

Aus der Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie
(Direktor: Prof. Dr. Thomas Becker) im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

POSTOPERATIVE MALNUTRITION UND REMISSION METABOLISCHER
KOMORBIDITÄTEN IM ZWEI-JAHRES-VERLAUF NACH
ADIPOSITASOPERATIONEN: SLEEVE-GASTREKTOMIE VERSUS
PROXIMALER MAGENBYPASS

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von Laura Tetzl
aus Berlin

Kiel 2017

Referent: Prof. Dr. Matthias Laudes

Korreferent: Prof. Dr. Thomas Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 27.04.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 27.04.2018

Veröffentlichungen:

Das aus dieser Arbeit hervorgegangene Poster wurde auf dem 134. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 03/2017, München

mit dem „*Poster-Preis 2017 der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie*“ geehrt.

Titel „Vergleich von Malnutrition und metabolischen Komorbiditäten nach Sleevegastrektomie versus Magenbypass: 2-Jahres-Nachuntersuchung“

M.Ahrens¹, **L.Tetzel**¹, M.Laudes², W.von Schönfels¹, D.Schulte², T.Becker¹, C.Schafmayer¹, J.-H.Beckmann¹

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis	IV
1. Einleitung.....	1
1.1 Adipositas: Problematik und Definition	1
1.2 Definition und Klassifikation der Adipositas.....	2
1.3 Epidemiologie, Ursachen, gesundheitliche und wirtschaftliche Folgen.....	3
1.4 Therapie der Adipositas.....	3
1.5 Bariatrische Chirurgie	7
1.5.1 Schlauchmagen.....	8
1.5.2 Magenbypass.....	10
1.6 Fragestellung	12
2. Material und Methoden	13
2.1 Das Patientenkollektiv.....	13
2.2 Einschlusskriterien.....	15
2.3 Ausschlusskriterien.....	16
2.4 Studienaufbau	16
2.4.1 Ermittlung der Vorerkrankungen	17
2.4.2 OP-Indikation.....	19
2.4.3 Nebenwirkungen	20
2.5 OP-Verfahren.....	21
2.5.1 Sleeve-Gastrektomie	22
2.5.2 Magenbypass-Operation	22
2.6 Postoperatives Procedere	23
2.6.1 Nachuntersuchungen	23
2.7. Datenauswertung.....	27

2.7.1 Verarbeitung von Patentendaten.....	27
2.7.2 Statistische Auswertung.....	27
3. Ergebnisse	28
3.1 Malnutrition	28
3.1.1 Eisen und Ferritin	28
3.1.2 Calcium	32
3.1.3 Parathormon	33
3.1.4 25-OH-Vitamin D3	36
3.1.5 Vitamin B12	38
3.1.6 Folsäure	43
3.2 Entwicklung der Komorbiditäten	45
3.2.1 HbA1c	45
3.2.2 Triglyceride	48
3.2.3 Harnsäure	51
3.2.4 Gastroesophageal reflux disease (GERD)	54
3.3. Ernährungsverhalten	57
3.3.1 Nahrungsqualität	57
3.3.2 Nahrungsfrequenz	60
4. Diskussion.....	62
4.1. Malnutrition	62
4.1.2 Eisen	62
4.1.3 Calcium und Vitamin D3	65
4.1.4 Vitamin B12 und Folsäure	69
4.2 Remission der Komorbiditäten.....	73
4.2.1 HbA1c	73
4.2.2 Triglyceride	76
4.2.3 Harnsäure	77
5. Zusammenfassung.....	81

6. Literaturverzeichnis.....	84
7. Anhang.....	96
7.1 Übersicht Laborparameter	97
7.2 Nachuntersuchungsbogen.....	101
8. Veröffentlichungen.....	102
9. Danksagung	103
10. Lebenslauf	104

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
BMI	Body-Mass-Index
BPD-DS	Biliopankreatischen Diversion mit Duodenal-Switch
DAG	Deutsche Adipositas Gesellschaft
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
dl	Deziliter
DM	Diabetes Mellitus
EW	Excess weight
EWL	Excess weight loss
Fe	Eisen
GERD	gastroesophageal reflux disease
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykohämoglobin A
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA-IR	homeostatic model assessment-insuline resistance
HTA	Health Technology Assessment
kcal	Kilokalorien
kg	Kilogramm
l	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein
µg	Mikrogramm
m	männlich
ml	Milliliter
MMK	Multimodales Konzept
ng	Nanogramm
NO	Stickstoffmonoxid
NU	Nachuntersuchung
oGTT	oraler Glukose Toleranz Test
OP	Operation
pg	Pikogramm
prä OP	präoperativ

PYY Peptid YY
RKI *Robert Koch Institut*
RYGB Roux-Y-gastric-bypass, proximaler Magenbypass
SG Sleeve-Gastrektomie
T3 Triiodthyronin
T4 *Thyroxin*
TGL *Triglyceride*
TSH *Thyroidea stimulierendes Hormon*
VLDL *Very Low Density Lipoprotein*
vs *versus*
w *weiblich*
WHO *World Health Organization*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Stufenschema der Adipositas therapie nach S3 Leitlinien DAG	4
Abbildung 2 Der Schlauchmagen	8
Abbildung 3 Der proximale Magenbypass	11
Abbildung 4 Altersverteilung im Patientenkollektiv	14
Abbildung 5 Verteilung der Komorbiditäten	15
Abbildung 6 Eisen-Konzentration im Serum zu den Nachuntersuchungsterminen	29
Abbildung 7 Calcium-Konzentration im Serum zu den Nachuntersuchungsterminen	32
Abbildung 8 Parathormon-Konzentration im Serum zu den Nachuntersuchungsterminen	34
Abbildung 9 Vitamin D3-Konzentration im Serum zu den Nachuntersuchungsterminen.....	37
Abbildung 10 Vitamin B12-Konzentration im Serum zu den Nachuntersuchungsterminen	40
Abbildung 11 Patienten [%] mit einem Vitamin B12-Mangel.....	42
Abbildung 12 Folsäure-Konzentration im Serum zu den jeweiligen Nachuntersuchungsterminen.....	43
Abbildung 13 HbA1c-Werte im Serum prä- und postoperativ.	46
Abbildung 14 Patienten [%] mit pathologisch erhöhtem HbA1c prä- und postoperativ	48
Abbildung 15 Triglycerid-Konzentration im Serum zu den Nachuntersuchungsterminen.....	49
Abbildung 16 Prävalenz von Hypertriglyceridämie vor dem bariatrischen Eingriff und deren Entwicklung im postoperativen Verlauf.	51
Abbildung 17 Harnsäure-Konzentration im Serum zu den Nachuntersuchungsterminen.....	52
Abbildung 18 Patienten mit Hyperurikämie [%] im postoperativen Verlauf.....	54
Abbildung 19 Gegenüberstellung der Patienten [%] mit präoperativer GERD und der Patienten ohne Verbesserung/Remission 2 Jahre post OP	55
Abbildung 20 Patienten [%] ohne Einschränkungen der Nahrungsqualität postoperativ.....	58
Abbildung 21 Nahrungsqualität im postoperativen Verlauf nach SG und nach RYGB.	59
Abbildung 22 Mahlzeitenfrequenz im postoperativen Verlauf nach SG und nach RYGB.....	61
Abbildung 23 postoperativer Nachuntersuchungsbogen.....	101

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klassifikation des Körpergewichts anhand des BMI. (Mod. nach WHO 2000).....	2
Tabelle 2 Epidemiologie des Patientenkollektivs.....	13
Tabelle 3 Verteilung der Komorbiditäten	14
Tabelle 4 Einteilungskriterien zur Klassifikation der GERD	19
Tabelle 5 Zusatz-Klassifikation zur Verlaufskontrolle der GERD	19
Tabelle 6 Referenzbereiche der erhobenen Laborparameter	25
Tabelle 7 Klassifikation zur Kontrolle des Verlaufs des Essverhaltens.....	26
Tabelle 8 Patienten [%] mit einem Eisenmangel (< 37 g/dl) prä-und postoperativ	30
Tabelle 9 Patienten [%] mit erniedrigter Serum-Ferritin-Konzentration (< 15 ng/ml) prä- und postoperativ.....	30
Tabelle 10 Patienten [%] mit erniedrigter Serum-Calcium-Konzentration (< 2,1 mmol/l) prä- und postoperativ	33
Tabelle 11 Patienten [%] mit einem Hyperparathyreodismus (> 65pg/ml) postoperativ	35
Tabelle 12 Patienten [%] mit einem Vitamin D3-Mangel (<20 µg/l) postoperativ	38
Tabelle 13 Patienten [%] mit einem Vitamin B12-Mangel (< 197 pg/ml) postoperativ.	41
Tabelle 14 Patienten [%] mit einem Folsäuremangel (<4,6 ng/ml) postoperativ.....	44
Tabelle 15 Patienten [%] mit pathologisch erhöhtem HbA1c (> 6,5 %) prä- und postoperativ	47
Tabelle 16 Patienten [%] mit Hypertriglyceridämie (>200 mg/dl) prä- und postoperativ.....	50
Tabelle 17 Patienten [%] mit Hyperurikämie (> 5,7 mg/dl) prä- und postoperativ	53
Tabelle 18 Veränderung von GERD präoperativ vs. 2 Jahre postoperativ	55
Tabelle 19 Patienten [%] ohne Einschränkungen der Nahrungsqualität postoperativ	57
Tabelle 20 Einschränkungen in der Nahrungsaufnahme im postoperativen Verlauf.....	60
Tabelle 21 Übersicht über Median, Quartile, Mittelwert und Standardabweichung von Eisen, Ferritin, Calcium und Parathormon in der SG-Gruppe	97
Tabelle 22 Übersicht über Median, Quartile, Mittelwert und Standardabweichung von Vitamin D3, Vitamin B12, Folsäure, Triglyceride, HbA1c und Harnsäure in der SG-Gruppe	98
Tabelle 23 Übersicht über Median, Quartile, Mittelwert und Standardabweichung von Eisen, Ferritin, Calcium, Parathormon und Vitamin D3 in der RYGB-Gruppe	99
Tabelle 24 Übersicht über Median, Quartile, Mittelwert und Standardabweichung von Vitamin B12, Folsäure, Triglyceride, HbA1c und Harnsäure in der RYGB-Gruppe	100

1. Einleitung

1.1 Adipositas: Problematik und Definition

Die Adipositas stellt in zunehmendem Maße eine große Herausforderung für unsere Gesellschaft dar. Durch den modernen Lebensstil, der durch Automatisierung von Arbeitsprozessen immer weniger körperliche Bewegung beinhaltet, und durch ein Überangebot an Nahrungsmitteln entsteht ein Ungleichgewicht zwischen Energieverbrauch und Energieaufnahme. Die Prävalenz der Adipositas in Europa hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten verdreifacht und nimmt epidemische Ausmaße an (1). Übergewicht und Adipositas betreffen einen Großteil der Bevölkerung in Deutschland und Europa. Mehr als die Hälfte der Deutschen sind übergewichtig und mehr als 20% sind adipös (Robert Koch Institut (RKI)). Laut „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS), die von 2008 bis 2011 im Auftrag des RKI Daten zur Gesundheitsüberwachung erhob, sind derzeit unter den 18- bis 79-Jährigen 67% der Männer und 53% der Frauen übergewichtig. Die Prävalenz von Adipositas liegt für Männer bei 23,3% und für Frauen bei 23,9% (DEGS1, G.B.M. Mensink et al n.d.).

Übergewicht und Adipositas erhöhen das Risiko, an chronischen Krankheiten wie Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie, Arteriosklerose und den Folgen (Herzinfarkt, Schlaganfall) zu erkranken. Aufgrund der assoziierten Morbidität und Einschränkung der Lebensqualität hat die Adipositas auch eine erhebliche ökonomische Bedeutung, was für die Kostenträger von Sozialleistungen und die Gesundheitspolitik von Interesse ist.

Bei sehr stark ausgeprägter Adipositas versagen die konservativen Therapieverfahren häufig, und als letzte Option kommt eine chirurgische Therapie in Betracht. Diese sogenannte bariatrische Chirurgie hat je nach Operations-Verfahren durch die mehr oder weniger weitreichenden anatomischen Veränderungen unterschiedliche Nebenwirkungen zur Folge. In dieser Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, ob und inwieweit sich die beiden in Deutschland meist angewandten bariatrischen Operationsverfahren, die Sleeve-Gastrektomie (SG) und die proximale Magenbypass-OP (RYGB), im postoperativen Verlauf hinsichtlich Malnutrition und Remission metabolischer Komorbiditäten unterscheiden.

1.2 Definition und Klassifikation der Adipositas

Unter Übergewicht und Adipositas versteht man allgemein eine Vermehrung des Körperfettes über das Normalmaß hinaus, die einhergeht mit einer Gesundheitsgefährdung und einem erhöhten Risiko für Folgeerkrankungen (3). Die von der WHO vorgeschlagene Definition der Adipositas basiert auf dem Body-Mass-Index (BMI) und ist nach internationaler Übereinkunft Grundlage der Klassifikation des Körpergewichts und wird weltweit verwendet (Tab 1). Der BMI ist ein indirektes Maß zur Abschätzung der Körperfettmasse und errechnet sich als Quotient aus Körpergewicht in kg und Körpergröße in Metern zum Quadrat. Diese beiden Parameter sind einfach zu erfassen und erlauben eine rasche Klassifizierung.

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße})^2 [\text{m}^2]$$

Der Normalgewichtsbereich ist als BMI zwischen 18,5 und 24,9 kg/m² definiert. Ab einem BMI von 25 kg/m² wird von Übergewicht gesprochen. Ein BMI von 30 kg/m² stellt die Schwelle zur Adipositas dar, die wiederum in drei Schweregrade unterteilt wird (1).

Tabelle 1 Klassifikation des Körpergewichts anhand des BMI. (Mod. nach WHO 2000)

Gewichtskategorie	BMI [kg/m²]
Untergewicht	<18,5
Normalgewicht	18,5–24,9
Übergewicht ≥	25,0
– Präadipositas	25,0–29,9
– Adipositas Grad I	30,0–34,9
– Adipositas Grad II	35,0–39,9
– Adipositas Grad III	≥40,0

1.3 Epidemiologie, Ursachen, gesundheitliche und wirtschaftliche Folgen

Adipositas stellt einen bedeutenden Risikofaktor für die Entstehung einer Reihe von in unserer Zivilisation bedeutsamen Krankheiten dar. Dazu zählen unter anderem Insulin-Resistenz, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie, Lipidstoffwechselstörungen (metabolisches Syndrom als Kombination der einzelnen Krankheiten) sowie Gallensteinleiden, Refluxkrankheit, Steatosis hepatis, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom und bestimmte Krebsarten. Durch die erhöhte physikalische Last ist das Risiko für degenerative Gelenkerkrankungen erhöht. Durch das Übergewicht und die damit assoziierten Krankheiten ist die Mobilität der Patienten eingeschränkt, was wiederum zur Aufrechterhaltung der Adipositas beiträgt und die Lebensqualität maßgeblich einschränkt. Diese Einschränkungen können die Durchführung alltäglicher Tätigkeiten in Haushalt und Freizeit betreffen, nicht selten ist jedoch auch die Ausübung des Berufes eingeschränkt oder gar nicht mehr möglich, was zu erheblichen Versorgungskosten führt (Krankmeldung am Arbeitsplatz, vorzeitige Berentung, Inanspruchnahme von Sozialhilfe) . Die Kosten für die Adipositasbehandlung betragen laut „Health Technology Assessment“ (HTA)-Bericht nach verschiedenen Betrachtungen rund 5% aller Gesundheitsausgaben. Die direkten Krankheitskosten für ambulante und stationäre Behandlung der Adipositas und der Folgeerkrankungen beliefen sich im Jahre 2003 somit auf ca. 12 Mrd. Euro (4) .

1.4 Therapie der Adipositas

Die Therapie der Adipositas stellt eine anspruchsvolle Herausforderung dar. Es handelt sich um eine chronische Erkrankung, deren Ursachen vielschichtig sind. Besonders dann, wenn die Adipositas Folge oder Ausdruck einer seelischen Erkrankung ist oder durch gestörtes Essverhalten (Stress-, Frustessen) entsteht, ist eine erfolgreiche Therapie schwierig. Voraussetzung für einen Therapieerfolg sind in erster Linie eine hohe Eigenmotivation und Eigenverantwortung von Patientenseite, denn die Behandlung erfordert eine Umstellung der Lebensweise. Demzufolge muss auch das soziale Umfeld des Patienten in die Planung mit

einbezogen werden und eine klare Kommunikation des Therapiewunsches gegenüber diesem Umfeld stattfinden. Zwar ist die Hauptursache der modernen Adipositasepidemie eine unnatürliche Lebensweise mit Bewegungsmangel und gleichzeitig hochkalorischer Nahrungszufuhr, und die alimentär bedingte Adipositas damit am häufigsten. Dennoch müssen vor Therapiebeginn differenzialdiagnostisch das Vorliegen einer Essstörung im Sinne einer psychischen oder psychosomatischen Erkrankung (Binge-Eating-Syndrom, Bulimie) und seltene sekundäre Adipositasformen (1-5%) (endokrine Erkrankungen, genetisch-syndromale Formen der Adipositas) ausgeschlossen werden. Die Therapie erfolgt nach sorgfältiger Abschätzung des individuellen Gesamtrisikos nach einem Stufenschema entsprechend der S3-Leitlinien der Fachgesellschaften der Deutschen Adipositasgesellschaft sowie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie (5). Das Patienten-zentrierte Therapiekonzept ist multimodal und umfasst eine Ernährungsumstellung, Bewegungstherapie, Verhaltensänderung, gegebenenfalls zusätzliche medikamentöse Therapie und bei Versagen der konservativen Maßnahmen und extremer Adipositas als letzte Stufe chirurgische Maßnahmen.

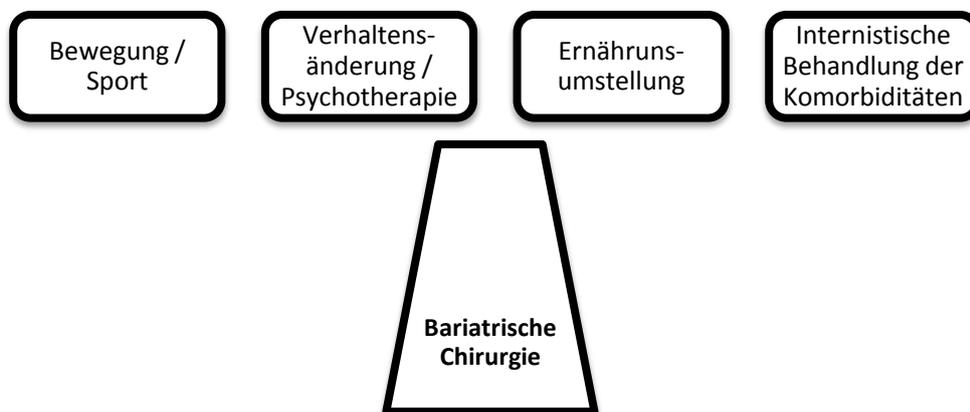


Abbildung 1 Stufenschema der Adipositas therapie nach S3 Leitlinien DAG (5)

Begonnen wird mit einer Basistherapie bestehend aus hypokalorischer Ernährung, Bewegungssteigerung und Verhaltensänderung, auch Multimodales Konzept (MMK) genannt. Dieses soll mindestens über 6-12 Monatedurchgeführt werden.

Die Ernährungstherapie strebt an, über einen ausreichend langen Zeitraum durch eine Reduktionskost ein tägliches Energiedefizit von etwa 500kcal/Tag zu erreichen, ohne dabei

Gesundheitsschäden hervorzurufen (5). Dabei können verschiedene Ernährungsformen angewandt werden. Die aktuellen Leitlinien empfehlen als erste Stufe eine Reduktion des Fettverzehrs und /oder Kohlenhydratverzehrs (DAG Leitlinien 2014 n.d.). In einer zweijährigen Studie an 322 adipösen Erwachsenen wurde eine Mediterrane Kost mit einer fett- bzw. kohlenhydratarmen Reduktionskost verglichen. Die kohlenhydratarme Kost zeigte gegenüber der fettarmen Kost einen kleinen Vorteil bezüglich des Gewichtsverlusts und erwies sich als ähnlich sicher. Es konnte gezeigt werden, dass mediterrane Kost (1500 kcal) vergleichbar wirksam bezüglich einer Gewichtsreduktion ist wie eine fettreduzierte oder kohlenhydratarme Kost und eine effektive Alternative zur fettreduzierten Diät sein kann. Dabei zeigte eine kohlenhydratreduzierte Diät einen positiven Einfluss auf die Blutfettwerte und die Mediterrane Diät eine bessere "glycemic control". Daher sollten für die Auswahl der Ernährungstherapie das metabolische Profil des Patienten und die persönliche Präferenz berücksichtigt werden (7). Abhängig von der Situation des Patienten (Patienten mit deutlicher Adipositas BMI > 30 kg/m²) können auch zeitlich begrenzt Formelprodukte mit einer täglichen Energiezufuhr von 800-1200kcal/Tag angewandt werden. Diese werden basierend auf Studienergebnissen von Kohortenstudien (8,9) laut Deutscher Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) als wirksamste Methode zur initialen Gewichtsreduktion bewertet.

Zusätzlich zur energiereduzierten Kost gilt als optimale Lebensstiländerung und fester Bestandteil der Adipositas-Therapie eine vermehrte körperliche Bewegung. Durch den erhöhten Energieverbrauch bei sportlicher Aktivität kann eine negative Energiebilanz erreicht werden. Außerdem wirkt sich Bewegungstherapie positiv auf Begleiterkrankungen der Adipositas und das Wohlbefinden aus. Dabei ist Ausdauertraining einem reinen Krafttraining vorzuziehen (10). Für eine effektive Gewichtsabnahme sollte man sich laut Leitlinien > 150 Min./Woche mit einem Energieverbrauch von 1 200 bis 1 800 kcal/Woche bewegen (5).

Ein weiteres wichtiges Element der Adipositas-Therapie ist die Verhaltenstherapie, deren Effektivität in Kombination mit einer Ernährungsumstellung und Bewegungstherapie durch Studien belegt ist(11). Hierbei kommen Lebensstilinterventionen (Änderungen der Ernährungs-, Bewegungsgewohnheiten) und kognitiv-verhaltenstherapeutische Methoden zum Einsatz. Ziel ist es, das Verhalten, welches zur Entstehung und Aufrechterhaltung der

Adipositas beiträgt, zu ändern. Zum Spektrum der von der Deutschen Adipositas-Gesellschaft empfohlenen Interventionen gehören unter anderen psychotherapeutische Methoden wie Selbstbeobachtung von Verhalten und Therapiefortschritt (Körpergewicht, Nahrungsmenge, Bewegung), kognitive Umstrukturierung, Stimulus-Kontrolle, Selbstbehauptungstraining, Einübung von Verstärkerstrategien (Belohnung von positivem Verhalten) und Rückfallprävention.

Erst wenn durch das Basistherapie-Programm (Ernährungs-, Bewegungs-, und Verhaltenstherapie) keine ausreichende Gewichtreduktion erreicht wird, kann begleitend eine medikamentöse Therapie erwogen werden. Dabei wird gemäß Leitlinien zur Zeit als einziges Medikament Orlistat[®] empfohlen. In Langzeitstudien konnte dessen Effektivität als Begleittherapie erwiesen werden (12). Orlistat[®] hemmt Lipasen im Gastrointestinaltrakt und reduziert dadurch die Fettresorption.

An letzter Stelle der Stufentherapie, bei extremer Adipositas, steht die Adipositas-Chirurgie. Sie ist indiziert, wenn durch die multimodale konservative Therapie das Therapieziel nach kumulativ 6 - 12 Monaten in den letzten zwei Jahren nicht erreicht wurde und bestimmte Kriterien zutreffen:

- Adipositas Grad III (BMI ≥ 40 kg/m²) oder
- Adipositas Grad II (BMI ≥ 35 und < 40 kg/m²) mit erheblichen Komorbiditäten (z. B. Typ 2-DM) (5)
- Adipositas besteht länger als 5 Jahre
- Ausschluss endokriner Ursachen und psychischer Kontraindikationen

Die chirurgischen Verfahren beruhen auf Prinzipien von Nahrungsrestriktion (Volumenverkleinerung des Magens), Malabsorption (verminderte Resorption von Nährstoffen durch eine verkürzte Passage-Strecke) und veränderten hormonellen Regulationsmechanismen (Senkung von Appetit-/Hunger auslösenden Hormonen, Verminderung einer Insulin-Resistenz). Zu den in den S3 Richtlinien als gängige und effektive Operations-Verfahren bewerteten Eingriffen zählen:

- restriktive Verfahren (Magenballon, Laparoskopisches Magenband, Schlauchmagen (Sleeve-Gastrektomie))
- malabsorptive Verfahren (Biliopankreatische Diversion nach Scopinaro)
- kombiniert restriktiv-malabsorptive Verfahren (Laparoskopischer Roux-Y-Magen-Bypass, Biliopankreatische Diversion mit Duodenal-Switch)

In dieser Arbeit werden die Malnutrition und der postoperative Verlauf nach Sleeve-Gastrektomie (SG) versus Roux-Y-Magenbypass-Operation (RYGB) untersucht. Daher werden diese beiden Operationsverfahren hier genauer erläutert.

1.5 Bariatrische Chirurgie

Der Begriff "*Bariatrie*" leitet sich von dem Griechischen Wort "baros" - "Schwere", "Gewicht" ab und bezeichnet das Spezialgebiet der Medizin, welches sich mit der Vorbeugung, Entstehung und Behandlung der Adipositas beschäftigt.

Die Effektivität bariatrischer Chirurgie ist durch klinische Studien belegt (13). Abwägungen des Kosten-Nutzen-Faktors unter wirtschaftlichen Aspekten sprechen für ein Überwiegen des Nutzens Adipositas-chirurgischer Maßnahmen (14).

So führt die chirurgische Adipositas-Therapie zu einer Besserung von Adipositas-assoziierten Krankheiten wie Hyperglykämie, Hypertonie, Dyslipidämie, obstruktiver Schlafapnoe und zu einer Verbesserung der Lebensqualität(15,16). Metaanalysen konnten zeigen, dass nach bariatrischer Chirurgie eine Verbesserung der klinischen Manifestation oder eine Remission eines Diabetes mellitus Typ 2 bei der großen Mehrheit der Patienten (86,6%) festzustellen ist (17).

1.5.1 Schlauchmagen

Der Schlauchmagen war ursprünglich zur zusätzlichen Nahrungsrestriktion und Ulkusprophylaxe der Biliopankreatischen Diversion mit Duodenal-Switch (BPD-DS), einem malabsorptiven bariatrischen Operationsverfahren, hinzugefügt worden. Seit einigen Jahren wird er erfolgreich als eigenständiger Eingriff durchgeführt und kommt besonders bei Hochrisikopatienten in Frage, da der chirurgische Eingriff nicht so schwere anatomische Veränderungen zur Folge hat wie beispielsweise eine BPD-DS und auch eine geringere Letalität aufweist. Der Schlauchmagen ist ein restriktives Verfahren mit metabolischer Komponente (Veränderung hormoneller Regulationsmechanismen), bei dem ca. 80% des Magens irreversibel entfernt werden. Durch Resektion entlang der großen Kurvatur wird ein schlauchförmiger Magen geschaffen, der nur noch ein geringes Volumen besitzt.

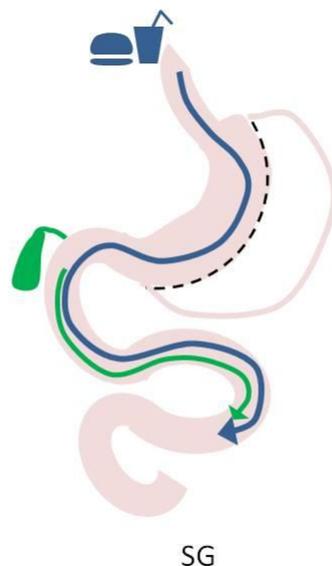


Abbildung 2 Der Schlauchmagen, schematische Darstellung (L. Tetzl)

Bei der SG wird das gastrokoliche Band magennah durchtrennt, wobei das Omentum majus am Colon transversum und an sechs Zentimetern der großen Kurvatur direkt oral des Pylorus belassen wird. Mittels Klammernahtgerät werden große Teile der großen Kurvatur unter Einschluss des Fundus reseziert. Die Resektion erfolgt nach vorheriger Kalibrierung des zukünftigen Magenschlauchvolumens mittels Magensonde in vertikaler Richtung, das heißt ausgehend von dem netzfreien Anteil der großen

Kurvatur in Richtung His-Bündel. Das Resektat wird entfernt. Somit ist die SG im Gegensatz zum RYGB irreversibel. Übrig bleibt ein Magenschlauch mit einem Volumen von ca. 150 ml. Durch die begrenzte Dehnbarkeit ist die Aufnahme von fester Nahrung eingeschränkt, und Patienten verspüren früher ein Sättigungsgefühl (Verkleinerung der Mahlzeitengröße). Zusätzlich zur Volumen-Restriktion sind nach SG auch hormonelle Veränderungen nachweisbar. So ist nach SG eine signifikante Verminderung des Plasma-Ghrelin-Spiegels nachzuweisen. Ghrelin ist ein orexisches Hormon, welches eine Schlüsselrolle in der Regulation der Wachstumshormon-Sekretion, Appetitregulation und Mahlzeiten-Initiation spielt (18,19) spielt. Zwei Drittel des zirkulierenden Ghrelins werden in den Belegzellen des Magens, hauptsächlich im Magenfundus gebildet (20). Durch die Entfernung des Magengewebes bei Resektion der großen Kurvatur werden diese Ghrelin-produzierenden Zellen entfernt. Dafür sprechen auch die gleichbleibenden Ghrelin-Level nach Magenband-Operation (kein Verlust der Belegzellen des Fundus), welche auch nur zu einem geringeren Gewichtsverlust führt als die resezierenden Verfahren (SG, RYGB) (21). Studienergebnisse legen nahe, dass die dadurch entstehende Suppression des Ghrelin-Spiegels (Minderung des Appetits und komplexe Einwirkung auf den Energiehaushalt) zur Gewichtsreduktion beiträgt (18). Der hier relevante Wirkort des Ghrelins ist der Hypothalamus, wo unter anderem die Hirnfunktion für Appetit- und Sättigungsregulation lokalisiert ist. Interessanterweise konnten Laudes et al. zeigen, dass dort bei schwer Adipösen (BMI um 40 kg/m²) Entzündungsreaktionen zu finden sind, bei Normalgewichtigen (BMI um 20 kg/m²) nicht (22). Unterstellt man, dass die Adipositas-assoziierten Entzündungsreaktionen nicht Folge sondern mit eine Ursache für die Adipositas sind, so könnte man in Erwägung ziehen, dass sie möglicherweise unter Ghrelin-Beteiligung unterhalten oder sogar verursacht werden. In diesem Falle sollten sie durch den nach bariatrischer Operation verminderten Anstrom von Ghrelin im Hypothalamus abklingen. Diese Hypothese konnte in der Studie von Laudes et al. nicht bestätigt werden - hier wurde in einer Subgruppen-Analyse, keine Remission der Adipositas-assoziierten Entzündungsreaktion im Hypothalamus nach bariatrischer Chirurgie gefunden (22).

