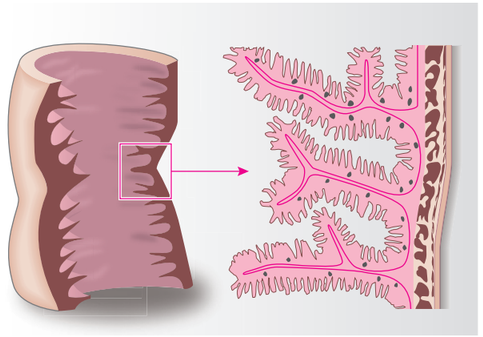
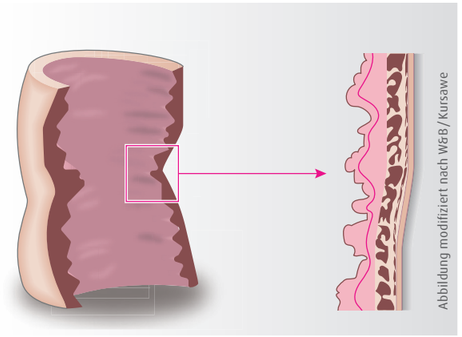


Gesunde Darmzotten



Darmzotten bei Zöliakie

Abbildung modifiziert nach W&B/Kursawe

beschrieben[2]. Bis zu 25 % der Patienten zeigen Hautauffälligkeiten (blasenbildende Hauterkrankungen) im Sinne einer Dermatitis herpetiformis (Morbus Duhring).

Genetischer Hintergrund

Die Zöliakie ist keine genetisch bedingte Erkrankung im klassischen Sinne, die einem der bekannten Erbgänge folgt. Es wurde bislang keine Mutation in einem Gen gefunden, bei deren Vorhandensein die Erkrankung zwangsläufig ausbricht. Die Erkrankung ist stattdessen heterogen und stark mit den HLA-Klasse-II-Merkmalen DQ2 (HLA-DQA1*05:01-DQB1*02:01 (cis) bzw. DQA1*05:05 02:01 DQB1*03:01 02:02 (trans)) und DQ8 (HLA-DQA1*03:01-DQB1*03:02) assoziiert. Bei mehr als 95 % der Zöliakie-Patienten ist das Heterodimer DQ2 nachweisbar, die meisten der übrigen Patienten tragen das Heterodimer DQ8 oder die Hälfte des DQ2-Heterodimers. Bei Patienten, die weder HLA-DQ2 noch HLA-DQ8 tragen, ist das Vorliegen einer Zöliakie unwahrscheinlich. Da jedoch 30–40 % der Normalbevölkerung ebenfalls Träger dieser HLA-Merkmale sind, ist der positive Vorhersagewert der Untersuchung nur sehr gering[3].

Ein positives Ergebnis der HLA-DQ2-/DQ8-Bestimmung bedeutet daher nicht, dass der Patient tatsächlich eine Zöliakie entwickelt. Eine Diagnose Zöliakie kann bei entsprechender Klinik nur durch die Bestimmung der Transglutaminase-IgA-Antikörper und Endomysium-IgA-Antikörper unter glutenhaltiger Kost gestellt werden. Sinnvoll ist eine gleichzeitige Bestimmung des Gesamt-IgA-Spiegels, da bei einem IgA-Mangel die Titer nicht bewertbar wären. Bei Erwachsenen ist die leitliniengetreue Diagnostik durch eine Dünndarmbiopsie zu sichern.

Indikation

- Verdacht auf Glutenunverträglichkeit

Ursache

- durch Gluten induzierte entzündliche Veränderungen der Darmschleimhaut

Symptome

- Bauchschmerzen
- Völlegefühl
- Blähungen
- Durchfall
- Obstipation
- Anämie
- Ödeme
- u. v. m.

Hinweise zur Analytik	
Probenmaterial	2ml EDTA-Vollblut*, geschlossen
Probentransport	Standardtransport
Akkreditierung	Die Untersuchungen sind nach DIN EN ISO 15189 akkreditiert.

*Schriftliche Einwilligung zur humangenetischen Untersuchung gemäß Gendiagnostikgesetz erforderlich

Ihre Ansprechpartner:
Dr. med. Dagmar Huhle
FÄ f. Humangenetik,
FÄ f. Kinder- und Jugendmedizin
E-Mail: d.huhle@labor-leipzig.de
Telefon: +49 341 99398491

Dr. med. Jana Schuster
FÄ für Laboratoriumsmedizin
E-Mail: j.schuster@labor-leipzig.de
Telefon: +49 341 6565734

Autor: M. Sc. Jana Meyer, Limbach Gruppe

Literaturangaben:

