



Zöliakie ist weiblich

Frauen sind etwa doppelt so häufig von Zöliakie betroffen wie Männer. Und die Zöliakieerkrankung ist vielfach mit weiteren gesundheitlichen Störungen assoziiert, die Mediziner und Ernährungsfachkräfte im Blick behalten sollten.

Die in dieser Ausgabe des Forums veröffentlichten Artikel über Geburtskomplikationen, Unfruchtbarkeit und Osteoporose bei Zöliakie haben einen gemeinsamen Nenner: den Zusammenhang zwischen der Zöliakieerkrankung und der Gesundheit der Frau, insbesondere im fruchtbaren Alter. Das Interesse für dieses Thema ist groß, da die diätetische Behandlung der Zöliakie in der Lage ist, diesen Komplikationen vorzubeugen und bereits bestehende zu reduzieren oder gar zu heilen. Dies wirkt sich sowohl auf den gesundheitlichen als auch auf den psychisch-sozialen Bereich aus.

Mit diesen Themen erschöpfen sich die Zusammenhänge zwischen Zöliakie und dem weiblichen Geschlecht allerdings noch nicht, zumal (a) diese Krankheit bei Frauen häufiger ist, mit einem Verhältnis von etwa 2:1 zwischen Frau und Mann; (b) einige Autoimmun-

komplikationen, insbesondere die Hashimoto-Schilddrüse, bei Frauen bereits im Kindesalter häufiger vorkommen; (c) einige Erscheinungsformen der Zöliakie, insbesondere die Eisenmangelanämie, Krankheitszustände erschweren können, die bei Frauen häufiger auftreten.

Es mag schon so sein, dass es – wie Khashan und McCarthy in ihrer hervorragenden Übersicht über Geburtskomplikationen behauptet haben – „noch keine ausreichenden Nachweise für die Empfehlung des serologischen Screenings der Zöliakie zu Beginn der Schwangerschaft gibt“. Zweifelsohne könnte aber ein einfacher Bluttest (auf der Suche nach Anti-Transglutaminase-Antikörpern), zusätzlich zu den zahlreichen Tests, die bei einer Schwangeren routinemäßig durchgeführt werden, sowohl bei der künftigen Mutter als auch beim Ungeborenen, vielen möglichen Leiden vorbeugen.

Summary

Die in dieser Ausgabe des Forums behandelten Themen – Geburtskomplikationen und Osteoporose im Zusammenhang mit Zöliakie, vereint mit der größeren Häufigkeit dieser Erkrankung vor allem bei Frauen – machen aus der Zöliakie eines der Themen, die für die Gesundheit der Frau, insbesondere im fruchtbaren Alter, von vorrangigem Interesse sind.



PROFESSOR CARLO CATASSI

Professor für Pädiatrie an der Polytechnischen Universität in den Marken (Italien), Gastprofessor für Pädiatrie und Co-Direktor für das Forschungszentrum „Center For Celiac Research“ der University of Maryland, Baltimore, USA, Koordinator des wissenschaftlichen Komitees von Dr. Schär

Obstetrische Komplikationen bei Zöliakie-Patientinnen

Frauen mit Zöliakie haben ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen, die sich jedoch durch das Einhalten einer glutenfreien Ernährung reduzieren lassen. Doch gerade eine nicht entdeckte – und folglich nicht behandelte – Zöliakie erhöht das Risiko für Fertilitätsstörungen, Frühgeburt und ein geringes Geburtsgewicht.



DR. ALI S KHASHAN

Department of Epidemiology and Public Health, University College Cork, Irland und The Irish Centre for Fetal and Neonatal Translational Research (INFANT), University College Cork, Cork University Maternity Hospital, Wilton, Cork, Irland.



DR. FERGUS MCCARTHY

Division of Women's Health KCL, Women's Health Academic Centre KHP, St Thomas's Hospital, London, Großbritannien

Die Zöliakie ist eine glutensensitive Enteropathie mit einer geschätzten Prävalenz von 1 % weltweit.¹ Man geht davon aus, dass dieser Wert lediglich die Spitze des Eisbergs präsentiert und eine große Anzahl der Zöliakie-Erkrankungen unerkannt bleibt. Eine Zöliakie wird in der Regel im frühen Kindesalter oder bei Erwachsenen im dritten bzw. vierten Lebensjahrzehnt diagnostiziert.

In bestimmten ethnischen Gruppen, zum Beispiel in Gruppen keltischer Abstammung, scheint eine höhere Zöliakie-Prävalenz vorzuherrschen. Etwa 96 % aller Zöliakie-Patienten testen positiv auf HLA DQ2, während die übrigen Patienten in der Regel den weniger häufigen HLA-Haplotyp DQ8 exprimieren.

Diese Tatsache untermauert die zentrale Rolle, die die HLA-Moleküle in der Pathogenese der Zöliakie spielen. Die Zöliakie ist durch eine dauerhafte Intoleranz gegenüber glutenhaltigen Lebensmitteln gekennzeichnet. In der Vergangenheit wurde die Zöliakie als eine Ernährungsstörung im Kindesalter betrachtet, welche sich mit Malabsorption und Durchfällen in unterschiedlichsten Ausprägungen manifestiert. Heute ist die Zöliakie jedoch als eine systemische Krankheit mit multiplen klinischen Präsentationen anerkannt.² Zöliakie ist mit einem erhöhten Risiko für Fertilitätsstörungen und Schwangerschaftskomplikationen assoziiert, darunter ungeklärte Infertilität,³ Fehlgeburt,³ kongenitale Fehlbildungen,⁴ Frühgeburt,⁵ intrauterine Wachstumsretardierung,^{5,6} postpartale Blutung⁷ und assistierte Geburt.⁷ Die vorliegenden Ergebnisse sind kontrovers.^{4,7,8}

