

Aus der Klinik für Innere Medizin I
mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie,
internistische Intensivmedizin, Endokrinologie, Infektiologie,
Rheumatologie, Ernährungs- und Altersmedizin
(Direktor: Professor Dr. med. S. Schreiber)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Kalzium-, Vitamin D- und Parathormon-Status vor sowie nach
tagesklinischer Adipositasstherapie im Vergleich zu bariatrischen
Operationen:
Metaanalyse und evidenzbasierter systematischer Review**

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

vorgelegt von

Dhifa Witt

aus Bagdad

Kiel 2022

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Matthias Laudes

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Jan Henrik Beckmann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.07.2023

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 14.04.2023

gez.:

Prof. Dr. med. Stefan Schreiber

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund und Epidemiologie	1
1.2 Definition und Klassifikation der Adipositas	1
1.3 Ursachen und Folgeerscheinungen der Adipositas	2
1.4 Therapieoptionen	3
1.4.1 Konservative Therapieformen	4
1.4.2 Bariatrisch - chirurgische Verfahren.....	6
1.5 Fragestellung	16
2 Material und Methoden.....	17
2.1 Systematischer Review und Metaanalyse	17
2.2 Methodik für die Durchführung einer Metaanalyse	18
2.2.1 Formulierung der Suchfrage.....	18
2.2.2 Literaturrecherche sowie Ein- und Ausschlusskriterien.....	18
2.3 Datenanalyse	22
2.3.1 Datenextraktion.....	22
2.3.2 Kriterien zur Bewertung der Qualität der Studien.....	23
2.4 Statistik und Darstellung des Vorgehens	24
2.5 Retrospektive Datenerhebung.....	25
2.5.1 Die Stichprobe	26
2.5.2 Erhobene Daten.....	26
2.5.3 Behandlungsdauer	26
2.5.4 Laboranalytik.....	26
2.5.5 Statistische Auswertung	27

3	Ergebnisse	28
3.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	28
3.1.1	Beschreibung der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien	29
3.1.2	Beschreibung der ausgeschlossenen Studien in der Metaanalyse	33
3.2	Studienmerkmale und Studienqualität	35
3.3	Metaanalyse der eingeschlossenen Studien	40
3.3.1	Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien in der Metaanalyse in tabellarischer Form	40
3.3.2	Ergebnisse der Metaanalyse	42
3.3.3	Funnel Plot Darstellung	44
3.3.4	Risk of Bias Bewertung	46
3.4	Ergebnisse der retrospektive Datenerhebung	47
3.4.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs	48
3.4.2	Zeitlicher Verlauf	49
4	Diskussion	54
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse der Metaanalyse und der retrospektiven Datenerhebung	54
4.2	Limitation der Studie	55
4.2.1	Anzahl der eingeschlossenen Studien in der Metaanalyse	55
4.2.2	Studiendesign	56
4.2.3	Qualität der eingeschlossenen Studien	57
4.3	Diskussion der Ergebnisse der Metaanalyse	58
5	Zusammenfassung	63
6	Literaturverzeichnis	65
7	Anhang	73
8	Danksagung	81
9	Veröffentlichungen	82

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BMD	bone mineral density
BMI	Body-Mass-Index
BPD-DS	Biliopankreatische Diversion mit Duodenal switch
Ca	Kalzium
CEBM	Centre for Evidence Based Medicine
DAG	Deutsche Adipositas Gesellschaft
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
dl	Deziliter
EPHPP	Effective Public Health Practice Project
EPHPP-QAT	Effective Public Health Practice Project-Quality assessment tool
EWL	Excess Weight Loss
FeSO ₄	Eisen(II)-sulfat
g	gramm
GB	gastric banding
GERD	gastroesophageal reflux disease
IF	Intrinsic Factor

IOM	Institute of Medicine
kcal.....	Kilokalorien
kg.....	Kilogramm
l.....	Liter
LAGB	Laparoskopisch verstellbares Magenband
LCD.....	Low Calorie Diet
LELF	liquid low-energy formula
M.....	männlich
MD	Mittelwertdifferenz
ml.....	Milliliter
n.a.....	nicht anwendbar
ng.....	Nanogramm
nmol	Nanomol
OECD.....	Organisation for Economic Co-Operation and Development
pg.....	Pikogramm
PRISMA	Preferred-Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
PTH.....	Parathormon
RCT.....	Randomisierte kontrollierte Studie
RYGB	Roux-en-Y-Magenbypass
SD	Standardabweichung
sHPT	sekundären Hyperparathyreoidismus
Typ 2-DM.....	Typ 2-Diabetes Mellitus
ug.....	Mikrogramm

vgl.vergleiche

VLCDVery Low Calorie Diet

vs.versus

W..... Weiblich

WHO World Health Organization

z. B..... zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schlauchmagen	7
Abbildung 2: Roux-en-Y- Magenbypass	8
Abbildung 3: Biliopankreatische Diversion	9
Abbildung 4: verstellbares Magenband	10
Abbildung 5: Endogene Synthese von Vitamin D3.....	14
Abbildung 6: Suchstrategie für die Recherche in PubMed.....	19
Abbildung 7: Suchstrategie für die Recherche in Web of Science.....	20
Abbildung 8: Suchstrategie für die Recherche in Cochrane Library	21
Abbildung 9: Prisma Flussdiagramm der Literaturrecherche	28
Abbildung 10: Forest Plot zur Kalziumauswertung prä- vs. postoperativ.....	43
Abbildung 11: Forest Plot zur Vitamin D3 Auswertung prä- vs. postoperativ	43
Abbildung 12: Forest Plot zur Parathormon Auswertung prä- vs. postoperativ.....	44
Abbildung 13: Der Funnel Plot für die Parathormon Studien.....	45
Abbildung 14: Der Funnel Plot für Kalzium Studien	46
Abbildung 15: Bewertung des Risk of Bias und der Qualität der eingeschlossenen Studien mit EPHPP-QAT	47
Abbildung 16: Geschlechtsverteilung der Studienpopulation	48
Abbildung 17: Altersverteilung der Studienpopulation	49
Abbildung 18: Boxplotdarstellung für Vitamin D3 zu den verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung.....	50
Abbildung 19: Boxplotdarstellung für Parathormon zu den verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung.....	52
Abbildung 20: Boxplotdarstellung für Kalzium zu den verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gewichts-Klassifikation und Begleiterkrankungen anhand des BMI	2
Tabelle 2: Relatives Risiko für Adipositas-assoziierte Erkrankungen [7].....	3
Tabelle 3: Energiedichte (in kcal/100 g) einiger ausgewählter Lebensmittel.....	5
Tabelle 4: Einteilung der Bariatrische Verfahren nach dem Wirkprinzip	7
Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien	22
Tabelle 6: Evidenzklassifikation das Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM) ..	23
Tabelle 7: Referenzbereiche von Kalzium, Vitamin D und Parathormon	26
Tabelle 8: Merkmalen der eingeschlossenen Studien	36
Tabelle 9: Qualitätsbewertung mit Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool for Quantitative Studies (EPHPP-QAT)	39
Tabelle 10: Empfehlungsgrad nach dem Oxford Centre of Evidenz Based Medicine und Gesamtergebnis des Global Rating	40
Tabelle 11: Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien in der Metaanalyse	41
Tabelle 12: Geschlechts- und Altersverteilung der Studienpopulation	48
Tabelle 13: Tabellarische Darstellung der Median, Quartile, Mittelwert und Standardabweichung für Vitamin D	50
Tabelle 14: Tabellarische Darstellung der Median, Quartile, Mittelwert und Standardabweichung für Parathormon	51
Tabelle 15: Tabellarische Darstellung der Median, Quartile, Mittelwert und Standardabweichung für Kalzium	53
Tabelle 16: VitD3 eigene Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien.	59
Tabelle 17: Kalzium eigene Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien.	61
Tabelle 18: Parathormon eigene Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien.....	62

1 Einleitung

1.1 Hintergrund und Epidemiologie

Die Fettleibigkeit (Adipositas, lateinisch *adeps* „Fett“) ist ein stetig weltweit zunehmendes und immer größer werdendes gesundheitliches Problem. Mit Blick auf die heutigen Lebensumstände, das vielfältige Angebot an Lebensmitteln verbunden mit Mangel an körperlicher Aktivität führt dies auf lange Sicht zu einer unausgewogenen Energiebilanz mit erhöhtem Körperfettanteil. Sowohl in den Industrie- als auch in den Entwicklungsländern leiden unterschiedliche Altersgruppen an Adipositas. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) bezeichnete bereits 1997 die Adipositas offiziell zur globalen Epidemie [1].

In den OECD-Ländern sind mehr als jeder zweite Erwachsene und fast jedes sechste Kind übergewichtig oder fettleibig, dies bestätigt der Gesundheitsbericht der Organisation für Wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) [2]. Die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS), welche von 2008 bis 2011 durchgeführt wurde, belegt, dass 67,1 % der Männer und 53,0 % der Frauen zwischen 18 und 79 Jahren übergewichtig und mehr als 20 % adipös sind [3].

Adipositas kann zahlreiche Konsequenzen nach sich ziehen, die fast jedes Organ im Körper schädigen. Menschen mit Übergewicht haben gegenüber Normalgewichtigen ein erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes, Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Zusätzlich geht ein erhöhtes Körpergewicht mit vorzeitiger Mortalität und verkürzter Lebenserwartung einher.

Zur Behandlung der Adipositas existieren verschiedene konservative Therapiemöglichkeiten. Wenn diese ausgeschöpft sind oder keinen gewünscht Gewichtsverlust erzielt haben, wird eine bariatrische Operation empfohlen. Bei beiden Therapieformen treten mögliche Nebenwirkungen auf, vor allem sekundärer Hyperparathyreoidismus sowie Mangel an Vitaminen und Nährstoffen. Die vorliegende Arbeit untersucht, inwieweit die Mangelercheinungen nach konservativer und nach operativer Therapie auftreten.

1.2 Definition und Klassifikation der Adipositas

Bei der Adipositas (Fettleibigkeit) handelt es sich um eine Zunahme des Körpergewichtes durch einen Überschuss an Fettgewebe, das gesundheitliche Folgen haben kann [4]. Als Indikator zur Bestimmung von Übergewicht und Adipositas wird der Body-Mass-Index (BMI) herangezogen. Er misst das Gewicht in Kilogramm im Vergleich zur Körpergröße in Meter zum Quadrat.

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

Gemäß Definition der WHO gelten Erwachsene mit einem BMI < 18,5 kg/m² als untergewichtig, ein BMI von über 30 definiert die behandlungsbedürftige Adipositas. Außerdem formiert die WHO eine Zunahme der Begleiterkrankungen bei gleichzeitigem Anstieg des BMI [5-7].

In die Berechnung des BMI gehen nur das Körpergewicht und die Größe ein, andere Faktoren, die das Gewicht beeinflussen können wie Körpermasse, Alter und auch das Geschlecht hingegen werden damit nicht erfasst. Daher ist die alleinige Bestimmung des Körpergewichts anhand des BMI nicht genau und kann zu falschen Therapieempfehlungen führen. Für eine genaue Erfassung werden ergänzende Parameter wie z. B. Oberarmumfang, Hautfaltendicken, Wadenumfang und Taillenumfang herangezogen [8]. Tabelle 1 zeigt den Zusammenhang der Begleiterkrankungen und der einzelnen BMI Klassen.

Tabelle 1: Gewichts-Klassifikation und Begleiterkrankungen anhand des BMI (WHO 2000)

Kategorie	BMI [kg/m ²]	Risiko für Begleiterkrankungen des Übergewichts
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5–24,9	durchschnittlich
1. Übergewicht	25–29,9	gering erhöht
2. Adipositas Grad I	30–34,9	erhöht
3. Adipositas Grad II	35–39,9	hoch
4. Adipositas Grad III	Ab 40	sehr hoch

1.3 Ursachen und Folgeerscheinungen der Adipositas

Adipositas ist eine multifaktorielle, komplexe Erkrankung. Bei der Entstehung der Adipositas wirken verschiedene Faktoren zusammen, die sich auch gegenseitig verstärken und beeinflussen können (oft auch in Kombination). Es gibt solche, die sich gut beeinflussen lassen und solche, die schwer oder gar nicht veränderbar sind. Neben der Ernährung können genetische, epigenetische Lifestyle-Faktoren sowie hormonelle Ursachen, Veränderungen des

Mikrobioms, sozioökonomische und bestimmte Medikamente zu Adiposität führen. Die Adipositas hat nicht nur vielfältige Ursachen, sondern auch weitreichende Folgen. Betroffene leiden unter anderem an Diabetes, Schlaganfällen, kardiovaskulären Erkrankungen, gastroösophagealer Reflux (GERD) sowie Gelenk- und pulmonalen Erkrankungen (weitere siehe Tabelle 2), was die Lebensqualität sowie die Lebenserwartung stark einschränkt [9].

Auch die Entstehung bestimmter Krebsformen wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen. Nach Schätzungen sind 7 % der bei 35–84-Jährigen in Deutschland auftretenden Krebsneuerkrankungen auf Übergewicht zurückzuführen [10].

Weiter zeigte sich in einer Metaanalyse, welche Daten aus 239 prospektiven Studien von Populationen aus Asien, Australien, Neuseeland, Europa und den USA zusammenfasst, die Adipositas mit einer verkürzten Lebensdauer assoziiert [11].

Tabelle 2: Relatives Risiko für Adipositas-assoziierte Erkrankungen [7]

Risiko > 3 Fach erhöht	Risiko 2–3 Fach erhöht	Risiko 1–2 Fach erhöht
Diabetes mellitus	KHK	Carcinom
Cholezystolithiasis	Hypertonie	Polyzystische Ovar Syndrom
Dyslipidämien	Dyslipidämien	Koxarthrose
Insulin Resistenz	Gonarthrose	Rückenschmerzen
Fettleber	Gicht	Infertilität
Schlaf-Apnoe-Syndrom	Refluxösophagitis	Fetopathie

1.4 Therapieoptionen

Die Ziele einer Adipositas-Behandlung sind

- Erreichen und Aufrechterhalten eines gesunden Gewichts
- Verbesserung der allgemeinen Gesundheit
- Minimierung von Komplikationen und mit diesen verbundenen Erkrankungen

Die Therapie wird in zwei Komponenten aufgeteilt, eine konservative und eine operative Methode. Gemäß den Leitlinien zu „Prävention und Therapie der Adipositas“ der DAG hängt die Therapieindikation vom Schweregrad der Adipositas und von den vorliegenden persönlichen Risikofaktoren und Begleiterkrankungen ab [12]. Generell gilt, dass Personen mit einem BMI von 30 kg/m² oder einem BMI zwischen 25–29,5 kg/m² in Verbindung mit Komorbiditäten als behandlungsbedürftig gelten.

1.4.1 Konservative Therapieformen

Die konservativen Therapieansätze beinhalten ein Basisprogramm und eine erweiterte medikamentöse Therapie. Zunächst wird anhand hypokalorischer Ernährung, körperlicher Aktivität sowie Verhaltenstherapie. (zusammengefasst Basisprogramm) versucht, das Gewicht zu reduzieren. Angestrebt innerhalb von 6 bis 12 Monaten werden eine > 5 % Gewichtsreduktion des Ausgangsgewichts bei einem BMI von 25 bis 35 kg/m² bzw., > 10 % des Ausgangsgewichts bei einem BMI > 35 kg/m².

Sollten unzureichende Gewichtsabnahmen durch die erwähnten Basisprogramm-Maßnahmen erzielt werden, kann die nächste Stufe der Therapie mit Medikamenten eskaliert werden [12].

An dieser Stelle wird die Ernährungstherapie näher erläutert, weil sie für diese Arbeit von wichtiger Bedeutung ist.

Ernährungsumstellung:

Eine Senkung der Kalorienzufuhr durch die Umstellung der Ernährungsgewohnheiten unterstützt beim Kampf gegen Übergewicht. Die evidenzbasierten Leitlinien zur Behandlung der Adipositas sehen ein vierstufiges Schema zu einer verminderten Energiezufuhr vor, die von einer Reduktion des Fettanteils der Nahrung bis hin zu Formuladiäten reicht. Damit soll ein tägliches Defizit an Energie von etwa 500 kcal/Tag anvisiert werden, um das Körpergewicht zu reduzieren.

Für jeden Patienten wird eine individualisierte Ernährungsempfehlung, welche die Berücksichtigung des Risikos und die Therapieziele beachtet, erstellt. Um die Compliance dauerhaft zu gewährleisten, wird das soziale Umfeld der Betroffenen in die Therapie mit eingebunden.

Stufe 1: alleinige Reduktion von Fett oder Kohlenhydraten

Durch eine alleinige Verringerung der Fett- und/ oder Kohlenhydrataufnahme kann eine geringere Energieaufnahme herbeigeführt werden. Nordmann et al. haben den Gewichtsverlust bei kohlenhydratarmen vs. fettarmen Diäten verglichen. Die kohlenhydratarmen Diäten führten nach 6 Monaten zu höherem Gewichtsverlust als die fettarme Kost und nach einem Jahr konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Ansätzen festgestellt werden [13].

Stufe 2: Reduktion von Fett und Zucker (geringe Energiedichte)

Auf der zweiten Stufe lässt sich durch eine niedrige Energiedichte der Lebensmittel, insbesondere des Verzehrs von Zucker, zu einer Gewichtsabnahme beitragen. Dieser ist definiert durch den Energiegehalt (in kcal oder kJ) pro Gewichtseinheit (g oder 100 g) [14]. Bestimmt wird sie durch den Fettgehalt, in geringem Maß auch durch Kohlenhydrate oder Proteingehalt [15, 16].

Einige Beispiele für die Einordnung der Lebensmittel in geringe, mittlere sowie höhere Energiedichte nach dem Vorschlag des "Word cancer research fund" (2018) [14, 17] zeigt die Tabelle 3.

Tabelle 3: Energiedichte (in kcal/100 g) einiger ausgewählter Lebensmittel

Niedrige Energiedichte bis 1,5 kcal/g	Gemüse, Kräuter, Pilze, viele Obstsorten
Mittlere Energiedichte – 1,6–2,4 kcal/g	Fleisch und Fisch, Milchprodukte, Nudeln, Reis, Eier
Hohe Energiedichte – > 2,5 kcal/g	Öle, Fette, Samen, Nüsse

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Lebensmittel mit niedriger Energiedichte und einer Reduzierung des Körpergewichts konnte in der Meta-Analyse von Stelmach-Mardas et al. 2016 aufgezeigt werden [18].

Stufe 3: Mahlzeiterersatz durch Formulaprodukte

Eine weitere Strategie, um die Kalorienzufuhr zu senken, kann laut Leitlinien der deutschen Adipositas Gesellschaft DAG durch Ersatz von ein bis zwei der Mahlzeiten durch Formulaprodukte in Form von Pulver oder Riegeln erreicht werden. Dadurch wird bei einer täglichen Energiezufuhr von 1200-1600 kcal bereits nach drei Monaten eine Gewichtsreduktion von 6,5 kg erwartet [19, 20].

Stufe 4: alleinige Ernährung mit Formuladiät (zeitlich begrenzt, 800 bis 1 200 kcal/Tag)

Formuladiäten sind eine Diätvariante, bei der eine drastische Reduktion der täglichen Kalorienaufnahme (800 bis 1200 kcal/Tag) durch Einsatz von sogenannten Formulaprodukten erfolgt.

Differenziert wird zwischen very low calorie Diät (VLCD, < 800 kcal/Tag) und low-calorie Diät oder low-energy liquid-formula (LCD oder LELF, 800–1000 kcal/Tag). Eine kurzfristige Gewichtsreduktion unter VLCD ist zwar größer als unter LCD, langfristig führen aber beide zu ähnlichem Gewichtsverlust [21].

Diäten mit Formularprodukten ermöglichen eine rasche Gewichtsreduktion, sind aber mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen verbunden und sollten unter einer ärztlichen Aufsicht begonnen werden. Zudem empfiehlt der DAG, diese Formuladiäten nur bei Personen mit einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ anzuwenden, bei denen aus medizinischen Gründen eine kurzfristige Gewichtsabnahme gewünscht ist, wenn z. B. eine Operation ansteht. Eine Umstellung auf eine Mischkost sollte nach maximal zwölf Wochen erfolgen.

1.4.2 Bariatrisch - chirurgische Verfahren

Neben den oben erläuterten konservativen Behandlungsformen von Übergewicht und Adipositas ist die Adipositas-Chirurgie eine weitere wichtige Komponente der Therapie. Als Indikation zu einer bariatrischen Chirurgie gelten Menschen mit Adipositas III° oder Adipositas II° mit erheblichen Komorbiditäten (z. B. Typ 2-DM) [12].

Der chirurgische Eingriff wird in der Regel aber erst dann erwogen, wenn die anderen konservativen Therapien erschöpft sind. Unter bestimmten Umständen kann aber auch als primäre Therapie ein operativer Eingriff in Erwägung gezogen werden besonders bei Menschen mit einem BMI $> 50 \text{ kg/m}^2$ oder beim Bestehen von schweren Begleiterkrankungen. Auch bei Personen mit psychosozialen Umständen, die eine Lebensstiländerung als erfolglos in Betracht ziehen, kann eine Operation auch ohne vorangegangene präoperative konservative Therapie sinnvoll sein [12].

Bei der Entscheidung zur bariatrischen Operation ist eine Evaluierung der individuellen Patientensituation vor einer Operation wichtig, um Nutzen und Risiko einer solchen Operation gut abzuwägen. Im Vergleich zur konservativen Therapie erzielen die operativen Therapiemaßnahmen einen deutlichen Gewichtsverlust und wirken sich außerdem günstig auf Begleiterkrankungen auf, insbesondere auf Diabetes, Schlafapnoe und Bluthochdruck [22]. Sie bringen aber verschiedene kurz- und langfristige Risiken und gesundheitlichen Probleme mit sich, auf die im Kapitel 1.4.2.1 genauer eingegangen wird.

Nach ihrem Hauptwirkprinzip wird zwischen restriktiven Verfahren, welche die Nahrungszufuhr durch Verkleinerung des Magenreservoirs begrenzen und malabsorptiven Verfahren, die die Aufnahme von Nahrungsbestandteilen durch Kürzung der Resorptionsstrecke im Dünndarm limitiert, sowie Verfahren, die die beiden Effekte kombiniert, unterschieden. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die adipositaschirurgischen Verfahren.

Tabelle 4: Einteilung der Bariatrische Verfahren nach dem Wirkprinzip in der Therapie der Adipositas

Wirkprinzip	Bariatrische Verfahren
Restriktion	Magenballon Magenband GB Schlauchmagen SG
Malabsorption	Biliopankreatische Diversion nach Scopinaro
Kombinierte Verfahren	Roux-en-Y-Magenbypass RYGB Biliopankreatische Diversion mit Duodenalswitch (BPD-DS)
Sonstige Verfahren	Magenschrittmacher Dünndarm-Bypass

Im Folgenden wird näher auf die vier am häufigsten und gemäß S3-Leitlinie empfohlenen Operationsverfahren eingegangen.

Sleeve-Gastrektomie (Schlauchmagen, SG)

Die Schlauchmagenoperation ist als eigenständiges Operationsverfahren zur Behandlung der Adipositas erst seit wenigen Jahren eingesetzt. Sie wurde ursprünglich als Teil der Biliopankreatischen Diversion mit Duodenal-Switch durchgeführt. Dabei wird mehr als 80 % des Magens entlang der großen Krümmung irreversibel reseziert, das verbleibende Magenvolumen beträgt etwa 200 ml (vgl. Abb. 1) [23]. Die Operation gehört zu den restriktiven Verfahren mit einem zusätzlichen hormonellen Effekt. Durch die Entfernung eines großen Magenanteils wird die Produktion des Hungerhormon Ghrelin reduziert, der v.a. in dem sog. Magenfundus gebildet wird [24]. Dadurch verspüren die Patienten ein vermindertes Hungergefühl. Die SG eignet sich besonders für Patienten mit einem BMI > 60 kg/m² und/oder bei ausgeprägter viszeraler Adipositas. Der Gewichtsverlust ein Jahr nach einer SG Operation beträgt laut Shi et al. circa 59,8 % [25], bei Piechotka et al. circa 63 % [26].



Abbildung 1: Schlauchmagen [23]

Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB)

Mit einem Anteil von 49,4 % stellt die Magenbypass-Operation den am häufigsten durchgeführten bariatrischen Eingriff dar [27]. Die proximale Roux-Y-Magen-Bypass (pRYGB) gilt als Goldstandard und ist die am häufigsten durchgeführte Variante der Magenbypässe. Mason und Ito waren die ersten, die das Verfahren im Jahr 1967 und 1969 mit relativ großem Pouch Volumen beschrieben, seitdem erfuhr der RYGB eine Reihe von Modifikationen. Heutzutage wird sich an der laparoskopischen Modifikation von Wittgrove aus den 1990er Jahren orientiert [28].

Dabei wird zunächst mit einem Klammernahtinstrument, der circa 15-20 ml kleine Magenpouch gebildet. Des Weiteren wird der Dünndarm in zwei Segmente unterteilt, das aborale Ende wird mit dem kleinen Magenpouch verbunden, das andere wird in einer Seit-zu-Seit-Anastomose mit dem andere Dünndarmende verbunden. Durch diese Verfahren werden rund 1,5 m Dünndarm umgangen und somit findet auf dieser Strecke keine Resorption statt, was zu einem signifikanten Gewichtsverlust führt [29]. Auch eine Verbesserung von T2DM, arterielle Hypertonie und anderen Adipositas assoziierten Komorbiditäten nach einer pRYGB wird beschrieben [30, 31]. In Abbildung 2 ist die RYGB schematisch dargestellt.

