA DQ8 – assoziiert ist. Zöliakie- und diabetes-spezifische HLA-Marker sind auf benachbarten Genloci lokalisiert – wohl ein Grund für die erhöhte genetische Prädisposition einer Zöliakie bei Patienten mit DM1. In 30–40 % der kaukasischen Bevölkerung können HLA DQ2 und/oder HLA DQ8 nachweisen werden, wobei nur 1 % der Gesamtbevölkerung tatsächlich an der glutensensitiven Enteropathie erkrankt – daraus lässt sich ableiten, dass das alleinige Vorhandensein der Risikohaplotypen nicht zwingend zur Manifestation einer Zöliakie führen muss.

Die Prävalenz der Zöliakie in der gesamten altersunabhängigen Population liegt bei 0,3 % bis 1 %, während sie bei Menschen mit Diabetes auf 1,6 % bis 16,4 % bei Kindern und 6 % bei Erwachsenen ansteigt. Diese Zahlen variieren je nach Land von 6,2 % in Schweden, 8,4 % in Australien, bis zu 10 % nach den Erhebungen der ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) und sogar 12 %, wie für Europa von der ESPHAGAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) angegeben.

Mit dem Wissen der hohen Assoziation von Zöliakie und DM1 und der Tatsache, dass bei einer Risikogruppe wie Typ-1-Diabetikern die klassischen klinischen Symptome einer Zöliakie meist fehlen, wird von pädiatrischen Endokrinologen und Diabetologen (ISPAD) ein jährliches Screening auf zöliakiespezifische Antikörper (Gewebsstrangulaminase-IgA [tTGA]

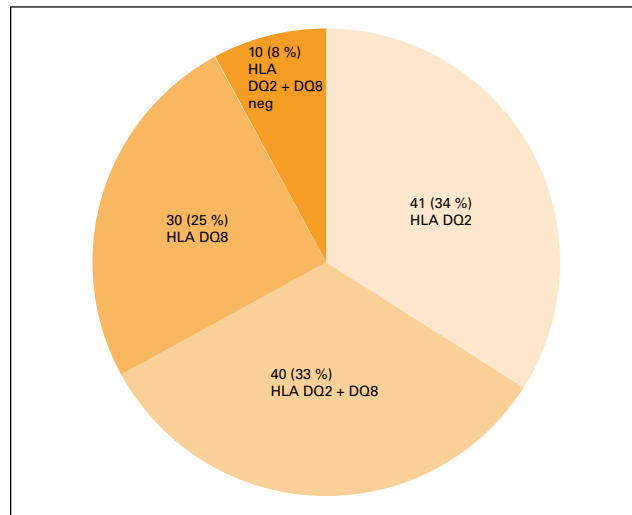


Abbildung 1: Verteilung der HLA-DQ2- und DQ8-Phänotypen in 121 Patienten mit Diabetes mellitus Typ I

und/oder Endomysium [EMA]) empfohlen. Im Gegensatz dazu schlagen die neuen Guidelines der ESPHAGAN eine serologische Abklärung nur bei vorherigem Nachweis einer genetischen Prädisposition (HLA DQ2 und/oder HLA DQ8) vor.

In der hier vorgestellten Studie wurde ein Kollektiv von pädiatrischen Patienten mit DM1 einer zöliakiespezifischen HLA-Typisierung unterzogen, um zu verifizieren, ob diese Methode für die Risikogruppe der DM1-Patienten ein geeignetes Screeningverfahren darstellt. 121 Patienten (5–22 Jahre, 52 % männlich, mittleres Alter 13,3 Jahre [SD 3,9], mittleres Alter bei Diagnosestellung 7,4 Jahre [SD 3,8] und mittlere Diabetesdauer von 5,9 [SD 3,3]) der pädiatrischen Diabetesambulanzen der Universitätskliniken Innsbruck und Graz wurden von August 2014 bis April 2015 im Rahmen der Routinekontrollen serologisch und genetisch gescreent. Über 90 % aller untersuchten Patienten (111/92 %) zeigten zöliakiespezifische HLA-Genotypen, deren spezifische Verteilung in Abbildung 1 dargestellt wird.

In der weiteren Aufarbeitung zeigten 17 % (20 Patienten) positive zöliakiespezifische Antikörper (tTGA und/oder EMA). Nur bei 3 Patienten (2 %) wurde eine Zöliakie bioptisch gesichert diagnostiziert.

Im Rahmen dieser ausführlichen Screeninguntersuchungen haben weniger als 10 % der untersuchten Patienten mit DM1 eine negative Konstellation der zöliakiespezifischen HLA-Ri-

siko-Genotypen. Damit profitiert ein nur sehr geringer Anteil der Patienten von dieser Screeningmethode, während bei der Mehrheit der Diabetespatienten ISPAD-Leitlinien-konform ein 1–2-jährliches serologisches Antikörperscreening notwendig bleibt.

In Anbetracht der hohen Rate an zöliakiespezifischen HLA-Markern und der damit verbundenen Notwendigkeit weiterer regelmäßiger serologischer Screeningmethoden kann zumindest für die diabetische Population kein ökonomischer Benefit errechnet werden. Vergleichende Berechnungen und Untersuchungen in den Niederlanden und Schottland untermauern diese Berechnungen.

Zudem ist gerade in kleineren Spitälern die Verfügbarkeit genetischer Tests nicht lückenlos gegeben, sodass die Versendung von Proben einen zusätzlichen Arbeits- und Kostenaufwand und eine erschwerte praktische Umsetzung bedeuten.

Neben pekuniären Überlegungen sind psychologische Aspekte auf individueller Ebene zu berücksichtigen. Das Wissen über das Vorliegen einer nachgewiesenen genetischen Prädisposition und eines höheren Risikos, neben DM1 eine weitere Autoimmunerkrankung zu bekommen, kann zu zusätzlichen Sorgen und psychischer Belastung führen, während nur einzelnen Patienten mit negativem HLA-Typisierungsergebnis weitere Screeninguntersuchungen erspart bleiben.

Vergleichbare Untersuchungen aus weiteren europäischen Ländern wie Schottland und den Niederlanden kommen zu

ähnlichen Ergebnissen, sodass in Zusammenschau der bisherigen Literatur und Datenlage ein nochmaliges Überdenken der vorliegenden Zöliakie-Screeningguidelines notwendig erscheint. Ein eindeutiger Benefit der HLA-Typisierung gegenüber der jährlich/alle zwei Jahre durchgeführten serologischen Untersuchungen von tTGA und/oder EMA ist bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes nicht abzuleiten, die Endoskopie zur bioptischen Sicherung der Diagnose Zöliakie bleibt vorerst notwendig.

Weiterführende Literatur:

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Guidelines for the Diagnosis of Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–60.

Kordonouri O, Klingensmith G, Knip Met al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Supplement 20): 270–8.

Atherton R, Ross A, Jessop F et al. Coeliac Disease in Children with Type 1 Diabetes – are current guidelines proving difficult to implement in practice? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 600–3.

Binder E, Loinger M, Mühlbacher A et al. Genotyping of coeliac-specific human leucocyte antigen in children with type 1 diabetes: does this screening method make sense? *Arch Dis Child* 2016; e-pub ahead of print; doi: 10.1136/archdischild-2016-311610

Pham-Short A, Donaghue KC, Amber G et al. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systemic Review. *Pediatrics* 2015; 136: e170–6.

Korrespondenzadresse:

OÄ Dr. Elisabeth Binder

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Innsbruck, Pädiatrie I

A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

E-mail: elisabeth.binder@i-med.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)