Man nimmt an, dass eine Zöliakie und insbesondere eine nicht behandelte Zöliakie via Antikörper, die mit dem Gewebe der sich entwickelnden Plazenta interagieren, Schwangerschaftskomplikationen auslöst. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Gewebs-Transglutaminase-IgA-Antikörper (tTG-IgA-Ak) an Zellen des humanen Trophoblast binden und

auf diese Weise die Funktion des Trophoblast dosis- und zeitabhängig beeinträchtigen. Zusätzlich induziert Gluten bei Frauen, die unter Zöliakie leiden, eine T-Zell-vermittelte Immunantwort, die ebenfalls zu Schwangerschaftskomplikationen beitragen kann. Darüber hinaus kann Gliadin T-Zellen im peripheren Blut aktivieren und so eine erhöhte Zytokin-Sekretion auslösen, die die Entwicklung des Trophoblast ebenfalls beeinträchtigen kann.

In jüngerer Zeit haben hochwertige Studien mit großen Kohorten und systematische Reviews dazu beigetragen, das Assoziationsmaß sowohl zwischen der behandelten als auch der nicht behandelten Zöliakie und Schwangerschaftskomplikationen zu klären, sodass die Beratung und Untersuchung von Frauen mit Schwangerschaftskomplikationen verbessert werden konnte. Die beiden größten Kohortenstudien über maternale Zöliakie und Schwangerschaftskomplikationen wurden in Schweden⁹ und Dänemark⁵ durchgeführt und in der letzten Dekade veröffentlicht. Die Autoren dieser Studien stützen sich auf die relevanten Daten aus den Geburten- und Krankenhausregistern der einbezogenen Länder. Mithilfe dieser Daten konnten alle Geburten während des Studienzeitraums identifiziert werden. Zudem konnte festgestellt werden, ob bei den betroffenen Frauen eine Zöliakie diagnostiziert

Man nimmt an, dass die Interaktion zwischen Antikörpern und Plazenta Schwangerschaftskomplikationen auslöst.

worden war. Aus dem Datum der Diagnose und dem Datum der Bestätigung der Schwangerschaft ergab sich zudem, ob die Diagnose vor oder nach der Schwangerschaft gestellt wurde. In der schwedischen Kohortenstudie mit mehr als zwei Millionen Neugeborenen stellten Ludvigsson et al.⁹ fest, dass eine nicht diagnostizierte maternale CD mit einem geringen Geburtsgewicht (OR = 2,13), SGA [klein für Gestationsalter] (OR = 1,62) und Frühgeburt (OR = 7,71) assoziiert ist. Bei Schwangeren mit diagnostizierter und mutmaßlich vor der Entbindung behandelter Zöliakie wurde

gegenüber Frauen ohne Zöliakie kein erhöhtes Risiko für negative Auswirkungen auf die Geburtsparameter beobachtet. Diese Ergebnisse wurden von der dänischen Kohortenstudie mit mehr als 1,5 Millionen Neugeborenen bestätigt.⁵ Diese Studie ergab für Frauen mit einer zum Zeitpunkt der Schwangerschaft nicht diagnostizierten und folglich nicht behandelten Zöliakie versus Frauen ohne Zöliakie ein höheres Risiko für SGA (OR = 1,3), Frühgeburt (OR = 1,33) und geringes Geburtsgewicht, nämlich einem Gewicht von durchschnittlich 100 g unter dem Geburtsgewicht der Babys von Frauen ohne Zöliakie. Wie schon die schwedische Studie zeigte die dänische Studie für Frauen mit diagnostizierter und mutmaßlich behandelter Zöliakie kein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen.

Ein kürzlich veröffentlichter systematischer Review analysierte zehn Kohortenstudien mit Daten von mehr als 4,5 Millionen Frauen.¹⁰ Diese Metaanalyse zeigte, dass das Risiko für Frühgeburt (bereinigte OR = 1,35), intrauterine Wachstumsretardierung (OR = 2,48), Totgeburt (OR = 4,84), geringes Geburtsgewicht (OR = 1,63) und SGA (OR = 4,52), definiert als Wert unterhalb der 10. Perzentile der Perzentilenkurve, bei Frauen mit Zöliakie (sowohl behandelt als auch unbehandelt) signifikant höher ist. Im Hinblick auf die Inzidenzrate der Präeklampsie wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

In einer anschließenden Subgruppenanalyse wurde das Assoziationsmaß zwischen der diagnostizierten (und mutmaßlich behandelten) Zöliakie und diesen Parametern untersucht. Die Subgruppenanalyse von Frauen mit diagnostizierter und behandelter Zöliakie ergab ebenso wie die Subgruppenanalyse von Frauen mit nicht diagnostizierter und folglich nicht behandelter Zöliakie ein signifikant erhöhtes Risiko für Frühgeburt (OR = 1,26 bzw. OR = 2,50). Bei Frauen mit diagnostizierter und mutmaßlich behandelter Zöliakie war das Risiko für die Schwangerschaftskomplikation Frühgeburt gegenüber den Frauen mit nicht diagnostizierter und folglich nicht behandelter Zöliakie jedoch signifikant geringer (OR = 0,80). Die Daten zu den pränatalen und perinatalen Risikofaktoren für die Entwicklung

Eine nicht diagnostizierte Zöliakie der Mutter ist mit einem geringen Geburtsgewicht und Frühgeburt assoziiert.