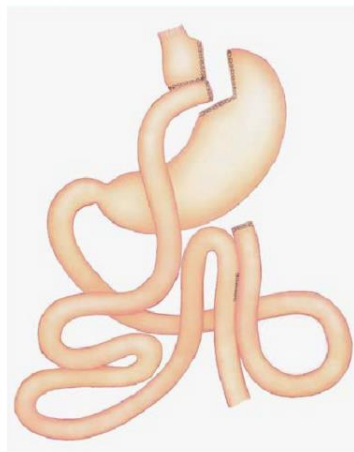


Abbildung 2: Roux-en-Y- Magenbypass [23]

Biliopankreatische Diversion (BPD) mit Duodenalswitch (DS) bzw. BPD-DS

Die laparoskopisch durchgeführte Biliopankreatische Division mit Duodenalswitch (BPD-DS) ist ein weltweit selten und aufwendiger Operationseingriff, bei dem zunächst anlog zur Schlauchmagenoperation der Magen verkleinert wird. Wenn kein suffizienter Gewichtsverlust erzielt werden konnte, erfolgte eine Duodenalswitch. Hier werden das Duodenum und das Jejunum nach Durchtrennung postpylorisch bzw. vor der Ileozäkalklappe anastomosiert. Eine zweite Anastomose wird zwischen Jujnuum und Ileum gebildet [23]. Die Länge der sogenannten Common Channel ist dabei mit 100 cm sehr kurz, was zu relevanter Malabsorption von Fett und Vitaminen führen kann. Die BPD-DS wird daher weltweit selten durchgeführt, sie macht ca. 2 % aller bariatrischen Eingriffe aus [32]. Durch das restriktive und das malabsorptiven Wirkprinzip des BPD-DS kann eine Reduktion an Übergewicht von 70,1 % erreicht werden [33]. Es ist damit das Verfahren mit den effektivsten Ergebnissen.

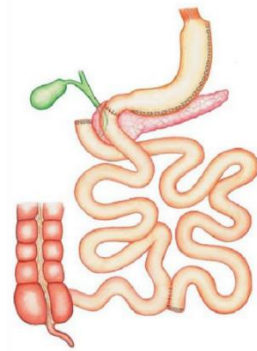


Abbildung 3: Biliopankreatische Diversion [23]

Laparoskopisch verstellbares Magenband (LAGB)

Eine weitere Variante des adipositaschirurgischen Eingriffs stellte das LAGB dar. Dabei bildet ein verstellbares Silikonband, das unterhalb der Kardia liegt, ein Pouch mit Fassungsvermögen von maximal 15 ml. Die Weite des Bandes lässt sich mit einem subkutanen an der Bauchdecke platzierten Portsystem anpassen (vgl. Abb. 4) [4].

Der erzielte Gewichtsverlust ist am geringsten im Vergleich zu den anderen bariatrischen Eingriffen, außerdem sind häufig durch bandspezifische Komplikationen wie Slipping oder einer Penetration in den Magen Revisionsoperationen erforderlich [28]. Das LAGB wird daher in Deutschland mit abnehmender Tendenz durchgeführt.

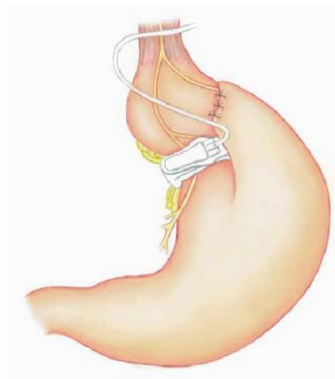


Abbildung 4: verstellbares Magenband [23]

1.4.2.1 Komplikationen

Wie jeder größere chirurgische Eingriff birgt die bariatrische Operation gewisse Risiken. Adipöse Patienten haben zudem aufgrund ihrer Fettmasse sowie Begleiterkrankungen ein viel höheres zusätzliches Risiko, eine postoperative Komplikationsrate zu erleiden. Neben den allgemeinen perioperativen Komplikationen wie Nachblutungen, Wundheilungsstörungen und -infektionen kann die bariatrische Operation mit weiteren Früh- und Spätkomplikationen vergesellschaftet sein. Über all diese Risiken und Komplikationen muss der Patient präoperativ umfassend aufgeklärt werden.

Frühe Komplikationen

Sie treten in den ersten postoperativen Tagen auf. Besonders Anastomoseninsuffizienzen sind eine häufig beschriebene Komplikation, welche unter Umständen eine direkte operative Revision notwendig macht. Neben der Lungenembolie zählten sie zu den am häufigsten für Morbidität und Mortalität führenden Ursachen bei Patienten, die sich einer bariatrischen Operation unterziehen [34]. Ihre Inzidenz liegt bei 0–5,1 %. Klinisch sind Symptome wie Tachykardie, Tachypnoe und Fieber hinweisend. Die Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz kann anhand der Computertomographie des Abdomens mit oralem wasserlöslichem Kontrastmittel gestellt werden. Bei Verdacht auf eine Anastomose- bzw. Klammernahtinsuffizienz ist eine zügige operative Revision indiziert [35].

Seltenere Komplikation eines bariatrischen Eingriffs sind die transfusionspflichtigen Nachblutungen, die bevorzugt an den Klammernahtreihen der Anastomosen und des Restmagens sowie an Milz- oder Mesenterialläsionen auftreten und in 40 % der Fälle eine operative Blutstillung notwendig machen [35].

Spätkomplikationen

Abhängig von der Art des bariatrischen Eingriffes manifestieren sich bei einigen Patienten Wochen bis Jahre nach einer Operation späte Komplikationen. Zu den bedeutenden Spätkomplikationen zählen Dumpingsyndrom, Mangelerscheinungen verschiedener Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente sowie Osteoporose.

Dumpingsyndrom

Das Frühdumping bezeichnet eine beschleunigte Magenentleerung, dabei erreicht die unverdaute hyperosmolare Nahrung den Dünndarm zu schnell, die nach dem Essen einige Symptome wie Erbrechen, Übelkeit, Herzrasen, Konzentrationsstörungen bis hin zur Synkope verursacht. Bei Frühdumping treten unmittelbar postprandial gastrointestinale und vasomotorische Symptome auf.

Beim Spätdumping treten die Beschwerden wie Palpitation, Schwitzen, Herzklopfen, Hunger, Schwäche oder auch Somnolenz erst 2–3 Stunden nach Nahrungsaufnahme auf. Auslöser der Beschwerden sind eine reaktive hypoglykämische Reaktion, die durch schnelle Abgabe von unverdauten Kohlenhydraten an den Dünndarm zu hohen Glukosekonzentrationen im Blut führt, was nachfolgend zu einer vermehrten Insulinausschüttung bis hin zu Hypoglykämie führt [36, 37].

Nährstoffmangel

Nach einer Adipositaschirurgie können langfristig Mangelzustände an Mikro- und Makronährstoffen auftreten; einerseits durch eine verminderte Nahrungsaufnahme nach einem bariatrischen Eingriff und andererseits durch die bariatrische Operation verursachte Veränderung der Nahrungspassage. Diese führen dazu, dass mit der Nahrung Makro- und Mikronährstoffe nicht in ausreichendem Umfang aufgenommen werden. Zudem haben viele Patienten bereits bestehende präoperative Defizite an Mikronährstoffen. Ein Mangel wird oft trotz Überernährung bei Adipositaspatienten beobachtet [38, 39]. An dieser Stelle werden die häufigsten Mikro- und Makronährstoffmängel nach einer bariatrischen Operation dargestellt.

Protein

Der am meiste verbreitete Makronährstoffmangel, der nach adipositaschirurgischen Eingriffen auftritt, ist die Hypoproteinämie. Durch einen Eiweißmangel kann es zu Haarausfall, Muskelabbau sowie Müdigkeit kommen. Eine ausreichender Nahrungseiweißzufuhr, und ggf. Zusatz von Eiweißprodukten kann diesem Mangel entgegenwirken. Zudem sollte bei Patienten mit Proteinmangel der Verzehr von Fisch, Eiern sowie Milchprodukten empfohlen werden. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) empfiehlt bei gesunden Erwachsenen eine Proteinzufuhr von 1,5 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag.

Vitamin B12 (Cobalamin)

An zahlreichen Prozessen im Körper ist Vitamin B12 beteiligt. Es fungiert als Cofaktor der L-Methylmalonyl-CoA-Mutase und der Methionin-Synthase, die für DNA- und RNA-Synthese benötigt werden. Außerdem unterstützt es bei der Umwandlung der Folsäure in seine aktive Form. Vitamin B12 gelangt hauptsächlich über tierische Produkte wie Fleisch, Fisch, Eier und Milch in den menschlichen Körper. In geringen Mengen kann das Vitamin auch in der Darmflora synthetisiert werden. Im Magen wird das an die Nahrungseiweiße gebundene Cobalamin durch HCL und Pepsin gespalten und zum Schutz vor der Magensäure an Haptocorrin gebunden. Im Dudenom wird das Haptocorrin unter dem Einfluss von Pankreasproteasen vom Cobalamin herausgelöst, das freiwerdende Cobalamin verbindet sich nun mit dem im Magen gebildeten Intrinsicem Faktor (IF). Der gebildete Komplex IF-Cobalamin gelangt in das terminale Ileum, wo die Resorption von Vitamin B12 erfolgt. Ja nach Wirkungsprinzip kann eine bariatrische Operation durch verminderte HCL-Produktion verbunden mit reduzierter IF-Synthese zu einem Vitamin B 12 Mangel führen [40]. Mit einer Rate von 33–37 % ist besonderes dieser Mangel nach einer Magenbypass Operation zu beachten [41]. Die DAG empfiehlt eine intramuskuläre Applikation mit 1000–3000 µg alle 3 bis 6 Monate einer oralen Supplementation vorzuziehen [28, 42].

Vitamin D3

Vitamin D ist ein fettlösliches Vitamin, das bei sehr vielen Adipositaspatienten bereits vor einem bariatrischen Eingriff im niedrigen Serum Spiegel vorliegt. Einer Studienübersicht zufolge sind adipöse Personen zu 35 % häufiger von einem Mangel betroffen als Normalgewichtige [43]. Es gibt verschiedene Ursachen, die den Mangel an Vitamin D3 erklären. Eine Hauptursache dieses Mangels liegt laut Mohapatra et al. an einer volumetrischen Verdünnung des endogen produzierten und eingenommenen Vitamin D in der ausgedehnten Fettgewebssmasse bei Fettleibigen. Zudem halten sich Adipositaspatienten nur wenig in der Sonne auf, wodurch es ebenfalls zu einer Vitamin D3-Unterversorgung kommt. Weitere Faktoren, die einen Vitamin D3 Mangel bei Fettleibigen außerdem erklären können, sind eine verringerte Synthese von 25(OH) D durch die Leber aufgrund von Lebersteatose und die potenziell hemmende Wirkung höherer zirkulierender Spiegel von Leptin und Interleukin-6 auf die 25(OH)D-Synthese [44–46].

Im Körper hat dieses Vitamin eine lebenswichtige Funktion bei der Knochenmineralisierung, Kalziumhomöostase und in der Modulation des Immunsystems. Ein Mangel an Vitamin D3 führt folglich durch reduzierte intestinale Absorption von Calcium und Phosphat zu Hypokalzämie, die dann auch wieder eine Stimulation der Parathormon (PTH) Sekretion bewirkt. PTH führt indirekt zur Reifung und Aktivierung der Osteoklasten und damit zur Mobilisierung von Calcium aus den Knochen und eine vermehrte Ausscheidung von Phosphat in den Nieren. Die vermehrte Aktivität der Osteoklasten führt zu lokalen Knochenschwächeherden und verursacht eine Reduktion der Knochenmineraldichte (BMD), was zu Osteopenie und Osteoporose führt [47].

Vitamin D3 spielt weiter eine wichtige Rolle im Immunsystem durch die Inhibition der Produktion proinflammatorischer Zytokine und die Hochregulation der Synthese von antiinflammatorischen Signalmolekülen [48, 49], wirkt bei der unspezifischen und spezifischen Immunabwehr mit und beeinflusst die Differenzierung der Lymphozyten in Th2-Zellen und in regulatorische T-Zellen [49, 50]. Im Falle eines Mangels kann die Funktion des Immunsystems und der Körperabwehr beeinträchtigt werden. Darüber hinaus werden positive Auswirkung und Zusammenhänge zwischen Vitamin D auf Bluthochdruck, Diabetes mellitus Typ 2 sowie kardiovaskulären und Krebskrankheiten beschrieben [51].

Der Körper kann zu 10–20 % Vitamin D als D3 (Cholecalciferol) oder D2 (Ergocalciferol) über die Nahrung aufnehmen und zu 80–90 % wird mithilfe der UV-B-Strahlen der Sonne die sogenannte endogene Synthese betrieben. Hierbei wird aus einer Vorstufe des Vitamins (7-Dehydrocholesterin) in der Haut unter Einwirkung von UV-B-Strahlung das sogenannte Vitamin D3 (Cholecalciferol) hergestellt.

Dieses gelangt gebunden an das Vitamin-D-bindende Protein über das Blut in die Leber und wird zu Calcidiol umgewandelt und dann weiter in der Niere unter Einfluss des Enzyms 1 α -Hydroxylase zum aktiven D3 hydroxyliert (vgl. Abb. 5). Anhand der Messung des 25(OH)D3 im Blutserum, kann der Vitamin-D-Status eines Patienten bestimmt werden.

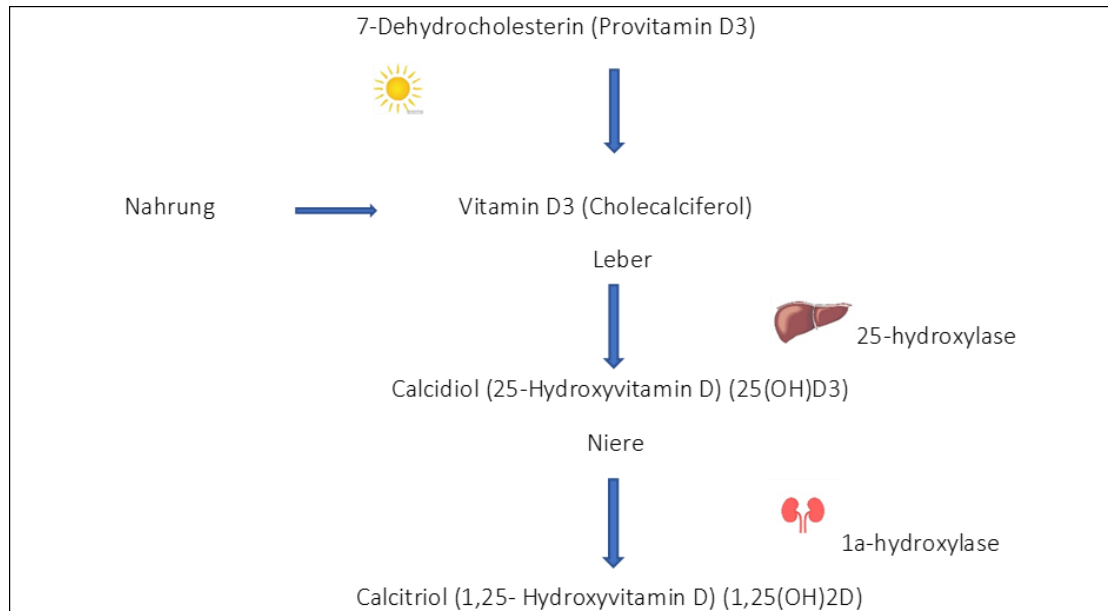


Abbildung 5: Endogene Synthese von Vitamin D3, Eigene Darstellung nach ([48] [52, 53])

Die von dem RKI zur Bestimmung des Vitamin-D-Status herangezogenen Werte orientieren sich an den Werten des US-amerikanischen Institute of Medicine (IOM) zur Knochengesundheit und interpretieren einen Serumwert von < 30 nmol/l bzw. < 12 ng/ml als mangelhafte Versorgung mit Vitamin D. Ein 25(OH)D-Serumwert ab 50 nmol/l bzw. ab 20 ng/ml wird als ausreichend in Bezug auf die Knochengesundheit angesehen [54]. In Deutschland haben mehr als die Hälfte (61,6 %) der Teilnehmer in der DEGS1 Studie einen Serum 25(OH)D-Werte < 50 nmol/l, 30,2 % hatten Werte von < 30 nmol/l und somit eine mangelhafte Vitamin-D-Versorgung. Beeinflusst wird dieser Mangel von Geschlecht, Alter, sozioökonomischem Status und Jahreszeit [55]. Ein bariatrischer Eingriff beeinflusst ebenfalls das Vitamin D negativ. Postoperativ weisen rund 63 % der Patienten einen Mangel an Vitamin-D-Versorgung und rund 69 % einen erhöhten Parathormonspiegel mit Mobilisation von Kalzium aus den Knochen mit einem erhöhten Risiko für Krankheiten wie Osteoporose auf [28].

Folsäure

Folsäure als Vitamin B9 bezeichnet, wird mit der Nahrung aufgenommen und hauptsächlich im Jejunum resorbiert und ist besonders an Prozessen der Zellteilung und Differenzierung beteiligt. Neben reduzierter Magensäure, unzureichender Resorption infolge Ausschaltung des oberen Dünndarms kann auch eine Ernährung mit wenig Gemüse und Salat einen Mangel an Folsäure nach bariatrischen Operationen begünstigen [28,56]. Postoperativ tritt bei etwa jedem fünften Patienten ein Defizit auf [28]. Anzeichen eines Mangels sind Myelopathie, periphere Neuropathie, Restless-leg Syndrom, himbeerrote Zunge, Verwirrtheit und Schwäche [57] [58]. Weitere schwerwiegende Folgen eines manifesten Mangels sind u.a. hyperchromer, makrozytäre Anämie [58].

Kalzium

Auch ein Kalziummangel kann nach einer bariatrischen Operation auftreten. Ein Defizit postoperativ wird verursacht durch verminderte Aufnahme von kalziumhaltigen Nahrungsmitteln infolge postoperativer Unverträglichkeit sowie bei Vitamin-D-Mangel eine induzierte Reduktion der intestinalen Absorption, die normalerweise im Duodenum und proximalen Jejunum stattfindet. Der Körper besteht aus 1 kg Kalziumgehalt, davon sind 99 % als Hydroxyapatit-Kristalle im Knochen gebunden und circa 0,3 % im Intrazellulärraum. Nur 1 % des Gesamtkalziums befindet sich außerhalb des Knochens und hat dort die Konzentration 2,2–2,65 mmol/l. Davon sind 1,1–1,4 mmol/l frei und biologisch aktiv, die andere Hälfte ist proteingebunden, wobei 40 % an Albumin und 10 % komplex gebunden sind. Als Indikator, um eine Hypokalzämie postoperativ festzustellen, eignete sich für die Bestimmung das biologisch aktive Kalzium, da es direkt von Parathormon und 1,25 Dihydroxy-Vitamin D3 gesteuert wird [59].

Die Aufnahme von Kalzium erfolgte über die Nahrung mit einer täglichen oralen Zufuhr zwischen 0,5 und 1,5 g. Davon wird etwa ein Drittel über den Darm und ein weiteres Drittel über die Nieren ausgeschieden. Der Kalziumhaushalt ist komplex und wird durch Parathormon, Vitamin D und Calcitonin beeinflusst, indem sie auf Knochen, Niere und Darm wirken [60]. Er ist von besonderer Bedeutung für die Mineralisierung von Knochen und Zähnen. Kalzium spielt des Weiteren in der Signalübertragung zwischen den Nerven und Muskelzellen eine wesentliche Rolle. Zudem ist er an der Blutgerinnung beteiligt. Postoperativ deuten Beschwerden wie Muskelkrämpfe, Rücken- und Knochenschmerzen oder Gliederschmerzen auf einen Kalziummangel hin, der durch eine Korrektur des Vitamin-D-Mangels sowie die Gabe von $\geq 1,2$ g Kalzium pro Tag behandelt werden kann [59].

Sekundäre Hyperparathyreoidismus

Unter einem sekundären Hyperparathyreoidismus versteht man eine erhöhte PTH-Sekretion als Folge eines erniedrigten Kalziumspiegels, z.B. aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz oder eines Malabsorptionssyndroms. Je nach zugrundeliegender Ursache unterscheidet man zwischen renalen und intestinalen Formen des sekundären Hyperparathyreoidismus. Bei der renalen Ursache kommt es im Rahmen einer Niereninsuffizienz zu Hyperphosphatämie und Hypokalzämie und zum Anstieg des PTH und folglich zur Hyperplasie der Nebenschilddrüse. Die zweite Form des sekundären Hyperparathyreoidismus entsteht bei Mangel an Kalzium und Vitamin D3. Ursachen für einen Vitamin-D-Mangel sind neben einem Malabsorptionssyndrom zu geringe Sonnenexposition, ernährungsbedingte Unterversorgung, Leberzirrhose oder eine Niereninsuffizienz [61]. Vor einer bariatrischen Operation weisen bereits über die Hälfte der Patienten ein sekundäres HPT mit Hypovitaminose D3 [4] auf. Die Prävalenz des sekundären HPT variiert postoperativ und liegt zwischen 21 und 63 % [62]. Ein unkorrigierter sekundärer HPT führt zur Entstehung von Osteoporose, die mit Verringerung der Knochendichte und erhöhtem Frakturrisiko einhergeht. Um einen sHPT nach bariatrischem Eingriff zu vermeiden, muss auf eine ausreichende Vitamin D3–Supplementation geachtet werden [61].

1.5 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit setzte sich aus zwei Teilen zusammen:

Im ersten Teil wird die folgende Forschungsfrage mittels systematischer Übersicht der vorhandenen Literatur sowie einer Metaanalyse geprüft:

Führt die bariatrische Operation zu Änderungen im Kalzium-, Vitamin-D- sowie Parathormon-Status vor im Vergleich zu nach der Operation?

Im zweiten Teil wird anhand einer retrospektiven Analyse von 35 Patientendaten einer tagesklinischen Adipositas-Komplextherapie die folgende Frage geprüft:

Führt eine konservative, VLCD-basierte Adipositas therapie zu Änderungen im Kalzium-, Vitamin D- sowie Parathormon-Status vor im Vergleich zu nach der Therapie?

2 Material und Methoden

Wie oben bereits beschrieben setzt sich die Arbeit aus zwei Teilen zusammen. Zunächst wird anhand der verfügbaren wissenschaftlichen Literatur die aufgestellte Frage in Teil 1 evidenzbasiert überprüft. Zur Beantwortung der Frage im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wird eine retrospektive Datenerhebung einer Stichprobe bestehend aus 35 Patienten durchgeführt. Dabei wurden Laborbefunde zu unterschiedlichen Behandlungszeitpunkten zwischen August 2019 und Februar 2020 am UKSH Campus Kiel erhoben und zum Vergleich der bereits in Kapitel 1 geprüften Fragestellung herangezogen. In Kapitel 2 wird dieser Teil der Arbeit genauer erläutert.

2.1 Systematischer Review und Metaanalyse

Die Grundlage dieser Arbeit bildet ein systematischer Review. Ein solcher systematischer Review (auch engl. Review) beantwortet eine Frage zu einem bestimmten Thema anhand empirischer Belege mit vordefinierten Kriterien. Mittels systematischer Literatursuche werden alle primären Studien zu einer Forschungsfrage identifiziert, und anhand bereits festgelegter Methoden wird die Qualität der gesuchten Studien geprüft und analysiert [63]. Ein systematischer Review bildet die Basis für eine Metaanalyse.

Bei einer Metaanalyse handelt es sich um eine statistische Zusammenfassung der gewonnenen Ergebnisse im Rahmen eines systematischen Reviews. Ein wesentlicher Vorteil der Metaanalysen ist die Erhöhung der Zuverlässigkeit durch Zusammenführen von Ergebnissen aus mehreren kleinen Studien. Denn oft sind Ergebnisse aus kleinen Studien aufgrund geringer Stichprobe unübersichtlich oder liefern keine zuverlässigen Schlüsse. Zudem liefert sie frühzeitig Informationen über das Ausmaß des Nutzens oder Schadens einer Intervention [64].

Anhand der von PRISMA Statement (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) entwickelten Prüfliste [65] wird die Qualität der aufgestellten Frage und die Metaanalyse auf das Vorliegen eines Mangels beurteilt.

2.2 Methodik für die Durchführung einer Metaanalyse

Nach Greenhalgh und Khan et al. [66, 67] sollte bei Erstellung eines systematischen Reviews wie folgt herangegangen werden :

- 1- Formulierung der Suchfrage
- 2- Studienauswahl anhand systematischer Literaturrecherche
- 3- Die Studienqualität kritisch bewerten
- 4- Zusammenfassung der Studienergebnisse
- 5- Diskussion der Ergebnisse

2.2.1 Formulierung der Suchfrage

Die Herangehensweise, um die Forschungsfrage zu entwickeln, berücksichtigt vier Komponenten: die Population, die Intervention, die Endpunkte sowie das Studiendesign.

Führt die bariatrische Operation zu Änderungen im Kalzium-, Vitamin D- sowie Parathormon-Status vor im Vergleich zu nach der Operation?