(1) Enattah et al. 2002, Nature Genetics 30:233-237

(2) Felber et al., S2k-Leitlinie Zöliakie; AWMF-Reg.-Nr. 021/021

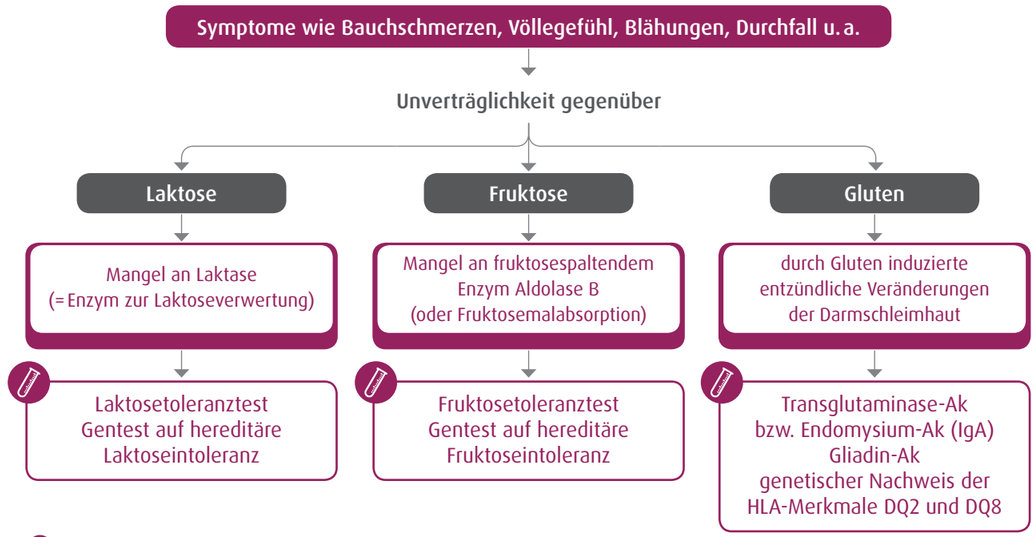
(3) Husby et al., 2012, JPGN 54:136-160

Herausgeber: MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann und Kollegen (Stand 01-07-2019)

FACHINFORMATION

Nutrigenetik – Laktose, Fruktose und Gluten

Der Einfluss der Gene auf die Ernährung



Was ist Nutrigenetik?

Die Nutrigenetik ist eine Wissenschaft, die die Beziehung zwischen Ernährung und Genetik untersucht. Alle Aspekte der Ernährung, die der Aufrechterhaltung der physiologischen Abläufe und Körperfunktionen dient, weisen eine genetische Grundlage auf. So ist beispielsweise das Vorhandensein und die Funktion von Verdauungsenzymen im Gastrointestinaltrakt des menschlichen Körpers über die Erbsubstanz festgelegt.

Laktose-Intoleranz (adulte Form)

Klinischer Hintergrund

Laktose-Intoleranz oder Laktasemangelsyndrom im Erwachsenenalter sind Begriffe für eine relativ häufige Form der Milchzucker-Unverträglichkeit, denen in den meisten Fällen kein gesundheitlicher Defekt im eigentlichen Sinne zugrunde liegt: Bei Säugetieren einschließlich des größten Teils der menschlichen Bevölkerung erlischt mit Beendigung des Kindesalters die Fähigkeit zum Abbau des Milchzuckers Laktose in Galaktose und Glukose aufgrund der sich vermindernden Expression des Enzyms Laktase (Laktase-Phlorizin-Hydrolase; LPH) im Dünndarmepithel, man spricht von einer Laktase-Non-Persistenz (lactase non-persistence). Die Folge ist eine allmählich versiegende Laktose-Verdauungskapazität.

Epidemiologie

Die Persistenz der Laktase bis in das Erwachsenenalter findet sich zu einem hohen Prozentsatz bei den Bevölkerungsgruppen Nordwesteuropas (einschließlich der Nordeuropäer in den USA), insbesondere Schwedens, Dänemarks und Finnlands mit einer allmählichen prozentualen Abnahme der Enzymexpression in Richtung Südeuropa. Die meisten Bevölkerungsgruppen anderer Regionen der Erde weisen jedoch keine Persistenz der Laktase auf, eine Ausnahme bilden die in ihrer Ernährung von Milch abhängigen ursprünglichen Nomadenstämme auf allen Erdteilen. Man nimmt daher heute an, dass sich die Laktase-Persistenz vor etwa 10.000 Jahren in Bevölkerungsgruppen entwickelt hat, deren Überleben von der Tierhaltung abhängig war und Milch zu einem wichtigen Nahrungsbestandteil auch der Erwachsenen wurde. In Deutschland weisen ca. 75 % aller Menschen eine Laktase-Persistenz auf, ca. 25 % sind jedoch Laktase-„non-persistent“ und vertragen Milchprodukte nur bedingt.