Durch eine glutenfreie Ernährung können die Risiken für mögliche Schwangerschaftskomplikationen reduziert werden.

einer Zöliakie bei den Nachkommen sind ebenfalls kontrovers. Der entscheidende Faktor für die Entwicklung einer Zöliakie bei den Nachkommen ist jedoch offenbar die maternale Zöliakie.¹¹ In einer Mutter-Baby-Kohorte mit etwa 100.000 Mutter-Baby-Paaren lag die Odds Ratio für die Entwicklung einer Zöliakie bei den Nachkommen bei etwa 12.

Welches sind die für die allgemeine obstetrische Population relevanten Risiken und wie können diese minimiert werden?

Insgesamt haben Frauen mit Zöliakie ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen. Durch eine glutenfreie Ernährung können diese Risiken reduziert werden. Daher sollten Zöliakie-Patientinnen angewiesen werden, vor der Empfängnis und während der gesamten Schwangerschaft eine strikte Glutenkarenz einzuhalten, um mög-

liche durch die maternale Zöliakie bedingte Risiken auf ein Minimum zu reduzieren. Es liegen keine ausreichenden klinischen und kostenrelevanten Evidenzdaten vor, um bei gesunden Schwangeren ein routinemäßiges Zöliakiescreening zu Beginn der Schwangerschaft zu befürworten, um so eine mögliche nicht diagnostizierte Zöliakie festzustellen und den Schwangerschaftsverlauf und -ausgang zu verbessern. Desgleichen liegen nur unzureichende Evidenzdaten vor, um ein solches Zöliakiescreening bei Frauen mit Schwangerschaftskomplikationen zu empfehlen. Dennoch werden Hochrisikogruppen wie Frauen mit einer Häufung von Fehlgeburten in der Vorgeschichte inzwischen vermehrt auf eine möglicherweise nicht diagnostizierte Zöliakie getestet. Schwangeren ohne Zöliakie kann versichert werden, dass eine Glutenaufnahme während der Schwangerschaft offenbar nicht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Zöliakie bei den Nachkommen assoziiert ist.



QUELLEN

- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet*. 2003;362(9381):383-91.
- van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut*. 2006;55(7):1037-46.
- Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorosi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):582-93.
- Ban L, West J, Abdul Sultan A, Dhalwani NN, Ludvigsson JF, Tata LJ. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with coeliac disease: a population-based cohort study. *BJOG*. 2015;122(13):1833-41.
- Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, McNamee R, McCarthy FP, Pedersen MG, et al. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2010;25(2):528-34.
- McCarthy FP, Khashan AS, Quigley E, Shanahan F, O'Regan P, Cronin C, et al. Undiagnosed maternal celiac disease in pregnancy and an increased risk of fetal growth restriction. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(8):792-3.
- Abdul Sultan A, Tata LJ, Fleming KM, Crooks CJ, Ludvigsson JF, Dhalwani NN, et al. Pregnancy complications and adverse birth outcomes among women with celiac disease: a population-based study from England. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1653-61.
- Dhalwani NN, West J, Sultan AA, Ban L, Tata LJ. Women with celiac disease present with fertility problems no more often than women in the general population. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1267-74 e1; quiz e13-4.
- Ludvigsson J, Montgomery S, Ekblom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129:454 – 463.
- Saccone G, Berghella V, Sarno L, Maruotti GM, Cetin I, Greco L, et al. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2):225-34.
- Emilsson L, Magnus MC, Stordal K. Perinatal risk factors for development of celiac disease in children, based on the prospective Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):921-7.

Glutenunverträglichkeit und weibliche Infertilität



Zöliakie kann bei Frauen zu unterschiedlichsten Fertilitätsstörungen, beispielsweise Endometriose, führen. Daher sollte bei betroffenen Frauen ein Zöliakiescreening in Betracht gezogen werden. Auch bei negativem Befund kann eine glutenfreie Ernährung, etwa bei einer möglichen Glutensensitivität, hilfreich sein.

Die aktuellen Leitlinien sprechen keine Empfehlungen zugunsten eines routinemäßigen Zöliakiescreenings bei Frauen mit Fertilitätsstörungen aus, obgleich der potenzielle Einfluss der Zöliakie (CD) auf die weibliche Fertilität in der Literatur hinreichend beschrieben wurde und viele Wissenschaftler die Einführung solcher Screenings befürworten. Eine CD kann bei Frauen die Pubertät¹ verzögern und zu Malabsorption und Nährstoffdefiziten führen, insbesondere zu einem Mangel an Zink, Vitamin B12, Eisen und Folsäure². Diese Spurenelemente und Vitamine spielen eine wichtige Rolle bei der Empfängnis/Schwangerschaft und ein Mangel kann nachweislich zu Fertilitätsstörungen

kungen auf die weibliche Fertilität und den Schwangerschaftsverlauf haben. Die Prävalenz der CD bei Frauen mit Fertilitätsstörungen liegt in Europa laut Berichten in der Literatur zwischen 4 und 8 %, also höher als in der Allgemeinpopulation, wo die CD-Prävalenz auf etwa 1 % geschätzt wird.⁵ Frauen mit ungeklärten Fertilitätsstörungen haben verglichen mit der Allgemeinpopulation offenbar eine höhere CD-Rate.⁶ In einer Studie an Frauen mit ungeklärter Infertilität war die CD-Rate unter diesen Frauen sechs Mal höher als in der Kontrollgruppe.⁶ Angesichts der hohen Kosten und emotionalen Belastungen, die mit einer Fertilitätstherapie einhergehen, sollten Mediziner, die in diesem Bereich arbeiten, ermutigt werden, Patientinnen mit diagnostizierter Infertilität, insbesondere diejenigen mit ungeklärter Infertilität, routinemäßig auf CD zu untersuchen.