- Population: Adipositas-Patienten, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen haben
- Die Intervention: bariatrische Operation
- Der Endpunkt: SHPT, Kalzium, Vitamin D

Studiendesign: RCT, RCT ohne Randomisierung, Kohortenstudien, Fall- Kontroll-Querschnitt, Vorher-Nachher-Studien

2.2.2 Literaturrecherche sowie Ein- und Ausschlusskriterien

In der Zeit vom Januar 2020 bis April 2020 erfolgte zum Auffinden der geeigneten Literatur für die Forschungsfrage eine umfassende Suche in den Datenbanken PubMed, Cochrane Library sowie Web of Science. Die verwendeten Suchstrategien zeigen die Abbildung 6, Abbildung 7 und Abbildung 8.

PICO	Searchstring #	Treffer Set	Searchstring	Treffer
Population	((((((((((((((Obesity surgery) OR bariatric surgery) OR Surgery Metabolic) OR "Metabolic Surgery") OR Morbid obesity) AND weight loss surgery) OR "weight loss surgery") OR gastric Bypass) OR "gastric Bypass") OR SHPT) OR Hyperparathyroidism Secondary) OR "Secondary Hyperparathyroidism") OR PTH)	69067	((((((((((((((((((Obesity surgery) OR bariatric surgery) OR Surgery Metabolic) OR "Metabolic Surgery") OR Morbid obesity) AND weight loss surgery) OR "weight loss surgery") OR gastric Bypass) OR "gastric Bypass") OR SHPT) OR Hyperparathyroidism Secondary) OR "Secondary Hyperparathyroidism") OR PTH))) AND (((("Vitamin D"[Mesh]) OR "Calcium"[Mesh]) OR "Parathyroid Hormone"[Mesh])) AND (((((((((((Roux-en-Y-Magenbypass) OR Roux-en-Y- OR Roux-en-Y Gastric Bypass) OR "RYGB") OR Mini Bypass) OR Omega Loop) OR ("Gastric Bypass"[Mesh]) OR "Obesity, Morbid"[Mesh])) OR Adjustable gastric band surgery) OR "Adjustable gastric band" surgery)))) AND (("Long Term Adverse Effects"[Mesh]) OR ("modified values" OR "vitamin d" OR calcium OR parathormone))	236
Intervention	((("Vitamin D"[Mesh]) OR "Calcium"[Mesh]) OR "Parathyroid Hormone"[Mesh])	323540		
Control	((((((((((Roux-en-Y-Magenbypass) OR Roux-en-Y- OR Roux-en-Y Gastric Bypass) OR "RYGB") OR Mini Bypass) OR Omega Loop) OR ("Gastric Bypass"[Mesh]) OR "Obesity, Morbid"[Mesh])) OR Adjustable gastric band surgery) OR "Adjustable gastric band" surgery))	28965		
Outcome	("Long Term Adverse Effects"[Mesh]) OR ("modified values" OR "vitamin d" OR calcium OR parathormone)	632031		

Abbildung 6: Suchstrategie für die Recherche in PubMed

PICO	Searchstring #	Treffer Set	Treffer #Set	Treffer
Population	# 1	TS=Obesity surgery	28,691	215
Population	# 2	ALL=Obesity surgery	62,089	
Population	# 3	TS=Bariatric Surgery OR ALL=Bariatric Surgery	30,184	
Population	# 4	TS=Bariatric Surgery	28,252	
Population	# 5	ALL=Bariatric Surgery	30,184	
Population	# 6	#5 OR #4	30,184	
Population	# 7	TS=metabolic surgery OR ALL=metabolic surgery	77,305	
Population	# 6	#5 OR #4	30,184	
Population	# 7	TS=metabolic surgery OR ALL=metabolic surgery	77,305	
Population	# 8	TS=Morbid obesity OR ALL=Morbid obesity	15,242	
Population	# 9	TS=Weight Loss OR ALL=Weight Loss	192,340	
Population	# 10	TS=Gastric Bypass OR ALL=Gastric Bypass	23,585	
Population	# 11	TS=weight loss surgery OR ALL=weight loss surgery	31,918	
Population	# 12	TS=gastric Bypass OR ALL=gastric Bypass	23,585	
Population	# 13	TS=SHPT OR ALL=SHPT OR TS=secondary hyperparathyroidism OR ALL=secondary hyperparathyroidism	9,441	
Population	# 14	TS=PTH OR ALL=PTH OR TS=Parathyroid Hormone OR ALL=Parathyroid Hormone	51,883	
Population	# 15	#14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1	356,542	
Intervention	# 16	TS=Vitamin D OR ALL=Vitamin D	129,971	
Intervention	# 17	TS=Calcium OR ALL=Calcium	600,885	
Intervention	# 18	TS=Parathyroid Hormone OR ALL=Parathyroid Hormone	41,530	
Intervention	# 19	#18 OR #17 OR #16	723,081	
Controll	# 20	TS=Roux-en-Y OR ALL=Roux-en-Y	12,746	
Controll	# 21	TS=Anastomosis, Roux-en-Y OR ALL=Anastomosis, Roux-en-Y	2,014	
Controll	# 22	TS=Roux-en-Y Gastric Bypass OR ALL=Roux-en-Y Gastric Bypass	9,931	
Controll	# 23	TS=Gastric Bypass OR ALL=Gastric Bypass OR TS=RYGB OR ALL=RYGB	23,761	
Controll	# 24	TS=Mini Bypass OR ALL=Mini Bypass	1,416	
Controll	# 25	TS=Omega Loop OR ALL=Omega Loop	3,174	
Controll	# 26	TS=Adjustable gastric band surgery OR ALL=Adjustable gastric band surgery	3,085	
Controll	# 27	#26 OR #25 OR #24 OR #23 OR #22 OR #21 OR #20	31,970	
Outcome	# 28	TS=Long Term Adverse Effects OR ALL=Long Term Adverse Effects	32,186	
Outcome	# 29	TS= modified values OR ALL=modified values	145,993	
Outcome	# 30	#29 OR #28	178,055	
Outcome	# 31	#30 AND #27 AND #19 AND #15	11	
Outcome	# 32	TS=Vitamin D OR ALL=Vitamin D OR TS=Calcium OR ALL=Calcium	703,248	
Outcome	# 33	#32 OR #29 OR #28	877,343	
Treffer	# 34	#33 AND #27 AND #19 AND #14	215	

Abbildung 7: Suchstrategie für die Recherche in Web of Science

PICO	Searchstring #	Treffer Set	Searchstring	Treffer
Population	1. Obesity/ 2. Bariatric Surgery.mp. or Bariatric Surgery/ 3. metabolic surgery.mp. or Bariatric Surgery/ 4. Morbid obesity.mp. or Obesity, Morbid/ 5. Weight Loss/ or Gastric Bypass/ or Obesity, Morbid/ or weight loss surgery.mp. or Obesity/ 6. gastric Bypass.mp. or Gastric Bypass/ 7. SHPT.mp. 8. secondary hyperparathyroidism.mp. or Hyperparathyroidism, Secondary/ 9. PTH.mp. Or Parathyroid Hormone/	20308	#21. (1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9) #22. (10 or 11 or 12) #23. (13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18) #24. (19 or 20) #25. (21 and 22 and 23 and 24)	363
Intervention	10. Vitamin D/ or Vitamin D.mp. 11. Calcium.mp. or Calcium/ 12. Parathyroid Hormone.mp.	36765		
Controll	13. Roux-en-Y.mp. or Anastomosis, Roux-en-Y/ 14. Roux-en-Y Gastric Bypass.mp. or Gastric Bypass/ 15. Obesity, Morbid/ or RYGB.mp. 16. Mini Bypass.mp. 17. Vitamin D/ or Obesity/ or Gastric Bypass/ or Omega Loop.mp. 18. Obesity, Morbid/ or Adjustable gastric band surgery.mp.	16269		
Outcome	19. Long Term Adverse Effects.mp. or Adult/ 20. Adult/ or Overweight/ or modified values.mp.	327332		

Abbildung 8: Suchstrategie für die Recherche in Cochrane Library

Mit Hilfe der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien wurden die gefundenen Studien weiter selektiert.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Erwachsene ≥ 19 Jahre, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen haben	Jugendliche
Studiendesign randomisierte kontrollierte Studien, Kohorten-Studien, Fall-Kontroll-Studien	Studien mit Case-Reports oder Reviews Design
Es wird SHPT als postinterventionell erwähnt	postinterventionell SHPT nicht erwähnt
Nachbeobachtungszeitraum (Follow-up) von mindestens sechs Monate	Follow-up < 6 Monate
Publikationen auf Deutsch, Englisch, Französisch und Spanisch	Publikationen in einer anderen Sprache als Deutsch, Englisch, Französisch und Spanisch

Die Dubletten wurden anhand des Verwaltungsprogramms Citavi aussortiert. Nach Aussortieren der Dubletten verblieben 702 Studien. Nach Sichtung von Titel und Abstract der 702 identifizierten Studien wurden 556 Studien ausgeschlossen. Die verbliebenen Studien wurden im Volltext durchgelesen, diejenigen, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden aussortiert. Insgesamt wurden 12 Volltextartikel als relevant beurteilt.

2.3 Datenanalyse

2.3.1 Datenextraktion

Aus den ausgewählten Studien wurden nach Sicht der Volltexte die relevanten Daten extrahiert und in eine Excel Tabelle überführt (Tabelle 8, Kapitel 3.2). Dabei handelte es sich um Studiendesign, Ort der Studie, Die Patientencharakteristika, Art der Intervention, Länge der Nachbeobachtungszeit und Zielvariablen.

Zudem wurden die Studien aufgrund ihres Designs in Klassen eingeteilt. Hierfür wird das Schema der Evidenzstufen des Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Oxford [68] verwendet. Diese Evidenzhierarchie wurde entwickelt, um die Aussagekraft der ausgewählten Studien dieser Arbeit hinsichtlich des Grades der Verlässlichkeit zuzuordnen. In Tabelle 6 ist die Evidenzklassifikation des Oxford Center dargestellt.

Tabelle 6: Evidenzklassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM)

Evidenzlevel	Studienart
1a	Systematische Übersicht von randomisierten, kontrollierten Studien (mit Homogenität)
1b	Einzelne randomisierte, kontrollierte Studie mit engem Konfidenzintervall
1c	„Alles oder Nichts“-Prinzip
2a	Systematischer Review aus Kohortenstudien (mit Homogenität)
2b	einzelne Kohortenstudie (ebenfalls RCT mit geringer Qualität)
2c	"Outcomes"-Forschung
3a	Systematische Übersicht aus Fall-Kontroll-Studien (mit Homogenität)
3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studie
4	Schlechte Fallserien, Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien
5	Expertenmeinungen ohne ausdrückliche kritische Bewertung

2.3.2 Kriterien zur Bewertung der Qualität der Studien

Die Überprüfung der Eignung eingeschlossener Studien in einen systematischen Review beeinflusst die Ergebnisse. Irreführende Ergebnisse können aus ungeeigneten Studien resultieren. Ein wichtiger Schritt ist es daher, bei Erstellung eines Reviews die Bewertung der Validität der eingeschlossenen Studien einzubeziehen. [63]

Es wird zwischen 2 Formen von Validitäten unterschieden. Eine externe Validität bezieht sich auf die ausgewählte Forschungsfrage, wie passend diese definiert wurde. Die zweite Form wird als interne Validität bezeichnet, die sich auf die korrekte Beantwortung der Fragestellung bezieht. [63]

Mit Hilfe des Globalrating der Checkliste der EPHPP wurden die eingeschlossenen Studien bezüglich ihrer internen Validität bewertet. Das EPHPP ist ein Bewertungsinstrument, das von kanadischen Forschungsteams entwickelt wurde und sich für die Bewertung der Qualität verschiedener Studiendesigns eignet [69, 70].

Das EPHPP beinhaltet 6 Komponenten (A- Selection Bias, B- Studiendesign, C- Confounder, D- Verblindung, E- Datenerhebungsmethoden und F- Studienabbrüche).

Jede Komponente wird je nach zur Verfügung stehenden Informationen in der Studie weiter unterteilt in zwei Fragen. Aus der Bewertung der einzelnen Punkte bildet sich eine gesamte Bewertung (Globalrating) in stark, moderat oder schwach. Dabei werden Studien ohne schwache Punkte qualitativ als hochwertig angesehen und Studien mit zwei schwachen Punkten als niedrig methodische Qualität angesehen [71]. Das Quality Assessment Tool for Quantitative Studies befindet sich im Anhang.

2.4 Statistik und Darstellung des Vorgehens

Im Wesentlichen besteht die Metaanalyse aus zwei Schritten. Zunächst werden die Effektschätzer der einzelnen Studien dargestellt. Im zweiten Schritt wird eine zusammenfassende (gepoolte) Schätzung des Gesamteffekts aus den Effektschätzern der einzelnen Studien berechnet. Dieser Gesamteffektschätzer wird als gewichteter Durchschnitt des Effektes der individuellen Studien betrachtet [63]. Durch eine Metaanalyse lässt sich ein Behandlungseffekt präziser nachweisen, jedoch muss das Variabilitätsausmaß der Effektgrößen in einer Metaanalyse, was man als Heterogenität definiert, erfasst werden. Die Heterogenität kann entstehen bei Ungleichheiten zwischen den Teilnehmern, Interventionen und Endpunkten, was als klinische Heterogenität bezeichnet wird oder, wenn sich Ungleichheiten in der Studienqualität und im Studienaufbau ergeben, was als methodische Heterogenität bezeichnet wird. Ein weiterer Grund für die Entstehung von Heterogenität könnten Ungleichheiten zwischen den Studienergebnissen oder eine Kombination aus klinischer und methodischer Heterogenität sein. Diese Art der Heterogenität wird als statistische Heterogenität beschrieben. Sowohl visuell durch Forest-Plot als auch durch statistische Berechnung kann die statistische Heterogenität ermittelt werden. Dazu kann nach Cochran der Chi-Quadrat-Test oder nach Higgins/Thompson die I^2 -Statistik zur Berechnung angewendet werden. Mit dem Chi-Quadrat -Test wird die Höhe der Variabilität in den Interventionseffekten auf Zufall zurückgeführt. Hingegen wird bei I^2 der Prozentsatz der Variabilität in den gepoolten Studien, die auf statistische Heterogenität und nicht durch Zufall entstanden, geklärt [63]. Dabei kann das Heterogenitätsmaß Werte von 0 % bis 100 % annehmen. Zur Interpretation des I^2 -Maßes wurde die im Cochrane Collaboration Handbook folgenden aufgeführten Klassifizierungen verwendet [63]:

- 0 %–40 % möglicherweise unbedeutende Heterogenität
- 30 %–60 % kann mäßige Heterogenität repräsentieren
- 50 %–90 % kann erhebliche Heterogenität repräsentieren
- 75 %–100 % beträchtliche Heterogenität.

Da unter den Ergebnissen der in einer Metaanalyse einbezogenen Studien eine signifikante Heterogenität vorherrscht, wurde das „Random-Effects“-Modell nach der Simonian und Laird [15] angewendet. Das Random-Effects-Modell (Modell mit zufälligen Effekten) geht davon aus, dass sich die Effekte zwischen den einzelnen Studien unterscheiden und zielt zur Schätzung der Mittelwerte der Verteilung der Effekte ab [73].

Aus den eingeschlossenen Studien in der Metaanalyse wurden die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen für Kalzium, Parathormon sowie für Vitamin-D vor sowie nach einer Adipositas Chirurgie extrahiert.

Zur Literaturverwaltung diente die Software Citavi, Version 5 (Swiss Academic, Zürich). Zur statistischen Datenanalyse und Durchführung der Metaanalyse wurde das Programm Review Manager Version 5.4 der Cochrane Collaboration herangezogen. Die dabei entstandenen Ergebnisse werden graphisch mittels Forest Plots dargestellt. Eine solche graphische Darstellung ermöglicht eine Übersicht der Effektschätzer der einzelnen Studien, die in die Metaanalyse eingeschlossen sind und zusätzlich des gepoolten Schätzers aller Studien zusammen [74]. Typischerweise besteht ein Plot aus einer vertikalen Y-Achse und einer horizontalen X-Achse. Die Effektschätzer der einzelnen Studien werden auf der X-Achse als Quadrate unterschiedlicher Größe repräsentiert, durch das eine waagerechte Linie läuft, welche das Konfidenzintervall beschreibt. Dabei entspricht die Größe der Quadrate dem Gewicht der einzelnen Studien. Je größer das Quadrat desto mehr hat die Studie Gewicht, was eine größere Fallzahl und Präzision des Ergebnisses bedeuteten. Der entstandene Effektschätzer durch die Zusammenfassung (pooling) aller einzelner Studien wird in Form eines Diamanten (Raute) dargestellt [74]. Die vertikale Achse stellt den Nulllinieneffekt dar. Ein statistisch signifikantes Ergebnis wird erreicht, wenn die Raute den Nulllinieneffekt nicht überschneidet [75].

Weiterhin wird die Studie auf das Vorliegen eines Publikationsbias untersucht. Durch die Veröffentlichung von Studien mit positiven bzw. statistisch signifikanten Ergebnissen kann dies zu einer Überschätzung eines Effektes führen [76] und somit ein Publikationsbias entstehen. Eine Möglichkeit, um das Ausmaß eines Publikationsbias in der Metaanalyse abschätzen zu können, ist die grafische Analyse mittels Funnel Plot. Bei diesem Verfahren wird den Effektschätzern der Einzelstudien gegen ihre Varianzen oder die Standardfehler aufgetragen. Dabei haben die kleineren Studien größere Varianz und streuen mehr um den gepoolten Effektschätzer als größere Studien, was sich als Bild eines Trichters („funnel“) ergibt [74]. Ein Funnel Plot wurde in der vorliegenden Metaanalyse nur bei den Studien für Parathormon und Kalzium erstellt. Auf die Erstellung eines Funnel Plots für Vitamin D wird in dieser Arbeit verzichtet, da die eingeschlossene Studienzahl zu gering war. Dieser liefert erst ab einer Studienzahl > 10 Studien aussagekräftige Ergebnisse [63].

2.5 Retrospektive Datenerhebung

In diesem Kapitel wird die bereits in Kapitel 1.5 aufgestellte Frage bei Patienten, die sich zwischen August 2019 und Februar 2020 in der Tagesklinik für Innere Medizin des Universitätsklinikum Kiel einer VLCD unterzogen haben, geprüft. Für jeden Patienten werden anhand retrospektiver Analyse die Laborchemischen Parameter (Kalzium, Vitamin D3 und Parathormon) in Bezug auf die Behandlungsdauer ermittelt.

2.5.1 Die Stichprobe

Eine anonymisierte Liste von Patienten, die sich einer VLCD unterzogen haben, erstellt. Die Patientenzahl betrug $n = 35$. Davon waren 15 Männer und 20 Frauen. Das Durchschnittsalter der Stichprobe betrug 45,11 Jahre. Der Beobachtungszeitpunkt war die Behandlungsdauer in der Tagesklinik für die Innere Medizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein.

2.5.2 Erhobene Daten

Im Zeitraum von August 2019 bis Februar 2020 wurden retrospektiv folgende Daten von 35 Patienten erhoben:

- Patientenalter
- Aufnahmedatum
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Labor ID Nummer
- Kalzium, Vitamin D sowie Parathormon zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlungen:
 - Zu dem Beginn der Behandlung T0
 - 12 Wochen nach der Behandlung T12
 - Zum Ende der Behandlung T26

2.5.3 Behandlungsdauer

Die Untersuchung erstreckte sich über eine Zeitachse von 6 Monaten: Zu Behandlungsbeginn, drei Monate nach der Behandlung und zum Behandlungsende, nachfolgend als Zeitraum T0, T12 und T26 in dieser Reihenfolge bezeichnet.

2.5.4 Laboranalytik

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurde eine Blutabnahme durchgeführt und mittels gängiger labortechnischer Methoden des Labors des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein analysiert. Laborchemisch wurden Kalzium-, Vitamin D-sowie die Parathormon-Werte erhoben. Als Normalwerte gelten die in Tabelle 7 dargestellten Referenzbereiche.

Tabelle 7: Referenzbereiche von Kalzium, Vitamin D und Parathormon

Laborparameter	Referenzbereich
Calcium (ionisiert)	1,16–1,32 mmol/l
Parathormon	15–65 ng/l
Vitamin D3	20–70 µg/l

2.5.5 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden in anonymisierter Form in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel Versionen 2016 und später 2021) erfasst und für die statistische Auswertung in das SPSS Programm (Version 28.0, IBM, USA) importiert.

Um die Ergebnisse graphisch darzustellen, wurde für die kategorialen Variablen ein Balkendiagramm und für die stetigen Variablen ein Boxplot verwendet. Anhand dieses graphischen Verfahrens können die ersten optischen Eindrücke der Verteilung gewonnen werden. Für alle Variablen wurden die Mittelwerte und die Standardabweichung bestimmt.

Darüber hinaus erfolgte der Vergleich der Mittelwerte bei Normalverteilung der Variablen in dieser Studie mit Hilfe des T-Tests. Zur Überprüfung der Signifikanz der Ergebnisse einzelner Messtermine jeweils im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 wurde ein Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ festgelegt. Ein Signifikanzwert von $p > 0,05$ wurde als Hinweis auf statistisch nicht signifikante Test-Ergebnisse gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Zum Thema Vergleich von Kalzium-, Vitamin D3-, und Parathormon-Status vor sowie nach bariatrischer Operation wurden insgesamt 814 primäre Studien in den Datenbanken (PubMed/Medline, Web of Science, Cochrane) gefunden. Nach Aussortieren der Dubletten verblieben 702 Studien. Von den 702 Studien wurden 146 Artikel als relevant identifiziert. Die Volltexte der 146 Studien wurden durchgelesen. Die Studien, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden aussortiert. Dabei können, wie in Abbildung 9 dargestellt, 12 Volltextartikel in den systematischen Review und acht Studien in der Metaanalyse als relevant beurteilt werden.

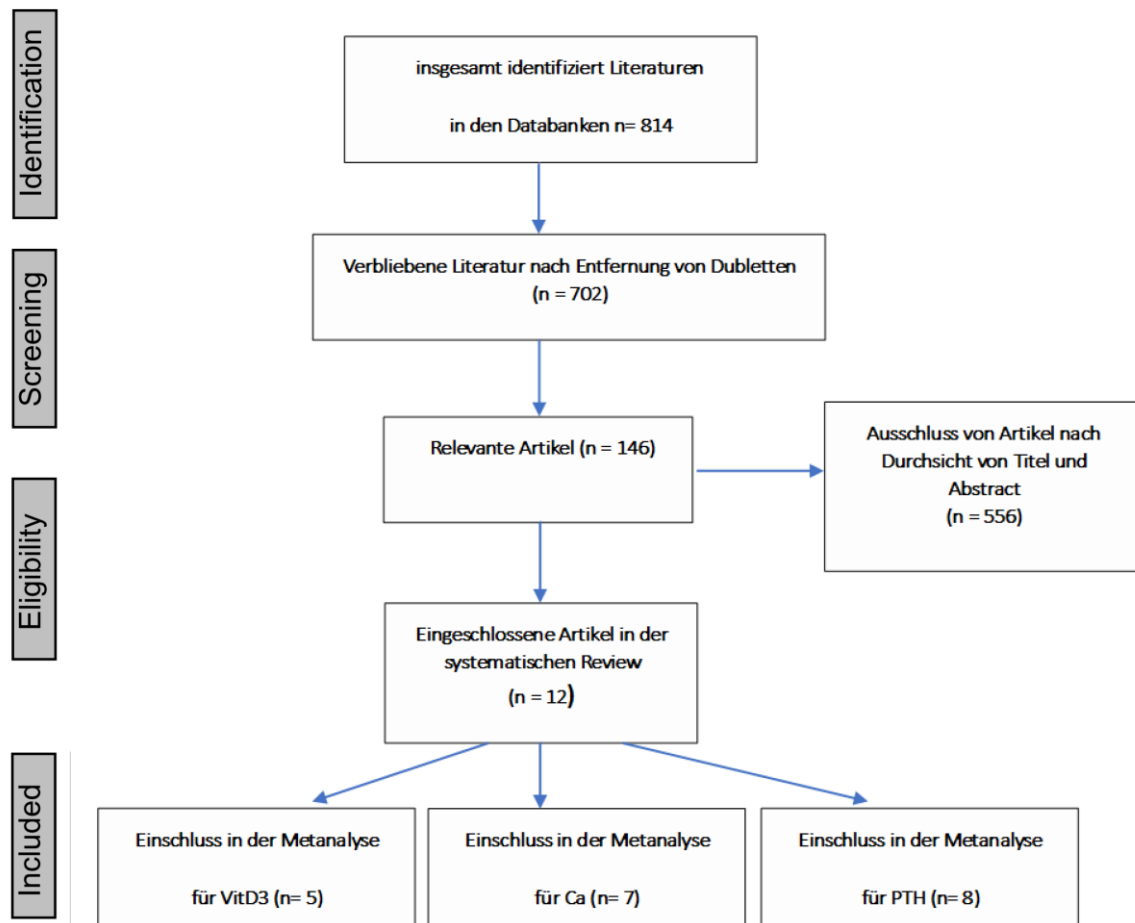


Abbildung 9: Prisma Flussdiagramm der Literaturrecherche. PRISMA: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses; Vit D3: Vitamin D3; Ca: Kalzium; PTH: Parathormon

3.1.1 Beschreibung der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien

In dem systematischen Review konnten insgesamt 12 Studien identifiziert werden, die den Zusammenhang zwischen Vitamin D, Kalzium sowie SHPT untersuchen: (Avgerinos et al., Jin et al., Sinha et al., Vix et al., Lozano et al., Tardio et al., Balsa et al., Coupave et al., Tsiftsis et al., Giusti et al., Mahdy et al., Pugnale et al.). Dabei wurden 8 Studien in die Metaanalyse aufgenommen: (Balsa et al., Coupave et al., Jin et al., Tsiftsis et al., Giusti et al., Mahdy et al., Pugnale et al., Vix et al.). Bei allen eingeschlossenen Studien mit Ausnahme von Vix et al. handelte es sich um Kohortenstudien. Im Folgenden erfolgt eine Beschreibung der einzelnen acht Studien, die in die Metaanalyse einbezogen wurden.