MVZ Labor Leipzig
Dr. Reising-Ackermann und Kollegen

MVZ Labor Leipzig
Dr. Reising-Ackermann und Kollegen
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig
Tel.: +49 341 6565-100 | www.labor-leipzig.de

LIMBACH GRUPPE

Alternativen zu herkömmlichen Milchprodukten

Genetischer Hintergrund

Die Laktose-Unverträglichkeit folgt einem rezessiven Erbgang und zeigt eine variabel ausgeprägte klinische Symptomatik. Das Laktase-Gen (LCT) ist auf dem langen Arm des Chromosom 2 (2q21) lokalisiert; jedoch hat man in diesem Gen keine Mutationen gefunden, die mit der adulten Form einer Laktose-Unverträglichkeit segregieren. Umfangreiche Analysen der Sequenzveränderungen in der Umgebung des Gens führten zum Nachweis eines spezifischen Haplotyps, der mit dem Persistieren der Laktase gekoppelt ist.

Insbesondere zwei Veränderungen zeigen eine nahezu 100%-ige Korrelation: Eine C/T-Variante in der Position -14kb (C/T-13910; c.-13910C>T) und eine G/A-Variante in -22 kb (G/A-22018; c. 2018G>A) zum LCT-Gen in Introngebieten des benachbarten MCM6-Gens[1]. Das C-Allel der -14kb-Variante sowie das G-Allel der 22kb Variante sind mit einer Laktase-Non-Persistenz und damit einer Laktose-Unverträglichkeit assoziiert. In geringer Prozentzahl werden in der Fachliteratur auch Patienten mit Laktose-Unverträglichkeit trotz Laktase-Persistenz beschrieben, diskutiert werden seltene andere genetische und epigenetische Einflüsse auf die Expression, die Aktivität und die Stabilität der Laktase.

Indikation

- klinischer Verdacht auf Laktose-Intoleranz
- Ausschluss einer Laktase-Non-Persistenz bei der DD von Darmerkrankungen unklarer Genese
- Familienangehörige bei bekannter Laktose-Intoleranz in der Familie

Ursache

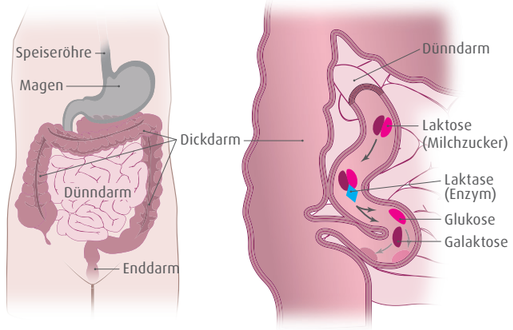
- Mangel des Enzyms Laktase im Dünndarm

Symptome

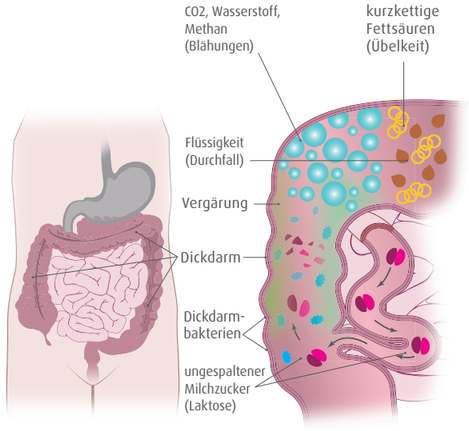
- Bauchschmerzen
- Völlegefühl
- Blähungen
- Durchfall

Molekulargenetische Diagnostik

Nachweis von C/T-13910 und G/A-22018 mittels Multiplex-PCR mit allelspezifischer reverser Oligonukleotid-Hybridisierung (ASO)