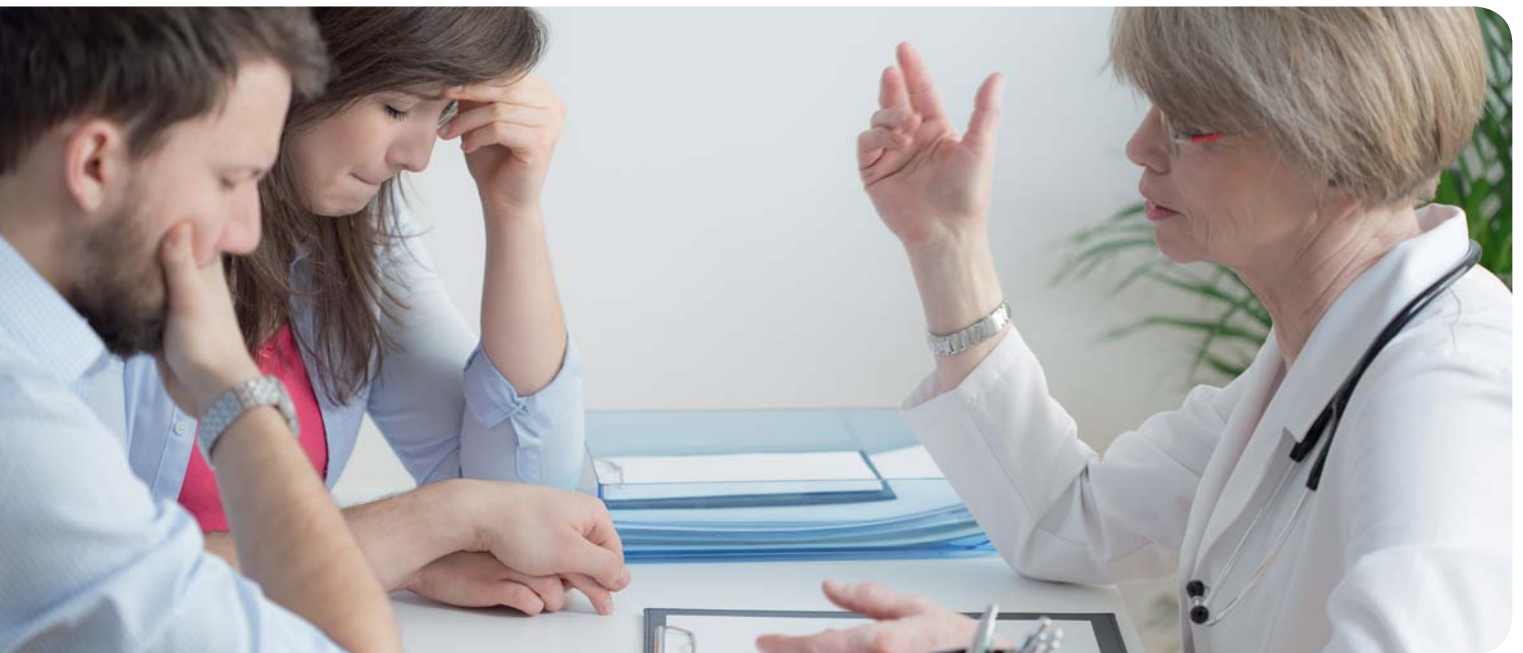
JUSTINE BOLD

Senior Lecturer,
Institute of Health & Society,
University of Worcester

Die Zöliakieprävalenz ist bei Frauen mit Fertilitätsstörungen schätzungsweise vier- bis achtmal höher als in der Allgemeinbevölkerung.

sowie Schwangerschaftskomplikationen führen. Des Weiteren ist CD mit Amenorrhö, vorzeitigem Versagen der Eierstöcke sowie obstetrischen Komplikationen, z. B. Frühgeburt oder geringes Geburtsgewicht, assoziiert.³ Es liegen jedoch Berichte über CD-Patientinnen vor, die in der Vorgeschichte Fehlgeburten erlitten hatten, jedoch nach Einführung einer glutenfreien Ernährung (GFD) eine komplikationsfreie Schwangerschaft erlebten.⁴ Eine nicht diagnostizierte und folglich nicht behandelte Zöliakie kann tiefgreifende Auswir-





Eine glutenfreie Ernährung lindert möglicherweise die Beschwerden bei Endometriose.

Während die Assoziation der CD mit Fertilitätsstörungen anerkannt ist, gibt es kaum belastbare Daten zu einem Zusammenhang zwischen Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität (NCGS) und weiblicher Infertilität; jedoch wurde 2015 ein Fallbericht veröffentlicht, der auf eine mögliche Assoziation hindeutet.⁷ Interessanterweise wird auch bei NCGS ein Mangel an Eisen, Folsäure, Vitamin D und Vitamin B12 beobachtet.^{8,9} Dies könnte darauf hindeuten, dass die Ursache der Fertilitätsstörungen von NCGS-Patientinnen in eben diesen durch Malabsorption hervorgerufenen Defiziten in Verbindung mit NCGS-bedingten immunologischen Anomalien zu suchen ist.⁷

Die Literatur berichtet zudem von einer Assoziation der CD mit Endometriose.¹⁰ Die Endometriose, eine der führenden Ursachen für weibliche Infertilität, betrifft allein in GB

rund zwei Millionen Frauen.¹¹ Interessant ist auch, dass Endometriose in Abwesenheit klassischer Symptome als das primäre CD-Symptom genannt wird¹² und dass bei vielen Patientinnen gastrointestinale Symptome und das Reizdarmsyndrom (RDS) häufig in Verbindung mit einer Endometriose auftreten¹³. Darüber hinaus ist auch wichtig, dass einige RDS-Patienten eine Glutensensitivität aufweisen; laut Literatur ist das RDS sowohl mit CD¹⁴ also auch mit NCGS¹⁵ assoziiert, obgleich die Zusammenhänge und die zugrunde liegende Pathogenese noch nicht umfassend geklärt sind.