Role of calcium malabsorption in the development of secondary hyperparathyroidism after biliopancreatic diversion (Balsa et al. 2008) [80].

Ziel dieser prospektiven Kohortenstudie, die in Spanien von November 1996 bis November 2004 durchgeführt wurde, war die Bewertung von Vitamin-D-Mangel und Kalzium-Malabsorption bei der Entwicklung von SHPT bei Patienten, die sich einer BPD unterzogen haben. Eingeschlossen waren 68 Patienten mit einem Durchschnittsalter von $42,1 \pm 10,9$ Jahren. Eingeschlossen wurden Teilnehmer, die an der Nachuntersuchung in der "Morbid Adipositas Unit" teilnahmen und keine Nieren- oder Leberinsuffizienz vorwiesen, ebenfalls wurden Teilnehmer eingeschlossen, die keine Antiepileptika einnahmen. Nach der Operation erhielten alle Patienten ein Multivitaminpräparat. Das mittlere 25-Hydroxyvitamin D korreliert negativ mit dem mittleren PTH ($r = -0,27$, $p = 0,003$). Das mittlere PTH korrelierte auch negativ mit dem mittleren Gesamtkalzium ($r = -0,27$, $p = 0,003$) und mit dem mittleren korrigierten Kalzium ($r = -0,18$, $p = 0,049$). Diese Studie zeigte das Auftreten von SHPT sowohl bei Patienten, die normalen postoperativen VitD3 hatten als auch bei Patienten mit VitD3 Defiziten; das Kalzium war postoperativ leicht erniedrigt blieb aber im Normbereich.

Serum Vitamin D Increases with Weight Loss in Obese Subjects 6 Months After Roux-en-Y Gastric Bypass (Coupaye et al. 2012) [78].

Diese französische Studie schloss 202 Patienten ein, davon 89 % weiblich, die sich über einen Zeitraum von sechs Jahren (Januar 2005 bis Dezember 2010) einer Nachsorge einer laparoskopischen GBP-Operation unterzogen und bei denen der Serum-25OHD-Wert, PTH und Kalzium vor und sechs Monate nach der Operation bestimmt wurde. Darüber hinaus wurden 30 Patienten der 202 Patienten, hinsichtlich Alter, Geschlecht, Hautfarbe, Gewicht und Jahreszeit gematcht und verglichen mit 30 Patienten, die sich einer Sleeve-Gastrektomie (SG) unterzogen haben, um die Auswirkungen des duodenalen und jejunalen Bypasses auf den Vitamin-D-, Kalzium- und PTH-Stoffwechsel zu beurteilen.

Die Patienten erhielten in Abhängigkeit von dem präoperativen Vitamin D3-Wert postoperativ orale Tabletten oder intramuskuläre Ampullen Vitamin D3. Diejenigen, die keinen Vitamin D3- oder Kalziummangel präoperativ vorwiesen, erhielten postoperativ keine Vitamin-D- oder Kalziumpräparate. In der 202 Patientengruppe, die sich einer GBP unterzogen haben, zeigte sich nach 6 Monaten postoperativ eine negative Korrelation zwischen PTH und Serumkalzium ($r = -0,192$, $p = 00,0063$) sowie zwischen PTH und 25OHD ($r = -0,188$, $p = 00,0073$). Während der 6 Monate postoperativ zeigten sich keine Unterschiede in den Kalzium-, 25OHD- und PTH-Werten zwischen den Patienten, die sich einer GBP oder SG unterzogen haben.

Bone Mass Decreases in Morbidly Obese Women after Long Limb-Biliopancreatic Diversion and Marked Weight Loss Without Secondary Hyperparathyroidism. A Physiological Adaptation to Weight Loss? (Tsiftsis et al. 2009) [81].

Diese prospektive Kohortenstudie, die in Griechenland durchgeführt wurde, hatte zum Ziel, die Wirkung von 2 g zusätzlichem Kalzium bei schwerer (morbider) Adipositas auf den postoperativen Kalzium- und Parathormonspiegel sowie auf den Verlust an Knochenmasse zu untersuchen. Eingeschlossen wurden 52 prämenopausale adipöse Frauen, die sich einer BPD-LL durchgezogen haben. Die Patientinnen wurden durch Zufallsprinzip in 2 Gruppen (Gruppe A und Gruppe B) eingeteilt. Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit Knochen-, Leber- oder Nierenerkrankung sowie die Patienten, die Mineral- und Knochenstoffwechsel beeinflussende Medikamente einnehmen. Das Durchschnittsalter lag bei 30.3 ± 8.0 für Gruppe A und 34.8 ± 10.5 für Gruppe B. Während des ersten postoperativen Jahres bekamen alle Patienten zusätzliches Eisen sowie ein Multivitaminpräparat (Geriatric Pharmaton® Boehringer-Ingelheim) mit 200 IE Vitamin D und 100 mg elementarem Kalzium in Form von Phosphatsalzen. Die Patienten der Gruppe B erhielten zusätzlich 2 g Kalzium pro Tag in Form von Kalziumkarbonat. Während die Serum-PTH-Konzentration einen signifikanten Anstieg in Gruppe A im ersten Jahr (Ausgang 38.5 ± 12.2 , nach einem Jahr 51.2 ± 32.8) zeigte, blieb es in Gruppe B stabil (Ausgang 48.06 ± 26.3 , nach einem Jahr 52.9 ± 29.2). Die Serum-Ca-Konzentration sank in beiden Gruppen, blieb aber im Normbereich. Der 25-OH-D-Spiegel im Serum stieg in Gruppe A leicht an (Ausgang 17.34 ± 8.9 , nach einem Jahr 89.8 ± 26.8) und war in Gruppe B stabil (Ausgang 15.70 ± 9.46 , nach einem Jahr 13.52 ± 8.16).

Gastric banding induces negative bone remodelling in the absence of secondary hyperparathyroidism: potential role of serum C telopeptides for follow-up (Giusti et al. 2005) [87].

In dieser Schweizer prospektiven Kohortenstudie wurden ausschließlich 37 prämenopausale Frauen im Alter von 24 bis 52 Jahren, die sich einer LAGB unterzogen haben, eingeschlossen.

Die Einschlusskriterien waren prämenopausale Frauen, die seit mehreren Jahren trotz zweijähriger Diät unter Adipositas litten. Die Probandinnen sollten keine Medikamente einnehmen, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen und keine Leber-, Nieren-, Stoffwechsel- oder Knochenerkrankungen haben. Ausschlusskriterien waren Patientinnen mit psychischen Krankheiten oder Alkoholabhängige. Bis auf einen leicht signifikanten Anstieg des Vitamin D3-Wertes zeigten sich keine Änderungen im Kalzium- oder PTH-Wert innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten.

Increases in parathyroid hormone (PTH) after gastric bypass surgery appear to be of a secondary nature (Jin et al. 2007) [82].

In dieser retrospektiven Datenerhebung von 140 Patienten, die sich einer RYGB-SL und REGB-LL in der Zeit von Januar bis Dezember 2005 in den USA unterzogen haben, wurde folgendes untersucht: Auswirkungen von RYBG auf verschiedene biochemische Marker der Kalziumhomöostase. Zudem wurde untersucht, ob bestimmte demografische Patientengruppen ein höheres Risiko für postoperative Veränderungen dieser Marker haben, und es wurde geprüft, ob saisonale Veränderungen des Sonnenlichts diese Patientengruppe beeinflussen. Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei 44.7 ± 0.8 . Postoperativ erhielten alle Patienten 1000 mg Kalzium und 400-800 IE Vitamin D. Nach einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr blieb das Ca im Normbereich (Ausgangswert 9.3 ± 0.03 , nach einem Jahr 0.03). Bis auf eine Serum Vitamin D-Veränderung bei 45 der 140 Probanden hat sich bei dem Rest das Serum Vitamin D prä- im Verhältnis zu postoperativen nicht verändert. Zudem wurden im Sommer höhere Vitamin D-Werte als im Winter gemessen (Ausgangswert 26.5 ± 1.2 , nach einem Jahr 26.4 ± 1.6). Bezüglich des PTH-Spiegels hatten insgesamt 60 % der Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr einen Anstieg (Ausgangswert 29.4 ± 1.4 , nach einem Jahr 43.1 ± 3.3)

Effect of Roux-en Y Gastric Bypass on Bone Metabolism in Patients with Morbid Obesity: Mansoura Experiences (Mahdy et al. 2008) [79].

Das Ziel der in Ägypten zwischen Mai 2002 bis Juli 2007 durchgeführten retrospektiven Kohortenstudie war, die Auswirkungen des Gewichtsverlustes auf den Knochenstoffwechsel nach RYGB bei Patienten mit morbidem Fettleibigkeit zu bewerten. Eingeschlossen waren 70 Patienten mit morbidem Adipositas, die die Kriterien für eine bariatrische Operation erfüllten, seit mehr als 5 Jahren krankhaft fettleibig waren und bei denen alle medizinischen und konservativen Maßnahmen versagt hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine mögliche andere Ursache für einen veränderten Knochenmineralstoffwechsel hatten oder knochenaktive Medikamente einnahmen sowie diejenigen, die mangelnde Motivation zeigten sowie diejenigen, die für die Vollnarkose ungeeignet waren.

Nach einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten zeigte sich kein signifikanter Anstieg der PTH- und 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel (präoperativ PTH 59,62 auf 63,7 pg/ml, präoperativ Vitamin D 19,96 auf 21,05 ng/ml). Das Serum Kalzium wurde nicht signifikant verringert (präoperativ 9.21 auf 9.06 mg/dl).

Bone metabolism and risk of secondary hyperparathyroidism 12 months after gastric banding in obese pre-menopausal women (Pugnale et al. 2003) [85].

Eine retrospektive Kohortenstudie aus der Schweiz schloss 31 weibliche Probandinnen mit einem Durchschnittsalter zwischen 25–52 Jahren ein. Die Einschlusskriterien waren erfolglose Diäten von mindestens 2 Jahren. Ausgeschlossen waren Patientinnen, die an einer psychischen Störung oder an Leber-, Nieren- oder Knochenkrankheiten litten sowie Patientinnen, die orale Kontrazeptiva einnahmen. Alle Patientinnen erhielten eine Magenband- (gastric banding, GB) Operation. Postoperativ zeigte sich eine mäßige Zunahme des Kalziums, es blieb aber im normalen Bereich (Ausgangswert 2.26 ± 0.06 , nach einem Jahr 2.30 ± 0.07 mmol/l). Vitamin D3 nahm in den ersten 3 Monaten ab und blieb unverändert bei 12 Monaten (Ausgangswert 19.36 ± 7.5 , nach einem Jahr 20.27 ± 8.3 mg/l). PTH nahm langsam ab, aber die 12 % Differenz blieb unbedeutend 1 Jahr nach der Operation (Ausgangswert 50.36 ± 13.2 , nach einem Jahr 44.21 ± 13.6 ng/l).

Impact of Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy on vitamin D metabolism: short-term results from a prospective randomized clinical trial (Vix et al. 2013) [84].

Die einzige RCT Studie, die in Frankreich durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden 100 Patienten, die durch die Randomisierung mit versiegelten Umschlägen zur RYGB und der SG zugeordnet wurden. Es wurden Vitamin D, PTH und Kalzium bei der Aufnahme sowie nach 1, 3, 6 und 12 Monaten bestimmt. Von den ursprünglichen 100 Probanden schlossen achtundachtzig Patienten die 1-Jahres-Nachbeobachtung ab. Einschlusskriterien wurden nicht benannt. Die Ausschlusskriterien waren ein Body-Mass-Index (BMI) < 40 , > 60 kg/m², Patientenpräferenz für ein bestimmtes Verfahren, Alter < 18 , > 60 , auch Patienten, die eine Magendarmchirurgie in der Vorgeschichte hatten, wurden ausgeschlossen. Zudem wurden ausgeschlossen Patienten mit mangelnder Fähigkeit, eine informierte Einwilligung zu erteilen sowie Patienten mit Hiatushernie > 2 cm. Patienten mit Vitamin-D-Mangel wurden in der präoperativen und postoperativen Periode mit Cholecalciferol (Uvedose 100.000 IE, einmal pro Monat) versorgt, was bis zur Normalisierung fortgesetzt wurde.

Während der Kalziumspiegel in beiden Gruppen sowohl vor als auch nach der Operation normal war, zeigte sich bei Patienten, die einen RYGB erhielten, ein deutlich höherer und anhaltender postoperativer Vitamin-D-Mangel und ein höherer Serum-Parathormon-Spiegel im Vergleich zur SG Patientengruppe.

3.1.2 Beschreibung der ausgeschlossenen Studien in der Metaanalyse

Es erfolgt eine Beschreibung der einzelnen Studien, die aus der Metaanalyse ausgeschlossen aber in den systematischen Review aufgenommen wurden: Avgerinos et al. 2007, Sinha et al. 2011, Lozano et al. 2007, Tardio et al. 2018.

Evaluation of Markers for Calcium Homeostasis in a Population of Obese Adults Undergoing Gastric Bypass Operations (Avgerinos et al. 2007) [77].

Zwischen Januar 2000 und Januar 2006 wurde die retrospektive Studie von Avgerinos et al. in Israel durchgeführt. Insgesamt wurden 444 Patienten, die sich einer RYGB unterzogen haben und postoperativ eine Vitaminsupplementierung von 1200 mg Kalziumcarbonat und 800 IU Vitamin D eingenommen haben, eingeschlossen. Die Altersgruppe erstreckte sich auf 21 bis 64 Jahre. Fünfundzwanzig Prozent der Patienten hatten präoperativ einen niedrigen Vitamin-D-Spiegel. Keiner von ihnen hatte postoperativ niedrige Vitamin-D-Spiegel. Keiner der Patienten hatte präoperativ erhöhte PTH-Werte, nach 86 Wochen postoperativ stieg das PTH bei 43 % der Patienten ($p = 0.178$). Dieser Anstieg ließ sich nach Vitaminsupplementierung verbessern. Der Serumkalziumspiegel blieb in der gesamten Studienzeit unverändert.

Increased PTH and 1.25(OH) d Levels Associated with Increased Markers of Bone Turnover Following Bariatric Surgery (Sinha et al. 2011) [83].

Es handelte sich um eine in den USA zwischen Januar 2005 und Dezember 2008 durchgeführte prospektive Studie, die 73 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 39.2 ± 10.8 einschloss.

Von den 73 Probanden erhielten 18 Probanden GB, 50 eine RYGB und 5 Probanden eine BPD/DS. Es wurden die Veränderungen in der Anthropometrie, der Kalzium-Vitamin-D-PTH-Achse, des Knochenumsatzes und der BMD vor und nach 1, 3, 6, 9, 12 und 18 Monaten nach der Operation untersucht.

Patienten, die zwischen Januar 2005 und Dezember 2006 operiert wurden, erhielten keine Vitaminergänzungen. Diejenigen, die zwischen Januar 2007 und September 2008 operiert wurden, erhielten Vitamin D-Ergänzungen. Die Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie metabolische Knochenerkrankungen (einschließlich Paget-Krankheit und primären

Hyperparathyreoidismus) hatten oder Medikamente nahmen, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen (einschließlich Bisphosphonate und Kortikosteroide). Das Serumkalzium blieb während des 18-monatigen Studienzeitraums stabil. Das intakte PTH stieg an nach 18 Monaten. Der Serum-(OH)2D- Spiegel stieg ab dem 12. Monat an. Zu diesem Zeitpunkt ergab eine Pearson-Korrelationsanalyse einen starken Zusammenhang zwischen 1,25(OH)2D und PTH ($r = 0,82$, $P = 0,0001$).

Phosphocalcic Metabolism after Biliopancreatic Diversion (Lozano et al. 2007) [86].

Für diese in Spanien durchgeführte prospektive Studie wurden 61 krankhaft adipöse Patienten zwischen 19 und 63 Jahren eingeschlossen. Es wurde bei allen eine biliopankreatische Diversion (BPD) durchgeführt. Als Einschlusskriterium wurden Patienten, die keine andere Form der Stoffwechselkrankheit aufwiesen, gewählt. Der Beobachtungszeitraum betrug 4 Jahre. Nach dem Eingriff wurden Multivitamine mit einer täglichen Zufuhr von 1–2 Gramm Kalzium und 800–1200 IE Vitamin D verordnet. Nach einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren ergab sich, dass die BPD die Malabsorption von Vitamin D begünstigt und die Situation des Hyperparathyreoidismus verschlimmert. Der Plasmakalziumspiegel blieb im Normbereich.

Serum Parathyroid Hormone and 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Before and After Biliopancreatic Diversion (Tardio et al. 2018) [62].

Primäres Ziel dieser Studie, die am Institut de Kardiologie und Pneumologie de Québec (IUCPQ) in Kanada durchgeführt wurde, war, die Prävalenz von Vitamin-D-Mangel, Vitamin-D-Insuffizienz und sekundärem Hyperparathyreoidismus längerfristig zu untersuchen. Eingeschlossen wurden 1436 Patienten, hiervon 69,8 % Frauen mit einem Durchschnittsalter von 42,7 Jahren und einem mittleren BMI von 51,5 kg/m², die sich zwischen 2003 und 2010 einer BPDDS-Operation unterzogen haben und bei denen in den 5 Jahren postoperativ Blut abgenommen wurde. Präoperativ wurde eine Vitamin-D- und/oder Kalzium-Supplementierung eingeleitet, wenn bei der präoperativen Untersuchung ein Mangel festgestellt wurde. Nach der Operation haben allen Patienten täglich Vitamin D2 50.000 IU, Calciumcarbonat 500 mg, ein Multivitaminpräparat (Centrum forte®), FeSO₄ 300 mg und Vitamin A 30.000 IU verschrieben bekommen. Die Dosen wurden anschließend je nach Blutspiegel angepasst. Präoperativ war die Prävalenz eines schweren Vitamin-D-Mangels (etwa 4 % der Patienten) selten, aber die Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels und einer Vitamin-D-Insuffizienz war hoch: 35,8 bzw. 78,5 % der Patienten. Nach der Operation hatten 1–2 % der Patienten einen schweren Vitamin-D-Mangel. Andererseits schwankte die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels im Laufe der Zeit und erreichte nach 6 bis 24 Monaten postoperativ einen Tiefpunkt (bis zu 6–9 %), um dann progressiv anzusteigen und nach 36 Monaten ein Plateau von etwa 15 % zu erreichen. Präoperativ hatten 28,5 % der Patienten einen sekundären Hyperparathyreoidismus.

Postoperativ stieg die Prävalenz von Hyperparathyreoidismus nach 3 Monaten (auf 46,5 %), ging zwischen 6 und 12 Monaten leicht zurück und stieg dann bis zu 5 Jahren progressiv an (auf 68,6 %). Präoperativ war die Prävalenz der Hypokalzämie (korrigiertes Serumkalzium < 8,6 mg/dl) gering (etwa 7 % der Patienten), sank nach 6 Monaten auf etwa 4 % und stieg dann progressiv an, bis sie nach 48 Monaten 26,9 % erreichte. Zum primären Ziel gab es noch sekundäre Ziele, die an einer Subkohorte von 251 Patienten überprüft wurden. Zu den sekundären Zielen zählte die Beurteilung, ob die Prävalenz von Vitamin-D-Mangel und sekundärem Hyperparathyreoidismus im Laufe der Zeit variiert, die Untersuchung der Veränderungen anderer biochemischer Marker des Phosphokalziumstoffwechsels nach BPDDS und die Ermittlung von Faktoren, die das Risiko eines sekundären Hyperparathyreoidismus nach der Operation vorhersagen können. Bis auf die Ausnahme, dass die Patienten in den Subkohorten älter als in der Hauptkohorte waren, waren alle weiteren Charakteristika ähnlich. Die Prävalenz von schwerem Vitamin-D-Mangel und Vitamin-D-Insuffizienz sowie des sekundären Hyperparathyreoidismus unterschied sich zu Beginn der Studie statistisch nicht von der der gesamten Kohorte. Zu den Faktoren, die in bivariaten Analysen mit sekundärem Hyperparathyreoidismus nach der Operation in Verbindung gebracht wurden, gehörten ein höherer Ausgangs-BMI, ein Wohnsitz im Großraum Montreal, das Fehlen von Diabetes zu Beginn, das Vorhandensein von Hyperparathyreoidismus zu Beginn, eine höhere Anzahl von Kalziumpräparaten, die bei der Nachuntersuchung verschrieben wurden, eine niedrigere mittlere Serum-25OHD- und korrigierte Kalziumkonzentration sowie eine höhere Serumkreatininkonzentration.

3.2 Studienmerkmale und Studienqualität

Aus den eingeschlossenen Studien in dem systematischen Review zum Thema sekundärer Hyperparathyreoidismus als Komplikation bei bariatrischer Operation bei normalen Kalzium- und Vitamin-D-Werten wurden folgende Charakteristika erfasst:

- Autor, Studie, Erscheinungsjahr
- Ort der Erhebung
- Studiendesign
- Art der bariatrischen Eingriffe
- Zahl der männlichen und weiblichen Teilnehmer
- Zeitraum der Erhebung in Monaten
- Alter der Probanden
- Das Body-Mass-Index (BMI)
- Die präoperativen Laborwerte von Kalzium, Vitamin D sowie Parathormon

Diese Merkmale wurden in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Merkmalen der eingeschlossenen Studien

Studien	Ort der Erhebung	Studiendesign	OP (M/W)	Zeitraum (Monat)	Alter (Jahren)	Initial BMI (kg/m ²)	Initial calcium (mg/dl) 8.4-10.5 mg/dl	Initial 25-hydroxy-vitamin D (ng/ml)	Initial parathyroid (pg/ml)
Avgerinos et al. 2007	Israel	Retrospektiv	RYGB (91/353)	51	-	-	9,31	-	41,45 pg/ml
Coupaye et al. 2012a	Frankreich	Prospektive Kohortenstudie	GBP 8/22 SG 8/22	6	45.6 ± 7.9 47.7 ± 9.7	49.8 ± 8.4 49.6 ± 10.4	8.96 ± 0.36 9.16 ± 0.44	14.0 ± 9.6 15.2 ± 9.5	47.6 ₊ 25.6 54.9 ₊ 31.3
Coupaye et al. b2012	Frankreich	Prospektive Kohortenstudie	GBP (22/180)	6	40.5 ± 10.3	45.9 ± 6.5	8.96 ± 0.32	13.4 ± 9.1	48.6 ₊ 25.7
Mahdy et al. 2008	Ägypten	Retrospektiv Kohortenstudie	RYGB (21/49)	12	35,03 ± 8,88	48,06 ± 7,3	9.21 ± 0.49	19.96 ± 3.01	59.62 ± 3.36
Balsa et al. 2008	Spain	Retrospektiv Kohortenstudie	BPD (29/92)	60	42.1 ± 10.9	51.70 ± 7.92	9.54 ± 0.49	26.42 ± 14.64	63.35 ± 32.32
Tsiftsis et al. 2009	Griechenland	Prospektive Kohortenstudie	BPD-LL (0/52)	12	A:30.3 ± 8.0 B: 34.8 ± 10.5	A:49.4 ± 6.4 B: 53.7 ± 9.2	9.37 ± 0.24 9.22 ± 0.35	17.34 ± 8.90 20.51 ± 14.71	38.5 ± 12.2 51.2 ± 32.8
Jin et al. 2007	USA	Retrospektiv	RYGB (14/126)	12	44.7 ± 0.8	49.2 ± 0.7	9.3 ± 0.03	26.5 ± 1.2	29 ± 1.4
Sinha et al. 2011	USA	Prospektiv	(GB (18), RYGB (50) BPD/DS (5) Insg 73 (25/48)	18	39.2 ± 10.8	48.2 ± 7.4	9.8 ± 0.9	22.0 ± 14.7 25OHD	82.9 ± 48.2

Vix et al. 2014	Frankreich	RCT	LRYGB (6/39) LSG (12/43)	12	35.23 ± 9.37 35.13 ± 9.7	47.09 ± 5.64 45.57 ± 4.79	-	-	50.1 ± 16.39 52.5 ± 17.34
Pugnale et al. 2002	Schweiz	Retrospektiv Kohortenstudie	GB (0/31)	12	-	43.6 ± 5.1	9.04 ± 0.24	-	50.36 ± 13.2
Lozano et al. 2007	Spanien	Prospektive Kohortenstudie	BPD (11/50)	60	41.1 ± 10.88	50.48 ± 7.12	9.32	9.12	70.65
Giusti et al. 2005	Schweiz	Prospektive Kohortenstudie	LAGB (0/37)	24	35.7 ± 6.6	43.7 ± 4.1	9.28 ± 0.32	-	52.8 ± 17.2
Tardio et al. 2018	Kanada	Retrospektiv	BPD-DS (433/1003)	60	42.7±10.4	51.5±8.6	-	23.5±8.8	57.4±19.7

Alle eingeschlossenen Studien in dieser Arbeit wurden zwischen den Jahren 2002 und 2018 auf englischer Sprache publiziert.