Normale Milchzuckerverdauung



Gestörte Milchzuckerverdauung bei Laktose-Intoleranz

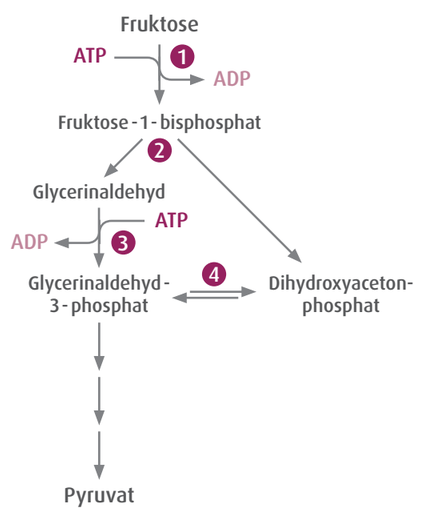
Fruktose-Intoleranz

Klinischer / genetischer Hintergrund

Die Hereditäre Fruktose-Intoleranz (HFI) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des Fruchtzuckerstoffwechsels, die in Europa mit einer Inzidenz von ca. 1:20.000 auftritt. Die Symptome beginnen bereits in den ersten Lebensmonaten, wenn ein Säugling durch Zufüttern von Beikost mit fruktosehaltiger Nahrung Kontakt erhält. HFI äußert sich in Magen-Darm-Störungen und den teilweise lebensbedrohlichen Folgen einer Hypoglykämie, u. a. auch Übelkeit, Erbrechen, Zittern, Schwitzen und Blässe. Wird weiterhin fruktosehaltige Nahrung aufgenommen, treten als Folge Leber- und Nierenschädigungen auf, die sich progredient entwickeln.

Die Ursache besteht in einem Mangel oder Aktivitätsverlust des Enzyms Fruktose-1-Phosphat-Aldolase-B (ALDO B), das normalerweise Fruktose-1-biphosphat in Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd spaltet. Der Enzymdefekt führt zu einer Akkumulation des Fruktose-1-biphosphats, dessen erhöhter Spiegel eine Hemmung der Enzyme der Glykolyse zur Folge hat, wodurch es zur Hypoglykämie kommen kann.

Differenzialdiagnostisch muss die sehr selten vorkommende hereditäre Fruktoseintoleranz von der wesentlich häufigeren Fruktosemalabsorption, einer Störung der Fruchtzuckeraufnahme aus dem Darm, abgegrenzt werden.



Der Abbau von Fruktose erfolgt über Fruktose-1-phosphat und Glycerinaldehyd mithilfe der folgenden Enzyme: (1) Fruktokinase, (2) Aldolase B, (3) Glycerinaldehydkinase, (4) Triosephosphatisomerase. Glycerinaldehyd-3-phosphat tritt in die Glykolyse ein und dient der Energiegewinnung. (Grafik nach Endspurt Biochemie 1, Thieme, 2013)

Das Aldolase-B-Gen ist auf dem Chromosom 9q31.1 lokalisiert. Drei Punktmutationen sind besonders häufig und in Europa für ca. 85% der HFI-Fälle verantwortlich: p.A150P (zu 65 %; p.A175D (11%) und p.N335K (8 %).

Indikation

- Verdacht und Differentialdiagnose Fruktose-Intoleranz

Ursache

- Mangel an fruktosespaltendem Enzym Aldolase B (oder Fruktosemalabsorption)

Symptome

- Bauchschmerzen
- Völlegefühl
- Blähungen
- Durchfall

Molekulargenetische Diagnostik

Mutationsanalyse im Aldolase-B-Gen mittels PCR und DNA-Sequenzierung, inklusive Deletions-/Duplikationsanalyse

Zöliakie

Die Zöliakie (Glutenunverträglichkeit) ist eine Darmerkrankung, die sich bei Personen mit einer entsprechenden genetischen Prädisposition manifestiert. Die Erkrankung beruht auf einer Antikörperbildung des Körpers gegen das Klebereiweiß (Gluten) bestimmter Getreidesorten. Die Folge dieser Antikörperbildung ist ein Bestreben des Körpers, das Gluten so schnell wie möglich aus dem Darm zu entfernen. Dies erfolgt durch eine Entzündungsreaktion im Darm (Lymphozyteneinwanderung in die Darmschleimhaut). Im Kindesalter reagiert der Körper mit Durchfall durch vermehrte Schleimabsonderung des Dünndarms. Dabei werden die Dünndarmzotten geschädigt, was sich in ihrer veränderten Oberfläche (abgeflachte Form statt fingerförmig) zeigt. Dadurch wird die Funktionsfähigkeit der Zotten beeinträchtigt, die sich jedoch bei glutenfreier Ernährung normalisiert.

Klinischer Hintergrund

Oft besteht gleichzeitig bis zur völligen Normalisierung der Dünndarmschleimhaut eine Laktoseunverträglichkeit, da das Enzym Laktase in den obersten Abschnitten der Dünndarmzotten lokalisiert ist. Bei Erwachsenen kann die Zöliakie-Symptomatik weniger stark ausgeprägt sein, sich aber in Form von Blähungen, Motilitätsstörungen (von der Diarrhoe bis hin zu Obstipation) und durch eine Malabsorption bedingten Eisenmangel, Osteomalazie, Osteoporose, Zahnschmelzveränderungen bzw. Gewichtsverlust präsentieren. Bei Kindern können Wachstumsstörungen die Folge sein. Auch periphere Neuropathie/Polyneuropathie, Tetanie/Muskelschwäche, Nachtblindheit, Hämatome, Ödeme und rezidivierende orale Aphten werden gelegentlich bei Zöliakie-Patienten