Ein laufendes Graduiertenforschungsprojekt an der University of Worcester, das die Motivation von Menschen untersucht, die eine glutenfreie Ernährung befolgen, obgleich sie nicht unter Zöliakie leiden, hat gezeigt, dass viele versuchen, mit einer GFD bestimmte Symptome selbst zu heilen. Vor dem Hintergrund der vorherrschenden Ansicht, dass die wachsende Popularität der GFD unter Nicht-Zöliakie-Patienten lediglich Resultat eines Modetrends sei, ist dies ein interessanter Aspekt. Könnte es sein, dass einige Frauen versuchen, ihre frauenspezifischen gesundheitlichen Probleme auf diesem Weg zu bewältigen?



Es liegen nur wenige Studien vor, die die potenzielle therapeutische Wirkung einer GFD bei der Behandlung frauenspezifischer Gesundheitsprobleme wie z. B. Endometriose untersucht haben. Eine 2012 in Italien durchgeführte Studie¹⁶, in die 207 Patientinnen mit bestätigter Endometriose eingeschlossen waren, zeigte, dass die schmerzhaften Endometriose-bedingten Symptome bei vielen Patientinnen nach einem Jahr unter Glutenkarenz zurückgingen. 75 % der Patientinnen berichteten nach einem Jahr unter GFD über eine statistisch signifikante Reduktion der schmerzhaften Symptome. Bei 25 % der Patientinnen verbesserten sich die Symptome nicht, keine Patientin klagte jedoch über eine Verschlechterung. Im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität erreichten alle Patientinnen höhere Scores in den Bereichen körperliche und psychische Gesundheit und Vitalität sowie soziale und

körperliche Funktion. Mediziner, die Frauen mit diagnostizierter, ungeklärter Infertilität und anderen frauenspezifischen Gesundheitsproblemen wie Endometriose behandeln, sollten die klinischen Symptome und Komorbiditäten beurteilen und ein Zöliakiescreening in Betracht ziehen, dabei jedoch die Möglichkeit fehlender gastrointestinaler Symptome nicht außer Acht lassen. Bei negativer CD-spezifischer Serologie und fehlender Indikation für eine Dünndarm-Biopsie sollte daher auch eine NCGS in Erwägung gezogen werden. Obgleich weitere Studien in diesem Bereich zweifelsfrei erforderlich sind, wäre es angesichts der emotionalen und finanziellen Belastungen, die mit Infertilität assoziiert sind, empfehlenswert, eine glutenfreie Ernährung mit diesen Patientinnen zu diskutieren und als adjunktive Maßnahme zur Behandlung der Infertilität oder Endometriose in Betracht zu ziehen.

QUELLEN

- 1 Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct;12(10):561-71.
- 2 Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin Nutr*. 2016 May 7.
- 3 Bykova SV, Sabel'nikova EA, Parfenov AI, Gudkova RB, Krums LM, Chikunova BZ. Reproductive disorders in women with celiac disease. Effect of the etiotropic therapy. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2011;(3):12-8.
- 4 Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Elisei W. Effect of gluten-free diet on pregnancy outcome in celiac disease patients with recurrent miscarriages. *Dig Dis Sci*. 2008 Nov; 53(11):2925-8.
- 5 Fortunato F, Martinelli D, Prato R, Pedalino B. Results from Ad Hoc and Routinely Collected Data among Celiac Women with Infertility or Pregnancy Related Disorders: Italy, 2001-2011. *The Scientific World Journal*. Volume 2014.
- 6 Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Celiac Disease in Women With Infertility: A MetaAnalysis. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Jan; 50(1):339.
- 7 Bold J, Rostami K. Non-coeliac gluten sensitivity and reproductive disorders. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8(4):294-297.
- 8 Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR; Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-coeliac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014;12:85.
- 9 Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernández-Bañares F. Systematic review: non-coeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:807-20.
- 10 Stephansson O, Falconer H, Ludvigsson J. Risk of endometriosis in 11,000 women with celiac disease. *Hum Reprod*. 2011 Oct;26(10):2896-901.
- 11 Adamson G, Kennedy S, Hummelshoj L. (2010) Creating solutions in endometriosis: global collaboration through World Endometriosis Research Foundation. *Journal of Endometriosis* 2, 13-16.
- 12 Caserta D, Matteucci E, Ralli E, Bordi G, Moscarini M. Celiac disease and endometriosis: an insidious and worrisome association hard to diagnose: a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(3):3468.
- 13 Ek M, Roth B, Ekström P, Valentin L, Bengtsson M, Ohlsson B. Gastrointestinal symptoms among endometriosis patients-A case-cohort study. *BMC Womens Health*. 2015 Aug 13;15:59.
- 14 SánchezVargas LA, ThomasDupont P, TorresAguilera M, AzamarJacome AA, RamírezCeervanes KL, AedoGarcés MR, MeixueiroDaza A, RoeschDietlen F, GrubePagola P, VivancoCid H, Remes Troche JM. Prevalence of celiac disease and related antibodies in patients diagnosed with irritable bowel syndrome according to the Rome III criteria. A case control study. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Jul;28(7):9941000.
- 15 Makharia A, Catassi C, Makharia GK. The Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Clinical Dilemma. *Nutrients*. 2015 Dec 10;7(12):1041726.
- 16 Marziali M, Venza M, Lazzaro S, Lazzaro A, Micossi C, Stolfi VM. Gluten-free diet: a new strategy for management of painful endometriosis related symptoms? *Minerva Chir*. 2012 Dec;67(6):763499504.