Als Maß der Gewichtsreduktion nach bariatrischer Chirurgie wird der „Excess weight loss“ (EWL [%]) verwendet. Er ist definiert als der prozentuale Verlust des Übergewicht, also des „Excess weight“. Beim Schlauchmagen beträgt der Verlust an Übergewicht (EWL) 59,8% nach einem und 66% nach drei Jahren (23). Ergebnisse vorangegangener Studien unsere Arbeitsgruppe zeigen für SG-Patienten einen EWL von 63% nach einem Jahr (24).

1.5.2 Magenbypass

Der Magenbypass ist in den USA der häufigste Adipositas-chirurgische Eingriff und auch in Europa als Standard-Verfahren etabliert. Es gibt verschieden Techniken und Varianten der Magen-Bypass-Verfahren. Erstmals wurde der proximale Roux-Y-Magen-Bypass (engl. Roux-en-Y gastric bypass - RYGB) 1967 von Mason und Ito beschrieben.

Heutzutage wird er in laparoskopischer Modifikation von Wittgrove aus den 1990er Jahren durchgeführt, wobei ein sehr viel kleinerer Pouch als in der ursprünglichen Methode geschaffen wird. Der RYGB ist ein Kombinationsverfahren mit restriktiver, malabsorptiver und metabolischer Komponente. Ziel der Operation ist es durch die Bildung eines kleinen Magen-Pouches die Nahrungsaufnahme einzuschränken und durch eine modifizierte Nahrungspassage die Absorption von Nährstoffen zu reduzieren. Dabei wird mittels Klammernahtgerät der Magen so durchtrennt, dass Kleinkurvatur-seitig ein am Ösophagus verbleibender Magenanteil, der sog. Magen-Pouch resultiert. Dieser Magenpouch sollte laut Empfehlung der S3-Leitlinien der Adipositas ein Volumen von ca. 30 ml haben. Der größere Magenrest ist nun von der Nahrungspassage ausgeschlossen und verbleibt in situ.

Rekonstruktion der Nahrungspassage erfolgt nach Y-Roux. Hierbei wird der Dünndarm ungefähr 50 cm aboral des Treitz-Bandes durchtrennt und der aborale Schenkel an den Magenpouch mittels Klammernahtgerät anastomosiert. Dieser ca. 150 cm lange hochgezogene Jejunumanteil bildet die alimentäre Schlinge in der der Nahrungsbrei ohne Kontakt mit Verdauungsenzymen hindurch fließt. Anschließend wird eine Fußpunktanastomose zwischen dem vom Duodenum kommenden, Verdauungsenzyme leitendem Dünndarmanteil (Biliopankreatischer Schenkel, ca. 50-100 cm lang) und dem alimentären Schenkel geschaffen. Erst an diesem Punkt (ca. 150 cm distal der Gastrojejunostomie bzw. entsprechend der Länge des alimentären Schenkels) treffen Nahrungsbrei und Verdauungsenzyme aufeinander. Erst in diesem distal der

Außerdem kommt es hier wie bei der Sleeve-Gastrektomie zu einem Abfall des appetit-anregenden Hormons Ghrelin.

Der Verlust an Übergewicht beträgt beim Magenbypass 60-70% (27,28). Die vorangegangene Studie unsere Arbeitsgruppe zeigte einen EWL von 63% ein Jahr nach RYGB (24).

1.6 Fragestellung

Aus der in der Einleitung dargestellten Thematik ergeben sich zwei Fragen, die in der vorliegenden Dissertation bearbeitet wurden.

1. Zeigen sich im postoperativen Verlauf von 2 Jahren unterschiedliche Malnutritionsprobleme zwischen den Gruppen der Patienten nach laparoskopischer Sleeve-Gastrektomie (SG) und nach laparoskopischer proximaler Magenbypass-Operation (RYGB)?
2. Zeigen sich im postoperativen Verlauf von 2 Jahren Unterschiede in der Remission der Komorbiditäten Diabetes mellitus Typ 2, Hyperurikämie und Hyperlipidämie zwischen der Gruppe der Sleeve-Gastrektomie-Patienten und der Gruppe der Magenbypass-Patienten?

2. Material und Methoden

2.1 Das Patientenkollektiv

Im Rahmen einer unizentrischen, retrospektiven Beobachtungsstudie wurden 260 Patienten ausgewählt, die im Zeitraum vom 06.01.2011 bis 26.09.2013 am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein eine laparoskopische bariatrische Operation erhalten haben. Als bariatrisches Operationsverfahren wurde zum einen die Sleeve-Gastrektomie (SG) zum anderen der proximale Magen-Bypass (RYGB) durchgeführt.

Von den 260 Patienten waren 148 SG- und 112 RYGB-Patienten.

Die SG-Gruppe bestand aus 53 Männern und 95 Frauen (m : w = 1:2),

die RYGBY-Gruppe aus 25 Männern und 97 Frauen (m : w = 1:4).

Das durchschnittliche Alter betrug 42 Jahre bei den SG-Patienten und 41 Jahre bei den RYGBY-Patienten.

Tabelle 2 Epidemiologie des Patientenkollektivs

	SG	RYGB
Patientenanzahl (gesamt)	148	112
männlich	53	25
weiblich	95	97
Alter (y)	42	41
BMI (kg/m ²)	54	49
Gewicht (kg)	163	144

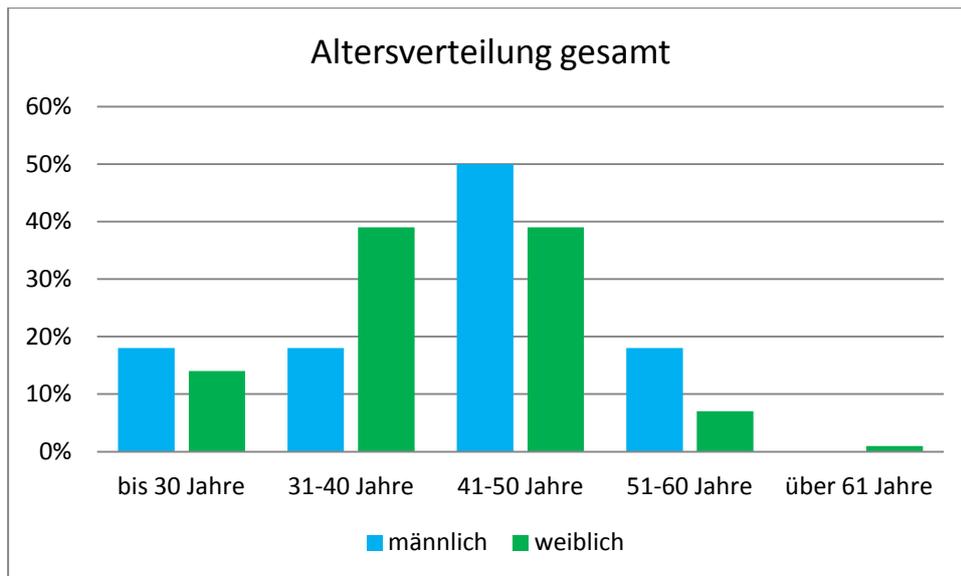


Abbildung 4 Altersverteilung im Patientenkollektiv

**Tabelle 3 Verteilung der Komorbiditäten
im betrachteten Patientenkollektiv**

	SG	RYGB
Hypertonus	65%	58%
Schlafapnoe-Syndrom	58%	46%
Typ 2-Diabetes mellitus	28%	29%
Typ 2-DM mit Insulintherapie	7%	12%
Typ 2-DM ohne Insulintherapie	21%	17%
GERD	19%	43%

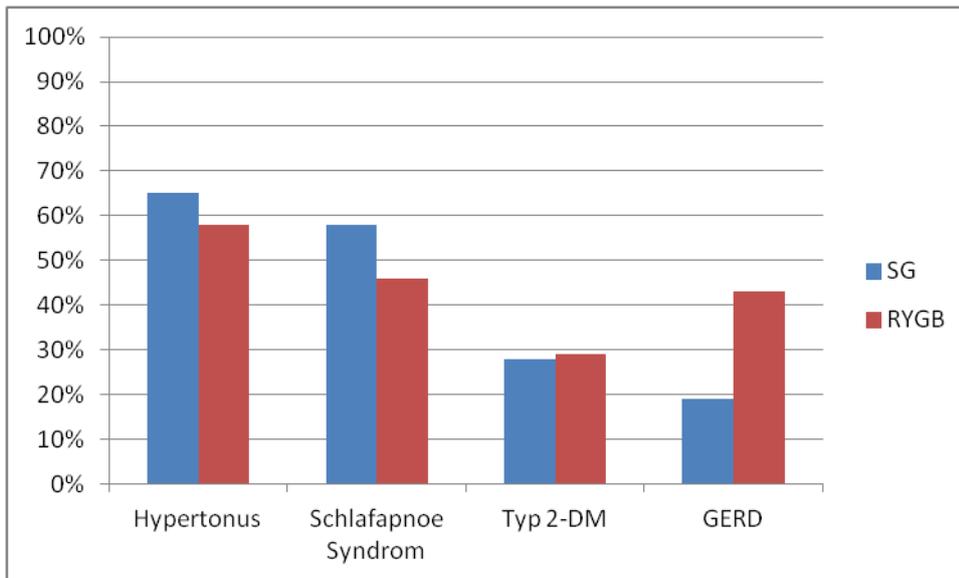


Abbildung 5 Verteilung der Komorbiditäten

2.2 Einschlusskriterien

Adipositas-Patienten müssen einige Kriterien erfüllen um für eine bariatrische Operation in Frage zu kommen. Entsprechend den S3-Richtlinien „Chirurgie der Adipositas“ der deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Volljährigkeit des Patienten, ansonsten keine Altersbeschränkung
- Body-Mass-Index (BMI) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ mit relevanter Komorbidität unter Ausschöpfung der konservativen Therapie
- BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ auch ohne relevante Komorbidität
- Ausschluss sekundärer Ursachen der Adipositas (z.B. endokrine Ursachen wie Hypothyreose oder M. Cushing)
- Ausschluss einer aktiven bzw. unbehandelten psychologischen/psychiatrischen Störung

- die Teilnahme an Ernährungsprogrammen betreut durch einen Fachspezialisten (Ernährungsfachkraft, -mediziner) mit erfolgloser Gewichtsabnahme (diese ist definiert als Gewichtsverlust von < 20 % beim BMI von 35-39,9 kg/m² bzw. von < 30 % beim BMI > 40 kg/m²)
- Nachweis über die Teilnahme an einem Aktivitätsprogramm (≥ 2h/Woche) über 6 Monate

Dieses multimodale Konzept (MMK) musste mindestens sechs Monate lang durchgeführt werden. Die abschließende Bewertung der Therapieergebnisse erfolgte ein Jahr später.

2.3 Ausschlusskriterien

Zum Ausschluss führten, ebenfalls entsprechend der S3-Leitlinie (DGAV et al. 2010):

- sekundäre, endokrine Ursachen der Adipositas
- Neoplasien, chronische Erkrankungen (wie z.B. Leberzirrhose)
- instabile psychopathologische Zustände
- aktive Substanzabhängigkeit
- mangelnde Compliance

Die Entscheidung für das geeignete laparoskopische Operationsverfahren musste individuell im Konsens zwischen Chirurg und Patient getroffen werden.

2.4 Studienaufbau

Das Einverständnis zur Studienteilnahme wurde schriftlich dokumentiert. Das Ethikvotum (AZ 110/99 Ethikvotum der chirurgischen Gewebebank auf Blut, Fett- und Muskelgewebe; AZ D427/13 Lebensqualitäts- und klinische Entwicklung nach konservativer und operativer Adipositasstherapie) lag vor. In der Adipositas-Sprechstunde wurden dann alle wichtigen Daten erhoben. Dazu zählten:

- Name, Geburtsdatum
- BMI und „Excess weight“ (EW = Körpergewicht – (Körpergröße – 100))
- Vormedikation
- Vorerkrankungen
- Laborparameter prä OP

Zu den Vorerkrankungen zählten unter anderem metabolische, pulmonale und endokrinologische Erkrankungen.

Es wurde darauf Wert gelegt, dass sich die Patienten bewusst waren, dass sie keinerlei Nachteile erhielten, wenn sie nicht an der Studie teilnehmen würden.

Des Weiteren wurde präoperativ sowie direkt postoperativ und zu festgesetzten Nachuntersuchungsterminen (NU) eine venöse Blutentnahme (nüchtern) durchgeführt.

2.4.1 Ermittlung der Vorerkrankungen

Zu den in der Studie beobachteten metabolischen Komorbiditäten gehörten:

- Diabetes mellitus Typ 2
- Hyperurikämie
- Hyperlipidämie
- Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

Diese waren präoperativ von den Haus- bzw. Fachärzten der Patienten diagnostiziert worden. Die Diagnosekriterien waren dabei folgende:

2.4.1.1 Diabetes mellitus

In dieser Studie wurde der Typ 2-DM als Komorbidität erfasst und zwischen insulinpflichtigem und nicht-insulinpflichtigem DM differenziert. Zur Diagnostik der Erkrankung wird die Glukose-Bestimmung im venösen Plasma genutzt. Dabei galten die Richtwerte zur Sicherung der Diagnose nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (29).

- HbA1c $\geq 6,5$ % (≥ 48 mmol/ml)
- Gelegenheits-Plasmaglukosewert von ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)

- Nüchtern-Plasmaglukose von ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l)
- oGTT-2-h-Wert im venösen Plasma ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)
(ein oraler Glukose-Toleranz-Test wurde in dieser Studie nicht durchgeführt)

Als Verlaufsparemeter der Erkrankung wurden die applizierte Medikamenten- bzw. Insulindosis und der HbA1c-Wert im venösen Blut verwendet. Als „Typ-2-Diabetes-Remission“ klassifizierten wir in unserer Studie Patienten, deren HbA1c-Wert im venösen Plasma $< 6,5\%$ betrug, ohne Medikation seit mindestens acht Wochen.

2.2.4.2 GERD

Eine gastroösophageale Reflux-Krankheit (GERD) entwickelt sich, wenn der Reflux von Mageninhalt störende Symptome und/oder Komplikationen verursacht (30). Eine GERD kann mit oder ohne typische erosive Schleimhautveränderungen auftreten. Durch aufsteigende Magensäure wird die Schleimhaut der Speiseröhre gereizt. Hierfür prädisponierend sind beispielsweise ein unzureichend schließender unterer Ösophagussphinkter sowie ein Überwiegen von aggressiven (z.B. hochazide Magensäure) gegenüber protektiven Faktoren (z.B. Speichel, Peristaltik). Neben der Ösophagitis führt das beschriebene Ungleichgewicht häufig zur Entwicklung einer Gastritis und Duodenitis mit Folgen für die Absorptionsfähigkeit von Nährstoffen und der Gefahr von Blutungen. Adipositaspatienten leiden häufig an einer GERD, da durch den erhöhten intraabdominellen Druck das Risiko für einen unzureichend schließenden unteren Ösophagussphinkter erhöht ist. Das Leitsymptom ist ein brennender Schmerz hinter dem Brustbein (Sodbrennen), es können aber auch Dysphagie, Druckgefühle und verschiedene andere Beschwerden auftreten. Therapie der Wahl sind Protonenpumpeninhibitoren zur Säurehemmung im Magen. Aus der chronischen Schleimhautreizung kann eine Barrett-Metaplasie resultieren, die sich wiederum im ungünstigsten Falle in ein Adenokarzinom des Ösophagus entwickeln kann. In Übereinstimmung mit der „Montreal classification of GERD and NERD“ (31) wurde die Diagnose GERD mittels standardisiertem Fragebogen über Beschwerden, Häufigkeit und Verlauf der Symptome und/oder Medikation gestellt. Unter den Reflux-Patienten wurden zwei Gruppen unterschieden:

Tabelle 4 Einteilungskriterien zur Klassifikation der GERD

Verlaufs-Klassifikation	
GERD 1	gelegentliche Beschwerden, gelegentliche Medikation
GERD 2	permanente Beschwerden, durchgehende Medikation

Tabelle 5 Zusatz-Klassifikation zur Verlaufskontrolle der GERD

Zusatz-Klassifikation GERD	
0	keine GERD
1	unveränderte Vorerkrankung
2	reduzierte Medikation
3	keine Medikation, Remission

Während des Follow-up wurde eine 50%ige Reduktion der Medikation als Verbesserung gewertet (Klassifikations-Wert 2), das Absetzen der Medikation oder Symptom-Freiheit als Remission.

2.4.2 OP-Indikation

Die Indikation wurde entsprechend der S3-Richtlinien gestellt. Dies erfolgte interdisziplinär im Rahmen der internistisch-chirurgischen Adipositas-Sprechstunde unter Berücksichtigung eines psychologischen Gutachtens.

Ob ein Patient mittels SG oder RYGB operiert wurde, wurde im Konsens zwischen Chirurg, Internist und Patient individuell entschieden. Berücksichtigt wurden die Komorbiditäten und der Wunsch des Patienten unter Einhaltung der S3-Richtlinien.

Prädisponierende Indikationskriterien für eine Magenbypass-Operation:

- BMI < 60 kg/m²
- insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- Refluxerkrankungen/-beschwerden (GERD)
- „Sweet-eating“
- Wunsch des Patienten

Prädisponierende Indikationskriterien für eine Sleeve-Gastrektomie:

- BMI > 60
- Darmvorerkrankungen (z.B. Morbus Crohn)
- Adhäsionen im unteren und mittleren Abdomen z.B. nach Darmoperationen
- Notwendigkeit eines konstanten Medikamentenspiegels im Blut
- Wunsch des Patienten

2.4.2.1 Präoperative Vorbereitungen

Wurde die Indikation zu einer bariatrischen Operation gestellt, folgte die mündliche und schriftliche Aufklärung über das Operationsverfahren, den Verlauf der Operation, mögliche Risiken und Nebenwirkungen.

2.4.3 Nebenwirkungen

Die präoperative Aufklärung schloss eine detaillierte Darstellung der Folgen, die eine bariatrische Operation mit sich bringt, ein.

2.4.3.1 Malnutrition

Durch Verlust von intestinalem Gewebe und eingeschränkter Nahrungsaufnahme postoperativ kann ein Mangel an Vitaminen und Spurenelementen auftreten. Um einen möglichen Mangel detektieren zu können wurden die Patienten zu Nachuntersuchungen einbestellt und bei Bedarf mit den entsprechenden Stoffen substituiert.

2.4.3.2 Dumping-Syndrom

Zu häufigen Nebenwirkungen nach Magenoperationen zählt das Dumping-Syndrom. Es beschreibt Symptome, die auftreten, wenn hyperosmolare Nahrung zu schnell in den Dünndarm gelangt. Dabei bewirkt die hyperosmolare Nahrung einen massiven

Flüssigkeitseinstrom in das Darmlumen, der zu schmerzhafter Dehnung der nachgeschalteten Darmsegmente führt. Bei dem häufiger vorkommendem Frühdumping treten rund 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme sowohl gastrointestinale (verfrühtes Sättigungsgefühl, Völlegefühl, Diarrhoe, Übelkeit, Krämpfe, Bloating) als auch vasomotorische Symptome (Notwendigkeit, sich nach dem Essen hinzulegen, Flush oder Blässeanfalle im Gesicht, Kopfschmerzen, Fatigue, Palpitationen, Tachykardie, Hypotension, Synkope) auf. Diese werden durch die oben beschriebene Volumenverschiebung und hormonelle Hypersekretion hervorgerufen.

Die Symptome des Spätdumpings entsprechen einer reaktiven Hypoglykämie und treten ein bis drei Stunden nach Nahrungsaufnahme auf. Als Folge einer Hyperglykämie nach rascher Resorption großer Kohlenhydratmengen entsteht durch massive Insulin-Ausschüttung eine reaktive Hypoglykämie, die das Beschwerdebild des Spätdumpings prägt (unter anderem Hungerattacken, Palpitationen, Bewusstseinsstörungen, Tremor, Synkopen) (32).

2.5 OP-Verfahren

Die Operations-Technik der Sleeve-Gastrektomie und des Magen-Bypasses erfolgten hoch standardisiert nach den Richtlinien der Empfehlungen des American College of Surgeons. Die Eingriffe wurden laparoskopisch durchgeführt (detaillierte Beschreibung unter 2.5.1 und 2.5.2).

Die Auswahlkriterien, nach welchem Verfahren ein Patient jeweils operiert wurde, sind bereits oben beschrieben worden. Die mögliche Notwendigkeit, das Operationsverfahren intraoperativ wechseln zu müssen, wurde präoperativ ausführlich erläutert. Dies konnte beispielsweise der Fall sein, wenn starke Vernarbungen im Bereich des Magens die Durchführung einer Sleeve-Gastrektomie erschwerten. In dieser Situation entschied der Chirurg unter Umständen von einer geplanten SG auf einen RYGB zu wechseln.

War der Patient einverstanden und wünschte er ausdrücklich den Eingriff, folgte nach Abschluss der präoperativen Vorbereitungen eine stationäre Aufnahme am Tag vor der Operation.

2.5.1 Sleeve-Gastrektomie

Die Magenschlauch-Operation erfolgt in Intubationsnarkose in modifizierter Beach-Chair-Lagerung, der Operateur steht zwischen den Beinen des Patienten (French-Position). Zur Vorbeugung von Wundinfektionen erfolgt die prophylaktische Infusion von 2 g Claforan® (Cefotaxim, ein Breitspektrumcephalosporin) sowie von 500 mg Clont® (Metronidazol, ein Nitroimidazol). Für den laparoskopischen Eingriff wird ein Pneumoperitoneum hergestellt. Durch einen links subcostal eingebrachten Trokar wird eine Veres-Nadel eingeführt, über die 0,5 bis 1,5 l CO₂ insuffliert werden. Der intraabdominelle Druck erreicht dabei etwa 15 mmHg. Zur Inspektion des Abdomens wird durch einen in der Medioclavicularlinie eingebrachten Versaport™ eine 30°-Optik eingeführt. Beginn der Präparation im Verlauf der großen Magenkurvatur, 4 cm vor dem Pylorus. Von hier beginnend wird dicht am Magen das Omentum majus mittels Ultracision®-Gerät durchtrennt. Von aboral nach oral werden in Korpus- und Fundushöhe das Lig. gastrolienale sowie bis zum His-Winkel die peritoneale Verbindung zum Zwerchfell präpariert. Adhäsionen dorsal des Magens in der Bursa omentalis werden gelöst. Dies geschieht unter sicherer Ligatur der Gastricae breves-Gefäße sowie unter Schonung des Nervus vagus. Der Schlauchmagen wird mit einer 42 Charrier Bougie kalibriert, die mindestens bis zum Pylorus eingeführt und eng an der kleinen Magenkurvatur anliegend positioniert wird. Entlang dieser Bougie (sie dient als Schiene für die nachfolgende Abstapelung der großen Magenkurvatur) wird von kranial nach kaudal eine partielle Resektion des Magens mit einem Endolinarstapler (60 mm Magazin) durchgeführt. Es erfolgte routinemäßig die Übernähung der Stapler-Naht und die Inspektion der gesamten Stapler-Reihe, um eventuelle Blutungen auszuschließen und gegebenenfalls zu korrigieren. Das Resektat wird entfernt und das Volumen des resezierten Magengewebes wird bestimmt. Es betrug im Mittel 1600ml (mindestens: 750ml, maximal: 3000ml). Nochmals erfolgt die Kontrolle auf Bluttrockenheit. Im Falle einer Hiatus-Hernie wurde regulär eine hintere Hiatusplastik mit zwei bis drei Einzelstichen durchgeführt.

2.5.2 Magenbypass-Operation

Der Gastric-bypass-Magenpouch wird mittels 54 Charrier Bougie kalibriert und hat eine Länge von 6 bis 8 cm. Die Abtrennung des Pouches erfolgt mittels Endostapler (45mm Magazin). Der übrige Magen verbleibt in situ. Es folgt die Einführung eines Staplers, welcher zur Bildung zirkulärer Anastomosen verwendet wird. Durch eine punktuelle Inzision in der Klammernaht wird der Staplerkopf in den Magenpouch eingebracht. Nun wird das Omentum

majus auf ganzer Strecke gespalten, um eine spannungsfreie Transposition des Dünndarms zum Magenpouch zu ermöglichen. Ca. 50cm distal des Treitz'schen Bandes wird die gastrojejunale Anastomose in Linearstapler-Technik durchgeführt. Dazu werden vom Treitz'schen Band ausgehend ca. 50 cm vom Jejunum abgemessen, das Jejunum wird an dieser Stelle durchtrennt und der aborale Schenkel antekolisch zum Restmagen hochgeführt. Der Zirkularstapler verbindet nun den Magenpouch mit dem aboralen Schenkel des Jejunums in Form einer ca. 3 cm langen Seit-zu-Seit-Anastomose. Diese hochgezogene Jejunum-Schlinge wird als alimentäre Schlinge bezeichnet. Zur Wiederherstellung der Dünndarmpassage wird die alimentäre Schlinge etwa 150 cm distal der gastro-jejunalen Anastomose mittels Linearstapler mit der biliopankreatischen Schlinge durch eine jejunajejunale latero-laterale Fußpunktanastomose verbunden. Es folgen die Überprüfung der Dichtigkeit der Anastomose und eine sorgfältige Blutstillung.

Zur Thromboseprophylaxe trugen die Patienten während der OP pneumatische Wadenpumpen.

2.6 Postoperatives Procedere

2.6.1 Nachuntersuchungen

Es handelte sich um sechs Nachuntersuchungen: direkt postoperativ, NU1 nach einem Monat, NU2 nach 3 Monaten, NU3 nach sechs Monaten, NU5 nach einem Jahr und NU6 nach zwei Jahren nach der Operation.

2.6.1.2 Klinische Untersuchung und Kontrolle der Vorerkrankungen

Die Patienten wurden regelmäßig klinisch untersucht, wobei besonderes Augenmerk auf mögliche Komplikationen durch die Operation gelegt wurde. Zur Evaluierung des Therapieeffektes wurden weitere klinische Daten mit Hilfe eines Nachuntersuchungsbogens ermittelt. Dazu gehörten:

- Das aktuelle Gewicht und die Gewichtsreduktion seit der Operation
- Die Entwicklung bzw. der Verlauf der Vorerkrankungen (kardiovaskuläre, pulmonale, gastrointestinale, metabolische Erkrankungen inklusive eventueller Änderungen in der Medikation oder einer Remission der Erkrankung).

Des Weiteren wurde das Neuauftreten von Erkrankungen, postoperative Nebenwirkungen oder Komplikationen kontrolliert. Zur Therapie von etwaigen Erkrankungen und zur Beurteilung des Therapieerfolges erfolgten gezielte weitere Kontrollen im zweiwöchentlichen Abstand durch den Hausarzt.

2.6.1.3 Analytik der Laborparameter

Zu jeder Nachuntersuchung wurde eine venöse Blutentnahme (nüchtern) vorgenommen. Die Blutuntersuchungen verliefen nach den gängigen labortechnischen Methoden des Labors des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein. Durch diese regelmäßigen Kontrollen konnten Mangelzustände detektiert und eine Aussage über den Verlauf der ermittelten Laborwerte getroffen werden. Stellte sich in den Laboruntersuchungen ein Mangel an bestimmten Vitaminen oder Spurenelementen heraus, so wurde versucht, diesen durch entsprechende Substitution auszugleichen.

Es wurden unter anderem grundsätzlich folgende Laborparameter erhoben:

Hb-, HbA1c-Wert, Eisen, Calcium, Parathormon, Harnstoff, Harnsäure, Triglyceride, Leberwerte, 25-(OH)-Vitamin D3, Vitamin B12, Folsäure. Hierbei wurden als Malnutritionsparameter für die Calcium-Absorption das Serum-Calcium genutzt, für den Eisenhaushalt Eisen, Ferritin und Transferrin.

Bei endokrinologischen Auffälligkeiten in Anamnese, Klinik oder in den Laborwerten wurden die Schilddrüsenwerte (TSH, T3, T4) zusätzlich bestimmt.

Folgende Referenzbereiche wurden als Normalwerte zugrunde gelegt:

Tabelle 6 Referenzbereiche der erhobenen Laborparameter

Laborparameter	Referenzbereich
Calcium	2,1-2,6 mmol/l
Parathormon	15-765 pg/ml
Eisen	37-145 µg/dl
Ferritin	15-150 ng/ml
Triglyceride	< 200 mg/dl
Harnsäure	< 5,7 mg/dl
Hb	12 g/dl
HbA1c	< 6,5%
Vitamin D3	20-70 µg/l
Vitamin B12	197-866 pg/ml
Folsäure	4,6-18,7 ng/ml

2.6.1.4 Essgewohnheiten

Die Evaluation der Essgewohnheiten beinhaltet zum Einen die Ernährungsqualität (das Ausmaß eventueller Einschränkungen in der Verträglichkeit relevanter Lebensmittel mit nachfolgend verändertem Risiko für die Entwicklung von Mangelzuständen der entsprechenden Vitamine und/oder Mineralien). Siehe Tabelle 7.

Außerdem wurden Frequenz und Menge der eingenommenen Mahlzeiten dokumentiert, um Rückschlüsse auf die Durchgängigkeit und die postoperative Adaptation der durch den Eingriff veränderten Magen- bzw. Magen-Darm-Passage ziehen zu können. Hierbei wurden 3 Grade der Einschränkung differenziert:

- Starke Einschränkungen: Patienten können weniger als 2 kleine Mahlzeiten pro Tag zu sich nehmen (stenotisch).
- Leichte Einschränkungen: Patienten können nur sehr kleine Mahlzeiten häufig über den Tag verteilt zu sich nehmen.
- Keine Einschränkungen: Patienten können 3-4 normal große Mahlzeiten zu sich nehmen.

Tabelle 7 Klassifikation zur Kontrolle des Verlaufs des Essverhaltens

Nahrungs-Qualität	
0	keine Nahrungsaufnahme
1	eingeschränkte Nahrungsaufnahme
2	leicht eingeschränkte Nahrungsaufnahme
3	bis auf einzelne Lebensmittel uneingeschränkte Nahrungsaufnahme
Nahrungs-Quantität	
<i>Klassifikationswert</i>	<i>Mahlzeiten-Frequenz</i>
1	< zweimal täglich (stenotisch)
2	> viermal täglich (nur kleine Mengen möglich)
3	drei- bis viermal täglich (normale Mengen)

2.6.1.5 Grundsätzliches Therapieschema in der Nachsorge

Während der ersten drei Monate nach der Operation erhielten die Patienten in der Regel Vitamin D und Calcium (Ideos®) zur prophylaktischen Substitution sowie eine Vitamin B12-Injektion (Cytobion®). Außerdem erhielten die Patienten standardmäßig einen Protonenpumpenhemmer (Pantoprazol© 40mg) für 3 Monate postoperativ.