Bis auf die randomisiert kontrollierten Studien (RCT) von Vix et al. [84] handelte es sich bei allen Studien um Kohortenstudien. Davon stammen drei aus Nordamerika, zwei davon aus den USA und eine aus Kanada, zwei kamen aus der Schweiz, jeweils eine Studie aus Israel und Ägypten und die anderen Studien kamen jeweils aus europäischen Ländern.

Von den insgesamt 2797 Patienten der 12 eingeschlossenen Studien waren 75,97 % der Patienten weiblich (n = 2125) und 24,03 % männlich (n = 672). In drei Arbeiten von Giusti et al., Pugnale et al. und Tsiftsis et al. waren ausschließlich weibliche Probanden eingeschlossen und bei restlichen neun Studien waren die Probanden gemischt. Das Durchschnittsalter betrug $39,3 \pm 5,03$ Jahren, durchschnittliches Follow-up 26,54, und durchschnittlicher BMI von $48,5 \pm 2,9$

Der systematische Review zeigte, dass die BPD die am häufigsten durchgeführte Operation war (1675 = 59.25%) gefolgt von RYGB (951 = 33.64 %). 86 Patienten bekamen GB (3.04 %) und 85 eine SG (3.01 %). Der Beobachtungszeitraum betrug maximal 60 Monate bei Balsa et al., Lozano et al., Tardio et al. und minimal 6 Monate bei Coupaye et al.

Die Artikel von Vix et al. sowie Coupaye et al. Teil a befassen sich mit dem Vergleich der Kalzium-, Vitamin-D- und PTH-Werte zwischen zwei Probandengruppen mit zwei verschiedenen operativen Methoden. Die anderen 10 Artikel (83 %) sowie die Artikel von Coupaye et al. Teil b verglichen die prä- zur postoperativen Kalzium-, Vitamin-D- und PTH-Werte in einer Probandengruppe, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen haben.

Bezüglich der Beurteilung der Studienqualität der eingeschlossenen Studien wurde jede Studie unter Verwendung des "Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool for Quantitative Studies" (EPHPP-QAT) [69] bewertet. Von den 12 Studien, die in den systematischen Review einbezogen wurden, wurden eine als stark, 5 als moderat und 6 als schwach bewertet. In 10 der eingeschlossenen Studien sowie in der Studie vom Coupaye et al. Teil b wurde die Komponente (Confounders/Störfaktoren) nicht angewendet, da es nur eine Interventionsgruppe prä- sowie postoperativ gab. Deshalb fand sie nur in der Studie von Vix et al. sowie in der von Coupaye et al. Teil b Anwendung.

Zudem fand eine Auswertung des erreichten Evidenzlevels statt. Wie aus Tabelle 9 und Tabelle 10 ersichtlich, erreichten elf Artikel (91%) der in der Übersichtsarbeit eingeschlossenen Literatur Level IV.

Tabelle 9: Qualitätsbewertung mit Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool for Quantitative Studies (EPHPP-QAT), n.a.: nicht anwendbar

Author	Selection Bias	Study Design	Confounders	Blinding	Data Collection Method	Withdrawals and Dropouts	Global Rating
Avgerinos et al. 2007	strong	moderat	n.a.	weak	moderat	strong	weak
Balsa et al. 2008	moderat	moderat	n.a.	weak	strong	weak	weak
Coupaye et al. 2012 a	moderat	moderat	moderat	weak	strong	strong	moderat
Coupaye et al. 2012 b	moderat	moderat	n.a.	weak	strong	strong	moderat
Giusti et al. 2005	moderat	moderat	n.a.	weak	weak	strong	weak
Jin et al. 2007	moderat	moderat	n.a.	moderat	strong	weak	moderat
O.Lozano et al. 2007	strong	moderat	n.a.	weak	moderat	strong	weak
Mahdy et al. 2008	strong	moderat	n.a.	weak	moderat	strong	moderat
Pugnale et al. 2002	moderat	moderat	n.a.	moderat	strong	weak	moderat
Sinha et al. 2011	moderat	moderat	n.a.	weak	strong	weak	weak
Tardio et al. 2018	moderat	moderat	n.a.	moderat	weak	weak	weak
Tsiftsis et al. 2009	strong	moderat	n.a.	weak	strong	strong	moderat
Vix et al. 2013	moderat	strong	strong	moderat	strong	strong	strong

Tabelle 10: Empfehlungsgrad nach dem Oxford Centre of Evidence Based Medicine und Gesamtergebnis des Global Rating

Studie	Evidenzniveau	Global Rating
Avgerinos et al. 2007	IV	weak
Balsa et al. 2008	IV	weak
Coupaye et al. 2012 a	IV	moderat
Coupaye et al. 2012 b	IV	moderat
Giusti et al. 2005	IV	weak
Jin et al. 2007	IV	moderat
O.Lozano et al. 2007	IV	weak
Mahdy et al. 2008	IV	moderat
Pugnale et al. 2002	IV	moderat
Sinha et al. 2011	IV	weak
Tardio et al. 2018	IV	weak
Tsiftsis et al. 2009	IV	moderat
Vix et al. 2013	Ib	strong

3.3 Metaanalyse der eingeschlossenen Studien

3.3.1 Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien in der Metaanalyse in tabellarischer Form

Tabelle 11: Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien in der Metaanalyse, n.b.: nicht berichtet

Studie	Präoperative Werte			Postoperative Werte			Substitution	
	Ca	Vitamin D	PTH	Ca	Vitamin D	PTH	Ca	Vitamin D
Balsa et al. 2008	9.54 ± 0.49	26.42 ± 14.64	63.35 ± 32.32	9.17 ± 0.49	25.49 ± 15.27	103.89 ± 66.60	n.b.	1750 IE/Tag
Copaye et al. 2012 a.1	8.96 ± 0.36	14.0 ± 9.6	47.6 ± 25.6	9.08 ± 0.28	19.5 ± 11.4	50.1 ± 22.1	125 mg/Tag	500 IE/Tag
Copaye et al. 2012 a.2	9.16 ± 0.44	15.2 ± 9.5	54.9 ± 31.3	9.24 ± 0.36	24.1 ± 14.4	47.4 ± 24.3	125 mg/Tag	500 IE/Tag
Copaye et al. 2012 b	8.96 ± 0.32	13.4 ± 9.1	48.6 ± 25.7	9.12 ± 0.68	22.8 ± 11.3	43.9 ± 22.8	125 mg/Tag	500 IE/Tag
Giusti et al. 2005	9.28 ± 0.32	-	52.87 ± 17.2	9.0 ± 0.32	22.179.5	44.47 ± 14.2	n.b.	n.b.
Jin et al. 2007	9.3 ± 0.0.3	26.5 ± 1.2	29.4 ± 1.4	9.2 ± 0.05	26.4 ± 1.6	43.1 ± 3.3	1000 mg/Tag	400-800 IE/Tag
Mahdy et al. 2008	9.21 ± 0.49	19.96 ± 3.01	59.62 ± 3.36	9.06 ± 0.38	21.05 ± 2.81	63.70 ± 4.12	1000 mg/Tag	800 IE/Tag
Pungale et al. 2002	9.05 ± 0.24	-	50.36 ± 13.2	9.28 ± 0.28	20.26 ± 9.2	44.21 ± 13.6	n.b.	n.b.
Tsiftsis et al. 2009 a	9.37 ± 0.24	17.34 ± 8.90	38.5 ± 12.2	9.22 ± 0.35	20.51 ± 14.71	51.2 ± 32.8	100 mg/Tag	200 IE/ Tag
Tsiftsis et al. 2009 b	9.51 ± 0.46	15.70 ± 9.46	48.06 ± 26.3	9.29 ± 0.51	13.52 ± 8.16	52.9 ± 29.2	300 mg/Tag	200 IE/Tag

In die Metanalyse zum Vergleich des Kalzium-, Vitamin D3- sowie Parathormon -Status vor und nach einer bariatrischen Operation wurden 753 Patienten aus 7 Kohortenstudien und eine RCT Studie eingeschlossen. In die Metanalyse für Parathormon gingen alle 8 Studien ein.

In vier Studien fehlten die Daten zum Vitamin D. Aus diesem Grunde wurde über E-Mail-Kontakt zu den Autoren der 4 Studien aufgenommen. Davon gab es einen Rücklauf von 3 Autoren und schließlich die fehlenden Daten aus 2 Studien. In die Metanalyse für Vitamin D-Auswertung gingen letztlich 5 Studien ein.

Bezüglich der Auswertung des Kalziums Status wurden 7 Studien aufgenommen und statistisch mittels Forest Plot dargestellt.

3.3.2 Ergebnisse der Metaanalyse

3.3.2.1 Darstellung der Forest Plot für Kalzium

Für die Auswertung des präoperativen Kalzium-Wertes im Vergleich zum postoperativen konnte eine Metaanalyse mit Daten von insgesamt 660 Patienten aus sieben Kohortenstudien durchgeführt werden. Die Beobachtungszeitdauer variierte zwischen sechs Monaten in einer der eingeschlossenen Studien (Copaye et al.) und 6 Jahren in der Studie von (Balsa et al).

Das Ergebnis zeigte statistisch keinen signifikanten Unterschied zwischen prä- vs. postoperative Kalziumwerte.

(MD: 0.06, 95 % Konfidenzintervall: - 0.03 – 0.16; $p = 0,20$; random effects Methode). Die Mittelwertdifferenz (MD = mean difference) reicht von -0.08 bei Copaye et al. Teil a2 bis 0,37 bei Balsa et al. Die Studien weisen mit I-Quadrat-Index von $I^2 = 86 \%$ hohe statistische Heterogenität auf. Von den 7 zugeordneten Studien in der Metaanalyse erhält die Studie von Jin et al. die stärkste Gewichtung mit 13,4 % und damit eine hohe Präzision der Effektgröße.

In der folgenden Abbildung 10 ist die Auswertung der Metanalyse für Kalzium entsprechend den Rohdaten aus Tabelle 8 mittels Forest Plot dargestellt.

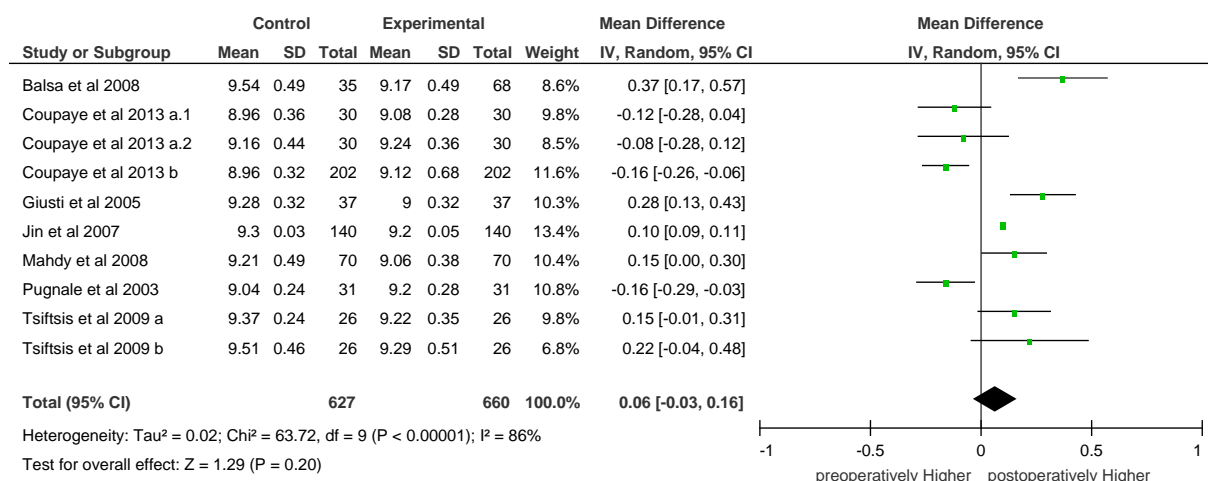


Abbildung 10: Forest Plot zur Kalziumauswertung prä vs. Postoperativ, 95 %-CI = Konfidenzintervall, Random= Random-Effects-Modell, SD= Standardabweichung

3.3.2.2 Darstellung der Forest Plot für Vitamin D

In der Metaanalyse von Vitamin D3-Auswertung mit einer Stichprobengröße von $N = 592$ aus fünf Kohortenstudien betrugen die Follow-ups zwischen 60 Monaten bei Balsa et al. und 6 Monaten bei Coupaye et al.

Der gepoolte Gesamtschätzer mit einer MD von -3,01 und einem Konfidenzintervall von [-5,56 – -0,46] zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis ($P < 0,05$) zwischen prä- vs. postoperativem Vitamin D3-Wert. Die MD der Werte bewegt sich zwischen -9,40 bei der Studie von Copaye et al. b und 0,10 bei Jin et al. Die Gewichtung der einzelnen Studien in dem verwendeten Random-Effect-Modell lag zwischen 18,3 % bei Jin et al. und 8,2 % bei Tsiftsis et al. a.

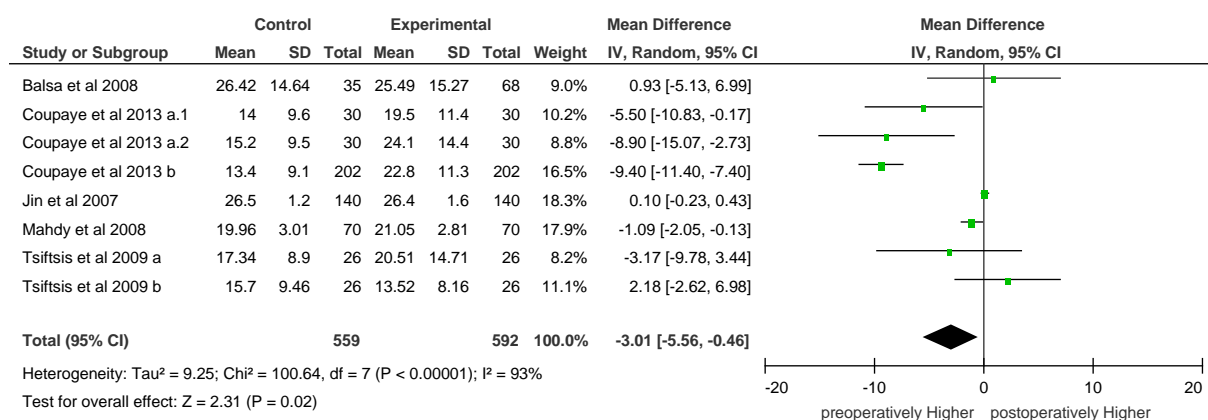


Abbildung 11: Forest Plot zur Vitamin D3 Auswertung prä- vs. postoperativ, 95 %-CI = Konfidenzintervall, Random= Random-Effects-Modell, SD= Standardabweichung

3.3.2.3 Darstellung der Forest Plot für Parathormon

In der metaanalytischen Auswertung des Parathormon-Spiegels konnten die Daten aus sieben Kohorten und einer RCT Studie aufgenommen und ausgewertet werden. Die Stichprobengröße betrug $N = 739$.

Die gepoolten Gesamtergebnisse aller Studien sind in der Abbildung 12 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass zwischen prä- und postoperativem Parathormon-Spiegel kein statistisch signifikanter Wert vorliegt ($p > 0,05$). Die errechnete MD betrug 0.69, 95 % Konfidenzintervall: -5,90 – 7,28. Bei I^2 von 98 % wies die Analyse eine deutliche statistische Heterogenität auf.

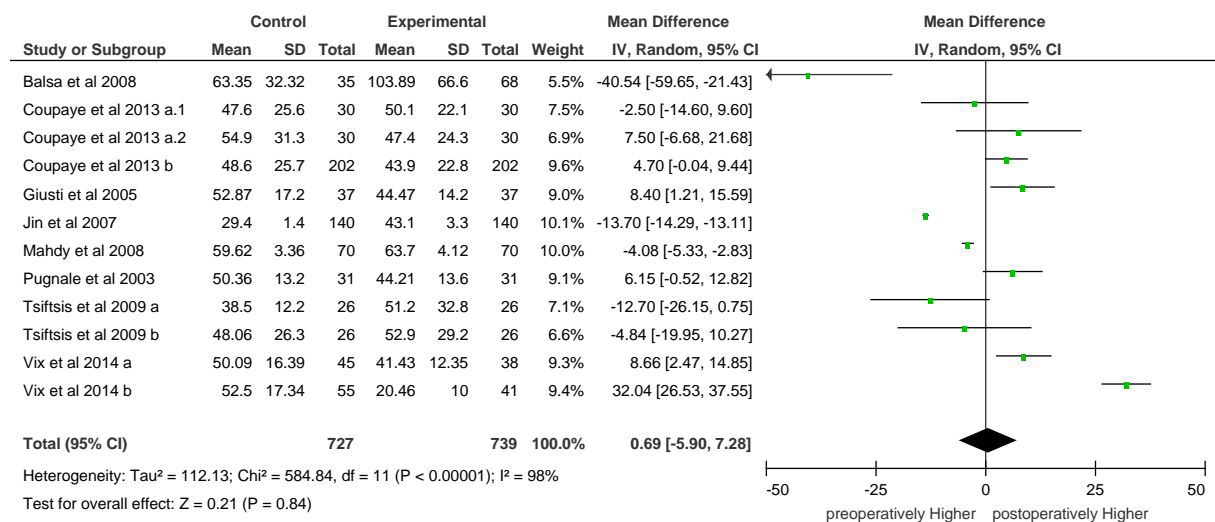


Abbildung 12: Forest Plot zur Parathormon Auswertung prä- vs. postoperativ, 95 %-CI = Konfidenzintervall, Random= Random-Effects-Modell, SD= Standardabweichung

3.3.3 Funnel Plot Darstellung

Um das Vorhandensein eines Publikationsbias in der Metaanalyse abzuschätzen, existieren verschiedene Verfahren. Die ausgewählte Methode in unserer Arbeit erfolgte mittels der graphischen Darstellung eines Funnel Plot. Die Effektgröße einzelner Studien wurde gegenüber der Studiengröße oder den Standardfehler gestellt. Die kleinen Studien streuen breiter um die Mittellinie, große Studien hingegen befinden sich näher an der Mittellinie [74].

Ein Trichter Bild (funnel) entsteht, wenn die Effektgröße einzelner Studien symmetrisch um den gepoolten Effektschätzer steuert. Liegen mehrere kleinere Studien auf einer Seite der gepoolten Effektschätzer, deutet das auf Vorliegen eines Publikationsbias hin, und es entsteht ein asymmetrischer Funnel Plot.

Mit der Anzahl von nur fünf Studien, die in der Metaanalyse für Vitamin D3-Auswertung aufgenommen wurden, konnte kein Funnel Plot angewandt werden, da dessen Durchführung zur Analyse eines Publikationsbias bei einer Studienanzahl von < 10 Studien beschränkte Ergebnisse liefert [63, 88]. Lediglich wurde dieser für unsere Metaanalyse zur Kalzium- und Parathormon-Auswertung erstellt.

In Abbildung 13 ist der Funnel Plot für die Parathormon-Auswertung zu sehen. Außerhalb des Trichters ist ein Ausreißer zu erkennen. Darüber hinaus ist zu erkennen, dass auf der linken Seite wenige Studien zu finden sind. Dieses ist ein Hinweis, dass eine asymmetrische Verteilung vorliegt. Insgesamt kann man dennoch aufgrund wenig vorhandener Studienzahl keine verlässliche Aussage über das Vorliegen eines möglichen Publikationsbias treffen. Ähnlich verhält sich es sich bei der Beurteilung des Funnel Plots für Kalzium, der auf lediglich sieben Studien beruht. Allerdings lässt sich in Abbildung 14 eine Asymmetrie in der Verteilung der Studien nicht feststellen, so dass das Vorliegen eines Publikationsbias visuell unwahrscheinlich erscheint.

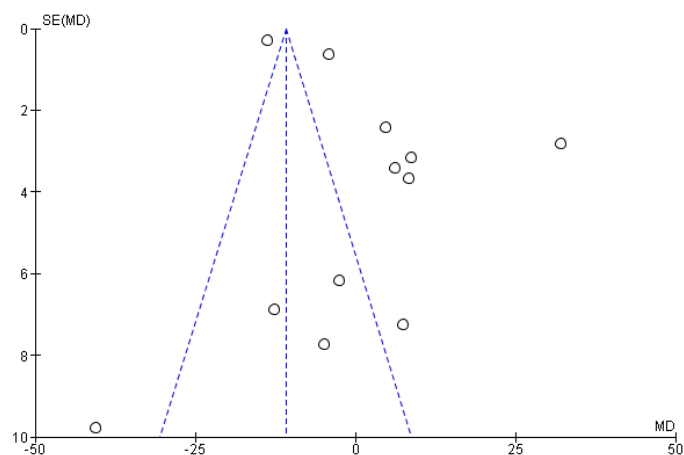


Abbildung 13: Der Funnel Plot für die Parathormon Studien

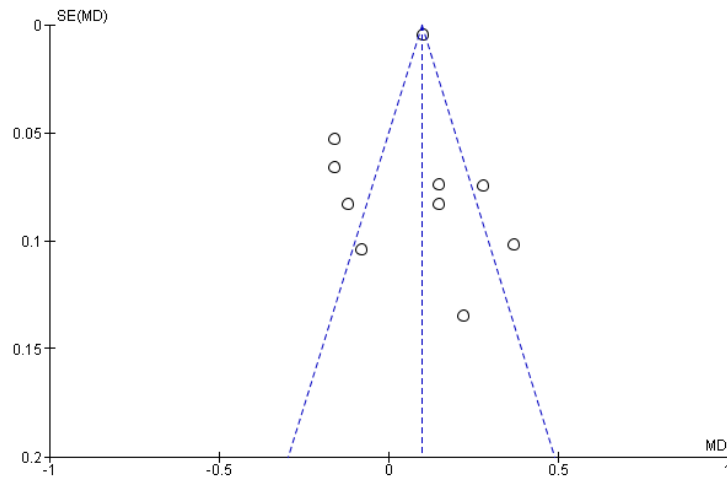


Abbildung 14: Der Funnel Plot für Kalzium Studien

3.3.4 Risk of Bias Bewertung

Elf der eingeschlossenen Studien waren Kohortenstudien, 8 davon wurden als schwach ausgewertet, da in den 8 Studien keine Angaben zur Verblindung der Teilnehmer angegeben wurde. Bis auf die Studie von Tardio et al. und Giusti et al. machten alle andere Angaben über die verwendete Methode zur Datenerhebung und wurden mit stark bzw. bei Avgeri et al., Lozano et al., und Mahdy et al. als moderat ausgewertet.

Mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Studien berichteten über die Zahl der Studienabbrecher. Im Rest der Studien war diese Frage nicht beantwortbar oder es wird darüber nicht berichtet. Alle eingeschlossenen Studien berichteten über die Repräsentativität der Zielpopulation. Die Teilnahmequote wurde in den meisten Studien mit über 80% angegeben. Vix et al. sowie Coupaye et al. Teil a fanden in deren Arbeiten keine Unterschiede zwischen den eingeschlossenen Probandengruppen. In den restlichen Studien war diese Frage aufgrund des Studiendesigns nicht anwendbar.