Osteoporose in der Zöliakie-Population

Zöliakie gilt – möglicherweise aufgrund der Malabsorption von Calcium – als ein Risikofaktor für die Entstehung von Osteoporose. Eine glutenfreie Ernährung führt zu einer Reduktion der Zottenatrophie und einer verbesserten Nährstoffabsorption. Zudem sollten Zöliakiepatienten auf eine ausreichende Calciumzufuhr achten.



DR ALY WOODALL

Senior Lecturer – Nutrition & Dietetics,
University of Chester.

Hintergrund

Die Auswirkungen von Osteoporose und anderen Knochenkrankheiten auf die Gesundheit und das Wohlbefinden der Betroffenen sind wenig anerkannt. Derzeit ist Osteoporose weltweit für mehr als 8,9 Millionen Frakturen per annum verantwortlich; umgerechnet tritt also alle 3 Sekunden eine osteoporosebedingte Fraktur auf.¹ In GB wird die Prävalenz der Osteoporose auf 3 Millionen geschätzt (Age UK, NOS, 2016). Der Grad der direkt oder indirekt mit Osteoporose assoziierten Invalidität ist höher als bei Krebserkrankungen.¹ Sind einmal krankheitsbedingte Frakturen aufgetreten, liegt das Risiko für weitere Frakturen

bei 86 % und geht mit einem andauernden und potenziell ansteigenden Risiko für langfristige osteoporosebedingte Invalidität und assoziierte Komorbiditäten wie chronischen Schmerzen einher.² 2010 war Osteoporose mittelbar oder unmittelbar für 43.000 Todesfälle in Europa³ verantwortlich. Innerhalb der EU beliefen sich die durch Osteoporose verursachten Kosten (medikamentöse Therapien, Frakturbehandlungen und Krankenhausaufenthalte) 2010 auf etwa 37 Milliarden Euro. 2010 betrug die Belastung der Osteoporose-Population in qualitätskorrigierten Lebensjahren (QALY) ausgedrückt 1.180.000 verlorene QALYs. Man schätzt, dass diese Zahl bis 2025 um 20 % steigen wird.³



Ätiologie

Osteoporose entsteht entweder, wenn eine reduzierte maximale Knochenmasse erreicht wird, oder infolge eines signifikanten Abbaus von Knochensubstanz. Die Knochenmasse erreicht gewöhnlich mit etwa 35 Jahren ihren Höhepunkt. Eine Anzahl von Faktoren kann jedoch dazu beitragen, dass eine reduzierte maximale Knochenmasse erreicht wird. Dazu gehören Anorexie, Mangelernährung, Morbus Crohn, Zöliakie oder Alkoholmissbrauch. Ein verstärkter Knochenabbau ist mit einer reduzierten Synthese der Sexualhormone (insbesondere bei Frauen), Mangelernährung, Hyperthyreose und bestimmten Medikamenten assoziiert, zum Beispiel Antiepileptika, Zytostatika, Protonenpumpenhemmer und Steroide. Auch Lebensgewohnheiten wie zum Beispiel der Gebrauch von Sonnenschutzmitteln, Rauchen und mangelnde Bewegung können zu einem erhöhten Verlust an Knochenmasse und damit letztlich zu Knochenkrankheiten wie der Osteoporose beitragen.⁴ Weitere Risikofaktoren für Osteoporose sind genetische Veranlagung, ethnische Zugehörigkeit und Lebensalter. So steigt zum Beispiel die Inzidenzrate der Osteoporose ab 50 Jahren bei Frauen auf 1 von 3 und bei Männern auf 1 von 5. Auch innerhalb der Familien betroffener Personen wird eine höhere Inzidenzrate verzeichnet.^{4,5} Keine der genannten Faktoren schließen sich gegenseitig aus.

Osteoporose und Zöliakie

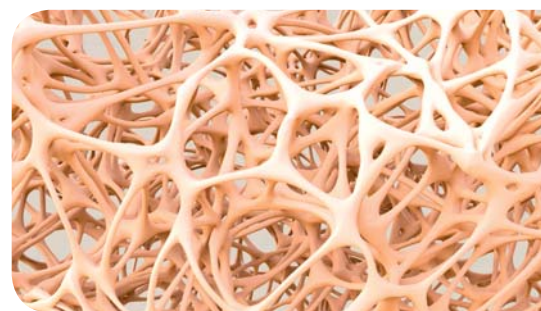
Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung ist die Inzidenz für einen verminderten Knochenmineralgehalt, Osteopenie und Osteoporose in der Zöliakie-Population höher.^{6,7,8,9} Das geschätzte Frakturrisiko innerhalb der Zöliakie-Population variiert; eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse stellte jedoch zur Baseline bei Zöliakiepatienten ein gegenüber der Kontrollgruppe um 30 % erhöhtes

Frakturrisiko (95 % Konfidenzintervall [KI]: 1,14; 1,50) und ein um 69 % erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen fest (95% KI: 1,10; 2,59).¹⁰ Da diese Meta-Analyse notwendigerweise auf Beobachtungs- und epidemiologischen Studien basierte, war es nicht möglich, kausale Zusammenhänge aufzuzeigen. Ferner ist darauf hinzuweisen, dass die meisten Patienten in den untersuchten Studien eine glutenfreie Ernährung befolgten, die sich auf die Ergebnisse ausgewirkt haben könnte.