2.7. Datenauswertung

2.7.1 Verarbeitung von Patientendaten

Die aus den Vor- und Nachuntersuchungen gewonnen Patientendaten und Labortwerte wurden mit Hilfe von Microsoft Excel Version 2007 in einer Tabelle zusammengefasst und ausgewertet.

2.7.2 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS©, Version 23. Kategoriale Merkmale wurden durch absolute und relative Häufigkeiten zusammengefasst und anhand von Balkendiagrammen dargestellt. Da die stetigen Merkmale überwiegend Abweichungen von der Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test) zeigen, wurden sie nichtparametrisch durch Mediane und Quartile beschrieben mittels Boxplots dargestellt. Mittelwerte und Standardabweichung sind zur Deskription der Laborparameter zusätzlich im Anhang aufgeführt. Der Anzahl der Vergleiche, dem Skalenniveau und der Fallzahl entsprechend wurden entweder der Chi-Quadrat-, Fisher-, Wilcoxon-Rangsummen- oder der Mc-Nemar-Test (*Kruskal-Wallis-Test*) für die statistischen Vergleiche verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Die im Rahmen der explorativen Datenanalyse angegebenen P-Werte sind ohne Berücksichtigung und Korrektur für das multiple Testen angegeben. Der Übersicht halber sind nur p-Werte $< 0,05$ als exakter Wert angegeben. Statistisch nicht signifikante Test-Ergebnisse sind als $p > 0,05$ angegeben.

3. Ergebnisse

3.1 Malnutrition

(Eine Übersicht über Median und Quartile (25, 50, 75) sowie Mittelwert und Standardabweichung der erhobenen Laborparameter zu den jeweiligen Nachuntersuchungen zeigt Tabelle 21 im Anhang)

3.1.1 Eisen und Ferritin

Es wurden präoperativ und zu allen Nachuntersuchungen in beiden Gruppen die Eisenwerte im Serum bestimmt. Median und Quartile sowie die Mittelwerte (in $\mu\text{g}/\text{dl}$) und Standardabweichung sind der Tabelle 21 und 23 (siehe Anhang) zu entnehmen. Der Normbereich lag bei 37-145 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Präoperativ lag der Median der Eisen-Konzentration in der SG Gruppe bei 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$ und in der RYGB Gruppe bei 51 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Zwei Jahre nach der Operation lag er in beiden Gruppen höher als präoperativ: 71 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (SG) und 69 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (RYGB). Zur Interpretation des Eisenhaushaltes wurde das Eisenspeicher-Protein Ferritin im Serum bestimmt (Normbereich 15-150 ng/ml). Der Median der Ferritin-Konzentration lag zu allen Untersuchungszeitpunkten innerhalb des Normbereiches (präoperativ 84ng/ml in der SG-Gruppe; 41ng/ml in der RYGB-Gruppe, zwei Jahre postoperativ 86ng/ml (SG) und 25 ng/ml (RYGB)).

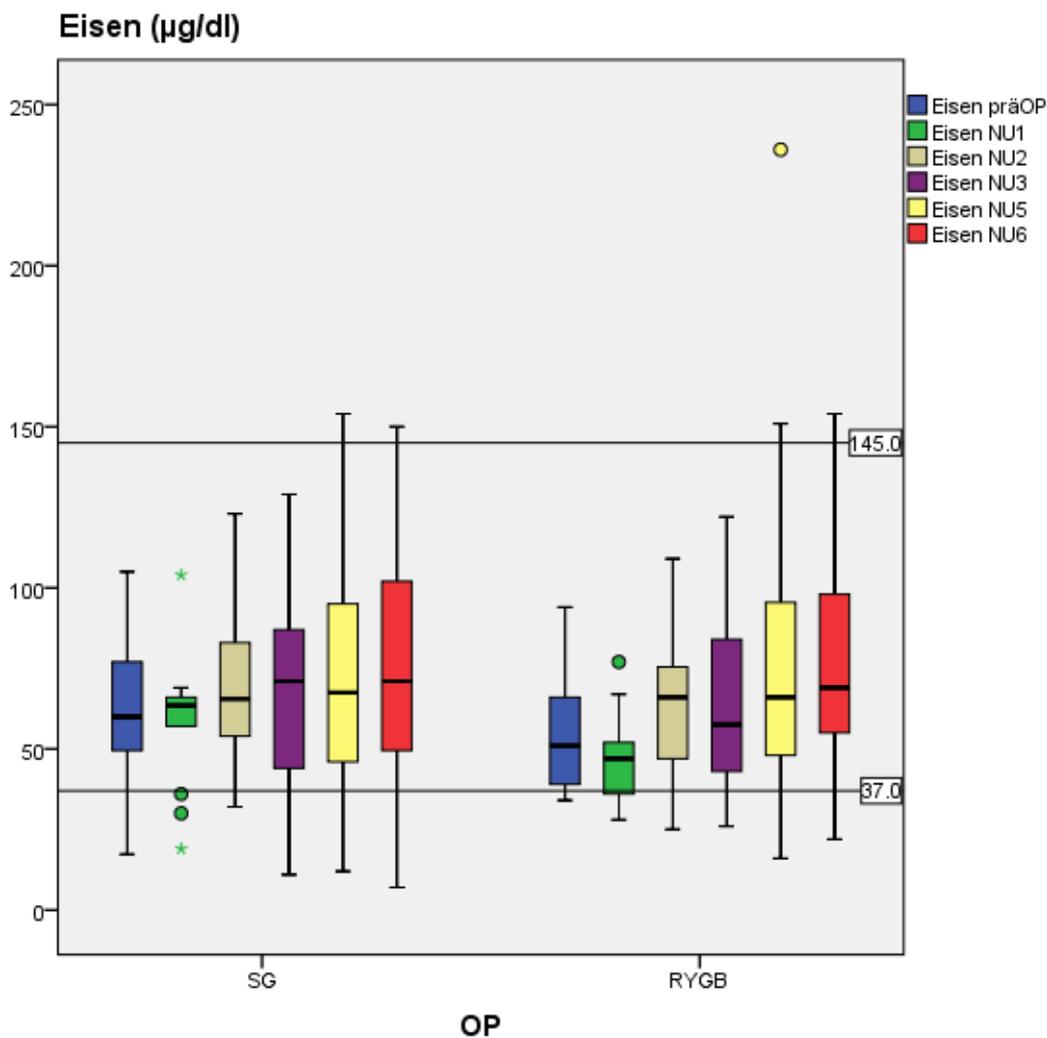


Abbildung 6 Dargestellt ist die Eisen-Konzentration im Serum zu den jeweiligen Nachuntersuchungsterminen jeweils für die Patienten nach Sleeve-Gastrektomie (SG) und nach Magenbypass-OP (RYGB). Der Normbereich (37-145µg/dl) ist durch horizontale Linien im Diagramm markiert. Ausreißer sind als Kreis (○), Extremwerte als Sternchen (*) eingezeichnet.

Der Boxplot zeigt die Verteilung der Eisenwerte in µg/dl zu den jeweiligen Nachuntersuchungszeitpunkten in den beiden Operations-Gruppen. Der Referenzbereich der Eisen-Serumkonzentration liegt zwischen 37 und 145µg/dl. Es ist zu erkennen, dass präoperativ und zu allen Nachuntersuchungs-Zeitpunkten das 75%- und das 25%-Perzentil in beiden Gruppen innerhalb dieses Normbereiches lagen. Die Verteilung der Eisen-Konzentration unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden OP-Gruppen ($p > 0,05$).

3.1.1.2 Eisenmangel

Übersicht über die Prävalenz erniedrigter Serum-Eisen und erniedrigter Serum-Ferritin-Konzentration innerhalb der beiden OP-Gruppen.

Tabelle 8 Anteil der Patienten [%] mit einem Eisenmangel (< 37 g/dl) zu den Zeitpunkten präoperativ, 3 Monate (NU2), 6 Monate (NU3), 1 Jahr (NU5) und 2 Jahre (NU6) postoperativ

<i>Erniedrigte Serum-Eisen-Konzentration</i>		
	SG	RYGB
prä OP	5% (1/19)	10% (1/10)
NU2	8% (2/26)	13% (7/62)
NU3	14% (10/69)	11% (7/62)
NU5	11% (8/74)	16% (9/55)
NU6	11% (5/47)	7% (2/30)

Tabelle 9 Anteil der Patienten [%] mit erniedrigter Serum -Ferritin-Konzentration (< 15ng/ml) zu den Zeitpunkten präoperativ, 3 Monate (NU2), 6 Monate (NU3), 1 Jahr (NU5) und 2 Jahre (NU6) postoperativ

<i>Erniedrigte Serum-Ferritin-Konzentration</i>		
	SG	RYGB
Prä OP	0% (0/6)	0% (0/7)
NU2	7% (4/57)	10% (4/41)
NU3	10% (9/83)	11% (7/65)
NU5	11% (9/81)	16% (8/51)
NU6	13% (5/39)	10% (3/30)

Tabelle 8 zeigt, dass präoperativ ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Eisenmangels bestand. In der SG-Gruppe fand sich bei 5 % (1 von 19 Patienten; zu diesem Patienten lag kein Ferritin-Wert vor) ein Eisenmangel, wohingegen es in der RYGB-Gruppe 10 % waren (1 von 10 Patienten; die Serum Ferritin-Konzentration des betroffenen Patienten lag nicht unterhalb des Referenzbereiches, siehe Tabelle 9). Dieser präoperativ höhere Anteil an Patienten mit einer erniedrigten Serum-Eisen-Konzentration in der RYGB-Gruppe muss unter Beachtung der unterschiedlichen Indikationsstellung für das jeweilige OP-Verfahren gesehen werden (Selektionsbias). Indikationen für einen RYGB waren unter anderem das Vorhandensein von Reflux-Beschwerden, biliärer Reflux und GERD, die wiederum gehäuft mit einem Eisenmangel assoziiert sein können. Die Ergebnisse werden nicht durch das Geschlecht beeinflusst, da der Anteil von weiblichen Patienten (Prädisposition für einen Eisenmangel durch Menstruationsblutung) in beiden Gruppen annähernd gleich war (SG: 95 Frauen; RYGB: 97 Frauen). In beiden Gruppen war im Vergleich zum präoperativen Status im postoperativen Verlauf häufiger ein Eisenmangel (im Sinne einer erniedrigten Serum-Eisen-Konzentration) zu verzeichnen. Eine Interpretation der Serum-Eisen-Konzentration hinsichtlich eines echten Eisenmangels war durch gleichzeitige Betrachtung des Eisenspeicherproteins Ferritin möglich. Erniedrigte Serum-Eisen-Konzentrationen gingen im betrachteten Patientenkollektiv einher mit erniedrigten Serum-Ferritin-Konzentrationen, siehe Tabelle 9. In der SG-Gruppe kam es nach 6 Monaten zu einem Anstieg auf 14 % (10 von 69 Patienten). Danach sank der Anteil der Patienten mit Eisenmangel auf ein konstantes Level von 11 % (8 von 74 Patienten) nach einem Jahr und (5 von 47 Patienten) nach zwei Jahren. In der Gruppe der Patienten nach SG war postoperativ somit häufiger ein Eisenmangel festzustellen als präoperativ (11 % zwei Jahre post OP versus 5 % präoperativ).

Auch in der RYGB-Gruppe wurde im Vergleich zur präoperativen Prävalenz postoperativ häufiger ein Eisenmangel festgestellt. Dabei lag der Maximalwert bei 16 % (9 von 55 Patienten) zum Zeitpunkt 1 Jahr postoperativ. Zum Ende des Beobachtungszeitraumes hatten 7 % (2 von 30 Patienten) der Patienten einen Eisenmangel. Im Gegensatz zur SG-Gruppe war die Prävalenz von Eisenmangel in der RYGB-Gruppe zwei Jahre postoperativ geringer als vor der Operation (7 % zu NU6 versus 10 % präoperativ). Zu beachten ist allerdings die geringe Stichprobengröße (10 Patienten) bei der präoperativen Messung.

3.1.2 Calcium

Die Verteilung der Serum-Calcium-Werte zeigt folgender Boxplot. Der Normbereich lag zwischen 2,1-2,6 mmol/l und ist im Diagramm eingezeichnet. In beiden Gruppen liegen das 75%- und das 25%-Perzentil zu allen Untersuchungszeitpunkten innerhalb dieses Referenzbereichs.

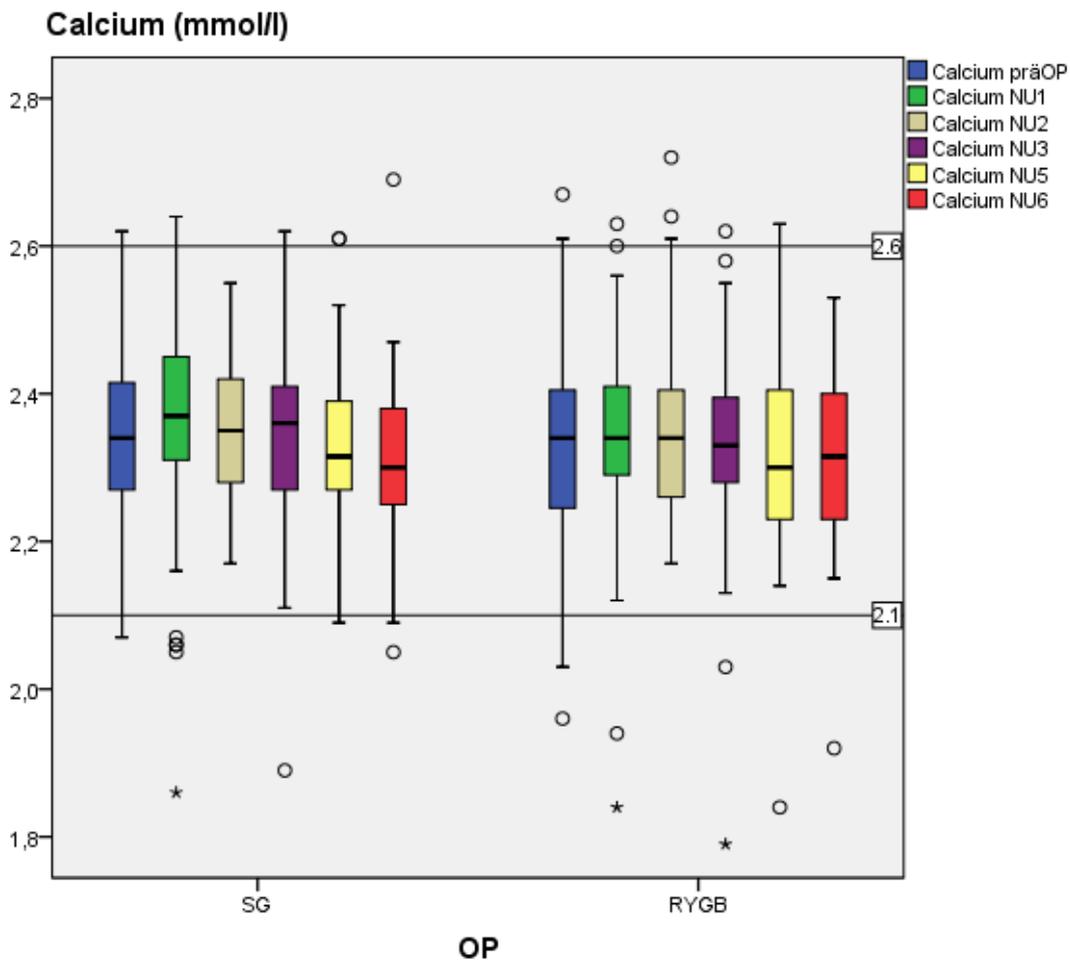


Abbildung 7 Dargestellt ist die Calcium-Konzentration im Serum zu den jeweiligen Nachuntersuchungsterminen jeweils für die Patienten nach Sleeve-Gastrektomie (SG) und nach Magenbypass-OP (RYGB). Der Normbereich (2,1-2,6mmol/l) ist durch horizontale Linien im Diagramm markiert. Ausreißer sind als Kreis (o), Extremwerte als Sternchen (*) eingezeichnet.

3.1.2.1 Calcium-Mangel

Wie an der Verteilung der Werte im Boxplot zu erkennen ist, wurde ein Calcium-Mangel (im Sinne einer Serum-Calcium-Konzentration unterhalb des Referenzbereiches) selten diagnostiziert (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10 Anteil der Patienten [%] mit einem Calcium-Mangel (< 2,1 mmol/l) zu den Zeitpunkten präoperativ, 1 Monat (NU1), 3 Monate (NU2), 6 Monate (NU3), 1 Jahr (NU5) und 2 Jahre (NU6) postoperativ

	SG	RYGB
Prä OP	2% (3/128)	3% (3/103)
NU1	6% (5/86)	3% (2/65)
NU2	0% (0/57)	2% (1/43)
NU3	1% (1/92)	3% (2/75)
NU5	1% (1/84)	4% (2/55)
NU6	5% (2/41)	3% (1/36)

Präoperativ wiesen 2% (3/128) der SG-Patienten und 3% (3/103) der RYGB-Patienten einen Calcium-Mangel auf. Zwei Jahre postoperativ lag der Anteil in der SG-Gruppe mit 5% (2/41) etwas höher als präoperativ und in der RYGB Gruppe mit 3% (1/36) genauso hoch wie vor dem Eingriff. Der Anteil bewegte sich konstant zwischen 1- 6% in der SG-Gruppe und zwischen 2-6% in der RYGB-Gruppe.

3.1.3 Parathormon

Zur Interpretation der Calcium-Werte und zur Beurteilung des tatsächlichen Calcium-Haushaltes wurde Parathormon in pg/ml sechs Monate, ein Jahr und zwei Jahre postoperativ kontrolliert. Der Normbereich lag zwischen 15 und 65 pg/ml. Mediane und Quartile sowie Mittelwerte und Standardabweichung sind der Tabelle 21 im Anhang zu entnehmen.

Die Verteilung der Serum-Parathormon-Konzentration in den beiden OP-Gruppen im Verlauf von zwei Jahren postoperativ zeigt der Boxplot Abbildung 8 .

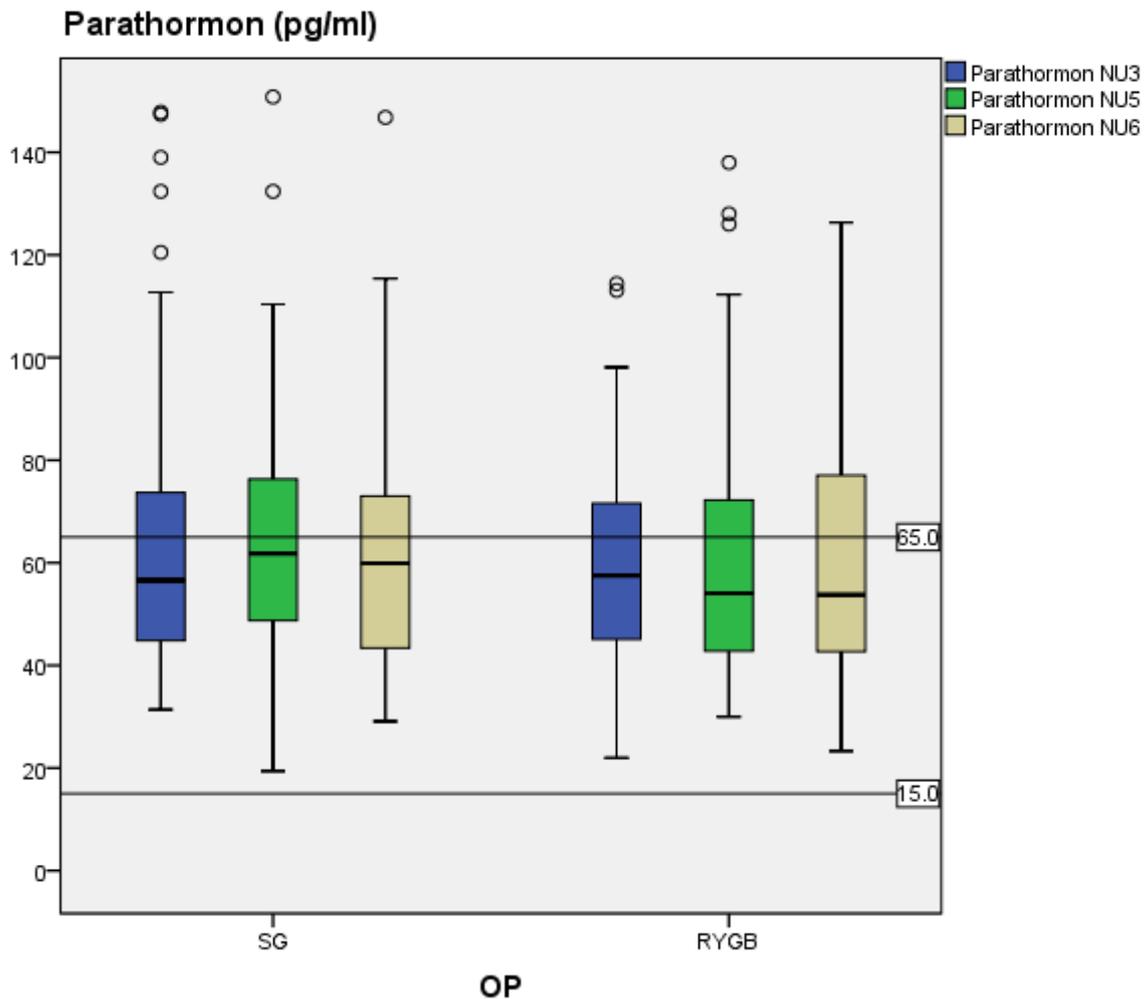


Abbildung 8 Dargestellt ist die Parathormon-Konzentration im Serum zu den jeweiligen Nachuntersuchungsterminen jeweils für die Patienten nach Sleeve-Gastrektomie (SG) und nach Magenbypass-OP (RYGB). Der Normbereich (15-765pg/ml) ist durch horizontale Linien im Diagramm markiert. Ausreißer sind als Kreis (o) eingezeichnet.

Es ist zu erkennen, dass die Serum-Parathormon-Werte in den beiden Gruppen während des gesamten Beobachtungszeitraumes ähnlich verteilt waren. Die Mediane rangierte während des gesamten Beobachtungszeitraumes hauptsächlich im oberen Referenzbereich, wobei sie den oberen Grenzwert von 65 pg/ml zu keinem der Nachuntersuchungs-Zeitpunkte überschritten. Das 25%-Perzentil lag in beiden Operations-Gruppen zu jedem Nachuntersuchungs-Zeitpunkt oberhalb des oberen Grenzwertes von 65 pg/ml. In der Gruppe der Patienten nach RYGB sank der Median im postoperativen Verlauf von 57,5 pg/ml (sechs Monate postoperativ) auf 53,7 pg/ml (zwei Jahre postoperativ). Bei Patienten nach

Sleeve-Gastrektomie stieg im postoperativen Verlauf der Median der Parathormon-Konzentration leicht an, von 56,6 pg/ml (sechs Monate postoperativ) auf 59,9 pg/ml (zwei Jahre postoperativ). Dabei ergab die statistische Überprüfung, dass zu allen drei Untersuchungspunkten kein signifikanter Unterschied in der Parathormon-Konzentration zwischen den beiden Gruppen bestand ($p > 0,05$).

3.1.3.1 Hyperparathyreodismus

Der Anteil der Patienten mit Serum-Parathormon-Konzentrationen oberhalb des Referenzbereichs von 65 pg/ml lag sechs Monate postoperativ in der Gruppe nach Sleeve-Gastrektomie bei 33% (17 von 51 Patienten) und in der Gruppe nach Magenbypass bei 39% (21 von 54 Patienten). In der SG-Gruppe stieg dieser Anteil im weiteren Verlauf leicht an auf 40% (24 von 60 Patienten) zum Zeitpunkt ein Jahr postoperativ. Zum Beobachtungsendpunkt betrug die Prävalenz von Hyperparathyreodismus 30% (14 von 46 SG-Patienten). In der RYGB-Gruppe war im postoperativen Verlauf ein kontinuierliches Absinken pathologisch erhöhter Parathormon-Konzentrationen zu verzeichnen. Der prozentuale Anteil sank nur geringfügig von 39 % (NU3) auf 38 % (NU6), wobei aber die unterschiedliche Stichprobengröße von 54 Patienten zu NU3 und 32 Patienten zu NU6 zu beachten ist. Die absolute Zahl der Patienten mit einem Hyperparathyreodismus in der RYGB-Gruppe sank im postoperativen Verlauf um 43 % von 21 Patienten zum Zeitpunkt sechs Monate postoperativ auf 12 Patienten zum Beobachtungsendpunkt.

Tabelle 11 Patienten [%] mit einem Hyperparathyreodismus (Parathormon > 65pg/ml) zu den Zeitpunkten 6 Monate (NU3), 1 Jahr (NU5) und 2 Jahre (NU6) postoperativ

	SG	RYGB
NU3	33% (17/51)	39% (21/54)
NU5	40% (24/60)	29% (14/48)
NU6	30% (14/46)	38% (12/32)

3.1.4 25-OH-Vitamin D3

25-OH-Vitamin D3 in $\mu\text{g/l}$ wurde sechs Monate, ein Jahr und zwei Jahre postoperativ kontrolliert. Es erfolgte in den ersten drei Monaten postoperativ eine prophylaktische Vitamin D3-Substitution mit Ideos[®], im weiteren Verlauf erfolgte keine standardmäßige Substitution. Mittelwerte und Standardabweichung sind der Tabelle 21 im Anhang zu entnehmen.

Die Verteilung der Serum-Vitamin D3-Werte in den beiden OP-Gruppen im Verlauf von zwei Jahren postoperativ zeigt der Boxplot (Abbildung 9). Der Normbereich lag zwischen 20 und 70 $\mu\text{g/l}$, ein Vitamin D3-Mangel lag vor bei Werten $<20 \mu\text{g/dl}$.

Es ist zu erkennen, dass in beiden Gruppen zu allen Nachuntersuchungszeitpunkten der untere Referenzbereich von 20 $\mu\text{g/l}$ unterschritten wurde. In der SG-Gruppe liegt der Median zwei Jahre postoperativ unterhalb dieses Grenzwertes. Mehr als die Hälfte der SG-Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt also einen Vitamin D3-Mangel. Im Gegensatz dazu liegt der Median der RYGB- Gruppe zwei Jahre postoperativ innerhalb des Referenzbereichs. Dieser Unterschied der Verteilung der Vitamin D3-Werte zwischen der SG- und der RYGB-Gruppe zum Zeitpunkt NU6 war statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

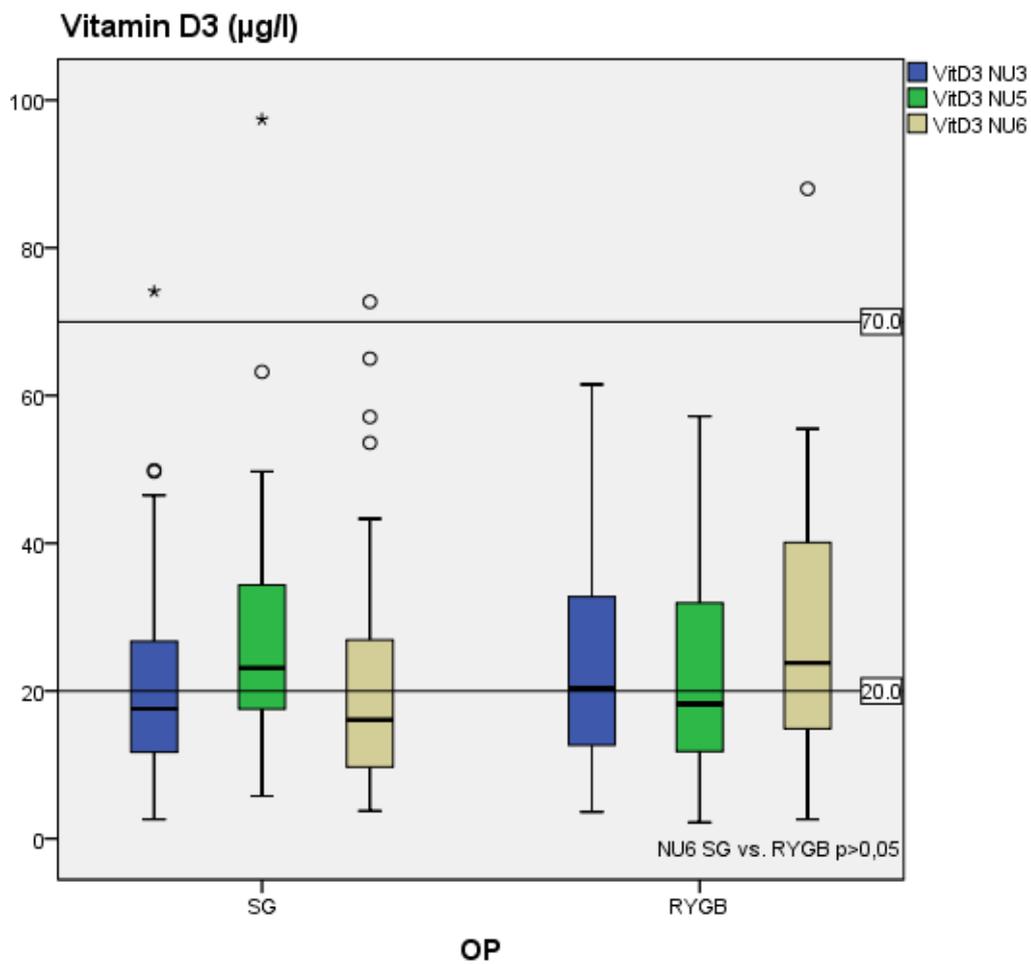


Abbildung 9 Dargestellt ist die Vitamin D3-Konzentration im Serum zu den jeweiligen Nachuntersuchungsterminen jeweils für die Patienten nach Sleeve-Gastrektomie (SG) und nach Magenbypass-OP (RYGB). Der Normbereich (20-70µg/l) ist durch horizontale Linien im Diagramm markiert. Ausreißer sind als Kreis (o), Extremwerte als Sternchen (*) eingezeichnet.