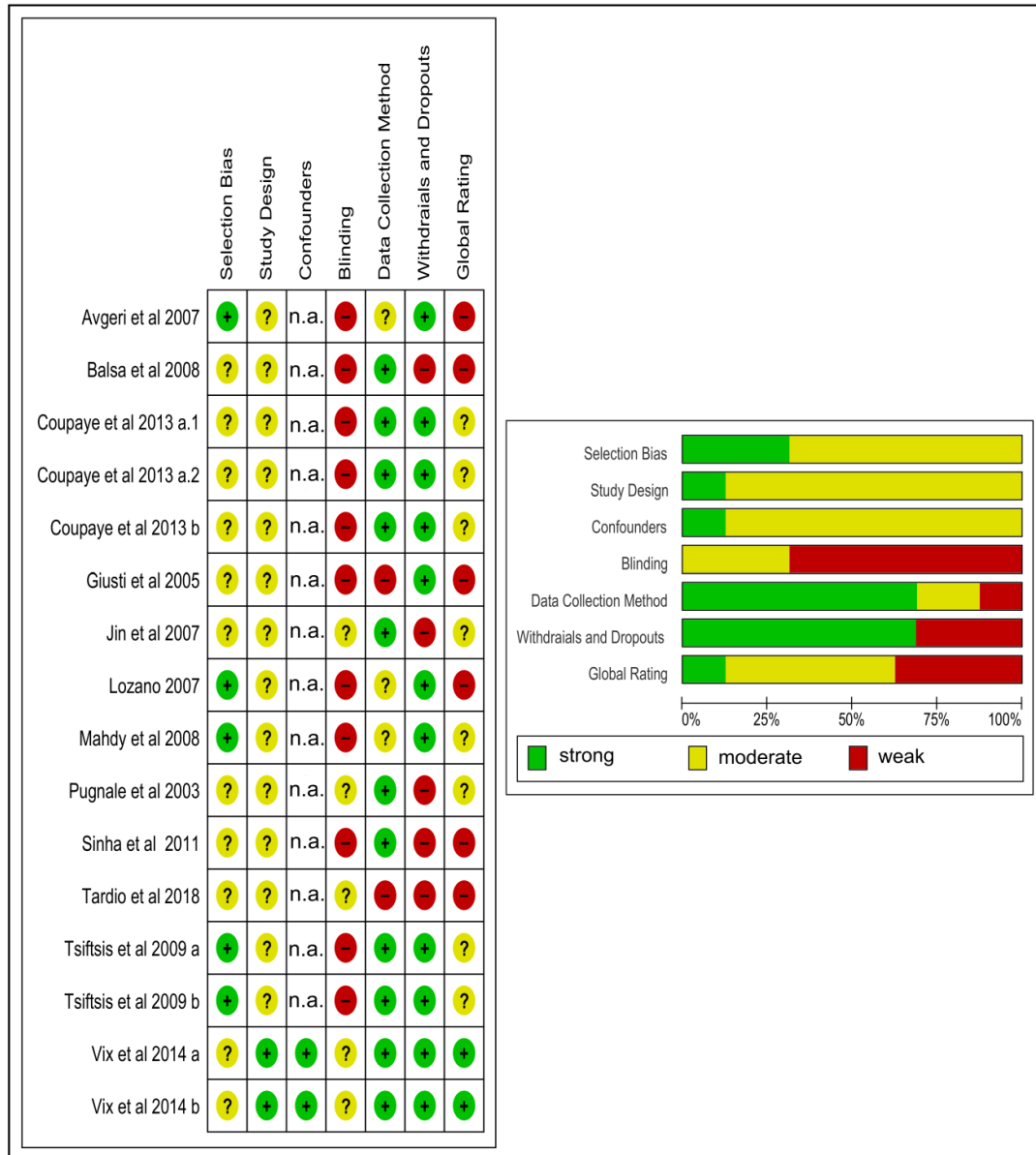


Abbildung 15: Bewertung des Risk of Bias und der Qualität der eingeschlossenen Studien mit EPHPP-QAT, n.a.: nicht anwendbar

3.4 Ergebnisse der retrospektive Datenerhebung

Im folgenden Kapitel der Arbeit werden die Ergebnisse des in Kapitel 2.5 beschriebenen retrospektiven Datenmaterials ermittelt und statistisch analysiert. Dabei werden die Ergebnisse der Signifikanztests in Bezug auf Zeitpunkt T0 vor der Diät und T 26 nach 26 Wochen Diät dargestellt. Minima und Maxima, Quartile (25 %;50 %;75 %), Mittelwerte, obere und untere Grenze der 95 %-Konfidenzintervalle um den wahren Mittelwert sowie Standardabweichungen wurden berechnet und in den folgenden Tabellen 13,14 und 15 dargestellt.

3.4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Wie aus der Tabelle 12 und in Abbildung 16 und Abbildung 17 ersichtlich teilte sich das Patientenkollektiv in 20 weibliche und 15 männliche auf. Das Durchschnittsalter (SD 12.22) der Patienten lag bei 45.60 Jahren, wobei der jüngste Patient 24 und der älteste 68 Jahre alt war.

Tabelle 12: Geschlechts- und Altersverteilung der Studienpopulation

Geschlecht	Anzahl	Alter	Mittelwert	Standardabweichung
Männlich	15	24–65	45.13	14.16
Weiblich	20	24–68	44.20	10.91
Gesamt	35	24–68	45.60	12.22

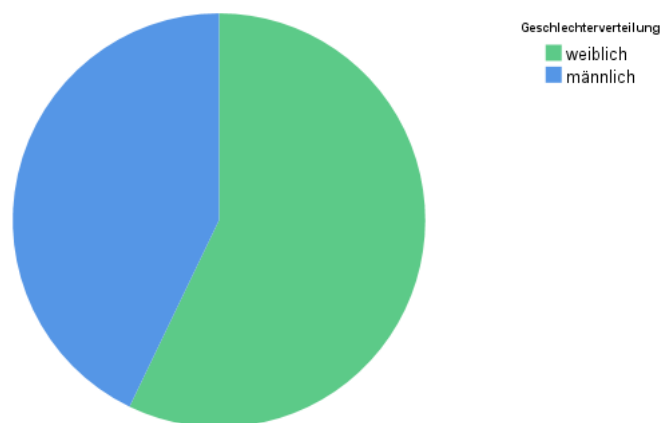


Abbildung 16: Geschlechtsverteilung der Studienpopulation

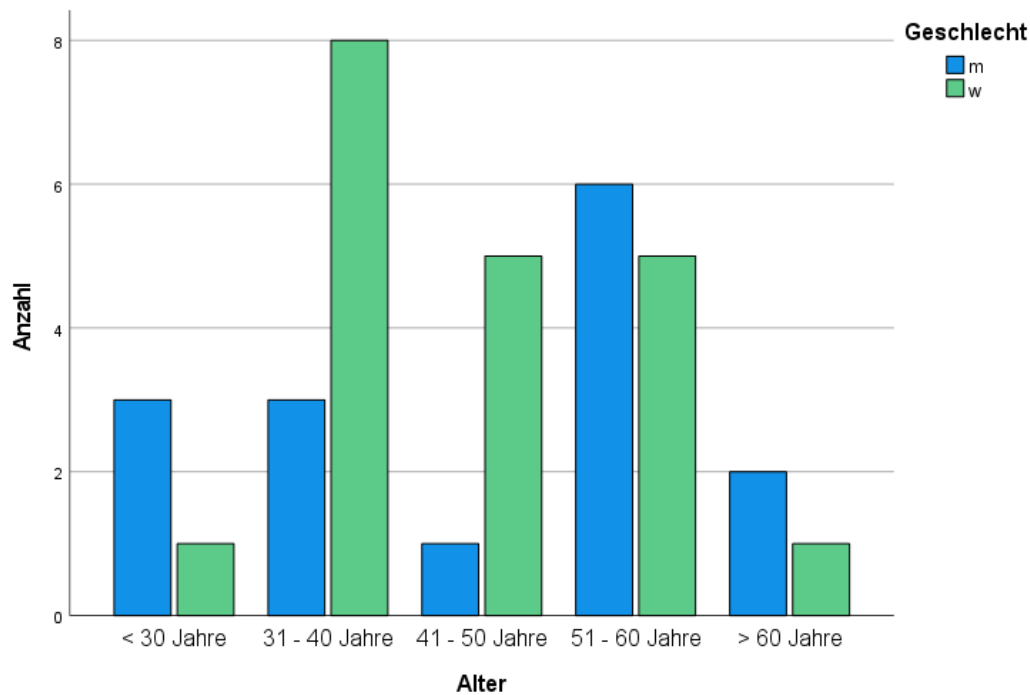


Abbildung 17: Altersverteilung der Studienpopulation

3.4.2 Zeitlicher Verlauf

3.4.2.1 Vitamin D

Es wurde vor der Diät (T0), nach 12 Wochen (T12) sowie nach 26 Wochen (T26) Diät Vitamin D3 bestimmt. Der Referenzbereich des Vitamin D3 liegt zwischen 20 und 70 µg/l. Zum Zeitpunkt T0 lag der Mittelwert des Vitamin D bei 16,6 (9,08 SD), an T12 bei 19,3 (12,7 SD), sowie bei 14,3 (12,2 SD) an T26.

Die Tabelle 13 zeigt eine Übersicht über Median und Quartile sowie die Mittelwerte (in µg/l) und Standardabweichung für Vitamin D3 Laborparameter bei Patienten zu verschiedenen Diätzeitpunkten.

Die Abbildung 18 zeigt die Verteilung des Vitamin D3 zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Diät in Form von Boxplots. Es lässt sich erkennen, dass sowohl das untere als auch das obere Quartil zum Untersuchungszeitpunkt T0 und T26 unterhalb des Referenzbereiches von 20 µg/l liegen. Lediglich zum Zeitpunkt T12 lag das obere Quartil innerhalb des Referenzbereiches. Der Medianwert lag bei allen Untersuchungszeitpunkten unterhalb 20 µg/l. Der Unterschied zwischen Zeitpunkt T0 im Vergleich zu T26 war statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tabelle 13: Tabellarische Darstellung der Median, Quartile, Mittelwert und Standardabweichung für Vitamin D

N = 35	T0	T12	T26
Mittelwert	16,57	19,34	14,30
Median	15,30	15,30	10,6
Standardabweichung	9,08	12,69	12,25
Perzentile 25 %	10,70	11,70	5,60
50 %	15,30	15,30	10,60
75 %	18,50	24,80	17,70

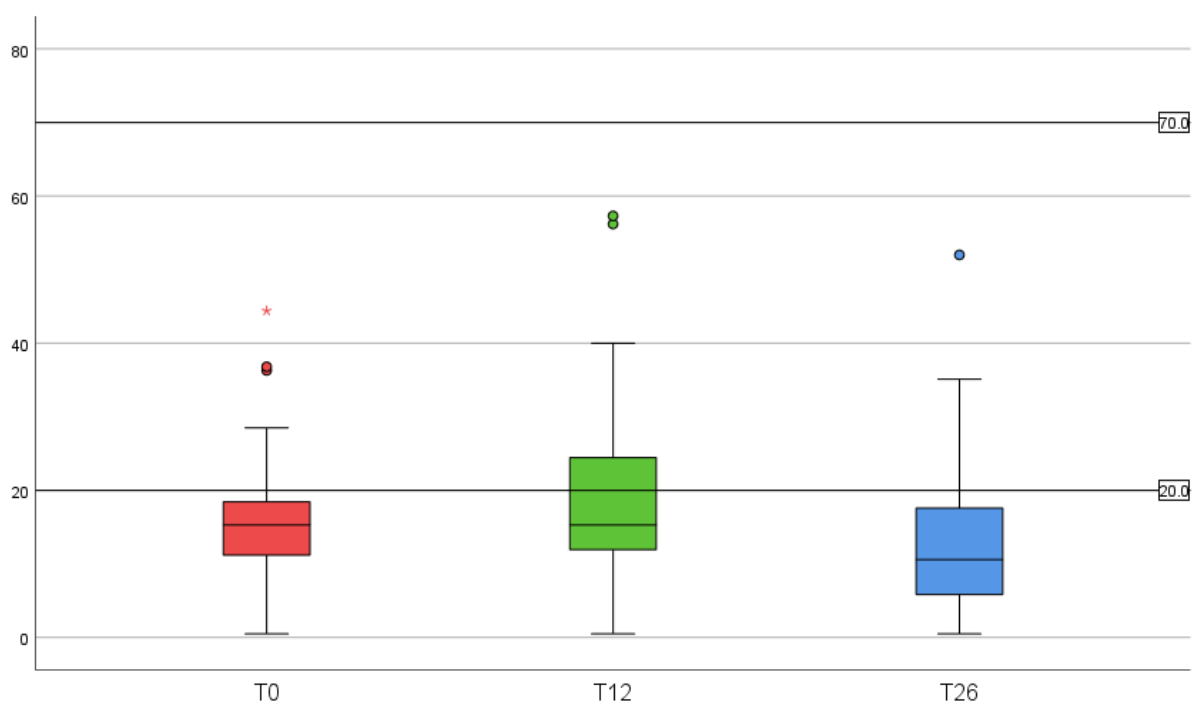


Abbildung 18: Boxplotdarstellung für Vitamin D3 zu den Zeitpunkten (T0) vor der Behandlung, 12 Wochen (T12), und 26 Wochen (T26) nach der Diät. Der Normbereich (20 -70 µg/l) ist durch die Horizontale Linien in Box dargestellt. Kreis (○) = Ausreißer, Stern (*) = Extreme Ausreißer

3.4.2.2 Parathormon

Es erfolgten vor der Diät (T0) nach 12 Wochen (T12) sowie nach 26 Wochen (T26) Diät die Bestimmung der Parathormon Konzentrationen. Der Referenzbereich des Parathormon liegt zwischen 15–65 ng/l. Der Mittelwert das Parathormon zum Zeitpunkt T0 lag bei 49,91 (25,28 SD), an T12 bei 44,92 (19,75 SD), sowie bei 47,91 (22,45 SD) an T26.

Tabelle 14 zeigte eine Übersicht über Median und Quartile sowie die Mittelwerte (in ng/l) und Standardabweichungen für das Parathormon bei Patienten zu verschiedenen Diätzeitpunkten.

Die Abbildung 19 zeigt den Boxplot, welcher die Verteilung des Parathormon zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Diät darstellt. Es ist zu erkennen, dass sowohl die unteren als auch die oberen Whisker zum Untersuchungszeitpunkt T0 und T26 zwischen dem Normbereich von 15–65 ng/l liegen. Der Medianwert lag zum Untersuchungszeitpunkt T0 bei 42 ng/l und sank minimal auf 40 ng/l zum Zeitpunkt T26, überschritt aber zu keinem Untersuchungszeitpunkt den oberen Grenzwert von 65vng/l.

Auch das Ergebnis des T-Tests hinsichtlich des Parathormons, $p > 0,05$, lässt darauf schließen, dass kein signifikanter Unterschied zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten vorliegt.

Tabelle 14: Tabellarische Darstellung der Median, Quartile, Mittelwert und Standardabweichung für Parathormon

N= 35	T0	T12	T26
Mittelwert	49,91	44,92	47,91
Median	42	39	40
Standardabweichung	25,28	19,75	22,45
Perzentile 25 %	33,60	32,40	31,60
50 %	42	39	40
75 %	58,80	56,80	59,6

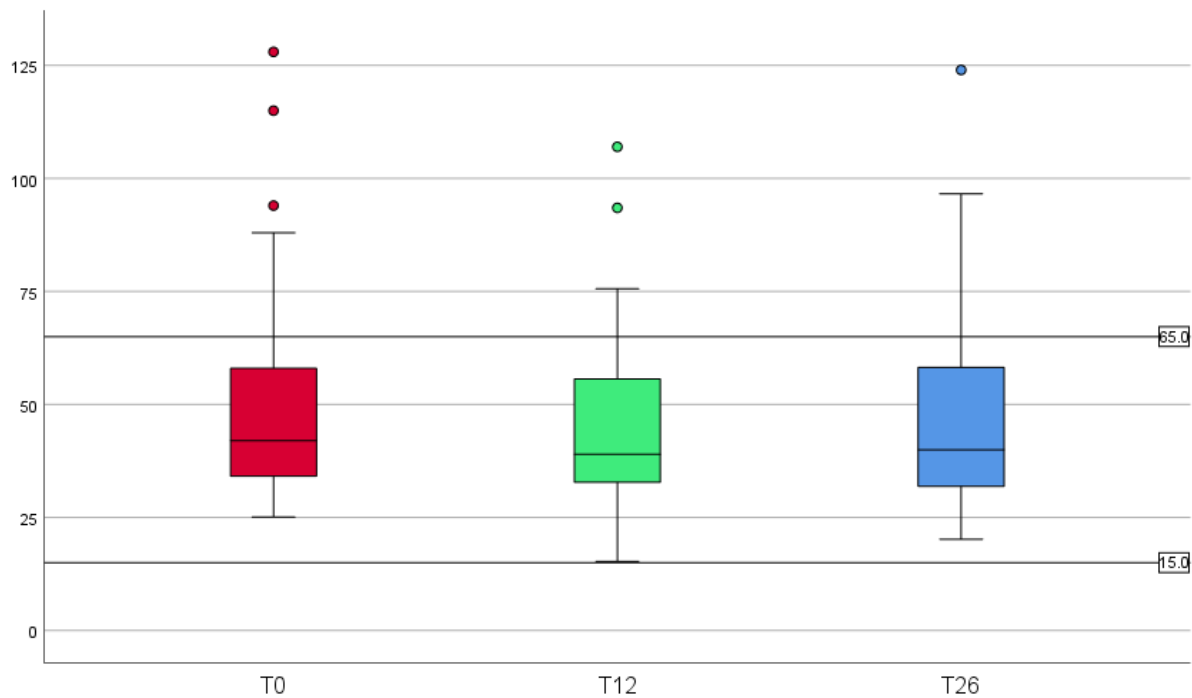


Abbildung 19: Boxplotdarstellung für Parathormon zu den Zeitpunkten (T0) vor der Behandlung, 12 Wochen (T12) und 26 Wochen (T26) nach der Behandlung. Der Normbereich (15-65 ng/l) ist durch die Horizontale Linien in Box dargestellt. Kreis (○) = Ausreißer, Stern (*) = Extreme Ausreißer

3.4.2.3 Kalzium

Ebenfalls wurden die Serumkalziumkonzentrationen vor der Diät (T0), nach 12 Wochen (T12) sowie nach 26 Wochen (T26) Diät bestimmt. Dabei lag der Mittelwert des Serumkalziums zum Zeitpunkt T0 bei 1,22 (0,29 SD), an T12 bei 1,15 (0,03 SD), sowie bei 1,15 (0,04 SD) an T26.

Der Boxplot in der Abbildung 20 zeigt die Verteilung der Serum-Kalzium-Werte zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten sowie den Referenzbereich, der zwischen 1,15–1,35 mmol/l liegt.

Die oberen Whisker liegen bei allen um die 1,18. Die unteren Whisker liegen zu allen Untersuchungszeitpunkten unterhalb des Referenzbereiches. Der Median ändert sich zwischen den 3 verschiedenen Untersuchungszeitpunkten nicht (1,15–1,15). Der Vergleich der Serumkalziumkonzentration war statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Untersuchungszeitpunkten T0 und T26 ($p > 0,05$).

Tabelle 15 zeigt die Mittelwerte (in µg/dl) und die Standardabweichung für Kalzium.

Tabelle 15: Tabellarische Darstellung der Median, Quartile, Mittelwert und Standardabweichung für Kalzium

N=35	T0	T12	T26
Mittelwert	1,22	1,15	1,15
Median	1,15	1,14	1,15
Standardabweichung	0,29	0,03	0,04
Perzentile 25 %	1,13	1,13	1,13
50 %	1,15	1,14	1,15
75 %	1,18	1,18	1,17

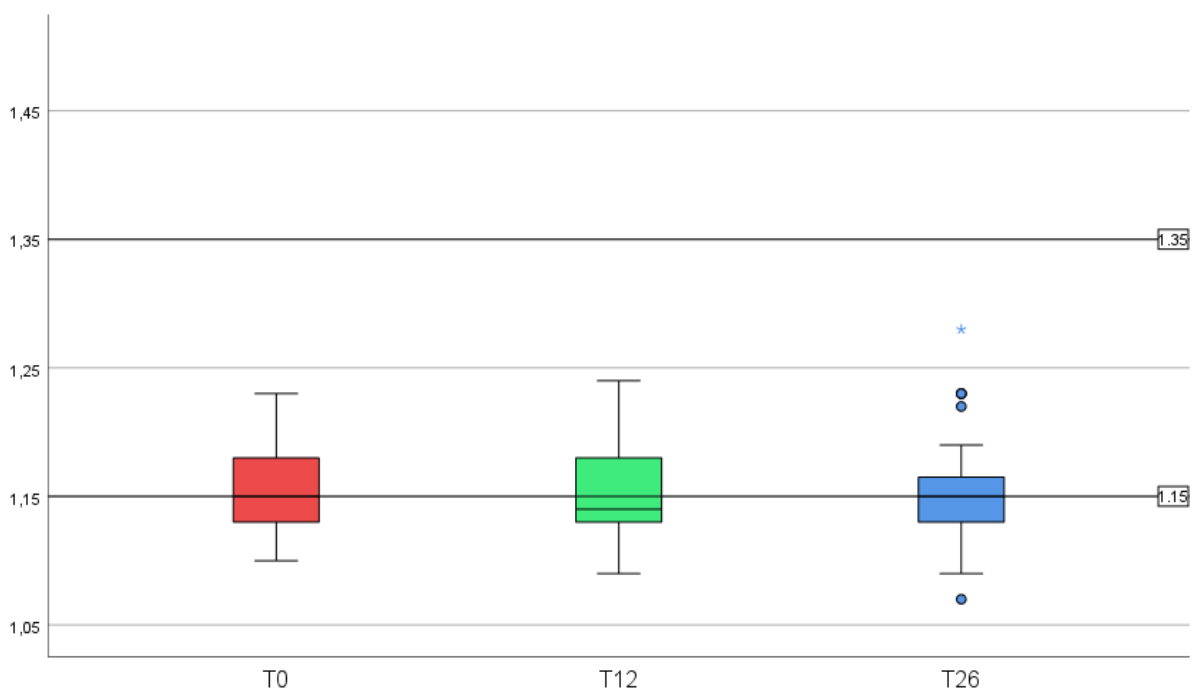


Abbildung 20: Boxplotdarstellung für Kalzium zu den Zeitpunkten (T0) vor der Behandlung, 12 Wochen(T12) und 26 Wochen (T26) nach der Behandlung. Der Normbereich (1,15-1,35 mmol/l) ist durch die Horizontale Linien in Box dargestellt. Kreis (○) = Ausreißer, Stern (*) = Extreme Ausreißer

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der Metaanalyse und der retrospektiven Datenerhebung

Die Anzahl der unter Adipositas leidenden Menschen hat sich seit Jahren weltweit verdoppelt und nimmt stetig zu. Der Mangel an Bewegung verbunden mit erhöhter Kalorienzufuhr, Essstörungen, Stress, einigen Medikamentennebenwirkungen sowie genetische und Umweltfaktoren können die Entstehung von Adipositas begünstigen. Zur Adipositas-Behandlung stehen sowohl konservative als auch operative Therapieformen zur Verfügung. Die nicht operativen Behandlungsmöglichkeiten beinhalten ein Basisprogramm aus Ernährung, Bewegung sowie Verhaltenstherapie. Ein Ersatz der Mahlzeit mit Formulaprodukten sowie Formuladiäten, zu denen very low calorie diet (VLCD < 800–1000 kcal/Tag) und low-calorie diet (LCD 800–1000 kcal/Tag) gehören, zählen zu Ernährungsstrategien, die zur Gewichtsreduktion führen.

Alle Elemente des Basisprogramms sollen in Kombination und ggf. einzeln angewandt werden. Bei Versagen der konservativen Therapieformen sowie bei einem BMI ≥ 40 kg/m² oder einem BMI zwischen 35 und 40 kg/m² verbunden mit Komorbiditäten ist eine chirurgische Operation gemäß den S3-Leitlinien induziert [12].

Bereits in der Literatur liegen für beide Therapieformen Behandlungserfolge bezüglich der Gewichtsreduktion vor. In der Metaanalyse von Golzarand et al. mit Daten von 5825 Probanden aus 80 primären Studien betrug der Gewichtsverlust in % Excess Weight Loss (EWL) 5 Jahre nach LAGB 47,94 %, 62,58 % nach LRYGB und 53,25 % nach LSG [34]. Zahouani et al. berichten über signifikante Gewichtsabnahmen von etwa $12,3 \pm 5,3$ kg im Vergleich zum Ausgangsgewicht bei Patienten, die in einem Gewichtskontrollprogramm aus VLCD, Verhaltens- und Bewegungstherapie für ein Jahr aufgenommen wurden [90].

Dennoch muss mit einer Reihe von Komplikationen gerechnet werden. In der vorliegenden Arbeit wird besonders auf Vitamin D, Kalzium sowie den Parathormon-Status vor sowie nach konservativen und operativen Adipositasstherapie-Behandlungen genauer eingegangen. Mithilfe der recherchierten Literatur und deren quantitativer Zusammenfassung wird der Frage nachgegangen, inwieweit sich die genannten Parameter vor sowie nach einem bariatrischen Eingriff ändern. Eine weitere Fragestellung beschäftigte sich mit Änderungen dieser Parameter zu den verschiedenen Behandlungszeitpunkten der konservativen Ernährungstherapie mit VLCD.

Zur Beantwortung der ersten Frage wurde eine Suche in den Datenbanken PubMed, Cochrane Library sowie Web of Science von Januar 2020 bis April 2020 durchgeführt. Es flossen Daten von insgesamt 2797 Probanden aus zwölf Artikeln in den systematischen Review ein. Die Ergebnisse der Metaanalyse für die Parathormon-Auswertung zeigte einen statistisch nicht signifikanten Zusammenhang zwischen prä- und postoperativem Parathormon. Ebenfalls wurde ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis bei der Kalziumauswertung nachgewiesen. Hingegen ergab die metanalytische Auswertung von insgesamt fünf primären Studien zu Änderungen von Vitamin D prä- im Vergleich zum postoperativ einen statistisch signifikanten Unterschied, das auf einen Vitamin D-Mangel postoperativ hindeutet.

Anhand einer retrospektiven Datenanalyse von insgesamt 35 Adipositas Patienten mit einem Durchschnittsalter von $45,60 \pm 12,22$ lässt sich die zweitgestellte Frage der Arbeit überprüfen. Die Patienten unterzogen sich einer VLCD, im Rahmen derer wurde zu verschiedenen Behandlungszeitpunkten Vitamin D, Kalzium sowie Parathormon kontrolliert. Die Ergebnisse der retrospektiven Datenanalyse zeigten einen statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen Vitamin D, Kalzium sowie Parathormon zum Zeitpunkt (T0) zum Behandlungsbeginn sowie (T26) 26 Wochen zum Ende der Behandlung.