Im Laufe der Zeit wurden diverse potenzielle Mechanismen für den veränderten Knochenstoffwechsel und damit die beeinträchtigte Knochengesundheit von Zöliakiepatienten postuliert. Es ist ein anerkannter Fakt, dass die bei Zöliakiepatienten beobachtete Zottenatrophie eine Malabsorption verschiedener Vitamine und Spurenelemente zur Folge hat, darunter auch Calcium und Vitamin D, welche eine zentrale Rolle im Knochenstoffwechsel spielen. Das erhöhte Osteoporoserisiko bei Zöliakie wird der Malabsorption von Calcium zugeschrieben. Ein Absinken des Calciumspiegels induziert die Freisetzung von Parathormon, die Osteoklastenaktivität wird hochreguliert und es kommt zu einer verstärkten Knochenresorption.¹¹ In laufenden Forschungen wird zudem die Rolle der verstärkten Aktivierung von proinflammatorischen Zytokinen und Autoimmunfaktoren als potenzielle Mechanismen für einen veränderten Knochenstoffwechsel untersucht. Weitere Studien sind erforderlich, um die genauen Merkmale und das Gleichgewicht der beteiligten Mechanismen zu erforschen.

Neuere Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen den mit Zöliakie assoziierten physiologischen Veränderungen und der Knochengesundheit. Die Ergebnisse sind interessant. In einer überwiegend weiblichen Kohorte stellten Garcia Manzanares et al. (2012) positive Korrelationen zwischen einer verstärkten Zottenatrophie und der Verminderung von

Bei Zöliakiepatientinnen wurden eine reduzierte Festigkeit der Skelettknochen und niedrigere Serumcalciumspiegel beobachtet.



Calcium

Knochenmasse in der Lendenwirbelsäule fest.⁸ In einer ausschließlich weiblichen Kohorte stellten Stein et al. (2015) bei Zöliakiepatientinnen gegenüber gesunden Kontrollpatientinnen derselben Altersgruppe signifikante Unterschiede in der Knochenmikroarchitektur fest.⁹ Diese Unterschiede wurden primär im trabekulären Knochen und weniger im kortikalen Knochen beobachtet und waren mit einer reduzierten Festigkeit der Skelettknochen assoziiert. Bei Zöliakiepatientinnen beobachteten Stein et al. (2015) zudem trotz einer deutlich erhöhten Calciumzufuhr niedrigere Serumcalciumspiegel als bei den gesunden Kontrollen derselben Altersgruppe.⁹ Dies deutet auf eine Calcium-Malabsorption hin und bestätigt die seit Langem gehegten Vermutungen über die ursächlichen Mechanismen für die erhöhte Osteoporose-Prävalenz in der Zöliakie-Population.

Weitere Studien mit größeren Kohorten sowohl männlicher als auch weiblicher Zöliakiepatienten sind erforderlich, um die Relevanz und Gültigkeit der Ergebnisse dieser Studien für eine größere Zöliakie-Population nachzuweisen.

Diagnose

Zur Diagnose der Osteoporose wird gewöhnlich der Knochenmineralgehalt mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA-Scan) gemessen. Andere konventionelle Röntgentechniken wie die Quantitative Computertomographie (QCT) können ebenfalls eingesetzt werden.¹² Die gemessene Knochenmineraldichte wird als T-Score in der Zahl der Standardabweichung (SD) des Messwertes vom Mittelwert bei gesunden Erwachsenen angegeben. Per Definition liegt eine Osteoporose ab einem T-Score von $-2,5$ SD vor. Die Diagnosetechniken bei Zöliakiepatienten entsprechen denen, die bei der Allgemeinbe-

völkerung angewendet werden. Zur Diagnostik der Zöliakie wird bei positiver Serologie weiterhin eine histologische Untersuchung der Dünndarmschleimhaut empfohlen. Diese Empfehlung berücksichtigt die Variabilität des serologischen Befundes und die Tatsache, dass eine zöliakiebedingte Malabsorption durch histologische Untersuchung zweifelsfrei nachgewiesen werden kann.¹³ Diese Empfehlung gilt nicht für pädiatrische Patienten.¹³ Durch die histologische Untersuchung der Schleimhautbiopsie, sofern vorgenommen, wird nicht allein eine Zottenatrophie im Dünndarm nachgewiesen. Vielmehr ermöglicht sie auch die Klassifizierung der Atrophie nach Marsh.¹³ Ein hoher Marsh-Wert entspricht einer ausgeprägten Zottenatrophie und ist mit einer hochgradigen Malabsorption assoziiert.^{8,13} Ergeben wiederholte Dünndarm-Biopsien eine andauernde Zottenatrophie unter Glutenkarenz ist eine andauernde Malabsorption wahrscheinlich.

Therapie

Derzeit konzentriert sich die Behandlung der Osteoporose auf die medikamentöse Therapie z. B. Bisphosphonate, Hormonersatztherapie, rekombinante Parathormontherapie und Substitution von Calcium und Calcium/Vitamin D.

Auch die Ernährungs- und Lebensgewohnheiten spielen bei der Prävention und Behandlung der Osteoporose eine Rolle, dies gilt auch für Osteoporosepatienten mit Zöliakie. Die Zöliakie-Leitlinie 2014 der British Society of Gastroenterology betont neben der Bedeutung der glutenfreien Ernährung zur Reduktion der Zottenatrophie, Förderung der Schleimhautheilung und Verbesserung der Nährstoffabsorption auch die Bedeutung einer adäquaten Zufuhr einer Reihe

von Nährstoffen, Vitaminen und Spurenelementen, einschließlich Calcium.¹³ Wenn eine adäquate Calciumzufuhr über die Ernährung erfolgt, ist eine zusätzliche Calciumsubstitution gegebenenfalls nicht erforderlich. Einigen Zöliakiepatienten gelingt es, die empfohlene Tagesdosis von 1.000 mg Calcium allein über ihre Ernährung einzunehmen.¹⁴ Die Aufnahme der in der Vergangenheit von Zöliakie-Leitlinien empfohlenen Tagesdosis von 1.500 mg¹⁴, welches nach wie vor die empfohlene Tagesdosis für postmenopausale Frauen und Männer im fortgeschrittenen Lebensalter ist, gelingt auf diese Weise jedoch nur wenigen.¹³ Die Osteoporose-Prävalenz innerhalb der Zöliakie-Population unterstreicht die Bedeutung einer konsistenten und adäquaten Calciumaufnahme. Aktuelle