3.1.4.1 Vitamin D3-Mangel

Tabelle 12 Anteil der Patienten [%] mit einem Vitamin D3-Mangel (<20µg/l) zu den Zeitpunkten 6 Monate (NU3), 1 Jahr (NU5) und 2 Jahre (NU6) postoperativ

	SG	RYGB
NU3	54% (36/65)	48% (31/64)
NU5	34% (24/71)	54% (29/54)
NU6	61% (24/41)	39% (13/33)

Die Tabelle 12 zeigt den Anteil der Patienten mit einem Vitamin D3-Mangel in den beiden Gruppen zu den verschiedenen Nachuntersuchungen. Es wiesen sechs Monate nach der OP 54% (36/65) der SG-Patienten einen Vitamin D3-Mangel auf. In der RYGB Gruppe war der Anteil mit 48 % (31/64) etwas geringer. Ein Jahr postoperativ bestand nur noch bei 34 % (24/71) der SG Patienten ein Vitamin D3-Mangel, wohingegen der Anteil in der RYGB-Gruppe auf 54 % (29/54) anstieg. Zum Endpunkt der Beobachtung, zwei Jahre post OP, verbesserte sich dieser Wert in der RYGB-Gruppe und sank auf 39 % (13/33) ab. Dahingegen stieg der Anteil in der SG-Gruppe wieder an. Es war zu diesem Zeitpunkt bei 61 % (25 von 41 Patienten) der Sleeve-Gastrektomie-Patienten ein Vitamin D3-Mangel festzustellen. Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen zum Beobachtungs-Endpunkt ist statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Als Konsequenz aus den Ergebnissen, die für beide Gruppen bei der Mehrheit der Patienten Vitamin D3-Werte im unteren Normbereich zeigten, erhielten im Rahmen des postoperativen Therapieschemas die nachfolgenden Patienten (ab 2013) standardmäßig eine Vitamin D3-Substitution.

3.1.5 Vitamin B12

Vitamin B12 wurde sechs Monate, ein Jahr und zwei Jahre postoperativ kontrolliert (Normbereich 197-866 pg/ml). Gemäß dem grundsätzlichen Therapieschema in der Nachsorge (siehe Material und Methoden:

2.6.1.5 Grundsätzliches Therapieschema in der Nachsorge) erfolgte bei fast allen Patienten eine prophylaktische Vitamin B12-Substitution (Cytobion®) zum Zeitpunkt NU1 (SG: 92 % [58/63]; RYGB (93 % [51/55])). Im weiteren postoperativen Verlauf erhielten im Mittel 31% der SG-Patienten und 38 % der RYGB-Patienten eine Vitamin B12-Substitution, siehe Tabelle 13 (Diese Angaben beinhalten sowohl Patienten, die auf Grund einer klinischen Symptomatik/Indikation eine Vitamin B12-Injektion erhalten hatten als auch solche, die aus prophylaktischem Grund von Hausärzten substituiert worden sind). Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind den Tabellen 22 und 24 im Anhang zu entnehmen. Die Verteilung der Werte zeigt der Boxplot (Abbildung 10). In beiden Gruppen lag das 25%- und das 75%-Perzentil zu allen drei Nachuntersuchungszeitpunkten innerhalb des Referenzbereiches. Die Verteilung der Vitamin B12-Werte war statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden OP-Verfahren ($p > 0,05$).

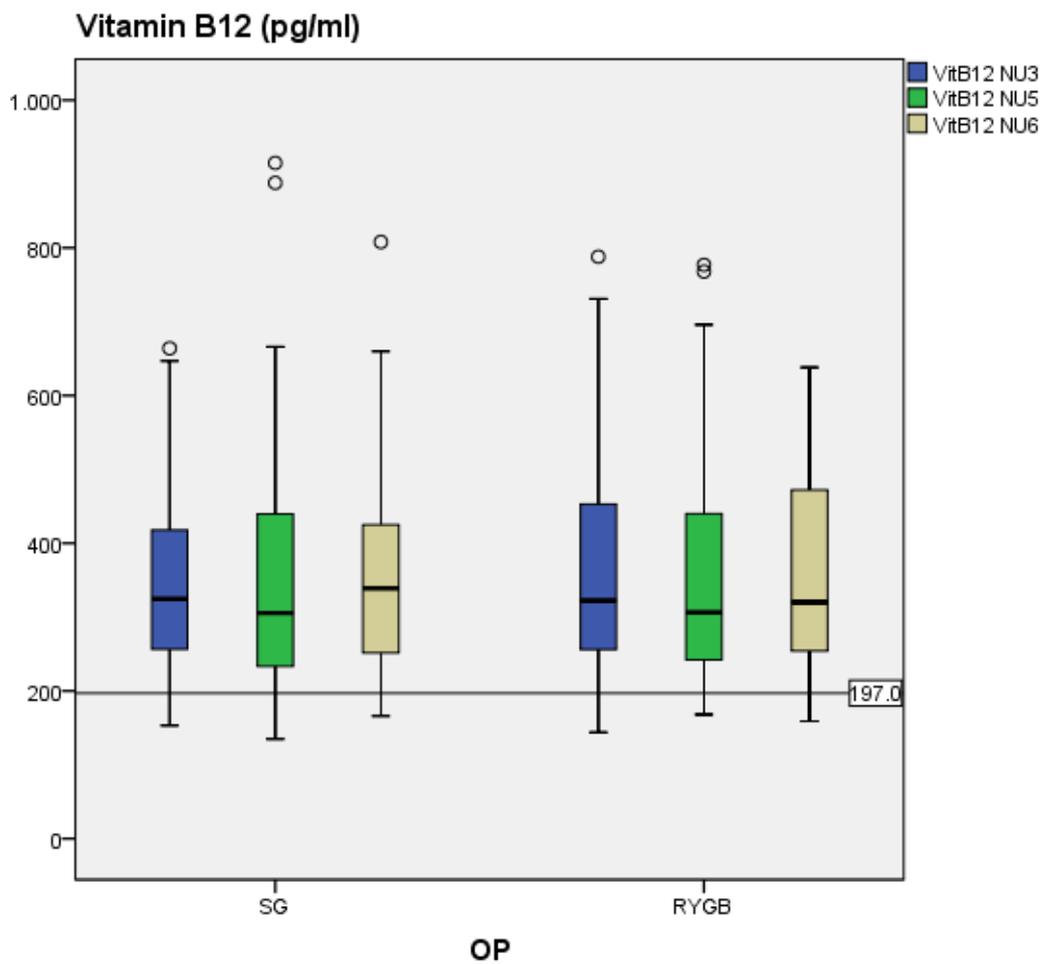


Abbildung 10 Dargestellt ist die Vitamin B12-Konzentration im Serum zu den jeweiligen Nachuntersuchungsterminen jeweils für die Patienten nach Sleeve-Gastrektomie (SG) und nach Magenbypass-OP (RYGB). Normbereich (197-866 pg/ml), der untere Normwert ist durch eine horizontale Linie im Diagramm markiert. Ausreißer sind als Kreis (o) eingezeichnet.

3.1.5.1 Vitamin B 12-Mangel

Tabelle 13 Anteil der Patienten [%] mit einem Vitamin B12-Mangel (< 197 pg/ml) zu den Zeitpunkten 6 Monate (NU3), 1 Jahr (NU5) und 2 Jahre (NU6) postoperativ. Jeweils in der rechten Spalte sind die Vitamin B12-Substitutionsraten zu den jeweiligen Nachuntersuchungszeitpunkten angegeben.

	SG		RYGB	
	<i>Vit.B12-Mangel</i>	<i>Vit.B12-Substitution</i>	<i>Vit.B12-Mangel</i>	<i>Vit.B12-Substitution</i>
NU3	9% (9/96)	33% (23/70)	9% (7/82)	38% (21/56)
NU5	16% (14/86)	36% (27/76)	8% (5/62)	41% (26/63)
NU6	4% (2/47)	34% (20/59)	16% (6/38)	52% (20/39)

In beiden Gruppen hatten sechs Monate post OP 9% der Patienten einen Vitamin B12-Mangel. In der SG-Gruppe sank dieser Anteil auf 4% (2 von 47 Patienten) zwei Jahre postoperativ. Dahingegen stieg der Anteil der Patienten in der RYGB-Gruppe auf 16% (6 von 38 Patienten) 2 Jahre nach der OP (NU6). Hierbei ist zu beachten, dass die absolute Zahl der Patienten mit einem Vitamin B12-Mangel aber gesunken ist (NU3: 7 Patienten; NU6: 6 Patienten) und der höhere prozentuale Wert zwei Jahre postoperativ durch die kleinere Stichprobengröße zu diesem Nachuntersuchungs-Zeitpunkt zustande kommt (Stichprobengröße zu NU3: 82 Patienten; zu NU6: 38 Patienten).

Zum Zeitpunkt zwei Jahre post OP war kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Vitamin B 12-Mangels zwischen den beiden OP-Verfahren festzustellen ($p > 0,05$).

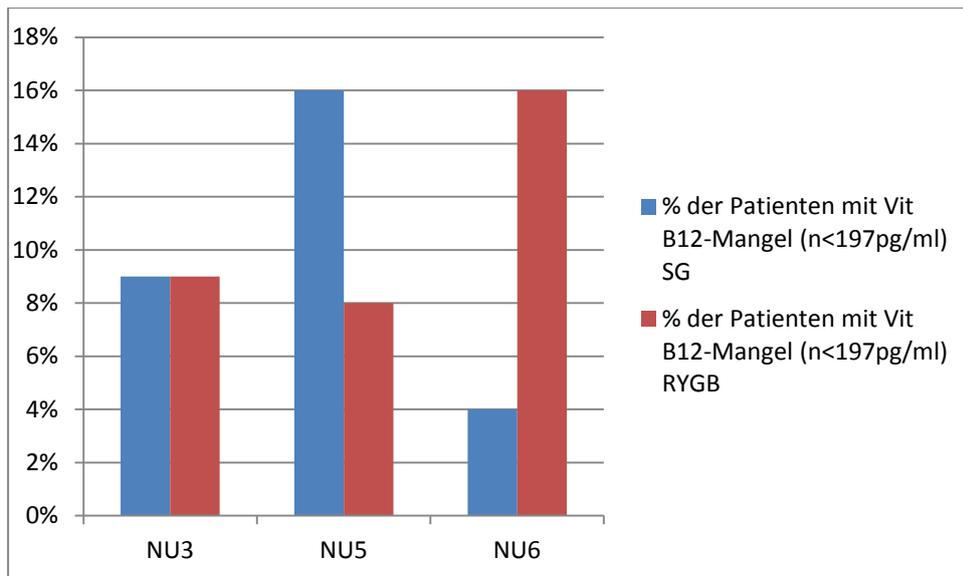


Abbildung 11 Anteil der Patienten [%] mit einem Vitamin B12-Mangel zu den Zeitpunkten 6 Monate (NU3), 1 Jahr (NU5) und 2 Jahre (NU6) postoperativ (Angaben der absoluten Patientenzahlen siehe Tabelle 13), n = gemessene Vitamin B12-Konzentration im Serum.

3.1.6 Folsäure

Folsäure wurde im Serum zu drei Zeitpunkten postoperativ (sechs Monate, ein Jahr und zwei Jahre post OP) bestimmt. Der Normbereich lag bei 4,6-18,7 ng/ml. Ein Folsäure-Mangel bestand bei Werten < 4,6 ng/ml. Es erfolgte keine standardmäßige Folsäure-Substitution (eine mögliche selektive Substitution durch den Hausarzt ist nicht dokumentiert worden).

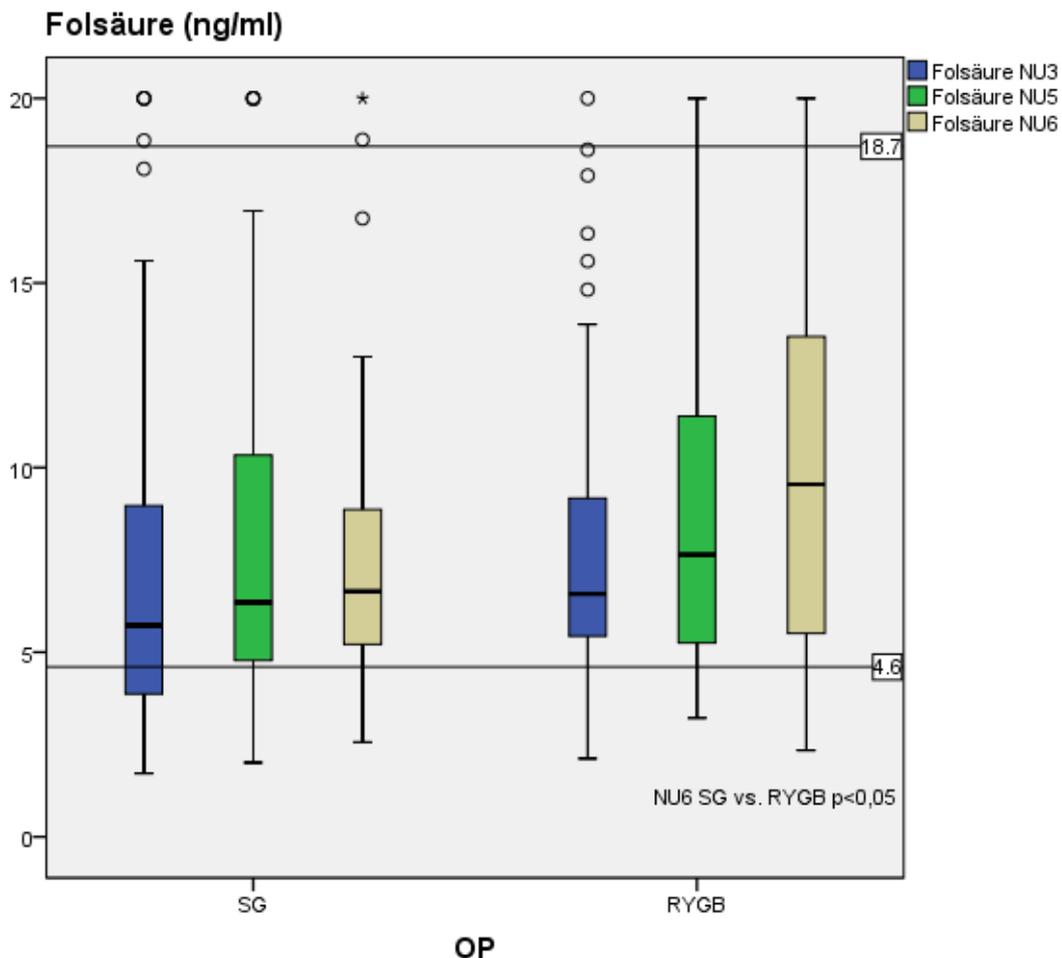


Abbildung 12 Dargestellt ist die Folsäure-Konzentration im Serum zu den jeweiligen Nachuntersuchungsterminen jeweils für die Patienten nach Sleeve-Gastrektomie (SG) und nach Magenbypass (RYGB). Der Normbereich (4,6-18,7 ng/ml) ist durch horizontale Linien im Diagramm markiert. Ausreißer sind als Kreis (○), Extremwerte als Sternchen (*) eingezeichnet.

Der Boxplot zeigt die Verteilung der Folsäure-Werte in den beiden OP-Gruppen zu den jeweiligen Nachuntersuchungen. Es ist zu erkennen, dass das 75%- und 25%-Perzentil in beiden Gruppen innerhalb des Normbereiches lagen. Lediglich in der SG-Gruppe zum Zeitpunkt NU3 (sechs Monate postoperativ) lag das 25%-Perzentil unterhalb des Referenzbereiches. In der SG-Gruppe änderte sich der Median zwischen sechs Monate post

OP und zwei Jahre post OP kaum (5,7 ng/ml vs. 6,7 ng/ml). In der RYGBY-Gruppe stieg der Median im postoperativen Verlauf stärker an und lag zu NU6 höher als zu NU3 (9,5 ng/ml vs. 6,7 ng/ml). Wie die Verteilung der Folsäure-Werte im Boxplot (Abbildung 12) zeigt, stiegen diese im postoperativen Verlauf in der RYGB-Gruppe stärker an als in der SG-Gruppe. Innerhalb des ersten postoperativen Jahres (NU3 und NU5) war der Unterschied in der Verteilung der Serum-Folsäure-Werte zwischen den beiden Gruppen statistisch noch nicht signifikant ($p > 0,05$). Im weiteren postoperativen Verlauf nahm der Unterschied zwischen den beiden Gruppen weiter zu. Zwei Jahre postoperativ unterschieden sich die beiden Gruppen statistisch signifikant in der Verteilung der Folsäure-Werte ($p = 0,025$), wobei Patienten nach SG eine geringere Serum-Folsäure-Konzentration zeigten als Patienten nach RYGB (Median der Folsäure-Konzentration zu NU6 SG: 6,7 ng/ml; RYGB: 9,5 ng/ml).

3.1.6.1 Folsäuremangel

Der Anteil der Patienten mit einem Folsäuremangel im postoperativen Verlauf ist genauer in Tabelle 14 beschrieben.

Tabelle 14 Anteil der Patienten [%] mit einem Folsäuremangel (<4,6 ng/ml) zu den Zeitpunkten 6 Monate (NU3), 1 Jahr (NU5) und 2 Jahre (NU6) postoperativ

	SG	RYGB
NU3	40% (22/58)	16% (9/55)
NU5	22% (15/69)	16% (8/50)
NU6	19% (9/47)	12% (4/34)

Ein Folsäuremangel wurde definiert als Serum-Folsäure-Konzentration $< 4,6$ ng/ml. Zu NU3, also sechs Monate post OP, hatten demnach 40 % (22/58) der SG-Patienten und 16 % (9/55) der RYGB-Patienten einen Folsäuremangel. Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,01022$). Im weiteren postoperativen Verlauf nahm die Differenz zwischen den beiden Patienten-Gruppen ab. Auch der absolute Anteil der Patienten mit einem Folsäure-Mangel reduzierte sich in beiden Gruppen, besonders stark unter den Patienten nach Sleeve-Gastrektomie. Zwei Jahre nach der OP zeigten 19 % (9/47) der SG-Patienten und 12 % (4/34) der RYGB-Patienten einen Folsäuremangel. Diese

Reduktion der Prävalenz von Folsäuremangel vom Zeitpunkt 6 Monate postoperativ zum Zeitpunkt 2 Jahre postoperativ war in der RYGB-Gruppe statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). In der SG-Gruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion der Prävalenz von Folsäuremangel in diesem Zeitraum ($p = 0,04$). Zum Beobachtungsendpunkt ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden OP-Verfahren hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einem Folsäuremangel ($p > 0,05$), 19% in der SG-Gruppe und 12% in der RYGB-Gruppe).

3.2 Entwicklung der Komorbiditäten

3.2.1 HbA1c

Zur Kontrolle des Blutzuckerprofils wurde präoperativ und im postoperativen Verlauf der HbA1c-Wert im Serum bestimmt. Der Boxplot (Abbildung 13) zeigt die Verteilung der HbA1c-Werte im postoperativen Verlauf für die beiden OP-Gruppen. Zu erkennen ist, dass die Werte in beiden Gruppen präoperativ deutlich höher lagen als postoperativ. In der SG-Gruppe lag der HbA1c präoperativ im Mittel bei 6,2% und sank zwei Jahre post OP auf 5,2%. In der RYGB-Gruppe lag er präoperativ trotz Prä-Selektion (Diabetes mellitus ist ein Indikationskriterium für eine Magenbypass-Operation, siehe unten) nicht höher als in der SG-Gruppe. Hier sank der HbA1c von 6,1% präoperativ auf 5,4%. Zwei Jahre nach der bariatrischen Operation lag der HbA1c somit in beiden Gruppen wieder im Normbereich. Die Verteilung der HbA1c-Werte war sowohl präoperativ ($p > 0,05$) als auch zwei Jahre postoperativ ($p > 0,05$) statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden OP-Verfahren.

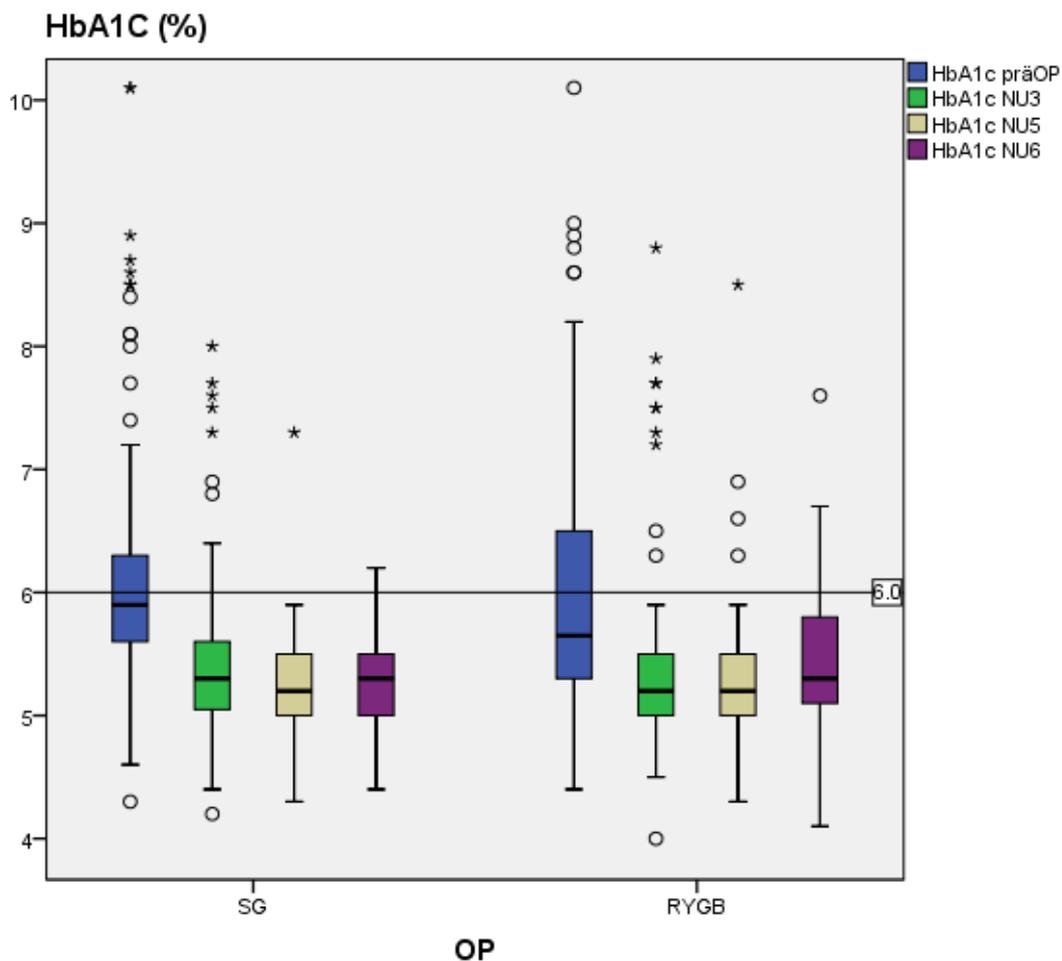


Abbildung 13 Dargestellt sind die HbA1c-Werte im Serum zum Zeitpunkt präoperativ und zu den Zeitpunkten 6 Monate (NU3), 1 Jahr (NU5) und 2 Jahre (NU6) postoperativ jeweils für die Patienten nach Sleeve-Gastrektomie (SG) und nach Magenbypass (RYGB). Der Normwert (HbA1c < 6%) ist durch eine horizontale Linie im Diagramm markiert. Ausreißer sind als Kreis (○), Extremwerte als Sternchen (*) eingezeichnet.

3.2.1.1 HbA1c > 6,5%

Eine Analyse der pathologisch erhöhten Langzeit-Blutzuckerwerte (HbA1c > 6,5 %) zeigen Tabelle 15 und Abbildung 14. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss beachtet werden, dass bezüglich des Diabetes mellitus leitliniengemäß eine Präselektion erfolgte (ein Diabetes mellitus ist Indikationskriterium für einen Magen-Bypass, ein BMI > 60 und/oder Darm-Voroperationen wiederum Indikationskriterien für eine Sleeve-Gastrektomie, siehe auch Material und Methoden). Eine Vergleichbarkeit der beiden Gruppen besteht, da die Kohortengrößen ähnlich sind: In der SG-Gruppe wiesen präoperativ 14% der Patienten einen HbA1c > 6,5 % auf. In der RYGB-Gruppe lag der Anteil präoperativ wie zu erwarten etwas

höher (16 %). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). In beiden Gruppen reduzierte sich der Anteil der Patienten mit pathologisch erhöhtem Langzeit-Blutzucker im postoperativen Verlauf deutlich. In der SG-Gruppe war eine signifikante Reduktion der Prävalenz eines HbA1c $> 6,5$ % vom Zeitpunkt präoperativ zum Zeitpunkt 2 Jahre postoperativ zu verzeichnen ($p = 0,04$). Am Beobachtungsendpunkt war bei keinem der SG-Patienten mehr ein pathologisch erhöhter HbA1c-Wert festzustellen. In der RYGB-Gruppe war trotz des höheren Anteils an Diabetes mellitus-Patienten in dieser Gruppe auch ein deutliches Absinken des Anteils der Patienten mit pathologisch erhöhtem HbA1c zu erkennen. Er sank von 16 % präoperativ auf 3 % (1 Patient von 38) zum Zeitpunkt ein Jahr postoperativ, und auch zwei Jahre postoperativ war nur noch bei einem der RYGB-Patienten ein HbA1c $> 6,5$ % festzustellen. Die Reduktion der pathologisch erhöhten HbA1c-Werte vom Zeitpunkt präoperativ bis zum Zeitpunkt NU6 war in der RYGB-Gruppe bedingt durch den geringeren Stichprobenumfang statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tabelle 15 Anteil der Patienten [%] mit pathologisch erhöhtem HbA1c ($> 6,5\%$) zu den Zeitpunkten präoperativ, 6 Monate (NU3), 1 Jahr (NU5) und 2 Jahre (NU6) postoperativ

	SG	RYGB
prä-OP	14% (18/129)	16% (16/98)
NU3	6% (5/79)	11% (8/70)
NU5	5% (3/65)	3% (1/38)
NU6	0% (0/35)	4% (1/27)

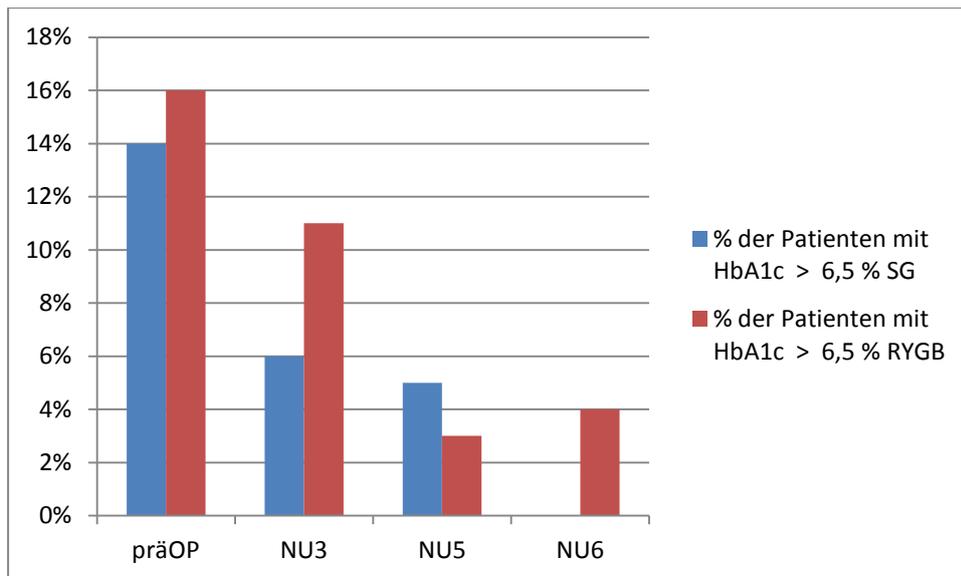


Abbildung 14 Anteil der Patienten [%] mit pathologisch erhöhtem HbA1c zu den Zeitpunkten präoperativ, 6 Monate (NU3), 1 Jahr (NU5) und 2 Jahre (NU6) postoperativ

3.2.2 Triglyceride

Triglyceride (Normbereich <200 mg/dl) wurden präoperativ und im Verlauf bis zwei Jahre nach der OP kontrolliert. Die Mediane sind den Tabellen 22 und 24 im Anhang zu entnehmen. In der SG-Gruppe lag der Median der Triglycerid-Konzentration im Serum präoperativ bei 149 mg/dl, in der RYGB-Gruppe etwas niedriger bei 131 mg/dl. Es ließ sich im postoperativen Verlauf in beiden Gruppen deutlich ein konstantes Absinken der Triglycerid-Konzentration im Serum feststellen. In der RYGB-Gruppe sank der Median um 33 % auf 87 mg/dl. Nach Sleeve-Gastrektomie war eine noch stärkere Verbesserung zu verzeichnen. In dieser Gruppe sank der Median der präoperativen Triglycerid-Konzentration um 52 %. Zwei Jahre nach SG lag der Median der Triglycerid-Konzentration im Serum bei 72 mg/dl.

Die Verteilung der Triglycerid-Werte sind im Boxplot (Abbildung 15) dargestellt:

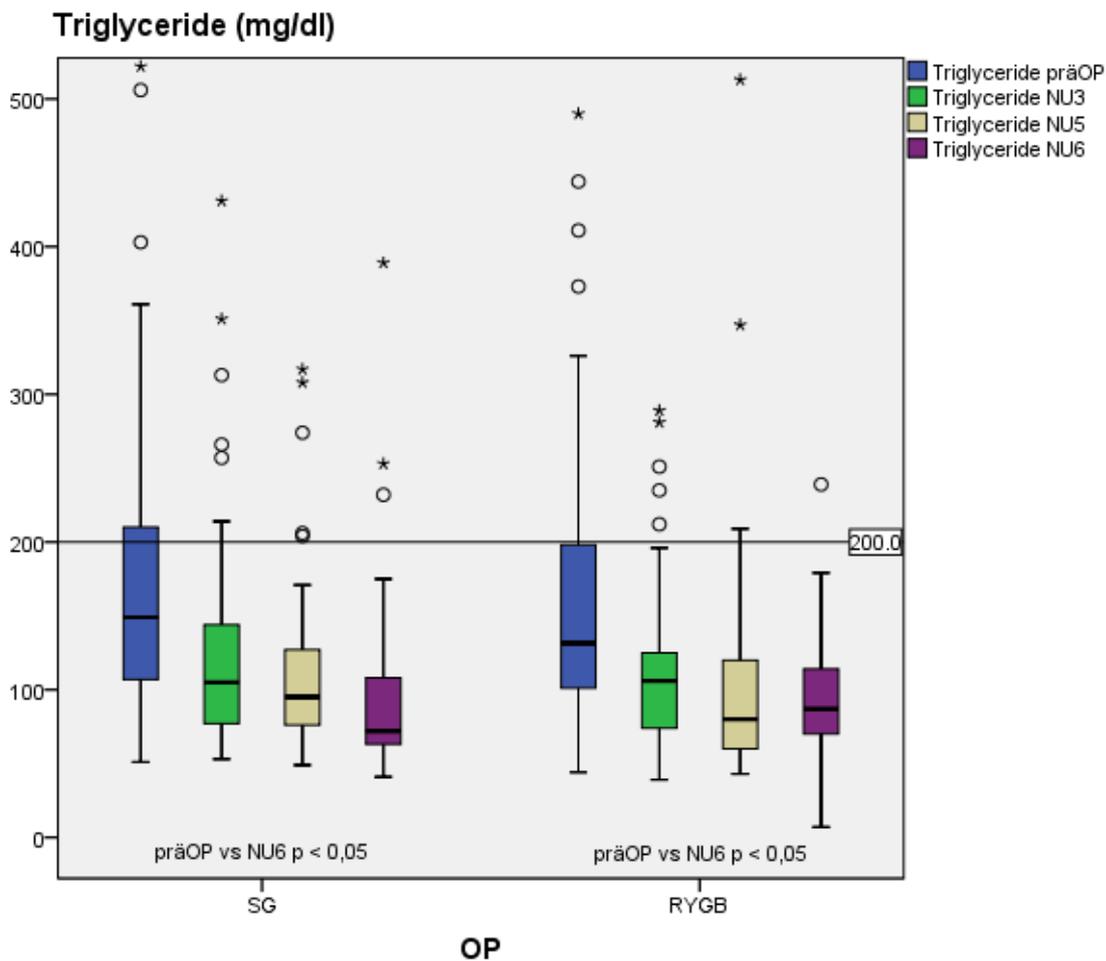


Abbildung 15 Dargestellt ist die Triglycerid-Konzentration im Serum zu den jeweiligen Nachuntersuchungsterminen jeweils für die Patienten nach Sleeve-Gastrektomie (SG) und nach Magenbypass (RYGB). Der Normbereich (<200mg/dl) ist durch eine horizontale Linie im Diagramm markiert. Ausreißer sind als Kreis (○), Extremwerte als Sternchen (*) eingezeichnet.