4.2 Limitation der Studie

Die vorliegende Arbeit orientiert sich an der „Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses“ (Prisma). Diese ist eine Checkliste von 27 Elementen und ein vier Phasen Flussdiagramm, anhand dessen Autoren dabei geholfen wird, eine möglichst transparente und vollständige Berichterstattung von systematischen Übersichten und Meta-Analysen sicherzustellen. Doch ergaben sich trotz der Orientierung an der Checkliste einige Limitationen, die bei der Interpretation der Studienergebnisse beachtet werden müssen. Im Folgenden wird genauer auf die Anzahl sowie das Design der ausgewählten Studien in der Metaanalyse und deren Qualität eingegangen.

4.2.1 Anzahl der eingeschlossenen Studien in der Metaanalyse

Die identifizierten Publikationen zum Thema Kalzium-, Vitamin D3- und Parathormon-Status vor sowie nach einem bariatrischen Eingriff lag bei lediglich zwölf Studien relativ gering und stellte eine insbesondere für die quantitative Berechnung bzw. die statistische Auswertung der Forschungsergebnisse eine methodische Limitation des systematischen Reviews dar.

Das kann zum einen daran liegen, dass die Such Items, die zur Recherche in den Datenbanken (Cochrane, Web of Science, PubMed) verwendet wurden, nicht alle Synonyme beinhalteten und somit nicht alle relevanten Studien zum Thema erfassten zum anderen

beschränkte sich die Suche nach Publikationen, die nur in vier Sprachen (Deutsch, Englisch, Französisch und Spanisch) veröffentlicht werden.

Außerdem war bei manch relevant erschienenen Studien nur der Zugang zum Abstract möglich. Die Beschaffung des gesamten Artikels gestaltet sich auch nach Kontakten zu den Autoren schwierig. Weiteres könnte folglich eine allein durch die Verfasserin der Arbeit Dhifa Witt durchgeführte Recherche, Datenextraktion sowie Auswertung der eingeschlossenen Primärliteraturen relevanten Publikationen zu dem Thema übersehen worden sein oder unentdeckt bleiben. Ein Mangel an Objektivität und Reliabilität der vorliegenden Arbeit ist somit nicht auszuschließen.

4.2.2 Studiendesign

Bei der systematischen Suche nach primären Studien wurden Studien mit verschiedenem Studiendesign berücksichtigt. Es wurden aufgrund fehlender qualitativ hochwertiger Studien, randomisierten kontrollierten Studien, Fallkontroll- sowie Beobachtungsstudien mit und ohne Kontrollgruppen eingeschlossen. Aus der Recherche in den Datenbanken wurden nach Aussortierung der irrelevant erschienen Artikel eine randomisierte kontrollierte Studie und elf Kohortenstudien in den systematischen Review aufgenommen. Jede der zwölf aufgenommenen Studien wurde anhand ihres Designs in ein von den fünf Evidenzstufen (level of evidence) nach dem Oxford Center of Evidence Based Medicine eingeteilt. Die Stufen I, II und III werden wiederum unterteilt in a und b bzw. bei Stufe I gab es eine c -Abstufung (siehe Tabelle). Studienarten mit hoher methodischer Qualität werden der Evidenzstufe Ia zugeordnet. Die schlechte methodische Qualität der wissenschaftlichen Studien bilden Klasse V, die auf Expertenberichten sowie Einzelfallbeschreibungen beruht. Dementsprechend wurden elf Kohortenstudien der vorliegenden systematischen Übersichtarbeit in Stufe IV und die einzige RCT der Evidenzstufe Ib zugeordnet.

Diese Zuordnung anhand des Studiendesigns ermöglicht eine Aussage über die Qualität der Studie. Es sollte ein Studiendesign mit intern validen Ergebnissen ausgewählt werden, um eine gute methodische Qualität zu erreichen [88]. Hierfür sind RCT mit hoher Homogenität geeignet. Aufgrund der überwiegenden Anzahl der Kohortenstudien in der vorliegenden Metaanalyse zu Vitamin D, Kalzium- und Parathormon-Status vor sowie nach einem bariatrischen Eingriff fehlt eine gewisse Bedingung, eine angemessene Metaanalyse durchzuführen. Allgemein wurde empfohlen bei zu geringer Anzahl an RCTs sowie Studien ohne Randomisierung von der metaanalytischen Zusammenfassung eines Interventions- oder anderen Effekts abzusehen [91].

Die Anzahl sowie das Studiendesign der gefundenen Literatur in dieser Studie ist mit der existierenden Metanalyse von Tian et al. zum großen Teil vergleichbar [92]. In dieser Studie mit dem Titel „Changes in Bone Metabolism after Sleeve Gastrectomy Versus Gastric Bypass“ gingen insgesamt 13 primäre wissenschaftliche Studien mit Daten von 1503 Patienten ein. Von denen waren zwei RCT und eine Case Control. Bei den anderen handelte es sich um Kohortenstudien. Zu beachten ist jedoch, dass die vorliegende Studie alle operativen Methoden der Adipositas-Behandlung berücksichtigt, Tian et al. bezogen sich in ihrer Studie nur auf LSG- und LGB-Methoden. Schließlich bietet sich aufgrund Fehlens besonders von Studien mit experimentellem Design eine Möglichkeit für die zukünftige Forschung in diesem thematischen Kontext.

4.2.3 Qualität der eingeschlossenen Studien

Neben der Anzahl der vorhandenen Literatur zu einer Fragestellung hängt eine verlässliche Aussage der systematischen Übersichtsarbeit weiter von der Qualität der identifizierten Studien ab. Zur Beurteilung der Studienqualität existieren bereits mehrere Bewertungsinstrumente, welche bestimmte Merkmale auflisten. Nach den Methoden der Cochrane Collaboration zur Bewertung der Bias in den klinischen Studien gibt es kein Instrument, das alle Studiendesigns zusammen bewertet. Damit nicht unterschiedliche Bewertungsinstrumente ausgewählt werden müssen, lag die Entscheidung zur Bewertung der Qualität der eingeschlossenen Studien wie in der Publikation von Stier-Jarmer et al. [71] auf der “Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool for Quantitative Studies” (EPHPP-QAT). Die EPHPP-QAT eignet sich sowohl für Studien mit RCT als auch für Studien mit Beobachtungs-, Kohorten- und Fallkontrolldesign [65, 92]. Die EPHPP-QAT setzte sich aus folgenden Punkten zusammen:

A) Selection Bias

B) Studiendesign

C) Confounder

D) Verblindung

E) Datenerhebungsmethoden

F) Studienabbrüche

Jeder Punkt wird je nach zur Verfügung stehenden Informationen in der Studie weiter unterteilt in schwach, wenn zwei Punkte als schwach ausgewertet werden, moderat, wenn nur ein Punkt eine schwache Auswertung nachweist und stark, wenn keiner der Punkte eine schwache Auswertung ergibt. Aus der Bewertung der einzelnen Punkte bildet sich eine gesamte Bewertung (Globalrating).

Der ausgewählte EPHPP-QAT enthält zwar eine Reihe von Punkten, doch Punkt C-Confounder/ Störfaktoren wurde, wie in der Arbeit von Stier-Jarmer et al., aufgrund des Studiendesigns mit Vorhandensein von nur einer prä-postoperativen Gruppe nicht angewendet. Außerdem wurde die Stichprobengröße im Bewertungsinstrument nicht mitberücksichtigt.

Die methodische Qualität war bei der Mehrzahl der Studien wenig zufriedenstellend, insgesamt werden bei Anwendung der EPHPP-QAT 6 Studien als schwach und 5 als moderat beurteilt. Nur die einzige RCT Studie von Vix et al. wird als stark ausgewertet. Hierbei zeigten sich besonders als methodische Probleme die Beschreibung von Studienabbrüchen sowie die Verblindung.

Bei mehr als der Hälfte der eingeschlossenen Studien wurde die Anzahl der Studienabbrüche angegeben. Bei den restlichen 5 Studien wurde über die Zahl der Studienabbrecher nicht berichtet. Bei Auswertung der Verblindung waren nur in 3 von insgesamt 12 Studien moderat. Bei den restlichen Studien waren diese Informationen nicht nachvollziehbar.

4.3 Diskussion der Ergebnisse der Metaanalyse

Vitamin D3

Die Kenntnis, dass ein Mangel an Vitamin D3 bei adipösen Patienten im Vergleich zu Normalgewichtigen bereits vor einer chirurgischen Behandlung vorliegt, wird in mehreren anerkannten Studien inzwischen belegt [38, 39]. Dieser Mangel kann nach einer bariatrischen Operation entweder weiter bestehen oder es kommt zu einer Normalisierung des Vitamin D3-Werts. Jaruvongvanich et al. berichten in deren Metaanalyse aus 22 Studien über einen signifikanten Anstieg im Serum Vitamin D3 bei Adipositas-Patienten, die sich einer SG unterzogen haben [95]. Tian et al. kamen bei der Untersuchung von Änderungen der Vitamin D3-Werte zwischen SG und GB Operationsmethoden zu dem Ergebnis, dass die Patienten, die eine GB durchgeführt haben, ein niedriges Serum Vitamin D3 aufwiesen im Vergleich zur SG Gruppe.

In unserer Metaanalyse zu der Auswertung vom Vitamin D3-Status vor sowie nach einem bariatrischen Eingriff fanden wir einen statistisch signifikanten Unterschied im Vitamin D3 zwischen prä- vs. postoperativ (MD = 0.06, 95 % CI [-0.03–0.16], P = 0,02). Damit stimmen unsere Ergebnisse mit denen von Tian et al. sowie Jaruvongvanich et al. überein. Unsere Studie berücksichtigt im Gegenteil zu Tian et al. und Jaruvongvanich et al., alle chirurgischen operativen Methoden und vergleicht die Änderungen im Vitamin D3 vor sowie nach dem Eingriff. Des Weiteren wurde in der Studie von Tian et al. nicht erwähnt, ob in den zehn eingeschlossenen Studien in der Metaanalyse eine Substitution mit Vitamin D3 nach dem chirurgischen Eingriff erfolgte. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass Tian et al. in den Datenbanken nur nach Publikationen auf englischer Sprache gesucht haben. Die Suche in der vorliegenden Metaanalyse erfasste alle Publikationen, die auf Deutsch, Englisch sowie Französisch und Spanisch publiziert werden.

Hinsichtlich der Heterogenität zeigte mit $p < 0.0000$ eine statistisch signifikante Heterogenität. Während einige Publikationen statistisch signifikant niedrigere postoperative Vitamin-D-Werte fanden, fanden andere erhöhte Vitamin-D-Werte, auch wenn letztere nicht statistisch signifikant waren.

Tabelle 16 zeigte die MD, das Konfidenzintervall sowie das Signifikanzniveau aller 3 Studien im Vergleich.

Tabelle 16: VitD3 Ergebnis eigener Studie im Vergleich zu den Ergebnissen anderen Studien.
MD: Mean difference, 95 % CI: 95% Konfidenzintervall

Tian et al.	Jaruvongvanich et al.	Ergebnis einige Studie
MD = -1,85 95 % CI = (-3,32, -0,39) P = 0,01	MD = 8,53 95 % CI = (5,94, -11,12) P = 0,00001	MD = -3,01 95% CI = (-5,56, -0,46) P = 0,02

Eine Ernährungstherapie der Adipositas kann ebenfalls wie eine chirurgische Therapie zu Vitamin D3-Mangel führen. Der Vergleich von Vitamin D3 zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten bei Patienten, die sich einer very Low calorie Diet unterzogen haben, zeigte ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis zwischen Zeitpunkt (T0) vor dem Diätbeginn und dem Zeitpunkt (T26) zum Ende der Diät. Die Vitamin D3-Werte lagen zum Zeitpunkt T0 unter dem Normbereich von 20 ug/l und blieben weiterhin unter dem Normbereich zum Zeitpunkt T26 ohne Änderungen.

Damms-Machado et al. fanden jedoch bei der Untersuchung des Vitamin D3 vor sowie nach einer LCD einen signifikanten Anstieg des Vitamin D3-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert vor den diätischen Maßnahmen.

Diesen beobachteten Anstieg begründen die Autoren der Studie auf die Speicherung von Vitamin D3 in dem Fettgewebe bei Adipositas-Patienten und Freisetzung bei Gewichtsabnahme. Weiterhin zeigte die Studie, dass die Adipositas mit Defizit an Mikronährstoffen verbunden ist [96]. Zahlreiche Studien bestätigten ebenfalls einen Mikronährstoffmangel bei fettleibigen im Vergleich zu normalgewichtigen Personen [97 – 99].

Kalzium

Eine weitere untersuchte Komplikation in der Studie ist die Änderung im Serumkalzium. Wie oben angedeutet weisen übergewichtige im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten einen Mikronährstoffmangel auf. Ein Kalziummangel besteht somit bereits vor einer Adipositas-Behandlung. Nach einem bariatrischen Eingriff kann der Mangel weiter bestehen bleiben oder sich verschlimmern. Das kann verursacht werden zum einen durch verminderte Aufnahme von kalziumhaltigen Nahrungsmitteln infolge postoperativer Unverträglichkeit und zum anderen durch einen operativ-bedingten Mangel an Vitamin D3 und Magensäure, welche die Reduktion der intestinalen Absorption von Kalzium induzieren.

Im Gegensatz zum in der Literatur geschilderten Kalziummangel nach einer bariatrischen Operation zeigten die vorliegenden Studienergebnisse einen statistisch nicht signifikanten Unterschied sowohl vor als auch nach einer bariatrischen Operation. Die untersuchten sieben Studien mit einer Teilnehmerzahl von 660 in unserer Metaanalyse zu den Änderungen des Kalziumwertes ergab einen MD = 0,06, 95 % CI (-0,03, -0,16) P = 0,20. Das Kalzium lag sowohl prä- als auch postoperativ in allen sieben eingeschlossenen Studien der Metaanalyse im Normbereich. In vier Studien erfolgte eine Kalzium Supplementierung in Form von oraler Kalziumgabe. Eine Studie erwähnt nicht, ob eine Kalziumgabe postoperativ erfolgte. Zwei weitere Studien haben kein Kalziumpräparat postoperativ eingeordnet, siehe Tabelle 11. Zudem sprach eine I² von 86 % für hohe Heterogenität, diese lässt sich zurückführen darauf, dass manche der eingeschlossenen Studien stark im positiven (Balsa et al., Giusti et al., Jin et al., Mahdy et al. und Tsiftsis et al.) und andere stark im negativen Bereich lagen (Coupaye et al., Pungale et al.). Unsere Ergebnisse weichen von denen von Jaruvongvanich et al. ab, diese kamen bei der Auswertung des Kalziumwertes nach einem SG-Eingriff zu einem statistisch signifikanten Anstieg des Serumkalzium postoperativ. Die Erklärung für diesen Anstieg lag laut Jaruvongvanich et al. daran, dass die SG-Verfahren nur gering die Verdauung und die Absorption von der Nahrung beeinflussten. In den acht eingeschlossenen Studien zu der Auswertung vom Kalziumstatus bei der bereits erwähnten Metaanalyse von Tian et al. zeigte sich ein signifikant niedriger Serum Kalzium Wert bei Patienten, die sich einer GB unterzogen haben im Vergleich zu SG-Patienten. Dieses Defizit war in 6 von den acht eingeschlossenen Studien nicht vorhanden.

Die Begründung bezüglich dieses auftretenden Defizits ähnelte denen von Jaruvongvanich et al. Unsere Ergebnisse im Vergleich zu denen von Tian et al. sowie Jaruvongvanich et al. zeigt die folgende Tabelle 17.

Tabelle 17: Kalzium Ergebnis eigener Studie im Vergleich zu anderen Studien. MD: Mean difference, 95 % CI: 95 % Konfidenzintervall

Tian et al.	Jaruvongvanich et al.	Ergebnis einige Studie
MD = -0,15 95 % CI = (-0,24, - 0,07) P = 0,0006	MD = 0,07 95 % CI = (0,01, -0,13) P = 0,02	MD = 0,06 95 % CI = (-0,03, -0,16) P = 0,20

Ein statistisch nicht signifikanter Unterschied ließ sich ebenfalls nicht feststellen bei der Untersuchung des Kalziumstatus zwischen den Zeitpunkten T0 und T26 bei unserer konservativer Adipositas-therapie. Es ergab sich kein Unterschied in den beobachteten Zeiträumen der Diätführung, siehe Abb. 15. Der Median lag zum Zeitpunkt T0 bei 1,15 mg/dl und blieb unverändert zum Zeitpunkt T26. Damms-Machoda et al. fanden jedoch einen statistisch signifikanten Mangel drei Monate nach der LCD. Wichtig ist jedoch anzumerken, dass die Nachbeobachtungszeit in der Studie von Damms-Machoda et al. sich lediglich auf drei Monate belief. Auch der systematische Review aus 10 wissenschaftlichen Studien von Churuangsuk et al. kam zu dem Ergebnis, dass ein Mangel an Mineralstoffen vor allem Magnesium, Kalzium, Folsäure nach einer LCD auftritt. Es kam zu einer um 10 %- bis 70 %- Senkung dieser Mineralstoffe im Vergleich zum Studienbeginn [100]. Insgesamt liegen nur wenige Studien vor, die sich mit dem Vitamin und Mikronährstoffstatus nach diätischen Maßnahmen befassen.

Parathormon

Auch bei der Untersuchung des Parathormon Status vor sowie nach einer bariatrischen Operation sind die Ergebnisse mit $P = 0,84$ ähnlich wie die bei der Kalziumauswertung statistisch nicht signifikant. Von den acht eingeschlossen Studien in der Metaanalyse des Parathormons berichten fünf über einen gleichbleibenden Parathormonspiegel [78, 79, 81, 85, 87], drei weitere berichten über einen Anstieg des Parathormons nach einer Adipositas-Chirurgie [80, 82, 84]. Tian et al. gelangten bei der Auswertung von PTH zwischen SG- und GB-Verfahren zu annähernd gleichen Ergebnissen, nämlich keinen signifikanten Unterschied in der PTH zwischen SG- und GB-Patienten. Allerdings schlossen Tian et al. aufgrund der Höhe Heterogenität die Studie von Vix et al. aus und schlussendlich stellten sie fest, dass die GB-Patienten einen höheren PTH-Wert im Vergleich zu SG haben.

Aufgrund der Tatsache, dass die Studie von Vix et al. eine RCT-Studie ist, die hinsichtlich ihrer methodischen Qualität unter Verwendung der EPHP- QAT als stark bewertet ist, wurde sie trotz statistisch signifikanter Heterogenität der Ergebnisse ($P < 0,00001$) in unsere Analyse mit einbezogen.

Jaruvongvanich et al. wiesen hingegen einen signifikant niedrigeren Serum-PTH-Wert nach SG aus. Die Autoren der Studie bezogen wie wir die Studie von Vix et al. in die Auswertung mit ein. Die Tabelle 18 zeigte die MD, 95 % CI sowie P Niveau der Studien von Tian und Jaruvongvanich et al. im Vergleich zu eigenen Ergebnissen.

Tabelle 18: Parathormon Ergebnis eigener Studie im Vergleich zu anderen Studien. MD: Mean difference, 95 % CI: 95 % Konfidenzintervall

Tian et al.	Jaruvongvanich et al.	Ergebnis einige Studie
MD = 3,85 95% CI = (0,16, -7,09) P = 0,02	MD = -12,62 95% CI = (-17,91, -7,33) P < 0,00001	MD = 0,69 95% CI = (- 5,90, -7,28) P = 0,84

Die vorliegenden Ergebnisse zur Auswertung der Änderungen im PTH vor sowie nach einem bariatrischen Eingriff haben allerdings nur eine begrenzte Aussagekraft. Die Begründung dafür ist, dass die einzige vorliegende RCT mit hoher methodischer Qualität und einem Mean difference von 8,66 mit Konfidenzintervall von [2,47–14,85] im Teil a der Studie bzw. einem Mean difference von 32,04 mit Konfidenzintervall von [26,53–37,55] im Teil b der Studie einen signifikant erhöhten PTH-Wert postoperativ zeigte. In diesem Bereich liegt zukünftig ein Bedarf zur Durchführung von RCT-Studien sowie eine bessere Metanalyse, die möglichst mehrere RCT einbezieht.

In unserer konservativen Adipositas-therapie erbrachte der T-Test zum Vergleich des Parathormon Status zum Zeitpunkt T0 im Vergleich zum Zeitpunkt T26 mit $p > 0,05$ einen statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung. Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus verbunden mit schwerem Vitamin D-Mangel wurde nach Ernst et al. bei Adipositas-Patienten vor einer Adipositas-Therapie nachgewiesen [98]. Weitere verfügbare Studien über den Parathormon Status im Vergleich vor sowie nach einer Diät Therapie wurden unseres Wissens bisher nicht erforscht.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Das Vorliegen eines Mikronährstoffmangels bei übergewichtigen und adipösen Menschen bereits vor einer Adipositas Therapie wurden in einigen Langzeitstudien wissenschaftlich belegt. Die konservativen sowie die chirurgischen Therapieansätze zur Behandlung von Übergewicht und Adipositas führen zur Verschlechterung dieses Mangels, wenn keine ausreichende Versorgung mit Vitaminen und Mineralien vorliegt, zudem sind sie mit einer Reihe weiterer Komplikationen vergesellschaftet.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Veränderungen im Kalzium-, Vitamin D- und Parathormon-Status vor sowie nach tagesklinischer Adipositastherapie im Vergleich zu bariatrischen Operationen in einem systematischen Review und einer Metaanalyse zu untersuchen. Zudem wird in Form von retrospektiver Datenerhebung untersucht, ob nach konservativer, VLCD-basierter Adipositastherapie ein sekundärer Hyperparathyreoidismus auftritt.

Methoden: Die vorliegende Arbeit orientiert sich an den PRISMA-Kriterien sowie an der von Khan et al. geschilderten Methodik zur Erstellung eines systematischen Reviews. Es wurde in dieser Studie (PROSPERO-ID: CRD42019134904) eine umfassende Literaturrecherche in Pubmed, Cochrane Library und Web of Science von Januar bis April 2020 durchgeführt. Alle Studien, die Änderungen im Kalzium, Vitamin-D3, sowie Parathormon vor sowie nach einer bariatrischen Operation untersuchten, wurden eingeschlossen. Zum Zweck der retrospektiven Studie wurden zu unterschiedlichen Behandlungszeitpunkten in der Tagesklinik des UKSH Kiel (T0 vor dem Diät, T12 12 Wochen nach der Diät und T26 zum Behandlungsende nach 26 Wochen) die Konzentration von Vitamin-D3, Parathormon und Kalzium bestimmt und retrospektiv ausgewertet.

Ergebnisse: Zur Fragestellung der Arbeit erfüllten 12 von insgesamt 814 identifizierten wissenschaftlichen Studien mit Daten von 2797 Patienten die Einschlusskriterien. Davon wurden in der Metaanalyse für Parathormon acht Studien mit einer Teilnehmerzahl von 739, sieben Studien mit einer Patientenzahl von 600 in der Metaanalyse für Kalzium und fünf Studien, die zusammen 330 Patienten beinhalteten, in der Metaanalyse für Vitamin D eingeschlossen. Mit Hilfe von der Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool for Quantitative Studies (EPHPP-QAT) wurde die Studienqualität und mittels der Evidenzstufen des Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Oxford die Evidenz der Studien bewertet. Zwei Studien zu dem Kalzium erzielten eine schwache und fünf eine moderate Auswertung. Zum Vitamin D erzielte eine Studie eine schwache und die übrigen vier Studien eine moderate Auswertung.

Bei Beurteilung der Evidenzlevel erreichten alle Studien sowohl für Kalzium als auch für Vitamin D die Evidenzstufe IV. Bezüglich der Bewertung der Studienqualität zu der Metaanalyse von Parathormon könnten fünf Studien moderat, zwei als schwach und eine als stark ausgewertet werden.

Das mittlere Follow-up betrug 26,5 Monate. Im Rahmen der Schätzung nach dem random-effects-Modell zeigte sich in der Auswertung des Kalziums vor im Vergleich zu nach der bariatrischen Operation ein Gesamteffektschätzer von (MD: 0.06, 95 % Konfidenzintervall: -0.03–0.16; $p = 0,20$), für die Vitamin D-Auswertung vor und nach der bariatrischen Operation (MD: -3,01, 95 % Konfidenzintervall: -5,56 – -0,46; $p = 0,02$) und für den Parathormon Vergleich (MD: 0,69, 95 % Konfidenzintervall: -5,90 – 7,28; $p = 0,84$).

Unsere Metanalyse zeigte statistisch nicht signifikante Änderungen im Kalzium und Parathormon. Hingegen zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis für Vitamin D.

Im Rahmen der retrospektiven Studie ergaben die Auswertungen von Daten aus 35 Adipositas-Patienten, die sich einer 6-monatigen, tagesklinischen Komplextherapie der Adipositas (inklusive 12-wöchiger VLCD-Diät) unterzogen haben, ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis in Bezug auf Änderungen von Kalzium, Vitamin-D3 sowie des Parathormons vor im Vergleich zu nach der Behandlung.

Zur Untersuchung des Vorliegens einer Publikationsbias in der vorliegenden Studie erfolgte eine graphische Darstellung mittels Funnel Plot. Es konnte aufgrund der geringen Studienzahl kein aussagekräftiges Ergebnis ermittelt werden.