wissenschaftliche Daten deuten darauf hin, dass präventive Maßnahmen für alle Patienten mit bestätigter Osteoporose oder Osteoporoserisiko unverzichtbar sind, unabhängig davon, ob sie an Zöliakie leiden oder nicht. Hierzu gehören neben einer adäquaten Aufnahme der relevanten Nährstoffe, Vitamine und Spurenelemente allgemeine Maßnahmen zur Förderung der Gesundheit, zum Beispiel eine gesunde Ernährung, ein aktiver Lebensstil sowie die Vermeidung von Mangelernährung. Bei Patienten mit einem erhöhten Osteoporoserisiko, zum Beispiel Patienten mit Zöliakie, sollte die Calciumaufnahme gemäß Empfehlung der Leitlinien 1.000 mg/Tag nicht unterschreiten.¹³ Wird dies nicht über die Ernährung erreicht, ist eine zusätzliche Calciumsubstitution erforderlich.



QUELLEN

- 1 Johnell O and Kanis JA An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* (2006) 17:1726.
- 2 Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. (2004) A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 35:375.
- 3 Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J. Osteoporosis in the European Union: Medical Management, Epidemiology and Economic Burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* (2013) 8:136 DOI 10.1007/s11657-013-0136-1
- 4 Hendrickx, G., Boudin, E. and Van Hul, W. A look behind the scenes: the risk and pathogenesis of primary osteoporosis. *Nature Reviews Rheumatology* (2015), 11, 462-474 doi:10.1038/nrrheum.2015.48
- 5 Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* (2001) 29:517
- 6 Van Heel, D.A. & West, J. Recent advances in coeliac disease. *GUT* (2006), 55, 1037-1046.
- 7 Corazza, G.R., Di Sario, A., Cecchetti, L., et al. Influence of pattern of clinical presentation and of gluten-free diet on bone mass and metabolism in adult coeliac disease. *Bone*, (1996) 18(6), 525-530.
- 8 García-Manzanares A, Tenias JM, Lucendo AJ. Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol.* (2012) 47(8-9):927-36. doi: 10.3109/00365521.2012.688217
- 9 Stein, E.M., Rogers, H., Leib, A., McMahon, D.J., Young, P., Nishiyama, K., Guo, X.E., Lewis, S, Green, P.H., Shane, E. Abnormal Skeletal Strength and Microarchitecture in women with Celiac Disease. *J. Clin Endocrinol Metab*, (2015) 100(6), 2347-2353
- 10 Heikkilä K, Pearce J, Maki M, Kaukinen K. Coeliac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1),25-34
- 11 Walters JRF. Bone mineral density in coeliac disease. *Gut* (1994) 35,150-1
- 12 <https://www.iofbonehealth.org/diagnosing-osteoporosis> accessed 10/8/16 at 2.13
- 13 Ludvigsson, J.F., Bai, J.C., Biagi, F., et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *GUT* (2014) 63(8). 1210-1228.
- 14 Martin, K. and Woodall, A. Optimising the Management of Bone Disease for Coeliac Patients in a Dietetic-led Clinic. *International Journal of Celiac Disease.* 2016, 4(2), 48-54. DOI: 10.12691/ijcd-4-2-6

News

Immer ein Gewinn mit Schär

Ob eine kleine Auszeit bei einer wohltuenden Massage oder ein motivierendes Beratungsgespräch bei einer Ernährungsberaterin, die viele praktische Tipps für den glutenfreien Alltag parat hat – Schär bietet jetzt Menschen mit Zöliakie eine gute Gelegenheit, es sich gut gehen zu lassen. Das Unternehmen hat sich etwas ganz Besonderes einfallen lassen und möchte mit einer einmaligen Aktion zeigen, wie wichtig ihm die Gesundheit der Betroffenen ist. Bis Ende des Jahres bekommen Konsumenten mit dem Kauf jedes der 650.000 Aktionsprodukte eine qualifizierte Ernäh-

rungsberatung oder eine Wellnessbehandlung geschenkt. Die Produkte **Meisterbäcker Classic**, **Meisterbäcker Vital** und das **Landbrot** von Schär enthalten einen Gutscheincode, der auf www.schaer-wohlbefinden.de eingegeben werden kann. Hier wählt jeder seinen bevorzugten Preis und druckt direkt den Gutschein dafür aus.



Ballaststoffreicher Knuspergenuss

Wer auf eine glutenfreie Ernährung achten muss, darf sich auf einen neuen, goldbraun gebackenen Knusperkeks freuen. **Petit Cereal** von Schär ist ein nahrhafter, vollwertigen Keks mit den wertvollen Inhaltsstoffen aus Buchweizenmehl, Reiskeimflocken, Sojagleie und Hülsenfrüchten. Dadurch ist er reich an Bal-

laststoffen und schmeckt mit seinen naturbelassenen Zutaten wie Rohrohrzucker, Milch, Eier und Butter wie selbstgemacht. Durch diese wunderbare Komposition ermöglicht Petit Cereal eine ausgewogene Ernährung ohne Verzicht und einen Knusperspaß für Jung und Alt.

DrSchär

HERAUSGEBER

Dr. Schär Nutrition Service
Dr. Schär AG/SPA, Winkelau 9, I - 39014 Burgstall / Postal
Telefon +39 0473 293 300, Fax +39 0473 293 338, professional@drschaer.com

www.drschaer-institute.com

Texte: zweiblick, Dr. Schär Nutrition Service
Übersetzung: NTL Traduzioni