Im Vergleich des präoperativen und postoperativen Zustands ließ sich also ein Absinken der Blutfettwerte feststellen. Der Unterschied zwischen der Verteilung der Triglycerid-Werte zum Zeitpunkt präoperativ vs. zwei Jahre postoperativ wurde auf statistische Signifikanz geprüft. Hierbei ergab sich sowohl in der SG-Gruppe als auch in der RYGB-Gruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem präoperativen Status und dem Status zwei Jahre postoperativ ($p < 0,0001$ (SG); $p = 0,001$ (RYGB)). Die Verteilung der Triglyceridwerte war präoperativ ($p > 0,05$) und zwei Jahre postoperativ ($p > 0,05$) nicht

signifikant unterschiedlich zwischen der SG-Gruppe und der Gruppe des klassisch malabsorptiven Verfahrens des RYGB.

3.2.2.1 Hypertriglyceridämie

Das oben beschriebene signifikante Absinken der Serum-Triglycerid-Konzentration nach bariatrischer Operation spiegelt sich auch wieder in einer Verminderung der Hypertriglyceridämie (definiert als Triglycerid-Konzentration im Serum >200 mg/dl). Tabelle 16 und das Balkendiagramm (Abbildung 16) zeigen den Anteil der Patienten mit einer Hypertriglyceridämie in den jeweiligen OP-Gruppen im postoperativen Verlauf.

Tabelle 16 Anteil der Patienten mit Hypertriglyceridämie (>200mg/dl) zu den Zeitpunkten präoperativ, 6 Monate (NU3), 1 Jahr (NU5) und 2 Jahre (NU6) postoperativ

	SG	RYGB
Prä OP	28% (31/110)	24% (23/94)
NU3	8% (6/78)	7% (5/69)
NU5	8% (5/65)	7% (3/44)
NU6	8% (3/37)	5% (1/21)

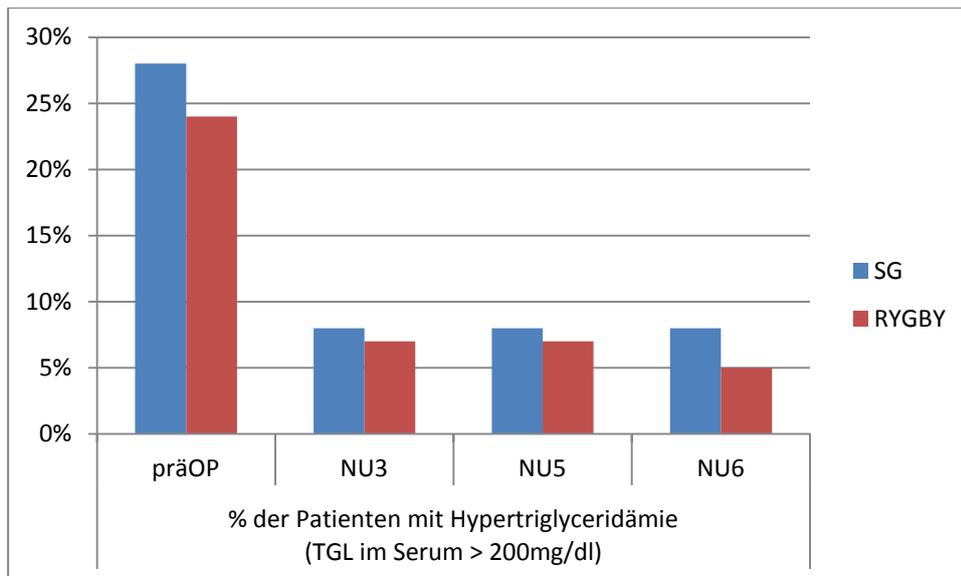


Abbildung 16 Das Diagramm zeigt die Prävalenz von Hypertriglyceridämie vor dem bariatrischen Eingriff und deren Entwicklung im postoperativen Verlauf nach Sleeve-Gastrektomie und nach Magenbypass, (TGL = Triglyceride).

Präoperativ lag der Anteil der Patienten mit einer Hypertriglyceridämie in der SG-Gruppe bei 28 % (31/110) und in der RYGB-Gruppe etwas niedriger bei 24 % (23/94). Sowohl in der SG-Gruppe als auch in der RYGB-Gruppe reduzierte sich Zahl der Hypertriglyceridämie-Patienten im postoperativen Verlauf von 2 Jahren statistisch signifikant ($p = 0,01$ (SG); $p = 0,04$ (RYGB)). Zwei Jahre nach der bariatrischen Operation war der Anteil der Hypertriglyceridämie-Patienten in der SG-Gruppe um 71 % gesunken und lag zum Endpunkt der Beobachtung nur noch bei 8 % (3/37). In der RYGB-Gruppe hatten zwei Jahre nach OP noch 5 % (1/21) der Patienten eine Hypertriglyceridämie, was einer Reduktion um 79 % im Vergleich zum präoperativen Wert entspricht.

3.2.3 Harnsäure

Die Serum-Harnsäure-Konzentration wurde präoperativ und zu allen Nachuntersuchungen bestimmt (Normbereich $< 5,7$ mg/dl). Die Verteilung der Serum-Harnsäurewerte zeigt der Boxplot (Abbildung 17). Hierbei lässt sich im postoperativen Verlauf in beiden Gruppen deutlich eine kontinuierliche Reduktion der Harnsäure-Konzentration im Serum feststellen. Der Median der Werte lag in beiden Gruppen präoperativ noch oberhalb des Grenzwertes von 5,7 mg/dl. Zwei Jahre post OP lagen das 75 %-Perzentil in beiden Gruppen unterhalb des Grenzwertes. Präoperativ lag der Median der Harnsäure-Konzentration in der Gruppe der SG-Patienten etwas höher als in der Gruppe der RYGB-Patienten (SG: 6,5 mg/dl vs. RYGB: 5,8 mg/dl). Nach SG stieg die Harnsäure-Konzentration innerhalb des ersten Monats

postoperativ an (Median: 7,1 mg/dl). Im weiteren postoperativen Verlauf von 2 Jahren war im Vergleich zum Zeitpunkt präoperativ eine kontinuierliche signifikante Reduktion der Harnsäure-Konzentration in beiden Gruppen festzustellen ($p < 0,0001$ in beiden Gruppen). 2 Jahre nach dem bariatrischen Eingriff lag der Median der Harnsäure-Konzentration in der SG-Gruppe bei 4,5 mg/dl und in der RYGB-Gruppe bei 4,3 mg/dl.

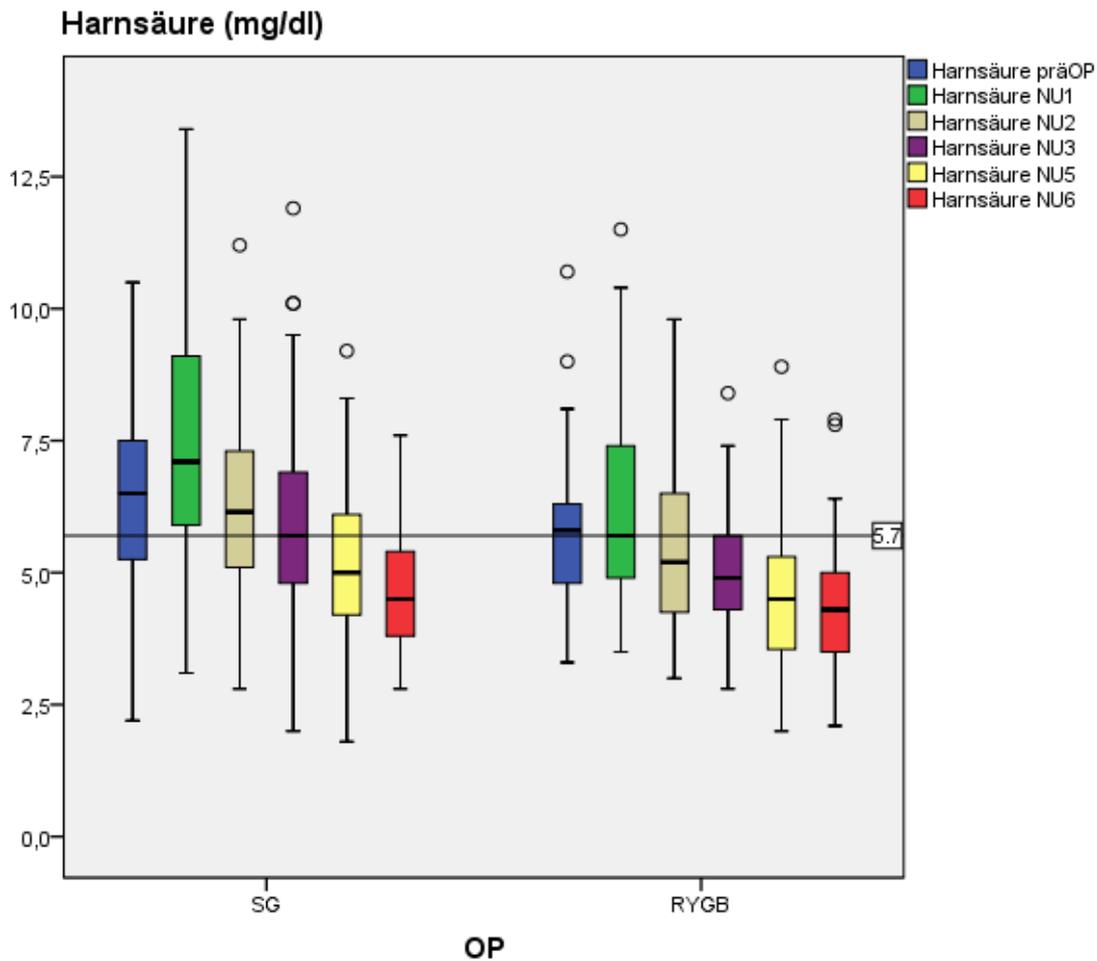


Abbildung 17 Dargestellt ist die Harnsäure-Konzentration im Serum zu den jeweiligen Nachuntersuchungsterminen jeweils für die Patienten nach Sleeve-Gastrektomie (SG) und nach Magenbypass (RYGB). Der Normbereich ($< 5,7\text{mg/dl}$) ist durch eine horizontale Linie im Diagramm markiert. Ausreißer sind als Kreis (○) eingezeichnet.

3.2.3.1 Hyperurikämie

Tabelle 17 zeigt den Anteil der Patienten mit einer Hyperurikämie (Serum-Harnsäure-Konzentration > 5,7 mg/dl) in den jeweiligen OP-Gruppen im postoperativen Verlauf.

Tabelle 17 Anteil der Patienten mit Hyperurikämie [%] zu den Zeitpunkten präoperativ, 1 Monat (NU1), 3 Monate (NU2), 6 Monate (NU3), 1 Jahr (NU5) und 2 Jahre (NU6) postoperativ

	SG	RYGB
Prä OP	68% (73/107)	51% (48/94)
NU1	81% (63/78)	49% (30/61)
NU2	64% (37/58)	40% (16/40)
NU3	48% (44/92)	25% (18/73)
NU5	33% (27/82)	9% (5/55)
NU6	22% (9/41)	9% (3/33)

In beiden Gruppen reduzierte sich der Anteil der Patienten mit einer Hyperurikämie signifikant ($p < 0,01$ (SG), $p < 0,01$ (RYGB)). In der SG-Gruppe sank der Anteil von 68 % präoperativ auf 22 % zwei Jahre post OP. In der RYGB-Gruppe lag er präoperativ bei 51 % und zwei Jahre post OP bei 9 %.

Das Diagramm (Abbildung 18) veranschaulicht den Verlauf des Anteils der Patienten mit erhöhten Harnsäure-Werten [%] in den beiden Gruppen. Nach einem kurzfristigen Anstieg der Prävalenz 3 Monate nach SG ist eine kontinuierliche Reduktion der Hyperurikämie bei Patienten sowohl nach Sleeve-Gastrektomie als auch nach Magenbypass-OP festzustellen. Insgesamt ist der Anteil an Hyperurikämie-Patienten in der RYGB-Gruppe geringer als in der SG-Gruppe. Dieser Unterschied besteht schon präoperativ (RYGB: 51 % vs. SG: 68 %) und bleibt während des gesamten postoperativen Verlaufs bestehen.

Präoperativ ist der Unterschied in der Verteilung der Hyperurikämie-Patienten zwischen den beiden Gruppen statistisch signifikant ($p=0,015$). Zum Beobachtungsendpunkt zwei Jahre postoperativ besteht hinsichtlich der Prävalenz von Hyperurikämie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten nach SG und nach RYGB ($p > 0,05$).

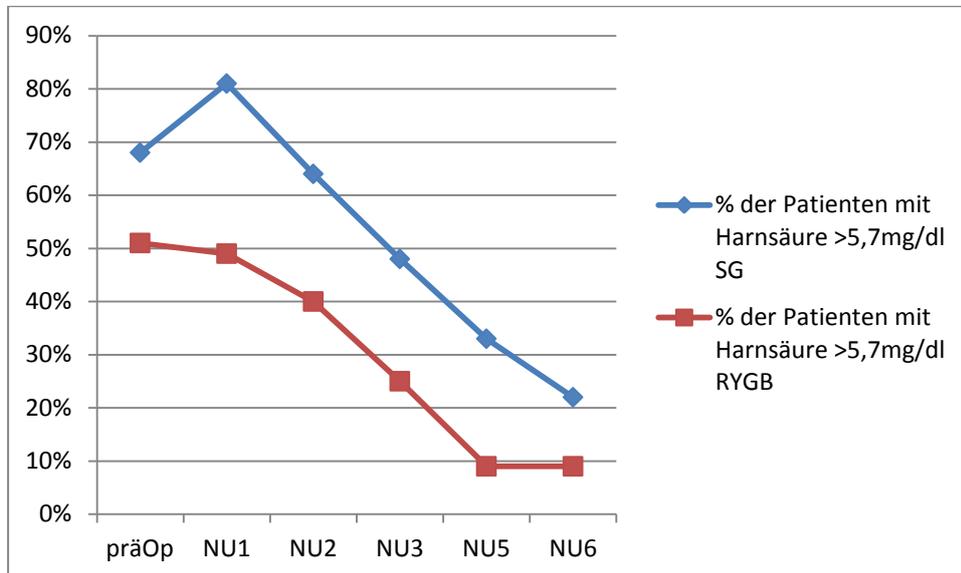


Abbildung 18 Anteil der Patienten mit einer Hyperurikämie [%] (Serum-Harnsäure-Konzentration > 5,7 mg/dl) nach SG und nach RYGB im postoperativen Verlauf von 2 Jahren

3.2.4 Gastroesophageal reflux disease (GERD)

Um feststellen zu können, welchen Einfluss die bariatrischen Operationen auf Entwicklung bzw. Verlauf der gastroösophagealen Refluxkrankheit haben, wurden die Patienten präoperativ und zu den Nachuntersuchungen hinsichtlich Refluxsymptomatik und Medikation befragt und untersucht. Präoperativ hatten 19 % (28/144) der SG-Patienten eine GERD. In der RYGB-Gruppe waren es 44 % (46/105) der Patienten. Zwei Jahre nach der bariatrischen Operation sank die Zahl der Patienten mit einer GERD von 28 auf 19 in der SG-Gruppe. In der RYGB-Gruppe war eine noch stärkere Reduktion zu verzeichnen, hier sank die Zahl der Patienten mit Refluxsymptomatik von 46 auf 17 Patienten.

Das Diagramm (Abbildung 19) stellt, getrennt für das jeweilige OP-Verfahren, den Anteil der Patienten mit einer GERD präoperativ dem Anteil der Patienten mit unveränderter GERD zum Zeitpunkt zwei Jahre post OP gegenüber.

Tabelle 18 Veränderung von GERD präoperativ vs. 2 Jahre postoperativ (NU6)

	SG	RYGB
Patienten mit GERD prä OP	19% (28/147)	44% (46/106)
unveränderte GERD zu NU6	7% (4/55)	3% (1/39)

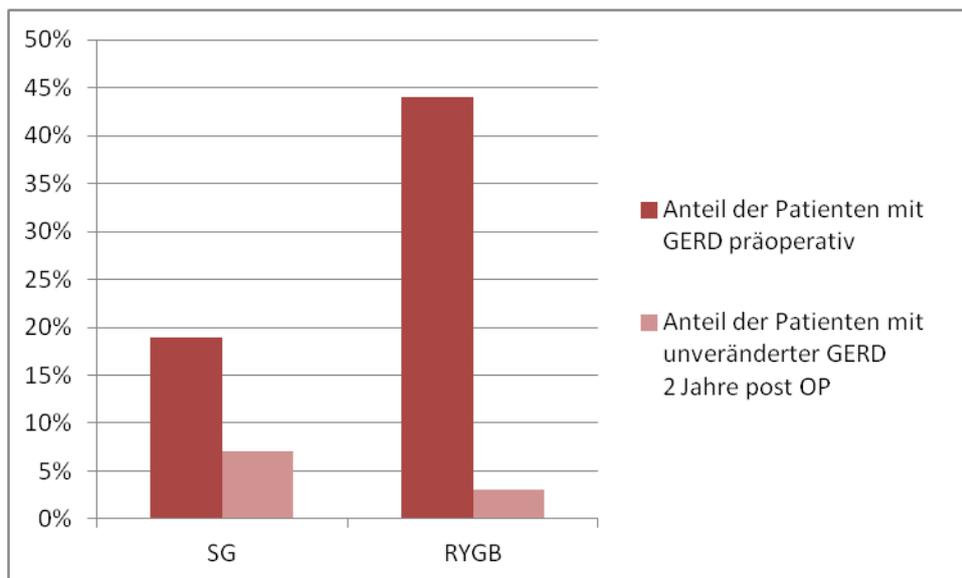


Abbildung 19 Gegenüber gestellt sind der Anteil der Patienten [%] mit gastroösophagealer Refluxkrankheit in der Gruppe vor SG und vor RYGB dem Anteil der Patienten ohne Verbesserung/ohne Remission 2 Jahre nach dem jeweiligen Eingriff. Die absoluten Patientenzahlen sind in Tabelle 18 aufgeführt.

Das Diagramm veranschaulicht den Einfluss der bariatrischen Operation auf den Verlauf der Refluxkrankheit. Unverändert in Medikation/Symptomatik war die GERD zwei Jahre postoperativ bei 4 der SG-Patienten und bei 1 der RYGB-Patienten.

Eine Reduktion der Medikation oder eine Remission hingegen (2 GERD 1, 2 GERD 2, 3 GERD 1, 3 GERD 2) war zwei Jahren post OP bei 50 % (8/16) der GERD-Patienten in der SG-Gruppe und bei 94 % (16/17) der GERD-Patienten in der RYGB-Gruppe zu verzeichnen.

3.3. Ernährungsverhalten

3.3.1 Nahrungsqualität

Zur Beurteilung der Ernährungsgewohnheiten haben alle Patienten zu den jeweiligen Nachuntersuchungen Fragebögen zum Ernährungsverhalten beantwortet. Dabei wurde zum Einen die Nahrungsqualität (Einschränkungen im Verzehr bestimmter Nahrungsmittel wie Fleisch) untersucht (nähere Erläuterung zum Fragebogens siehe Material und Methoden). Bereits zum Zeitpunkt 1 Monat post OP hatten mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Gruppen keine Einschränkungen in der Nahrungsqualität (SG: 64 %; RYGB: 60 %). Im weiteren postoperativen Verlauf stieg dieser Anteil in beiden Gruppen annähernd gleichermaßen kontinuierlich an. Dabei gab es zum Beobachtungsendpunkt hinsichtlich der Nahrungsqualität keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Operations-Verfahren ($p > 0,05$). 1 Jahr postoperativ gaben 100 % der RYGB-Patienten (64/64) und 92 % (72/78) der SG-Patienten an, keine Einschränkungen der Nahrungsqualität zu haben. Zum Endpunkt der Beobachtung gaben 95 % der RYGB-Patienten und 97 % der SG-Patienten an, keine Einschränkungen in der Nahrungsqualität zu haben (Siehe Tabelle 19).

Tabelle 19 Anteil der Patienten [%] ohne Einschränkungen der Nahrungsqualität zu den Zeitpunkten 1 Monat (NU1), 3 Monate (NU2), 6 Monate (NU3), 1 Jahr (NU5) und 2 Jahre (NU6) postoperativ

	SG	RYGB
NU 1	64% (43/67)	60% (33/56)
NU 2	84% (37/44)	86% (25/29)
NU 3	89% (62/70)	93% (53/57)
NU 5	92% (72/78)	100% (64/64)
NU 6	97% (57/59)	95% (38/40)

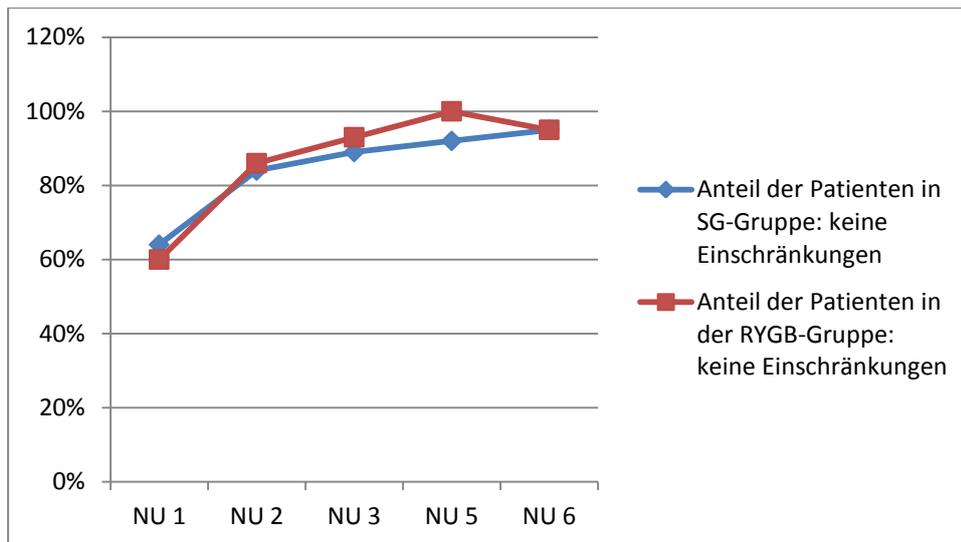


Abbildung 20 Die Grafik zeigt für beide OP-Gruppen gleichermaßen, dass der Anteil der Patienten [%] ohne Einschränkungen der Nahrungsqualität im postoperativen Verlauf ansteigt.

Das Säulendiagramm (Abbildung 21) zeigt auch die Angaben zur Nahrungsqualität des übrigen Anteils der Patienten an. Es ist zu erkennen, dass der überwiegende Anteil dieser Patienten nur leichte Einschränkungen (einzelne aber relevante Lebensmittel werden nicht vertragen) in der Nahrungsqualität beschrieben (SG: 31 %; RYGB: 39 %). Eine eingeschränkte Nahrungsaufnahme (mehrere relevante Nahrungsmittel werden nicht vertragen) beschrieben nur wenige Patienten: zum Zeitpunkt 1 Monat post OP machten diese Angabe 4 von 67 SG-Patienten und 2 von 56 RYGB-Patienten. Im weiteren postoperativen Verlauf nahmen Einschränkungen in der Nahrungsaufnahme weiter ab (lediglich zum Zeitpunkt NU3 (6 Monate postoperativ) beschrieben 3 von 70 SG-Patienten eine eingeschränkte Nahrungsaufnahme).

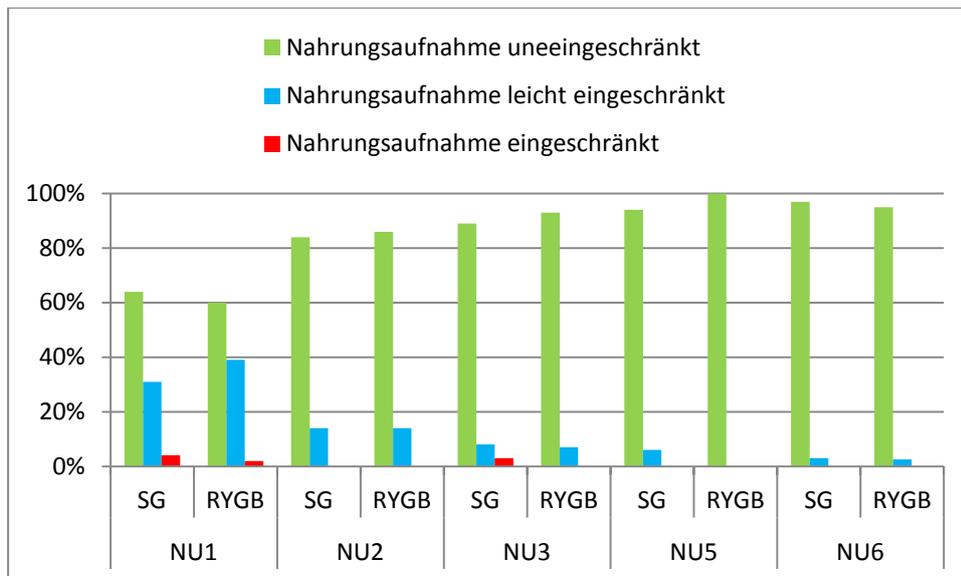


Abbildung 21 Das Säulendiagramm zeigt die Verteilung der Angaben zur Nahrungsqualität für die beiden OP-Verfahren Sleeve-Gastrektomie (SG) und Magenbypass (RYGB) zu den jeweiligen Nachuntersuchungszeitpunkten: 1 Monat (NU1), 3 Monate (NU2), 6 Monate (NU3), 1 Jahr (NU5) und 2 Jahre (NU6) postoperativ. Der überwiegende Anteil der Patienten in beiden Gruppen beschrieb eine uneingeschränkte Nahrungsaufnahme (grün). Bei dem Großteil der übrigen Patienten war eine leicht eingeschränkte Nahrungsaufnahme zu verzeichnen (blau). Nur wenige Patienten beklagten eine eingeschränkte Nahrungsaufnahme (rot).

3.3.2 Nahrungsfrequenz

Außerdem wurde die Nahrungsfrequenz untersucht (Klassifikation siehe Material und Methoden: 2.6.1.4 Essgewohnheiten). Die Ergebnisse zeigt Tabelle 20.

Tabelle 20 Einschränkungen in der Nahrungsaufnahme hinsichtlich einer normalen Mahlzeiten-Frequenz und -Größe im Verlauf von 1 Monat (NU1) bis 2 Jahre (NU6) postoperativ

Einschränkung	SG	RYGB
NU1		
<i>stark</i> (< 2 kleine Mahlzeiten/Tag)	3% (2/66)	0% (0/56)
<i>leicht</i> (4-6 kleine Mahlzeiten/Tag)	32% (21/66)	25% (14/56)
<i>keine</i> (3-4 normal-große Mahlzeiten/Tag)	65% (43/66)	75% (42/56)
NU2		
<i>stark</i>	0% (0/43)	0% (0/29)
<i>leicht</i>	16% (7/43)	7% (2/29)
<i>keine</i>	84% (36/43)	93% (27/29)
NU3		
<i>stark</i>	0% (0/68)	0% (0/54)
<i>leicht</i>	4% (3/68)	2% (1/54)
<i>keine</i>	96% (65/68)	98% (53/54)
NU5		
<i>stark</i>	1% (1/77)	0% (0/64)
<i>leicht</i>	12% (9/77)	3% (2/64)
<i>keine</i>	87% (67/77)	97% (62/64)
NU6		
<i>stark</i>	0% (0/58)	0% (0/39)
<i>leicht</i>	7% (4/58)	8% (3/39)
<i>keine</i>	93% (54/58)	92% (36/39)

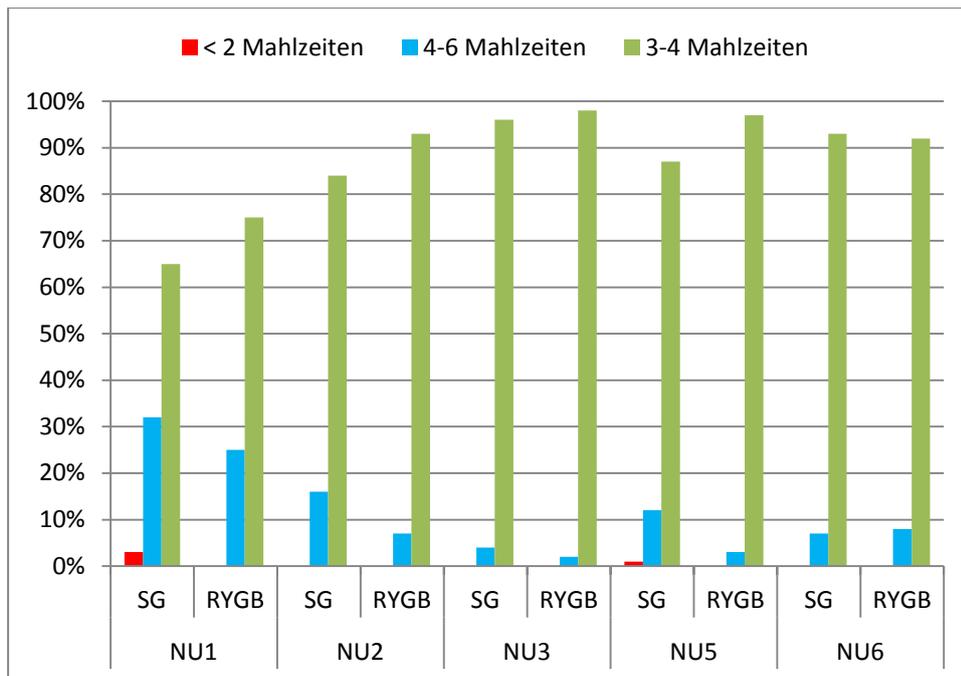


Abbildung 22 Dargestellt ist die Mahlzeitenfrequenz im postoperativen Verlauf hinsichtlich der Häufigkeit der aufgenommenen Mahlzeiten jeweils für die Patienten nach Sleeve-Gastrektomie (SG) und nach Magenbypass (RYGB) zu den Zeitpunkten 1 Monat (NU1), 3 Monate (NU2), 6 Monate (NU3), 1 Jahr (NU5) und 2 Jahre (NU6) postoperativ.