Resümee: Kalzium sowie Parathormon zeigten keine Änderungen vor sowie nach den operativen (Metaanalyse) und konservativen Therapien (eigene Daten der Tagesklinik). Hingegen kam ein signifikanter Vitamin-D-Mangel in der Metaanalyse der operativen Therapie zur Darstellung, nicht aber nach der tagesklinischen Therapie. Dies ist am ehesten durch die engmaschigere ökotrophologische Betreuung in der Tagesklinik begründet.

6 Literaturverzeichnis

- [1] World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation 1997
- [2] OECD. Obesity-Update-2017. Available from: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf>; Stand:14.11.2021
- [3] Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M et al. Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56: 786–794. doi:10.1007/s00103-012-1656-3
- [4] Ordemann J, Elbelt U, Hrsg. Adipositas- und metabolische Chirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017
- [5] Goebel R, Schulz M. Definition von Übergewicht und Adipositas. Pharm Unserer Zeit 2006; 35: 478–483. doi:10.1002/pauz.200600192
- [6] Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ et al. Body weight and mortality among women. N Engl J Med 1995; 333: 677–685. doi:10.1056/NEJM199509143331101
- [7] WHO. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894: i-xii, 1-253
- [8] Volkert D. Der Body-Mass-Index (BMI) - ein wichtiger Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustands. Aktuel Ernährungsmed 2006; 31: 126–132. doi:10.1055/s-2006-932601
- [9] Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2009 Mar 25;9: 88. doi:10.1186/1471-2458-9-88
- [10] Behrens G, Gredner T, Stock C et al. Cancers Due to Excess Weight, Low Physical Activity, and Unhealthy Diet. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 578–585. doi:10.3238/arztebl.2018.0578
- [11] Global BMI Mortality C, Di Angelantonio E, Bhupathiraju S et al. Body-mass index and all-cause mortality. Individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet 2016; 388: 776–786. doi:10.1016/S0140-6736(16)30175-1
- [12] Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. 2014; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/050-001I_S3_Adipositas_Pr%C3%A4vention_Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf; Stand:1.12.2022

- [13] Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 285–293. doi:10.1001/archinte.166.3.285
- [14] Bechthold A. Food Energy Density and Body Weight. *Ernährungs Umschau* 2014, 6: 2–11
- [15] Ello-Martin JA, Ledikwe JH, Rolls BJ. The influence of food portion size and energy density on energy intake. Implications for weight management. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 236S-241S. doi:10.1093/ajcn/82.1.236S
- [16] Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Niedrige Energiedichte bei Lebensmitteln unterstützt Übergewichtige beim Abnehmen. *DGEinfo* 2016; 11: 162-165. Im Internet: <https://www.dge.de/wissenschaft/weitere-publikationen/fachinformationen/energiedichte/>; Stand: 24.06.2021
- [17] World Cancer Research Fund International, American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: A global perspective : a summary of the Third expert report. London: World Cancer Research Fund International; 2018. Im Internet: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Summary-of-Third-Expert-Report-2018.pdf>; Stand: 15.11.2021
- [18] Stelmach-Mardas M, Rodacki T, Dobrowolska-Iwanek J et al. Link between Food Energy Density and Body Weight Changes in Obese Adults. *Nutrients* 2016; 8: 229. doi:10.3390/nu8040229
- [19] Heymsfield SB, van Mierlo CAJ, van der Knaap HCM et al. Weight management using a meal replacement strategy. Meta and pooling analysis from six studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 537–549. doi:10.1038/sj.ijo.0802258
- [20] Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Johnson TD et al. Metabolic and weight-loss effects of a long-term dietary intervention in obese patients. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 198–204. doi:10.1093/ajcn/69.2.198
- [21] Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets. An update and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 1283–1293. doi:10.1038/oby.2006.146
- [22] Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 316–323. doi:10.1001/jama.299.3.316
- [23] Runkel N, Colombo-Benkmann M, Hüttl TP et al. Bariatric surgery. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 341–346. doi:10.3238/arztebl.2011.0341
- [24] Weiner RA. Indikation und Prinzipien der metabolischen Chirurgie. *Chirurg* 2010; 81: 379-94; quiz 395. doi:10.1007/s00104-009-1859-9
- [25] Shi X, Karmali S, Sharma AM et al. A review of laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg* 2010; 20: 1171–1177. doi:10.1007/s11695-010-0145-8

- [26] Piechotka L. Ergebnisqualität nach bariatrischen Operationen - Klinisches Outcome und Lebensqualität [Dissertation]. Kiel: Christian-Albrechts-Universität; 2014
- [27] Welbourn R, Pournaras DJ, Dixon J et al. Bariatric Surgery Worldwide. Baseline Demographic Description and One-Year Outcomes from the Second IFSO Global Registry Report 2013-2015. *Obes Surg* 2018; 28: 313–322. doi:10.1007/s11695-017-2845-9
- [28] Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. S3-Leitlinie. Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen. Im Internet: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-001l_S3_Chirurgie-Adipositas-metabolische-Erkrankungen_2018-02.pdf; Stand:1.05.2021
- [29] Sears D, Fillmore G, Bui M et al. Evaluation of gastric bypass patients 1 year after surgery. Changes in quality of life and obesity-related conditions. *Obes Surg* 2008; 18: 1522–1525. doi:10.1007/s11695-008-9604-x
- [30] Zhang C, Yuan Y, Qiu C et al. A meta-analysis of 2-year effect after surgery. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity and diabetes mellitus. *Obes Surg* 2014; 24: 1528–1535. doi:10.1007/s11695-014-1303-1
- [31] Panunzi S, Gaetano A de, Carnicelli A et al. Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals undergoing bariatric surgery. Do BMI or procedure choice matter? A meta-analysis. *Ann Surg* 2015; 261: 459–467. doi:10.1097/SLA.0000000000000863
- [32] Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg* 2013; 23: 427–436. doi:10.1007/s11695-012-0864-0
- [33] Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al. Bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724–1737. doi:10.1001/jama.292.14.1724
- [34] DeMaria EJ. Bariatric surgery for morbid obesity. *N Engl J Med* 2007; 356: 2176–2183. doi:10.1056/NEJMct067019
- [35] Meyer G, Stier C, Markovsky O. Postoperative complications after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in bariatric surgery. *Obes Facts* 2009; 2 Suppl 1: 41–48. doi:10.1159/000198259
- [36] van Beek AP, Emous M, Laville M et al. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. *Obes Rev* 2017; 18: 68–85. doi:10.1111/obr.12467
- [37] Tack J, Arts J, Caenepeel P et al. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 583–590. doi:10.1038/nrgastro.2009.148

- [38] Stein J, Stier C, Raab H et al. Review article. The nutritional and pharmacological consequences of obesity surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 582–609. doi:10.1111/apt.12872
- [39] Roust LR, DiBaise JK. Nutrient deficiencies prior to bariatric surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; 20: 138–144. doi:10.1097/MCO.0000000000000352
- [40] Behrns KE, Smith CD, Sarr MG. Prospective evaluation of gastric acid secretion and cobalamin absorption following gastric bypass for clinically severe obesity. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 315–320. doi:10.1007/BF02090203
- [41] Brolin RE, LaMarca LB, Kenler HA et al. Malabsorptive gastric bypass in patients with superobesity. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 195-203; discussion 204-5. doi:10.1016/s1091-255x(01)00022-1
- [42] Handzlik-Orlik G, Holecki M, Orlik B et al. Nutrition management of the post-bariatric surgery patient. *Nutr Clin Pract* 2015; 30: 383–392. doi:10.1177/0884533614564995
- [43] Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015 Apr;16(4):341-9. doi: 10.1111/obr.12239
- [44] Mohapatra S, Gangadharan K, Pitchumoni CS. Malnutrition in obesity before and after bariatric surgery. *Dis Mon* 2020; 66: 100866. doi:10.1016/j.disamonth.2019.06.008
- [45] Targher G, Bertolini L, Scala L et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 517–524. doi:10.1016/j.numecd.2006.04.002
- [46] Ding C, Parameswaran V, Blizzard L et al. Not a simple fat-soluble vitamin. Changes in serum 25-(OH)D levels are predicted by adiposity and adipocytokines in older adults. *J Intern Med* 2010; 268: 501–510. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02267.x
- [47] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–1930. doi:10.1210/jc.2011-0385
- [48] Kočovská E, Gaughran F, Krivoy A et al. Vitamin-D Deficiency As a Potential Environmental Risk Factor in Multiple Sclerosis, Schizophrenia, and Autism. *Front Psychiatry* 2017; 8: 47. doi:10.3389/fpsy.2017.00047
- [49] Ghanaati S, Volz U, Al-Maawi S. Vitamin D als Schlüsselement für Immunabwehr und Regeneration. In: *Zeitschrift für Implantologie, Parodontologie und Prothetik* 9/2020, S. 16-22. Im Internet: <https://epaper.zwp-online.info/epaper/sim/ij/2020/ij0920#16>; Stand: 01.01.2022
- [50] Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D. Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab* 2018; 72: 87–95. doi:10.1159/000486536

- [51] Schöttker B, Haug U, Schomburg L et al. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 782–793. doi:10.3945/ajcn.112.047712
- [52] Schunack W. Vitamin D3--ein Prodrug verschiedener D3-Hormone. *Med Klin (Munich)* 2006; 101 Suppl 1: 20–24. doi:10.1007/s00063-006-9004-8
- [53] Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Löffler G, Hrsg. Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. Springer-Lehrbuch. 9. Aufl. Berlin: Springer; 2014. doi:10.1007/978-3-642-17972-3
- [54] Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC); 2011. doi:10.17226/13050
- [55] Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA et al. Vitamin D status among adults in Germany--results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health* 2015; 15: 641. doi:10.1186/s12889-015-2016-7
- [56] Leiß O. Vitamin- und Spurenelementmangel nach bariatrischen Operationen. *VD* 2016; 34: 164–174. doi:10.5414/VDX0922
- [57] Biesalski H-K, Bischoff SC, Pirlich M, Weimann A, Hrsg. Ernährungsmedizin. Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer. 5. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2018
- [58] Decker GA, Swain JM, Crowell MD et al. Gastrointestinal and nutritional complications after bariatric surgery. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2571-80. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01421.x
- [59] Bal BS, Finelli FC, Shope TR et al. Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 544–556. doi:10.1038/nrendo.2012.48
- [60] Braun J, Müller-Wieland D, Altiok E, Bätge B, Böll B, Hrsg. Basislehrbuch Innere Medizin. 6. Aufl. München: Elsevier; 2018
- [61] Meier C, Christ E, Vavanikunel, J. Primärer und sekundärer Hyperparathyreoidismus. In: der informierte arzt, 9/2017, S. 18-21. Im Internet: https://www.tellmed.ch/tellmed/Fachliteratur/medinfo_Journals/der_informierte_rzt/Der_informierte_rzt_Nr_9_2017.php
- [62] Tardio V, Blais J-P, Julien A-S et al. Serum Parathyroid Hormone and 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Before and After Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg* 2018; 28: 1886–1894. doi:10.1007/s11695-017-3101-z
- [63] Higgins JPT, Green S, eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series. Wiley Cochrane Series. New York, NY: Wiley, J; 2008
- [64] Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N. Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2000

- [65] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses. The PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1006–1012. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.06.005
- [66] Greenhalgh T. Einführung in die Evidence-based Medicine. Kritische Beurteilung klinischer Studien als Basis einer rationalen Medizin. 2. Aufl. Bern: Huber; 2003
- [67] Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Systematische Übersichten und Meta-Analysen. Ein Handbuch für Ärzte in Klinik und Praxis sowie Experten im Gesundheitswesen. Berlin, Heidelberg: Springer; 2004
- [68] Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford. Im Internet: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>; Stand: 03.08.2021
- [69] Thomas BH. Quality Assessment tool for Quantitative Studies. Effective Public Health Practice Project (EPHPP). Im Internet: <https://merst.ca/ephpp/>; Stand: 16.09.2021
- [70] Thomas BH, Ciliska D, Dobbins M et al. A process for systematically reviewing the literature. Providing the research evidence for public health nursing interventions. *Worldviews Evid Based Nurs* 2004; 1: 176–184. doi:10.1111/j.1524-475X.2004.04006.x
- [71] Stier-Jarmer M, Throner V, Kirschneck M, Frisch D, Schuh A. Effekte der Kneipp-Therapie. Ein systematischer Review der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse (2000-2019). Switzerland; 2021
- [72] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177–188. doi:10.1016/0197-2456(86)90046-2
- [73] Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to meta-analysis. Chichester: Wiley; 2010
- [74] Ressing M, Blettner M, Klug SJ. Systematic literature reviews and meta-analyses. Part 6 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 456–463. doi:10.3238/arztebl.2009.0456
- [75] Lewis S, Clarke M. Forest plots. Trying to see the wood and the trees. *BMJ* 2001; 322: 1479–1480. doi:10.1136/bmj.322.7300.1479
- [76] Littell JH, Corcoran J, Pillai VK. Systematic reviews and meta-analysis. Oxford, New York: Oxford University Press; 2008
- [77] Avgerinos DV, Leitman IM, Martinez RE et al. Evaluation of markers for calcium homeostasis in a population of obese adults undergoing gastric bypass operations. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 294–297. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.02.078
- [78] Coupaye M, Breuil MC, Riviere P et al. Serum vitamin D increases with weight loss in obese subjects 6 months after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2013; 23: 486–493. doi:10.1007/s11695-012-0813-y

- [79] Mahdy T, Atia S, Farid M et al. Effect of Roux-en Y gastric bypass on bone metabolism in patients with morbid obesity. Mansoura experiences. *Obes Surg* 2008; 18: 1526–1531. doi:10.1007/s11695-008-9653-1
- [80] Balsa JA, Botella-Carretero JI, Peromingo R et al. Role of calcium malabsorption in the development of secondary hyperparathyroidism after biliopancreatic diversion. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 845–850. doi:10.1007/BF03346429
- [81] Tsiftsis DDA, Mylonas P, Mead N et al. Bone mass decreases in morbidly obese women after long limb-biliopancreatic diversion and marked weight loss without secondary hyperparathyroidism. A physiological adaptation to weight loss? *Obes Surg* 2009; 19: 1497–1503. doi:10.1007/s11695-009-9938-z
- [82] Jin J, Stellato TA, Hallowell PT et al. Utilization of preoperative patient factors to predict postoperative vitamin D deficiency for patients undergoing gastric bypass. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1052–1057. doi:10.1007/s11605-009-0847-1
- [83] Sinha N, Shieh A, Stein EM et al. Increased PTH and 1.25(OH)(2)D levels associated with increased markers of bone turnover following bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 2388–2393. doi:10.1038/oby.2011.133
- [84] Vix M, Liu K-H, Diana M et al. Impact of Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy on vitamin D metabolism. Short-term results from a prospective randomized clinical trial. *Surg Endosc* 2014; 28: 821–826. doi:10.1007/s00464-013-3276-x
- [85] Pugnale N, Giusti V, Suter M et al. Bone metabolism and risk of secondary hyperparathyroidism 12 months after gastric banding in obese pre-menopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 110–116. doi:10.1038/sj.ijo.0802177
- [86] Lozano O, Garcia-Diaz JD, Cancer E et al. Phosphocalcic metabolism after biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2007; 17: 642–648. doi:10.1007/s11695-007-9108-0
- [87] Giusti V, Gasteyger C, Suter M et al. Gastric banding induces negative bone remodelling in the absence of secondary hyperparathyroidism. Potential role of serum C telopeptides for follow-up. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 1429–1435. doi:10.1038/sj.ijo.0803040
- [88] Sterne JA, Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis. Power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 1119–1129. doi:10.1016/s0895-4356(00)00242-0
- [89] Golzarand M, Toolabi K, Farid R. The bariatric surgery and weight losing. A meta-analysis in the long- and very long-term effects of laparoscopic adjustable gastric banding, laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy on weight loss in adults. *Surg Endosc* 2017; 31: 4331–4345. doi:10.1007/s00464-017-5505-1

- [90] Zahouani A, Boulier A, Hespel JP. Short- and long-term evolution of body composition in 1389 obese outpatients following a very low calorie diet (Pro'gram18 VLCD). *Acta Diabetol* 2003; 40 Suppl 1: S149-50. doi:10.1007/s00592-003-0050-x
- [91] Koschack J. Weder heiliger Gral noch Teufelswerk. Eine methodenkritische Bewertung der Meta-Analyse. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 2465–2468. doi:10.1055/s-0029-1243030
- [92] Tian Z, Fan X-T, Li S-Z et al. Changes in Bone Metabolism After Sleeve Gastrectomy Versus Gastric Bypass. A Meta-Analysis. *Obes Surg* 2020; 30: 77–86. doi:10.1007/s11695-019-04119-5
- [93] Goldner WS, Stoner JA, Thompson J et al. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients. A comparison with non-obese controls. *Obes Surg* 2008; 18: 145–150. doi:10.1007/s11695-007-9315-8
- [94] Samuel L, Borrell LN. The effect of body mass index on optimal vitamin D status in U.S. adults. The National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006. *Ann Epidemiol* 2013; 23: 409–414. doi:10.1016/j.annepidem.2013.05.011
- [95] Jaruvongvanich V, Vantanasiri K, Upala S, Ungprasert P. Changes in bone mineral density and bone metabolism after sleeve gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2019 Aug;15(8):1252-1260. doi: 10.1016/j.soard.2019.06.006
- [96] Damms-Machado A, Weser G, Bischoff SC. Micronutrient deficiency in obese subjects undergoing low calorie diet. *Nutr J* 2012; 11: 34. doi:10.1186/1475-2891-11-34
- [97] Agarwal S, Reider C, Brooks JR et al. Comparison of prevalence of inadequate nutrient intake based on body weight status of adults in the United States. An analysis of NHANES 2001-2008. *J Am Coll Nutr* 2015; 34: 126–134. doi:10.1080/07315724.2014.901196
- [98] Ernst B, Thurnheer M, Schmid SM et al. Evidence for the necessity to systematically assess micronutrient status prior to bariatric surgery. *Obes Surg* 2009; 19: 66–73. doi:10.1007/s11695-008-9545-4
- [99] Aasheim ET, Hofso D, Hjelmessaeth J et al. Vitamin status in morbidly obese patients. A cross-sectional study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 362–369. doi:10.1093/ajcn/87.2.362
- [100] Churuangsuk C, Griffiths D, Lean MEJ, Combet E. Impacts of carbohydrate-restricted diets on micronutrient intakes and status: A systematic review. *Obes Rev.* 2019 Aug;20(8):1132-1147. doi: 10.1111/obr.12857

7 Anhang

Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool for Quantitative Studies
(EPHPP-QAT)

QUALITY ASSESSMENT TOOL FOR QUANTITATIVE STUDIES

COMPONENT RATINGS

A) SELECTION BIAS

(Q1) Are the individuals selected to participate in the study likely to be representative of the target population?

- 1 Very likely
- 2 Somewhat likely
- 3 Not likely
- 4 Can't tell

(Q2) What percentage of selected individuals agreed to participate?

- 1 80 - 100% agreement
- 2 60 – 79% agreement
- 3 less than 60% agreement
- 4 Not applicable
- 5 Can't tell

Rate this section	Strong	Moderate	Weak
See dictionary	1	2	3

B) STUDY DESIGN

Indicate the study design

- 1 Randomized controlled trial
- 2 Controlled clinical trial
- 3 Cohort analytic (two group pre + post)
- 4 Case-control
- 5 Cohort (one group pre + post (before and after))
- 6 Interrupted time series
- 7 Other specify _____
- 8 Can't tell

Was the study described as randomized? If NO, go to Component C.

No Yes

If Yes, was the method of randomization described? (See dictionary)

No Yes

If Yes, was the method appropriate? (See dictionary)

No Yes

Rate this section	Strong	Moderate	Weak
See dictionary	1	2	3

C) CONFOUNDERS

(Q1) Were there important differences between groups prior to the intervention?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

The following are examples of confounders:

- 1 Race
- 2 Sex
- 3 Marital status/family
- 4 Age
- 5 SES (income or class)
- 6 Education
- 7 Health status
- 8 Pre-intervention score on outcome measure

(Q2) If yes, indicate the percentage of relevant confounders that were controlled (either in the design (e.g. stratification, matching) or analysis)?

- 1 80 – 100% (most)
- 2 60 – 79% (some)
- 3 Less than 60% (few or none)
- 4 Can't Tell

Rate this section	Strong	Moderate	Weak
See dictionary	1	2	3

D) BLINDING

(Q1) Was (were) the outcome assessor(s) aware of the intervention or exposure status of participants?

1 Yes

2 No

3 Can't tell

(Q2) Were the study participants aware of the research question?

1 Yes

2 No

3 Can't tell

Rate this section	Strong	Moderate	Weak
See dictionary	1	2	3

E) DATA COLLECTION METHODS

(Q1) Were data collection tools shown to be valid?

1 Yes

2 No

3 Can't tell

(Q2) Were data collection tools shown to be reliable?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

Rate this section	Strong	Moderate	Weak
See dictionary	1	2	3

F) WITHDRAWALS AND DROP-OUTS

(Q1) Were withdrawals and drop-outs reported in terms of numbers and/or reasons per group?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell
- 4 Not Applicable (i.e. one time surveys or interviews)

(Q2) Indicate the percentage of participants completing the study. (If the percentage differs by groups, record the lowest).

- 1 80 -100%
- 2 60 - 79%
- 3 less than 60%
- 4 Can't tell
- 5 Not Applicable (i.e. Retrospective case-control)

Rate this section	Strong	Moderate	Weak
See dictionary	1	2	3 Not Applicable

G) INTERVENTION INTEGRITY

(Q1) What percentage of participants received the allocated intervention or exposure of interest?

- 1 80 -100%
- 2 60 - 79%
- 3 less than 60%
- 4 Can't tell

(Q2) Was the consistency of the intervention measured?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

(Q3) Is it likely that subjects received an unintended intervention (contamination or co-intervention) that may influence the results?

- 4 Yes
- 5 No
- 6 Can't tell

H) ANALYSES

(Q1) Indicate the unit of allocation (circle one)

community organization/institution practice/office individual

(Q2) Indicate the unit of analysis (circle one)

community organization/institution practice/office individual

(Q3) Are the statistical methods appropriate for the study design?

1 Yes

2 No

3 Can't tell

(Q4) Is the analysis performed by intervention allocation status (i.e. intention to treat) rather than the actual intervention received?

1 Yes

2 No

3 Can't tell

GLOBAL RATING

COMPONENT RATINGS

Please transcribe the information from the gray boxes on pages 1-4 onto this page. See dictionary on how to rate this section.

A	SELECTION BIAS	STRONG	MODERATE	WEAK
	1	1	2	3
B	STUDY DESIGN	STRONG	MODERATE	WEAK
	1	1	2	3
C	CONFOUNDERS	STRONG	MODERATE	WEAK
	1	1	2	3
D	BLINDING	STRONG	MODERATE	WEAK
	1	1	2	3
E	DATA COLLECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
	1	1	2	3

F	WITHDRAWALS AND DROPOUTS	STRONG	MODERATE	WEAK
	1	1	2	3 Not Applicable

GLOBAL RATING FOR THIS PAPER (circle one):

- 1 STRONG (no WEAK ratings)
- 2 MODERATE (one WEAK rating)
- 3 WEAK (two or more WEAK ratings)

With both reviewers discussing the ratings:

Is there a discrepancy between the two reviewers with respect to the component (A-F) ratings?

No Yes

If yes, indicate the reason for the discrepancy

- 1 Oversight
- 2 Differences in interpretation of criteria
- 3 Differences in interpretation of study

Final decision of both reviewers (circle one): 1 STRONG

2 MODERATE

3 WEAK

8 Danksagung

Für die Anfertigung der Arbeit möchte ich mich an dieser Stelle an allen beteiligten Personen herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Matthias Laudes für die Bereitstellung des interessanten Themas und die hilfreichen Anregungen, Motivation und die Betreuung meiner Promotionsarbeit.

Mein weiterer Dank gilt Frau Dr. Kristina Schlicht vom Institut für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährungsmedizin der Universität zu Kiel, für Ihre Beratung bei der statistischen Auswertung der retrospektive Datenanalyse meiner Forschung. Auch alle Mitglieder des Teams der Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährungsmedizin möchte ich mich bedanken. Mein Dank gilt besonders an Prof. Dr. med. Dominik Schulte, Kathrin Türk, Anna Katharina Seoudy.

Für die Hilfe bei der Literaturrecherche möchte ich mich bei Herrn Weiner aus der medizinischen Bibliothek der Universität zu Kiel bedanken. Ebenfalls möchte ich mich bei Dr. Voss für seine Unterstützung bei statischen Fragen und der Auswertung der Metaanalyse sowie bei Heike für die Korrekturlesen meiner Arbeit.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Mann und meinen Eltern bedanken, die stets ein offenes Ohr für mich hatten, mich motiviert und bei jeder Entscheidung meines Lebens zur Seite standen.

9 Veröffentlichungen

Die vorliegende Arbeit wurde als Poster auf dem 65. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 03/2022, [digital] Baden Baden veröffentlicht.

Titel „Systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse zur Kalzium-, Vitamin D- und Parathormon-Status vor sowie nach tagesklinischer Adipositasstherapie im Vergleich zu bariatrischen Operationen“

Dhifa Witt ^{1,2}, Dominik Schulte ^{1,2}, Kristina Schlicht ¹, Kathrin Türk ¹, Anna Katharina Seoudy ^{1,2}, Matthias Laudes ^{1,2}