Starke Einschränkungen in der üblichen Frequenz der Nahrungsaufnahme (nur Aufnahme von weniger als zwei Mahlzeiten pro Tag möglich) gab es nur nach Sleeve-Gastrektomie zum Zeitpunkt 1 Monat post OP (2/66 Patienten). Dieser Anteil ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). In der SG-Gruppe gab es während des gesamten Beobachtungszeitraumes konstant etwas mehr Patienten, die leichte Einschränkungen beschrieben (4-6 Mahlzeiten), als in der RYGB-Gruppe. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Zum Beobachtungsendpunkt gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden OP-Verfahren bezüglich der Mahlzeiten-Frequenz. Die große Mehrheit der Patienten (93 % in SG-Gruppe und 92 % in RYGBY-Gruppe) waren zwei Jahre post OP in der Lage, eine normale Anzahl von Mahlzeiten zu sich zu nehmen.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die am häufigsten durchgeführten Adipositasoperationen - Sleeve-Gastrektomie und Magenbypass- im 2-Jahres-Follow-up bezüglich Malnutrition und Nahrungsaufnahme und Einfluss auf die metabolischen Komorbiditäten untersucht. Zur Betrachtung der Malnutrition wurden die Serumparameter zur Aufnahme von Eisen, Vitamin D3 und Calcium sowie Vitamin B12 und Folsäure analysiert. Die Analyse der Nahrungsaufnahme erfolgte durch Erfassung der Mahlzeiten-Häufigkeit und der Verträglichkeit von Nahrungsmitteln, jeweils kategorisiert in 3 Stufen (stark eingeschränkt, mäßig eingeschränkt, normal. siehe ausführliche Klassifikation unter "Material und Methoden"). Der Verlauf der metabolischen Komorbiditäten Hyperurikämie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus Typ 2 wurde durch die entsprechenden Laborparameter Harnsäure, Triglyceride und HbA1c im Serum kontrolliert.

4.1. Malnutrition

4.1.2 Eisen

Eisen ist ein essentielles Mikromineral und beteiligt am Sauerstoff- und Elektronentransport in Häm- und nicht-Häm-Proteinen. Adipositas-Patienten besitzen schon präoperativ ein erhöhtes Risiko für einen Eisenmangel. Mögliche Erklärungen sind verdünnungsbedingter Eisenmangel, erhöhter Eisenbedarf, geringer Eisengehalt der bevorzugten Nahrung und/oder mangelhafte Eisenresorption (33). Eine reduzierte Eisenresorption kann durch die Adipositas-assoziierte chronische Inflammation erklärt werden, bei der durch eine erhöhte Zytokinproduktion die Synthese von Hepcidin gesteigert wird (34). Hepcidin, ein Akut-Phase-Protein welches in der Leber synthetisiert wird, blockiert bestimmte Eisen-Absorptions-Proteine wie Ferroportin und wirkt als negativer Regulator sowohl auf die intestinale Eisenresorption als auch auf die Eisen-Freisetzung aus Makrophagen (35). Auch eine Produktion von Hepcidin durch das Fettgewebe selbst konnte in Studien nachgewiesen werden. Hierbei korrelierte die Expression von Hepcidin positiv mit dem BMI (36). Der niedrige Eisenstatus bei Adipositas-Patienten könnte also aus einer Kombination von nutritionalem (reduzierte Resorption) und funktionellem (erhöhte Sequestration) Eisenmangel resultieren. Präoperativ war ein Eisenmangel häufiger in der RYGB-Gruppe (10 %) als in der SG-Gruppe (5 %) festzustellen. Dieses Ergebnis muss unter Beachtung des

Selektionsbias bewertet werden. Indikationskriterien für eine Magenbypass-Operation waren unter anderem Reflux-Beschwerden, GERD und biliärer Reflux. Diese Krankheitsbilder sind häufig begleitet von einer chronischen Ösophagitis und/oder Gastritis, die wiederum durch Blutungen zu vermehrten Eisenverlusten führen kann (37). Frauen haben durch genitale Blutungen (Menorrhagien) ein höheres Risiko für einen Eisenmangel. Die absolute Anzahl von Frauen in den beiden Gruppen ist annähernd gleich, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Geschlechterverteilung keinen Einfluss auf die Ergebnisse hat. In beiden Gruppen steigt der Anteil der Patienten mit einem Eisenmangel im ersten postoperativen Jahr an. In der SG-Gruppe liegt er 1 Jahr post OP bei 11 %, in der RYGB-Gruppe bei 16 %. Dieser Anstieg ist zum einen durch stärkere Einschränkungen in der Eisenaufnahme mit der Nahrung in der ersten Zeit nach dem chirurgischen Eingriff zu erklären (Erbrechen, reduzierter Appetit, Unverträglichkeit von bestimmten Lebensmitteln, insbesondere von rotem Fleisch als Hauptlieferant von Eisen) (38). Außerdem ist durch die reduzierte Magenkapazität auch die Menge an Magensäure vermindert, welche neben der Freisetzung von Eisen aus seiner Proteinmatrix für die Reduktion von Fe^{3+} in die resorbierbare Form Fe^{2+} nötig ist. Durch die reduzierte Menge an Magensäure und eine bei der Sleeve-Gastrektomie schnellere Magenpassage von Nährstoffen (verminderte Reduktion von Eisen durch kürzere Kontaktzeit des Eisens mit der Magensäure) wird die Resorption von Eisen erschwert (39). Nach Magenbypass-OP ist die Eisenresorptions-Kapazität zusätzlich durch die reduzierte Dünndarm-Resorptionsstrecke gemindert, da bei diesem Verfahren der Hauptort der Eisenresorption (Duodenum und proximales Jejunum) durch den Bypass umgangen wird und nur das Ileum als weiterer Resorptions-Ort verbleibt (38).

Zwei Jahre post OP wurde in der RYGB-Gruppe nur noch bei 7 % der Patienten ein Eisenmangel festgestellt. Damit ist der Anteil geringer als präoperativ (10%) und zum Zeitpunkt NU5 (16 %). Einerseits könnte die postoperativ durchgeführte Eisensubstitution eine Erklärung dafür sein. Den Patienten mit einem Eisenmangel wurde im Rahmen der Nachuntersuchungen die Einnahme von Floradix® empfohlen. Ob die Eisensubstitution auch tatsächlich durchgeführt worden ist, konnte jedoch nicht kontrolliert werden. Die geringere Prävalenz von Eisenmangel zwei Jahre postoperativ könnte auch dadurch erklärt werden, dass die in dieser OP-Gruppe häufiger vorkommenden und mit Eisenmangel assoziierten Krankheiten (GERD) durch den chirurgischen Eingriff gebessert wurden. Es ist bekannt, dass

die Magen-Bypass-Operation unter den bariatrischen Verfahren der effektivste Eingriff zur Therapie einer GERD ist (40).

Die Ergebnisse in unserer Studie stützen diese Beobachtung - zwei Jahre post OP war eine Remission von GERD bei 94 % (16/17) der GERD-Patienten, die eine Magenbypass erhalten hatten, zu verzeichnen (siehe Ergebnisse zu GERD). In der SG-Gruppe hingegen hatten 2 Jahre post OP 11 % der Patienten einen Eisenmangel, was einen Anstieg im Vergleich zur präoperativen Situation bedeutet. Einerseits ist dieser Anstieg durch die oben beschriebenen Mechanismen zu erklären (Einschränkungen der Nahrungsaufnahme, geringere Magensäureproduktion), andererseits ist nach einer SG das Risiko für die Entwicklung von Refluxbeschwerden und damit assoziierten Eisenverlusten erhöht (41). Die Studienlage über die Entwicklung und den Verlauf von GERD nach SG ist allerdings uneinheitlich. In der Literatur sind einerseits Studien zu finden, die eine Reduktion der GERD-Prävalenz nach SG beschreiben (42). Als mögliche Erklärung wurde eine Reduktion des intraabdominellen Drucks durch eine nach SG schnellere Magenpassage und durch den Gewichtsverlust diskutiert. Andererseits zeigt der Großteil der in einer Review von El-Hadi untersuchten Studien eine erhöhte Prävalenz von GERD nach SG - wahrscheinlich begründet in einer Erhöhung des intraabdominellen Drucks (geringeres Magenvolumen mit konsekutiv erhöhtem Druck auf den unteren Ösophagussphinkter bei intaktem Pylorus) und Veränderungen des HIS-Winkels (40,41).

Die Verteilung der Eisenwerte im postoperativen Verlauf unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (siehe Boxplot Abbildung 6). Die oben beschriebenen Unterschiede zwischen den OP-Verfahren bezüglich des Eisenmangels sind statistisch nicht signifikant. Es ist 2 Jahre post OP durch beide Verfahren ein ähnlich gutes Ergebnis festzustellen mit einer Prävalenz von Eisenmangel bei 11 % der SG-Patienten und 7 % der RYGB-Patienten. Trotz erhöhtem Risiko für einen Eisenmangel durch Adipositas und Zustand nach bariatrischer Operation liegt dieser Anteil nicht sehr viel höher als in der Durchschnittsbevölkerung. Laut WHO liegt die Prävalenz in Deutschland zwischen 5-10 %, bei Frauen im gebärfähigen Alter sogar bei 20 %.

4.1.3 Calcium und Vitamin D3

Calcium ist ein essentielles Makro-Mineral, welches eine Rolle in der Mineralisation von Knochen und Zähnen und in der zellulären Signalkaskade spielt (43). Seine Resorption findet hauptsächlich im Duodenum und proximalen Jejunum statt und ist abhängig vom Vitamin D-Spiegel und dem ausreichenden Vorhandensein von Magensäure (43).

Vitamin D3 ist ein fettlösliches Vitamin, welches durch Regulation der Calciumresorption eine wichtige Rolle für eine optimale Knochenmineralisation und die Calcium-Homöostase spielt (44). Chronischer Vitamin D3-Mangel kann zu Osteopenie, Osteomalazie und Hypokalzämie führen.

Entgegen der Annahme, dass Übergewicht ein protektiver Faktor gegen Knochen-Verlust sei (gewichtbedingte Stimulation der Knochenmatrix) zeigten Studien, dass adipöse Patienten überdurchschnittlich häufig im Vergleich zu nicht-adipösen Kontrollen einen Vitamin D3-Mangel aufwiesen (45).

Diese im betrachteten Patientenkollektiv vorher bestehenden Mangelzustände sind von besonderer Relevanz, da die bariatrische Operation zusätzlich das Risiko einer Malabsorption von Calcium und Vitamin D3 erhöht. Für die Lösung und anschließende Resorption von Calcium sowie auch für andere bivalente Metalle (Eisen, Kupfer, Zink) ist ein saures Milieu notwendig (33). Sowohl nach SG als auch nach Magenbypass ist die Menge an Magensäure jedoch vermindert (46). Die meisten Transporter zur Calcium-Resorption sind im Duodenum und proximalen Jejunum lokalisiert. Dieser Teil des Gastrointestinaltraktes wird nach einer Magenbypass-OP jedoch umgangen und nach einer Sleeve-Gastrektomie schneller passiert. Es überrascht daher nicht, dass nach RYGB häufig ein Vitamin D3- und Calcium-Mangel beobachtet wurde (47,48).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass sich die Verteilung der Serum-Calcium-Werte in der Gruppe der SG-Patienten und der Gruppe der RYGB-Patienten nicht signifikant voneinander unterscheiden. In beiden Gruppen liegt die Serum-Calcium-Konzentration präoperativ und während des gesamten postoperativen Verlaufs zum überwiegenden Teil im Normbereich. Dementsprechend selten wurde in den betrachteten Kohorten ein Calcium-Mangel festgestellt. Die präoperative Prävalenz eines Calcium-Mangels ist gering (2 % in der SG Gruppe und 3 % in der RYGB-Gruppe). Auch im postoperativen Verlauf von 2 Jahren

bleibt dieser Anteil in beiden Gruppen konstant niedrig. 2 Jahre post OP besitzen 5 % der SG-Patienten und 3 % der RYGB-Patienten einen Calcium-Mangel. Dies ist ein nur geringfügig höherer Anteil als präoperativ, wobei dieser Wert auch noch durch eine kleinere Population zum Zeitpunkt NU6 (SG: 41, RYGB: 36) im Vergleich zur präoperativen Stichprobe (SG: 128, RYGB: 103) beeinflusst wird. Damit liegen die Ergebnisse deutlich unter der zu erwartenden oben geschilderten höheren Prävalenz eines Calcium-Mangels nach bariatrischer Chirurgie. Es muss jedoch beachtet werden, dass die Serumkonzentration von Calcium nicht den idealen Marker für den Calcium-Status darstellt, da seine Blutkonzentration streng reguliert wird (bereits geringfügige Störungen in der Serumkonzentration von Calcium können pathologische Folgen haben)(43). Zur besseren Beurteilung des Calcium-Status sollten weitere Laborparameter wie alkalische Phosphatase, 24h-Calcium im Urin, Vitamin D3 und Parathormon betrachtet werden, um die Serum-Calciumkonzentration richtig interpretieren zu können (49). Erhöhte Serum-Parathormon-Spiegel könnten ein Hinweis auf einen negativen Calcium-Haushalt, einen Vitamin D3-Mangel oder auf beides sein (50). Der sekundäre Hyperparathyreodismus begünstigt den Abbau von Knochensubstanz und erhöht somit das Risiko für Osteopenie (51). In unserer Studie wurde ein sekundärer Hyperparathyreodismus bei 30-40 % der Patienten beobachtet. Diese Prävalenz (30- 40 %) wurde auch in anderen Studien sowohl nach SG und als auch nach RYGB beobachtet (46,51). Die Ergebnisse zeigen außerdem deutlich, dass es bezüglich der Serum-Calciumkonzentration keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt. In beiden Gruppen ist der Anteil der Patienten mit Calcium-Werten unterhalb des Normbereichs gering (1 Jahr post OP SG: 1 %, RYGB: 4 %; 2 Jahre post OP SG: 5 %, RYGB: 3 %). Am Ende des Beobachtungszeitraums ist er unter den Magenbypass-Patienten sogar geringfügig kleiner als unter den SG-Patienten, obwohl man beim Magenbypass, als Verfahren mit malabsorptiver Komponente, ein höheres Risiko für Calcium-Resorptionsstörungen erwarten könnte (52). Wie bereits oben geschildert schließt jedoch eine normale Calciumkonzentration im Serum Defizite in der Calcium-Resorption nicht aus. Bis zu 25 % der Adipositas-Patienten haben vor dem chirurgischen Eingriff bereits einen subklinischen Calcium- und Vitamin D3-Mangel (präsentiert durch erhöhte Parathormon-Spiegel bei normalem Serum-Calcium) (53). Es ist bekannt, dass Vitamin D3 negativ mit dem BMI korreliert (54). Ursächlich ist wahrscheinlich die Fettlöslichkeit von Vitamin D3 und die

damit verbundene geringere Bioverfügbarkeit bei Patienten mit einer hohen Körperfett-Masse (55,56). Daraus ergibt sich die Annahme, dass ein Gewichtsverlust nach bariatrischer Chirurgie einen positiven Effekt auf den Vitamin D3-Status haben könnte, da weniger Fettmasse zur Bindung von Vitamin D3 zur Verfügung steht. Auch eine mit dem Verlust an Fettmasse einhergehende Freisetzung von Vitamin D3 in der Phase des Gewichtsverlustes direkt nach dem chirurgischen Eingriff wird diskutiert (57). Lin et al. fanden in einer prospektiven Kohortenstudie an Patienten nach Magenbypass-Operation einen vorübergehenden Anstieg der systemischen Vitamin D3-Konzentration während des ersten Monats nach dem Eingriff. Im weiteren Verlauf von 23 Monaten sank der Vitamin-D3-Spiegel wieder.

Die Vitamin D3-Werte im untersuchten Patientenkollektiv sind in beiden OP-Gruppen deutlich im unteren Normbereich verteilt. Zu allen Nachuntersuchungszeitpunkten (3 Monate, 1 und 2 Jahre postoperativ) bewegt sich der Median in beiden Gruppen dicht um den unteren Referenzwert von 20 µg/l herum. Diese Ergebnisse sind vor dem oben geschilderten Hintergrund nicht überraschend.

Wie auch in anderen Studien festgestellt, ist nach bariatrischer Chirurgie die Prävalenz von Vitamin D3-Mangel hoch (51,52,57). Wir konnten 3 Monate postoperativ bei 58 % der Patienten nach Sleeve-Gastrektomie und bei 48 % der Patienten nach Magenbypass-OP einen Vitamin D-Mangel feststellen. Zum Ende des Beobachtungszeitraumes lag dieser Anteil bei 61 % in der SG-Gruppe und bei 39 % in der RYGB-Gruppe. Bei der Interpretation der Prozentwerte ist jedoch die unterschiedliche Kohortengröße zu den jeweiligen Messungen zu beachten. Interessanterweise war 1 Jahr postoperativ die Prävalenz von Vitamin D3-Mangel in der SG-Gruppe unserer Studie ähnlich hoch wie in einer Studie, die den postoperativen Verlauf nach SG unter standardmäßiger Vitamin- und Mineralsubstitution untersuchte (34 % ohne Substitution vs. 39 % unter Substitution) (46). Die Effektivität einer oralen Vitaminsubstitution nach bariatrischer Chirurgie scheint eingeschränkt zu sein (Compliance, geminderte intestinale Resorptionsfähigkeit).

In unserer Studie stellten wir fest, dass die absolute Zahl der Patienten mit einem sekundären Hyperparathyreodismus in beiden Gruppen während des postoperativen Verlaufs abnahm (von 17 auf 14 Patienten in der Gruppe nach Sleeve-Gastrektomie und von

21 auf 12 Patienten in der Gruppe nach Magenbypass-Operation). Diese Ergebnisse könnten in Zusammenschau mit der gleichzeitig beobachteten ähnlichen Tendenz der Ergebnisse zum Vitamin D3-Mangel (die absolute Anzahl der Patienten mit einem Vitamin D3-Mangel sank vom Zeitpunkt 6 Monate postoperativ zum Zeitpunkt 2 Jahre postoperativ in der SG-Gruppe von 36 auf 24 und in der RYGB- Gruppe von 31 auf 13 Patienten) dafür sprechen, dass sich der Calcium-Haushalt im längerfristigen postoperativen Verlauf im Sinne einer positiven Bilanz entwickelt. Mögliche Erklärungen wären eine mit zunehmendem zeitlichen Abstand zum Eingriff weniger eingeschränkte Aufnahme von Calcium-haltigen Lebensmitteln, die in der frühen postoperativen Zeit noch schlecht vertragen werden, und eine verbesserte Compliance bezüglich der Vitamin D3-Substitution.

Patienten nach Sleeve-Gastrektomie wiesen 2 Jahre nach dem Eingriff häufiger einen Vitamin D3-Mangel auf als die Magenbypass-Patienten (61 % vs. 39 %), obwohl die malabsorptive Komponente beim Magenbypass eine gegenteilige Tendenz erwarten ließe. Dieser Unterschied zwischen den beiden OP-Verfahren war jedoch statistisch nicht signifikant. Demzufolge ist eine Schlussfolgerung aus diesen Ergebnissen in Bezug auf unterschiedliche gastrointestinale Resorption zwischen den beiden Verfahren nicht angezeigt. Das Essverhalten kann als Störgröße ausgeschlossen werden (nach beiden OP-Verfahren waren keine Unterschiede in Nahrungsqualität und -quantität zwischen den beiden Gruppen festgestellt worden (siehe Ergebnisse: Tabelle 19 und Tabelle 20). Im untersuchten Patientenkollektiv wurde außer in den ersten drei Monaten postoperativ keine standardmäßige Vitamin D3-Substitution durchgeführt. Als Konsequenz aus der hohen Prävalenz von Vitamin D3-Mangel, die die Ergebnisse dieser Studie zeigten, wurde für die folgenden Patienten standardmäßig eine Vitamin D3-Substitution in das postoperative Therapieschema aufgenommen. Dies entspricht auch den Empfehlungen gemäß der aktuellen Datenlage (50,56,58,59).

4.1.4 Vitamin B12 und Folsäure

Vitamin B12 und Folsäure werden typischerweise zusammen bewertet, da ihr Stoffwechsel miteinander verknüpft ist. Sowohl ein Vitamin B12-Mangel als auch ein Folsäure-Mangel kann zu einer megaloblastären Anämie führen. Außerdem ist Vitamin B12 als Coenzym nötig, um Folsäure in ihre aktive Form umzuwandeln (60). Ein Mangel kann neben der oben genannten Anämie zu irreversiblen neurologischen Schäden führen (funikuläre Myelose). Ein Folsäure-Mangel bei Schwangeren stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung von Neuralrohrdefekten des Embryos dar (59). Bei dem zum großen Teil prämenopausalen weiblichen Patientenkollektiv unserer Studie ist die Sicherstellung einer ausreichenden Folsäureversorgung daher von essentieller Bedeutung.

Nach bariatrischer Chirurgie ist die Vitamin B12-Resorption vermindert. Ursächlich könnten Veränderungen in der Magensäureproduktion und die reduzierte Verfügbarkeit von Intrinsic Factor durch eine reduzierte Zahl an Parietalzellen sein (56). Intrinsic Factor wird in den Parietalzellen des Fundus und Corpus ventriculi produziert und bildet mit Cobalamin (Vitamin B12) einen Komplex und ermöglicht dadurch dessen Resorption. Dementsprechend wäre nach SG aus operationsbedingten Gründen (Resektion des Fundus als Bildungsort von Intrinsic Factor) ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin B12-Mangel zu erwarten; Langzeitdaten fehlen (50).

Ein Vitamin B12-Mangel wird aber auch häufig nach Magenbypass-Operation beobachtet (56,61), obwohl bei diesem Verfahren der Fundus einschließlich der den Intrinsic-Factor-produzierenden Parietal-Zellen nicht entfernt wird. Bei der Magenbypass-OP als malabsorptivem Verfahren wird bei der Nahrungspassage das Duodenum und das proximale Jejunum umgangen. Der Intrinsic-Factor-Cobalamin-Komplex wird zwar erst im terminalen Ileum resorbiert, dennoch ist das Duodenum der Ort der Abspaltung des Cobalamins von den Nahrungsproteinen, an denen es in chemisch gebundener Form in der Nahrung vorliegt.

Vor diesem Hintergrund sollen nun unsere Ergebnisse interpretiert werden.

Die Verteilung der Vitamin B12-Werte im Serum zum Zeitpunkt 6 Monate, 1 Jahr und 2 Jahre postoperativ war nach SG und nach RYGB sehr ähnlich. Das 75%-Quartil lag in beiden Gruppen zu allen Nachuntersuchungszeitpunkten innerhalb des Normbereiches, dementsprechend selten wurde ein Vitamin B12-Mangel festgestellt. Innerhalb des

Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren war die Inzidenz eines Vitamin B12-Mangels zum Zeitpunkt 6 Monate postoperativ am geringsten (9 % sowohl in der SG- [9/96] als auch in der RYGB-Gruppe [7/82]). Dies könnte durch die 1 Monat nach dem Eingriff standardmäßig durchgeführte Vitamin B12-Substitution erklärt werden (> 90 % aller Patienten erhielten eine Cytobion®-Injektion). Außerdem ist die Vitamin B12-Reservekapazität des Körpers relativ groß (Speicherung im Disse'schen Raum der Leber), so dass auch bei unterbrochener Zufuhr der körpereigene Speicher den Bedarf für bis zu 2 Jahre decken könnte (58).

Bei Adipositas-Patienten sind ernährungsbedingt jedoch schon präoperativ niedrigere Speicherlevel zu erwarten, sodass die Manifestation eines Vitamin B12-Mangels schneller eintreten könnte als bei gesunden Individuen (46).

Bei ähnlicher Vitamin B12-Substitutionsrate in den beiden Gruppen (siehe Tabelle 13), ist der Anstieg der Inzidenz von Vitamin B12-Mangel 1 Jahr nach Sleeve-Gastrektomie (16 %) möglicherweise durch das Operationsverfahren zu erklären. So wäre nach SG theoretisch aus operationsbedingten Gründen (Resektion des Fundus als Bildungsort von Intrinsic Faktor) ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin B12-Mangel zu erwarten (50). Vergleiche mit Ergebnissen aus der Literatur sind zum heutigen Zeitpunkt schwer zu treffen, da die meisten Studien keinen direkten Vergleich zwischen SG versus RYGB anstrebten. Trotz Einschränkungen in der Vergleichbarkeit rangieren unsere Ergebnisse in einem in der Literatur in ähnlicher Weise beobachteten Bereich. So zeigten in einer Studie an Patienten nach SG unter Vitamin-Substitution 1 Jahr nach dem Eingriff 9 % der Patienten einen Vitamin B12-Mangel (46). Donadelli et al. beobachteten 1 Jahr nach RYGB bei 7 % der Patienten einen Vitamin B12-Mangel (62).

In unserer Studie zeigten zum Beobachtungsendpunkt mehr Patienten nach Magenbypass-OP einen Vitamin B12-Mangel als nach Sleeve-Gastrektomie (16 % [6/38] vs. 4 % [2/47]). Dieser wenn auch nicht signifikante Unterschied könnte wie oben beschrieben durch eine stärkere Einschränkung der Vitamin B12-Absorption durch die malabsorptive Komponente des Magenbypass-Verfahrens erklärt werden (56,61).

Ähnliche Ergebnisse wie unsere Studie zeigten Gehrer et al. im postoperativen Verlauf von 3 Jahren nach bariatrischer Chirurgie. Hier wurde bei 58 % der RYGB-Patienten und bei 18 % der SG-Patienten ein Vitamin B12-Mangel beobachtet (63). Die Spannweite der Angaben zur

Prävalenz in der Literatur ist breit, was auf Unterschiede in der Substitution und der Compliance zurückzuführen ist.

Als Erklärung für unsere Ergebnisse auch zu diskutieren wäre ein beim Magenbypass erhöhter Vitamin B12-Verbrauch durch Überwucherung des umgangenen Dünndarmsegments durch Darmbakterien mit Dekonjugation von Gallensäuren (ähnlich eines Blind-Loop-Syndroms).

In unserer Studie zeigten sich Unterschiede in der Verteilung der Serum-Folsäure-Werte zwischen den Patienten nach SG und nach RYGB, die innerhalb des postoperativen Verlaufs zunahmen. Zwei Jahre postoperativ lagen die Serum-Folsäure-Werte in der Gruppe nach Magenbypass-OP signifikant höher als in der Patienten-Gruppe nach SG. Dass die Beobachtungen durch unterschiedliche Vitamin B12- und Folsäure-Substitutionsraten zu erklären sind, wäre denkbar.

Wir fanden ein halbes Jahr postoperativ eine signifikant höhere Prävalenz eines Folsäure-Mangels nach Sleeve-Gastrektomie (SG: 40 % [22/58] vs. RYGB: 16 % [9/55]). Geringere Prävalenzen wurden in einer Studie von Edo et al. an 60 SG-Patienten beobachtet. Hier zeigten im 6- und 12-monatigen Follow-up 15 % der Patienten einen Folsäure-Mangel (46).

In unserer Studie sank in beiden Gruppen die Prävalenz eines Folsäure-Mangels im weiteren postoperativen Verlauf (2 Jahre postoperativ kein signifikanter Unterschied mehr). Dies könnte dadurch erklärt werden, dass sich mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Operation die uneingeschränkte Verträglichkeit von Nahrungsmitteln verbessert und es somit zu einer besseren Versorgung mit Folsäure durch die Nahrung kommt. Folsäure ist in höherer Konzentration in Leber, Eiern, grünen Blattgemüsen und Milch enthalten (64) - Lebensmittel, die direkt postoperativ noch nicht gut vertragen werden.

Obwohl 2 Jahre postoperativ statistisch nicht signifikant, neigten in unserer Studie Patienten nach Sleeve-Gastrektomie eher zur Entwicklung eines Folsäure-Mangels als Patienten nach Magenbypass-OP. Ähnliche Beobachtungen machten Gehrer et al., die in einer prospektiven Kohortenstudie im postoperativen Verlauf von 36 Monaten (mit standardmäßiger Substitution) einen Folsäure-Mangel bei 22 % der SG und 12% der RYGB-Patienten feststellten (63).

Gudzune et al. hingegen beobachteten für Patienten nach restriktivem bariatrischen Operationsverfahren (SG) signifikant niedrigere Odds sowohl für einen Vitamin B12-Mangel als auch für einen Folsäure-Mangel als für Patienten nach RYGB (65).

Unsere Beobachtungen sind anhand der aktuellen Literatur schwer zu erklären. Ursächlich für die unterschiedlichen Prävalenzen des Folsäure-Mangels in den beiden OP-Gruppen könnten Unterschiede in der Substitution (z.B. durch den Hausarzt) sein. Eine zu diskutierende Hypothese wäre außerdem eine schon präoperativ bestehende höhere Prävalenz eines Folsäure-Mangels unter den SG-Patienten (Super-obesity als Indikation für eine SG, Hoch-Risiko-Patienten). Leider lagen in unsere Studie keine Informationen zum präoperativen Folsäure-Status vor. Eine weitere Erklärung wäre die nach SG stärker reduzierte Verfügbarkeit von Magensäure, denn die intestinale Absorption von Folsäure erfordert niedrige pH-Werte (66).

4.2 Remission der Komorbiditäten

4.2.1 HbA1c

RYGB und SG werden wegen ihres viel beschriebenen positiven Effekts auf die Remission von Diabetes mellitus-Typ 2 und anderer metabolischer Komorbiditäten auch als "metabolische Chirurgie" bezeichnet. Dabei scheint eher eine komplexe Veränderung der gastrointestinalen Hormon-Ausschüttung für die Normalisierung des Glukose- und Lipid-Metabolismus verantwortlich zu sein als die reine Restriktion und/oder Malabsorption (67).

Bei der Analyse des Langzeitblutzucker-Profiles im postoperativen Verlauf wurden bewusst nicht nur bekannte Typ 2-DM-Patienten untersucht, sondern alle Patienten, um auch solche mit einem klinisch nicht manifesten Typ 2-DM oder einer pathologischen Glukose-Toleranz zu erfassen. Präoperativ unterschieden sich die beiden Kohorten kaum in der Höhe des mittleren HbA1c -Werts, obwohl man durch Präselektion (Typ 2-DM als Indikationskriterium für RYGB) höhere Werte in der Patientengruppe vor Magenbypass-OP hätte erwarten können. Wir konnten in beiden Gruppen eine deutliche Besserung des Langzeitblutzucker-Profiles schon in den ersten 6 Monaten nach dem bariatrischen Eingriff feststellen, diese blieb bis zum Beobachtungsendpunkt bestehen. Der mittlere HbA1c sank im postoperativen Verlauf im Vergleich zum präoperativen Status in der SG-Gruppe von 6,2 % auf 5,2 % (Reduktion um 1,0 %-Punkte; der Median sank von 5,9 % auf 5,3 %) in der RYGB Gruppe von 6,1 % auf 5,4 % (Reduktion um 0,7%-Punkte; der Median sank von 5,7% auf 5,3 %).

Eine noch stärkere HbA1c-Reduktion, als wir sie in unserer Studie beobachten konnten, zeigten in demselben Beobachtungszeitraum Griffo et al. in einer relativ kleinen prospektiven Studie zum Effekt von SG und RYGB auf das postprandiale Lipidprofil (Reduktion des HbA1c um 1,9 %-Punkte in der SG- und 2,3 %-Punkte in der RYGB-Gruppe) (68). Allerdings handelte es sich bei den betrachteten Patienten ausschließlich um Typ 2-Diabetiker, deren präoperativer HbA1c im Mittel höher lag als in unsere Studie, wodurch ein größeres Reduktionspotential anzunehmen ist. So lag der mittlere HbA1c zum Beobachtungsendpunkt auch etwas höher als in unserer Studie (HbA1c [%] präoperativ vs. 2 Jahre post OP, SG: 7,6 % vs. 5,7 %; RYGB : 8,0 % vs. 5,7 %) (68).

Entsprechend der Normalisierung der mittleren HbA1c-Werte, die wir beobachten konnten, sank auch in beiden Gruppen der Anteil der Patienten mit pathologisch erhöhtem HbA1c-

Wert ($> 6,5\%$) deutlich. Ausgehend von 14% (SG) und 16% (RYGB) präoperativ zeigte 2 Jahre nach dem Eingriff keiner der SG-Patienten (0%) und nur noch einer der RYGB-Patienten (1%) einen pathologisch erhöhten HbA1c-Wert. Die statistische Auswertung zeigt die Wirksamkeit der Sleeve-Gastrektomie bei Typ 2-DM-Patienten, die mit der Wirksamkeit der Magenbypass-OP in unserer Analyse zu vergleichen ist. Da es sich aufgrund des Selektionsbias nicht um eine Matched-Pair-Analyse handelt, kann eine Aussage, welches Verfahren eher zu einer Typ 2-DM-Remission führt nicht getroffen werden. Festzustellen ist dennoch, dass der Magenbypass-OP der Sleeve-Gastrektomie nicht überlegen ist in Bezug auf eine Normalisierung des HbA1c-Wertes.

Die Tendenz unsere Ergebnisse deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen vergleichbarer Studien (67). Beide Verfahren führen zu anhaltenden metabolischen Veränderungen, die häufig zu einer Remission eines Typ 2-DM innerhalb des ersten postoperativen Jahres führen (69).

In der STAMPEDE-Studie an 150 übergewichtigen Typ 2-DM-Patienten wurde die therapeutische Effektivität von intensivierter medikamentöser Therapie einerseits und intensivierter medikamentöser Therapie plus SG oder RYGB andererseits auf die Entwicklung von Typ 2-DM verglichen (primärer Endpunkt: HbA1c $< 6\%$). Patienten nach intensivierter medikamentöser Therapie plus bariatrischer Chirurgie zeigten dabei eine signifikant verbesserte Entwicklung des Blutzucker-Profiles als Patienten nach konservativer Therapie. Während nach 3 Jahren nur 5% der Patienten nach konservativer Therapie den primären Endpunkt (HbA1c $< 6\%$) erreichten, waren es in der Gruppe nach RYGB 38% und in der Gruppe nach SG 24% . Außerdem zeigten Patienten in den operativen Gruppen einen geringeren Insulin-Bedarf, einen höheren Gewichtsverlust und eine bessere Lebensqualität als Patienten nach rein medikamentöser Therapie (70).

Der häufig beobachtete antidiabetogene Effekt der bariatrischen Chirurgie ist wahrscheinlich auf eine verbesserte Insulinsekretion durch verbesserte Beta-Zell-Sensitivität auf Glukose zurückzuführen, die bei Diabetikern des Typs 2 sowohl nach RYGB als auch nach SG gleichermaßen nachzuweisen ist (71). Sowohl nach SG als auch nach RYGB können eine signifikant verbesserte frühe Insulinantwort und eine verminderte postprandiale Glukose-Konzentrationen gezeigt werden (68).

Die verbesserte Beta-Zell-Glukose-Sensitivität ist schon in der frühen postoperativen Phase festzustellen und steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit einer verstärkten GLP-1-Antwort. Die verbesserte Insulin-Sensitivität zeigt sich erst im späteren Verlauf, proportional zur BMI-Veränderung und möglicherweise auch unter dem Einfluss veränderter PYY-Konzentrationen (69).

Einen geringen Unterschied zwischen den beiden Patienten-Gruppen konnten wir dennoch in der Dynamik der Verbesserung des Blutzuckerprofils feststellen. Nach Sleeve-Gastrektomie sank die Prävalenz pathologisch erhöhter HbA1c-Werte schneller als nach Magenbypass-OP (bereits nach 6 Monaten deutliche Reduktion um 57 % (SG) vs. 31% (RYGB)). Möglicherweise ist nach Magenbypass-OP der positive Effekt auf den Blutzucker dadurch etwas später zu beobachten, dass durch Präselektion in dieser Kohorte mehr klinisch manifeste Diabetiker-Typ 2 zu erwarten sind (es also in dieser Kohorte häufiger gilt, eine bestehende Krankheit zu therapieren und nicht nur eine prä-diabetische Stoffwechsellage zu verbessern). Eine weitere Erklärung könnte die möglicherweise geringere Kalorienaufnahme in der frühen postoperativen Phase nach SG sein (Sleeve-Gastrektomie-Patienten hatten direkt postoperativ mehr Einschränkungen in der Nahrungsaufnahme als Patienten nach Magenbypass-OP). Die Ergebnisse mehrerer Studien weisen darauf hin, dass die besonders geringe Kalorienzufuhr in der frühen postoperativen Phase ursächlich für die frühen metabolischen Veränderungen (verbesserte Beta-Zell-Funktion und damit verbesserte Insulin-Sekretion) sein könnte (71,72).

4.2.2 Triglyceride

Wir konnten feststellen, dass beide Operationsverfahren in der Lage sind, ein signifikantes Absinken der Triglycerid-Konzentration zu induzieren, obwohl nur die Magenbypass-OP eine klassisch malabsorptive Komponente beinhaltet.

In der RYGB-Gruppe sank der Median im Verlauf von 2 Jahren um 33 % (von präoperativ 131 mg/dl auf 87 mg/dl). Nach SG war eine noch stärkere Verbesserung zu verzeichnen. In dieser Gruppe sank der Median der Triglycerid-Konzentration von präoperativ 149 mg/dl um 52 % und lag zwei Jahre nach der OP bei 72 mg/dl. Ähnlich unseren Ergebnissen, konnte in einer prospektiven Studie zum Effekt von SG und RYGB auf das postprandiale Lipid-Profil nach beiden Verfahren neben reduzierter Nüchtern-Glukosekonzentration und reduzierter postprandialer Glukosekonzentration bei verbesserter Insulin-Antwort auch ein Absinken der postprandialen Triglyceride festgestellt werden (68). Eine multivariate Analyse ergab dabei, dass die Verbesserung des Homeostasis model assessment-estimated Insulin resistance (HOMA-IR) -Index und der Gewichtsverlust eine Reduktion der Triglyceride vorhersagten (68).

Es wurde zuvor von derselben Forschungsgruppe eine 70 %-Reduktion der postprandialen Triglyceride bei Typ 2-DM-Patienten in den ersten 2 Wochen sowohl nach SG als auch nach RYGB beobachtet. Dabei schien die Reduktion der postprandialen Lipidämie im Zusammenhang mit einer reduzierten intestinalen Fettabsorption in Folge der bariatrischen Chirurgie zu stehen (73). Auch über einen längeren Zeitraum (> 1 Jahr postoperativ) ist ein deutlicher positiver Effekt auf das Lipid-Profil (Triglyceride, LDL-, HDL-Cholesterol) bei Patienten nach RYGB und nach SG (TGL, HDL-Cholesterol) festzustellen (74). Beide Verfahren induzieren eine Reduktion der Nüchtern- und der postprandialen Triglyceride und eine Zunahme des HDL-Cholesterols. Das LDL-Cholesterol scheint nur nach RYGB zu sinken, wahrscheinlich durch einen verbesserten GLP-1-Metabolismus (68,74).

Die beobachtete Reduktion der Triglyceride ist assoziiert mit einer Reduktion der TGL-haltigen Lipoproteine, die eine große Rolle in der Pathogenese der Arteriosklerose spielen und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen. Eine aktuelle Studie zeigte eine reduzierte Produktion von TGL-reichen Lipoproteinen (VLDL und Chylomikronen) bei SG- und RYGB-Patienten (75). Verantwortlich sind wahrscheinlich nicht nur eine reduzierte

Kalorienaufnahme sondern komplexe hormonelle Veränderungen, da eine Reduktion triglyceridreicher Lipoproteine schon in der frühen postoperativen Phase nachgewiesen werden konnte und zwar unabhängig vom Gewichtsverlust (76). Die Reduktion der *Nüchtern*-TGL ist wahrscheinlich zurückzuführen auf eine Verbesserung der Insulin-Resistenz und den Gewichtsverlust, wohingegen die Reduktion der *postprandialen* TGL die Folge geringerer TGL-Absorption und/oder Synthese von Chylomikronen sein könnte (68) (eine differenzierte Analyse zwischen Nüchtern- und postprandialen TGL haben wir in unserer Studie nicht getroffen).

Entsprechend der Reduktion der Serum-Triglycerid-Konzentration konnten wir auch eine signifikante Reduktion der Hypertriglyceridämie bei den Patienten sowohl nach SG als auch nach RYGB feststellen. Im postoperativen Verlauf sank die Prävalenz von Hypertriglyceridämie in der Gruppe der SG-Patienten um 71 % (von präoperativ 28 % auf 8 % zwei Jahre post OP), nach RYGB um 79 % (von präoperativ 24 % auf 5 % 2 Jahre post OP). Hypertriglyceridämie stellt einen relevanten Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar (77). Hypertriglyceridämie kann darüber hinaus zu einer akuten Pankreatitis führen, die wiederum lebensbedrohlich sein kann (78). Die Reduktion der Triglycerid-Konzentration im Plasma könnte das Risiko für eine koronare Herzkrankheit und das Schlaganfall-Risiko senken (79). Die FIELD-Studie (Fenofibrat Intervention and Event Lowering in Diabetes) zeigte, dass eine Lipid-senkende Therapie (Fenofibrate) zwar nicht signifikant das Risiko des primären Ausgangs koronarer Ereignisse senken konnte, wohl aber die Gesamtanzahl kardiovaskulärer Ereignisse (80). Beide Operationsverfahren zeigen somit ein Potential für die Therapie relevanter Adipositas-assoziiertes Komorbiditäten, wobei hierfür nicht der Gewichtsverlust oder die Restriktion der Kalorienzufuhr allein verantwortlich zu sein scheint. Wie oben beschrieben scheinen komplexe Veränderungen im gastrointestinalen Hormonhaushalt (Insulin, GLP-1, PYY) eine große Rolle zu spielen, weshalb auch die Bezeichnung "metabolische Chirurgie" für die Verfahren SG und RYGB in der Literatur immer häufiger verwendet wird.

4.2.3 Harnsäure

Harnsäure ist das Endprodukt des Purinstoffwechsels und bekannt als wichtigster ätiologischer Faktor der Gicht (81). Ihre Rolle als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse

ist in vielen Studien beschrieben (81,82). Die Assoziation zwischen Harnsäure und der Entwicklung des metabolischen Syndroms wird kontrovers diskutiert, wobei ein starker Zusammenhang zwischen erhöhter Harnsäure-Konzentration und Risikofaktoren des metabolischen Syndroms erwiesen scheint (83,84). Dabei scheinen erhöhte Harnsäure-Konzentrationen ein Prädiktor für die Entwicklung von Hypertension, Adipositas, Nierenerkrankungen und Typ 2-Diabetes zu sein (82). Wir konnten eine signifikante Reduktion der Serum-Harnsäure-Konzentration nach beiden bariatrischen Eingriffsverfahren feststellen, obwohl diese operationstechnisch sehr unterschiedlich sind. Nach Sleeve-Gastrektomie sank der Median der Harnsäure-Konzentration im Serum von präoperativ 6,5 mg/dl auf 4,5 mg/dl im postoperativen Verlauf von 2 Jahren (entsprechend von 5,8 mg/dl auf 4,3 mg/dl nach Magenbypass-OP). Die Tatsache, dass ein ähnlicher Effekt nach unterschiedlichen chirurgischen Eingriffen zu beobachten war, unterstützt die Annahme, dass die Harnsäure-Konzentration durch Faktoren beeinflusst wird, die diese beiden Verfahren gemeinsam haben, wie den Gewichtsverlust, Veränderungen des Fettgewebes oder Veränderungen in der Ernährung. Im vorliegenden Patientenkollektiv war die präoperative Prävalenz von Hyperurikämie mit 68 % in der SG-Gruppe und 51 % in der RYGB-Gruppe deutlich mehr als doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung, in der eine durchschnittliche Prävalenz von 21 % angenommen wird (85). Es ist bekannt, dass Körpergewicht und Harnsäure-Konzentration positiv miteinander korrelieren (86). Neben der Überernährung könnte die verminderte Harnsäure-Exkretion bei Übergewichtigen eine Erklärung sein (86). Außerdem werden mehrere Ursachen für eine erhöhte Harnsäure-Produktion direkt im adipösen Fettgewebe diskutiert. Adipöses Fettgewebe ist charakterisiert durch eine aktive Fettsäure-Synthese, die wiederum durch Aktivierung des Pentosephosphatweges mit einer de-novo-Purin-Synthese assoziiert ist (87). Außerdem wird die im Fettgewebe bestehende relative Hypoxie verantwortlich gemacht für eine Dysregulation von Adipocytokinen und einer Hochregulierung der intrazellulären Xanthin-Oxidoreduktase-Aktivität (Enzym, welches den Abbau von Purinen zu Harnsäure katalysiert) (88,89). Auch in unserer Studie konnte präoperativ eine hohe Prävalenz von Hyperurikämie im adipösen Patientenkollektiv beobachtet werden.

Interessant sind die Ergebnisse von Matsuura et al., die einen Unterschied in der Wirkung auf den Harnsäure-Stoffwechsel zwischen den verschiedenen Fettgeweben feststellen

konnten. Subkutanes Fettgewebe könnte dabei im Zusammenhang mit einer verminderten Harnsäure-Exkretion stehen, wobei das viszerale Fettgewebe für eine erhöhte Harnsäure-Synthese verantwortlich sein könnte (86). In dem betrachteten adipösen Patientenkollektiv waren sowohl subkutanes als auch viszerales Fettgewebe vermehrt, was neben abnormen Ernährungsgewohnheiten eine Erklärung für die hohe präoperative Hyperurikämie-Prävalenz sein könnte.

Auffallend ist die höhere Prävalenz von Hyperurikämie in der Gruppe der SG-Patienten, die über den ganzen Beobachtungszeitraum hinweg bestehen bleibt. Eine mögliche Erklärung könnte der höhere Anteil an Männern in dieser Gruppe sein. So sind bei Männern höhere Harnsäure-Konzentrationen festzustellen als bei Frauen (90). Männer besitzen ein höheres Risiko, eine Hyperurikämie zu entwickeln als Frauen (81). Der in unserer Studie beobachtete kurzzeitige Anstieg der Harnsäure-Konzentration in der SG-Gruppe einen Monat postoperativ ist wahrscheinlich durch das Fasten in der Zeit direkt nach der Operation zu erklären (verminderte Harnsäureausscheidung durch Ketoazidose), SG-Patienten zeigen stärkere Einschränkungen in der Nahrungsaufnahme direkt postoperativ als Patienten nach RYGB (stärkere Restriktion, der Pylorus muss von der Nahrung überwunden werden).

Wir konnten eine signifikante Reduktion der Prävalenz von Hyperurikämie nach bariatrischer Chirurgie feststellen. In unserer Studie zeigten 68 % der Patienten vor der Sleeve-Gastrektomie und 51 % der Patienten vor der Magenbypass-OP eine Hyperurikämie. 2 Jahre nach dem Eingriff war der Anteil der Patienten mit Hyperurikämie in der SG-Gruppe auf 22 % gesunken, in der RYGB-Gruppe sogar auf nur noch 9 %. Eine Differenz zwischen den beiden Kohorten, mit einer höheren Prävalenz von Hyperurikämie unter den SG-Patienten, bestand aber bereits präoperativ, möglicherweise auf Grund des höheren Männer-Anteils in der SG-Gruppe. Es gibt nicht viele Untersuchungen zum Einfluss bariatrischer Chirurgie auf Hyperurikämie. Oberbach et al. untersuchten die Entwicklung von Hyperurikämie 1 Jahr nach SG und nach RYGB und zeigten dabei mit unseren Beobachtungen übereinstimmende Ergebnisse. So konnte neben einer Verbesserung metabolischer und kardiovaskulärer Komorbiditäten eine signifikante Korrelation zwischen Gewichtsverlust und Reduktion der Harnsäure-Konzentration festgestellt werden (91). Neben der starken Assoziation mit verschiedenen Zivilisationskrankheiten spielt Hyperurikämie möglicherweise als eigenständiger Faktor eine Hauptrolle in der Pathogenese von Insulin-Resistenz und

kardiovaskulären Erkrankungen bei übergewichtigen Patienten (92,93). Vor diesem Hintergrund ist die bariatrische Chirurgie als Maßnahme, die zu einer signifikanten Senkung von erhöhten Harnsäure-Konzentrationen führen kann, von großer klinischer Relevanz. Eine Verminderung erhöhter Harnsäure-Konzentrationen könnte dabei als therapeutisches Mittel zur Reduktion von Hypertension dienen (94). Feig et al. zeigten, dass die Gabe von Allopurinol® zur Senkung des Blutdrucks bei Jugendlichen mit kürzlich diagnostizierter Hypertension führen kann (95). Ein Zusammenhang zwischen endothelialer Dysfunktion und erhöhter Harnsäure-Konzentration gilt als wahrscheinlich (92). So zeigten die Ergebnisse molekularbiologischer Studien an Pulmonalarterien-Endothelzellen, dass durch Harnsäure induzierte Arginase-Aktivität zur Inhibition der NO-Synthese führt (96) (NO reguliert die Kontraktion der glatten Muskulatur von Gefäßen).

Limitierende Faktoren dieser Studie sind, dass Medikation (wie Allopurinol® und Lipidsenker) und die tatsächliche Durchführung von Vitamin- und Eisen-Supplementation nicht regelmäßig erfasst worden sind, so dass bezüglich der Interpretation einiger Ergebnisse mögliche Störgrößen nicht sicher ausgeschlossen werden können.

5. Zusammenfassung

Die Prävalenz der Adipositas in Europa hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten verdreifacht und nimmt epidemische Ausmaße an. Übergewicht und Adipositas erhöhen das Risiko, an chronischen Krankheiten wie Typ 2-Diabetes mellitus, Hypertonie, Arteriosklerose und den Folgen wie Herzinfarkt und Schlaganfall zu erkranken (3). Damit stellt die Adipositas eine zunehmende Herausforderung für unsere Gesellschaft dar. Die laparoskopische Sleeve-Gastrektomie (SG) und die proximale Magenbypass-OP (RYGB) sind die weltweit am häufigsten durchgeführten Adipositas-Operationen. Wirkprinzip der SG sind die Restriktion des Magenvolumens sowie enterohumorale Effekte durch eine beschleunigte Duodenalpassage und durch die Resektion der Ghrelin-produzierenden Zellen der großen Magenkurvatur (Ghrelin ist ein orexisches Hormon, welches eine Schlüsselrolle in der Regulation der Wachstumshormon-Sekretion, Appetitregulation und Mahlzeiten-Initiation spielt) (18,19). Die Magenbypass-OP hat neben der Volumenrestriktion im Gegensatz zur SG durch die Modifikation der Nahrungspassage noch eine malabsorptive Komponente. Durch die Ausschaltung der Duodenalpassage durch Konstruktion einer alimentären Schlinge von 150 cm Länge, beginnt die enzymatische Aufspaltung und Resorption von Nährstoffen erst im distal der Fußpunktanastomose befindlichen Dünndarmanteil, im Common Channel.

Die vorliegende Dissertationsarbeit vergleicht die sich in den Wirkprinzipien unterscheidenden bariatrischen Operationen SG und RYGB bezüglich Malnutrition und Remission von Adipositas-assoziierten Komorbiditäten im Verlauf von 2 Jahren nach OP. Sie wurde in Form einer unizentrischen, retrospektiven Beobachtungsstudie von 260 Adipositas-Patienten (148 SG- und 112 RYGB-Patienten), die im Zeitraum von 2011 bis 2013 am UKSH Kiel operiert wurden, durchgeführt. Ein BMI > 60 war eine Indikation für eine SG, beim Vorliegen eines Typ 2-Diabetes mellitus mit Insulin-Therapie sowie bei relevanter Gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) wurde die Indikation für einen RYGB gestellt. Abgesehen von der GERD unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant hinsichtlich BMI und Verteilung der Komorbiditäten. Mittlerer BMI 54 kg/m² (SG) und 49 kg/m² (RYGB). Präoperativ und zu festgesetzten Nachuntersuchungen 1, 3, 6, 12 und 24 Monate nach OP wurden im 2-Jahres-Follow-up Malnutriationsparameter (Eisen, Ferritin, Calcium, Parathormon, 25-OH-Vitamin D3, Vitamin B12, Folsäure, HbA1c, Harnsäure und

Triglyceride) sowie der klinische Verlauf der Komorbiditäten analysiert. Eine Ernährungsanalyse erfasste das Essverhalten als mögliche Störgröße.

In unserer 2-Jahres-Follow-up Studie zeigten sich trotz großer Unterschiede im Operationsverfahren und Wirkprinzip von laparoskopischer Sleeve-Gastrektomie und laparoskopischer proximaler Magenbypass-OP bei gleicher Gewichtsreduktion (EWL 71%) (97) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf Mangel an Eisen (SG: 11 %, RYGB: 7 %), Vitamin D3, Vitamin B12 und Folsäure ($p > 0,05$ jeweils).

Die RYGB-Gruppe zeigte eine geringfügig höhere Prävalenz von Vitamin B12-Mangel (SG: 4 %, RYGB: 16 %) und Hyperparathyreodismus (SG: 30 %, RYGB: 38 %). Dahingegen war in der SG-Gruppe die Prävalenz von Vitamin D3-Mangel (SG: 61 %, RYGB: 39 %) und Folsäure-Mangel (SG: 19 %, RYGB: 12 %) geringfügig höher als in der RYGB-Gruppe.

Unterschiede im Ernährungsverhalten als mögliche Störgröße konnten wir ausschließen.

Die laparoskopische Sleeve-Gastrektomie zeigt demnach bezüglich der Malnutrition keinen Vorteil zum RYGB.

Als Limitation unserer Studie ist hier jedoch anzuführen, dass eine ggf. vom Patienten oder Hausarzt durchgeführte Vitamin-Supplementation nicht regelmäßig erfasste wurde.

Bei der Remission der metabolischen Komorbiditäten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der SG-Gruppe und der RYGB-Gruppe:

Sowohl nach SG als auch nach RYGB zeigte sich 2 Jahre postoperativ eine signifikante Reduktion der Prävalenz von Hypertriglyceridämie (sie sank von 28 % auf 8 % nach SG ($p = 0,01$); von 24 % auf 5 % nach RYGB ($p = 0,04$)) und eine signifikante Reduktion der Prävalenz von Hyperurikämie (diese sank von 68 % auf 22 % nach SG ($p < 0,01$); von 51 % auf 9 % nach RYGB ($p < 0,01$)). Zudem war eine starke Reduktion der Hyperglykämie zu beobachten: Einen HbA1c-Wert $> 6,5$ % zeigten 2 Jahre nach bariatrischer Chirurgie nur 1 Patient in der RYGB-Gruppe (Reduktion der Prävalenz von 16 % (prä OP) auf 4%, $p = 0,16$) und 0 Patienten in der SG-Gruppe (Reduktion von 14 % (prä OP) auf 0 %, $p = 0,04$).

In der Remission metabolischer Komorbiditäten senken sowohl die SG als auch der RYGB in vergleichbarem Maße signifikant die Prävalenz von Hypertriglyceridämie, Hyperurikämie und moderaten Typ 2-Diabetes mellitus. Die Sleeve-Gastrektomie gewinnt dabei bei vergleichbar

gutem Excess weight loss und geringerem verfahrenstechnischen Aufwand als Alternative zum Magenbypass an Bedeutung.

Die positiven Auswirkungen der bariatrischen Chirurgie auf relevante metabolische und kardiovaskuläre Komorbiditäten, die wir in einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren feststellen konnten, sollten in nachfolgenden Studien über einen längeren Zeitraum hinweg untersucht werden, um Informationen zu den Langzeitfolgen solcher bariatrischen Operationen zu gewinnen.

6. Literaturverzeichnis

1. WHO. WHO 2010 [Internet]. 2010 [cited 2016 Jan 27]. Available from:
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/98247/E89858G.pdf
2. G.B.M. Mensink et al. Übergewicht und Adipositas in Deutschland Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [Internet]. [cited 2016 Feb 1]. Available from:
<http://edoc.rki.de/oa/articles/rec510tIFMfd2/PDF/23JuqX9byg62Q.pdf>
3. Alfred Wirth; Hans Hauner. Adipositas : Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie. Berlin [u.a.]: Springer; 2013.
4. HTA-Bericht 73; Bockelbrink A. Medizinische und ökonomische Beurteilung der bariatrischen Chirurgie (Adipositaschirurgie) gegenüber konservativen Strategien bei erwachsenen Patienten mit morbidem Adipositas [Internet]. [cited 2016 Feb 1]. Available from: <file:///C:/Users/Laura/Downloads/hta-adipositas-bericht-de.pdf>
5. DAG Leitlinien 2014. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“ [Internet]. [cited 2016 Jan 29]. Available from:
http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/050-001l_S3_Adipositas_Praevention_Therapie_2014-11.pdf
6. DAG - Deutsche Adipositas Gesellschaft: Leitlinien [Internet]. [cited 2016 Jan 29]. Available from: <http://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=9>
7. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med [Internet]. 2008 Jul 17 [cited 2016 Jan 29];359(3):229–41. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635428>
8. Ryan DH, Johnson WD, Myers VH, Prather TL, McGlone MM, Rood J, et al. Nonsurgical weight loss for extreme obesity in primary care settings: results of the Louisiana Obese Subjects Study. Arch Intern Med [Internet]. 2010 Jan 25 [cited 2016 Jan 29];170(2):146–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101009>
9. Bischoff SC, Damms-Machado A, Betz C, Herpertz S, Legenbauer T, Löw T, et al. Multicenter evaluation of an interdisciplinary 52-week weight loss program for obesity with regard to body weight, comorbidities and quality of life--a prospective

- study. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2012 Apr [cited 2016 Jan 29];36(4):614–24.
Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3322430&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2009 Feb [cited 2016 Jan 22];41(2):459–71. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19127177>
 11. Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2005 Jan [cited 2016 Jan 21];(2):CD003818. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846683>
 12. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* [Internet]. 2000 Feb [cited 2016 Jan 7];9(2):160–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10693734>
 13. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2004 Oct 13 [cited 2014 Nov 25];292(14):1724–37. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15479938>
 14. Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* [Internet]. 2009 Oct [cited 2016 Jan 31];13(41):1–190, 215–357, iii–iv. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19726018>
 15. Shimizu H, Timratana P, Schauer PR, Rogula T. Review of Metabolic Surgery for Type 2 Diabetes in Patients with a BMI < 35 kg/m². *J Obes* [Internet]. 2012 Jan [cited 2016 Jan 18];2012:147256. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3375149&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 16. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2009 Jan [cited 2016 Jan 14];(2):CD003641. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370590>
17. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* [Internet]. 2009;122(3):248–256.e5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19272486>
 18. Cummings DE, Shannon MH. Roles for ghrelin in the regulation of appetite and body weight. *Arch Surg* [Internet]. American Medical Association; 2003 May 1 [cited 2016 Jan 31];138(4):389–96. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=394661>
 19. Yildiz BO, Suchard MA, Wong ML, McCann SM, Licinio J. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2004;101(28):10434–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231997><http://www.pnas.org/content/101/28/10434.full.pdf>
 20. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach Is a Major Source of Circulating Ghrelin, and Feeding State Determines Plasma Ghrelin-Like Immunoreactivity Levels in Humans [Internet]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Endocrine Society; 2013 [cited 2016 Feb 1]. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jcem.86.10.7885>
 21. Langer FB, Reza Hoda MA, Bohdjalian A, Felberbauer FX, Zacherl J, Wenzl E, et al. Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. *Obes Surg* [Internet]. 2005 Aug [cited 2016 Feb 1];15(7):1024–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16105401>
 22. Kreutzer C, Peters S, Schulte DM, Fangmann D, Türk K, Wolff S, et al. Hypothalamic Inflammation in Human Obesity is Mediated by Environmental and Genetic Factors. *Diabetes* [Internet]. 2017 Jun 2 [cited 2017 Jun 26];db170067. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28576837>
 23. Shi X, Karmali S, Sharma AM, Birch DW. A review of laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg* [Internet]. 2010 Aug [cited 2016 Jan 7];20(8):1171–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20379795>
 24. Piechotka L. Ergebnisqualität nach bariatrischen Operationen - Klinisches Outcome und Lebensqualität. *Universitätsbibliothek Kiel* ; 2014 [cited 2017 Jun 15]; Available

- from: http://macau.uni-kiel.de/receive/dissertation_diss_00015571
25. Neff KJ, O'Shea D, le Roux CW. Glucagon like peptide-1 (GLP-1) dynamics following bariatric surgery: a Signpost to a new frontier. *Curr Diabetes Rev* [Internet]. 2013;9(2):93–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23230996>
 26. Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 as a regulator of food intake and body weight: Therapeutic perspectives. *Eur J Pharmacol*. 2002;440(2–3):269–79.
 27. Sauerland S, Angrisani L, Belachew M, Chevallier JM, Favretti F, Finer N, et al. Obesity surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* [Internet]. 2005 Mar [cited 2016 Jan 31];19(2):200–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15580436>
 28. Aslan IR, Campos GM, Calton MA, Evans DS, Merriman RB, Vaisse C. Weight loss after Roux-en-y gastric bypass in obese patients heterozygous for MC4R mutations. *Obes Surg*. 2011;21(7):930–4.
 29. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes [Internet]. [cited 2015 Nov 14]. Available from: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/dm-therapie-1aufl-vers4-kurz.pdf
 30. Koop1 H, Fuchs2 KH, Labenz3 J, Jansen4 PL, Messmann5 H, Miehle6 S, et al. S2k-Leitlinie 021/013 Gastroösophageale Refluxkrankheit [Internet]. [cited 2015 Dec 21]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-013l_S2k_Refluxkrankheit_2014-05.pdf
 31. Vakil N, van Zanten S V, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* [Internet]. The American College of Gastroenterology; 2006 Aug [cited 2015 Feb 5];101(8):1900–20; quiz 1943. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
 32. Tack J, Arts J, Caenepeel P, De Wulf D, Bisschops R. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2009 Oct [cited 2015 Nov 8];6(10):583–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2009.148>
 33. Gletsu-Miller N, Wright BN. Mineral malnutrition following bariatric surgery. *Adv Nutr*

- [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2014 Oct 21];4(5):506–17. Available from:
<http://advances.nutrition.org/cgi/content/long/4/5/506>
34. Broeke R ten, Bravenboer B, Smulders FJF. Iron deficiency before and after bariatric surgery: The need for iron supplementation. *Neth J Med* [Internet]. 2013 [cited 2016 Feb 15];71(8):412–7. Available from: <http://www.mendeley.com/catalog/iron-deficiency-before-after-bariatric-surgery-need-iron-supplementation/>
 35. Cepeda-Lopez AC, Aeberli I, Zimmermann MB. Does obesity increase risk for iron deficiency? A review of the literature and the potential mechanisms. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2010. p. 263–70.
 36. Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, et al. Increased Adipose Tissue Expression of Hepcidin in Severe Obesity Is Independent From Diabetes and NASH. *Gastroenterology*. 2006;131(3):788–96.
 37. Herold G. *Innere Medizin* [Internet]. *Innere Medizin*. 2015. 411-415 p. Available from: <http://www.amazon.com/Innere-Medizin-M-Classen-Diehl/dp/3437428306>
 38. Ruz M, Carrasco F, Rojas P, Codoceo J, Inostroza J, Rebolledo A, et al. Iron absorption and iron status are reduced after Roux-en-Y gastric bypass. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2009 Sep [cited 2016 Feb 15];90(3):527–32. Available from: <http://www.mendeley.com/catalog/iron-absorption-iron-status-reduced-after-rouxeny-gastric-bypass-2/>
 39. Melissas J, Daskalakis M, Koukouraki S, Askoxylakis I, Metaxari M, Dimitriadis E, et al. Sleeve gastrectomy - A “food limiting” operation. *Obes Surg*. 2008;18(10):1251–6.
 40. El-Hadi M, Birch DW, Gill RS, Karmali S. The effect of bariatric surgery on gastroesophageal reflux disease. *Can J Surg* [Internet]. 2014 Apr [cited 2016 Feb 15];57(2):139–44. Available from: <http://www.mendeley.com/catalog/effect-bariatric-surgery-gastroesophageal-reflux-disease/>
 41. Howard DD, Caban AM, Cendan JC, Ben-David K. Gastroesophageal reflux after sleeve gastrectomy in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. 2011 Jan [cited 2016 Feb 15];7(6):709–13. Available from: <http://www.mendeley.com/research/gastroesophageal-reflux-after-sleeve-gastrectomy-morbidly-obese-patients-3/>
 42. Chiu S, Birch DW, Shi X, Sharma AM, Karmali S. Effect of sleeve gastrectomy on gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* [Internet].

- Elsevier Inc.; 2011 Jan [cited 2016 Feb 15];7(4):510–5. Available from: <http://www.mendeley.com/research/effect-sleeve-gastrectomy-gastroesophageal-reflux-disease-systematic-review-2/>
43. Taylor JG, Bushinsky DA. Calcium and phosphorus homeostasis. *Blood Purification*. 2009. p. 387–94.
 44. Fleet JC SR. Molecular Mechanisms for Regulation of Intestinal Calcium Absorption by Vitamin D and Other Factors. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2010;47(4):181–95.
 45. Goldner WS, Stoner JA, Thompson J, Taylor K, Larson L, Erickson J, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obes Surg* [Internet]. 2008 Feb [cited 2016 Feb 16];18(2):145–50. Available from: <http://www.mendeley.com/research/prevalence-vitamin-d-insufficiency-deficiency-morbidly-obese-patients-comparison-nonobese-controls/>
 46. Aarts EO, Janssen IMC, Berends FJ. The gastric sleeve: Losing weight as fast as micronutrients? *Obes Surg*. 2011;21(2):207–11.
 47. Dewey M, Heuberger R. Vitamin D and calcium status and appropriate recommendations in bariatric surgery patients. *Gastroenterol Nurs* [Internet]. 2011;34(5):367–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21979398>
 48. Granado-Lorencio F, Simal-Antón A, Salazar-Mosteiro J, Herrero-Barbudo C, Donoso-Navarro E, Blanco-Navarro I, et al. Time-course changes in bone turnover markers and fat-soluble vitamins after obesity surgery. *Obes Surg*. 2010;20(11):1524–9.
 49. Bal BS, Finelli FC, Shope TR, Koch TR. Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2016 Feb 17];8(9):544–56. Available from: <http://www.mendeley.com/research/nutritional-deficiencies-after-bariatric-surgery-7/>
 50. Ziegler O, Sirveaux MA, Brunaud L, Reibel N, Quilliot D. Medical follow up after bariatric surgery: nutritional and drug issues General recommendations for the prevention and treatment of nutritional deficiencies. *Diabetes Metab*. 2009;35(6 PART II):544–57.
 51. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Timothy Garvey W, Hurley DL, Molly McMahon M, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American

- Society f. Surg Obes Relat Dis [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Dec 22];9(2):159–91.
Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550728913000221>
52. Riedt CS, Brolin RE, Sherrell RM, Field MP, Shapses SA. True fractional calcium absorption is decreased after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *TL - 14. Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2006;14 VN-r(11):1940–8. Available from:
d:%5CDropbox%5CArticles%5CMalabsorption Chapter%5CObesity (Silver Spring) 2006 Riedt CS.pdf%5Cn<http://dx.doi.org/10.1038/oby.2006.226>
 53. Aasheim ET, Bjo S, Hanvold SE, Mala T, Olbers T, Bøhmer T. Vitamin status after bariatric surgery : a randomized study of gastric bypass and duodenal switch 1 – 3. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2009 [cited 2016 Feb 16];90:15–22. Available from:
<http://www.mendeley.com/catalog/vitamin-status-after-bariatric-surgery-randomized-study-gastric-bypass-duodenal-switch-1-3-1/>
 54. Peterson LA, Cheskin LJ, Furtado M, Papas K, Schweitzer MA, Magnuson TH, et al. Malnutrition in Bariatric Surgery Candidates: Multiple Micronutrient Deficiencies Prior to Surgery. *Obes Surg* [Internet]. 2015 Aug 22 [cited 2015 Aug 27]; Available from:
<http://link.springer.com/article/10.1007/s11695-015-1844-y/fulltext.html>
 55. Brouwer D a, van Beek J, Ferwerda H, Brugman a M, van der Klis FR, van der Heiden HJ, et al. Rat adipose tissue rapidly accumulates and slowly releases an orally-administered high vitamin D dose. *Br J Nutr*. 1998;79(6):527–32.
 56. Andari Sawaya R, Jaffe J, Friedenbergl, K. Friedenbergl F. Vitamin, Mineral, and Drug Absorption Following Bariatric Surgery. *Curr Drug Metab*. 2012;13(9):1345–55.
 57. Lin E, Armstrong-Moore D, Liang Z, Sweeney JF, Torres WE, Ziegler TR, et al. Contribution of adipose tissue to plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations during weight loss following gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2011;19(3):588–94. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3066031&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 58. Isom KA, Andromalos L, Ariagno M, Hartman K, Mogensen KM, Stephanides K, et al. Nutrition and metabolic support recommendations for the bariatric patient. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2014;29(6):718–39. Available from:
<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=25288251>

&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/doi/10.1177/0884533614552850

59. Shankar P, Boylan M, Sriram K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. *Nutrition* [Internet]. 2010 Jan [cited 2016 Feb 15];26(11–12):1031–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089990070900505X>
60. Decker GA, Swain JM, Crowell MD, Scolapio JS. Gastrointestinal and nutritional complications after bariatric surgery. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2016 Feb 18];102(11):2571–80; quiz 2581. Available from: <http://www.mendeley.com/catalog/gastrointestinal-nutritional-complications-after-bariatric-surgery/>
61. Alvarez-Leite JI. Nutrient deficiencies secondary to bariatric surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7(5):569–75.
62. Donadelli SP, Junqueira-Franco MVM, De Mattos Donadelli CA, Salgado W, Ceneviva R, Marchini JS, et al. Daily vitamin supplementation and hypovitaminosis after obesity surgery. *Nutrition*. 2012;28(4):391–6.
63. Gehrer S, Kern B, Peters T, Christofiel-Courtin C, Peterli R. Fewer nutrient Deficiencies after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) than after Laparoscopic Roux-Y-gastric bypass (LRYGB)-a prospective study. *Obes Surg*. 2010;20(4):447–53.
64. Johnson CY, Little J. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: Is the evidence converging? *Int J Epidemiol*. 2008;37(5):1041–58.
65. Gudzone KA, Huizinga MM, Chang H-Y, Asamoah V, Gadgil M, Clark JM. Screening and diagnosis of micronutrient deficiencies before and after bariatric surgery. *Obes Surg* [Internet]. 2013 Oct [cited 2015 Dec 18];23(10):1581–9. Available from: <http://www.mendeley.com/catalog/screening-diagnosis-micronutrient-deficiencies-before-after-bariatric-surgery-2/>
66. Zhao R, Matherly LH, Goldman ID. Membrane transporters and folate homeostasis: intestinal absorption and transport into systemic compartments and tissues. *Expert Rev Mol Med* [Internet]. Cambridge University Press; 2009 Jan 1 [cited 2016 Feb 18];11:e4. Available from: http://journals.cambridge.org/abstract_S1462399409000969
67. Torgersen Z, Osmolak A, Forse RA. Sleeve gastrectomy and Roux En Y gastric bypass: current state of metabolic surgery. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet].

- 2014;21(5):352–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25111943>
68. Griffo E, Cotugno M, Nosso G, Saldamacchia G, Mangione A, Angrisani L, et al. Effects of Sleeve Gastrectomy and Gastric Bypass on Postprandial Lipid Profile in Obese Type 2 Diabetic Patients: a 2-Year Follow-up. *Obes Surg* [Internet]. 2015 Oct 5 [cited 2015 Oct 17]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26435537>
69. Nannipieri M, Baldi S, Mari A, Colligiani D, Guarino D, Camastra S, et al. Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: Mechanisms of diabetes remission and role of gut hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4391–9.
70. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer S a., Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1567–76.
71. Keidar A, Hershkop KJ, Marko L, Schweiger C, Hecht L, Bartov N, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs sleeve gastrectomy for obese patients with type 2 diabetes: A randomised trial. *Diabetologia*. 2013;56(9):1914–8.
72. Malandrucchio I, Pasqualetti P, Giordani I, Manfellotto D, De Marco F, Alegiani F, et al. Very-low-calorie diet: a quick therapeutic tool to improve β cell function in morbidly obese patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2012;95(3):609–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22318758>
73. Griffo E, Nosso G, Lupoli R, Cotugno M, Saldamacchia G, Vitolo G, et al. Early improvement of postprandial lipemia after bariatric surgery in obese type 2 diabetic patients. *Obes Surg*. 2014;24(5):765–70.
74. Benaiges D, Flores-Le-Roux JA, Pedro-Botet J, Ramon JM, Parri A, Villatoro M, et al. Impact of restrictive (Sleeve Gastrectomy) vs hybrid bariatric surgery (roux-en-y gastric bypass) on lipid profile. *Obes Surg*. 2012;22(8):1268–75.
75. Padilla N, Maraninchi M, B?liard S, Berthet B, Nogueira JP, Wolff E, et al. Effects of bariatric surgery on hepatic and intestinal lipoprotein particle metabolism in obese, nondiabetic humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(10):2330–7.
76. Waldmann E, Hüttl TP, Göke B, Lang R, Parhofer KG. Effect of sleeve gastrectomy on postprandial lipoprotein metabolism in morbidly obese patients. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2013;12:82. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3680214&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

77. Hokanson JE, Austin M a. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3(2):213–9.
78. Mok SRS, Kurtz B, Logue R. Hypertriglyceride induced acute pancreatitis without hyperglycemia or diabetes: A case report, review of literature and novel approach to diagnosis. *Am J Case Rep [Internet]*. 2011;12:173–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L364037465%5Cnhttp://www.amjcaserep.com/fulltxt.php?ICID=882104>
79. Malloy MJ, Kane JP. A risk factor for atherosclerosis: triglyceride-rich lipoproteins. *Adv Intern Med*. 2001;47:111–36.
80. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet (London, England) [Internet]*. 2005;366(9500):1849–61. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605676672>
81. Jin M. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Front Biosci*. 2012;17(1):656.
82. Daniel I. Feig, M.D., Ph.D.1, Duk-Hee Kang, M.D.2, and Richard J. Johnson MD. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811–21.
83. Lin J-D, Chiou W-K, Chang H-Y, Liu F-H, Weng H-F. Serum uric acid and leptin levels in metabolic syndrome: a quandary over the role of uric acid. *Metabolism [Internet]*. 2007 Jun [cited 2016 Feb 24];56(6):751–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049507000583>
84. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiu M, Sundaram S, Le M, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes [Internet]*. 2013 Oct 1 [cited 2016 Feb 24];62(10):3307–15. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/62/10/3307.full>
85. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136–41.
86. Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, Nishida M, Nozaki S, Funahashi T, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: Visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat

- obesity. *Metabolism* [Internet]. 1998 Aug [cited 2016 Feb 24];47(8):929–33. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049598903468>
87. Tsushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsuji H, Sekimoto R, Nagao H, et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J Biol Chem*. 2013;288(38):27138–49.
 88. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 2007;56(4):901–11.
 89. Goossens GH, Bizzarri A, Venticlef N, Essers Y, Cleutjens JP, Konings E, et al. Increased adipose tissue oxygen tension in obese compared with lean men is accompanied by insulin resistance, impaired adipose tissue capillarization, and inflammation. *Circulation*. 2011;124(1):67–76.
 90. Ishiro M, Takaya R, Mori Y, Takitani K, Kono Y, Okasora K, et al. Association of uric acid with obesity and endothelial dysfunction in children and early adolescents. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2013;62(2):169–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23446318>
 91. Oberbach A, Neuhaus J, Inge T, Kirsch K, Schlichting N, Blüher S, et al. Bariatric surgery in severely obese adolescents improves major comorbidities including hyperuricemia. *Metabolism* [Internet]. 2014 Feb [cited 2016 Feb 10];63(2):242–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049513003946>
 92. Oberbach A, Neuhaus J, Inge T, Kirsch K, Schlichting N, Blüher S, et al. Bariatric surgery in severely obese adolescents improves major comorbidities including hyperuricemia. *Metabolism*. 2014;63(2):242–9.
 93. Bonora E, Targher G, Zenere MB, Saggiani F, Cacciatori V, Tosi F, et al. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* [Internet]. 1996;20(11):975–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8923153>
 94. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of Allopurinol on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Hypertension*. 2013. p. 435–42.
 95. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *Jama* [Internet].

2008;300(8):924–32. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2684336&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

96. Zharikov S, Krotova K, Hu H, Baylis C, Johnson RJ, Block ER, et al. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2008;295:C1183-1190. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2584985&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
97. M.Ahrens¹, L.Tetzel¹, M.Laudes², W.von Schönfels¹, D.Schulte², T.Becker¹, C.Schafmayer¹ J-HB. Abstract ID : 7980. 2016. p. 2016.

7. Anhang

7.1 Übersicht Laborparameter

Tabelle 21 Übersicht über Median, Quartile, Mittelwert und Standardabweichung von Eisen, Ferritin, Calcium und Parathormon zu den jeweiligen Nachuntersuchungs-Zeitpunkten in der SG-Gruppe

Laborparameter: SG	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Perzentile		
				25	50	75
Eisen [µg/dl] präOP	63,437	60,000	22,0289	49,000	60,000	81,000
Eisen NU1	59,214	63,500	20,3136	51,750	63,500	66,500
Eisen NU2	69,385	65,500	23,4369	53,750	65,500	83,750
Eisen NU3	67,971	71,000	28,2941	43,500	71,000	87,500
Eisen NU5	72,716	67,500	31,9540	46,000	67,500	95,500
Eisen NU6	74,553	71,000	35,2166	48,000	71,000	102,000
Ferritin [ng/ml] prä OP	178,000	84,000	216,7450	57,750	84,000	295,750
Ferritin NU1	199,153	155,500	184,7212	78,000	155,500	261,750
Ferritin NU2	133,140	110,000	109,3630	46,500	110,000	219,500
Ferritin NU3	117,892	78,000	110,7622	27,000	78,000	185,000
Ferritin NU5	119,111	69,000	142,0926	18,500	69,000	171,000
Ferritin NU6	106,462	65,000	101,5690	21,000	65,000	188,000
Calcium [mmol/l] prä OP	2,340	2,340	,1065	2,270	2,340	2,418
Calcium NU1	2,996	2,370	5,8932	2,308	2,370	2,450
Calcium NU2	2,369	2,350	,1715	2,280	2,350	2,420
Calcium NU3	2,345	2,360	,1160	2,270	2,360	2,410
Calcium NU5	2,328	2,315	,0976	2,270	2,315	2,390
Calcium NU6	2,310	2,300	,1127	2,245	2,300	2,385
Parathormon [pg/ml] NU3	65,857	56,600	30,2897	44,300	56,600	74,700
Parathormon NU5	67,903	61,800	33,2862	48,375	61,800	76,600
Parathormon NU6	72,165	59,900	75,9807	43,025	59,900	73,250

Tabelle 22 Übersicht über Median, Quartile, Mittelwert und Standardabweichung von Vitamin D3, Vitamin B12, Folsäure, Triglyceride, HbA1c und Harnsäure zu den jeweiligen Nachuntersuchungs-Zeitpunkten in der SG-Gruppe

<i>Laborparameter: SG</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Standardabweichung</i>	<i>Perzentile</i>		
				<i>25</i>	<i>50</i>	<i>75</i>
VitD3 [µg/l] NU3	20,58	17,60	13,177	11,50	17,60	27,10
VitD3 NU5	26,944	23,100	14,8914	17,500	23,100	34,800
VitD3 NU6	21,247	16,100	16,3712	9,675	16,100	28,200
VitB12 [pg/ml] NU3	403,073	324,500	333,2204	256,250	324,500	419,500
VitB12 NU5	403,170	305,500	338,8552	233,250	305,500	441,250
VitB12 NU6	388,340	339,000	276,2819	251,000	339,000	427,000
Folsäure [ng/ml] NU3	7,425	5,725	4,8984	3,845	5,725	8,985
Folsäure NU5	7,972	6,350	4,6408	4,720	6,350	10,630
Folsäure NU6	7,580	6,650	3,7644	5,030	6,650	9,110
Triglyceride [mg/dl] prä OP	175,173	149,000	104,7032	106,250	149,000	211,000
Triglyceride NU3	120,026	105,000	66,6746	76,500	105,000	144,000
Triglyceride NU5	109,262	95,000	54,7632	75,500	95,000	128,000
Triglyceride NU6	99,595	72,000	69,2156	63,000	72,000	108,500
HbA1c [%] prä OP	6,206	5,900	1,2817	5,600	5,900	6,350
HbA1c NU3	5,447	5,300	,7395	5,000	5,300	5,600
HbA1c NU5	6,263	5,200	5,9157	5,000	5,200	5,500
HbA1c NU6	5,251	5,300	,4361	5,000	5,300	5,500
Harnsäure [mg/dl] prä OP	6,470	6,500	1,6067	5,200	6,500	7,500
Harnsäure NU1	7,591	7,100	2,1987	5,900	7,100	9,125
Harnsäure NU2	6,297	6,150	1,7305	5,075	6,150	7,325
Harnsäure NU3	5,920	5,700	1,6880	4,800	5,700	6,900
Harnsäure NU5	5,178	5,000	1,4101	4,175	5,000	6,125
Harnsäure NU6	4,712	4,500	1,1994	3,750	4,500	5,500

Tabelle 23 Übersicht über Median, Quartile, Mittelwert und Standardabweichung von Eisen, Ferritin, Calcium, Parathormon und Vitamin D3 zu den jeweiligen Nachuntersuchungs-Zeitpunkten in der RYGB-Gruppe

<i>Laborparameter: RYGB</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Standardabweichung</i>	<i>Perzentile</i>		
				25	50	75
Eisen [µg/dl] prä OP	57,100	51,000	21,2626	38,750	51,000	72,250
Eisen NU1	46,615	47,000	14,0329	34,500	47,000	52,000
Eisen NU2	63,522	66,000	21,1249	47,000	66,000	76,000
Eisen NU3	63,823	57,500	24,8369	43,000	57,500	84,250
Eisen NU5	72,691	66,000	37,9541	48,000	66,000	96,000
Eisen NU6	77,067	69,000	34,1386	53,500	69,000	100,750
Ferritin [ng/ml] prä OP	128,143	41,000	183,4398	35,000	41,000	169,000
Ferritin NU1	96,254	71,000	75,6500	39,000	71,000	146,000
Ferritin NU2	82,244	62,000	61,8998	32,000	62,000	116,500
Ferritin NU3	94,046	61,000	101,4440	29,500	61,000	133,500
Ferritin NU5	76,216	51,000	91,5806	20,000	51,000	106,000
Ferritin NU6	49,633	25,500	52,3453	11,000	25,500	73,750
Calcium [mmol/l] präOP	2,331	2,340	,1245	2,240	2,340	2,410
Calcium NU1	2,350	2,340	,1326	2,290	2,340	2,415
Calcium NU2	2,347	2,340	,1591	2,260	2,340	2,410
Calcium NU3	2,337	2,330	,1247	2,280	2,330	2,400
Calcium NU5	2,295	2,300	,2010	2,230	2,300	2,410
Calcium NU6	2,310	2,315	,1161	2,230	2,315	2,400
Parathormon [pg/ml] NU3	60,828	57,500	20,7583	45,075	57,500	73,200
Parathormon NU5	60,788	54,050	26,0760	42,600	54,050	72,775
Parathormon NU6	60,844	53,750	25,1437	42,550	53,750	78,375
VitD3 [µg/l] NU3	23,14	20,30	13,042	12,33	20,30	32,98
VitD3 NU5	22,623	18,250	15,2157	11,675	18,250	32,025
VitD3 NU6	28,133	23,800	18,5773	14,250	23,800	40,150

Tabelle 24 Übersicht über Median, Quartile, Mittelwert und Standardabweichung von Vitamin B12, Folsäure, Triglyceride, HbA1c und Harnsäure zu den jeweiligen Nachuntersuchungs-Zeitpunkten in der RYGB-Gruppe

<i>Laborparameter: RYGB</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Standardabweichung</i>	<i>Perzentile</i>		
				25	50	75
VitB12 [pg/ml] NU3	430,012	322,500	357,9249	256,000	322,500	455,500
VitB12 NU5	411,468	306,500	344,5866	237,750	306,500	440,000
VitB12 NU6	405,816	320,000	325,4690	249,000	320,000	479,250
Folsäure [ng/ml] NU3	7,916	6,580	4,0900	5,420	6,580	9,550
Folsäure NU5	9,158	7,640	4,7247	5,213	7,640	11,673
Folsäure NU6	10,301	9,545	5,3735	5,480	9,545	13,763
Triglyceride [mg/dl] präOP	157,202	131,500	85,6750	101,000	131,500	199,250
Triglyceride NU3	110,826	106,000	51,4776	74,000	106,000	127,000
Triglyceride NU5	105,477	80,000	83,2906	60,000	80,000	121,000
Triglyceride NU6	94,476	87,000	48,4816	66,500	87,000	116,000
HbA1c [%] prä OP	6,128	5,650	1,3213	5,275	5,650	6,525
HbA1c NU3	5,452	5,200	,9200	4,950	5,200	5,500
HbA1c NU5	5,366	5,200	,7331	5,000	5,200	5,500
HbA1c NU6	5,448	5,300	,7261	5,100	5,300	5,800
Harnsäure [mg/dl] prä OP	5,729	5,800	1,2953	4,800	5,800	6,350
Harnsäure NU1	6,218	5,700	1,8373	4,850	5,700	7,400
Harnsäure NU2	5,443	5,200	1,5661	4,225	5,200	6,550
Harnsäure NU3	4,933	4,900	1,1252	4,250	4,900	5,750
Harnsäure NU5	4,516	4,500	1,3051	3,500	4,500	5,300
Harnsäure NU6	4,288	4,300	1,3421	3,400	4,300	5,000

7.2 Nachuntersuchungsbogen

Nachuntersuchungsbogen

OP - Datum

Patienten - Daten

aktuelles Gewicht

Gewichtsreduktion / EWL

Kardiovaskuläre Vorerkrankung

Pulmonale Vorerkrankung

Gastrointestinale Vorerkrankung

Metabolische Vorerkrankung

Nummerierung	Definition
0	= keine Vorerkrankung
1	= keine Veränderung der Vorerkrankung
2	= Verbesserung der Vorerkrankung
3	= Verschlechterung der Vorerkrankung
Zusatz 1	= gleiche Medikation
Zusatz 2	= reduzierte Medikation
Zusatz 3	= Medikation abgesetzt

EORTC - T...

Selbsthilfegruppe (ja / nein)

Abbildung 23 postoperativer Nachuntersuchungsbogen zur Kontrolle des Verlaufs von Komorbiditäten

8. Veröffentlichungen

„Vergleich von Malnutrition und metabolischen Komorbiditäten nach Sleevegastrektomie versus Magenbypass: 2 Jahres Nachuntersuchung“

M.Ahrens¹, L.Tetzel¹, M.Laudes², W.von Schönfels¹, D.Schulte², T.Becker¹, C.Schafmayer¹, J.-H.Beckmann¹

¹*Campus Kiel, Universitätsklinik Schleswig Holstein, Kiel,*

²*Campus Kiel, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Kiel*

(Abstract-ID:307)

- 1) Poster-Präsentation auf dem 134. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 03/2017, München

Verleihung des Posterpreises 2017 der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Titel:

„Vergleich von Malnutrition und metabolischen Komorbiditäten nach Sleevegastrektomie versus Magenbypass: 2-Jahres-Nachuntersuchung“

- 2) 199. Tagung der Vereinigung Norddeutscher Chirurgen 06/2017, Osnabrück

9. Danksagung

Für das Zustandekommen der vorliegenden Dissertation möchte ich einigen Beteiligten herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Matthias Laudes für die Bereitstellung des interessanten Promotionsthemas, für die hervorragende Betreuung und für die konstruktive Korrektur, die meine Dissertation inhaltlich sehr bereichert hat.

Auch möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas Becker, Direktor der Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, für die Erlaubnis der Durchführung dieser Arbeit an seiner Klinik bedanken.

Für die Überlassung dieses Dissertationsthemas, die fachliche Unterstützung und für die engagierte Förderung danke ich herzlich meinem Betreuer Dr. med. Markus Ahrens.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. Sandra Freitag-Wolf, Institut für Medizinische Informatik und Statistik, für die professionelle Beratung bei der statistischen Auswertung der Daten bedanken.

Ein sehr großer Dank gilt allen lieben Freundinnen und Freunden, besonders auch Moritz, die mir während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit stets motivierend und ermutigend zur Seite gestanden haben.

Schließlich danke ich von ganzem Herzen meinen Eltern für die einzigartige Begleitung und bedingungslose Unterstützung während meines gesamten akademischen Werdeganges. Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.

»Es ist nicht gut, daß der Mensch alleine sei, und besonders nicht, daß er alleine arbeite; vielmehr bedarf er der Teilnahme und Anregung, wenn etwas gelingen soll.«¹

¹ Johann Wolfgang von Goethe

10. Lebenslauf

Laura Tetzl geboren am 21.02.1989 in Berlin

Hochschulstudium

10.2008 - 07.2015 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

07.2012 - 04.2013 Université de Bretagne Occidentale Brest (Frankreich)

Erasmus-Semester

Berufliche Tätigkeit

seit 11.2016 Assistenzärztin Orthopädie und Endoprothetik
Clinique Mutualiste Eugène André, Lyon, Frankreich

05.2016-11.2016 Assistenzärztin Urologie
Hôpital St. Joseph-St. Luc, Lyon, Frankreich

Praktisches Jahr

05.2014 - 09.2014 **Chirurgie / Centre Hospitalier Universitaire de Lyon Sud** (Frankreich)

12.2014 - 04.2015 **Radiologie / Universitätsklinikum Schleswig-Holstein**, Campus Kiel

12.2014 - 04.2015 **Innere Medizin / Städtisches Krankenhaus Kiel**

Famulaturen

02. - 03.2011 **Radiologie / Radiologische Diagnostik A. Gierke**, Berlin

07. - 08.2011 **Kinderchirurgie / Universitäts-Kinderspital Basel**, Schweiz

02 - 03.2012 **Orthopädie und Traumatologie / Sentara Norfolk General Hospital**, Norfolk (USA)

02. - 03.2013 **Nuklearmedizin und Innere Medizin / Centre Hospitalier Universitaire**, Brest (Frankreich)

**Praktische
Erfahrungen**

- 2010 - 2013 **Wissenschaftliche Hilfskraft / Christian-Albrechts-Universität zu Kiel**
- Tutor Physiologisches und Anatomisches Institut
- 2010-2012 **Extrawache / Deutsches Rotes Kreuz**
09. - 11.2013 **Operationsassistentin / HELIOS Kliniken Damp**

**Förderungs-
Stipendien**

- 07.2012 - 04.2013 Erasmus- Stipendium, Université Occidentale de Brest, Bretagne
05. - 09.2015 Stipendium der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel für ein PJ-Tertial im Ausland
- 06.2015 Stipendiatin Patenschaft-Programm der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (Prof. Dr. Dunst, UKSH, Kiel)

Laura Tetzl